

мацевтичної науки і практики: Збірник наукових статей. – Запоріжжя: Видавництво ЗДМУ, 2003. – Випуск X. – С. 30-32.

6. Державна Фармакопея України. – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 36-41, 56-67, 169-290.

7. Державна Фармакопея України. – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – С. 187-214.

8. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – Харьков: Торсинг, 1998. – Т. 1. – С. 449-450.

9. Пат. 69764 А. Україна, МКИ⁷ G 01 N 21/78. Спосіб кількісного визначення кальцію добезилату: Пат. 69764 А. Україна, МКИ⁷ G 01 N 21/78 / С.О. Васюк. – № 20031210865; Заявл. 01.12.2003; Опубл. 15.09.2004. Бюл. № 9. – 2 с.

10. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, Н.В. Денисенко, Ю.В. Подпужников // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 1-15.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЛЬЦИЯ ДОБЕЗИЛАТА

О.О. Тарханова, С.О. Васюк

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: предложен способ количественного определения кальция добезилата в таблетках, основанный на взаимодействии с п-нитротетразолием фиолетовым. Проведена стандартная процедура валидации разработанной методики.

Ключевые слова: спектрофотометрическое определение, кальций добезилат.

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF CALCIUM DOBESYLATE

O.O. Tarkhanova, S.O. Vasyuk

Zaporizhyan State Medical University

Summary: method of quantitative spectrophotometric determination of calcium dobessylate in tablets is worked out. This method is based on the reaction of a preparation with p-nitrotetrazolum violet. The standard procedure of validation for methods has been carried out.

Key words: spectrophotometric determination, calcium dobessylate.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І.М. Кліщем

УДК 615.281/282.312.1.07

ПРОТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРОДУКТІВ РЕАКЦІЇ ХЛОР-, БРОМ- І ТІОЦІАНОАРИЛЮВАННЯ 2-МЕТИЛ-3-ХЛОРПРОПЕНУ

©**С.І. Климнюк, Б.Д. Грищук, П.М. Горбовий, Г.М. Тулайдан, О.В. Покришко**

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка*

Резюме: синтезовано 2-хлор(бром,тіоціанато)-1-арил-2-метил-3-хлорпропани та вивчені їх протимікробні властивості. Найбільш ефективними у плані вивчення хіміотерапевтичної активності є 2-хлор-1-феніл- і 2-бром-1-п-метилфеніл(-1-п-метоксифеніл)-2-метил-3-хлорпропани.

Ключові слова: протимікробні властивості, синтез, реакція.

Вступ. Раніше реакцією аніонарилювання [1] одержано різні функціалізовані похідні ненаси-

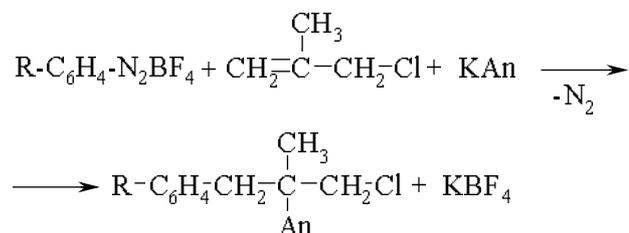
чених сполук, які є біологічно активними речовинами [2]. Серед них, перш за все, значний

інтерес мають похідні алілу, які володіють ефективними протимікробними та протигрибковими властивостями [3].

Особливий інтерес в цьому плані представляють 2-хлор(бром,тіоціанато)-1-арил-2-метил-3-хлорпропани [4, 5].

Методи дослідження. Нами встановлено, що тетрафлуороборати арилдіазонію енер-

гійно взаємодіють з 2-метил-3-хлорпропеном у водно-ацетоновому середовищі (1:4) у присутності хлориду (броміду, роданіду) калію із виділенням азоту діазогрупи та приєднанням арильної групи та аніону за місцем розриву кратного зв'язку відповідно до утворення 2-хлор(бром,тіоціанато)-1-арил-2-метил-3-хлорпропанів



An=Cl, R=H (I), R=n-CH₃ (II), R=n-CH₃O (III); An=Br, R=H (IV), R=n-CH₃ (V), R=n-CH₃O (VI); An=SCN, R=H (VII), R=n-CH₃ (VIII), R=n-CH₃O (IX).

Тіоціанатоарилування проходить при температурі -10 – -15 °С, бромарилування -10 – -20 °С, а хлорарилування -20 – -25 °С.

