

Прогнозування біологічної активності (біологічний скринінг) проводили за допомогою програми PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances Complex & Training) (режим доступу <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/predict.php>).

2-(Диметиламіно)етилловий естер 2-метил-2-тіоціанато-3-фенілпропанової кислоти (1)

До 12.6 г (11 мл) (0.08 моль) (2-диметиламіно)етилметакрилату, 10.9 г (0.112 моль) калій роданіду і 3.9 г (0.012 моль) гексагідрату міді (II) тетрафлуороборату в 300 мл водно-ацетонової суміші (1:3) додавали впродовж 1.5 год. 20 г (0.105 моль) фенілдіазоній тетрафлуороборату. Азот виділявся при -10° – -5° C впродовж 2 год. По закінченні реакції в реакційну суміш додавали 150 мл води і екстрагували 200 мл діетилового етеру. Після відгонки ефіру залишок розчиняли у бензені та пропускали аміак впродовж 1 год. для переведення фенілізотіоціанату у фенілтіосечовину. Після відокремлення утвореної тіосечовини упарювали бензен на роторному випарювачі і залишок хроматографували на колонці з Al_2O_3 (елюент елюент – гексан – хлороформ – метанол (5:1:1)). Після ІЧ-спектрофотометричного аналізу одержаних фракцій одержали 9.1 г (39%) сполуки **1** у вигляді в'язкої рідини темно-оранжевого кольору ($n_D^{20}=1.5389$, $d_4^{20}=1.1261$, MR_D (знайдено - 81.33, обчислено – 81.50)). ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): (C=O) (1732), SCN (2160). Спектр 1H ЯМР (δ , м.ч.): 7.44-7.22 м (5H, Ph); 4.24-3.98 м (4H, OCH_2CH_2); 3.29 д.д., 3.11 д.д. (2H, CH_2Ph); 2.26-2.20 м (6H, $N(CH_3)_2$); 1.71 т (3H, CCN_3). Знайдено, %: N 9.57, S 11.06. $C_{15}H_{20}N_2O_2S$. Обчислено, %: N 9.58, S 10.97.

Аналогічно отримували сполуки **2-4**.

ЛІТЕРАТУРА

1. Grishchuk B. D., Gorbovoj P. M., Ganushchak N. I., Dombrovski A. V. Reaction of aromatic diazonium salts with unsaturated compounds in the presence of nucleophiles. Russian Chemical Reviews. 1994. V.63. P. 257-267.
2. Гришук Б. Д., Горбовий П. М., Барановський В. С., Ганущак М. І. Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів. Журнал органічної та фармацевтичної хімії. 2008. Т.6, Вип. 3(23). С. 16–32.
3. Гришук Б. Д., Барановський В. С., Климяк С. І. Синтез біологічно активних речовин – продуктів аніонарилювання ненасичених сполук. Фармацевтичний часопис. 2011. № 4 (20). С. 117 – 126.

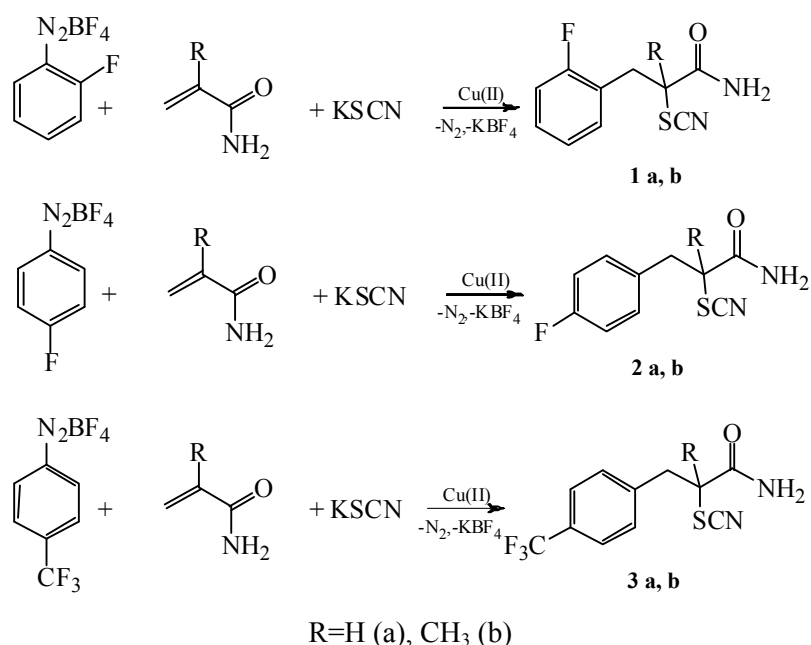
*Маланчук Олеся, Урбанська Надія
Науковий керівник – доц. Симчак Руслан*

