

**Тернопільський національний
педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка**

Наукові
ЗАПИСКИ

Серія:
хімія

Випуск 23

Тернопіль - 2016

Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка. Серія: хімія. – 2016. – № 23 – 54 с.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Б. Д. Гришук – доктор хімічних наук, професор (головний редактор)
Я. Г. Бальон – доктор хімічних наук, професор
В. С. Броварець – доктор хімічних наук, професор
М. В. Вовк – доктор хімічних наук, професор
М. І. Короткіх – доктор хімічних наук, професор
О. С. Лявинець – доктор хімічних наук, професор
В. П. Новіков – доктор хімічних наук, професор
М. Д. Обушак – доктор хімічних наук, професор
В. І. Станінець – доктор хімічних наук, професор
О. П. Швайка – доктор хімічних наук, професор
В. С. Барановський – кандидат хімічних наук, доцент (відповідальний секретар)

*Друкується за рішенням вченої ради Тернопільського національного педагогічного університету імені
Володимира Гнатюка від 28.02.2017 року (протокол № 8)*

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

М. І. Короткіх, В. Ш. Сабєров, Г. Ф. Раєнко*, Н. В. Глиняна*, О. П. Швайка*

Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ

*Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії

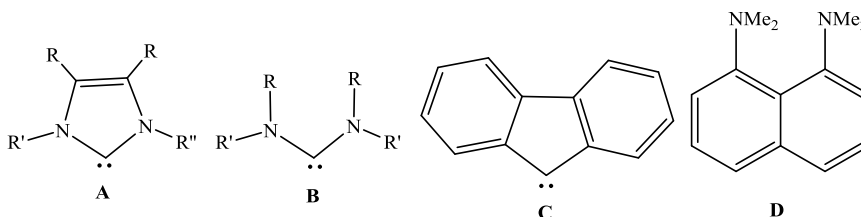
ім. Л. М. Литвиненка НАН України, м. Київ

УДК 547.78+547.79

СПОРІДНЕНІСТЬ ДО ПРОТОНА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ КАРБЕНІВ

Спорідненість до протона (РА) є одною з важливих характеристик електронодонорної здатності органічних сполук [1-4]. Ці величини визначаються експериментально або розраховуються квантовохімічними методами. Значення цих величин відповідають умовам розчину, але частіше вакууму. В останньому випадку залежність РА від основності за даних умов (температура та розчинник) є зазвичай симбатною. Тим не менш, завдяки простоті знаходження спорідненість до протона є вельми корисною для виявлення рівня електронодонорних властивостей сполук.

Для карбенів величини РА вже використовувалися, але здебільше для простих типів сполук [5-8]. РА гіпотетичного імідазол-2-ілідену **1** ($R = R' = H$) і деяких простіших карбенів розраховано в роботах [6, 9] (табл.1). За Олдером і співр. на MP2 рівні РА цієї ж сполуки 258.4 ккал/моль [9]. Для 1-метил-3-етилімідазол-2-ілідену **1** ($R = H, R' = Me, R'' = Et$) Кукс та ін. отримали експериментально РА 251.3 ккал/моль [10]. Пліго та ДеАльмейда [8] повідомляють для $C(OH)_2$ РА 217.3 ккал/моль, використовуючи розрахунки на рівні теорії G2(MP2), а в роботах [6,7] у базисах B3LYP/6-31G* та HF/6-31G* значення РА 224.4 і 234.0 ккал/моль відповідно. Розрахунки на рівні MP2/DZ//HF/DZ дають РА для Ph_2C (275.1 ккал/моль) і флуоренілідену (272.5 ккал/моль). Для порівняння з біс(1,8-диметиламіно)нафталіном (одною з протонних губок) HF/6-31G рівень дає суттєво менше значення РА 246,4 ккал/моль [11] (експериментальне значення 246.5 ккал/моль [12]), ніж для гетероциклічних карбенів.



Системи з високими РА також обговорюються в роботах [13-15].

З даних табл. 1 видно, що значення РА сильно залежать від рівня теорії і навіть іноді відрізняються для однакових базисів. Тому зіставлення краще робити при рівних умовах.

Для порівняння методів нами проведено розрахунки на рівні теорії B3LYP5/HF/6-311G та зіставлення результатів з наведеними літературними даними для карбенів. Слід відзначити, що в базисі HF/6-311G значення мало відрізняються від даних B3LYP/6-31G* для складних структур гетероциклічних та ароматичних карбенів, але дещо поступаються останнім для простих карбенів. В останньому випадку, імовірно, слід використовувати варіант B3LYP/6-31G*.

В цій роботі поставлено за мету провести розрахунки та зіставлення значень РА для ряду заміщених гетероциклічних карбенів та визначити найелектронодонорніші та найменш електронодонорні з них за вказаним параметром. Результати таких розрахунків можуть мати значення для пошуку найкращих каталізаторів або лігандів в складі комплексів для високоефективного каталізу органічних реакцій [16, 17].

Протонофільність азоліліденів

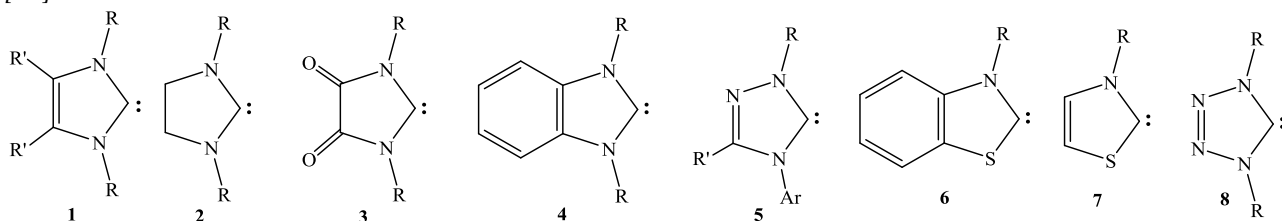
Розрахунки спорідненості до протона гетероциклічних карбенів (імідазол-2-ілідену **1**, їх гідрованих аналогів **2**, **3**, бензімідазол-2-ілідену **4**, 1,2,4-триазол-5-ілідену **5**, бензотіазол-2-ілідену **6**, тіазол-2-ілідену **7** та тетразол-5-ілідену **8**) направлено на виявлення зв'язку цих величин зі структурою сполук. Величини РА звичайно змінюються симбатно основності, тому мають значення для передбачення її рівня. Крім того, важливою є оцінка граничних структур за рівнем РА. Останні величини, порівняно з експериментальними даними, повинні відповісти на питання, які типи структур з найвищою та найнижчою РА можуть існувати в стабільному стані. Передбачення в цьому напрямку не завжди легко зробити. Паралельно проводилася оцінка величин адиабатичних енергій синглетно-триплетного розщеплення (E_{ST}), які вказують на легкість переходу карбенів в більш реактивний триплетний стан і, таким чином, є одним із критеріїв стабільності цих сполук.

Таблиця 1

Спорідненості до протона (ккал/моль) ряду карбенів за літературними даними

Сполука (R, R', R'')	РА	Рівень теорії	Літ.	B3LYP5/ RHF/6-311G
A (H, H, H)	257.3	DZP/ MP2	[5, 18]	-
A (H, H, H)	258.6	HF/ 6-31G*	[9]	250.2
A (H, H, H)	264.1	MP2	[6]	-
A (H, Me, Me)	258.7	BP86/TZVP	[19]	258.1
A (H, Me, Me)	268.0	B3LYP/6-31+G*	[15]	-
A (H, Me, Et)	251.3 ^a	B3LYP/6-31G*	[10]	259.4
B (H, H)	256.5	HF/ 6-31G*	[7]	250.2
B (H, H)	257.3	HF/ 6-31G*	[9]	-
B (Me, Me)	275.3	HF/ 6-31G*	[9]	267.8
B (Me, Me)	268.6	B3LYP/6-31G*	[20]	-
B (i-Pr, Me)	275.5	B3LYP/6-31G*	[20]	-
B (Me, i-Pr)	272.4	B3LYP/6-31G*	[20]	270.8
B (Me, <i>t</i> -Bu)	274.4	B3LYP/6-31G*	[20]	272.2
C(OH) ₂	224.4	B3LYP/6-31G*	[6]	215.0
C(OH) ₂	234.0	HF/ 6-31G*	[6]	-
C(OH) ₂	217.3	G2 (MP2)	[7]	-
CH ₂	224.6	HF/ 6-31G*	[6]	212.3
CH ₂	207.0	G2(MP2)	[7]	-
CF ₂	212.7	HF/ 6-31G*	[6]	164.8
CF ₂	177.4	G2(MP2)	[7]	-
Ph ₂ C	275.1	MP2/DZ//HF/DZ	[7]	272.0
C	272.5	MP2/DZ//HF/DZ	[7]	276.9
NH ₃	209.8	HF/ 6-31G	[11]	-
D	246.4	HF/ 6-31G	[11]	251.1
D	246.7	HF/ 6-31G	[11]	-
D	241.5	HF/ 6-31G	[11]	-

Примітка: ^a Експериментальне значення; РА для CF₂ 172±2 ккал/моль [10], протонної губки D 246.5 ккал/моль [12].



Стерично ускладнені адамантильні, *трет*-бутильні та Дірр-похідні карбенів **1,2,4** є найосновнішими та найстабільнішими. Тільки Дірр-заміщений тіазоловмісний карбен типу **7** є стабільним [21]. Навіть його аналог з мезитильною групою спонтанно димеризується. Тетразол-5-іліден **8** навіть з адамантильними групами не вдалося отримати, хоча комплекси тетразоліліденів відомі [22]. Бензімідазол-2-ілідени нагадують за хімічною поведінкою гідровані гетероциклічні карбени та легко димеризуються, за виключенням стерично ускладнених систем [23].

Розрахунки РА проводили за методом DFT (рівень теорії B3LYP5, базисний набір 3-21G (РА-1) та 6-311G (РА-2), (неемпіричний обмежений метод Харттрі-Фока – RHF) (табл. 2).

Як свідчать наведені дані (табл. 1) значення РА в базисі 6-311G менші та ближчі до експериментальних (CF₂, A (H, Me, Et), D), ніж в базисі 3-21G. Однак, розрахунки в останньому варіанті швидші та зручніші для складних структур. Тому цікаво було спробувати перерахувати дані для базису 3-21G (x) на такі для базису 6-311G (y) на основі лінійної залежності (y = kx, де k – середній коефіцієнт перерахунку за даними двох перших колонок табл. 3, k = 0.975).

З даних табл. 3 видно, що значення, отримані для семи структур при розрахунку в базисі 6-311G, майже співпадають з даними перерахунку за лінійною залежністю (максимальна похибка 0.27 %). Тому всі значення для тих сполук, що отримані тільки в базисі 3-21G, перераховані за лінійною залежністю (дані в дужках, див. табл. 2).

Таблиця 2

Спорідненості до протона (РА, ккал/моль)^a та енергії синглет-триплетного розщеплення (E_{ST}, ккал/моль)^b гетероциклічних карбенів

Сполука	R; R, R' або R, Ar, Ar'	PA-1	PA-2	E _{ST}
1a	Me, H	265.0	(258.5)	86.4
1b	Mes, H	274.6	267.7	81.8
1c	Dipp, H	275.2	(268.4)	83.5
1d	Ad, H	277.2	(270.4)	88.3
1e	t-Bu, H	269.5	(262.9)	85.5
1f	Dbp, H	274.2	(267.5)	79.1
1g	Dtbp, H	269.6	(263.0)	80.5
1h	F ₅ C ₆ , H	253.3	(247.1)	61.3
1i	Me, Ph	271.5	(264.8)	70.8
1j	P(t-Bu) ₂ , t-Bu	270.4	(263.8)	81.5
1k	P(t-Bu) ₂ , Me	266.2	(259.7)	83.3
2a	Mes	273.8	(267.1)	75.0
2b	Ad	276.3	(269.5)	76.7
3	Mes	247.9	241.4	29.6
4a	Me	264.2	(257.7)	79.1
4b	Ad	274.9	(268.1)	76.0
5a	t-Bu, Ph, Ph	265.3	258.1	70.8
5b	t-Bu, Ph, Mes	265.9	(259.4)	71.6
5c	t-Bu, Ph, Dipp	265.0	(258.5)	70.8
5d	t-Bu, Ph, o-Me ₂ NC ₆ H ₄	265.5	(259.0)	74.1
5e	Ad, Ph, Dipp	267.1	(260.5)	70.0
5f	t-Bu, Ph, F ₂ C ₆ H ₃	257.8	(251.5)	71.1
5g	t-Bu, Ph, F ₃ C ₆ H ₂	255.4	249.6	71.9
5h	t-Bu, Ph, F ₅ C ₆	251.7	245.5	72.3
5i	t-Bu, Ph, p-NO ₂ C ₆ H ₄	252.1	(245.9)	42.5
5j	t-Bu, Ph, 2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	253.6	(247.4)	84.5
5k	Me, H, Me	250.3	(244.2)	85.3
5l	Ph, Ph, Ph	256.4	(250.1)	68.1
6	Me	253.2	247.3	60.2
7a	Me	249.9	244.2	62.4
7b	Dipp	253.2	(247.0)	59.5
8	Me	-	229.4	87.9

Примітка: ^a Величини PA розраховані за методами DFT (B3LYP5, RHF, 3-21G (PA-1) та 6-311G (PA-2))

^b Величини E_{ST} розраховані за методом DFT (B3LYP5, HF, 3-21G)

^c Ad – адамантил, Mes – мезитил, Dipp – 2,6-діізопропілфеніл, Dbp – 2,6-добензгідрилфеніл, Dtbp – 2,6-ди-трет-бутилфеніл

Таблиця 3

Дані перерахунку величин PA (ккал/моль) карбенів з базису 3-21G на базис 6-311G

Сполука	PA (3-21G)	PA (6-311G)	PA (6-311G) ^a	Похибка, %
1b	274.6	267.7	267.9	0.07
3	247.9	241.4	241.8	0.17
5a	265.3	258.1	258.8	0.27
5f	251.7	245.5	245.5	0
5g	255.4	249.6	249.1	-0.20
6	253.2	247.3	247.0	-0.12
7	249.9	244.2	243.8	-0.16

Примітка: ^a Дані перерахунку величин PA з базису 3-21G на 6-311G

З даних табл. 2 також видно, що найпротонофільнішими сполуками у вказаному ряду є адамантильні похідні імідазоліліденив **1d**, **2b**, **4b** (PA 270.4, 269.5, 268.1 ккал/моль в базисі 6-311G). Наближаються до них ароматичні похідні з Mes, Dipp та Dbp-замісниками (**1b,c,f**, **2a** – PA 267.5–268.4 ккал/моль), дещо менше *трет*-бутильні та *ди-трет*-бутилфосфанільні похідні (262.9–263.8 ккал/моль). 1,2,4-Триазол-5-ілідени – помітно менш протонофільні (для трифенілзаміщеного похідного Ендерса **5l** PA 250.1 ккал/моль, 1-*трет*-бутил-3,4-дифенілзаміщеного 258.1 ккал/моль, найосновніше 1-Ad, 4-Dipp-похідне – PA 260.5 ккал/моль). Нижчою граничною структурою за PA є тетразол-5-іліден **8** (PA 229.4 ккал/моль), далі йде 4,5-діоксоімідазолідин-2-іліден **3** (PA

241,4 ккал/моль). Найнижчі спорідненості до протона серед похідних 1,2,4-триазол-5-ілідів виявляють поки не отримані експериментально 1,4-диметилзаміщене похідне **5k** (РА 244.2 ккал/моль), пентафлуорофенілзаміщена сполука **5f** (РА 245.5 ккал/моль) та *n*-нітрозаміщена сполука **5i** (РА 245.9 ккал/моль). Низькі величини РА також виявляються для тіазоловмісних карбенів **6** (РА 247.3 ккал/моль) та **7** (РА 244.2 ккал/моль). Введення ди-*трет*-бутилфосфанільних замісників біля атома нітрогену (**1j, k**) веде до незначного підвищення величин РА відносно таких *трет*-бутильних похідних (пор. РА для **1e**).

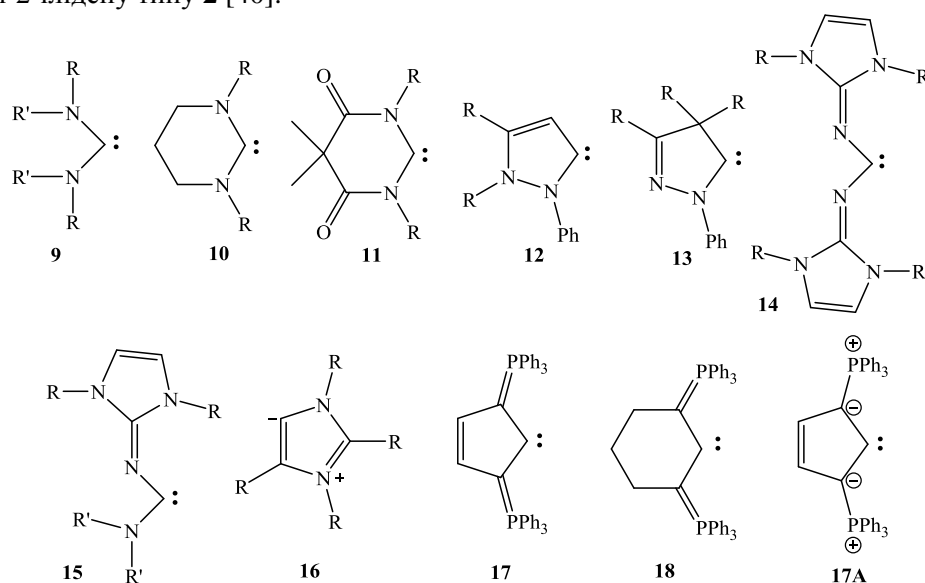
Таким чином, зниженню величин РА сприяє наявність додаткових гетероатомів (нітрогену, сульфуру) в кільці, електроноакцепторних атомів (флуору) або груп (нітро) в ароматичному заміснику. Підвищенню РА сприяють зменшення числа гетероатомів в кільці адамантільні (кращі, ніж *трет*-бутильні) та алкілароматичні (Mes, Dipp) замісники.

Введення електроноакцепторних замісників та зниження ароматичності циклу часто веде до зниження енергії синглет-триплетного розщеплення. Так, для пентафлуорозаміщеної сполуки $E_{S/T}$ більш ніж на 20 ккал/моль менша, ніж для звичайних ароматично замінених імідазол-2-ілідів. Те ж можна сказати про $E_{S/T}$ для нітрофенілкарбену **5i** (42.5 ккал/моль), але для динітрофенілзаміщеної сполуки **5j** відбувається додаткова дестабілізація триплетного стану сполуки і $E_{S/T}$ підвищується до рівня сполуки **5a**. Знижені величини $E_{S/T}$ характерні для менш ароматичних азолілідів **6,7** ($E_{S/T}$ 59.5–62.4 ккал/моль) та особливо для неароматичного карбену **3** ($E_{S/T}$ 29.6 ккал/моль). Тим не менш, для електронозбідненого але ароматичного карбену **8** $E_{S/T}$ висока ($E_{S/T}$ 87.9 ккал/моль).

Слід відзначити також, що карбени **3,8** генерували для отримання комплексів з перехідними металами [24,25], а сполуки **1a-f** [26–32], **1j,k**, **2a**, **5a-c**, **e-g**, **1**, **7b** [21,33–39] виділено в індивідуальному стані.

Карбени з підвищеною протонотілітністю

Другою групою сполук, що, як виявилось, здатні проявляти підвищену протонотілітність, є сполуки діамінокарбенового ряду **9,10**, піразол-5-іліди **12,13**, карбени з дііміновим фрагментом **14,15**, мезойонні карбени **16** та сполуки з фосфорановими фрагментами **17, 18** (табл.4). Електронодонорний вплив на карбеновий центр атомів нітрогену в сполуках **9,10** веде до великих значень РА, але не переважає найвищих РА для імідазол-2-ілідів **1** та імідазолін-2-ілідів **2**. Так, для тетраізопропілдіамінокарбену **9b** РА складає 267.7 ккал/моль. Циклічні похідні 5,6-дигідро-4*H*-піримідин-2-ілідену **10**, особливо алкілароматичні похідні **10a-d** показують значення РА на рівні 267.0–275.4 ккал/моль. Суттєво знижується РА для похідного **11** (258.3 ккал/моль), внаслідок електроноакцепторного ефекту карбонільних груп. В піразолілідені **12** висока протонотілітність, імовірно, зумовлена специфічною донорною дією циклічного гідразинового фрагменту (РА 276.4 ккал/моль). Ця дія проявляється і в піразолін-5-ілідені **13**, в якому при невисокому РА (253.9 ккал/моль) було виявлено значну циклічну стабілізацію сполуки (19.5 ккал/моль) проти 9.4 ккал/моль для імідазолін-2-ілідену типу **2** [40].



Подальший стрибок у величині РА знаходимо для діімінокарбену **14** та іміноамінокарбену **15** (289.9–296.4 ккал/моль), зумовлений значною електронодонорною дією кон'югованого імідазоліліденімінового фрагменту на карбеновий центр. Але для цих сполук, що поки не

синтезовані, значно знижується енергія синглетно-триплетного розщеплення (один із критеріїв стабільності карбену) та підвищується здатність до димеризації.

Таблиця 4

Спорідненості до протона (РА, ккал/моль)^a та енергії синглет-триплетного розщеплення (E_{ST}, ккал/моль)^b карбенів з електронодонорними фрагментами

Сполука	R або R', R' (Ar)	PA-1	PA-2	E _{ST}
9a	Me, Me	274.2	(267.8)	38.3
9b	i-Pr, i-Pr	282.5	(275.6)	33.3
9c	Me, Ph	273.5	(266.8)	33.6
10a	Me	273.7	(267.0)	63.8
10b	Mes	282.3	(275.4)	61.6
10c	Dipp	282.0	(275.1)	58.9
10d	Ad	281.9	(275.0)	59.9
11	Mes	264.8	(258.3)	-1.8
12	Me	283.4	(276.4)	46.8
13	Me	260.3	(253.9)	45.0
14	Ph	303.9	(296.4)	14.3
15	Ph, Me	297.2	(289.9)	29.6
16a	Ph	290.6	(283.5)	49.6
16b	Mes	300.2	(292.8)	54.5
17	-	325.2	(317.2)	40.8
18	-	317.2	(309.4)	33.8

Примітка: ^a Величини РА розраховані за методами DFT (B3LYP5, RHF, 3-21G (PA-1) та 6-311G (PA-2))

^b Величини E_{ST} розраховані за методом DFT (B3LYP5, HF, 3-21G)

Мезойонні карбени **16b** є теж достатньо протонотвірними, особливо сполука **16b** (РА 292.8 ккал/моль), але тетрафенілзаміщена **16a** помітно поступається їй (РА 283.5 ккал/моль).

Для фосфоранів **17**, **18** величини РА виявилися найвищими (317.2 і 309.4 ккал/моль відповідно).

Очевидно, що у випадку сполук **16** на зростання протонотвірності впливає полярна будова мезойонних карбенів, а для фосфоранів **17,18** їх ілідна форма. Для мезойонів **16** атом карбону C4, а в фосфоранах **17,18** карбеновий атом карбону несуть певний від'ємний заряд при загальній електронейтральності молекули (вклад ілідної граничної структури типу **17A**).

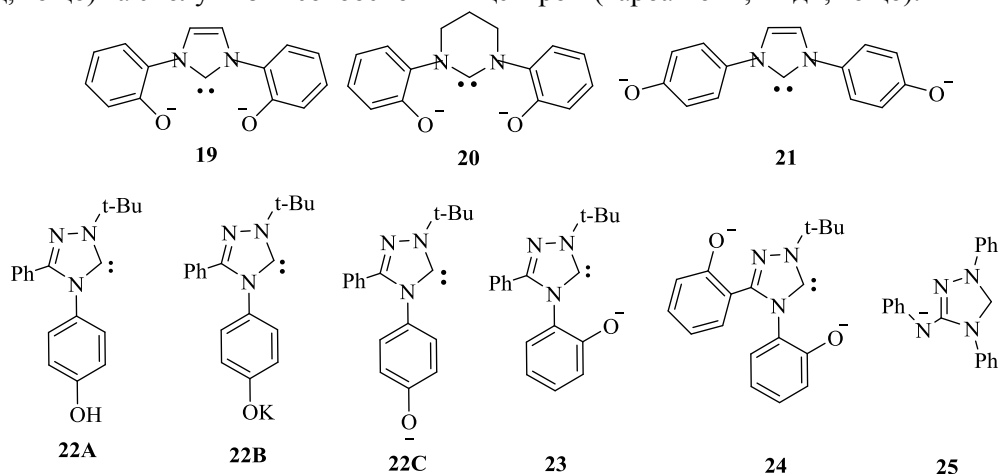
Сполуки **14-18** слід вважати на сьогодні найпротонотвірнішими серед нейтральних карбенів.

Відзначимо, що енергії синглетно-триплетного розщеплення для протонотвірних карбенів **9-18** в цілому помітно менші, ніж для сполук **1-8**, а для деяких структур (**11**, **14**) значно менші (табл. 4).

Гіперосновні та гіпернуклеофільні карбени (аніонокарбени)

Суттєвий приріст у величині РА спостерігається для ряду карбенів, що містять в своїй структурі аніонні центри (аніонокарбени). Вони можуть існувати в стабільному стані тільки в комплексах з металами.

Можливі два типи таких сполук: сполуки зі слабоосновним аніонним центром (феноксид, фентіоксид, тощо) та сполуки з високоосновним центром (карбаніони, іміди, тощо).



В табл. 5 наведено дані зі спорідненості до протона для подібних карбенових сполук з низькоосновними аніонними центрами, розраховані за методом DFT (B3LYP5, RHF, 6-31G).

Таблиця 5

Спорідненості до протона (РА, ккал/моль) ряду оксидо- та імідо-аніонних HBN- карбенів

Сполука	РА	E_{C-Cu+}	E_{C-K+}
19	462.5	398.6	229.9
20	431.7	346.1	-
21	408.7	286.9	145.8
22A	258.6	145.7	51.4
22B	286.3	172.7	57.4
22C	330.5	220.5	-
23	352.1	271.6	92.2
24	422.1	-	-
25	337.2	221.4	77.1

Примітка. Величини РА, E_{C-Cu+} та E_{C-K+} розраховані за методом DFT (B3LYP5, RHF, 6-31G)

Слід відзначити, що гідрокси-форма карбену **22A** (РА 258.3 ккал/моль) знаходиться за протоніфілітності майже на рівні родоначальної сполуки без гідроксильної групи **5a** (258.1 ккал/моль), але значно поступається таким для аніонних форм з протийоном **22B** (286 ккал/моль) та без нього **22C** (330 ккал/моль).

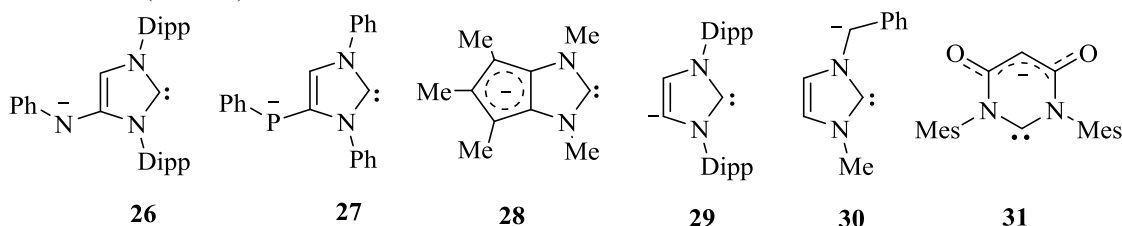
Орто-заміщені сполуки **23,24** – ще протоніфілітніші (РА 352 і 422 ккал/моль). Беручи до уваги, що РА звичайно змінюються симбатно до основностей, то можна вважати, що вказані сполуки відносяться до найосновніших серед карбенів.

Високі енергії зв'язків вказаних карбенів відзначаються також з іншими катіонами – перехідних та навіть лужних металів. В табл. 5 наведені такі розрахункові енергії з катіонами купруму(I) (E_{C-Cu+}) та калію (E_{C-K+}). Енергії зв'язків з катіоном купруму(I) – достатньо високі та лише незначно поступаються величинам РА. З катіоном калію значення менші, але вони близькі або значно більші, ніж аналогічна величина для 18-краун-6 (89 ккал/моль) – відомого комплексону калію.

Отже, розрахунки показують, що аніонокарбени можуть бути досить сильними комплексонами катіонів, значно сильнішими за відомі донори електронів. Маючи на увазі зв'язок РА з основністю, такі системи називаємо гіперосновними та гіпернуклеофільними (HBN) [41,42].

Високі основні та нуклеофільні властивості виявляють оксидо-, сульфідо-, фосфідовмісні ароматичні похідні карбенів. Однак, вони характеристичні також для нітрогено- та карбонівмісних та споріднених кон'югованих карбенових систем. З даних табл. 5 видно, що величини РА, E_{C-Cu+} , E_{C-K+} для імідокарбену **25** досить високі. У випадку карбонівмісних HBN-карбенів можливий перенос реакційного центру, коли іноді некарбеновий центр стає найосновнішим.

Звичайно гіперосновні системи нітроген- та карбон-аніонного типу, наприклад **25-31**, існують з катіонами лужних металів. У всіх цих структурах основність карбенових центрів значно підвищується (на 75-120 ккал/моль, DFT, B3LYP5, 3-21G, RHF) відносно нейтральних (наприклад, аніон-протонізованих) карбенів завдяки переносу електронної густини з аніонного центру на карбеновий атом (табл. 6).



