

ОРГАНИКАЛЫҚ ХИМИЯ

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.37:632.954

Н.У.Алиев, З.Б.Алламбергенова

Казахский национальный технический университет им. К.И.Сатпаева, Алматы

N-ФЕНИЛТИОКАРБАМАТЫ ДИАЛКИЛ- И ДИАРИЛАМИНОАЦЕТИЛЕНОВЫХ СПИРТОВ И ИХ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Аминоацетилен спирттерінің 11 жаңа фенилтиокарбаматтары синтезделіп, олардың кейбір сипаттамалары анықталып, Bacillus subtilis, Botrytis cinerea, Echerchia coli, Erwinia caratovorum, Candida albicans, Fusarium solani, Helminthosporium сияқты микроорганизмдерге қарсы биологиялық қасиеттері анықталған. Аталмыш тиокарбаматтар өте төмен концентрацияда көрсетілген микроорганизмдерге қарсы кейбірін жоя, ал кейбірдінің өсуін ұзақ уақытқа тоқтата әсер ететіндігі көрсетілген.

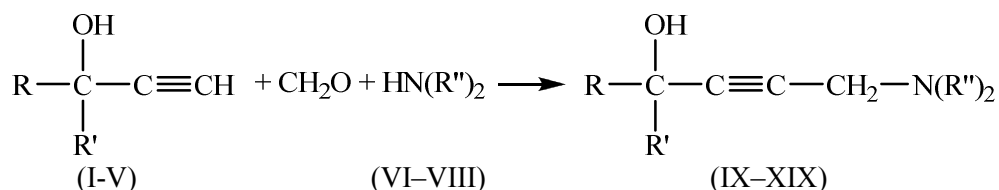
Eleven fenythiocarbamates of amino acetylene spirites are synthesized and some characteristics are given to them. Biological activity against such micro-organisms as: Bacillus subtilis; Botrytis cinerea, Echerchia coli, Erwinia caratovorum, Candida albicans, Fusarium solani, Helminthosporium is analyzed. It's also established that these fenythiocarbamates of amino acetylene spirites possess of high microbiological activity against these microorganisms

В настоящее время производные тио- и дитиокарбаминовой кислот достаточно широко используются в практике сельского хозяйства в качестве протравителей семян и контактных фунгицидов. Например, к началу XXI в. в США на долю тио- и дитиокарбаматов (манеб, манеб-цинеб и др.) приходилось около 60 % от всех применяемых фунгицидов [1–3].

Однако до сегодняшнего дня сведений об антимикробных свойствах данного класса сложноэфирных производных весьма мало, хотя они являются полифункциональными соединениями и содержат несколько потенциально активных в плане микробиологической активности функциональных групп, таких как активная ацетиленовая связь из-за индуктивных эффектов метильных групп, расположенных в α - и β -положениях, и третичная аминная группа с неподеленной электронной парой могут придать подобным соединениям новые полезные свойства.

В продолжение наших работ [4, 5] по получению тиокарбаматов аминокетиленовых спиртов нами синтезированы новые их гомологи и изучена микробиологическая антагонистическая активность ранее известных и вновь созданных N-фенилтиокарбаматов аминокетиленовых алкоголей гомологического ряда, что может дать ценные сведения по установлению взаимосвязи «состав-микробиологическая активность».

Аминоацетиленовые спирты были синтезированы по известной реакции Манниха [6] с довольно хорошими выходами:



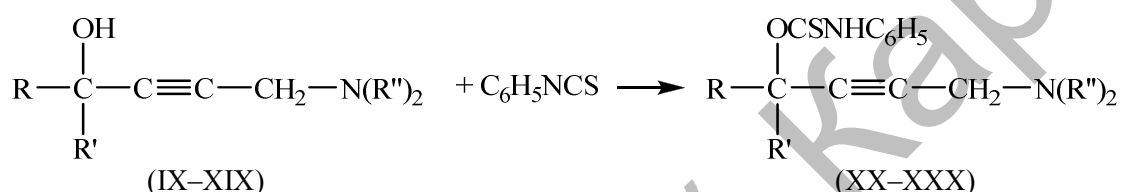
где:

R = R' = R'' = CH₃ (I; VI) — гидрохлорид (IX)R = C₂H₅; R' = R'' = CH₃ (II; VI) — гидрохлорид (X)

| | |
|---|---------|
| $R = C_3H_7; R' = R'' = CH_3$ (III; VI) — гидрохлорид | (XI) |
| $R = C_4H_9; R' = R'' = CH_3$ (IV; VI) — гидрохлорид | (XII) |
| $R = R' = CH_3; R'' = C_2H_5$ (I; VII) | (XIII) |
| $R = R'' = C_2H_5; R' = CH_3$ (II; VII) | (XIV) |
| $R = R' = CH_3; R'' = C_6H_5$ (I; VIII) | (XV) |
| $R = C_2H_5; R' = CH_3; R'' = C_6H_5$ (I; VIII) | (XVI) |
| R и $R' = (-CH_2-)_5; R'' = CH_3$ (V; VI) — гидрохлорид | (XVII) |
| R и $R' = (-CH_2-)_5; R'' = C_2H_5$ (V; VII) | (XVIII) |
| R и $R' = (-CH_2-)_5; R'' = C_6H_5$ (V; VIII) | (XIX) |

Аминоацетиленовые спирты на основе ацетиленовых спиртов и диметиламина получены в виде гидрохлоридов, поскольку использовали гидрохлоридную соль последнего.

Продолжая исследования по синтезу и изучению потенциально физиологически и биологически активных соединений, на основе указанных ацетиленовых аминоспиртов мы получили новые N-фенилтиокарбаматы по следующей схеме:



где

| | |
|---|----------|
| $R = R' = R'' = CH_3$ — гидрохлорид | (XX) |
| $R = C_2H_5; R' = R'' = CH_3$ — гидрохлорид | (XXI) |
| $R = C_3H_7; R' = R'' = CH_3$ — гидрохлорид | (XXII) |
| $R = C_4H_9; R' = R'' = CH_3$ — гидрохлорид | (XXIII) |
| $R = R' = CH_3; R'' = C_2H_5$ | (XXIV) |
| $R = R'' = C_2H_5; R' = CH_3$ | (XXV) |
| $R = R' = CH_3; R'' = C_6H_5$ | (XXVI) |
| $R = C_2H_5; R' = CH_3; R'' = C_6H_5$ | (XXVII) |
| R и $R' = (-CH_2-)_5; R'' = CH_3$ — гидрохлорид | (XXVIII) |
| R и $R' = (-CH_2-)_5; R'' = C_2H_5$ | (XXIX) |
| R и $R' = (-CH_2-)_5; R'' = C_6H_5$ | (XXX) |

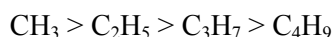
Синтез фенилтиокарбаматных производных аминоспиртов ацетиленового ряда проводили по общему методу следующим образом. Смесь 0,01 моль ацетиленового аминоспирта и 0,01 моль фенилизотиоцианата в 40 мл абсолютизированного бензола нагревали при 85–90 °С в течение 5 часов. Затем из реакционной смеси бензол был отогнан, остаток перекристаллизован из абсолютизированного этилового спирта.

Полученные тиокарбаматные производные аминоспиртов ацетиленового ряда представляют собой кристаллические вещества со специфическим слабым запахом, растворимые в полярных органических растворителях и их смесях с водой. Строения полученных продуктов подтверждены снятием ИК-спектров на спектрофотометре «Specord-75-IR» с применением таблеток KBr и раствора CCl_4 в области частот 4000–400 cm^{-1} и элементным анализом.

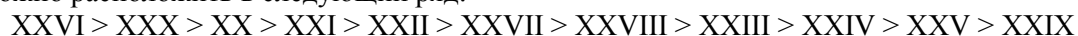
Полученные новые N-фенилтиокарбаматы аминоацетиленовых спиртов были испытаны на микробиологическую активность по известной методике [7, 8]. Испытывались концентрации растворов тиокарбаматов ацетиленовых аминоспиртов от 0,0001 до 0,5 %, которые получали методом серийных разбавлений 1 %-ного водно-спиртового раствора (этиловый спирт:вода = 1:1 по объему). В качестве объекта испытания брали бактериальные и грибные тест-культуры: *Bacillus subtilis*; *Botrytis cinerea*, *Echerchia coli*, *Erwinia caratovororum*, *Candida albicans*, *Fusarium solani* и *Helminthosporium*.