ТЕТРАФЛУОРОБОРАТИ АРИЛДІАЗОНІЮ НА ОСНОВІ ФЛУОРОЗАМІЩЕНИХ АНІЛІНІВ ЯК АРИЛЮЮЧІ РЕАГЕНТИ В РЕАКЦІЯХ ДЕДІАЗОНІЮВАННЯ

Використання реакції Меєрвейна дозволяє шляхом одностадійного синтезу з доступних ароматичних амінів одержувати арильовані і хлорарильовані похідні ненасичених сполук. Пізніше було встановлено, що реакція Меєрвейна є частковим випадком більш загальної реакції ароматичних солей діазонію з ненасиченими сполуками в присутності зовнішніх нуклеофілів, яка дістала назву реакції аніонарилювання. На даний час в реакції аніонарилювання систематично досліджені естери та нітрили акрилової та метакрилової

кислот. Важливим в даному аспекті є синтез арилалкільних тіоціанатів на основі амідів ненасичених карбонових кислот, адже дані продукти аніонарилювання можуть бути використані як синтони для одержання гетероциклічних сполук, зокрема 5-арилзаміщених похідних тiazол-4(5H)ону.

Метою даного дослідження є дослідження взаємодії ароматичних солей діазонію на основі флуоровмісних ароматичних амінів з амідами акрилової та метакрилової кислот в умовах реакцій тіоціанатоарилювання [1-2]. Встановлено, що тетрафлуороборати арилдiazонію на основі 2(4)-флуороаніліну і 4-трифлуорометиланіліну взаємодіють з акриламідом та метакриламідом у присутності калій роданіду з виділенням азоту діазогрупи і утворенням продуктів приєднання арильного радикалу і тіоціанатної групи до кратного вуглець-вуглецевого зв'язку – 3-арил-(2-метил)-2-тіоціанатопропанамідів **1-3** за схемою:



Реакція відбувається у водно-ацетоновому середовищі (1:2.5) у присутності тіоціанату калію і каталітичних кількостей міді (II) тетрафлуороборату при $-25 \div -20^{\circ}\text{C}$. Встановлено оптимальне співвідношення реагентів – ароматична сіль діазонію : ненасичений амід : калій роданід : мідь (II) тетрафлуороборат, яке складає 1.1:1:1.15:0.11. Реакція також супроводжується утворенням суміші тіо- та ізотіоціанатоаренів в кількості до 15-20% за маршрутом конкуруючої реакції нуклеофільного заміщення діазогрупи (реакції Зандмейера).

Виходи, константи та дані елементного аналізу 3-арил-(2-метил)-2-тіоціанатопропанамідів **1-3** представлені в табл. 1.

Будова одержаних тіоціанатів **1a,b** -**3a,b** підтверджується даними ІЧ та ¹H ЯМР спектрів. ІЧ спектри цих сполук містять смуги поглинання карбонільної, тіоціанатної і амідної груп відповідно в областях 1674-1688, 2148-2156 і 3384-341 см⁻¹. Валентні коливання зв'язку C-F характеризуються відносно інтенсивною смугою вбирання при 1244-1220 см⁻¹.

Виходи, константи і дані елементного аналізу флуоровмісних
3-арил-(2-метил)-2-тіоціанатопропанамідів **1a,b** – **3a,b**

№	Вихід, %	Т.пл., °С*	Знайдено, %			Формула	Обчислено, %		
			N	S	F		N	S	F
1 a	55	77	12.54	14.18	8.55	C ₁₀ H ₉ FN ₂ OS	12.49	14.30	8.47
1 b	60	91	11.89	13.39	7.80	C ₁₁ H ₁₁ FN ₂ OS	11.76	13.46	7.97
2 a	66	84	12.61	14.57	8.44	C ₁₀ H ₉ FN ₂ OS	12.49	14.30	8.47
2 b	71	103	11.81	13.32	7.83	C ₁₁ H ₁₁ FN ₂ OS	11.76	13.46	7.97
3 a	75	127	10.16	11.77	20.51	C ₁₁ H ₉ F ₃ N ₂ OS	10.21	11.69	20.78
3 b	78	119	9.88	11.03	19.92	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ N ₂ OS	9.72	11.12	19.77

* Речовини перекристалізовані з метанолу.