Таблиця 6

Спорідненості до протона (ккал/моль) ряду карбон- та нітроген-аніонних HBN-карбенів **25-31**, їх некарбенових центрів та аніон-протонізованих форм

Сполука	РА (anion-Crb)	РА (non-Crb)	РА (H^+ -anion-Crb)
25	337.2	331.0	260.2
26	347.8	345.5	272.5
27	351.2	337.6	270.6
28	363.5	357.0	278.0
29	361.3	381.9	272.5
30	367.8	382.9	265.7
31	351.4	323.4	258.8

Примітка. Величини РА розраховані за методом DFT (B3LYP5, RHF, 3-21G)

В вищенаведеній сполуці **25** спорідненості до протона РА двох основних центрів стають близькими один до одного (C^5 і C^{an} 331.0 і 337.2 ккал/моль), а у випадку виділеного Данопулосом сполуки **26** [43] (без кристалізаційного розчинника) навіть ближче (347.8 і 345.5 ккал/моль), але карбенові центри основніші. В таких випадках напрямок взаємодії електрофілів з такими карбенами залежить від жорсткості реакційних центрів і може варіюватися для різних партнерів. Відносно аніона **25** в фосфід-аніоні **27** різниця між карбеновим та аніонним центрами стає суттєвішою (13.6 проти 6.2 ккал/моль).

Наприклад, для гіпотетичної біциклічної системи **28** основні центри близькі за величинами РА (C^2 363.5, C^{an} 357.0 ккал/моль) до таких в відомих комплексах **29**. В разі ще не отриманих аніонних карбенів **30** більша РА відноситься до екзоциклічних атомів карбону (C^{an} 381.9, C^2 361.3 ккал/моль і C^{an} 382.9, C^2 367.8 ккал/моль). Для порівняння аніонна азинова система **31** має вище значення РА для карбенового атома C^2 (РА 351.4 ккал/моль), ніж для атома C^5 (323.4 ккал/моль).

У випадку комплексів с катіонами металів величини РА зменшуються значно. Тим не менш, такі комплекси залишаються найосновнішими, порівняно з комплексами нейтральних карбенів. Наприклад, для 4-Li-похідного імідазол-2-ілідену **29** (C^2) значення РА становить 284.9 ккал/моль, в той час як для 4-K-похідного 293.3 ккал/моль.

Експериментальна частина

Спорідненості до протона (РА) та енергії зв'язків карбенів з катіонами купруму(I) (E_{C-Cu^+}) та калію (E_{C-K^+}) визначалися за загальними енергіями карбенів, відповідних солей та протона або катіона металу. Загальні енергії знаходили шляхом оптимізації структури в рамках методу DFT (базиси B3LYP5, HF/3-21G, 6-31G, 6-311G) у вакуумі при використанні програми Firefly 7.15. Адіабатичні енергії синглет-триплетного розщеплення ($E_{S/T}$) знаходили також за загальними енергіями карбенів в синглетному та триплетному станах.

Висновки

1. Розрахунки показали, що карбени відрізняються значно за величинами РА, причому основний вклад вносить базисна циклічна структура, менший – замісники.

2. За структурою можна визначити такі типи карбенів:

а) низькоосновні, що містять більше двох атомів нітрогену в циклі, гетероатоми (сульфуру), електроноакцепторні замісники (РА 229-252 ккал/моль);

б) високоосновні, що містять іміно-, аміно- та ілідні групи в циклі, електронодонорні замісники, мезойонні карбени (РА 265-317 ккал/моль);

в) гіперосновні та гіпернуклеофільні (HBN) аніонні карбени (РА 330-462 ккал/моль), в структурі яких має суттєвий вплив аніонний центр (гетероатомний або карбоновий) на карбеновий атом карбону через систему кон'югації навіть при наявності низькоосновних аніонних центрів.

РЕЗЮМЕ

В статті наводяться дані квантовохімічних розрахунків величин спорідненості до протона (РА) та енергій синглетно-триплетного розщеплення для ряду гетероциклічних та ациклічних карбенів. Показано, що величина РА є функцією типу карбену, типу та положення замісників. Відзначаються три основні типи сполук за рівнем РА: низькоосновні, високоосновні, гіперосновні та гіпернуклеофільні (HBN) карбени.

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся данные квантовохимических расчетов величин сродства к протону (РА) и энергий синглетно-триплетного расщепления для ряда гетероциклических и ациклических карбенов. Показано, что величина РА является функцией типа карбена, типа и положения заместителей. Отмечаются три типа соединений по уровню РА: низкоосновные, высокоосновные, гиперосновные и гипернуклеофильные (HBN) карбены.

SUMMARY

The article provides the data of quantum-chemical calculations of the proton affinity (РА) and the energy of the singlet-triplet splitting for a number of heterocyclic and acyclic carbenes. It is shown that the value of РА is a function of the carbene type, type and position of substituents. There have been three types of compounds on the level of РА: low basic, highly basic and hyperbasic and hypernucleophilic (HBN) carbenes.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lias S.O. Evaluated Gas Phase Basicities and Proton Affinities of Molecules; Heats of Formation of Protonated Molecules / S.O. Lias, J.F. Liebman, R.D. Levin // J. Phys. Chem. Ref. Data.— 1984.— Vol. 13.— P. 695–796.

2. Lias S.G. Gas-phase ion and neutral thermochemistry / S.G. Lias, J.E. Bartmess, J.F. Liebman, J.L. Holmes, R.D. Levin, W.G. Mallard // *J. Phys. Chem. Ref. Data.* – 1988. – Vol. 17, Suppl. I. – P. 1-861.
3. Maxwell J.L. Mechanism of the rhodium porphyrin-catalyzed cyclopropanation of alkenes / J.L. Maxwell, K.C. Brown, D.W. Bartley, T. Kodadek // *Science.* – 1992. – Vol. 256. – P. 1544–1547.
4. Martin-Matute, B. Intramolecular reactions of alkynes with furans and electron rich arenes catalyzed by PtCl₂: The role of platinum carbenes as intermediates // B. Martin-Matute, C. Nevado, D.J. Cardenas, A.M. Echavarren // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125. – P. 5757–5766.
5. Dixon D.A. Electronic Structure of a Stable Nucleophilic Carbene / D.A. Dixon, A.J. Arduengo // *J. Phys. Chem.* – 1991. – Vol. 95. – P. 4180–4182.
6. Hopkinson A.C. Substituent effects in carbocations CX⁺, CHX⁺, and CH₂X⁺, and in singlet and triplet carbenes CHX. Proton affinities of singlet carbenes / A.C. Hopkinson, M.H. Lien // *Can. J. Chem.* – 1985. – Vol. 63. – P. 3582–3586.
7. Hopkinson A.C. Substituent effects at silicon in cations Si^{x+}, HSi^{x+}, and H₂SiX⁺, and in radicals H₂SiX[•] / A.C. Hopkinson, M.H. Lien // *Can. J. Chem.* – 1989. – Vol. 67. – P. 991–997.
8. Pliego J.R. Absolute proton affinity and basicity of the carbenes CH₂, CF₂, CCl₂, C(OH)₂, FCOH, CPh₂ and fluorenylidene / J.R. Pliego, W.B. DeAlmeida // *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* – 1997. – Vol. 93. – P. 1881.
9. Alder R.W. Diaminocarbenes; Calculation of Barriers to Rotation about Ccarbene-N Bonds, Barriers to Dimerization, Proton Affinities, and ¹³C NMR Shifts / R.W. Alder, M.E. Blake, J.M. Oliva // *J. Phys. Chem. A* – 1999. – Vol. 103. – P. 11200–11211.
10. Chen H. Proton Affinities of N-Heterocyclic Carbene Super Base / H. Chen, D. R. Justes, R. G. Cooks // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 18. – P. 3949–3952.
11. Platts J.A. Ab Initio Studies of Proton Sponges: 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalene / J.A. Platts, S.T. Howard, K. Woznyak // *J. Org. Chem.* – 1994. – Vol. 59. – P. 4647–4651.
12. Lau Y.K. Gas-Phase Basicities of N-Methyl Substituted 1,8-Diaminonaphthalenes and Related Compounds / Y.K. Lau, P.P.S. Saluja, P. Kebarle, R.W. Alder // *J. Am. Chem. Soc.* – 1978. – Vol. 100. – P. 7328–7333.
13. Klein S., Carbodicarbenes and Related Divalent Carbon(0) Compounds / S. Klein, R. Tonner, G. Frenking // *Chem. Eur. J.* – 2010. – № 16. – P. 10160–10170.
14. Kassae M.Z. A DFT study on pyridine-derived N-heterocyclic carbenes / M.Z. Kassae, F.A. Shakib, M.R. Momeni, M. Ghambarian, S.M. Musavi // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65. – P. 10093–10098.
15. Amani J. Substituted six-membered ring carbenes: the effects of amino and cyclopropyl groups through DFT calculations / J. Amani, S. M. Musavi // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67. – P. 749–754.
16. Короткіх М.І. Карбеновий та карбенокомплексний каталіз органічних реакцій / М.І. Короткіх, О.П. Швайка. – Донецьк: ДонГУ, 2013. – 372 с.
17. Korotkikh N.I. Organic reactions catalysis by carbenes and metal carbene complexes / N.I. Korotkikh, O.P. Shvaika. – Lambert Academic Publishing: Saarbrücken. – 2015. – 385 p.
18. Dixon D.A. Lias S.G. In *Molecular Structure and Energetics* / Liebman, J. F., Greenberg, A., Eds. – VCH Publishers: Deerfield Beach, FL, 1987. – Vol. 2, Chapter 7. – P. 269.
19. Phukan A.K. Stabilization of cyclic and acyclic carbon(0) compounds by differential coordination of heterocyclic carbenes: a theoretical assessment / A. K. Phukan, A. K. Guha // *Dalton Trans.* – 2012. – Vol. 41. – P. 8973–8981.
20. Lo R. First principle studies toward the design of a new class of carbene superbases involving intramolecular H...p interactions / R. Lo, B. Ganguly // *Chem. Commun.* – 2011. – Vol. 47. – P. 7395–7397.
21. Arduengo A.J. Stable Thiazol-2-ylidene and Its Dimer / A.J. Arduengo, J.R. Goerlich, W.A. Marshall // *J. Liebigs Ann.* – 1997. – P. 365–374.
22. Короткіх, Н.І. Стабільні азольні карбени в органічному синтезі / Н.І. Короткіх, Н.В. Глиняна, Г.Ф. Раєнко, О.П. Швайка // В монографії "Хімія і біологічна активність азолів (обрані обзори)" ред. В. Броварець, В. Зябров. – LAP Lambert Academic Publishing. – 2014. – 449 p. – P. 423–449.
23. Hahn F.E. Evidence for an Equilibrium between an N-heterocyclic Carbene and Its Dimer in Solution / F.E. Hahn, L. Wittenbecher, D. Le Van, R. Fröhlich // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2000. – Vol. 39, № 3. – P. 541–544.
24. Braun M. An N-Heterocyclic Carbene Ligand with an Oxalamide Backbone / M. Braun, W. Frank, G. J. Reiss, C. Ganter // *Organometallics.* – 2010. – Vol. 29. – P. 4418–4420.
25. Schaper L.-A. Synthesis and comparison of transition metal complexes of abnormal and normal tetrazolylidenes: A neglected ligand species / L.-A. Schaper, X. Wei, P. J. Altmann, K. Öfele, A. Pöthig, M. Drees, J. Mink, E. Herdtweck, B. Bechlars, W.A. Herrmann, F.E. Kühn // *Inorg. Chem.* – 2013. – Vol. 52, № 12. – P. 7031–7044.
26. Arduengo A.J. A stable crystalline carbene / A.J. Arduengo, R.L. Harlow, M. Kline // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1991. – Vol. 113. – P. 361, 362.
27. Arduengo A.J. Electronic Stabilization of Nucleophilic Carbenes / A.J. Arduengo, H.V.R. Dias, R.L. Harlow, M. Kline // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1992. – Vol. 114. – P. 5530–5534.
28. Arduengo A.J. Imidazolylidene, imidazolinyldenes and Imidazolidines / A.J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H.A. Craig, J.R. Goerlich, W.J. Marshall, M. Unverzagt // *Tetrahedron.* – 1999. – Vol. 55. – P. 14523–14534.
29. Arduengo A.J. Photoelectron Spectroscopy of a Carbene/Silylene/Germylene Series / A.J. Arduengo, H. Bock, H. Chen, M. Denk, D.A. Dixon, J.C. Green, W.A. Herrmann, N.L. Jones, M. Wagner, R. West // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – Vol. 116. – P. 6641–6649.

30. Marchenko A.P. Direct synthesis of N-phosphanyl-heterocyclic carbenes / A.P. Marchenko, H.N. Koidan, I.I. Pervak, A.N. Huryeva, E.V. Zarudnitskii, A.A. Tolmachev, A.N. Kostyuk // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 494–496.
31. Meiries S. [Pd(IPr*OMe)(acac)Cl]: Tuning the N-Heterocyclic Carbene in Catalytic C–N Bond Formation / S. Meiries, K. Speck, D.B. Cordes, A.M.Z. Slawin, S.P. Nolan // *Organometallics.* – 2013. – Vol. 32, No 1. – P. 330–339.
32. Saberov V. Sh. Exceptionally efficient catalytic hydrodechlorination of persistent organic pollutants: application of new sterically shielded palladium carbene complexes / V. Sh. Saberov, D.A. Evans, N.I. Korotkikh, A.H. Cowley, T.M. Pekhtereva, A.F. Popov, O.P. Shvaika // *Dalton Trans.* – 2014. – Vol. 43, № 43. – P. 18117–18122.
33. Enders D. Preparation, structure and reactivity of 1,3,4-triphenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ylidene, a new stable carbene / D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J.H. Teles, J.P. Melder, K. Ebel, S. Brode // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1995. – Vol. 34, № 9. – P. 1021–1023.
34. Короткіх М.І. Нові підходи до синтезу стабільних гетероароматичних карбенів / М.І. Короткіх, Г.Ф. Рясенко, О.П. Швайка // *Доп. НАН України.* – 2000. – № 2. – С. 135–140.
35. Stable Carbenes. Synthesis and Properties of Benzimidazol-2-ylidenes / N.I. Korotkikh, G.F. Raenko, T.M. Pekhtereva, O.P. Shvaika, A.H. Cowley, J.N. Jones // *Rus. J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 42, № 12. – P. 1822–1833.
36. Synthesis of 1,2,4-Triazol-5-ylidenes and Their Interaction with Acetonitrile and Chalcogens / N.I. Korotkikh, G.F. Rayenko, O.P. Shvaika, T.M. Pekhtereva, A.H. Cowley, J.N. Jones, C.L.B. Macdonald // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 14. – P. 5762–5765.
37. Tandem transformations of 1,2,4-triazol-5-ylidenes into 5-amidino-1,2,4-triazoles / N.I. Korotkikh, N.V. Glinyanaya, A.H. Cowley, J.A. Moore, A.V. Knishevitsky, T.M. Pekhtereva, O.P. Shvaika // *ARKIVOC.* – 2007. – № 16. – P. 156–172.
38. Reaction of 1-*tert*-butyl-3,4-diphenyl-1,2,4-triazol-5-ylidenes with a malonic ester / N.I. Korotkikh, A.H. Cowley, J.A. Moore, N.V. Glinyanaya, I.S. Panov, G.F. Rayenko, T.M. Pekhtereva, O.P. Shvaika // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – № 1. – P. 195–199.
39. Synthesis of sterically shielded stable carbenes of the 1,2,4-triazole series and their corresponding palladium complexes: efficient catalysts for chloroarene hydrodechlorination / N.V. Glinyanaya, V.Sh. Saberov, N.I. Korotkikh, A.H. Cowley, R.R. Butorac, D.A. Evans, T.M. Pekhtereva, A.F. Popov, O.P. Shvaika // *Dalton Trans.* – 2014. – Vol. 43, № 43. – P. 16227–16237.
40. Порівняльна оцінка стабілізації кон'югованих і ароматичних сполук за ентальпіями ізодезмічних реакцій / М.І. Короткіх, А.В. Кисельов, Г.Ф. Рясенко, Й.О. Опейда, О.П. Швайка // *Праці наук. тов. ім. Т.Г. Шевченка, Сер. Хемія.* – 2008. – Т. 21. – С. 7 – 63.
41. Danopoulos A.A. Janus-type^o organopotassium chemistry observed in deprotonation of mesoionic imidazolium aminides and amino N-heterocyclic carbenes: coordination and organometallic polymers / A.A. Danopoulos, P. Braunstein // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol. 50. – P. 3055–3057.

Поступило до редакції 30.08.2016 р.

**М. В. Качаєва, С. Г. Пільо, С. В. Попільніченко,
В. М. Прокопенко, В. С. Броварець**

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, м. Київ

УДК: 547.787.1

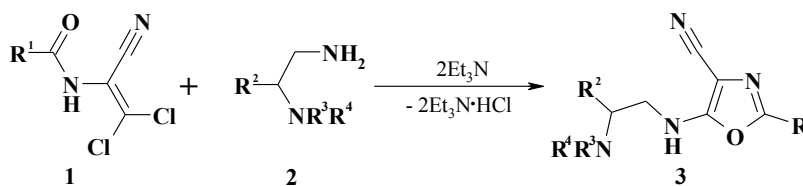
СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 5-АМІНО-1,3-ОКСАЗОЛ-4-КАРБОНІТРИЛІВ

Розвиток хімії функціональних похідних 1,3-оксазолу зумовлений успішним пошуком серед них похідних біоактивних препаратів. Зокрема, в останні роки опубліковано ряд робіт, присвячених біологічній активності похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів, які виявилися ефективними інгібіторами піруваткінази [1], протеїнкінази СК2 [2], аміноглікозидмодифікуючих ферментів [3], моноаміноксидази [4], ліпоксигенази [5, 6], РНР(2) [7], а також проявили протипухлинну [8, 9] та антимікробну [10] активність.

Відомо також, що фармакологічна дія синтетичних лікарських препаратів значною мірою визначається структурою фармакофорних фрагментів, що входять до їх складу. Враховуючи високу біологічну активність 2-аміноетиламінів, поєднану з гетероциклічними фрагментами, такими як піридо[2,3-*d*]піридазин-5(6*H*)-он [11], 1,3,5-триазин [12] та тієно[2,3-*d*]піримідин [13], перспективним є синтез інших гетероциклів, зокрема похідних 1,3-оксазолу, які містять залишки таких амінів.

Для одержання сполук **3** нами використана реакція дихлороакрилонітрилів **1** з 2-аміноетиламінами **2**, яка описана раніше для іншого типу амінів [14]. Нами встановлено, що така взаємодія відбувається при кімнатній температурі у сухому тетрагідрофурані при змішуванні

еквімолярних кількостей реагентів **1** та **2** у присутності двох еквівалентів триетиламіну. При цьому виходи оксазолів **3** становлять 65-88%.



Склад та будова заміщених 2-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів **3** надійно підтверджені результатами елементного аналізу (табл. 1), спектрами ІЧ, ЯМР ^1H та хромато-мас-спектрами (табл. 2). ІЧ спектри їх характеризуються смугами поглинання груп CN ($2202\text{--}2215\text{ cm}^{-1}$) та NH ($3176\text{--}3312\text{ cm}^{-1}$). В спектрах ЯМР ^1H поряд з сигналами замісників R^1 , R^2 , NR^3R^4 присутні характерні сигнали угруповання CHCH_2NH при $\delta\ 3.33\text{--}4.10$ м.ч. та $\delta\ 7.68\text{--}8.47$ м.ч. Молекулярні піки йонів в хромато-мас-спектрах відповідають розрахунковим.

Протиракову активність синтезованих сполук вивчали у рамках міжнародної наукової програми у Національному інституті раку США (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA) на 60 лініях ракових клітин – лейкої (лінії CCRF-CEM, HL-60 (TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR), меланоми (лінії LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку легень (лінії A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), товстої кишки (лінії COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), мозку (лінії SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), яєчників (лінії IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), нирок (лінії 786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31), простати (лінії PC-3, DU-145) і грудей (лінії MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468). Дослідження проводились *in vitro* при дії речовини в концентрації $1 \cdot 10^{-5}\text{ M}$, в результаті яких визначали відсоток росту (GI) клітин ліній раку порівняно з контролем (контроль – 100%) [15-18].

Результати скринінгу показали, що заміщенні 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрили **3** не проявили вираженої протиракової активності (табл. 3), проте результати проведення скринінгових досліджень дали змогу встановити деякі закономірності зв'язку «структура – дія».

Було виявлено загальну помірну активність до лінії раку мозку SNB-75 16-ти із 28 сполук (сполуки **3.1**, **3.3**, **3.4**, **3.5**, **3.7**, **3.8**, **3.9**, **3.15**, **3.17**, **3.18**, **3.19**, **3.20**, **3.21**, **3.22**, **3.25**, **3.26** з $\text{GI} < 90\%$). Ступінь пригнічення росту ракових клітин (GI) в них коливається в межах $67.21\text{--}87.62\%$. Ця вибірка дає можливість порівняти, яким чином замісники NR^3R^4 , R^1 , R^2 впливають на активність.

Залежність активності від залишку – NR^3R^4 . Отримані результати дозволяють розмістити залишки амінів за зменшенням активності у наступному ряду: диметиламін > піролідін > морфолін \approx піперидин.

Залежність активності від природи замісника в положенні 2 оксазольного циклу – R^1 . Вищу активність проявляють сполуки з алкільними замісниками (вони більш активні, ніж речовини з ароматичними замісниками), вплив яких можна розмістити в наступному ряду: $\text{Et} \approx i\text{-Pr} > t\text{-Bu} \approx \text{Me} > i\text{-Bu}$.

Залежність активності від природи замісника – R^2 . Кращу активність проявили сполуки, що містять 2-метоксиарильний та фурильний фрагменти.

Загальна помірна активність відмічена і до лінії раку нирок UO-31 17-ти із 28 сполук (сполуки **3.2**, **3.4**, **3.5**, **3.6**, **3.8**, **3.14**, **3.15**, **3.16**, **3.17**, **3.18**, **3.19**, **3.20**, **3.21**, **3.22**, **3.23**, **3.25**, **3.26** з $\text{GI} < 90\%$). Ступінь пригнічення росту ракових клітин (GI) в них коливається в межах $77.25\text{--}88.92\%$.

Залежність активності від залишку – NR^3R^4 . Отримані результати дозволяють розмістити залишки амінів за зменшенням активності у наступному ряду: диметиламін \approx піролідін > морфолін \approx піперидин.

Залежність активності від природи замісника в положенні 2 оксазольного циклу – R^1 . Не відмічено вираженої залежності активності від природи замісника у ряду Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Ph, фуран. Наявність *i*-Bu замісника значно зменшує протипухлинну активність речовин (сполука **3.24**).

Залежність активності від природи замісника – R^2 . Кращу активність проявили сполуки, що містять 2-метокси- та 4-метоксиарильні групи або фурильні та тієнільні замісники.

Заслугує на увагу і специфічна дія окремих сполук.

Таблиця 1

Виходи, константи та дані елементного аналізу 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів 3.1-3.28

№	R ¹	R ²	NR ³ R ⁴	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
						С	Н	Н		С	Н	Н
3.1	Me	4-MeC ₆ H ₄	Me ₂ N	72	128-129	67.52	7.08	19.63	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O	67.58	7.09	19.70
3.2	Me	4-MeOC ₆ H ₄	Me ₂ N	80	91-93	63.99	6.75	18.44	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₂	63.98	6.71	18.65
3.3	Me	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	Me ₂ N	76	102-104	65.17	7.38	22.30	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O	65.15	7.40	22.35
3.4	Me	2-MeOC ₆ H ₄	Me ₂ N	86	119-120	63.99	6.71	18.60	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₂	63.98	6.71	18.65
3.5	Me	фур-2-ил	Me ₂ N	79	95-97	60.00	6.21	21.47	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂	59.99	6.20	21.52
3.6	Me	тієн-2-іл	Me ₂ N	78	93-95	56.52	5.85	20.21	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ OS	56.50	5.84	20.27
3.7	Me	фур-2-ил	піролідин-1-іл	75	105-107	62.91	6.34	19.50	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₂	62.92	6.34	19.57
3.8	Me	тієн-2-іл	піролідин-1-іл	76	106-107	59.56	6.00	18.49	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ OS	59.58	6.00	18.53
3.9	Me	Ph	піперидин-1-іл	88	95-97	69.66	7.12	18.00	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O	69.65	7.14	18.05
3.10	Me	фур-2-ил	піперидин-1-іл	82	92-94	63.99	6.73	18.61	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₂	63.98	6.71	18.65
3.11	Me	тієн-2-іл	піперидин-1-іл	78	81-83	60.75	6.38	17.44	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ OS	60.73	6.37	17.71
3.12	Me	Ph	морфолін-1-іл	75	102-104	65.37	6.47	17.81	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂	65.37	6.45	17.94
3.13	Me	фур-2-ил	морфолін-1-іл	86	127-128	59.61	6.03	18.59	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₃	59.59	6.00	18.53
3.14	Me	тієн-2-іл	морфолін-1-іл	81	128-130	56.54	5.75	17.56	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	56.59	5.70	17.60
3.15	Et	2-MeOC ₆ H ₄	Me ₂ N	78	80-82	64.97	7.06	17.79	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₂	64.95	7.05	17.82
3.16	Et	2-ClC ₆ H ₄	Me ₂ N	78	87-89	60.30	6.00	17.51	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₄ O	60.28	6.01	17.57
3.17	<i>i</i> -Pr	2-MeOC ₆ H ₄	Me ₂ N	77	91-92	65.85	7.36	17.00	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₂	65.83	7.37	17.06
3.18	<i>i</i> -Pr	фур-2-ил	Me ₂ N	69	67-69	62.50	6.97	19.49	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₂	62.48	6.99	19.43
3.19	<i>i</i> -Pr	тієн-2-іл	Me ₂ N	65	69-71	59.19	6.62	18.45	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ OS	59.18	6.62	18.40
3.20	<i>t</i> -Bu	Ph	Me ₂ N	85	109-110	69.23	7.75	17.97	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O	69.20	7.74	17.93
3.21	<i>t</i> -Bu	фур-2-ил	Me ₂ N	77	79-81	63.58	7.32	18.49	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₂	63.56	7.33	18.53
3.22	<i>t</i> -Bu	тієн-2-іл	Me ₂ N	76	82-84	60.36	6.94	17.50	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ OS	60.35	6.96	17.59
3.23	<i>t</i> -Bu	фур-2-ил	піролідин-1-іл	73	109-111	65.80	7.40	17.02	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₂	65.83	7.37	17.06
3.24	<i>i</i> -Bu	Ph	Me ₂ N	65	62-64	69.25	7.78	17.86	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O	69.20	7.74	17.93
3.25	Ph	фур-2-ил	Me ₂ N	80	130-131	67.12	5.73	17.21	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂	67.07	5.63	17.38
3.26	фур-2-ил	фур-2-ил	Me ₂ N	75	98-100	61.64	5.23	17.69	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃	61.53	5.16	17.94
3.27	фур-2-ил	тієн-2-іл	Me ₂ N	83	94-96	58.54	4.95	16.97	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	58.52	4.91	17.06
3.28	тієн-2-іл	фур-2-ил	Me ₂ N	88	135-137	58.48	4.86	16.93	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	58.52	4.91	17.06

Таблиця 2

Спектральні данні 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів 3.1-3.28

