

реакційна здатність діазонієвого компоненту, який в умовах купрокаталітичної взаємодії з нуклеофілами активно генерує гетерильні радикали, а у присутності сильних нуклеофілів, зокрема сульфуровмісних органічних аніонів, даний процес додатково ініціюється за рахунок нуклеофільного редокс-каталізу. Підтвердженням цього є також температурний режим дедіазоніювання тетрафлуороборату тіазол-2-діазонію, який на 5–100С нижчий, ніж у випадку діазосолей на основі моноамінів бензольного та дифенілового ряду. Саме тому, активне генерування арильних радикалів зумовлює проходження конкуруючих процесів як за участю діазосполуки (азосполучення, утворення гідроксопохідних тіазолу), так і за участю нуклеофільного реагенту.

Таким чином, тіазол-2 діазоній хлорид (тетрафлуороборат) взаємодіє з неорганічними і органічними нуклеофілами в умовах реакції Гаттермана-Зандмейера аналогічно арилдіазонієвим солям, а висока нуклеофільність аніоноідного реагенту визначає достатньо ефективний перебіг процесу в некаталітичних умовах.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Nour E. A. Abdel-Sattar, Abeer M. El-Naggar, M. S. A. Abdel-Mottaleb. Novel Thiazole Derivatives of Medicinal Potential: Synthesis and Modeling. Journal of Chemistry. 2017. Vol. 2017. Article ID 4102796, 11 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/4102796/>
2. Farouk Elsadek, M.; Mohamed Ahmed, B.; Fawzi Farahat, M. An Overview on Synthetic 2-Aminothiazole-Based Compounds Associated with Four Biological Activities. Molecules. 2021. Vol. 26. P. 1449. <https://doi.org/10.3390/molecules26051449>.

*Миколишин Уляна  
Возьна Роксолана  
Науковий керівник – доц. Симчак Руслан*

#### **СОЛІ 4-СУЛЬФО(СУЛЬФАМІДО)ФЕНІЛДІАЗОНІЮ ЯК АРИЛЮЮЧІ РЕАГЕНТИ В РЕАКЦІЯХ АНІОНАРИЛЮВАННЯ НЕНАСИЧЕНИХ СПОЛУК**

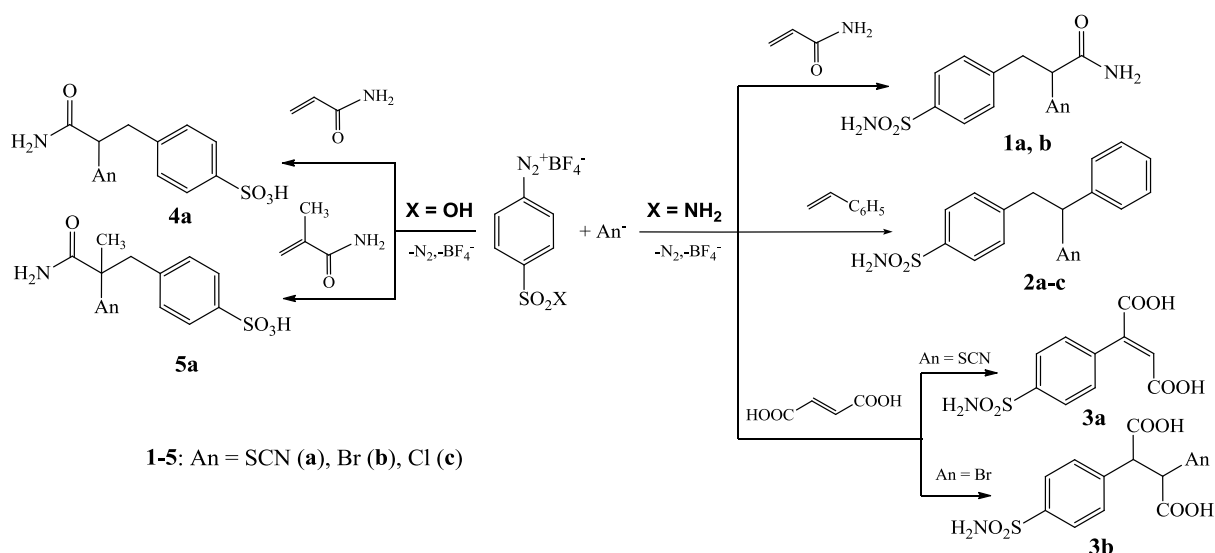
Використання солей діазонію, отриманих на основі сульфанілової кислоти та її аміду, у реакціях з різними ненасиченими сполуками дозволяє вивчити вплив різних факторів на реакцію і її механізм. Метою даної роботи є дослідження галогено- та тіоціанатоарилування ненасичених сполук з використанням арилюючих реагентів тетрафлуороборатів 4-сульфо-(сульфамідо)фенілдіазонію, що відкриває нові можливості для синтезу сполук з практично корисними властивостями.