Необхідною умовою проходження реакції є наявність каталізатора – солей міді. Знайдено оптимальне співвідношення сіль діазонію: ненасичена сполука: каталізатор: аніоноідний реагент, що складає 1:1,2:0,15:1. Виходи 2-хлор(бром, тіоціанато)-1-арил-2-метил-3-хлорпропанів складають 57-75 %. Побічним процесом до основної реакції є утворення продуктів реакції Зандмейера – хлор-, бром- і суміші тіоціанато- та ізотіоціанатоаренів у кількості 10-25 % в перерахунку на сіль діазонію.

Продукти аніонарилування 2-метил-3-хлорпропену є жовтими маслами. Необхідно відзначити, що нагрівання одержаних тіоціанатів VII-IX не приводить до їх ізомеризації в ізотіоціанати.

Будову одержаних 2-хлор(бром,тіоціанато)-1-арил-2-метил-3-хлорпропанів підтверджено даними ІЧ- та ЯМР¹H-спектроскопії. В ІЧ-спектрах сполук VII-IX тіоціанатна група проявляється вузькою смугою поглинання в області 2140-2160 см⁻¹.

Сигнали протонів ароматичних ядер 2-хлор(бром,тіоціанато)-1-арил-2-метил-3-хлорпропанів проявились мультиплетом в області 7,13-7,37 і 6,73-7,26 м.д. Протони метильної групи, що знаходяться у карбоновому ланцюгу, дають синглет в області 1.59-1,85 м.д. Сигнали протонів метиленових груп, зв'язаних з атомом хлору і ароматичними ядрами, проявились, відповідно, дублетами в областях 3,54 –3,74 і 3,04-3,16 м.д.

Результати й обговорення. ІЧ-спектри рідких плівок речовин I-IX знято на приладі ІКС-29 (Росія). Спектри ЯМР¹H записано в ДМСО-D₆ на приладі Bruker з робочою частотою 300 МГц. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254, елю-

ент: етанол-ацетон (4:1). Знайдені величини елементних аналізів відповідають обчисленим.

2,3-дихлор-1-феніл-2-метилпропан (I). До 0,12 моль 2-метил-3-хлорпропену, 0,015 моль хлориду міді (II), 0,125 моль хлориду калію в 160 мл водно-ацетонового (1:4) розчину додавали протягом 40 хв. 0,1 моль тетрафлуороборату фенілдіазонію. Азот виділявся при температурі 20-25 °С протягом 6 год. Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляють 200 мл діетилового етеру, витяжки промивають водою і сушать CaCl₂. Після упарювання етеру і перегонки у вакуумі залишку отримують 1,9 г (17 %) хлорбензолу і 15,2 г (75 %) сполуки I. Аналогічно отримали сполуки II і III.

2-бром-1-феніл-2-метил-3-хлорпропан (IV). До 0,12 моль 2-метил-3-хлорпропену, 0,015 моль броміду міді (I), 0,125 моль броміду калію в 160 мл водно-ацетонового (1:4) розчину додавали протягом 60 хв 0,1 моль тетрафлуороборату фенілдіазонію. Азот виділявся при температурі 15-20 °С протягом 4 год. Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляють 200 мл діетилового етеру, витяжки промивають водою і сушать CaCl₂. Після упарювання етеру і перегонки у вакуумі залишку отримують 2,98 г (19 %) бромбензолу і 17,1 г (69 %) сполуки IV.

Аналогічно отримали сполуки V і VI.

2-тіоціанато-1-феніл-2-метил-3-хлорпропан (VII). 0,12 моль 2-метил-3-хлорпропену, 0,015 Cu(BF₄)₂ · H₂O, 0,125 моль роданіду калію у 160 мл водно-ацетонового (1:4) розчину охолодили до -10 °С. Далі до цієї суміші додавали протягом 40 хв 0,1 моль тетрафлуороборату фенілдіазонію. Азот виділявся при температурі -10 – -14 °С протягом 3 год. Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляють 200 мл діетилового етеру, витяжки промивають

водою і сушать CaCl_2 . Після упарювання етеру і перегонки у вакуумі залишку отримують 2,84 г (21 %) суміші фенілізотіоціанату та фенілтіоціанату, а також 15,34 г (68 %) сполуки VII.