№	ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ¹ H (ДМСО- <i>d</i> ₆), δ , м.ч.	Мас-спектр [M+1], m/z
1	2	3	4
3.1	1062, 1186, 1453, 1604, 1649, 2202 (CN), 3176 (NH)	2.10 с (6H, N(CH ₃) ₂), 2.19 с (3H, CH ₃), 2.30 с (3H, CH ₃), 3.38-3.77 м (3H, CH, CH ₂), 7.10 с (4H, C ₆ H ₄), 7.69 т (1H, NH)	285
3.2	1184, 1236, 1251, 1512, 1608, 1650, 2204 (CN), 3270 (NH)	2.10 с (6H, N(CH ₃) ₂), 2.20 с (3H, CH ₃), 3.39-3.72 м (3H, CH, CH ₂), 3.75 с (3H, OCH ₃), 6.86 д (2H, C ₆ H ₄), 7.11 д (2H, C ₆ H ₄), 7.68 т (1H, NH)	301
3.3	1069, 1353, 1523, 1608, 1671, 2210 (CN), 3275 (NH)	2.03 с (6H, N(CH ₃) ₂), 2.19 с (3H, CH ₃), 2.87 с (3H, N(CH ₃) ₂), 3.33-3.75 м (3H, CH, CH ₂), 6.69 д (2H, C ₆ H ₄), 7.02 д (2H, C ₆ H ₄), 7.82 т (1H, NH)	314
3.4	1028, 1180, 1458, 1490, 1607, 1650, 2208 (CN), 3181 (NH)	2.12 с (6H, N(CH ₃) ₂), 2.17 с (3H, CH ₃), 3.39-3.57 м (2H, CH ₂), 3.75 с (3H, OCH ₃), 4.08 т (1H, CH), 6.86–7.25 м (4H, C ₆ H ₄), 7.71 т (1H, NH)	301
3.5	1099, 1427, 1607, 1673, 2212 (CN), 3267 (NH)	2.17 с (6H, N(CH ₃) ₂), 2.23 с (3H, CH ₃), 3.42-3.67 м (2H, CH ₂), 3.99 т (1H, CH), 6.94–7.40 м (3H, фуран), 7.88 т (1H, NH)	261
3.6	1040, 1069, 1607, 1672, 2212 (CN), 3267 (NH)	2.17 с (6H, N(CH ₃) ₂), 2.23 с (3H, CH ₃), 3.42-3.72 м (2H, CH ₂), 3.99 т (1H, CH), 6.94–7.38 м (3H, тіофен), 7.86 т (1H, NH)	277
3.7	1145, 1194, 1251, 1604, 1643, 2207 (CN), 3230 (NH)	1.63 с (4H, N(CH ₂) ₄), 2.21 с (3H, CH ₃), 2.49 с (4H, N(CH ₂) ₄), 3.48-3.65 м (2H, CH ₂), 3.83 т (1H, CH), 6.23–7.52 м (3H, фуран), 7.85 т (1H, NH)	287
3.8	1191, 1602, 1642, 2207 (CN), 3237 (NH)	1.68 с (4H, N(CH ₂) ₄), 2.18 с (3H, CH ₃), 2.53 с (4H, N(CH ₂) ₄), 3.38-3.72 м (2H, CH ₂), 3.87 т (1H, CH), 6.95–7.38 м (3H, тіофен), 7.86 т (1H, NH)	303
3.9	1116, 1204, 1606, 1670, 2209 (CN), 3286 (NH)	1.19-1.52 м (6H, N(CH ₂) ₅), 2.21 с (3H, CH ₃), 2.22-2.57 м (4H, N(CH ₂) ₅), 3.40-3.81 м (3H, CH, CH ₂), 7.18–7.33 м (5H, C ₆ H ₅), 7.62 т (1H, NH)	311
3.10	1099, 1148, 1187, 1604, 1644, 2206 (CN), 3292 (NH)	1.22-1.52 м (6H, N(CH ₂) ₅), 2.24 с (3H, CH ₃), 2.19-2.55 м (4H, N(CH ₂) ₅), 3.40-3.71 м (2H, CH ₂), 3.79 т (1H, CH), 6.21–7.52 м (3H, фуран), 7.69 т (1H, NH)	301
3.11	1098, 1204, 1605, 1668, 2211 (CN), 3274 (NH)	1.25-1.57 м (6H, N(CH ₂) ₅), 2.24 с (3H, CH ₃), 2.25-2.55 м (4H, N(CH ₂) ₅), 3.40-3.75 м (2H, CH ₂), 4.01 т (1H, CH), 6.90–7.35 м (3H, тіофен), 7.72 т (1H, NH)	317
3.12	1099, 1143, 1607, 1667, 2211 (CN), 3270 (NH)	2.19 с (3H, CH ₃), 2.25-2.42 м (4H, N(CH ₂) ₄ O), 3.40-3.82 м (7H, CH, CH ₂ , N(CH ₂) ₄ O), 7.21–7.35 м (5H, C ₆ H ₅), 7.72 т (1H, NH)	313
3.13	1112, 1139, 1206, 1609, 1663, 2212 (CN), 3286 (NH)	2.24 с (3H, CH ₃), 2.24-2.55 м (4H, N(CH ₂) ₄ O), 3.40-3.75 м (6H, CH ₂ , N(CH ₂) ₄ O), 3.81 т (1H, CH), 6.27–7.54 м (3H, фуран), 7.76 т (1H, NH)	303
3.14	1112, 1137, 1608, 1663, 2210 (CN), 3312 (NH)	2.23 с (3H, CH ₃), 2.30-2.55 м (4H, N(CH ₂) ₄ O), 3.40-3.75 м (6H, CH ₂ , N(CH ₂) ₄ O), 4.00 т (1H, CH), 6.90–7.41 м (3H, тіофен), 7.82 т (1H, NH)	319
3.15	1243, 1491, 1601, 1648, 2204 (CN), 3179 (NH)	1.17 т (3H, CH ₃), 2.12 с (6H, N(CH ₃) ₂), 2.52 к (2H, CH ₂), 3.35-3.65 м (2H, CH ₂), 3.75 с (3H, OCH ₃), 4.09 т (1H, CH), 6.85–7.25 м (4H, C ₆ H ₄), 7.69 т (1H, NH)	315

1	2	3	4
3.16	1037, 1186, 1476, 1600, 1643, 2204 (CN), 3177 (NH)	1.15 т (3H, CH ₃), 2.19 с (6H, N(CH ₃) ₂), 2.50 к (2H, CH ₂), 3.38-3.78 м (2H, CH ₂), 4.10 т (1H, CH), 7.22–7.46 м (4H, C ₆ H ₄), 7.84 т (1H, NH)	320
3.17	1242, 1491, 1598, 1644, 2202 (CN), 3177 (NH)	1.18 с (3H, CH ₃), 1.20 с (3H, CH ₃), 2.12 с (6H, N(CH ₃) ₂), 2.77-2.83 м (1H, CH), 3.31-3.69 м (2H, CH ₂), 3.75 с (3H, OCH ₃), 4.10 т (1H, CH), 6.85–7.26 м (4H, C ₆ H ₄), 7.70 т (1H, NH)	329
3.18	1018, 1060, 1595, 1650, 2202 (CN), 3190 (NH)	1.20 с (3H, CH ₃), 1.23 с (3H, CH ₃), 2.14 с (6H, N(CH ₃) ₂), 2.79-2.88 м (1H, CH), 3.48-3.65 м (2H, CH ₂), 3.81 т (1H, CH), 6.26–7.52 м (3H, фуран), 7.79 т (1H, NH)	289
3.19	1064, 1592, 1648, 2207 (CN), 3183 (NH)	1.20 с (3H, CH ₃), 1.23 с (3H, CH ₃), 2.17 с (6H, N(CH ₃) ₂), 2.79-2.91 м (1H, CH), 3.41-3.75 м (2H, CH ₂), 3.98 т (1H, CH), 6.94–7.39 м (3H, тиофен), 7.86 т (1H, NH)	305
3.20	1070, 1452, 1475, 1501, 1590, 1648, 2207 (CN), 3244 (NH)	1.23 с (9H, CH ₃), 2.13 с (6H, N(CH ₃) ₂), 3.39-3.78 м (3H, CH, CH ₂), 7.20–7.33 м (4H, C ₆ H ₅), 7.74 т (1H, NH)	313
3.21	1031, 1117, 1453, 1477, 1582, 1638, 2215 (CN), 3228 (NH)	1.27 с (9H, 3CH ₃), 2.14 с (6H, N(CH ₃) ₂), 3.45-3.67 м (2H, CH ₂), 3.81 т (1H, CH), 6.27 – 7.53м (3H, фуран), 7.82 т (1H, NH)	303
3.22	1094, 1153, 1456, 1591, 1649, 2206 (CN), 3184 (NH)	1.26 с (9H, 3CH ₃), 2.17 с (6H, N(CH ₃) ₂), 3.42-3.85 м (2H, CH ₂), 3.97 т (1H, CH), 6.95–7.37м (3H, тиофен), 7.87 т (1H, NH)	319
3.23	1105, 1144, 1456, 1594, 1649, 2209 (CN), 3186 (NH)	1.25 с (9H, 3CH ₃), 1.64 с (4H, N(CH ₂) ₄), 2.45 с (4H, N(CH ₂) ₄), 3.50-3.68 м (2H, CH ₂), 3.82 т (1H, CH), 6.21–7.55м (3H, фуран), 7.86 т (1H, NH)	329
3.24	1021, 1069, 1175, 1246, 1494, 1595, 1643, 2206 (CN), 3249 (NH)	0.91 с (3H, CH ₃), 0.94 с (3H, CH ₃), 1.87-2.03 м (1H, CH), 2.13 с (6H, N(CH ₃) ₂), 2.36 д (2H, CH ₂), 3.39-3.81 м (3H, CH, CH ₂), 7.20–7.33 м (4H, C ₆ H ₅), 7.74 т (1H, NH)	313
3.25	1236, 1447, 1498, 1584, 1628, 2215 (CN), 3236 (NH)	2.21 с (6H, N(CH ₃) ₂), 3.55-3.85 м (2H, CH ₂), 4.03 т (1H, CH), 7.00–7.79 м (8H, фуран, C ₆ H ₅), 8.33 т (1H, NH)	323
3.26	1010, 1473, 1490, 1619, 1650, 2210 (CN), 3300 (NH)	2.15 с (6H, N(CH ₃) ₂), 3.56-3.80 м (2H, CH ₂), 3.86 т (1H, CH), 6.30–7.77 м (6H, фуран), 8.34 ш.с. (1H, NH)	313
3.27	1082, 1619, 1651, 2213 (CN), 3246 (NH)	2.19 с (6H, N(CH ₃) ₂), 3.52-3.83 м (2H, CH ₂), 4.03 т (1H, CH), 6.62–7.77 м (6H, фуран, тиофен), 8.38 ш.с. (1H, NH)	329
3.28	1232, 1593, 1633, 2213 (CN), 3238 (NH)	2.17 с (6H, N(CH ₃) ₂), 3.52-3.82 м (2H, CH ₂), 4.04 т (1H, CH), 7.03–7.72 м (6H, фуран, тиофен), 8.47 ш.с. (1H, NH)	329

Цитотоксичність 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів 3.1-3.28 в концентрації $1 \cdot 10^{-5}$

№	Середня мітотична активність, %	Діапазон мітотичної активності, %	Найбільш чутливі лінії клітин і мітотична активність (GI<90), %
1	2	3	4
3.1	93.84	56.48÷115.75	Лейкемія CCRF-CEM – 89.26, K-562 – 88.60, MOLT-4 – 83.82, RPMI-8226 – 74.76, SR – 76.51. Рак легенів NCI-H226 – 86.49, NCI-H23 – 89.43, NCI-H522 – 83.31. Рак товстої кишки HCT-116 – 86.17, HT29 – 67.58. Рак мозку - SNB-75 – 86.17. Рак нирок RXF 393 – 73.67. Рак простати PC-3 – 56.48. Рак грудей MDA-MB-231/ATCC – 89.63, MDA-MB-468 – 66.36.
3.2	100.76	83.50÷113.13	Рак нирок UO-31 – 83.50.
3.3	104.79	85.46÷123.30	Рак легенів HOP-92 – 86.85. Рак мозку SNB-75 – 85.46. Меланома UACC-257 – 89.39.
3.4	101.40	78.07÷127.30	Рак легенів EKVX – 89.25. Рак мозку SNB-75 – 83.32. Рак нирок A498 – 89.15, CAKI-1 – 87.37, UO-31 – 78.07. Рак грудей MDA-MB-321/ATCC – 88.08, T-47D – 89.61.
3.5	101.154	78.19÷122.21	Рак легенів NCI-H226 – 88.81. Рак товстої кишки KM12 – 78.19. Рак мозку - SNB-75 – 82.83. Рак нирок UO-31 – 87.44.
3.6	97.53	79.53÷116.81	Лейкемія HL-60(TB) – 86.90. Рак легенів HOP-92 – 79.53. Рак товстої кишки HCC-2998 – 85.48. Рак нирок UO-31 – 81.31. Рак простати DU-145 – 79.85.
3.7	101.46	78.47÷125.20	Рак мозку SNB-75 – 82.17. Рак нирок A498 – 78.47, CAKI-1 – 86.92, SN12C – 89.68. Рак грудей MCF7 – 86.37, MDA-MB-231/ATCC – 81.43, T-47D – 88.28.
3.8	100.92	86.74÷118.19	Рак легенів A549/ATCC – 87.68. Рак мозку - SNB-75 – 87.62. Рак нирок UO-31 – 80.61. Рак простати DU-145 – 86.74.
3.9	104.31	87.35÷124.47	Рак мозку - SNB-75 – 87.35.
3.10	103.82	85.70÷127.06	Рак легенів HOP-92 – 88.15. Рак нирок A498 – 85.70.
3.11	97.08	65.55÷118.11	Лейкемія CCRF-CEM – 89.49, K-562 – 81.30, RPMI-8226 – 77.33, SR – 76.76. Рак легенів NCI-H522 – 83.16. Рак товстої кишки HCT-116 – 85.12, HT29 – 71.46. Меланома UACC-62 – 87.31. Рак нирок RXF 393 – 87.09. Рак простати PC-3 – 65.55. Рак грудей MDA-MB-468 – 69.75.
3.12	100.19	86.29÷120.57	Рак легенів HOP-62 – 86.29. Меланома M14 – 89.68. Рак грудей BT-549 – 89.96.
3.13	106.30	91.26÷122.16	–
3.14	103.59	86.50÷121.78	Рак нирок UO-31 – 88.92. Рак простати DU-145 – 86.50.
3.15	101.23	67.21÷122.78	Рак мозку SNB-75 – 67.21. Рак нирок UO-31 – 85.83. Рак грудей MCF7 – 89.00, T-47D – 83.28.
3.16	102.69	86.96÷117.43	Рак легенів NCI-H522 – 89.50. Меланома UACC-257 – 89.15. Рак нирок UO-31 – 86.96.
3.17	100.07	73.56÷117.21	Рак легенів EKVX – 88.09, HOP-92 – 79.92, NCI-H226 – 89.47, NCI-H23 – 89.52. Рак мозку - SNB-75 – 73.56. Меланома LOX IMVI – 88.42. Рак нирок UO-31 – 86.53. Рак грудей MDA-MB-321/ATCC – 87.46.
3.18	98.07	75.27÷115.03	Лейкемія SR – 89.40. Рак мозку SNB-75 – 75.27. Меланома M14 – 89.33, SK-MEL-2 – 87.75. Рак яєчників NCI/ADR-RES – 89.74. Рак нирок TK-10 – 89.85, UO-31 – 85.95. Рак грудей MDA-MB-321/ATCC – 86.61, BT-549 – 84.31.
3.19	97.70	79.26÷111.21	Рак легенів HOP-92 – 83.18, NCI-H23 – 89.61. Рак мозку SNB-75 – 81.52. Меланома LOX IMVI – 88.11. Рак яєчників NCI/ADR-RES – 87.78. Рак нирок UO-31 – 79.26. Рак грудей HS 578T – 83.79.
3.20	104.06	85.07÷116.36	Рак мозку SNB-75 – 87.13. Рак нирок A498 – 85.07, UO-31 – 87.83.
3.21	98.85	79.97÷114.41	Рак легенів NCI-H23 – 89.24. Рак мозку SNB-75 – 79.97. Меланома M14 – 88.45. Рак яєчників NCI/ADR-RES – 89.92. Рак нирок A498 – 89.45, UO-31 – 84.86. Рак грудей MCF7 – 86.77, MDA-MB-231/ATCC – 81.48, BT-549 – 82.44, T-47D – 87.35.
3.22	99.47	76.30÷120.17	Рак легенів NCI-H522 – 86.58. Рак мозку SNB-75 – 76.30. Рак яєчників NCI/ADR-RES – 89.73. Рак нирок A498 – 78.13, UO-31 – 77.25.

1	2	3	4
3.23	99.09	79.45÷117.01	Рак легенів HOP-92 – 83.85. Меланома LOX IMVI – 89.28. Рак нирок CAKI-1 – 89.97, UO-31 – 79.45. Рак простати DU-145 – 86.19. Рак грудей MCF7 – 89.19, MDA-MB-231/ATCC – 84.40, MDA-MB-468 – 86.35.
3.24	104.43	88.02÷124.44	Рак грудей HS 578T – 88.02.
3.25	98.03	76.24÷117.71	Лейкемія RPMI-8226 – 76.24. Рак легенів NCI-H23 – 89.89. Рак мозку SNB-75 – 82.67. Меланома LOX IMVI – 88.30. Рак яєчників OVCAR-4 – 79.42, NCI/ADR-RES – 82.52. Рак нирок CAKI-1 – 84.68, UO-31 – 78.66. Рак простати PC-3 – 79.77, Рак грудей MDA-MB-231/ATCC – 88.70, T-47D – 88.13, MDA-MB-468 – 82.58.
3.26	96.37	65.26÷115.62	Рак легенів HOP-62 – 88.78, NCI-H226 – 86.20, NCI-H23 – 88.02. Рак товстої кишки KM12 – 70.22. Рак мозку SNB-75 – 78.19. Меланома M14 – 89.86. Рак яєчників OVCAR-4 – 87.37. Рак нирок UO-31 – 83.40. Рак грудей MCF7 – 65.26, T-47D – 86.07, MDA-MB-468 – 86.55.
3.27	103.25	52.43÷129.73	Рак грудей MCF7 – 52.43, MDA-MB-468 – 76.39.
3.28	99.23	80.76÷128.83	Лейкемія RPMI-8226 – 80.76. Рак легенів HOP-62 – 87.20, NCI-H226 – 87.93. Рак мозку SNB-75 – 86.74. Меланома LOX IMVI – 89.91, UACC-62 – 89.40. Рак яєчників NCI/ADR-RES – 87.82. Рак нирок CAKI-1 – 88.23. Рак простати PC-3 – 86.97. Рак грудей MCF7 – 82.17, MDA-MB-231/ATCC – 86.36, MDA-MB-468 – 82.82.

Так, оксазол **3.1** ($\text{NR}^3\text{R}^4 = \text{Me}_2\text{N}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$) має виражену помірну активність на 15 лініях раку ($\text{GI} < 90\%$), з яких 6 є досить помітними ($\text{GI} < 80\%$). Відсутність кореляції з іншими сполуками, що містять диметиламіногрупу в аміній компоненті та залишок метилу у положенні 2 оксазольного циклу (сполуки **3.2-3.6**), наводить на думку про важливість саме толільного залишку.

Оксазол **3.11** ($\text{NR}^3\text{R}^4 = \text{піперидин-1-іл}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{тієн-2-іл}$) має помірну активність на 11 лініях раку ($\text{GI} < 90\%$), з яких 5 досить помітні ($\text{GI} < 80\%$). Порівняння її із сполуками **3.9**, **3.10** та із сполуками **3.6**, **3.8**, **3.14** вказує на важливість саме фрагментів тіофену та піперидину на прояв протиракової активності.

Оксазол **3.22** ($\text{NR}^3\text{R}^4 = \text{Me}_2\text{N}$, $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{тієн-2-іл}$) має помірну активність на 5 лініях раку ($\text{GI} < 90\%$), з яких 3 досить помітні ($\text{GI} < 80\%$). Порівняння із сполуками **3.6**, **3.19**, **3.22**, **3.27** із зміною залишку R^1 показує відсутність кореляції у дії на певні лінії клітин раку. А зміна ароматичних замісників R^2 у ряду **3.20**, **3.21**, **3.22** показує загальний ріст активності при переході від фенільного залишку до тієнільного та фурильного.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H записані на приладі Varian Mercury (400 МГц) у ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт – ТМС. ІЧ спектри реєстрували на спектрометрі Vertex-70 у таблетках KBr. Хромато-мас-спектри записували при використанні рідинної хромато-мас-спектрометричної системи на хроматографі Agilent 1100 Series, оснащеному діодною матрицею із мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. Параметри хромато-мас-аналізу: колонка – Zorbax SB-C18, 1.8 мкм, 4.6×15 мм; розчинники а) MeCN- H_2O 95:5, 0.1% CF_3COOH ; б) 0.1% водна CF_3COOH ; потік елюента – 3 мл/хв; об'єм введення – 1 мкл; УФ детектори – 215, 254, 285 нм; хімічна йонізація при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний в лабораторії аналітичної хімії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. Температури топлення вимірювали на приладі Fisher-Johns.

2-R¹-5-[2-R²-2-NR³R⁴-етиламіно]-1,3-оксазол-4-карбонітрили 3.1-3.28. Суміш 0.01 моль одного із дихлороакрилонітрилів **1** [14], 0.01 моль відповідного 2-аміноетиламіну **2** [19] та 0.02 моль триетиламіну у 50 мл безводного тетрагідрофурану перемішували на магнітній мішалці при 20-25 °С впродовж 48 год. Осад відфільтровували, розчинник видаляли у вакуумі, залишок обробляли водою, відфільтровували, висушували і очищували перекристалізацією зі спирту.

РЕЗЮМЕ

Синтезовані нові похідні 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів, що містять фармакофорний залишок 2-аміноетиламіну. Вивчено їх дію на ряд ліній ракових клітини та досліджено взаємозв'язок між структурою та активністю цих сполук.

РЕЗЮМЕ

Синтезированы новые производные 5-амино-1,3-оксазол-4-карбонитрилов, которые содержат фармакофорный остаток 2-аминоэтиламина. Изучено их действие на ряд линий раковых клеток и исследована взаимосвязь между структурой и активностью этих соединений.

SUMMARY

The new derivatives of 5-amino-1,3-oxazole-4-carbonitriles, containing bioactive 2-aminoethylamine fragment were synthesized. Anticancer activity of these compounds was studied. The relationship between structure and activity of these compounds was investigated.

ЛІТЕРАТУРА

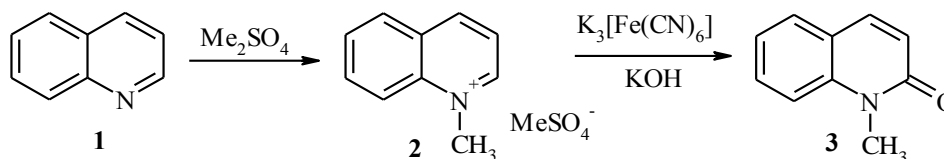
1. Huryn D.M. Chapter 26 The Molecular Libraries Screening Center Network (MLSCN): Identifying Chemical Probes of Biological Systems / D.M. Huryn, N.D.P. Cosford // *Ann. Rep. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42. – P. 401-416.
2. Шабликін О.В. Пошук специфічних інгібіторів протеїнкінази CK2 і вазоактивних сполук серед похідних 5-аміно-1,3-оксазолів / О.В. Шабликін, О.П. Кухаренко, І.Н. Яковенко, С.М. Ярмолук, В.С. Броварець // *Ukrainica Bioorganica Acta.* – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 28-36.
3. Green K.D. Identification and Characterization of Inhibitors of the Aminoglycoside Resistance Acetyltransferase Eis from *Mycobacterium tuberculosis* / K.D. Green, W. Chen, S. Garneau-Tsodikova // *Chem. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 7, N. 1. – P. 73-77.
4. Juárez-Jiménez J. Exploring the structural basis of the selective inhibition of monoamine oxidase A by dicarbonitrile aminoheterocycles: Role of Asn181 and Ile335 validated by spectroscopic and computational studies / J. Juárez-Jiménez, E. Mendes, C. Galdeano, C. Martins, D.B. Silva, J. Marco-Contelles, M. do Carmo Carreiras, F.J. Luque, R.R. Ramsay // *Biochim. Biophys. Acta – Proteins and Proteomics.* – 2014. – Vol. 1844, N. 2. – P. 389-397.
5. Патент WO 2015027146. Inhibitors of human 12/15-lipoxygenase / L.K. Van, T.R. Holman, D.J. Maloney, A. Jadhav, A. Simeonov, G. Rai; заявник і власник патенту The General Hospital Corporation, The Regents Of The University Of California, Santa Cruz, The United States Of America, As Represented By The Secretary, Department Of Health And Human Services; заявлено 22.08.2014; опубл. 26.02.2015.
6. Armstrong M. Human 15-LOX-1 active site mutations alter inhibitor binding and decrease potency / M. Armstrong, C. van Hoorebeke, T. Horn, J. Deschamps, J.C. Freedman, C. Kalyanaraman, M.P. Jacobson, T. Holman // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 24. – P. 5380-5387.
7. Cox O.B. A poised fragment library enables rapid synthetic expansion yielding the first reported inhibitors of PHIP(2), an atypical bromodomain / O.B. Cox, T. Krojer, P. Collins, O. Monteiro, R. Talon, A. Bradley, O. Fedorov, J. Amin, B.D. Marsden, J. Spencer, F. von Delft, P.E. Brennan // *Chem. Sci.* – 2016. – Vol. 7. – P. 2322-2330.
8. Патент WO 2015120543. Human androgen receptor dna-binding domain (dbd) compounds as therapeutics and methods for their use / A. Tcherkassov, P.S. Rennie, F. Ban, H. Li, E.J.J. Leblanc; заявник і власник патенту The University Of British Columbia; заявлено 13.02.2015; опубл. 20.08.2015.
9. Semenyuta I. 1,3-Oxazole derivatives as potential anticancer agents: Computer modeling and experimental study / I. Semenyuta, V. Kovalishyna, V. Tanchuk, S. Pilyo, V. Zybavreva, V. Blagodatnyy, O. Trokhimenko, V. Brovarets, L. Metelytsia // *Com. Bio. Chem.* – 2016. – Vol. 65. – P. 8-15.
10. Kovalishyn V. QSAR studies, design, synthesis and antimicrobial evaluation of azole derivatives / V. Kovalishyn, I. Kopernyk, S. Chumachenko, O. Shablykin, K. Kondratyuk, S. Pil'o, V. Prokopenko, V. Brovarets, L. Metelytsia // *Comp. Bio. Bioinfo.* – 2014. – Vol. 2, N 2. – P. 25-32.
11. Патент WO 2016036954. Phthalazine derivatives of formula (i) as pcaf and gcn5 inhibitors for use in the treatment of cancer / B.K. Albrecht, A. Cote, T. Crawford, M. Duplessis, A.C. Good, Y. Leblanc, S. Magnuson, C.G. Nasveschuk, R. Pastor, F.A. Romero, A.M. Taylor; заявник і власник патенту Genentech, Inc., Constellation Pharmaceuticals, Inc.; заявлено 03.09.2015; опубл. 10.03.2016.
12. Патент EP 1479397. 2,4,6-triamino-1,3,5-triazine derivative / H. Kubota, T. Suzuki, M. Miura, E. Nakai, K. Yahiro, A. Miyake, S. Mochizuki, K. Nakato; заявник і власник патенту Astellas Pharma Inc.; заявлено 14.08.2003; опубл. 24.11.2004.
13. Yanagita H. Mechanism of drug resistance of hemagglutinin of influenza virus and potent scaffolds inhibiting its function / H. Yanagita, N. Yamamoto, H. Fuji, X. Liu, M. Ogata, M. Yokota, H. Takaku, H. Hasegawa, T. Odagiri, M. Tashiro, T. Hoshino // *ACS Chem. Biol.* – 2012. – Vol. 7, N. 3. – P. 552-562.
14. Драч Б.С. Взаимодействие вторичных аминов с N-ацил-2,2-дихлорвиниламинами и N-ацил-1-циано-2,2-дихлорвиниламинами / Б.С. Драч, Э.П. Свиридов, А.А. Кисиленко, А.В. Кирсанов // *ЖОрХ.* – 1973. – Т. 9, №. 9. – С. 1818-1824.
15. Alley M.C. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay / M.C. Alley, D.S. Scudiero, P.A. Monks, M.L. Hursey, M.J. Czerwinski, D.L. Fine, B.J. Abbott, J.G. Mayo, R.H. Shoemaker, M.R. Boyd // *Cancer Research.* – 1988. – Vol. 48. – P. 589-601.
16. Grever M.R. The National Cancer Institute: cancer drug discovery and development program / M.R. Grever, S.A. Schepartz, B.A. Chabner // *Seminars in Oncology.* – 1992. – Vol. 19, N 6. – P. 622-638.
17. Boyd M.R. Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen / M.R. Boyd, K.D. Paull // *Drug Development Research.* – 1995. – Vol. 34. – P. 91-109.
18. Shoemaker R.H. The NC160 human tumor cell line anticancer drug screen / R.H. Shoemaker // *Nature Reviews.* – 2006. – Vol. 6. – P. 813-823.
19. Möhrle H. Aminolyse von 2-phenylaziridin / H. Möhrle, R. Feil // *Tetrahedron.* – 1971. – Vol. 27, N. 5. – P. 1033-1041.

Поступило до редакції 04.10.2016 р.

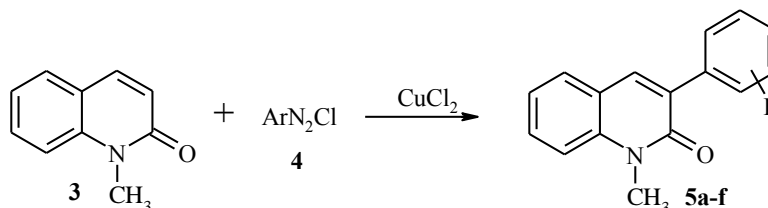
УДК: 547.831.8

1-МЕТИЛ-1H-ХІНОЛІН-2-ОН У РЕАКЦІЇ МЕЄРВЕЙНА

Відомо, що похідні арил(гетарил)хінолін-2-онів входять до складу багатьох біологічно активних речовин, які мають антибактеріальну, кардіотонічну, протипухлинну та антивірусну дію [1-6], а також є корисними матеріалами для харчової, нафтопереробної та лакофарбової промисловості [7-10]. Тому і синтез таких речовин привертає значну увагу науковців. В літературі описані методи одержання сполук такого класу за допомогою реакцій гетероциклізації [11, 12]. У нашому дослідженні ми використали препаративно вагому реакцію в органічному синтезі - арилювання ненасичених сполук арендіазонієвими солями (реакція Меєрвейна) для отримання цільових продуктів. З цією метою синтезували вихідний 1-метил-1H-хінолін-2-он (N-метилкарбостирил) **3** за методикою, близькою до описаної в [13], виходячи з хіноліну **1**. N-метилування хіноліну здійснювали диметилсульфатом, а потім одержану сіль **2** окиснювали за допомогою $K_3[Fe(CN)_6]$:



Ми вперше дослідили взаємодію 1-метилхінолін-2-ону **3** з ароматичними солями діазонію в умовах купрокаталізу і знайшли умови, за яких відбувається арилювання в положення 3 хінолінового кільця. Встановлено, зокрема, що арендіазоній хлориди **4** взаємодіють з N-метилкарбостирилом **3** за наявності $CuCl_2$, що дало змогу одержати 3-арил-1-метилхінолін-2-они **5a-f** з помірними виходами (20–30%). Найкраще реакція проходить у кислому середовищі. Натомість, при попередній нейтралізації діазосолі утворюються забарвлені речовини і вихід цільових продуктів значно зменшується. Виходи і температури плавлення одержаних речовин наведені в таблиці.



R = 4-Br (**a**); 3-NO₂ (**b**); 4-NO₂ (**c**); 4-COCH₃ (**d**); 4-SO₂NH₂ (**e**); 2-Cl-4-NO₂ (**f**)

Таблиця 1

Виходи і температури плавлення одержаних речовин

Номер сполуки	Вихід, %	Т.пл., °C (розчинник для кристалізації)
5a	37%	165–166 (EtOH)
5b	34%	148–149 (EtOH)
5c	41%	205–207 (EtOH/DMF)
5d	32%	151–152 (EtOH)
5e	39%	>250 (EtOH/DMF)
5f	35%	182–183 (EtOH/DMF)

Експериментальна частина

Спектри ЯМР записували на приладах Varian 400 (**5a-f** – ¹H і **5a-d** – ¹³C), розчинник DMSO-D₆ та Bruker 500 (**5e**, **5f** – ¹³C), розчинник CDCl₃. Хімічні зміщення (δ, м.ч.) наведено відносно сигналів DMSO або CDCl₃. Результати хромато-мас-спектрометричного аналізу синтезованих сполук (прилад GC/MS Agilent Technologies 6890N/5975B) підтверджують їхню чистоту та будову.