Результаты микробиологических испытаний (табл.) показали, что подавляющее большинство испытанных концентраций N-фенилтиокарбаматов аминоацетиленовых спиртов в той или иной степени проявляют микробиологическую активность. В то же время их активность в определенной степени зависит от состава как спиртового, так и аминного фрагмента, и при сочетании определенных групп соединение проявляет максимальную микробиологическую антагонистическую активность. Например, при одинаковых заместителях (метильные радикалы) у атома азота аминного фрагмента

по мере увеличения длины алкильного радикала у спиртового фрагмента антимикробная активность тиокарбамата постепенно снижается:



В целом изученных фенилтиокарбаматов аминокетиленовых спиртов по антимикробной активности можно расположить в следующий ряд:



Т а б л и ц а

Микробиологическая активность фенилтиокарбаматов аминокетиленовых спиртов

| Соединение | Тест-культуры | Концентрация препаратов, % (масс.)* | | | | |
|------------|-----------------------|-------------------------------------|-------|-------|------|------|
| | | 0,0001 | 0,001 | 0,005 | 0,01 | 0,05 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| XX | Bacillus subtilis | – | ± | + | ++ | ++ |
| | Botrytis cinerea | – | + | + | ++ | ++ |
| | Candida albicans | – | ± | + | ++ | ++ |
| | Echerchia coli | ± | ± | + | ++ | ++ |
| | Erwinia caratovororum | ± | ± | + | ++ | ++ |
| | Fusarium solani | ± | + | ++ | ++ | +++ |
| | Helminthosporium | + | ++ | ++ | +++ | +++ |
| XXI | Bacillus subtilis | – | ± | + | ++ | ++ |
| | Botrytis cinerea | – | + | + | ++ | ++ |
| | Candida albicans | – | ± | + | ++ | ++ |
| | Echerchia coli | – | ± | + | ++ | ++ |
| | Erwinia caratovororum | – | ± | + | ++ | ++ |
| | Fusarium solani | ± | + | ++ | ++ | +++ |
| | Helminthosporium | + | ++ | ++ | +++ | +++ |
| XXII | Bacillus subtilis | – | ± | + | + | ++ |
| | Botrytis cinerea | – | + | + | + | ++ |
| | Candida albicans | – | ± | + | ++ | ++ |
| | Echerchia coli | – | ± | + | ++ | ++ |
| | Erwinia caratovororum | – | ± | + | ++ | ++ |
| | Fusarium solani | ± | + | + | ++ | +++ |
| | Helminthosporium | + | ++ | ++ | +++ | +++ |
| XXIII | Bacillus subtilis | – | – | ± | + | ++ |
| | Botrytis cinerea | – | ± | + | + | ++ |
| | Candida albicans | – | – | ± | + | ++ |
| | Echerchia coli | – | ± | + | + | ++ |
| | Erwinia caratovororum | – | ± | + | ++ | ++ |
| | Fusarium solani | – | + | + | ++ | ++ |
| | Helminthosporium | + | ++ | ++ | ++ | +++ |
| XXIV | Bacillus subtilis | – | – | ± | + | ++ |
| | Botrytis cinerea | – | ± | + | + | ++ |
| | Candida albicans | – | – | ± | + | ++ |
| | Echerchia coli | – | ± | + | + | ++ |
| | Erwinia caratovororum | – | ± | + | + | ++ |
| | Fusarium solani | – | ± | + | ++ | ++ |
| | Helminthosporium | ± | ++ | ++ | ++ | +++ |
| XXV | Bacillus subtilis | – | – | ± | + | ++ |
| | Botrytis cinerea | – | ± | + | + | ++ |
| | Candida albicans | – | – | ± | + | ++ |
| | Echerchia coli | – | ± | + | + | ++ |
| | Erwinia caratovororum | – | ± | + | + | ++ |
| | Fusarium solani | – | ± | + | + | ++ |
| | Helminthosporium | ± | + | ++ | ++ | +++ |
| XXVI | Bacillus subtilis | – | ± | + | ++ | ++ |
| | Botrytis cinerea | ± | + | + | ++ | ++ |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--------|----------------------------|---|----|----|-----|-----|
| | <i>Candida albicans</i> | ± | + | + | ++ | ++ |
| | <i>Echerchia coli</i> | ± | + | ++ | ++ | ++ |
| | <i>Erwinia caratovorum</i> | ± | + | ++ | ++ | +++ |
| | <i>Fusarium solani</i> | ± | + | ++ | +++ | +++ |
| | <i>Helminthosporium</i> | + | ++ | ++ | +++ | +++ |
| XXVII | <i>Bacillus subtilis</i> | – | - | ± | + | ++ |
| | <i>Botrytis cinerea</i> | – | ± | + | + | ++ |
| | <i>Candida albicans</i> | – | ± | + | ++ | ++ |
| | <i>Echerchia coli</i> | – | ± | + | ++ | ++ |
| | <i>Erwinia caratovorum</i> | – | ± | + | ++ | ++ |
| | <i>Fusarium solani</i> | – | + | + | ++ | +++ |
| XXVIII | <i>Bacillus subtilis</i> | – | - | ± | + | ++ |
| | <i>Botrytis cinerea</i> | – | ± | + | + | ++ |
| | <i>Candida albicans</i> | – | - | ± | + | ++ |
| | <i>Echerchia coli</i> | – | ± | + | ++ | ++ |
| | <i>Erwinia caratovorum</i> | – | ± | + | ++ | ++ |
| | <i>Fusarium solani</i> | – | + | + | ++ | ++ |
| | <i>Helminthosporium</i> | + | ++ | ++ | +++ | +++ |
| XXIX | <i>Bacillus subtilis</i> | – | - | ± | + | ++ |
| | <i>Botrytis cinerea</i> | – | - | ± | + | ++ |
| | <i>Candida albicans</i> | – | - | ± | + | ++ |
| | <i>Echerchia coli</i> | – | ± | + | + | ++ |
| | <i>Erwinia caratovorum</i> | – | ± | + | + | ++ |
| | <i>Fusarium solani</i> | – | ± | + | + | ++ |
| | <i>Helminthosporium</i> | ± | + | + | ++ | ++ |
| XXX | <i>Bacillus subtilis</i> | – | ± | + | ++ | ++ |
| | <i>Botrytis cinerea</i> | – | + | + | ++ | ++ |
| | <i>Candida albicans</i> | ± | ± | + | ++ | ++ |
| | <i>Echerchia coli</i> | ± | + | ++ | ++ | ++ |
| | <i>Erwinia caratovorum</i> | ± | + | ++ | ++ | ++ |
| | <i>Fusarium solani</i> | ± | + | ++ | ++ | +++ |
| | <i>Helminthosporium</i> | + | ++ | ++ | +++ | +++ |