Таблиця 2

Дані ¹H ЯМР спектрів флуоровмісних 3-арил-(2-метил)-2-тіоціанато-пропанамідів **1a,b** – **3a,b**

№	Хімічний зсув, δ м.ч.				
	Ar	-NH ₂	-CH(SCN)	CH ₂ Ar	R (CH ₃)
1a	7.24-7.08 м (4H)	7.69 с, 7.45 с	4.17 т	3.28 дд, 3.05 дд	–
1b	7.43-7.11 м (4H)	8.10 с, 7.88 с	–	3.42 д, 3.24 д	1.84 с
2a	7.31 дд, 7.15 дд (4H)	7.73 с, 7.44 с	4.22 т	3.27 дд, 3.09 дд	–
2b	7.22 дд (4H)	8.06 с, 7.79 с	–	3.43 д, 3.28 д	1.85 с
3a	7.70 д, 7.49 д (4H)	7.78 с, 7.50 с	4.29 т	3.38 дд, 3.20 дд	–
3b	7.71 д, 7.45 д (4H)	8.20 с, 7.94 с	–	3.55 д, 3.18 д	1.85 с

Спектри ¹H ЯМР флуоровмісних тіоціанатоамідів **1a,b** - **3a,b** містять сигнали протонів ароматичних ядер в ділянці 7.71-7.08 м.ч. (мультиплети у випадку 2-флуоро-, дублети дублетів для 4-флуоро- і два дублети для 4-трифлуорометилпохідних). Протони CH₂-груп, зв'язані з ароматичним фрагментом виявляються двома дублетами дублетів або двома дублетами відповідно при 3.55-3.27 і 3.28-3.05 м.ч. з константами спин-спінової взаємодії 7.6 і 7.3 Гц відповідно. Протони амідних груп характеризуються синглетами при 8.20-7.69 і 7.94-7.44 м.ч., протони метинових груп сполук, зв'язаних з тіоціанатною, у випадку акриламідних похідних **1-3a** – триплетами в ділянці 4.29-4.17 м.ч., а протони метильних груп продуктів на основі метакриламідів **1-3b** – синглетами при 1.85-1.84 м.ч. (табл. 2).

Одержані експериментальні дані з тіоціанатоарилування акриламідів за умови використання як арилюючих реагентів діазонієвих солей на основі флуороанілінів дозволяють стверджувати, що введення атомів флуору або трифлуорометильної групи в ароматичне ядро солі діазонію не змінює регіоселективності реакції і суттєво не впливає на виходи цільових продуктів – 3-арил-(2-метил)-2-тіоціанатопропанамідів. Таким чином, узгоджено орієнтований

електроноакцепторний вплив атомів флуору та діазогрупи сприяє проходженню реакцій аніонарилювання. Дещо вищі виходи продуктів реакції Зандмейєра – *o*- і *n*-флуоро(*n*-трифлуорометил)фенілтіо- та ізотіоціанатів, ніж за умов використання солей діазонію, що містять електронодонорні замісники, швидше за все зумовлені зростанням позитивного заряду на крайньому атомі азоту діазогрупи, внаслідок чого купрокаталітичне дедіазоніювання і приєднання роданід-аніона відбувається за йон-радикальним механізмом [3, 4].

Отже, тетрафлуороборати арилдіазонію на основі 2(4)-флуоро- та 4-трифлуорометиланілінів можна рекомендувати як ефективні арилюючі реагенти в реакціях аніонарилювання ненасичених сполук, які до того ж дозволяють ввести до складу молекул цільових продуктів атоми флуору, що суттєво розширює синтетичні можливості реакції.

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук **1a,b–3a,b** записані у вазеліновій олії на спектрофотометрі Specord M80 в діапазоні $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$. Спектри ^1H ЯМР зняті в ДМСО- d_6 на приладі Bruker Avance DRX-500 (500 МГц), зовнішній стандарт – ТМС. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках Silufol UV-254 (елюент – гексан : метанол : ацетон, 4:2:1). Елементний аналіз проводили за стандартними методиками. Дані елементного аналізу відповідають брутто-формулам.

Обробку ^1H ЯМР спектрів виконували за допомогою програми ADVASP Analyzer (NMR and Mass Spectra Analyzer).

2-Тіоціанато-3-(2-флуорофеніл)пропанамід (1a)

До 2.5 г (0.035 моль) акриламід, 1.3 г (0.004 моль) гексагідрату міді (II) тетрафлуороборату і 3.9 г (0.04 моль) калій роданіду в 150 мл водно-ацетонової суміші (1:2.5) додавали впродовж 30 хв. 8.2 г (0.039 моль) тетрафлуороборату 2-флуорофенілдіазонію. Азот виділявся при -20°C впродовж 1.5 год. По закінченні реакції в реакційну суміш додавали 50 мл води і екстрагували 50 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою, сушили кальцій хлоридом. Після упарювання етеру, реакційну суміш упарювали при зниженому тиску до об'єму 20 мл, після чого охолоджували і витримували при -20°C впродовж доби. Спостерігалось утворення безбарвних кристалів, після перекристалізації яких з метанолу одержали 4.3 г (55%) сполуки **1a** з $T_{\text{пл.}} = 77^\circ\text{C}$.