Метосульфат 1-метилхінолінію (**2**)

У тришийкову колбу ємністю 100 мл, яка оснащена мішалкою, зворотним холодильником і крапельною лійкою поміщають 3.23 г (0.025 моль) свіжоперегнаного хіноліну і додають при розмішуванні за 7–10 хв. 3.28 г (0.026 моль) диметилсульфату. Реакція проходить бурхливо; для контролю за її перебігом колбу періодично охолоджують водою. Під кінець реакції вміст колби затвердіває. Вихід сполуки **2** кількісний. Для використання в наступній стадії отриманий метосульфат 1-метилхінолінію розчиняють в 30 мл води.

1-Метилкарбостирил (3)

У плоскодонній колбі ємністю 100 мл готують розчин 1.98 г (0.006 моль) ферриціаніду калію (червоної кров'яної солі) у 10 мл води, змішують його з розчином метосульфату 1-метилхінолінію в 5 мл води і доливають 3.2 мл бензолу. Потім додають за 20–30 хв. розчин 0.5 г (0.009 М) КОН в 5 мл води невеликими порціями, періодично перемішуючи вміст колби вручну круговими рухами, але не збовтуючи її. Через 30 хв. бензольний шар відокремлюють, а водний екстрагують бензолом (20 мл) за 2–3 прийоми. Всі екстракти об'єднують, сушать над безводним сульфатом натрію, розчинник відганяють, а залишок переганяють у вакуумі при 152–156°C / 3 мм. рт. ст. Вихід 63–67% 1-метилкарбостирилу **3**, який застигає у приймачі.

3-Арил-1-метилхінолін-2(1H)-они (5)

Суміш 0.007 моль відповідного аміну, 5 мл концентрованої хлоридної кислоти та 3 мл води нагрівають до кипіння. Одержаний розчин охолоджують до температури 0–5°C, витримують при цій температурі 5 хв. Випадає осад гідрохлориду аміну. До одержаної суспензії при інтенсивному перемішуванні і ефективному охолодженні додають краплями розчин 0.5 г нітриту натрію в 5 мл води. Після закінчення додавання нітриту натрію реакційну суміш залишають на 15 хв. в льодяній бані. Отриманий розчин фільтрують, фільтрат докrapують у тришийкову колбу з мішалкою та лічильником бульбашок, яка містить 1.1 г (0.007 моль) 1-метил-2-хінолону, 0.05 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і 20 мл ацетону. В процесі реакції випадає осад. Після закінчення виділення азоту (~2 год) реакційну суміш розводять водою, продукт відфільтровують і перекристалізують з відповідного розчинника (див. табл. 1)

3-(4-Бромовеніл)-1-метилхінолін-2(1H)-он 5a. Вихід 37%, Т. пл. 165–166°C. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 3.77 (с, 3H, CH_3); 7.25 (т, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.36 (д, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.5–7.65 (м, 6H); 7.77 (с, 1H, 3-Н хінолон). ЯМР ^{13}C : 29.9; 114.0; 116.7; 120.5; 122.2; 122.3; 127.4; 128.9; 130.5; 131.2; 135.6; 136.8; 139.6; 161.1. Знайдено, %: С 61.02, Н 4.09, N 4.32. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}$. Вирахувано, %: С 61.17, Н 3.85, N 4.46.

1-Метил-3-(3-нітровеніл)хінолін-2(1H)-он 5b. Вихід 34%, Т. пл. 148–149°C. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 3.69 (с, 3H, CH_3); 7.30 (т, J = 7.4 Гц, 1H, хінолон); 7.41 (д, J = 7.8 Гц, 1H); 7.85 (т, J = 7.8 Гц, 1H); 7.63–7.67 (м, 2H); 7.90 (с, 1H, 3-Н хінолон); 8.11 (д, J = 7.8 Гц, 1H, C_6H_4); 8.19 (д, J = 7.8 Гц, 1H, C_6H_4); 8.57 (с, 1H, C_6H_4). ЯМР ^{13}C : 30.0; 114.1; 120.2; 122.6; 122.7; 123.7; 128.9; 129.2; 129.7; 131.1; 135.1; 137.8; 138.2; 139.8; 148.0; 175.0. Знайдено, %: С 68.32, Н 4.14, N 9.76. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 68.57, Н 4.32, N 9.99.

1-Метил-3-(4-нітровеніл)хінолін-2(1H)-он 5c. Вихід 41%, Т. пл. 205–207°C. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 3.81 (с, 3H, CH_3); 7.30 (т, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.41 (д, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.62 – 7.67 (м, 2H); 7.91 (м, 3H, C_6H_4 + 3-Н хінолон); 8.27 (д, J = 8.6 Гц, 2H, C_6H_4). ЯМР ^{13}C : 30.0; 114.2; 120.2; 122.6; 123.3 (2C); 129.3; 129.8 (2C); 130.0; 131.4; 131.2; 138.2; 140.0; 143.3; 147.3; 160.8. Знайдено, %: С 68.49, Н 4.34, N 9.87. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 68.57, Н 4.32, N 9.99.

1-[4-(1-Метил-2-оксо-1,2-дигідро-3-хінолініл)веніл]-1-етанон 5d. Вихід 32%, Т. пл. 151–152°C. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.60 (с, 3H, COCH_3); 3.75 (с, 3H, NCH_3); 7.24 (т, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.34 (д, J = 8.2 Гц, 1H, хінолон); 7.54–7.60 (м, 2H); 7.76–7.83 (м, 3H); 7.97 (д, J = 7.4 Гц, 2H, C_6H_4). Мас-спектр m/z (I, %): 277 (M^+ , 70), 262 (100), 234 (48), 219 (34), 204 (11), 190 (15). Знайдено, %: С 78.11, Н 5.67, N 4.89. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вирахувано, %: С 77.96, Н 5.45, N 5.05.

4-(1-Метил-2-оксо-1,2-дигідро-3-хінолініл)-1-бензенсульфонамід 5e. Вихід 39%, Т. пл. >250°C. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 3.69 (с, 3H, CH_3); 7.30 (т, J = 7.4 Гц, 1H, хінолон); 7.41–7.45 (м, 2H, C_6H_6); 7.54 (д, J = 8.6 Гц, 1H, хінолон); 7.65 (т, J = 7.4 Гц, 1H, хінолон); 7.80 (д, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.87–7.95 (м, 4H, $\text{NH}_2 + \text{C}_6\text{H}_4$); 8.18 (с, 1H, 3-Н хінолон). ЯМР ^{13}C : 30.2; 115.1; 120.4; 122.8; 125.7 (2C); 129.7 (3C); 130.0; 131.6; 138.4; 140.0; 140.5; 143.7; 160.6. Знайдено, %: С 61.37, Н 4.64, N 9.08. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: С 61.13, Н 4.49, N 8.91.

3-(2-Хлоро-4-нітровеніл)-1-метилхінолін-2(1H)-он 5f. Вихід 35%, Т. пл. 182–183°C. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 3.70 (с, 3H, CH_3); 7.34 (т, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.61 (д, J = 8.6 Гц, 1H, хінолон); 7.71 (т, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.75 (д, J = 8.2 Гц, 1H, C_6H_3); 7.81 (д, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 8.08 (с, 1H, 3-Н хінолон); 8.26 (д, J = 8.2 Гц і 2.3 Гц, 1H, C_6H_3); 8.39 (д, J = 2.3 Гц, 1H, C_6H_3). ЯМР ^{13}C : 30.2; 115.3; 119.8; 122.5; 122.9; 124.5; 129.3; 129.8; 132.1; 133.4; 134.6; 139.7; 140.3; 143.3; 148.1; 159.6. Знайдено, %: С 61.23, Н 3.23, N 8.68. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 61.06, Н 3.52, N 8.90.

РЕЗЮМЕ

Досліджено взаємодію 1-метилхінолін-2-ону з арендіазонієвими солями в умовах купрокаталізу у водно-ацетоновому середовищі. Встановлено, що ця сполука арилиється у положення 3 хінолонового ядра з утворенням 3-арил-1-метилхінолін-2(1H)-онів.

РЕЗЮМЕ

Исследовано взаимодействие 1-метилхинолин-2-она с арендиазониевыми солями в условиях купрокатализа в водно-ацетоновой среде. Установлено, что это соединение арилируется в положение 3 хинолонового ядра с образованием 3-арил-1-метилхинолин-2(1H)-онов.

SUMMARY

The interaction of 1-methyl-1*H*-quinolin-2-one with arenediazonium salts under the copper catalytic reaction mode has been investigated. It was found that arylation took place in the 3 position of quinolone ring under applied conditions to form 3-aryl-1-methylquinolin-2(1*H*)-one.

ЛІТЕРАТУРА

1. Da Silva A.D. Biological Activity and Synthetic Metodologies for the Preparation of Fluoroquinolones, A Class of Potent Antibacterial Agents / A.D. Da Silva, M.V. Almeida; M.V.N. de Souza et.al. // *Cur. Med. Chem.* – 2003 – Vol. 10, N 1. – P. 21-39.
2. Sales E. M. Recent Studies About Synthesis and Biological Activity of Quinolones and Derivatives: a Review / E. M. Sales, J. D. Figueroa-Villar // *World J. of Pharm. and Pharmac. Sci.* – 2016. – Vol. 5 (8). – P. 253-268.
3. Sule C. Novel Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Activity of New Quinolone-Hybrids / C. Sule, B. Hacer, O. Serap Basoglu et.al. // *Lett. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 13. – P. 636-651.
4. Blackburn T.P. Synthesis and 5-hydroxytryptamine antagonist activity of 2-[[2-(dimethylamino)ethyl]thio]-3-phenylquinoline and its analogues / T.P. Blackburn, B. Cox, A.J. Guildford, D.J. he Count et. al. // *J. Med. Chem.* - 1987. - Vol 30. - P. 2252-2259.
5. Michael J.P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids / J.P. Michael // *Nat. Prod. Rep.* - 1999. – Vol. 35(16). - P. 697-709.
6. Payack J.F. A concise synthesis of a novel antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor / J.F. Payack, E. Vazquez, L. Matty et.al. // *J. Org. Chem.* - 2005. - Vol 70. - P. 175-178.
7. Saad Khudhur Mohammed Metal complexes of mixed ligands (quinolone antibiotics and α -aminonitrile derivatives) their applications: an update with Mn(II), Cu(II) and Cr (III) ions and study the biological activity / Saad Khudhur Mohammed, Mohammed H.A. Al-Amery // *Org. Chem.* – 2016. – Vol. 12 (1). – P. 29-45.
8. Kumar A. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Isoxazoline Derivatives of Carbostyryl / A. Kumar, J. Fernandes, P. Kumar // *J. Pharm. and Pharmac. Sci.* – 2014. - Vol. 3(2). – P. 1267-1277.
9. Jayashree B.S. Design and synthesis of 2-quinolones as antioxidants and antimicrobials: a rational approach / B.S. Jayashree, S. Thomas, Y. Nayak // *Med. Chem. Res.* – 2010. – Vol. 19. – P. 193-209.
10. Sabbah D.A. N-Phenyl-4-hydroxy-2-quinolone-3-carboxamides as selective inhibitors of mutant H1047R phosphoinositide-3-kinase (PI3K α) / D.A. Sabbah, W. Wang, Y. Dong et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012.– Vol. 20. – P. 7175-7183.
11. Meth-Cohn O. The synthesis of quinolines from N-alkylformanilides and activated acetic acids / O. Meth-Cohn // *Synthesis.* – 1986. – P. 76–78.
12. Wehrmeister H.L. Synthesis of carbostyryl derivatives by reaction of aldehydes with oxazolines / H.L. Wehrmeister // *J. Het. Chem.* – 1976. – Vol.13. – P. 61–63.
13. Методы получения химических реактивов и препаратов // Москва. – 1965. – Вып. 12. – С.51, 52.

Поступило до редакції 10.11.2016 р.

Ю. В. Остап'юк, Д. А. Фролов, В. Е. Скробала*, А. М. Бабський, В. С. Матійчук
Львівський національний університет імені Івана Франка
***Комунальна 5-та міська клінічна лікарня, м. Львів**

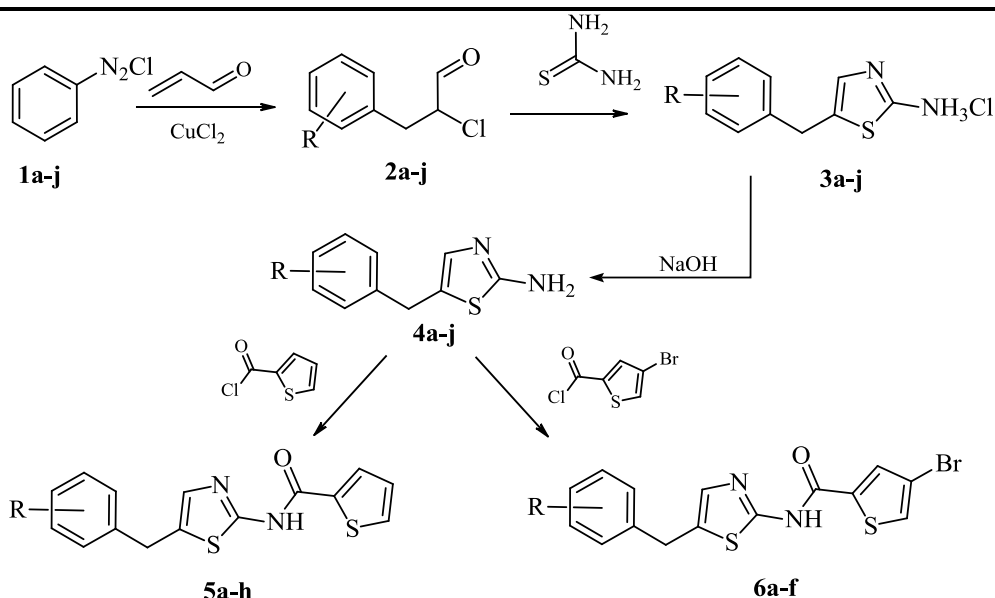
УДК 547.789.1

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ N-(5-R-БЕНЗИЛ-1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ)ТІОФЕН-2- ТА N-(5-R-БЕНЗИЛ-1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ)-4-БРОМОТІОФЕН-2-КАРБОКСАМІДІВ

Тіазольний цикл входить до складу ряду біологічно і фармакологічно важливих продуктів природного і синтетичного походження. Так, активним хімічним центром коферменту тіаміну є тіазольний фрагмент [1]. Похідні тіазолу використовуються в медицині як антибіотики [2-5], антиконвульсанти [6], препарати для лікування виразкової хвороби [7, 8], протимікробні засоби [9, 10]. Дослідження протипухлинної активності різних похідних 2-ациламініотіазолу виявили їхню сильну інгібуючу здатність щодо широкого спектра ракових клітинних ліній людини [11-17]. У даній роботі нами здійснено синтез та досліджено протипухлинну активність похідних N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамідів **5a-h** та N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4-бромотіофен-2-карбоксамідів **6a-f**.

Вихідними реагентами для отримання цільових амідів слугували 5-(R-бензил)-1,3-тіазол-2-аміни **4a-j**. Їх отримували взаємодією 3-арил-2-хлоропропаналів **2a-j** з тіосечовиною [18]. 3-Арил-2-хлоропропаналі в свою чергу отримано арилюванням акролеїну арендіазонієвими солями. Ацилювання 5-(R-бензил)-1,3-тіазол-2-амінів здійснювали класичним методом за допомогою хлорангідридів тіофен-2- та 4-бромотіофен-2-карбонових кислот.

Отримані аміді **5a-h** і **6a-f** – це високоплавкі речовини сірого кольору, погано розчинні у неполярних розчинниках, добре у ДМСО та ДМФА.



1-4a-g: 3-CH₃(a), 4-CH₃(b), 4-(CH₃)₂CH(c), 2-F(d), 4-F(e), 2-Cl(f), 3-Cl(g), 2,4-Cl₂(h), 2,5-Cl₂(i), 2-Cl,5-CF₃(j)

5a-h: R = 3-CH₃(a), 2-F(b), 4-F(c), 2-Cl(d), 3-Cl(e), 2,4-Cl₂(f), 2,5-Cl₂(g), 2-Cl,5-CF₃(h)

6 a-f: R = 4-CH₃(a), 4-(CH₃)₂CH(b), 3-Cl(c), 2,4-Cl₂(d), 3,4-Cl₂(e), 2-Cl,5-CF₃(f)

Протиракову активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США). Для скринінгу було відібрано сполуки **5b**, **5f** та **6d**. Протипухлинну активність вивчали на 60 лініях клітин (табл. 1), що охоплюють майже весь спектр ракових захворювань людини (в тому числі лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку кишечника, раку ЦНС, меланоми, раку яєчників, нирок, простати та молочної залози) при дії речовини в концентрації 10⁻⁵ моль/л. Як кількісний параметр активності розраховували відсоток росту клітин ліній раку GP (%) порівняно з контролем [19]. Результати досліджень протипухлинної активності наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Цитотоксичність синтезованих сполук у концентрації 10⁻⁵ М на 60 лініях ракових клітин

№ сполуки	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP%
5b	76.18	6.66 – 106.14	K-562 (лейкемія): 31.91% SR (лейкемія): 6.66% KM12 (рак товстої кишки): 36.16% MDA-MB-435 (меланома): 27.56% CAKI-1 (рак нирок): 47.37%
5f	51.42	-29.41 – 85.57	HL-60(TB) (лейкемія): 29.35% K-562 (лейкемія): 10.18% SR (лейкемія): -5.59 A549/ATCC (недрібноклітинний рак легенів): 30.03% NCI-H460 (недрібноклітинний рак легенів): 23.81% HCT-116 (рак товстої кишки): 31.80% HCT-15 (рак товстої кишки): 32.85% HT29 (рак товстої кишки): 12.26% KM12 (рак товстої кишки): 30.34% SW-620 (рак товстої кишки): 24.94% MDA-MB-435 (меланома): -29.41% MCF7 (рак молочної залози): 36.37% MDA-MB-468 (рак молочної залози): 4.08%
6d	61.54	-1.59 – 103.22	K-562 (лейкемія): 32.17% SR (лейкемія): -1.59 NCI-H460 (недрібноклітинний рак легенів): 33.41% HCT-116 (рак товстої кишки): 31.80% HT29 (рак товстої кишки): 29.33% SW-620 (рак товстої кишки): 27.77% MDA-MB-435 (меланома): -1.54% MDA-MB-468 (рак молочної залози): 10.59%

Слід зазначити, що амід **5b** виявив помірну протипухлинну активність. Натомість введення у бензильний радикал атомів хлору в положення 2 і 4 призвело до значного підвищення активності. Так, сполука **5f** виявилася високоефективною щодо лінії меланоми MDA-MB-435: GP = -29.41% та лінії лейкоїї SR: GP = -5.59. Варті уваги й інші результати прескринінгу **5f**: MDA-MB-468 (рак молочної залози) GP = 4.08%; K-562 (лейкемія): GP = 10.18%; HT29 (рак товстої кишки): GP = 12.26%. Введення ж бромів в 4-положення тіофенового циклу (сполука **6d**) привело до деякого пониження протипухлинної активності.

За результатами прескринінгу ідентифіковано «сполуку-лідера» **5f**, яку відібрано для другого етапу досліджень, що полягав у тестуванні на 60 лініях пухлинних клітин у градієнті концентрацій (п'ять концентрацій при 10-кратному розведенні – 100 μM, 10 μM, 1 μM, 0.1 μM та 0.01 μM). За експериментальними результатами ґрунтового *in vitro* скринінгу сполуки **5f** розраховано три дозозалежні параметри: GI₅₀ – концентрація, що викликає пригнічення росту 50% клітин лінії, TGI – концентрація сполуки, що зумовлює повне пригнічення росту, LC₅₀ – концентрація речовини, що призводить до 50% загибелі клітин. Варто зауважити, що GI₅₀ інтерпретують як ефективний рівень інгібування, TGI – як цитостатичний ефект, а LC₅₀ є летальною концентрацією, що характеризує цитотоксичну дію. Якщо логарифмічні значення досліджуваних параметрів (logGI₅₀, logTGI та logLC₅₀) менше ніж -4.00, сполуки розглядають як активні.

При аналізі результатів ґрунтового *in vitro* скринінгу сполука **5f** підтвердила високу протипухлинну активність на всіх лініях, про що свідчать показники середніх значень logGI₅₀ та logTGI, що становлять відповідно -4.87 та -4.12. Для ряду ліній (табл. 2) для сполуки **5f** спостерігався також яскраво виражений цитотоксичний ефект.

Таблиця 2

Результати поглибленого біологічного скринінгу амиду **5f**

№ сполуки	logTGI (Найбільш чутливі лінії)	logLC ₅₀ (Найбільш чутливі лінії)
5f	NCI-H460 (рак легенів) -4.88	NCI-H522 (рак легенів) -4.07
	NCI-H522 (рак легенів) -4.88	HT29 (рак товстої кишки) -4.03
	HT29 (рак товстої кишки) -4.89	SF-539 (рак ЦНС) -4.23
	KM12 (рак товстої кишки) -4.80	U251 (рак ЦНС) -4.01
	SF-539 (рак ЦНС) -4.73	MALME-3M (меланома) -4.06
	MDA-MB-435 (меланома) -5.31	MDA-MB-435 (меланома) -4.27
	SK-MEL-2 (меланома) -4.88	SK-MEL-2 (меланома) -4.11
	SK-MEL-5 (меланома) -4.76	SK-MEL-5 (меланома) -4.05
	OVCAR-3 (рак яєчників) -4.86	OVCAR-3 (рак яєчників) -4.28
	A498 (рак нирки) -4.76	TK-10 (рак нирки) -4.13

Експериментальна частина

Сpektри ЯМР записували на приладі Varian 400 (400 МГц), розчинник ДМСО-*d*₆. Хімічні зміщення (δ, м.ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2.50 м.ч.).

Загальна методика синтезу амідів **5a-h** та **6a-f**

До розчину 0.01 моль 5-(*R*-бензил)-1,3-тіазол-2-аміну **4a-j** та 1.5 мл триетиламіну в 15 мл діоксану додавали розчин 0.01 моль відповідного хлорангідриду в 20 мл діоксану. Залишали на 1 год. Реакційну суміш виливали в 100 мл води. Осад, що утворився, фільтрували та перекристалізовували зі спирту або ДМФА чи їх суміші.

***N*-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **5a**.** Вихід 67%, т.пл. 113-114°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 12.58 (ш.с, 1H, NH), 8.18 (с, 1H), 7.92 (д, *J* = 4.6 Гц, 1H), 7.31 (с, 1H), 7.25 – 7.16 (м, 2H), 7.10 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.08 – 7.02 (м, 2H), 4.06 (с, 2H, CH₂), 2.29 (с, 3H, CH₃). Знайдено %: C 60.72; H 4.43; N 8.70. C₁₆H₁₄N₂OS₂. Обчислено, %: C 61.12; H 4.49; N 8.91.

***N*-[5-(2-флуоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **5b**.** Вихід 84%, т.пл. 141-143°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 12.61 (с, 1H, NH), 8.19 (с, 1H), 7.93 (д, *J* = 4.4 Гц, 1H), 7.40-7.37 (м, 1H), 7.35 – 7.27 (м, 2H), 7.27 – 7.21 (м, 1H), 7.20-7.16 (м, 2H), 4.14 (с, 2H, CH₂). Знайдено %: C 56.21; H 3.36; N 8.61. C₁₅H₁₁FN₂OS₂. Обчислено, %: C 56.59; H 3.48; N 8.80.

***N*-[5-(4-флуоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **5c**.** Вихід 75%, т.пл. 175-177°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 12.60 (с, 1H, NH), 8.19 (с, 1H), 7.93 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H), 7.35-7.31 (м, 3H), 7.23 (с, 1H), 7.17-7.14 (м, 2H), 4.11 (с, 2H, CH₂). Знайдено %: C 56.06; H 3.41; N 8.43. C₁₅H₁₁FN₂OS₂. Обчислено, %: C 56.59; H 3.48; N 8.80.

***N*-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **5d**.** Вихід 74%, т.пл. 158-160°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 12.64 (ш.с, 1H, NH), 8.20 (с, 1H), 7.94 (д, *J* = 4.3 Гц, 1H), 7.48-

7.45 (м, 2H), 7.39 – 7.25 (м, 3H), 7.26 – 7.16 (м, 1H), 4.22 (с, 2H, CH₂). Знайдено %: С 53.51; Н 3.15; N 8.14. C₁₅H₁₁ClN₂OS₂. Обчислено, %: С 53.81; Н 3.31; N 8.37.

N-[5-(3-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 5e. Вихід 70%, т.пл. 107-109°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 12.64 (ш.с, 1H, NH), 8.20 (с, 1H), 7.94 (д, *J* = 4.2 Гц, 1H), 7.39-7.35 (м, 3H), 7.31 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.27 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.24 – 7.20 (м, 1H), 4.14 (с, 2H, CH₂). Знайдено %: С 53.60; Н 3.16; N 8.23. C₁₅H₁₁ClN₂OS₂. Обчислено, %: С 53.81; Н 3.31; N 8.37.

N-[5-(2,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 5f. Вихід 73%, т.пл. 168-170°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 12.63 (с, 1H, NH), 8.19 (с, 1H), 7.93 (д, *J* = 4.5 Гц, 1H), 7.63 (д, *J* = 1.3 Гц, 1H), 7.48 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, C₆-C₆H₃), 7.43 (дд, *J* = 8.1, 1.5 Гц, 1H, C₃-C₆H₃), 7.31 (с, 1H), 7.26 – 7.18 (м, 1H), 4.21 (с, 3H, CH₂). Знайдено %: С 48.43; Н 2.65; N 7.40. C₁₅H₁₀Cl₂N₂OS₂. Обчислено, %: С 48.79; Н 2.73; N 7.59.

N-[5-(2,5-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 5g. Вихід 81%, т.пл. 170-172°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 12.66 (с, 1H, NH), 8.20 (с, 1H), 7.94 (д, *J* = 4.2 Гц, 1H), 7.58 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H), 7.51 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H, C₃-C₆H₃), 7.39 (дд, *J* = 8.5, 2.4 Гц, 1H, C₆-C₆H₃), 7.35 (с, 1H), 7.26 – 7.19 (м, 1H), 4.22 (с, 2H, CH₂). Знайдено %: С 48.37; Н 2.64; N 7.40. C₁₅H₁₀Cl₂N₂OS₂. Обчислено, %: С 48.79; Н 2.73; N 7.59.

N-[5-(2-хлоро-5-трифлуорометилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 5h. Вихід 80%, т.пл. 158-160°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 12.65 (с, 1H, NH), 8.20 (с, 1H), 7.93 (д, *J* = 4.2 Гц, 1H), 7.89 (с, 1H), 7.73 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.68 (д, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.35 (с, 1H), 7.26 – 7.20 (м, 1H), 4.33 (с, 2H, CH₂). Знайдено %: С 47.33; Н 2.44; N 6.73. C₁₆H₁₀ClF₃N₂OS₂. Обчислено, %: С 47.71; Н 2.50; N 6.95.

4-Бromo-N-[5-(4-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 6a. Вихід 70%, т.пл. 188-190°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 12.73 (ш.с, 1H, NH), 8.15 (ш.с, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.31 (с, 1H), 7.17 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H), 7.15 – 7.09 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H), 4.05 (с, 2H, CH₂), 2.28 (с, 3H, CH₃). Знайдено %: С 48.55; Н 3.27; N 7.01. C₁₆H₁₃BrN₂OS₂. Обчислено, %: С 48.86; Н 3.33; N 7.12.

4-Бromo-N-[5-(4-ізопропілбензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 6b. Вихід 70%, т.пл. 190-192°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 12.72 (ш.с, 1H, NH), 8.15 (ш.с, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.32 (с, 1H), 7.19 (с, 4H), 4.06 (с, 2H, CH₂), 2.86 (м, *J* = 6.7 Гц, 1H, CH), 1.19 (д, *J* = 6.8 Гц, 6H, 2CH₃). Знайдено %: С 50.93; Н 4.03; N 6.56. C₁₈H₁₇BrN₂OS₂. Обчислено, %: С 51.31; Н 4.07; N 6.65.

4-Бromo-N-[5-(3-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 6c. Вихід 77%, т.пл. 163-165°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 12.75 (с, 1H, NH), 8.16 (ш.с, 1H), 8.05 (с, 1H), 7.38-7.35 (м, 3H), 7.31 (д, *J* = 7.1 Гц, 1H), 7.27 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H), 4.13 (с, 2H, CH₂). Знайдено %: С 43.17; Н 2.32; N 6.66. C₁₅H₁₀BrClN₂OS₂. Обчислено, %: С 43.55; Н 2.44; N 6.77.

4-Бromo-N-[5-(2,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 6d. Вихід 87%, т.пл. 175-177°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 12.81 (ш.с, 1H, NH), 8.18 (ш.с, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.63 (с, 1H), 7.47 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.43 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H), 7.33 (с, 1H), 4.21 (с, 2H, CH₂). Знайдено %: С 39.89; Н 1.99; N 6.16. C₁₅H₉BrCl₂N₂OS₂. Обчислено, %: С 40.20; Н 2.02; N 6.25.

4-Бromo-N-[5-(3,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 6e. Вихід 84%, т.пл. 220-222°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 12.80 (ш.с, 1H, NH), 8.20 (ш.с, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.90 (с, 1H), 7.73 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.69 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.38 (с, 1H), 4.33 (с, 2H, CH₂). Знайдено %: С 39.85; Н 1.98; N 6.17. C₁₅H₉BrCl₂N₂OS₂. Обчислено, %: С 40.20; Н 2.02; N 6.25.