Сульфаніламідиди належать до важливого класу синтетичних протимікробних препаратів широкого спектру дії, які фармакологічно використовуються для лікування бактеріальних інфекцій людини і тварин. Такі властивості стали визначальними у формуванні завдань дослідження [2].

Реакція аніонарилювання виявилася ефективним методом введення фармакофорних груп у структуру органічних молекул. За допомогою неї було отримано біологічно активні речовини

з високою протимікробною, противірусною, протитуберкульозною та протиухлинною активністю. Використання солей 4-сульфо(сульфамідо)фенілдіазонію у цих реакціях значно розширює можливості молекулярного дизайну нових біоактивних сульфамідів [3-5].

Синтез арилалкільних похідних з сульфо- і сульфамідами фрагментами проводили взаємодією тетрафлуороборатів 4-сульфо(сульфамідо)фенілдіазонію з акриламідом, метакриламідом, стиреном та fumarовою кислотою у присутності хлорид-, бромід- і роданід-аніонів за схемою:



1-5: 1a – 3-(4-сульфамідофеніл)-2-тіоціанатопропанамід, 1b – 3-(4-сульфамідофеніл)-2-бромпропанамід, 2a – 2-(4-сульфамідофеніл)-1-тіоціанато-1-фенілетан, 2b – 2-(4-сульфамідофеніл)-1-бromo-1-фенілетан, 2c – 2-(4-сульфамідофеніл)-1-хлоро-1-фенілетан, 3a – 2-(4-сульфамідофеніл)-3-тіоціанатобутан-1,4-діова кислота, 3b – 2-(4-сульфамідофеніл)-3-бромобутан-1,4-діова кислота, 4a – 3-(4-сульфофеніл)-2-тіоціанатопропанамід, 5a – 3-(4-сульфофеніл)-(2-метил)-2-тіоціанатопропанамід.

Реакції проводили у водно-ацетоновому (1:4) середовищі при  $-20^{\circ}\text{C}$  (тіоціанатоарилування) і  $15\text{-}200^{\circ}\text{C}$  (хлор-, бромарилування) в умовах купрокаталізу.

Утворення продуктів арилування в умовах реакції тіоціанатоарилування fumarової кислоти можна пояснити тим, що інтермедіатом реакції є нестійкий продукт тіоціанатоарилування, стабілізація якого проходить в результаті елімінування гідрогентіоціанату.

Виходи, константи, дані елементного аналізу та  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів синтезованих сполук 1-5 подані в табл. 1 і 2.

Таблиця 1. Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу синтезованих сполук 1-5

Сполук	Вихід, %	Т. пл. $^{\circ}\text{C}$	Знайдено, %					Формула	Вирахувано, %				
			C	H	Br (Cl)	N	S		C	H	Br (Cl)	N	S
1a	82	205-207	41.88	3.99	–	14.97	22.60	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$	42.09	3.89	–	14.73	22.47

1b	70	160-163	35.03	3.54	25.74	9.31	10.59	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	35.19	3.61	26.01	9.12	10.44
2a	55	140-142	56.44	4.29	–	8.73	20.32	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	56.58	4.43	–	8.80	20.14
2b	49	169-171	49.26	4.01	23.71	4.26	9.33	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>2</sub> S	49.42	4.15	23.48	4.12	9.42
2c	36	210-212	56.69	4.73	12.18	4.62	10.96	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub> S	56.85	4.77	11.99	4.74	10.84
3a	62	185-186	44.46	3.50	–	5.28	11.95	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>6</sub> S	44.28	3.34	–	5.16	11.82
3b	53	190-192	34.33	2.99	22.51	4.12	9.19	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrNO <sub>6</sub> S	34.11	2.86	22.69	3.98	9.11
4a	74	152-154	41.87	3.44	–	9.91	22.53	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	41.95	3.52	–	9.78	22.40
5a	79	165-166	43.80	4.01	–	9.42	21.44	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	43.99	4.03	–	9.33	21.35