Аналогічно отримали сполуки VIII і IX. Характеристики синтезованих сполук I-IX наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Характеристика 2-хлор(бром,тіоціанато)-2-метил-1-арил-3-хлорпропанів

№ за/п	Вихід, %	Т. кип., °C (1мм рт. ст.)	d_4^{20}	n_D^{20}	Брутто - формула	Спектр ПМР д, м.д
I	75	80-82	1.1450	1.5370	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2$	7.28 – 7.21 м (5H, C_6H_5); 3.56 д (2H, CH_2Cl); 3.10 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 1.65 с (3H, CH_3).
II	72	84-86	1.3494	1.5540	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2$	7.14 – 7.02 м (4H, C_6H_4); 3.55 д (2H, CH_2Cl); 3.06 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 2.32 с (3H, <i>n</i> - CH_3); 1.64 с (3H, CH_3).
III	73	98-100	1.1809	1.5406	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}$	7.18 – 6.73 м (4H, C_6H_4); 3.75 с (3H, <i>n</i> - CH_3O); 3.54 д (2H, CH_2Cl); 3.04 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 1.63 с (3H, CH_3).
IV	69	106-108	1.3405	1.5350	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrCl}$	7.33-7.21 м (5H, C_6H_5); 3.72 д (2H, CH_2Cl); 3.16 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 1.84 (3H, CH_3).
V	65	108-110	1.2846	1.5340	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrCl}$	7.19-7.03 м (4H, C_6H_4); 3.73 д (2H, CH_2Cl); 3.14 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 2.33 (3H, <i>n</i> - CH_3); 1.85 с (3H, CH_3).
VI	64	110-112	1.3379	1.5390	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrClO}$	7.25-6.78 м (4H, C_6H_4); 3.77 с (3H, <i>n</i> - CH_3O); 3.73 д (2H, CH_2Cl); 3.13 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 1.85 с (3H, CH_3).
VII	68	132-134	1.1860	1.5647	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNS}$	1.61 с (3H, CCH_3); 3.16 с (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 3.75 с (2H, CH_2Cl); 7.4 – 7.3 м (5H, C_6H_5).
VIII	63	142-148	1.1740	1.5654	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNS}$	1.70 с (3H, CCH_3); 2.35 с (3H, <i>n</i> - CH_3); 3.08 с (2H, CH_2Ar); 3.70 с (2H, CH_2Cl); 7.09 с (4H, C_6H_4).
IX	57	154-161	1.2021	1.5548	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNOS}$	1.66 с (3H, CCH_3); 3.26 с (2H, CH_2Ar); 3.64 с (2H, CH_2Cl); 3.78 с (3H, <i>n</i> - CH_3O); 6.96 к (4H, C_6H_4).

Експериментальна біологічна частина

Протимікробну активність синтезованих сполук визначали методом дифузії в агар (метод “криниць”) відносно 5 музейних штамів *Staphylococcus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653.

Досліджувані речовини розводили у співвідношенні 1:10, використовуючи диметилформамід. Підбирали однакового розміру чашки Петрі, поміщали їх на горизонтальну поверхню (відрегульовані по ватерпасу), наливали 10 мл незараженого “голодного” агару. Після застигання цього шару на нього поміщали стерильні циліндри із скла (висота 10 мм, внутрішній діаметр 6 мм) і заливали їх “зараженим” агаром у кількості 15 мл. Для цього розтоплений і охолоджений агар додавали до агарового змиву добової культури тест-мікроорганізмів. Густоту суспензії визначали за стандартом помутніння № 5 з подальшим розведенням до потрібної кількості мікробних клітин в 1 мл. Після застигання другого шару агару циліндри виймали і в одержані лунки вносили досліджувані речовини. В кожну лунку поміщали 0,3 мл досліджува-

ного препарату. В одній чашці Петрі досліджували активність чотирьох-п'яти різних зразків. Посіви інкубували при оптимальній температурі протягом 48 год. Потім враховували результати за наявністю зон затримки росту тест-мікроба, що спостерігалися навколо лунок. Високочутливими до хімічної речовини вважали мікроорганізми, що дають зони затримки росту більше 25 мм, чутливими – 15-25 мм, малочутливими – 11-15 мм. В ролі контролю використовували еквівалентну кількість диметилформаміду.

Кожний дослід повторювали десятикратно. Результати оброблені за методом варіаційної статистики з використанням значення медіани (Me).