4-Бromo-N-[5-(2-хлоро-5-трифлуорометилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 6f. Вихід 89%, т.пл. 195-197°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 12.79 (ш.с, 1H, NH), 8.20 (ш.с, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.59 (с, 2H), 7.38 (с, 1H), 7.30 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H), 4.14 (с, 2H, CH₂). Знайдено %: С 39.70; Н 1.82; N 5.76. C₁₆H₉BrClF₃N₂OS₂. Обчислено, %: С 39.89; Н 1.88; N 5.82.

РЕЗЮМЕ

Отримано серію нових N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)тіофен- (**5a-h**) та N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4-бромотіофенкарбоксамідів (**6a-f**). Досліджено протипухлинну активність N-[5-(2-флуоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксаміду (**5b**), N-[5-(2,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксаміду (**5f**) та 4-бromo-N-[5-(2,4-дихлор)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксаміду (**6d**). Встановлено, що сполука **5f** проявляє значну цитостатичну та цитотоксичну дію.

РЕЗЮМЕ

Получено ряд новых N-(5-R-бензил-1,3-тиазол-2-ил)тиофен- (**5a-h**) и N-(5-R-бензил-1,3-тиазол-2-ил)-4-бромотиофенкарбоксамидов (**6a-f**). Исследовано противоопухолевую активность N-[5-(2-фторобензил)-1,3-тиазол-2-ил]тиофен-2-карбоксамиды (**5b**), N-[5-(2,4-дихлоробензил)-1,3-тиазол-2-ил]тиофен-2-карбоксамиды (**5f**) и 4-бromo-N-[5-(2,4-дихлор)-1,3-тиазол-2-ил]тиофен-2-карбоксамиды (**6d**). Установлено, что соединение **5f** проявляет значительное цитостатическое и цитотоксическое действие.

SUMMARY

A new series of *N*-(5-*R*-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)thiophene- (**5a-h**) and *N*-(5-*R*-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-bromothiophene-2-carboxamide (**6a-f**) was prepared. The anticancer activities of *N*-[5-(2-fluorobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]thiophene-2-carboxamide (**5b**), *N*-[5-(2,4-dichlorobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]thiophene-2-carboxamide (**5f**) and 4-bromo-*N*-[5-(2,4-dichlorobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]thiophene-2-carboxamide (**6d**) was investigated. It was established that the compound **5f** shows significant cytotoxic and cytostatic effects.

ЛІТЕРАТУРА

1. Марри Р. Биохимия человека / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. М. Родуэлл // М., Мир. – 1993. – Т. 1. – 186 с.
2. Adnan A. Bekhita Synthesis and biological evaluation of some thiazolylpyrazole derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents / Adnan A. Bekhita, Hesham T.Y. Fahmyb, Sherif A.F. Rostoma Alaa El-Din A. Bekhitd // European Journal of Medicinal Chemistry – Dec. 2010. – Vol. 45. Issue 12. – P. 6027–6038.
3. Wang W.-L. Synthesis and biological evaluation of novel bisheterocycle-containing compounds as potential anti-influenza virus agents / W.-L. Wang, D.-Y. Yao, M. Gu, M.-Z. Fan, J.-Y. Li, Y.-C. Xing, F.-J. Nan // Bioorg. Med. Chem. Lett. – Dec. 2005. – Vol. 15, Issue 23. – P. 5284–5287.
4. Raveh A. Novel thiazole and oxazole containing cyclic hexapeptides from a waterbloom of the cyanobacterium *Microcystis* sp. / A. Raveh, S. Moshe, Z. Evron, E. Flescher, S. Carmeli // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66, Issue 14. – P. 2705–2712.
5. Fink B. E. Novel structural templates for estrogen-receptor ligands and prospects for combinatorial synthesis of estrogens / B. E. Fink, D. S. Mortensen, S. R. Stauffer, Z. D. Aron, J. A. Katzenellenbogen // Chem. Biol. – 1999. – Vol. 6. – P. 205–219.
6. Haviv F. 3-[1-(2-Benzoxazolyl)hydrazino]propanenitrile derivatives: inhibitors of immune complex induced inflammation / F. Haviv, J. D. Ratajczyk, R. W. DeNet, et al. // J. Med. Chem. – 1988. – Vol. 31. – P. 1719–1728.
7. Clemence F. 4-Hydroxy-3-quinolinecarboxamides with antiarthritic and analgesic activities / F. Clemence, O. L. Martret, F. Delevallee, J. Benzoni, A. Jouanen, S. Jouquey, M. Mouren, R. Deraedt // J. Med. Chem. – 1988. – Vol. 31. – P. 1453–1462.
8. Jaen J. 4-(1,2,5,6-Tetrahydro-1-alkyl-3-pyridinyl)-2-thiazolamines: a novel class of compounds with central dopamine agonist properties / J. C. Jaen, L. D. Wise, B. W. Caprathe, et al. // J. Med. Chem. – 1990. – Vol. 33. – P. 311–317.
9. Tsuji K. Synthesis and anti-pseudomonal activity of new 2-isocephems with a dihydroxypyridone moiety at C-7 / K. Tsuji, H. Ishikawa // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1994. – Vol. 4. – P. 1601–1606.
10. Vijesh A. M. Synthesis, characterization and anti-microbial studies of some novel 2,4-disubstituted thiazoles / A. M. Vijesh, A. M. Isloor, V. Prabhu, S. Ahmad, S. Malladi. // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 5460–5464.
11. Zhou, X. Synthesis and antitumor activity evaluation of some schiff bases derived from 2-aminothiazole derivatives / X. Zhou, L. Shao, Z. Jin, Liu, et al. // Heteroatom Chemistry. – 2007. – Vol. 18. – P. 55–59.
12. Minghua Li. Discovery of 2-Aminothiazole Derivatives as Antitumor Agents / Li, Minghua; Sim, Yoo-Jin; Ham, Seung-Wook // B. Korean Chem. Soc. – 2010. – Vol. 31. – P. 1463–1464.
13. Kim Jinyeong 2-Aminothiazole Derivative as a New Class of TrkA Kinase Inhibitor / Jinyeong Kim, Yeju Moon, Seung Wook Ham // B. Korean Chem. Soc. – 2011. – Vol. 32. – P. 2893–2894.
14. Kyoung Soon Kim Discovery of Aminothiazole Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinase 2: Synthesis, X-ray Crystallographic Analysis, and Biological Activities / Kyoung Soon Kim et al. // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45 (18). – P. 3905–3927.
15. Raj N. Misra N-(Cycloalkylamino)acyl-2-aminothiazole Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinase 2. N-[5-[[[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl]thio]-2-thiazolyl]-4-piperidinecarboxamide (BMS-387032), a Highly Efficacious and Selective Antitumor Agent / Raj N. Misra et al. // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47. – P. 1719–1728.
16. Alexandru M.-G. Synthesis, characterization and antitumor activity of Cu(II), Co(II), Zn(II) and Mn(II) complex compounds with aminothiazole acetate derivative / Alexandru, M.-G., Velickovic, T.C., Jitaru I et al. // Central European Journal of Chemistry. – 2010. – Vol. 8. – Issue. 3. – P. 639–645.
17. Andreani A. Antitumor activity of new substituted 3-(5-imidazo[2,1-b]thiazolylmethylene)-2-indolinones and study of their effect on the cell cycle / A. Andreani, M. Granaiola, A. Leoni et al. // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48, № 17. – P. 5604–5607.
18. Обушак Н.Д. Синтез гетероциклов на основе продуктов арилирования непредельных соединений. X. 3-Арил-2-хлорпропанами – реагенты для синтеза производных 2-амино-1,3-тиазола / Н.Д. Обушак, В.С. Матийчук, Р.Я. Васылышин, Ю.В. Остапчук // Журн. орган. хим. – 2004. – Т. 40, Вып. 3. – С. 412–417; Russ. J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 40, № 3. – P. 383–389.
19. Boyd M. R. The NCI Human Tumor Cell Line (60-Cell) Screen: Concept, Implementation, and Applications / M.R. Boyd, B.A. Teicher, P.A. Andrews // Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval. – Totowa, New Jersey: Humana Press. – 2004. – P. 41–62.

Поступило до редакції 18.12.2016 р.

УДК 547.32+547.556.7

СИНТЕЗ АРИЛЗАМІЩЕНИХ БІС[2-АЗИДО(N,N-ДІЕТИЛДИТІОКАРБАМАТО(О-ЕТИЛДИТІОКАРБОНАТО)- (2-МЕТИЛ)ПРОПАНАМІДІВ]

Органічні азиди займають важливе місце в хімії енергоємних сполук. Азидогрупа істотно (на 250 - 330 кДж / моль) підвищує ентальпію утворення сполуки і вміст нітрогену, тому органічні азиди знаходять широке застосування як високоенергетичні добавки і компоненти, що підвищують швидкість горіння. Оскільки введення в структуру молекули азидогрупи істотно знижує температуру плавлення сполук, вони часто розглядаються як активні пластифікатори [1]. Різноманітні полімери, що містять азидогрупу, використовуються як активні сполучні компоненти для твердих ракетних палив. Органічні азиди представляють інтерес як проміжні продукти у синтезі гетероциклічних систем, важливе місце серед яких займають похідні 1,2,3-триазолу. Вони знаходять широке застосування при розробці лікарських препаратів, інсектицидів, фунгіцидів, інгібіторів корозії, оптичних відбілювачів і хемілюмінесцентних матеріалів.

Тривалий час азиди залишалися важкодоступним класом органічних сполук. За останні двадцять років становище кардинально змінилося в результаті впровадження в практику органічного синтезу біполярних апротонних розчинників і міжфазного каталізу [2]. На даний час первинні та вторинні азиди одержують за допомогою реакцій бімолекулярного нуклеофільного заміщення з участю азид-йона [2, 3]. Ароматичні азиди синтезують взаємодією солей діазонію з натрій азидом або за нітрозуюванням арилгідазидів [4,5].

Важливе місце з-поміж органічних азидів займають азидокарбонільні похідні, інтерес до яких останнім часом суттєво зріс. Зокрема, ацилазиди широко використовуються для одержання ізоціанатів, оскільки в даному випадку не застосовують небезпечний фосген і реакція термічного перегрупування (реакція Курціуса) відбувається у м'яких умовах [6]. З'ясована можливість прямої лактимізації азидної та амідної груп в умовах відновної циклізації за типом реакції Штаудінгера, що дозволяє конструювати піролопіперазинові похідні, які використовуються для синтезу бромопірольних алкалоїдів [7]. Амідні в комбінації з азидами також були апробовані в синтезі циклічних іміносполук за допомогою внутрішньомолекулярної реакції *aza*-Віттіга [8]. Наведені приклади підтверджують актуальність використання азидоамідів як лабільних синтонів для одержання гетероциклічних сполук.

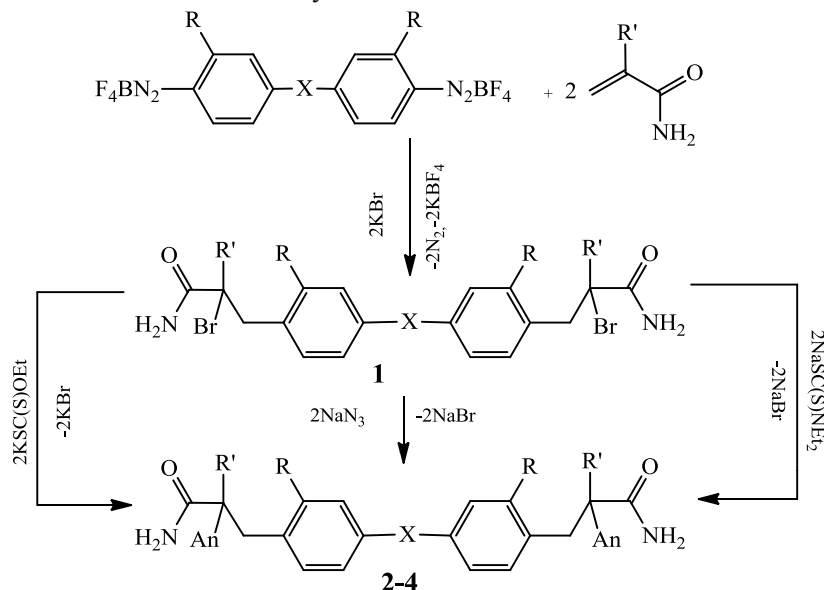
Нещодавно нами суттєво розширені синтетичні можливості реакцій Зандмейєра, Меєрвейна та аніонарилювання шляхом використання як арилюючих реагентів ароматичних солей бісдіазонію на основі діамінів бензидинового і феніленового ряду, що дозволило одержати нові важкодоступні функціоналізовані арени [9-12]. Одержані сполуки виявились ефективними модифікаторами нанокompозитних захисних покриттів, які забезпечують підвищення стійкості до гідроабразивного впливу та корозійної тривкості матеріалів, що експлуатуються в умовах впливу агресивних середовищ при динамічних навантаженнях [13]. Тому, з метою цілеспрямованого синтезу нових похідних ненасичених та ароматичних сполук зі специфічними реакційноздатними функціональними групами, нами розроблені умови одержання продуктів азидо-, N,N-діетилдитіокарбамато- та О-етилдитіокарбонатоарилювання амідів ненасичених кислот.

Враховуючи нуклеофільні властивості азид-йона нами проведене безпосереднє азидоарилювання акриламідів і метакриламідів. Проте, очікуваних цільових продуктів – біс[2-азидо-(2-метил)пропанамідів] в результаті взаємодії тетрафлуороборатів бісдіазонію з ненасиченими амідними в присутності натрій азиду не було зафіксовано. У вказаних умовах, процес дедіазоніювання відбувався достатньо інтенсивно, про що свідчило енергійне виділення азоту, але конверсія солі бісдіазонію проходила в напрямку нуклеофільного заміщення діазогрупи на азидну з подальшими трансформаціями утворених арилазидів. Дані висновки підтверджуються ідентифікацією продуктів азосполучення (монозаміщених діазобензолів) і фенолів, а також смолоподібних полімерних речовин невстановленої будови в екстрактах з реакційних сумішей.

Біс[2-N,N-діетилдитіокарбамато(О-алкілдитіокарбонато)-(2-метил)пропанамідів] в умовах реакції аніонарилювання утворюються з низькими виходами (<15%), незважаючи на високу нуклеофільність використаних аніонічних реагентів – N,N-діетилдитіокарбамат- та О-алкілдитіокарбонат-аніонів.

Зважаючи на це, нами розроблений метод двостадійної функціоналізації амідів ненасичених кислот шляхом введення за місцем розриву кратного карбон-карбонів зв'язку ароматичного фрагменту і азидо(N,N-діетилдитіокарбамато, О-алкілдитіокарбонато)груп.

На першій стадії були синтезовані продукти бромарилювання акриламідів і метакриламідів солями бісдіазонію на основі бензидину та його похідних – 3,3'-[(3,3'-дихлоро)-4,4'-дифеніл(метан, сульфон)біс(2-бromo-(2-метил)пропанамід)] **1a-h** [48, 49], які надалі перетворені в біс(2-азидо-(2-метил)пропанамід) **2a-h**, біс[2-(N,N-діетилдитіокарбамато)-(2-метил)пропанамід] **3a, b** та біс[2-(O-етилдитіокарбонато)-(2-метил)пропанамід] **4a, b** реакцією нуклеофільного заміщення під дією натрій азиду, натрій N,N-діетилдитіокарбамату або калій етилксантогенату відповідно.



2-4: An = N₃ (**2a-h**), SC(S)NEt₂ (**3a, b**), SC(S)OEt (**4a, b**); X = – (**1a, b, 2a, b, 3a, b**), CH₂ (**1c, d, g, h, 2c, d, g, h, 4a, b**), SO₂ (**1e, f, 2e, f**); R = H (**1a-f, 2a-f, 3a, b**), Cl (**1g, h, 2g, h, 4a, b**); R' = H (**a, c, e, g**), Me (**b, d, f, h**)

Нуклеофільне заміщення атома бром у сполуках **1a-h** на азид-, N,N-діетилдитіокарбамат- та O-етилдитіокарбонат-іони відбувається при 20°C у середовищі диметилформаміду. В цих умовах виходи 3,3'-[(3,3'-дихлоро)-4,4'-дифеніл(метан, сульфон)біс[2-азидо(N,N-діетилдитіокарбамато, O-етилдитіокарбонато)-(2-метил)пропанамідів]] **2-4** складають 80-92%.

Синтезовані азидо(N,N-діетилдитіокарбамато, O-етилдитіокарбонато)аміди **2-4** – кристалічні речовини з температурами плавлення 106-208°C, добре розчинні в спиртах, ацетоні, хлороформі. Виходи, константи, дані елементного аналізу та ЯМР ¹H спектрів синтезованих речовин **2-4** наведені в табл. 1.

Слід зазначити, що наявність атома хлору в ароматичних ядрах 3,3'-[(3,3'-дихлоро)-4,4'-дифенілметанбіс(2-бromo-(2-метил)пропанамідів)] **1g, h** не забезпечує їх участь в реакції заміщення. Цю закономірність підтверджено даними елементного аналізу сполук **2g, h** та **4a, b**.

Будова одержаних сполук узгоджується з даними ЯМР ¹H спектроскопії. Спектри ЯМР ¹H азидо(N,N-діетилдитіокарбамато, O-етилдитіокарбонато)амідів **2-4** містять сигнали протонів ароматичних ядер: два дублети, синглети або мультиплет в ділянці 7.86-6.97 м.ч., та протонів амідної групи: два синглети в ділянках 7.95-7.40 і 7.67-7.22 м.ч. Протони CH₂-груп, зв'язані з ароматичними ядрами, проявляються двома дублетами дублетів (похідні акриламідів) або двома дублетами (похідні метакриламідів) відповідно при 3.26-3.04 і 3.15-2.87 м.ч. Протони метинових груп, зв'язаних з азидо(N,N-діетилдитіокарбамато, O-етилдитіокарбонато)групою у випадку сполук **2a, 2c, 2e, 2g, 3a, 4a** характеризуються триплетами при 4.02-3.93 м.ч., а протони метильних груп метакриламідного фрагменту сполук **2a-ж** – синглетами при 1.74-1.44 м.ч. Спектри сполук **3a, b, 4a, b** додатково містять сигнали протонів етильних фрагментів діетилдитіокарбаматних та етилксантогенатних груп у вигляді мультиплетів (NCH₂, OCH₂) і триплетів (CH₃) при 3.90-3.30 та 1.17-1.09 м.ч. відповідно.

Нами також проведено дослідження біс(2-хлоро-(2-метил)пропанамідів)] в умовах реакції нуклеофільного заміщення атомів хлору. Проте, які свідчать дані ЯМР ¹H спектрів, цільові азидо(N,N-діетилдитіокарбамато, O-етилдитіокарбонато)аміди утворюються з незначними (до 30%) виходами, що зумовлене більшою енергією зв'язку C-Cl, порівняно з C-Br в молекулах хлорамідів.

Таким чином, реакції бромарилювання амідів ненасичених кислот, за умов використання як арилуючих реагентів бісдіазонієвих солей, дозволяють одержувати біс(2-бromo-(2-метил)пропанамідів), які є зручними синтонами для перетворень в плані синтезу різних функціоналізованих арилалкільних похідних. Перспективним напрямком таких перетворень є введення бромамідів в реакції нуклеофільного заміщення, що розширює синтетичні можливості одержання α-функціоналізованих амідів з високореакційнодатними групами, які безпосередньо не можуть бути отримані в умовах реакцій аніонарилювання.

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, дані елементного аналізу і ЯМР ^1H спектрів 3,3'-[(3,3'-дихлоро)-4,4'-дифеніл(метан, сульфон)біс(2-азидо(N,N-діетилдитіокарбамато, О-етилдитіокарбонато)-(2-метил)пропанамідів)] (2-4)

Сполука	Вихід, %	Т пл. *, °C	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %		Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.
			N	S (Cl)		N	S (Cl)	
2a	90	148-150	29.81	—	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2$	29.61	—	7.95 с, 7.67 с (4H, NH_2); 7.63 д, 7.36 д (8H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-$); 4.02 т (2H, CHN_3); 3.12 дд, 2.97 дд (4H, CH_2)
2b	92	153-154	27.32	—	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$	27.57	—	7.88 с, 7.64 с (4H, NH_2); 7.60 д, 7.38 д (8H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-$); 3.15 д, 3.02 д (4H, CH_2); 1.66 с (6H, CH_3)
2c	82	187-190	28.50	—	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2$	28.55	—	7.65 с, 7.34 с (4H, NH_2); 7.18 с (8H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$); 3.93 т (2H, CHN_3); 3.89 с (2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$); 3.04 дд, 2.87 дд (4H, CH_2)
2d	84	191-193	26.77	—	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2$	26.65	—	7.72 с, 7.40 с (4H, NH_2); 7.15 с (8H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$); 3.90 с (2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$); 3.18 д, 3.00 д (4H, CH_2); 1.70 с (6H, CH_3)
2e	89	200-202	25.41	7.30 (S)	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$	25.33	7.25 (S)	7.82 с, 7.59 с (4H, NH_2); 7.86 д, 7.53 д (8H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$); 4.00 т (2H, CHN_3); 3.22 дд, 3.10 дд (4H, CH_2)
2f	90	205-208	23.71	7.00 (S)	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$	23.80	6.82 (S)	7.89 с, 7.66 с (4H, NH_2); 7.80 д, 7.48 д (8H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$); 3.21 д, 3.04 д (4H, CH_2); 1.72 с (6H, CH_3)
2g	83	106-107	24.30	15.29 (Cl)	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_2$	24.29	15.37 (Cl)	7.68 с, 7.44 с (4H, NH_2); 7.36 с, 7.29 д, 7.19 д (6H, $-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-$); 3.99 т (2H, CHN_3); 3.91 с (2H, $-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-$); 3.13 дд, 3.03 дд (4H, CH_2)
2h	80	118-120	22.99	14.50 (Cl)	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_2$	22.90	14.49 (Cl)	7.70 с, 7.53 с (4H, NH_2); 7.41 с, 7.28 д, 7.21 д (6H, $-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-$); 3.90 с (2H, $-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-$); 3.26 д, 3.14 д (4H, CH_2); 1.74 с (6H, CH_3)
3a	87	194-195	10.54	21.48	$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_4$	9.48	21.71	7.53 с, 7.29 с (4H, NH_2); 7.45 д, 7.09 д (8H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-$); 4.01 т (2H, CHSC(S)NEt_2); 3.81 -3.23 м (8H, CH_2CH_3 , 2H, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$); 3.06 дд (2H, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 1.14 т (12H, CH_2CH_3)
3b	91	198-199	10.01	20.90	$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_4$	9.05	20.72	7.40 с, 7.22 с (4H, NH_2); 7.45 д, 7.09 д (8H, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-$); 3.90 -3.21 м (8H, CH_2CH_3 , 2H, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$); 3.15 дд (2H, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 1.44 с (6H, CH_3), 1.17 т (12H, CH_2CH_3)
4a	84	168-169	4.95	21.00 (11.53)	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$	4.63	21.18 (11.71)	7.48 с, 7.36 с (4H, NH_2); 7.35 - 7.01 м (6H, $-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-$); 4.12 с (2H, $-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-$); 4.00 т (2H, CHSC(S)OEt); 3.81-3.19 м (4H, OCH_2CH_3 , 2H, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3$); 3.01 дд (2H, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3$), 1.09 т (6H, OCH_2CH_3)
4b	86	173-174	4.72	19.75 (10.11)	$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$	4.32	19.80 (10.95)	7.44 с, 7.38 с (4H, NH_2); 7.34 -6.97 м (6H, $-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-$); 4.14 с (2H, $-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-$); 3.77 -3.23 м (4H, OCH_2CH_3 , 2H, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3$); 3.09 д (2H, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3$), 1.48 с (6H, CH_3); 1.12 т (6H, OCH_2CH_3)

Примітка: * речовини перекристалізовані з метанолу.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H сполук (**2-4**) зняті в DMCO-D_6 на приладі Bruker Avance DRX-500, робоча частота 500 МГц, зовнішній стандарт – ТМС. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках Silufol UV-254 (елюенти – бензол-метанол, 3:1; метанол-бензол-ацетон, 1:2:1).

3,3'-[(3,3'-Дихлоро)-4,4'-дифеніл(метан, сульфон)біс(2-бромо- (2-метил)пропанаміди)] 1a-h одержані за методиками, описаними в роботах [9, 48].

3,3'-[(4,4'-дифенілбіс(2-азидо)пропанамід)] 1a

До розчину 1.15 г (2,5 ммоль) 3,3'-[(4,4'-дифенілбіс(2-бромо)пропанамід)] (**1a**) в 75 мл безводного ДМФА додавали 1.0 г (15 ммоль) NaN_3 і перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. Реакційну масу виливали в 50 мл води, осад, що утворився, відфільтровували, сушили, після перекристалізації з метанолу одержали 0.86 г (90%) світло-сірих кристалів сполуки (**2a**) з т.пл. 148-150°C.

Біс(азидоаміди) **2b-h** одержані аналогічно.

За цією ж методикою з бромамідів **1** і натрій N,N-діетилдитіокарбамату (калій етилксантогенату) синтезовані 3,3'-[(3,3'-дихлоро)-4,4'-дифеніл(метан, сульфон)біс[2-(N,N-діетилдитіокарбамато, О-етилдитіокарбонато)-(2-метил)пропанамід]] **3-4a, b**.

РЕЗЮМЕ

Досліджені умови та запропонований метод двостадійного синтезу арилзаміщених біс[2-азидо(N,N-діетилдитіокарбамато, О-етилдитіокарбонато)-(2-метил)пропанамідів] на основі продуктів бромарилування амідів акрилової і метакрилової кислот.

РЕЗЮМЕ

Исследованы условия и предложен метод двухстадийного синтеза арилзамещенных бис[2-азидо(N,N-диэтилдитиокарбамато, О-этилдитиокарбонато)-(2-метил)пропанамидов] на основе продуктов бромарилрования амидов акриловой и метакриловой кислот.

SUMMARY

The conditions of synthesis of arylsubstituted bis[2-azido (N,N-diethyldithiocarbamate, O-ethyldithiocarbonato)-(2-methyl) propanamides] from bromarylation products of acrylamide and methacrylamide were studied and two-step method of synthesis was proposed.

ЛІТЕРАТУРА

1. Patai S. The Chemistry of the azido group / S/ Patai // N.-Y.: John Wiley & Sons, 1971. – 631 p.
2. Bräse S. Organic Azides - Syntheses and Applications / S. Bräse, K. Banert // Wiley, 2010. – 519 p.
3. Scriven E.F. V. Azides: Their preparation and synthetic uses / E.F. V. Scriven, K. Turnbull // Chemical Reviews. – 1988. – V. 88, №3. – P. 297–368.
4. Boyer J. H. Alkyl and Aryl Azides / J. H. Boyer, F. C. Canter // Chemical Reviews. – 1954. –V. 54, N. 1. – p. 1–57.
5. Clusius K. Reaktionen mit 15N.VI. Zur Struktur des Phenylazids / K. Clusius, H. R. Weissner // Helvetica Chimica Acta. – 1952. – V. 35, N. 5. – P. 1548–1559.
6. L'abbe G. Decomposition and addition reactions of organic azides / G. L'abbe // Chemical Reviews. – 1969. – V. 69, N. 3. – P. 345–363.
7. Heo I.-J. Direct Lactamization of Azido Amides via Staudinger-Type Reductive Cyclization / In-Jung Heo, Su-Jeong Lee, Chang-Woo Cho // Bull. Korean Chem. Soc. – 2012. – V. 33, N. 1. P. 333-336.
8. Vaultier M. Use of the Intramolecular Aza-Wittig Reaction for the Access to 2-Cyclopropyl Cyclic Imines Which are Key Intermediates in the Synthesis of Bicyclic Alkaloids / M. Vaultier, P. H. Lambert, R. Carrié // Bull. Soc. Chim. Belg. – 1985. – V. 94, N. 7. – P. 449-456.
9. Bisdiazonium tetrafluoroborates as arylating agents in anionarylation of acrylamides and methacrylamides / V.S. Baranovskii, V.N. Yatsyuk, B.D. Grishchuk // Russ. J. Gen. Chem. – 2013. – Vol. 83, N. 11: – P. 2040-2043.
10. Anionarylation of acrylic and methacrylic acids derivatives with p- and m-phenylenebisdiazonium tetrafluoroborates / V.S. Baranovskii, V.N. Yatsyuk, B.D. Grishchuk // Russ. J. Gen. Chem. – 2014. – Vol. 84, N. 8: – P. 1505-1509.
11. Reactions of bisdiazonium salts derived from monosubstituted m-phenylenediamines with amides and nitriles of unsaturated acids under anionarylation conditions / V.S. Baranovskii, V.N. Yatsyuk, A.N. Vasilenko, B.D. Grishchuk // Russ. J. Gen. Chem. – 2014. – Vol. 85, N. 8: – P. 1821-1825.
12. Яцюк, В. М. Дедіазоніювання ароматичних бісдіазонієвих солей в умовах реакцій Зандмейєра та аніонарилювання : автореф. дис. ... канд. хім. наук : спец. 02.00.03 «Органічна хімія» / Яцюк Віталій Миколайович ; Національний університет «Львівська політехніка». – Львів, 2016. – 24 с.
13. Исследование влияния 1,4-бис(N,N-диметилдитиокарбамато)бензена на механические свойства эпоксидной матрицы / А. В. Букетов, А. А. Сапронов, В. М. Яцюк, Б. Д. Гришук, В. С. Барановский // Пластические массы. – 2014. – № 3-4. – С. 26–34.
14. Синтез та протимікробна активність бісгалогено(тіоціанато)амідів на основі бензидину та його похідних / В.М. Яцюк, В.С. Барановський, Г.М. Тулайдан, О.В. Покришко, С.І. Климнюк, Б.Д. Гришук / Вісник НУ «Львівська політехніка». Серія: «Хімія, технологія речовин та їх застосування». – № 761, 2013. – С.87-91.