 Таблица 2. Дані ІЧ та <sup>1</sup>H ЯМР спектрів сполук 1-5

Сполука	ІЧ спектр, нуйол, ν, см <sup>-1</sup>			Спектр <sup>1</sup> H ЯМР, δ, м.ч.
	SO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	SCN	
1a	1364, 1156	3364, 3272, 3200	2152	7.81 с, 7.49 с (2H, NH <sub>2</sub> ); 7.78 д, 7.60 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8 Гц, 8.4 Гц); 7.34 с (2H, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ); 4.28 т (1H, CH(SCN), J 7.2 Гц); 3.35 дд, 3.18 дд (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> , J 6.8 Гц)
1b	1360, 1152	3356, 3276, 3196	–	7.80 с, 7.49 с (2H, NH <sub>2</sub> ); 7.74 д, 7.57 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8 Гц, 8.8 Гц); 7.31 с (2H, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ); 4.28 т (1H, CH(Br), J 7.6 Гц); 3.41 дд, 3.20 дд (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> , J 7.6 Гц)
2a	1368, 1156	3284, 3204	2156	7.72 д, 7.59 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8.4 Гц, 7.6 Гц); 7.43-7.26 м (7H, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 5.15 т (1H, CH(Br), J 7.2 Гц); 3.40 д, 3.26 д (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> , J 7.2 Гц)
2b	1368, 1152	3280, 3208	–	7.70 д, 7.53 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8 Гц, 7.2 Гц); 7.39-7.24 м (7H, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 5.62 т (1H, CH(Br), J 7.6 Гц); 3.62 д, 3.46 д (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> , J 7.6 Гц)
2c	1372, 1156	3280, 3204	–	7.78 д, 7.60 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8 Гц, 7.6 Гц); 7.41-7.21 м (7H, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 5.70 т (1H, CH(Br), J 7.2 Гц); 3.66 д, 3.52 д (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> , J 7.2 Гц)
3a	1376, 1160	3268, 3200	–	13.12 ш.с. (2H, COOH); 7.86 д, 7.61 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8.4 Гц, 8.4 Гц); 7.48 с (2H, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ); 6.19 с (1H, CH=)
3b	1372, 1164	3272, 3208	–	13.05 ш.с. (2H, COOH); 7.78 д, 7.74 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8.8 Гц, 8.4 Гц); 7.45 с (2H, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ); (1H, CH(Br), J 11.6 Гц); 4.14 д (1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH, J 11.2 Гц)
4a	1380, 1172	3268	2156	7.90 д, 7.41 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.77 с, 7.49 с (2H, NH <sub>2</sub> ); 4.28 т (1H, CH(SCN)); 3.36 дд, 3.15 дд (2H, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ).
5a	1376, 1168	3260	2152	7.86 д, 7.69 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.91 с, 7.48 с (2H, NH <sub>2</sub> ); 3.46 д, 3.29 д (2H, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 1.83 с (3H, CH <sub>3</sub> ).

Протимікробну активність синтезованих речовин вивчали методом двократних серійних розведень у рідкому живильному середовищі – МПБ, відносно 5 музейних штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25992, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653.

**ХІМІКО-БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

Результати мікробіологічних досліджень свідчать про ефективність отриманих речовин як засобів з протигрибковою активністю і, у певних випадках, антибактеріальною дією, розкриваючи можливості їх подальшого використання як субстанцій для створення нових препаратів зі специфічними властивостями (табл. 3).

Таблиця 3. Протимікробна активність сполук 1-5

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів									
	S. aureus 6538		E. coli 25922		C. albicans 885-653		B. subtilis 6633		P. aeruginosa 9027	
	Концентрація препаратів (мкг/мл)									
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
1a	250	500	125	250	3.9	7.8	7.8	15.6	3.9	7.8
1b	250	500	125	250	250	500	62.5	125	62.5	62.5
2a	31.2	62.5	31.2	62.5	62.5	125	31.2	62.5	125	250
2b	31.2	62.5	31.2	62.5	62.5	125	62.5	125	125	250
2c	125	125	125	250	125	250	125	250	62.5	125
3a	250	500	125	250	62.5	125	62.5	62.5	62.5	125
3b	125	250	7.8	15.6	62.5	125	125	250	125	125
4a	250	500	125	250	15.6	31.2	62.5	125	62.5	125
5a	125	250	125	250	31.2	62.5	15.6	31.2	31.2	62.5

Висновки. Встановлено можливість отримання функціоналізованих арилалкільних похідних амідів ненасичених кислот, стирену та фумарової кислоти, що містять сульфо- і сульфамідний фрагменти в умовах реакцій хлор-, бром- і тіоціанатоарилування. Розроблено препаративні методики синтезу продуктів аніонарилування ненасичених сполук, що містять сульфоновий і сульфамідний фрагменти. Одержані сполуки характеризуються вираженою протибактеріальною і протигрибковою активністю, яка є найвищою за умов поєднання в їх структурі тіоціанатних і сульфамідних груп.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Климнюк С. І., Грищук Б. Д., Барановський В. С. Протимікробні властивості продуктів реакції хлор-, бром- і тіоціанатоарилування 2-метил-3-хлорпропену. Фармацевтичний часопис. 2014. № 1. С. 117–126.
2. Olesiejuk M., Kudelko A. Arylation reactions in the synthesis of biologically important 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazoles. Applied sciences. 2022. Vol. 12, no. 15.
3. Oung A., Bhattacharyya J. Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. Biophysical reviews. 2021. Vol. 13, no. 2. P. 259–272.
4. The synthesis and the antimicrobial activity of anionarylation products containing the sulfonamide fragment / Z. I. Yaniv et al. Journal of organic and pharmaceutical chemistry. 2016. Vol. 14, no. 2(54). P. 60–64.
5. Zhang Y., Chen Z. Three component reaction of aryl diazonium salt with sulfonamide & acetonitrile to synthesize N-sulfonyl amidine. Tetrahedron letters. 2018. Vol. 59, no. 47. P. 4183–4186.