Примечание. (–) — в указанных условиях не проявляет биологическую активность; (±) — зона подавления микроорганизмов до 5 мм; (+) — зона подавления от 5 до 10 мм; (++) — зона подавления от 10 до 20 мм; (+++) — зона подавления от 20 мм и выше.

Таким образом, микробиологические испытания показали, что фенилтиокарбаматы аминокетилспиртов даже при весьма малых концентрациях проявляют достаточно высокую антагонистическую активность против микроорганизмов, возбудителей болезней человека и животных и вполне могут найти практическое применение в медицине, санитарии и сельском хозяйстве.

Список литературы

1. Templeman W.G., Sexton W.A. // Nature. — 1945. — Vol. 156. — P. 630–636.
2. Mitchell I.W., Marth P.C. // Science. — 1947. — Vol. 106. — P. 15–19.
3. Freed V.N. // Weeds. — 1951. — Vol. 1. — № 1. — P. 48–56.
4. Маканов У.М., Иржанова Д.И., Алиев Н.У. Диметил(и дифенил)амино- и морфолинилалкинил-N-фенилтиокарбаматы // Реакции в жидкой фазе: Сб. науч. работ. — Алматы: Изд. КазГУ. — С. 70–73.
5. Маканов У.М., Алиев Н.У., Иржанова Д.И., Орынбеков С.Б. Диалкил- и дибензиламиноалкиниловые эфиры N-фенилтиокарбаминовой кислоты // Известия АН КазССР. Сер. хим. — 1978. — № 5. — С. 78–80.
6. Mannich C., Chang E.G. // Ber. — 1933. — Vol. 66. — P. 418–421.
7. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. — М.: Медицина, 1986. — С. 143–147.
8. Методы экспериментальной микологии: Справочник. — Киев.: Наук. думка, 1982. — 550 с.