Поступило до редакції 27.12.2016 р.

НЕОРГАНІЧНА, АНАЛІТИЧНА ТА ФІЗИЧНА ХІМІЯ

Р. В. Кос, І. Б. Собечко, В. П. Новіков, В. В. Сергеев
Національний університет "Львівська політехніка"

УДК 544.33

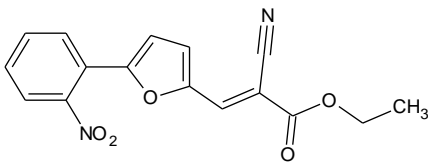
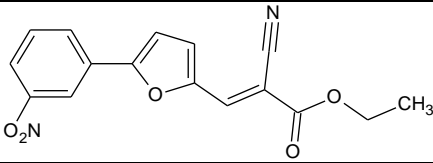
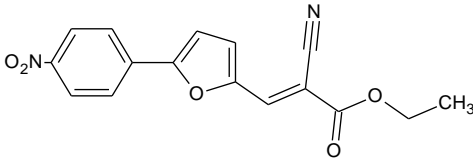
ЕНТАЛЬПІЙНО-ЕНТРОПІЙНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РОЗЧИНЕННЯ ТА ЗМІШУВАННЯ НІТРОПОХІДНИХ ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 2-ЦІАНО-[3-(4-ФЕНІЛ)-2-ФУРАН] АКРИЛОВОЇ КИСЛОТИ У ЕТИЛАЦЕТАТІ

Більшість хімічних реакцій, що знайшли застосування у хімічній, фармацевтичній та харчовій промисловості, відбуваються у розчинах. Міжмолекулярні взаємодії, що виникають між розчиненою речовиною та розчинником можуть, як прискорювати, так і сповільнювати процес хімічної взаємодії. Визначення розчинності та дослідження природи міжмолекулярних взаємодій в процесі розчинення дозволить оптимізувати процеси синтезу, очистки та застосування біологічно активних сполук у середовищі розчинника. З цієї причини, метою нашого дослідження стало експериментальне визначення термодинамічних характеристик розчинності нітрозаміщених етилових естерів 2-ціано-[3-(4-феніл)-2-фуран]акрилової кислоти, а також встановлення характеру міжмолекулярних взаємодій між розчинником та розчиненою речовиною.

Відомо [1], що гетероциклічні сполуки, похідні фурану проявляють біологічну активність. Такі речовини, використовують як вихідні реагенти для синтезу біологічно активних сполук або компонентів лікарських засобів. Тому, для дослідження розчинності у етилацетаті було обрано ряд речовин, структурні та молекулярні формули, назви та молекулярні маси, а також температури плавлення яких подані у табл. 1

Таблиця 1

Характеристика досліджуваних речовин

Молекулярна формула	Молекулярна маса, г/моль	T _{FUS} , К
Етиловий естер 2-ціано-3-[5-(2-нітрофеніл)-2-фуран]акрилової кислоти (I)		
		
C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₅	312.277	437.0±1.0
Етиловий естер 2-ціано-3-[5-(3-нітрофеніл)-2-фуран]акрилової кислоти (II)		
		
C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₅	312.277	487.3±1.5
Етиловий естер 2-ціано-3-[5-(4-нітрофеніл)-2-фуран]акрилової кислоти (III)		
		
C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₅	312.277	523.8±1.5

* Температуру плавлення визначено капілярним методом

Синтез досліджуваних речовин здійснювали за методикою наведеною у роботі [2]. Для досліджень використовували зразки речовин отриманих після 4-х або 5-ти кратної перекристалізації з диметилформаміду. Будову речовин підтверджували результатами ІЧ-спектроскопії. Чистота речовин опосередковано підтверджена постійними значеннями температури початку плавлення та величинами ентальпій плавлення зразків речовин, взятих після різного ступеня перекристалізації.

Розчинником для дослідження було обрано етилацетат. Розчинник перед використанням очищали фракційною перегонкою; методом газорідної хроматографії встановлено, що вміст основного компоненту складав не менше 99.8 %, мас.

Ентальпію та ентропію розчинення нітропохідних етилових естерів 2-ціано-[3-(4-феніл)-2-фуран] акрилової кислоти визначали за температурною залежністю їх розчинності у етилацетаті.

Розчинення речовин проводили в герметичній скляній посудині з тефлоновою мішалкою, термометром та патрубком для відбору проб. Температуру води в термостаті підтримували з точністю ± 0.1 К. Швидкість обертання мішалки становила 50-70 об/хв. У попередніх дослідах [3] встановлено, що в етилацетаті при обраному режимі перемішування відчутні зміни розчинності зникають через 40-45 хв. У всіх наступних дослідах насичення розчинів проводили упродовж 60 хв. при постійному перемішуванні. Для підтвердження встановлення рівноваги досліди проводили як в режимі підвищення, так і пониження температури. Відсутність петлі гістерезису на кривій температурної залежності розчинності підтверджує досягнення, стану близького до рівноваги.

Проби розчинів відбирали серіями з 2-3 зразків і переносили в бюкси, попередньо зважені з точністю ± 0.0002 г. Після зважування бюкси відкривали, сушили до постійної маси в термошафі з температурою 343К, визначали масу сухого залишку кислоти та розраховували її мольну частку в насиченому розчині. У табл. 2 наведені маса розчинника m_1 , маса розчиненої речовини m_2 , розчинність речовин в етилацетаті у мольних частках (x_2), та температура за якої здійснювали розчинення Т. В цій ж таблиці наведено рівняння $\ln x_2 = \Delta_{sol} \bar{S}_e / R - \Delta_{sol} \bar{H}_e / (R \cdot T)$, розраховані за експериментальними даними, та коефіцієнт кореляції ρ .

Термодинамічні параметри розчинності $\Delta_{sol} \bar{H}_e$ і $\Delta_{sol} \bar{S}_e$, характеризують не тільки процес розчинення естерів, а й фазовий перехід кристалічних речовин в рідку фазу розчину. Тому, для визначення зміни ентальпії ($\Delta_{mix}H$) і ентропії ($\Delta_{mix}S$), змішування, необхідні величини ентальпії ($\Delta_{fus}H$) і ентропії ($\Delta_{fus}S$) плавлення речовини:

$$\Delta_{sol} \bar{H}_e = \Delta_{fus}H + \Delta_{mix}H \text{ та } \Delta_{sol} \bar{S}_e = \Delta_{fus}S + \Delta_{mix}S \quad (1)$$

Ентальпії плавлення досліджуваних речовин визначали за даними диференційного термічного аналізу, отриманими на дериватографі Q-1500 D системи Paulik - Paulik – Erdey. Зразки аналізували у динамічному режимі з швидкістю нагрівання 3 К/хв. в атмосфері повітря.

Таблиця 2

Температурна залежність розчинності нітропохідних етилового естеру
2-ціано-[3-(4-феніл)-2-фуран]акрилової кислоти в етилацетаті

T, K	m_1, g	m_2, g	$x_2 \cdot 10^2$	T, K	m_1, g	m_2, g	$x_2 \cdot 10^2$
Етиловий естер 2-ціано-3-[5-(2-нітрофеніл)-2-фуран]акрилової кислоти, (I)							
312.5	0.4877	0.0114	0.6552	315.0	0.5203	0.0141	0.7588
	0.6188	0.0146	0.6613		0.548	0.0147	0.7486
	0.6050	0.0146	0.6763	317.4	0.6347	0.0186	0.8179
314.6	0.5581	0.0149	0.7476		0.5115	0.0150	0.818
	0.5870	0.0159	0.7561		0.5628	0.0165	0.8204
	0.5761	0.0155	0.751	319.5	0.1824	0.0062	0.9423
317.1	0.6055	0.0177	0.8181		0.7276	0.0235	0.9011
	0.5529	0.0161	0.8124		322.0	0.6021	0.0195
	0.5536	0.0161	0.8139	0.5289		0.0192	1.0138
319.5	0.5679	0.0183	0.8986	0.6434		0.0232	1.0050
	0.6068	0.0196	0.9009	0.5260	0.0191	1.0141	
	0.5251	0.0169	0.8972	324.1	0.5923	0.0240	1.1305
305.4	0.6549	0.0117	0.4994		0.5186	0.0202	1.0871
	0.5454	0.0100	0.5121		0.5601	0.0219	1.0888
	0.5434	0.0098	0.5037	325.7	0.5997	0.0259	1.2039
307.5	0.6672	0.0127	0.5321		0.4530	0.0195	1.2001
	0.5249	0.0102	0.5427		0.5333	0.0241	1.2565
	0.5538	0.0106	0.5371	327.9	0.4798	0.0230	1.3317
310.0	0.6126	0.0135	0.618		0.4549	0.0216	1.3191
	0.4774	0.0104	0.6109		330.0	0.5045	0.0266
	0.6353	0.0138	0.6092	0.4122		0.0219	1.4768
315.0	0.6527	0.0175	0.7491	0.3544		0.0185	1.4475
$\ln x_2 = (9.02 \pm 0.31) - (4379 \pm 97) \cdot 1/T; \rho = 0.995$							

НЕОРГАНІЧНА, АНАЛІТИЧНА ТА ФІЗИЧНА ХІМІЯ

Етиловий естер 2-ціано-3-[5-(3 нітрофеніл)-2-фуран]акрилової кислоти, (II)							
319.0	1.7282	0.0058	0.0946	344,3	1.5063	0.0137	0.2550
	1.6700	0.0057	0.0962		1.5097	0.0138	0.2563
	1.3708	0.0045	0.0925	346,3	1.5289	0.0156	0.2861
321.0	1.6818	0.006	0.1006		1.4946	0.0153	0.2871
	1.6713	0.0062	0.1046	1.5338	0.0154	0.2816	
	1.7008	0.0063	0.1044	348,0	2.0852	0.0213	0.2874
323.3	1.6499	0.0064	0.1093		1.4846	0.0159	0.3013
	1.6748	0.0066	0.1111	1.4757	0.0168	0.3192	
	1.6823	0.0067	0.1122	333,0	1.4988	0.0090	0.1682
325.5	1.6642	0.0075	0.1270		1.5047	0.0091	0.1694
	1.7149	0.0077	0.1265	1.4894	0.0089	0.1674	
	1.6766	0.0075	0.1261	335,0	1.5030	0.0098	0.1827
328.9	1.6402	0.0084	0.1443		1.5436	0.0098	0.1788
	1.6771	0.0086	0.1445	1.5247	0.0101	0.1865	
	1.6667	0.0087	0.1471	337,0	1.4796	0.0104	0.1970
341.0	1.5372	0.0126	0.2298		1.5211	0.0109	0.2008
	1.5404	0.0125	0.2284	1.531	0.0111	0.2032	
	1.4999	0.0123	0.2308	339,0	1.4652	0.0114	0.2181
344.3	1.5000	0.0134	0.2505		1.4856	0.0137	0.2208
ln x ₂ =(6.92±0.26)-(4429±86)*1/T; ρ = 0.997							
Етиловий естер 2-ціано-3-[5-(4-нітрофеніл)-2-фуран]акрилової кислоти, (III)							
332.0	3.4368	0.0046	0.0377	344.7	1.6375	0.0038	0.0654
	3.2352	0.0044	0.0384		1.6792	0.0039	0.0655
	3.0679	0.0039	0.0359		1.6111	0.0039	0.0683
334.0	3.1875	0.0048	0.0420	341.5	1.6293	0.0036	0.0623
	3.3997	0.0052	0.0431		1.6313	0.0035	0.0596
	3.5607	0.0053	0.0416		1.6412	0.0034	0.0576
336.0	3.3555	0.0053	0.0445	343.2	1.6217	0.0035	0.0609
	3.4466	0.0057	0.0466		1.6353	0.0038	0.0655
	3.2780	0.0053	0.0456		1.6558	0.0039	0.0664
338.0	1.6379	0.0029	0.0499	345.0	1.6446	0.004	0.0686
	1.6471	0.0028	0.0479		1.6554	0.0039	0.0664
	1.6579	0.0029	0.0493		1.6339	0.0042	0.0725
340.0	1.6546	0.003	0.0511	347.0	1.6451	0.0042	0.0720
	1.6415	0.0032	0.0055		1.6661	0.0043	0.0719
	1.6551	0.0031	0.0528		1.6149	0.0043	0.0751
342.5	1.6360	0.0036	0.0612	349.0	1.6528	0.0048	0.0810
	1.6274	0.0035	0.0606		1.6119	0.0046	0.0805
	1.6296	0.0036	0.0623		1.6106	0.0048	0.0831
ln x ₂ =(7.86±0.71)-(5227±241)*1/T; ρ = 0.983							

Для розрахунку теплот плавлення речовин використовували рівняння, яке враховує кількість теплоти, що поглинається зразком під час процесу випаровування

$$K \cdot S = Q_{fus} + Q_{vap} = m_o \cdot \Delta H_{fus} + \Delta m_{vap} \cdot \Delta H_{vap} \quad (2)$$

де: Q_{fus} и Q_{vap} – кількість теплоти (Дж), яка поглинається при плавленні чи випаровуванні зразка, відповідно; m_o – маса зразка (г), яка відповідає температурі початку його плавлення T_{fus} ; Δm_{vap} – втрата маси зразка (маса пари, г) за період, який враховували для визначення площі піку S (К·с) під кривою ДТА; K – коефіцієнт теплопередачі $K = 0.03668 - 1.13 \cdot 10^{-4}T + 2.721 \cdot 10^{-7}T^2$; $S^2 = 5.96 \cdot 10^{-8}$ (Дж/К·с) [4], $\Delta_{fus}H$ и $\Delta_{vap}H$ – питомі ентальпії плавлення та випаровування речовини (Дж/г).

В табл. 3 наведено результати визначення ентальпії плавлення досліджуваних речовин за їх температури плавлення (T_{fus})

**Ентальпії плавлення нітрозаміщених зразків етилового естеру
2-ціано-3-[3-(4-феніл)-2-фуран]акрилової кислоти**

Зразок	m_0 , г	Δm_{var} , г	S, К·с	q_{var} , Дж	$\Delta_{fus}H$, кДж/моль
Етиловий естер 2-ціано-3-[5-(2-нітрофеніл)-2-фуран]акрилової кислоти, I					
M = 312.281 г/моль; $T_{fus}=437.0\pm 1.0$ К; K = 0.03939 Дж/К·с					
1	0.2010	0.00004	574.3	0.00874	35.13
2	0.1803	0.00001	509.0	0.00232	34.72
Середнє значення 34.93 ± 0.86					
Етиловий естер 2-ціано-3-[5-(3-нітрофеніл)-2-фуран]акрилової кислоти, II					
M = 312.281 г/моль; $T_{fus}=487.3\pm 1.5$ К; K = 0.04637 Дж/К·с					
1	0.1999	0.00250	802.1	0.63098	57.1
2	0.1976	0.00134	832.2	0.33932	60.4
Середнє значення: 58.7 ± 7.3					
Етиловий естер 2-ціано-3-[5-(4-нітрофеніл)-2-фуран]акрилової кислоти, III					
M = 312.281 г/моль; $T_{fus}=523.8\pm 1.5$ К; K = 0.05230 Дж/К·с					
1	0.1986	0.00184	930.7	0.53022	75.7
2	0.1740	0.00151	833.2	0.43457	77.4
Середнє значення 76.6 ± 3.4					

Отримані в роботі експериментальні величини визначені при різних температурах. Так ентальпії плавлення речовин знайдені за умов проведення ДТА аналізу. Ці температури виходять за межі температурних інтервалів, у яких було проведено дослідження розчинності речовин в етилацетаті. Тому, з метою узагальнення результатів дослідження, в роботі проведено перерахунок величин $\Delta_{fus}H$ та $\Delta_{fus}S$, визначених за T_{fus} , на температуру 298К, за якої табулюється більшість термодинамічних параметрів. Результати розрахунків, проведених за модифікованими рівняннями, запропонованими у [5], наведені в табл. 4. Також у табл. 4 представлені значення термодинамічних величин змішування речовин з етилацетатом.

Таблиця 4

**Термодинамічні параметри плавлення та розчинності етилових естерів
2-ціано-3-[5-(2,3,4-нітрофеніл)-2-фуран]акрилової кислоти в етилацетаті за 298К**

Речовина	$\Delta_{sol}H^0$	$\Delta_{mix}H^0$	$\Delta_{fus}H^0$	$\Delta_{sol}S^0$	$\Delta_{mix}S^0$	$\Delta_{fus}S^0$
	кДж/моль			Дж/моль·К		
I	36.4±0.8	9.7±1.2	34.93±0.86	74.9±2.6	13.80±2.9	79.9±1.3
II	36.82±0.7	-4.98±0.9	58.7±7.3	57.5±2.2	-28.28±8.2	120.5±7.5
III	43.46±2.0	-8.64±4.1	76.6±3.4	65.4±5.9	-34.07±7.1	146.2±3.7

Як відомо [6], величина теплоти змішування визначається різницею енергії міжмолекулярних зв'язків, які розриваються в молекулах вихідних компонентів і утворюються при утворенні розчинів. Позитивне значення величини ентальпії змішування для речовини I в дослідженому діапазоні концентрацій і температур свідчить про те, що на руйнування міжмолекулярних зв'язків в даній речовині потрібно витратити більше енергії, ніж виділяється в результаті утворення нових міжмолекулярних зв'язків в дослідженому розчині. На відміну від речовин II-III, де внаслідок розчинення виділяється достатньо енергії для розриву наявних міжмолекулярних взаємодій, про що свідчать від'ємні значення $\Delta_{mix}H^0$.

В результаті проведених досліджень для етилового естеру 2-ціано-3-[5-(нітрофеніл)-2-фуран]акрилової кислоти та її нітрозаміщених похідних встановлено характер взаємодії досліджуваних речовин з етилацетатом. Отримані експериментальні та розрахункові дані можуть бути використані для прогнозування реакційної поведінки речовин у розчині, а також для оптимізації процесів очищення та розділення цих речовин.

РЕЗЮМЕ

За температурною залежністю розчинності етилового естеру 2-ціано-3-[5-(2-нітрофеніл)-2-фуран]акрилової кислоти, (I), етилового естеру 2-ціано-3-[5-(3-нітрофеніл)-2-фуран]акрилової кислоти (II), етилового естеру 2-ціано-3-[5-(4-нітрофеніл)-2-фуран]акрилової кислоти (III), у етилацетаті розраховано парціальні ентальпії та ентропія розчинення. З врахуванням ентальпії плавлення, визначених за даними диференційно-термічного аналізу та перерахованих на 298 К, розраховано ентальпії та ентропії змішування при 298 К.

РЕЗЮМЕ

По температурной зависимости растворимости этилового эфира 2-циано-3-[5-(2-нитрофенил) - 2-фуран] акриловой кислоты, (I), этилового эфира 2-циано-3-[5- (3-нитрофенил) -2 -фуран] акриловой кислоты (II), этилового эфира 2-циано-3-[5-(4-нитрофенил) -2-фуран] акриловой кислоты (III), в этилацетате рассчитаны парциальные энтальпия и энтропия растворения. С учетом энтальпии плавления, определенных по данным дифференциально-термического анализа и перечисленных на 298 К, рассчитаны энтальпии и энтропии смешения при 298 К.

SUMMARY

For the temperature dependence of the solubility of ethyl 2-cyano-3-[5-(2-nitrophenyl)-2-furan]acrylic acid (I), 2-cyano-3-[5-(4-nitrophenyl)-2-furan]acrylic acid (II), 2-cyano-3-[5-(5-nitrophenyl)-2-furan]acrylic acid (III), in ethylacetate enthalpy and entropy of dissolution were calculated. Taking into account the enthalpy of fusion determined using the differential thermal analysis and adjusted to 298K, enthalpies and entropies of mixing at 298 K were calculated.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ковтуненко В.О. Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему / В.О. Ковтуненко. – Київ: Перун, 1997. – 464 с.
2. Лесюк А.И. Синтез и превращения производных и аналогов α -цианокоричной кислоты / А.И. Лесюк, И.С. Федорович, Н.Д.Обушак // Журнал органической химии. – 2000. – Т.36, Вып.11. – С. 1727–1732.
3. Thermodynamic characteristics of the melting and dissolution of crystalline furan-2-carboxylic and 3-(furyl)-2-propenoic in organic solvent / I.B. Sobechko, Yu. Ya. Van-Chin-Syan, Yu. I. Gorak, etc.. // Russ. J. Phys. Chem. A – 2015. – Vol. 89, No. 6. – P. 919-925.
4. Термодинамические свойства фуран-2-карбоновой и 3-(2-фурил)-2-пропеновой кислот / И.Б. Собечко, Ю.Я.Ван-Чин-Сян, В.В.Кочубей и др. // Журнал физической химии. – 2014. – Т.88, № 12. – С. 1885-1892.
5. Термодинамические характеристики растворения 1-метил-2-пирролкарбоновой кислоты в органических растворителях / И.Б. Собечко, Р.Т. Прокоп, Ю.И. Горак и др. // Вопросы химии и химической технологии. – 2013. – №4. – С. 12-15.
6. Смирнова Н.А. Молекулярные теории растворов / Н.А. Смирнова. – Л.: Химия, 1987. – 336 с.

Поступило до редакції 21.09.2016 р.

А. С. Маршалек, І. Б. Собечко, Ю. І. Горак*, В. М. Дібрівний, В. П. Новіков
Національний університет "Львівська політехніка"
***Львівський національний університет імені Івана Франка**

УДК 544.3

ТЕРМОДИНАМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НІТРОФЕНІЛЬНИХ ПОХІДНИХ ОКСИМУ ФУРФУРОЛУ

Дизаміщені похідні фурану знайшли широке застосування в фармацевтичній та хімічній промисловості. Зокрема, фенільні похідні оксиму фурфуролу проявляють спазмолітичні [1], судинорозширювальні [2], кардіотропні [3] та антивірусні [4] властивості. Знання термодинамічних властивостей даних сполук дозволить розраховувати енергетичні параметри хімічних процесів за їх участі та знаходити оптимальні умови їх проведення.

Структурні формули 5-(2-нітрофеніл)-фурил-2 оксиму, 5-(3-нітрофеніл)-фурил-2 оксиму та 5-(4-нітрофеніл)-фурил-2 оксиму наведені на схемі 1.

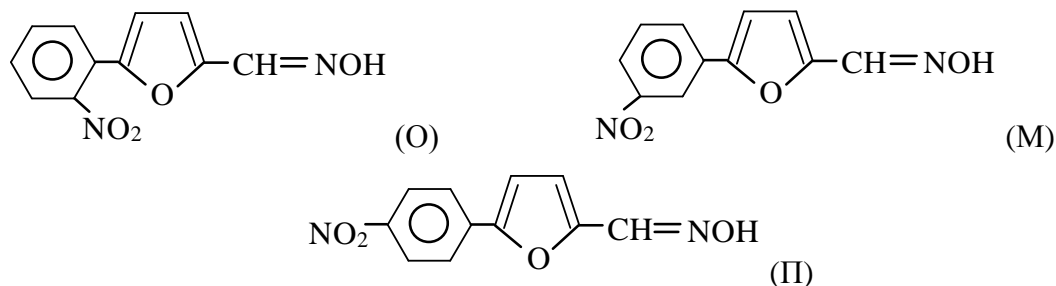


Схема 1. Структурні формули досліджених сполук

Досліджені сполуки одержані за наступною схемою: суміш 0.023 моль відповідного 5-(нітрофеніл)-2-фурил-карбальдегіду, 0.03 моль гідроксиламіну солянокислого та 2 г плавленого ацетату натрію у 20 мл етанолу кип'ятили впродовж 4 год. Після охолодження при перемішуванні в

суміш додали 30 мл води. Одержаний осад відфільтровували та тричі перекристалізовували з етанолу. Будову синтезованих сполук підтверджували даними ЯМР-спектроскопії. Спектри ЯМР ^1H записували на спектрометрі Varian 600 (600 МГц). Як розчинник використовували - ДМСО- d_6 . Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведені відносно сигналу ДМСО та ацетону. Дані спектрів ЯМР ^1H наведені в табл. 1.

Таблиця 1

 Спектри ЯМР ^1H досліджених сполук

Сполука	Хімічні зміщення, δ , м.ч.
О	6.96 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, fur), 7.41 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, fur), 7.47 (с, 1H, CH), 7.64 (т, $J = 8.7$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.78 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.88 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.91 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, C_6H_3), 11.20 (с, 1H, NOH).
М	7.32 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, fur), 7.43 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, fur), 7.68 (с, 1H, CH), 7.74 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, C_6H_4), 8.19 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, C_6H_4), 8.24 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, C_6H_4), 8.53 (с, 1H, C_6H_4), 8.05 (с, 1H, NOH)
П*	12.10 (с, 0.18H, син-ОН), 11.56 (с, 0.82H, анти-ОН), 8.30 (м, 2H), 8.10 (с, 0.82H, анти-CH), 8.00 (д, $J = 8.9$ Гц, 0.36H, син- C_6H_4), 7.97 (д, $J = 8.9$ Гц, 1.64H, анти- C_6H_4), 7.67 (с, 0.18H, син-CH), 7.45 (д, $J = 3.6$ Гц, 0.18H, син-fur), 7.41 (д, $J = 3.6$ Гц, 0.82H, анти-fur), 7.36 (д, $J = 3.6$ Гц, 0.18H, син-fur), 6.91 (д, $J = 3.6$ Гц, 0.82H, анти-fur)

* Співвідношення анти-син конформерів 9:41 (~1:4.55)

Енергію згоряння сполук визначали за допомогою калориметра В-08-МА з ізотермічною оболонкою (± 0.003 К). Енергетичний еквівалент калориметричної системи ($W=14901\pm 11$ Дж/В) визначали спалюванням еталонної бензойної кислоти марки К-1 (вміст основного компонента 99.95% мас.), теплота згоряння якої з урахуванням фактора Джессупа становить $\Delta U_C = -26434.4$ Дж/г.

Досліджені речовини за нормальних умов перебувають у твердому агрегатному стані. Перед проведенням досліду їх перетирали в халцедоновій ступці, таблетували у прес-формі та поміщали в платинову чашку. Зразки спалювали в териленовій ампулі для запобігання окиснення зразка до початку досліду. Запалювання зразків в умовах досліду ініціювали розрядом конденсаторів через ніхромову дротину, що підпалювала бавовняну нитку. Початковий тиск кисню, попередньо очищеного від горючих домішок, вуглекислого газу та води, становив 3.0 МПа. Початкова температура головного періоду у всіх дослідах становила 298.15 К.

Після кожного спалювання проводили кількісний аналіз продуктів згоряння на наявність моно- та діоксиду карбону, сажі та нітратної кислоти. Кількість утвореного діоксиду карбону визначали за методом Россіні [5] з точністю $\pm 1 \cdot 10^{-4}$ г. Надійність газового аналізу підтверджена серією експериментів зі спалювання еталонної бензойної кислоти. Вміст монооксиду карбону контролювали в окремих дослідах за допомогою індикаторних трубок з точністю $\pm 5 \cdot 10^{-6}$ г. Кількість сажі, яка утворювалася на стінках платинової чашки, визначали зважуванням з точністю $\pm 5 \cdot 10^{-6}$ г. Вміст HNO_3 визначали титруванням 0.1н розчином NaOH.

Енергію згоряння ($U_{C(298,15)}$) в умовах досліду обчислювали за рівнянням 1:

$$-\Delta U_{B(298,15)} = \frac{W \cdot \Delta T - q_n - q_k + q_c + q_a}{m_{\text{табл}}} \quad (1)$$

де $m_{\text{табл}}$ – маса зразка речовини, яка згоріла під час дослід; W – енергетичний еквівалент калориметричної системи, ΔT – істинне зростання температури; q_n , q_k , q_c , q_a – поправки на теплоти згоряння нитки, утворення розчину нітратної кислоти, утворення сажі та згоряння териленової ампули відповідно; $m_{\text{exp}}/m_{\text{calc}}$ – повнота згоряння сполук в умовах досліду.

Для обчислень використано теплоти згоряння (Дж/г) в умовах бомби: нитка – 16704.2; утворення HNO_3 – 59000; сажа – 32800 [6]. Кількість вуглекислого газу, що утворюється під час спалювання 1 г бавовняної нитки, становить 1.6284 г. Первинні результати калориметричного визначення енергії згоряння речовин та повнота їх згоряння наведені в табл. 2.

Зміну внутрішньої енергії реакції згоряння сполук в стандартних умовах ($\Delta_c U^\circ$) визначали за формулою:

$$\Delta_c U^\circ = \Delta U_B + \pi \quad (2)$$

де ΔU_B – середнє значення зміни внутрішньої енергії при згорянні сполук в умовах калориметричного досліду, кДж/моль; π – поправка Уошберна у кДж/моль, розрахована за рівнянням [7]:

$$\pi = 4,184 \cdot P \cdot 0,3 \cdot a \cdot \left(-1 + \frac{1,1 \cdot (b - 2c)}{4a} - \frac{2}{P}\right) / 100 \quad (3)$$

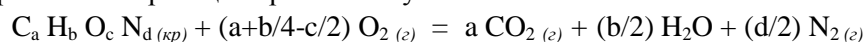
де P – тиск кисню в бомбі (атм.); a, b, c – кількості атомів карбону, гідрогену та кисню відповідно у молекулі сполуки.