Як показали проведені експерименти (табл. 2), синтезовані речовини слабо пригнічували ріст грамположитивних бактерій. Золотисті стафілококи були малочутливими тільки до речовин IV і IX, бацили – до V і VII. Більшість досліджуваних речовин проявила антимікробну дію відносно кишкових паличок, окрім речовин IV і VI. Культура *E. coli* чутлива до речовин I, V, VII, VIII і малочутлива до II, III, IX. Ріст синьогнійних паличок пригнічували тільки речовини VI і VII. *P. Aeruginosa* була малочутлива до них. Поло-

Таблиця 2. Зони затримки росту тест-мікроорганізмів (мм)

№ сполуки	Тест-мікроорганізми				
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
I	0	8	22	0	16
II	0	0	12	0	12
III	0	10	14	0	8
IV	12	8	0	0	8
V	0	12	20	0	14
VI	8	0	8	14	16
VII	0	12	16	14	8
VIII	0	0	16	0	8
IX	12	0	12	0	14
Розчинник	0	0	8	0	0

вина із досліджуваних сполук була ефективною проти дріжджових грибів роду *Candida*. *C. Albicans*, малочутливою до речовин II, V, IX і чутливою до I, VI.

Висновки. Таким чином, синтезовані препарати мали неоднакову пригнічувальну активність відносно мікроорганізмів і дріжджових грибів *Candida*. Вони не володіли здатністю затримувати ріст грампозитивних бактерій – *S. aureus* і *B. subtilis*. Слабоефективними відносно синьогнійних паличок виявились 2-бром-1-феніл-2-метил-3-хлорпропан (VI) і 2-тіоціанато-1-феніл-2-метил-3-хлорпропан (VII). Інші речовини не володіли протимікробною активністю відносно цих штамів.

Проте хлоровмісна речовина I володіла вираженою здатністю затримувати ріст *E. coli* і *C. albicans*. Сполука V також мала достатньо сильну протимікробну активність відносно штамів *E. coli*. Бромовмісна речовина VI була достатньо ефективною відносно штамів *C. albicans*, а VIII – *E. coli*.

Додаткове введення у вуглецевий ланцюг атомів хлору, брому або тіоціанатної групи приводить до того, що синтезовані сполуки проявляють вибіркочку протимікробну активність. Виходячи із проведених експериментів, можна рекомендувати більш поглиблене вивчення спектра протимікробної активності речовин I, V, VI, VIII з метою створення нових хіміотерапевтичних препаратів.

Література

1. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Барановський В.С. // Тез. докл. VI Росийской конф. "Механизмы каталитических реакций". – М., 2002. – № 2. – С. 105.
2. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Барановский В.С. и др. // Тез. докл. Международ. науч.-практ. конф. "Новые технологии получения и применения биологически активных веществ". – Алушта, 2002. – С. 19.

3. Гришук Б.Д., Проданчук Н.Г., Синченко В.Г. и др. // Хим.-фарм. журн. – 1994. – № 9. – С. 39-41.

4. Гришук Б.Д., Горбовой П.М., Ганущак Н.И. и др. // Журн. общ. химии. – 1993. – № 63. – С. 1655-1658.

5. Горбовий П.М., Тулайдан Г.М., Гришук Б.Д. // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету. Серія: Хімія. – 2006. – № 10. – С. 3-7.

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ ХЛОР-, БРОМ- И ТИОЦИАНАТОАРИЛИРОВАНИЯ 2-МЕТИЛ-3-ХЛОРПРОПАНА

С.И. Климнюк, Б.Д. Гришук, П.М. Горбовый, Г.М. Тулайдан, О.В. Покришко

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
Тернопольский национальный педагогический университет имени В. Гнатюка*

Резюме: синтезировано 2-хлор(бром, тиоцианато)-1-арил-2-метил-3-хлорпропаны и изучены их противомикробные свойства. Наиболее эффективными в плане изучения антибактериальной активности является 2-хлор-1-фенил- и 2-бром-1-п-метилфенил(-1-п-метоксифенил)-2 метил-3-хлорпропаны.

Ключевые слова: противомикробные свойства, синтез, реакция.

ANTIMICROBIC PROPERTIES OF PRODUCTS OF REACTION CHLOR-, BROM-, AND THIOCYANATE ARYLATION OF 2-METHYL-3-CHLOROPROPANE

S.I. Klymnyuk, B.D. Hryshchuk, P.M. Horbovy, H.M. Tulaydan, O.V. Pokryshko

Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevsky

Ternopil National Pedagogical University named after V. Hnatyuk

Summary: the antimicrobial properties of 2-chlor (brom, thiocyanato)-1-aryl-2-methyl-3-chloropropanes were investigated. The most effective in the aspect of study of chemotherapeutic activity are 2-chloro-1-phenyl- and 2-bromo-1-p-methylphenyl-(1-p-methoxyphenyl)-2 methyl-3-chloropropanes.

Key words: antimicrobial properties, synthesis, reaction.