За аналогічною методикою синтезовані сполуки **2a, 3a**.

2-Метил-2-тіоціанато-3-(2-флуорофеніл)пропанамід (1b)

До 3.0 г (0.035 моль) метакриламід, 1.35 г (0.004 моль) гексагідрату міді (II) тетрафлуороборату і 3.9 г (0.04 моль) калій роданіду в 150 мл водно-ацетонової суміші (1:2.5) додавали впродовж 30 хв. 8.2 г (0.039 моль) тетрафлуороборату 2-флуорофенілдіазонію. Азот

виділявся при -22°C впродовж 2 год. По закінченні реакції в реакційну суміш додавали 50 мл води і екстрагували 50 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою, сушили кальцій хлоридом. Після упарювання етеру, реакційну суміш упарювали при зниженому тиску до об'єму 20 мл, після чого охолоджували і витримували при -20°C впродовж доби. Спостерігалось утворення безбарвних кристалів, після перекристалізації яких з метанолу одержали 5.0 г (60%) сполуки **1b** з $T_{\text{пл.}} = 91^{\circ}\text{C}$.

Аналогічно одержані сполуки **2b**, **3b**.

ЛІТЕРАТУРА

1. Erian A. W. Sherif S. M. The chemistry of thiocyanic esters. Tetrahedron. 1999. N. 55. P. 7957–8024.
2. Symchak R.V., Baranovskii V.S. Recent advances in the synthetic application of anionarylation of unsaturated compounds. Natural Sciences: History, the Present Time, the Future, EU Experience. Wloclawek: Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2019. P. 154-156.
3. Grishchuk B. D., Baranovskii V. S., Gorbovy P. M., Ganushchak N. I. Reaction of arenediazonium tetrafluoroborates with N,N-methylenediacyrlamide in the presence of thiocyanate anions. Russian Journal of General Chemistry. 2003. Vol. 73, № 6. P. 957–960.
4. Grishchuk B. D., Baranovskii V. S. Synthesis of 5-arylsubstituted thiazol-4-one acetyl and amino derivatives by the heterocyclization of the products of acrylamide thiocyanatoarylation. Russian Journal of General Chemistry. 2011. Vol. 81, № 9. P. 1896–1899.

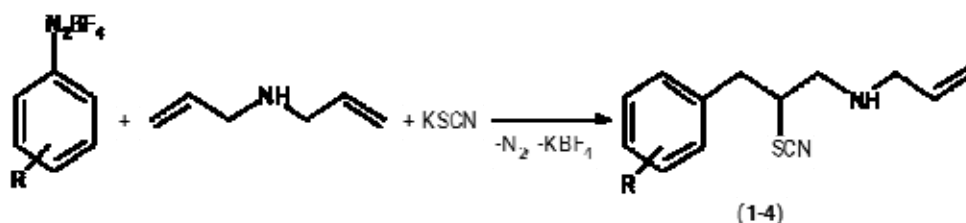
*Шевчук Софія, Харів Марія
Науковий керівник – доц. Тулайдан Галина*

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПРОДУКТІВ ТІОЦІАНАТОАРИЛЮВАННЯ ДІАЛІЛАМІНУ

Раніше досліджено тіоціанатоарилювання біненасичених сполук із ізольованими кратними зв'язками, що входять до складу різних фрагментів на прикладі N-алілакриламідів і алілметакрилату [1, 2]. Було показано, що цей процес обмежується тільки подвійним зв'язком акрилатного фрагменту.

Для того, щоб з'ясувати вплив аміногрупи на активацію кратних вуглець-вуглецевих зв'язків біненасичених сполук, нами досліджений діаліламін у реакції тіоціанатоарилювання.

Встановлено, що тетрафлуороборати арилідіазонію реагують із діаліламіном за присутності роданід-аніонів і каталітичних кількостей солей міді (II) у ацетоновому середовищі із утворенням N-аліл-2-тіоціанато-3-арилпропанамінів 1-4 за схемою:



R = H (**1**), 4-CH₃ (**2**), 4-CH₃O (**3**), 4-Br (**4**)

Реакція відбувається в діапазоні температур -10 – -5°C , оптимальним співвідношенням реагентів є: сіль діазонію – ненасичена сполука – калій роданід – каталізатор складає 1.5:1:1.5:0.15. Виходи адуктів **1-4** становлять 35-44%. Реакція супроводжується побічним