Таблиця 2

Експериментальні дані визначення енергій згоряння досліджених сполук

$m_{\text{табл}}, \text{г}$	$\Delta T, \text{К}$	$q_{\text{н}}, \text{Дж}$	$q_{\text{к}}, \text{Дж}$	$q_{\text{с}}, \text{Дж}$	$q_{\text{а}}, \text{Дж}$	$\Delta U_{\text{в}}, \text{Дж/г}$	$m_{\text{екс}}/m_{\text{теор}}$
5-(2-нітрофеніл)-фурил-2-оксим							
0.170195	0.306788	111.3	9.4	38.2	488.0	23508	0.9996
0.190055	0.306326	118.1	8.9	23.6	-	23473	0.9995
0.219475	0.352733	124.4	8.9	39.5	-	23521	0.9998
0.139450	0.253434	106.7	7.7	22.3	412.4	23463	0.9995
0.185485	0.331385	119.5	11.8	27.6	473.7	23509	0.9999
0.227655	0.365865	121.1	10.3	25.9	-	23484	0.9997
0.159940	0.287505	110.5	9.8	29.0	433.1	23507	0.9998
$\Delta U_{\text{в сер}} = 23495 \pm 21 \text{ Дж/г}, W = 14901 \pm 11 \text{ Дж/В}$							
5-(3-нітрофеніл)-фурил-2-оксим							
0.147055	0.30184	88.6	12.4	27.7	994.8	23322	0.9999
0.268435	0.460200	94.5	14.8	28.2	499.8	23382	0.9995
0.157370	0.253327	120.7	7.1	27.4	-	23349	0.9997
0.296960	0.470822	102.6	18.9	29.7	-	23316	0.9999
0.211560	0.370223	103.5	15.6	27.8	484.2	23356	0.9998
0.173395	0.305069	97.4	12.1	28.3	419.5	23329	0.9995
0.239780	0.415666	99.0	9.8	28.0	516.1	23342	0.9996
$\Delta U_{\text{в сер}} = 23342 \pm 21 \text{ Дж/г}, W = 14901 \pm 11 \text{ Дж/В}$							
5-(4-нітрофеніл)-фурил-2-оксим							
0.258615	0.467546	100.5	10.4	27.1	855.3	23308	0.9997
0.117475	0.244776	87.0	4.1	19.4	841.0	23279	0.9995
0.210800	0.397172	129.4	13.0	25.6	891.5	23292	0.9999
0.225245	0.417304	114.9	11.8	27.2	861.3	23341	0.9996
0.188690	0.364953	121.2	13.0	35.1	945.8	23283	0.9999
0.124880	0.233058	104.1	4.7	23.8	473.6	23336	0.9998
0.205720	0.360752	106.5	14.2	27.7	486.0	23316	0.9995
$\Delta U_{\text{в}} = 23308 \pm 23 \text{ Дж/г}, W = 14901 \pm 11 \text{ Дж/В}$							

Стандартну ентальпію згоряння речовин знаходили, враховуючи поправку на роботу розширення $\Delta_c H^\circ = \Delta_c U^\circ + \Delta n RT$, де Δn – зміна кількості молів газоподібних сполук, розрахована за стехіометричними рівняннями реакції горіння сполук:



Стандартні ентальпії утворення речовин у конденсованому стані знаходили за рівнянням $\Delta_f H^\circ(C_a H_b O_c N_{d(\text{тв})}) = a \cdot \Delta_f H^\circ(CO_{2,\text{г}}) + b/2 \cdot \Delta_f H^\circ(H_2O, \text{рід}) - \Delta_c H^\circ(C_a H_b O_c N_{d(\text{тв})})$, використовуючи величини: $\Delta_f H^\circ(CO_{2,\text{г}}) = -393.512 \pm 0.045 \text{ кДж/моль}$, $\Delta_f H^\circ(H_2O, \text{рід}) = -285.830 \pm 0.040 \text{ кДж/моль}$ [7]. В табл. 3 наведені значення величин (кДж/моль) $\Delta U_{\text{в}}$, $\Delta_c U^\circ$, $\Delta_c H^\circ$, $\Delta_f H^\circ(\text{тв})$ для досліджених сполук. Тут і надалі стандартне відхилення середнього значення величин розраховано з урахуванням критерію Стюдента для 5% рівня значимості.

Таблиця 3

Результати визначення енергій та ентальпій згоряння досліджених сполук (кДж/моль)

$\Delta U_{\text{в}}$	π	$\Delta_c U^\circ$	$\Delta n RT$	$\Delta_c H^\circ$	$\Delta_f H^\circ(\text{тв})$
5-(2-нітрофеніл)-фурил-2-оксим					
-5455.4±4.8	4.4	-5459.8±4.8	2.5	-5457.3±4.8	-14.6±4.8
5-(3-нітрофеніл)-фурил-2-оксим					
-5419.9±4.9	4.4	-5424.3±4.9	2.5	-5421.8±4.9	-50.1±4.9
5-(4-нітрофеніл)-фурил-2-оксим					
-5412.0±5.3	4.4	-5416.4±5.3	2.5	-5413.9±5.3	-58.0±5.3

Температурну залежність тиску насиченої пари сполук та ентальпії сублімації визначали інтегральним ефузійним методом Кнудсена. Конструктивні особливості інтегральної ефузійної установки, конструкція камери та мембран, а також методика проведення експериментів підібрані згідно з рекомендаціями [8].

Вакуумна система установки досягала розрідження 0.1 Па за 20 ± 15 с. Масу речовини (Δm_{ef}), що ефундувала упродовж досліду, визначали за різницею маси камери до та після досліду з використанням ваг ВЛР-200 з точністю $\pm 5 \cdot 10^{-5}$ г. Точність підтримування температури зразка (T) та тривалості ефузії (τ) становили ± 0.5 К і ± 5 с відповідно.

Надійність роботи установки визначали в серії дослідів з визначення температурної залежності тиску пари еталонної бензойної кислоти марки К-1 (вміст основного компонента 99.95% мас.) в температурному інтервалі 322.7–354.1 К з використанням набору з трьох мембран, діаметрами 2.05, 2.10 та 2.05 мм, відповідно, товщиною 0.09 мм. Результати експериментального визначення температурної залежності тиску насиченої пари бензойної кислоти були опрацьовані методом найменших квадратів та апроксимовані у вигляді лінійного рівняння:

$$\ln P(\text{Па}) = (33.72 \pm 1.81) - (10727 \pm 619) \cdot 1/T; R = 0.9849.$$

Ентальпія сублімації бензойної кислоти, розрахована з рівняння, становить 89.2 ± 5.1 кДж/моль ($T_{\text{сер}} = 343$ К) і цілком узгоджується із рекомендованим значенням 90.1 ± 0.6 кДж/моль ($T_{\text{сер}} = 353$ К) роботи [9].

Виконання дослідів з вимірювання тиску насиченої пари сполук аналогічне до проведення дослідів з бензойною кислотою. Леткі домішки, які могли спотворити результати, видаляли на початковій стадії експерименту (формування поверхні досліджуваного зразка). Цю стадію вважали завершеною, коли швидкість випаровування зразка відтворювалася в межах $\pm 1\%$ за фіксованої температури. Первинні результати ефузійних вимірювань, тиск насиченої пари P досліджуваної речовини та температури (T), в яких проведено дослідження, представлені в табл. 4.

Таблиця 4

Результати експериментального визначення ентальпії сублімації досліджених сполук

Т, К	τ, с	Перша мембрана		Друга мембрана		Третя мембрана	
		Δm, г	Р, Па	Δm, г	Р, Па	Δm, г	Р, Па
5-(2-нітрофеніл)-фурил-2-оксим							
387.1	7236	0.00555	0.3380	0.00575	0.3397	0.00610	0.3730
388.2	3640	0.00315	0.3819	0.00340	0.3999	0.00350	0.4261
396.6	3634	0.00710	0.8714	0.00760	0.9050	-	-
397.1	3659	0.00705	0.8599	0.00875	1.0350	0.00885	1.0840
377.4	10843	0.00355	0.1425	0.00450	0.1752	0.00395	0.1592
378.9	10838	0.00440	0.1770	0.00465	0.1815	0.00480	0.1939
381.3	10844	0.00655	0.2642	0.00635	0.2484	-	-
lnP = (-13449·1/T±921) + (33.79±2.38), ρ = 0.9821							
5-(3-нітрофеніл)-фурил-2-оксим							
402.5	7234	0.00477	0.2963	0.00500	0.3013	0.00490	0.3056
405.4	7240	0.00679	0.4229	0.00740	0.4472	0.00665	0.4160
406.0	7240	0.00771	0.4806	0.00790	0.4777	0.00790	0.4945
408.7	7235	0.00860	0.5382	0.00925	0.5616	0.00940	0.5908
410.2	7234	0.00835	0.5236	0.00845	0.5140	0.00815	0.5132
419.8	7222	0.01920	1.2200	0.01735	1.0700	0.01775	1.1330
395.7	10822	0.00485	0.1997	0.00495	0.1977	0.00495	0.2046
407.2	10824	0.00925	0.3862	0.00910	0.3686	0.00935	0.3921
407.5	10825	0.01105	0.4615	0.01145	0.4639	0.01130	0.4740
394.1	10828	0.00335	0.1376	0.00350	0.1394	0.00340	0.1402
390.0	10827	0.00250	0.1021	0.00260	0.1030	0.00260	0.1067
lnP = (-13109·1/T±790) + (31.40±1.96), ρ = 0.9736							
5-(4-нітрофеніл)-фурил-2-оксим							
414.6	3619	0.00175	0.2205	0.00180	0.2200	0.00175	0.2215
418.0	3619	0.00250	0.3163	0.00245	0.3007	0.00245	0.3113
422.9	3696	0.00360	0.4486	0.00375	0.4534	0.00370	0.4630
425.1	3622	0.00380	0.4845	0.00425	0.5257	0.00410	0.5249
425.1	3626	0.00385	0.4903	0.00400	0.4942	0.00540	0.4988
428.9	3625	-	-	0.00545	0.6765	0.00390	0.6939
lnP = (-13664±797)·1/T + (31.49±1.89), ρ = 0.9888							

Розраховані з лінійної форми рівняння Клапейрона-Клаузіуса температурної залежності тиску насиченої пари значення ентальпій сублімації та середні температури інтервалів визначення $T_{сер}$ для досліджених речовин становлять: $\Delta_{sub}H = 111.8 \pm 7.7$ кДж/моль, $T_{сер} = 387.3$ К для О; $\Delta_{sub}H = 109.0 \pm 6.6$ кДж/моль, $T_{сер} = 404.9$ К для М; $\Delta_{sub}H = 113.6 \pm 6.6$ кДж/моль, $T_{сер} = 421.8$ К для П.

Ентальпії сублімації досліджених сполук визначали в різних температурних інтервалах, що обумовлено умовами проведення експерименту. Для перерахунку ентальпій фазових переходів з середньої температури досліджуваного інтервалу до 298 К необхідні величини зміни їх теплоємності ΔC_p під час сублімації. Для теоретичного обрахунку ΔC_p скористались напівемпіричним методом розрахунку, запропонованим у [10]:

$$\Delta_{sub}H_{298} = \Delta_{sub}H_{T_{сер}} + (0.259 \pm 0.041) \cdot M \cdot (T_{сер} - 298) \quad (4)$$

де М – молекулярна маса речовини (г/моль). Після перерахунку ентальпій сублімації були розраховані значення ентальпій утворення досліджених сполук в газоподібному стані при 298 К. Ці ж величини були розраховані за адитивною схемою Бенсона [11]. Значення інкрементів, використаних для розрахунків, наведені у табл. 5.

Таблиця 5

Значення інкрементів для схеми Бенсона

Фрагмент	$\Delta_f H_{298}$, кДж/моль	Фрагмент	$\Delta_f H_{298}$, кДж/моль
O-(C _d) ₂	-137.2	C _d -(O)(C _B)	36.1
C _d -(O)(H)	36.0	C _B -(H)	13.8
C _d -(C _d)(H)	28.4	C _B -(C _d)	23.8
C _d -(C _d)(O)	37.2	C _B -(NO ₂)	-0.5
N _i -(OH)	-17.2	Фурановий цикл	-25.9

Значення ентальпій сублімації, ентальпій утворення в газі при 298 К, визначених експериментально та розрахованих теоретично, а також різниці між ними (δ) наведені в табл. 6.

Таблиця 6

Розрахунок ентальпій утворення в газі досліджених сполук (кДж/моль)

Речовина	$\Delta_{sub}H_{298}$	$\Delta_f H^0$ (тв)	$\Delta_f H$ (г)	$\Delta_f H$ (г)	δ
			експ.	розр.	
О	117.2	-14.6	102.6	56.7	45.9
М	115.4	-50.1	65.3	56.7	8.6
П	121.0	-58.0	63.0	56.7	6.3

Як видно з табл. 6, експериментальні значення ентальпій утворення в газоподібному стані для М та П приблизно рівні та суттєво відрізняються від відповідної величини для О, в той же час вони доволі близькі до розрахованих теоретично. Відмінності між експериментально одержаними та розрахованими за адитивною схемою значеннями ентальпій утворення в газоподібному стані для *орто*-ізомеру можна пояснити внутрішньомолекулярною циклізацією за водневим зв'язком (Схеми 2 та 3). Участь у цій циклізації оксигену з нітрогрупи для О спричиняє більше відхилення від теоретично розрахованого значення ентальпії утворення.

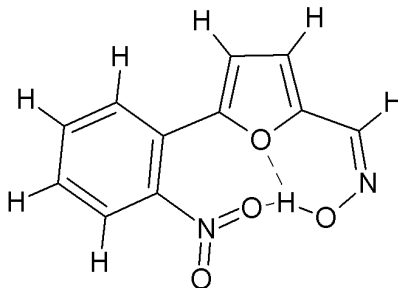


Схема 2. Внутрішньомолекулярні взаємодії в молекулі 5-(2-нітрофеніл)-фурил-2-оксиму

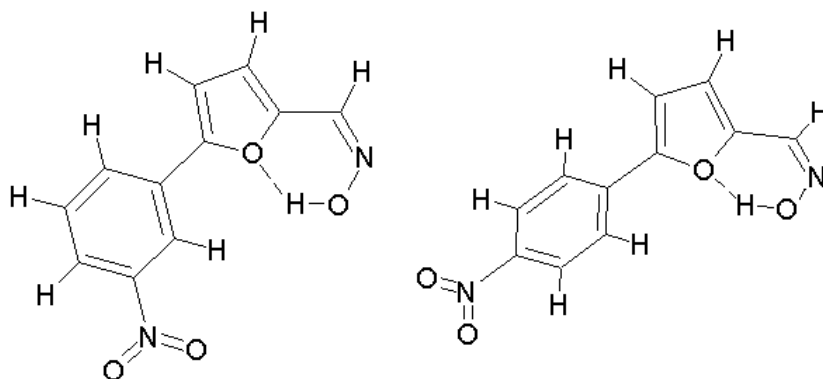


Схема 3. Внутрішньомолекулярні взаємодії в молекулах 5-(3-нітрофеніл)-фурил-2-оксиму та 5-(4-нітрофеніл)-фурил-2-оксиму

РЕЗЮМЕ

Методом бомбової калориметрії спалювання визначені ентальпії згоряння нітрофенільних похідних фурил-2 оксиму. Розраховані ентальпії утворення досліджених сполук в твердому стані. Інтегральним ефузійним методом Кнудсена досліджені температурні залежності тиску насиченої пари, за якими розраховані ентальпії сублімації. Розраховані ентальпії утворення досліджених сполук в газоподібному стані. Порівняні експериментально одержані величини ентальпій утворення в газоподібному стані для досліджених сполук і теоретично розраховані за адитивною схемою Бенсона.

РЕЗЮМЕ

Методом бомбовой калориметрии сжигания определены энтальпии сгорания нитрофенильных производных фурил-2-оксима. Рассчитаны энтальпии образования исследованных соединений в твердом состоянии. Интегральным эффузионным методом Кнудсена исследованы температурные зависимости давления насыщенного пара, по которым рассчитаны энтальпии сублимации. Рассчитаны энтальпии образования исследованных соединений в газообразном состоянии. Проведено сравнение экспериментально полученных величин энтальпий образования в газообразном состоянии для исследованных соединений и теоретически рассчитанных по аддитивной схеме Бенсона.

SUMMARY

The enthalpies of combustion of nitrophenyl derivatives furyl-2-oxime were specified by burning bomb calorimetry method. The enthalpies of formation of the studied compounds in the solid state were calculated. By integral Knudsen effusion method the temperature dependences of saturated vapor pressure were investigated, on which calculated the enthalpies of sublimation. The enthalpies of formation of the studied compounds in gaseous state were calculated. The experimentally obtained enthalpies of formation in gaseous state and theoretically calculated by Benson additive scheme for studied compounds were compared.

ЛІТЕРАТУРА

1. Патент US4207319 A. Thienyl or furyl phenyl O-hetero amino alkyl oximes and use thereof / P. Bessin, J. Laforest, G. Thuillier; заявник і власник патенту Albert Rolland S.A.; заявлено 14.04.1978; опубл. 10.06.1980.
2. Патент DE2449205 A1. Diaromatische o-(aminoalkyl)-oxime, verfahren zu ihrer herstellung und sie enthaltende arzneimittelzubereitungen / G. Thuillier, J. Laforest, P. Bessin; заявник і власник патенту Centre Europeen de recherches pharmacologiques, S.A.R.L. Arcueil Cerpha; заявлено 16.10.1974; опубл. 24.04.1975.
3. Патент DE2449205 A1. Neue zwischenprodukte fuer die herstellung von diaromatischen o-(aminoalkyl)oximen / J. Laforest; заявник і власник патенту Albert Rolland S.A.; заявлено 05.06.1979; опубл. 13.12.1979.
4. Патент CA2163175. Anti-viral aromatic o-alkylated oximes, ethers and thioethers/ W.G.Brouwer; заявник і власник патенту Crompton Co./CIE; заявлено 17.11.1995; опубл. 31.05.1996.
5. Rossini F.D. The heats of combustion of methane and carbon monoxide / F.D. Rossini // J. Res. Nat. Bur. Standards. – 1931. – Vol. 6. – P.37-49.
6. Дібрівний В.М. Хімічна термодинаміка бор-, силіцій- та нітрогеновмісних органічних пероксидів : дис... д-ра хім. наук: 02.00.04 / Дібрівний В. М.; Національний ун-т "Львівська політехніка". - Львів, 2008. - 390 с.
7. CODATA Recommended key values for thermodynamics 1977 // J. Chem. Thermodynamics. – 1978. – Vol. 10, Iss. 10. – P. 903-906.
8. Ribeiro da Silva A.V.M., The construction, testing and use of a new Knudsen effusion apparatus / A.V.M. Ribeiro da Silva, J.S.M. Monte // Thermochemica Acta. – 1990. – Vol. 171. – P. 169-183.
9. Chickos J.S. Enthalpies of vaporization of organic and organometallic compounds, 1880-2002 / J.S. Chickos, W.E. Acree // J. Phys. Chem.Ref. Data. – 2003. – Vol. 32, №2. – P. 519-878.
10. Термодинамические свойства фуран-2-карбоновой и 3-(2-фурил)-2-пропеновой кислот / И.Б. Собечко, Ю.Я. Ван-Чин-Сян, В.В. Кочубей и др. // Журнал физической химии. – 2014. – Т.88, № 12. – С. 1885-1892.
11. Benson, S.W. Bond energies / S.W. Benson // J. Chem. Educ. – 1965. – N.42. – P. 502-518.

Поступило до редакції 01.12.2016 р.

**ДО ПИТАННЯ СИНТЕЗУ ПОДВІЙНОГО НАТРІЙДІАМОНІЙ ФОСФАТУ
ГЕКСАГІДРАТУ $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$**

Дослідження умов синтезу та вивчення властивостей подвійних фосфатів амонію та натрію має практичне значення для одержання спеціального скла і флюсу для розчинення оксидів металів при паянні, а також як регуляторів кислотності, емульгаторів та стабілізаторів в харчовій і хлібопекарській промисловості [1-5]. За своїм складом подвійні фосфати лужних металів містять одночасно макроелементи живлення рослин і тварин – натрій, нітроген та фосфор, а тому також можливе їх використання як біологічно активних сполук [6-8].

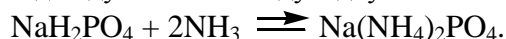
В науковій літературі описано одержання подвійного фосфату натрію-амонію, який за складом відноситься до двозаміщених, кислих фосфатів - $\text{NaNH}_4\text{HPO}_4$ [9, 10], який базується на взаємодії розчинів $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ і Na_2CO_3 та $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ і NaCl з наступним їх концентруванням і поетапною кристалізацією цільового продукту та інших солей. Також відомо одержання $\text{NaNH}_4\text{HPO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ реактивної чистоти (ч.д.а.) шляхом розчинення в гарячій воді $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ і NH_4Cl з наступним охолодженням до 10°C і кристалізацією продукту, вихід якого складає 71% [11]

Недоліком цих методів є багатокомпонентність реакційної маси, можливість співосадження разом з цільовим продуктом інших солей і неможливість утворення тризаміщеного фосфату натрію-амонію.

Серед подвійних амонійних фосфатів відомості про $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4$ відсутні або обмежені [1-3, 6-11]. Тому, метою даної роботи є вивчення умов одержання та дослідження хімічними і фізико-хімічними методами аналізу подвійного натрійдіамонійфосфату гексагідрату $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Експериментальна частина

Подвійний натрійдіамонійфосфат гексагідрат $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ одержували відповідно до методики [12] при змішуванням розчину $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ з концентрованим водним розчином аміаку при $0 - 5^\circ\text{C}$ і витримуванням реакційної суміші впродовж 48 год. до повного осадження цільового продукту. Утворення продукту індивідуального складу відбувається за схемою:



Як вихідні реагенти для синтезу використовували $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (ч.д.а.), а також концентрований водний розчин аміаку (23÷25% мас.) (ч.д.а.).

Синтез проводили за наступною методикою: наважку $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ масою 40.0 г розчиняли в 50 мл води (34%-ний розчин NaH_2PO_4), а потім до розчину натрій дигідрофосфату додавали концентрований водний розчин аміаку (22-23%) об'ємом 100 мл (2.5 стехіометричної кількості NH_3 за рівнянням реакції), суміш поміщали в холодильну камеру при $0 - 5^\circ\text{C}$ та витримували впродовж 48 год. до повного осадження продукту. Осад відділяли від маточного розчину фільтруванням і витримували на повітрі при $15\div 25^\circ\text{C}$ до досягнення постійної маси. В результаті одержали полідисперсний кристалічний продукт білого кольору. За хімічним складом продукт відповідав брутто-формулі $\text{Na}_2\text{O} \cdot \text{P}_2\text{O}_5 \cdot 4\text{NH}_3 \cdot 14\text{H}_2\text{O}$, молекулярна формула речовини $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Для синтезованого $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$:

розраховано, %: $\text{Na}_2\text{O} - 11.82$; $\text{P}_2\text{O}_5 - 27.07$; $\text{NH}_3 - 13.00$; $\text{H}_2\text{O} - 48.11$;

знайдено, %: $\text{Na}_2\text{O} - 11.50$; $\text{P}_2\text{O}_5 - 26.31$; $\text{NH}_3 - 13.00$; $\text{H}_2\text{O} - 49.19$.

Вміст натрію визначали за допомогою полум'яневої фотометрії [13], P_2O_5 – ваговим методом [14], аміак – відгонкою на апараті Сереньєва [14], вміст води і аміаку – за різницею втрати маси при нагріванні впродовж 2 год. при 750°C .

Рентгенофазовий аналіз проводили за допомогою дифрактометра ДРОН-УМ1, використовуючи монохроматичне CuK_α -випромінювання. Як монохроматор використовувався монокристал графіту, встановлений на дифрагованому пучку. Дифрактограми знімали методом крокового сканування в інтервалі кутів 2θ $4-80^\circ$. Крок сканування складав $0,05^\circ$, час експозиції в точці 3-9 с. Зареєстровані дифракційні максимуми апроксимували функцією псевдо-Фойгхта, виділяючи $\text{K}\alpha_1$ – компонент. Розрахунок параметрів елементарної комірки кристалічної ґратки твердих дифосфатів, індиціювання

рентгенограм та фазовий аналіз здійснювали за програмами для РС АТ/ХТ, розробленими на основі методик [15–18].

Спектри інфрачервоного поглинання зразків записували в області $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$ за допомогою спектрофотометра Spеcоrd–75IR. Зразки для зйомок готували у вигляді таблеток на основі KBr, де концентрація досліджуваної речовини складала 0.3 – 0.5% мас.

Обговорення результатів

На (рис. 1) наведені ІЧ спектри вихідного дигідрофосфату натрію $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ середнього, подвійного кислого фосфату натрію-амонію, гідрофосфату амонію та одержаного подвійного фосфату натрію амонію. В (табл. 1) наведені максимуми смуг поглинання на ІЧ спектрах з віднесеннями.

Таблиця 1

Частоти (см^{-1}) максимумів смуг поглинання на ІЧ спектрах фосфатів

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{NaNH}_4\text{PO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	$\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	Смуги віднесення
3450пл. 3300-2700шп. 2815с.	3350-2700шп. 3350 пл. 3240ср. 2880сл. 2720 пл.	3250-2650шп. 3185сл. 3046ср. 2945сл. 2900пл. 2885сл. 2814ср.	3250-2500шп.	$\nu(-\text{OH})$, $\nu_{\text{as}}(-\text{NH})$
2400 ср.	2415 сл. 2220сл. 2175пл. 1945сл. 1920ср.	2210ср. 1945с.	2205с. 2025пл. 1942с.	$\nu(-\text{OH}(\text{POH}))$
1710пл.	1718сл. 1700ср.	1715ср.	1716ср. 1702пл.	$\delta(\text{H}_2\text{O})$
1636с.	1600пл.	1670сл. 1645сл.	1675сл. 1645сл. 1620сл.	$\delta(\text{H}_2\text{O})$, $\delta_{\text{as}}(\text{NH}_4^+)$
	1486ср. 1466сл. 1448сл.	1510 пл. 1465с. 1410сл.	1516ср. 1455с. 1410ср.	$\delta_s(\text{NH}_4^+)$
1300с. 1240 ср.	1245с.	1240сл. 1210сл.	1220с.	$\delta(\text{POH})$
1164с.-1100пл.				$\nu_{\text{as}}(\text{PO}_2)$
1050с.	1060с.	1074с. 1060с. 1025сл.	1052с. 1015пл.	$\nu_s(\text{PO}_2)$, $\nu_{\text{as}}(\text{PO}_3)$, $\nu_{\text{as}}(\text{PO}_4)(\text{PO})$
985ср. 935с.	995с.	950с. 900ср.	946с. 900с.	$\nu_s(\text{PO}_3)$ $\nu_{\text{as}}(\text{PO}_2)(\text{H}_2)$ $\nu_s(\text{PO}_4)(\text{PO})$
870с. 830сл.	884с. 814сл.	860пл.	850сл.	$\nu_s(\text{PO})(\text{H})$ $\nu_s(\text{PO}_2)(\text{H}_2)$
725сл.	690ср. 668сл.	700сл. 646сл.	668сл.	$\gamma(\text{POH})$
	610с.			$\delta_{\text{as}}(\text{OPO})$
565ср. 535с. 510сл.	548пл. 534с.	554ср. 530с.	554с. 530с.	$\delta_{\text{as}}(\text{PO}_4)$, $\delta(\text{O}_3\text{PO}')$, $\delta(\text{O}_2\text{PO}_2')$
424		460пл. 425ср.	460ср. 445пл.	$\delta_s(\text{PO}_4)$, $\delta(\text{O}_3\text{PO}')$

За даними ІЧ-спектроскопії в спектрі подвійного натрійдіамонійфосфату в області $3250 - 2650 \text{ см}^{-1}$ спостерігається сильна широка смуга поглинання, яка відноситься до валентних коливань води та йона амонію, яка зміщена порівняно зі спектрами $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{NaNH}_4\text{PO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в нижчу область поглинання як і в гідрофосфату амонію внаслідок появи додаткових валентних коливань групи $-\text{NH}$.

В області $2250 - 1545 \text{ см}^{-1}$ присутні смуги поглинання, які можливо можна віднести до валентних коливань $-\text{OH}$ групи води, які утворюють водневий зв'язок з ортофосфатним аніоном[19].

У спектрах всіх речовин, які наведені на рис. 1 та в табл. 1 у діапазоні $1700\text{--}1600\text{ см}^{-1}$ спостерігаються також деформаційні коливання води, а в амонійних можуть знаходитися коливання, які можна віднести деформаційно асиметричних групи NH_4^+ . Виділити з суперпозиції характерні коливання води і йона амонію неможливо.

Одночасно в ділянці $1516\text{--}1410\text{ см}^{-1}$ фіксуються смуги поглинання, характерні тільки для йону NH_4^+ – деформаційно асиметричні коливання, які присутні в усіх амонійних фосфатах, лише збільшується інтенсивність при переході від однозаміщених до тризаміщених фосфатів амонію [19, 20, 21].

В області $1300\text{--}1200\text{ см}^{-1}$ кислих фосфатів (табл.1) розміщена смуга поглинання, яка відноситься до деформаційних коливань $\delta(\text{PO}(\text{H}))$, які характерні для протонованих фосфатів [19], а для амонійних – коливання груп $\text{P}\text{--}\text{O}$ в ланцюгу $\text{--P}\text{--}\text{O}\text{--}\text{H}\text{--}\text{NH}_3$ [22, 23], які слабо проявляються в $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Асиметричні і симетричні валентні коливання фосфатних груп H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} спостерігаються в областях $1160\text{--}900\text{ см}^{-1}$ у вигляді сильних і середніх смуг поглинання.

В спектрах усіх кислих фосфатів проявляються коливання в ділянці $884\text{--}814\text{ см}^{-1}$ на основі ізотонічного зміщення і відносяться до неплосинного деформаційного коливання групи $\text{H}\text{--}\text{O}\text{--}\text{P}$ [19], які слабо виражені в спектрі $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ у вигляді плеча при 860 см^{-1} .

Слабкі смуги поглинання спостерігаються при $725\text{--}600\text{ см}^{-1}$, які відповідають коливанням груп OPO середніх фосфатів і лібриційним коливанням $\gamma(\text{POH})$ в кислих протонованих фосфатах. В діапазоні $565\text{--}410\text{ см}^{-1}$ спостерігаються деформаційні симетричні і асиметричні коливання груп $\delta_s(\text{PO}_4)$, $\delta(\text{O}_3\text{PO}')$ [21, 24].

Таким чином, дані ІЧ спектрів підтверджують структуру одержаного подвійного натрійдіамоній фосфату гексагідрату.

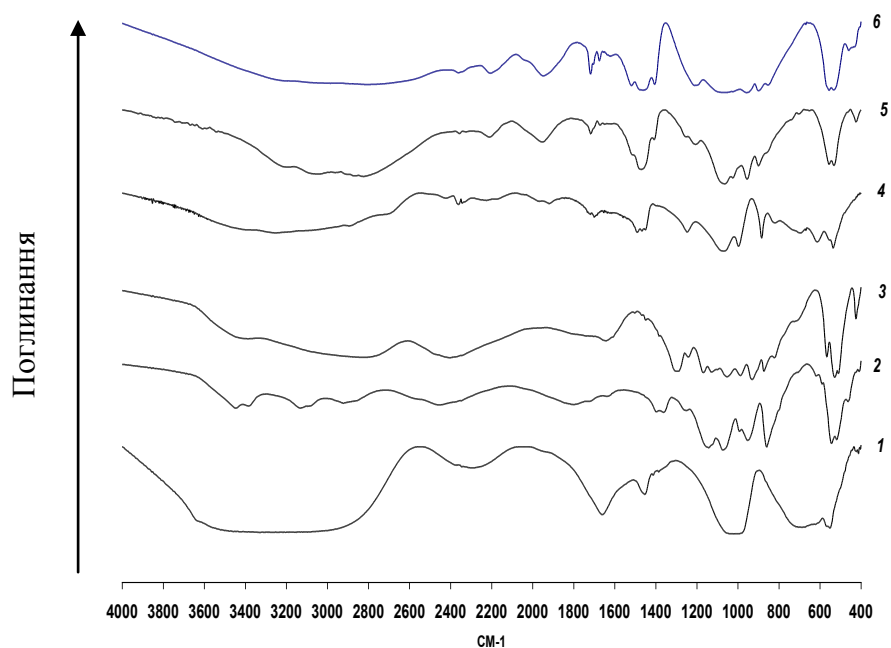
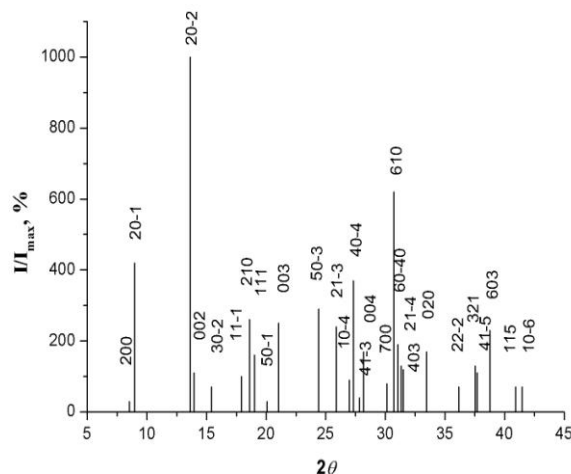


Рис. 1. ІЧ-спектри фосфатів середніх, кислих, подвійних натрію і амонію:
 $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ – 1; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – 2; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – 3; $\text{NaH}_2\text{NH}_4\text{PO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ – 4; $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ – 5; $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ – 6.

На основі результатів рентгенофазового аналізу для подвійного натрійдіамоній фосфату $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (рис. 2) встановлено його просторову групу $P2_1/m$, яка має моноклінний тип кристалічної ґратки з параметрами елементарної комірки: $a = 22,107(15)\text{ Å}$; $b = 5,356(4)\text{ Å}$; $c = 13,478(4)\text{ Å}$; $\beta = 109,99^\circ$ (табл.2). Дані результати відрізняються від відомого подвійного кислого натрійамоній фосфату $\text{NaNH}_4\text{HPO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, який має триклинний тип кристалічної ґратки з просторовою групою $P-1(2)$ та з параметрами елементарної комірки: $a = 10,636(0)\text{ Å}$; $b = 6,918(7)\text{ Å}$; $c = 6,435(9)\text{ Å}$; $\alpha = 90,46^\circ$; $\beta = 97,87^\circ$; $\gamma = 109,20^\circ$ [25].


 Рис. 2. Штрих рентгенограма $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Таблиця 2

 Рентгенографічна характеристика зразку кристалічного $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

№	2θ	d exp.	I	h k l
1	8,52	10,3748	3	2 0 0
2	8,97	9,8622	42	2 0 -1
3	13,62	6,5028	100	2 0 -2
4	13,95	6,3492	11	0 0 2
5	15,43	5,7413	7	3 0 -2
6	17,93	4,9467	10	1 1 -1
7	18,60	4,7706	26	2 1 0
8	19,01	4,6691	16	1 1 1
9	20,07	4,4242	3	5 0 -1
10	21,04	4,2230	25	0 0 3
11	24,39	3,6501	29	5 0 -3
12	25,88	3,4430	24	2 1 -3
13	26,99	3,3036	9	1 0 -4
14	27,33	3,2628	37	4 0 -4

№	2θ	d exp.	I	h k l
15	27,83	3,2055	4	4 1 -3
16	28,16	3,1695	17	0 0 4
17	30,15	2,9640	8	7 0 0
18	30,70	2,9122	62	6 1 0
19	31,05	2,8803	19	6 0 -4
20	31,32	2,8559	13	2 1 -4
21	31,51	2,8391	12	4 0 3
22	33,47	2,6772	17	0 2 0
23	36,18	2,4830	7	2 2 -2
24	37,55	2,3956	13	3 2 1
25	37,72	2,3848	11	4 1 -5
26	38,79	2,3216	23	6 0 3
27	40,95	2,2039	7	1 1 5
28	41,48	2,1768	7	1 0 -6

Таким чином, нами виділено з водно-аміачних розчинів кристалічний натрійдіамоній фосфат гексагідрат індивідуального складу $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. На основі одержаних результатів підтверджено склад, властивості, наявність молекул води і йону амонію. За допомогою методу ІЧ-спектроскопії проведено порівняння спектрів одержаної речовини з відомими сполуками, встановлено її індивідуальність, яка підтверджується рентгенофазовим аналізом.

РЕЗЮМЕ

Одержано кристалічний подвійний натрійдіамоній фосфат гексагідрат $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ з водно-аміачних розчинів. Склад і властивості вивчено на основі результатів комплексу аналізів (хімічного, ІЧ спектроскопічного та рентгенофазового). Встановлено кристалографічні дані: $a = 22,107(15) \text{ \AA}$; $b = 5,356(4) \text{ \AA}$; $c = 13,478(4) \text{ \AA}$; $\beta = 109,99^\circ$, прост. гр. $P2/m$, моноклінна сингонія. Також досліджено та інтерпретовано ІЧ спектри одержанного подвійного фосфату.

РЕЗЮМЕ

Получен кристаллический двойной натрийдиаммоний фосфат гексагидрат $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ из водно-аммиачных растворов. Химический состав и свойства изучены методами комплекса анализов (химического, ИК-спектроскопии, РФА). Установлено кристаллографические данные: $a = 22,107(15) \text{ \AA}$; $b = 5,356(4) \text{ \AA}$; $c = 13,478(4) \text{ \AA}$; $\beta = 109,99^\circ$, простр. гр. $P2/m$, моноклинная сингония. Также исследованы и интерпретированы ИК спектры полученного двойного фосфата.

SUMMARY

Crystalline double sodium-diammonium phosphate hexahydrate $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ was obtained from water-ammonia solutions. The chemical composition and properties of synthesized compound were studied by chemical, IR spectroscopy, XRPD methods. The following crystallographic data were obtained: $a = 22,107(15) \text{ \AA}$; $b = 5,356(4) \text{ \AA}$; $c = 13,478(4) \text{ \AA}$; $\beta = 109,99^\circ$, simple. f. $P2/m$, monoclinic. IR spectra of obtained double phosphate were studied and interpreted.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ван Везер. Фосфор и его соединения / Ван Везер. – М., Иностранная литература, 1962. – 688с.
2. Гофман И.Л. Соли фосфорных кислот и их использование/ И.Л. Гофман // Хим. наука и пром. – 1957. – Т. 2, №6. – С.706-713.
3. Кисилев А.А. Разработка технологии реактивных марок фосфатов аммония и натрия из растворов технического фосфата аммония: дис. ... канд. техн. наук: 05.17.01/ Киселев А. А. – М., 2005. – 151 с.
4. Пищевые фосфаты фирмы "Budenleim" // Мяс. технол. – 2003, №3. – С.5-7.
5. Патент № 63511 А, України, А23L 1/22. Суміш харчова фосфатна / Г. І. Гончаров, В. В. Фоменко, І. М. Страшинський (Україна); заявник і патентотримач Національний університет харчових технологій. Заявл. 25.04.2003; Опубл. 15.01.2004. Бюл. № 1.
6. Позин М.Е. Технология минеральных удобрений и солей / М.Е. Позин. – Л.: Химия, 1974. – Т. 2. – 1558 с.
7. Технология фосфорных и комплексных удобрений / Под редакцией С.Д. Эвенчика, А.А. Бродского. – М.: Химия, 1987. – 464с.
8. Термическая фосфорная кислота, соли и удобрения на ее основе / Под редакцией Н.Н. Постникова. – М.: Химия, 1976. – 336с.
9. Патент КНР № CN100395179 C, C01B25/45. Процес виробництва динатрій гідрофосфату / Ю. Youping, Dengxiao Сюн (КНР); заявник і патентотримач Хубэй Xingfa Chemicals Group Co., Ltd. № CN 200610019734 від 27.07.2006; Опубл. 18.06.2008.
10. Патент США № US5728359 A, C01B25/45. Спосіб одержання фосфату амонію і натрію / Raymond L. Nip (США); заявник і патентотримач Raymond L. Nip. № US 08/542,487 від 13.10.1995; Опубл. 17.03.1998.
11. Карякин Ю. В. Чистые химические вещества / Ю. В.Карякин, И. И.Ангелов. – М.: Химия, 1974. – 248 с.
12. Патент України № 94876. Спосіб одержання кристалічного гексагідрату натрійдіамонійфосфату / І. Д. Жияк, В. А. Копілевич, Коваль В.Я., Сенік І.М., Ляховська Н.О.; заявник і патентотримач Нац. ун-т біоресурсів і природокористування. № а 201009509 від 29.07.2010. Опубл. 10.06.2011. Бюл. № 11.
13. Иванов В. М. Аналитическая химия натрия. Сер. Аналитическая химия элементов / В. М. Иванов, К. А. Семенов, Г. В. Прохорова, Е. Ф. Симонов. – М.: Наука, 1986. – С. 255.
14. ГОСТ 20851.1–75 (СТ СЭВ 2531–80, СТ СЭВ 2532–80, СТ СЭВ 3369–81), ГОСТ 20851.2–75 – ГОСТ 20851.4–75. Удобрения минеральные. Методы анализа. – 01.01.76. – М.: Изд-во стандартов, 1983. – 75 с.
15. Karpets M. V. The influence of Zr alloying on the structure and properties of Al₃Ti / M. V. Karpets, Yu.V. Milman, O. M. Barabash [et al.] // Intermetallics. – 2003. – Vol. 11. – P. 241–249.
16. Щехтман В.Ш. Введение в рентгеновскую кристаллографию / В.Ш. Щехтман, Р.А. Диланян. – Черногорловка (Моск. обл.): Изд-во ИПХ РАН, 2002. – 144 с.
17. Altomare A. A systematic procedure for the decomposition of a powder diffraction pattern. A systematic procedure for the decomposition of a powder diffraction pattern / A. Altomare, R. Caliandro, C. Cuocci[et al.] // J. Appl. Crystallogr. – 2003. – Vol. 36, № 3. – P. 906–913.
18. http://ftp.bam.de/Powder_Cell/pcw23.exe
19. Ильясова А.К. ИК-спектры некоторых кислых ортофосфатов / А.К. Ильясова, Р.А. Гескина. – Химия и технология конденсированных фосфатов. – Алма-Ата. – Наука, 1970. – С. 153 – 157.
20. Печковский В.В. Атлас инфракрасных спектров фосфатов. Ортофосфаты / В. В. Печковский, Р.Я. Мельникова, Е.Д. Дзюба и др. – М.: Наука, 1981. – 248 с.
21. Атлас ИК спектров фосфатов. Двойные моно- и дифосфаты / Под. ред. В. В. Печковского. – М.: Наука, 1990. – 244 с.
22. www.chem.msu.su/rus/teaching/tarasevich/Tarasevich_IR_tables_29-02-2012.pdf
23. Искужина Р. Р. Синтез пентабората аммония. Кристаллическая структура и ИК-спектры поглощения NH₄[B₅O₆(OH)₄]·2H₂O / Р. Р. Искужина, Р. Н. Галиахметов, А. Г. Мустафин //Вестн. Башкирского университета. – Химия. – 2012. – Т. 17, №3. – С. 1253-1256.
24. Дмитриевский Б.А. О технологии получения чистого трифосфата натрия / Б.А. Дмитриевский, Е.И. Белкин, Е.Б. Ярош // ЖПХ. – 1998. – Т. 71, №8. – С. 1384-1385.
25. G.Ferraris. Hidrogen bonding in the crystalline state. Crystal structure and twinning of NaNH₄HPO₄·4H₂O (Stercorite) Lokality: guano deposits / G. Ferraris, M. Franchini-Angela // Acta Crystallographica. – 1974. – Section B 30. – P. 504–510.

Поступило до редакції 01.12.2016 р.

ІСТОРІЯ ХІМІЧНОЇ НАУКИ

Я. Г. Бальон¹, О. В. Сімуров¹, О. Я. Самсон¹, Н. В. Сімурова², О. Д. Ісак³

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

²Національний університет харчових технологій, м. Київ

³Інститут хімічних технологій Східноукраїнського університету
імені В. Даля, м. Рубіжне

УДК 632.95 : 632.154 : 543.399

ПЕСТИЦИДИ В БОРОТЬБІ З РІЗНИМИ ШКІДНИКАМИ

Безперечно, хімія – наука соціальна. Людство з давніх пір поклало на неї надії по задоволенню своїх різноманітних потреб. Природа і людський організм, як її складова частина – це гігантський реактор, в якому відбуваються хімічні процеси – перегрупування атомів та перетворення 16 (1 s, 3 p, 5 d та 7 f) електронних орбіталей. Можна сказати, що хімія – це «16-нотна музика». Але природа дала можливість людині за допомогою цих «16 нот», подібно тому, як композитор створює музику з семи справжніх нот, перетворювати навколишній світ, роблячи його більш зручним і пристосованим для життя.

Сучасне рослинництво не може існувати без хімічної продукції. Для забезпечення високих врожаїв сільськогосподарських культур та ефективного вирощування лісових насаджень потрібні не тільки мінеральні добрива, але й велика кількість різноманітних хімічних речовин, які об'єднані загальною назвою «пестициди» (лат. *pestis* – зараза і *caedo* – вбиваю). До цієї групи відносять хімічні сполуки, які використовуються в боротьбі з різними шкідниками і хворобами рослин, вибірково впливають на розвиток певних видів рослин (бур'янів), а також знищують переносників інфекційних хвороб. Сюди також долучають дефоліанти і десиканти, які полегшують механічний збір врожаю багатьох сільськогосподарських культур, регулятори росту рослин (ауксини, гібереліни, реманданти) тощо.

Застосування пестицидів збільшує рентабельність сільського і лісового господарства у 2-12 разів. До пестицидів відносять різноманітні класи органічних і неорганічних сполуки. Більшість – це синтетичні органічні речовини (хлоро-, форфор- і гідраргірумвмісні органічні сполуки, похідні карбамінової кислоти, сечовини, триазину, оцтової і масляної кислот, ціаністи сполуки). Серед неорганічних виділяються сполуки купруму (бордоська рідина, мідний купорос, хлорид оксиду купруму) і сульфур. Їх випускають і використовують у вигляді порошків, емульсій, розчинів, паст тощо.

Існує декілька класифікацій пестицидів (в залежності від яких шкідників їх застосовують): інсектициди – сполуки для боротьби з комахами; бактерициди – засоби, які знищують бактерії; фунгіциди – препарати для боротьби з грибами; акарициди – сполуки для боротьби з кліщами; гербіциди – засоби для боротьби з бур'янами; лімбацити – препарати для боротьби з молюсками; дефоліанти – сполуки, що знищують листя; репеленти – відлякують комах; нематоциди – препарати для боротьби з кільчастими хробаками – збудниками нематодних захворювань рослин тощо.

Ряд препаратів мають комбіновану дію, наприклад, інсектицид ДДЦ знищує не тільки комах, але й нематод і гризунів. В цілому, використання таких пестицидів дозволяє значно зменшити затрати праці в розрахунку на кінцевий продукт.

Розглянемо більш детально окремі групи пестицидів [1-4].

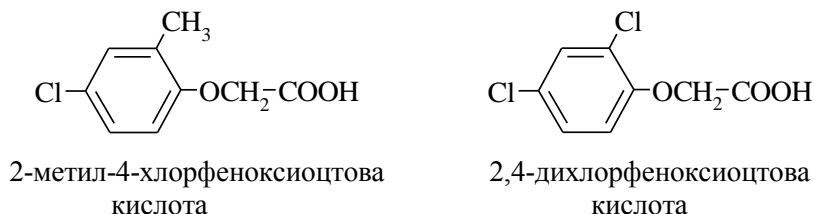
Серед хлорорганічних сполук найбільш відомий інсектицид ди(*n*-хлорфеніл)трихлоретан (ДДТ), мільйонна частка грама якого повністю паралізує комаху. Вперше такі властивості цього препарату були встановлені шведським фізіологом Т.Мюллером. В 1948 р. його дослідження були відзначені Нобелівською премією. З кінця 40-х років минулого століття починається масове виробництво і застосування ДДТ. І вже за короткий час у світі було розпилено по полях біля 1 млн. тонн цього інсектициду. Але інтенсивне використання ДДТ випередило всебічні дослідження властивостей цього препарату. В 60-х роках почали з'являтися дані про масову загибель комахоїдних птахів, бджіл, деяких видів тварин та зменшення опилення квіткових рослин. І це відбувалося на фоні того, що деякі комахи втрачали чутливість до цього інсектициду. В 70-х роках вже були зафіксовані випадки тяжких отруєнь серед людей. В колишньому СРСР найбільше таких випадків було в Узбекистані серед працівників, зайнятих у вирощуванні бавовнику. Згодом ДДТ був виявлений в жіночому молоці і навіть в печінці пінгвінів. В результаті було встановлено, що препарат є токсичним, має кумулятивну дію, може накопичуватись в землі і воді, період його природного напіврозпаду складає 49 років. На сьогоднішній день він практично повністю заборонений до

застосування в усьому світі, але й тепер його виявляють в організмі людей, особливо у сільських мешканців.

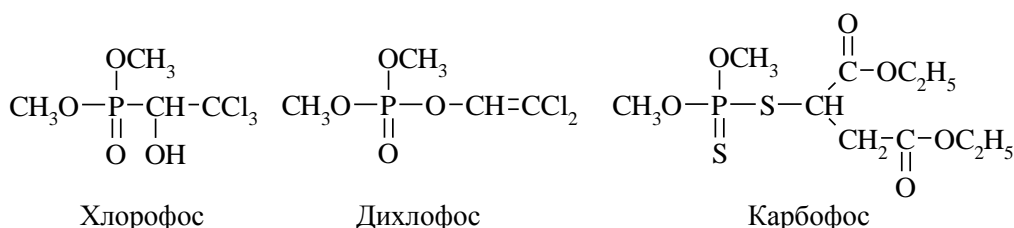
На заміну ДДТ був освоєний випуск ди(*n*-хлорфеніл)дихлоретану (ДДД), який є менш токсичним і має менший період напіврозпаду (1-2 роки). Його досить широко застосовують в країнах Латинської Америки та Південно-Східної Азії для боротьби з комахами, які переносять збудників малярії.

Найбільш близькі за властивостями до ДДТ і ДДД, але так само токсичні, гексахлорциклогексан і хлоробензен, через що ці пестициди застосовуються рідко.

Серед хлорорганічних сполук, які не втратили свого значення до теперішнього часу, слід виділити такі гербіциди, як 2-метил-4-хлорфеноксиоцтову та 2,4-дихлорфеноксиоцтову кислоти:



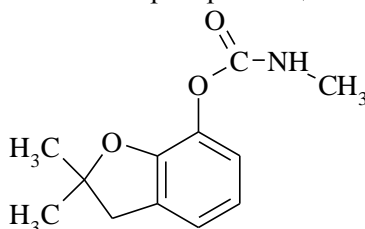
На відміну від хлорорганічних пестицидів, фосфорорганічні сполуки сьогодні досить інтенсивно виробляються й використовуються у сільському господарстві. Незважаючи на те, що ці речовини часто мають високу токсичність, вони є менш стабільні і швидко повністю розкладаються. Залишки, що утворюються, менш отруйні для людини і тварин. Відповідно, високотоксичні метафос і меркаптофос мають обмежене застосування, а середньотоксичні хлорофос, дихлофос і карбофос широко використовуються й досі.



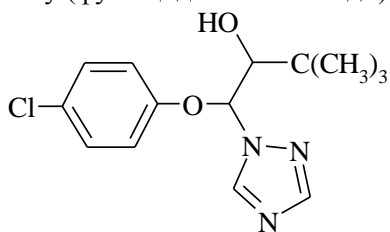
Нітрофеноли – добувають з кам'яновугільної смоли, яка утворюється при коксуванні кам'яного вугілля. Було встановлено, що вони впливають на всі клітини організму (неспецифічна дія). Раніше широко використовувалися як інсектициди, фунгіциди та гербіциди. Проте було встановлено, що вони мають канцерогенні властивості і в даний час нітрофеноли заборонені до застосування у більшості країн світу.

Гідраргірумвмісні органічні сполуки (гранозан, меркуран) застосовуються головним чином для передпосівної обробки насіння. Це високотоксичні речовини з кумулятивним ефектом. Потрапивши у кров, вони накопичуються в усіх органах (навіть у мозку). Гідраргірум зв'язує -S-S- групи ферментів, порушує їх роботу, що може призвести до тяжких порушень свідомості або навіть смерті. Тому такі фунгіциди і бактерициди використовують досить рідко.

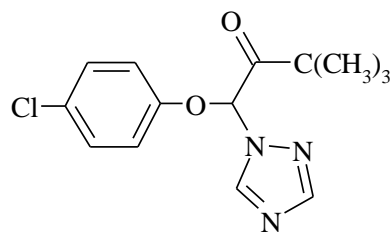
Похідні карбамінової кислоти (карбамати) широко застосовують в якості інсектицидів, фунгіцидів, гербіцидів, бактерицидів. Це малотоксичні для людини речовини, у них відсутній кумулятивний ефект, вони характеризуються швидким розпадом. Але ці речовини необхідно обережно використовувати в зонах інтенсивного бджільництва. Найбільш вживаним препаратом цього класу є фурадан:



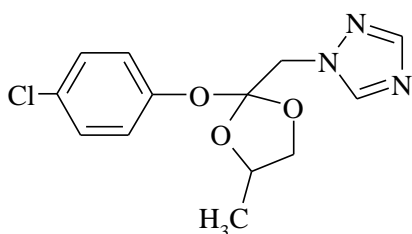
Похідні триазину (фунгіциди системної дії):



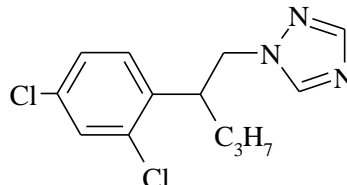
Байтан



Байлетон



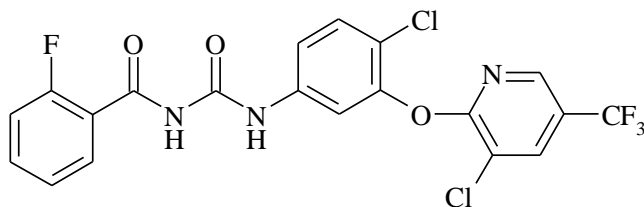
Тілт



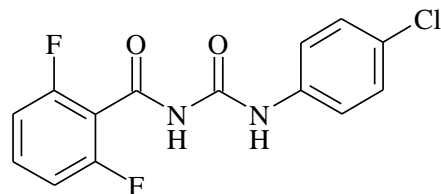
Топаз

Речовини цього класу крім своєї основної дії підвищують антистресові властивості рослин, посухо- та морозостійкість, захищають від пошкоджень озоном.

Похідні сечовини:

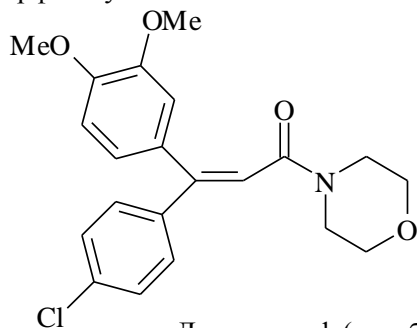


Флаузулон (акарицид)

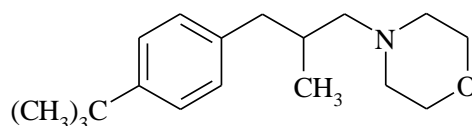


Дамілін (системний інсектицид)

Похідні морфоліну:



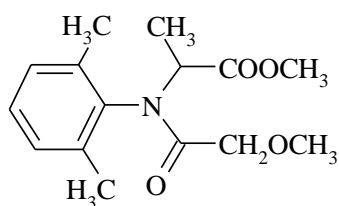
Диметоморф (акробат)



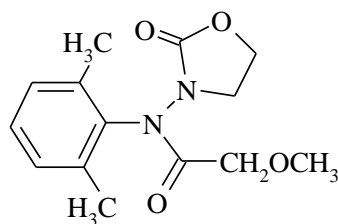
Корбел

Зазначимо, що молекула диметоморфу містить фрагмент морфоліну, але за біологічною активністю, механізму дії речовина сильно відрізняється від інших похідних морфоліну, тому цей системний фунгіцид також відносять до похідних коричної кислоти.

Похідні диметиланіліну:



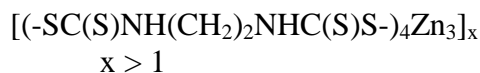
Рідоміл



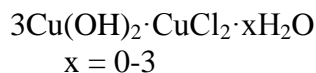
Оксидиксил

Ці сучасні засоби захисту рослин від комплексу хвороб є слаботоксичними для теплокровних, бджіл, проте токсичні для риб.

В боротьбі з резистентними штамми грибів використовують суміші вище наведених сполук з контактними фунгіцидами такими, як полікарбацин та хлороквид купруму:

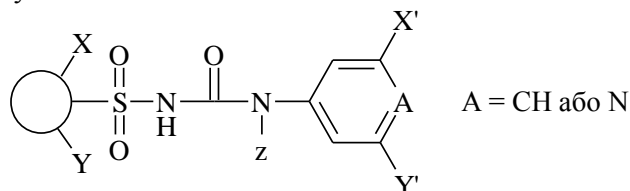


Полікарбацин

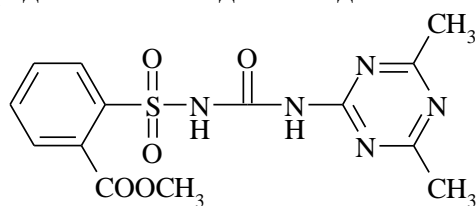


Хлороквид купруму

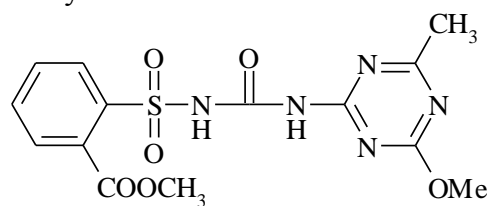
Слід відзначити велику групу пестицидів, відому під загальною назвою «сульфоніл сечовини». Представники цієї групи характеризуються низькими нормами використання (10-50 г/га) і можуть бути представлені загальною формулою:



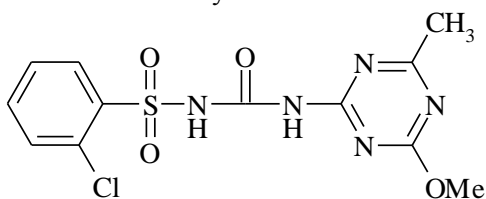
Серед них на сьогоднішній день найбільш застосовують:



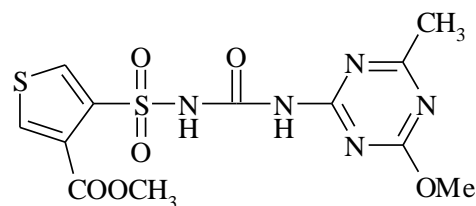
Оуст



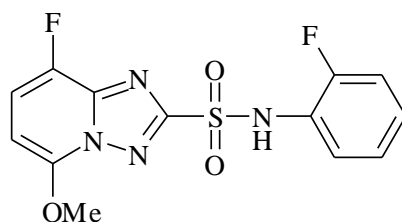
Єлай



Глін



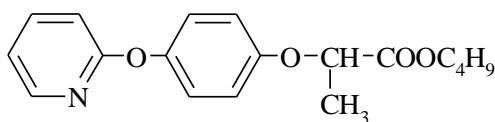
Хармоні



Флорасулан

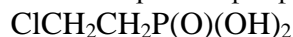
Характерною рисою цих препаратів є те, що за допомогою незначних змін в структурі молекул можна змінити спектр їх дії. Пов'язано це, як правило, з різною стабільністю їх в тканинах тієї чи іншої рослини.

До відносно нової групи гербіцидів можна віднести похідні феноксипропіонової кислоти. Найбільш відомим препаратом цієї групи є фузілад-супер, який застосовується у боротьбі з бур'янами в посівах цукрового буряку.



Фузілад-супер (R-енантіомер)

Із регуляторів росту необхідно відмітити 2-хлорметилфосфонову кислоту (етефон):



Етефон

Проте не лише на користь людству використовують хімічні засоби. Так, армією США під час війни у В'єтнамі був використаний дефоліант «Agent orange». За період з 1961 по 1970 рр. над територію Південного В'єтнаму було розпорошено 57 тисяч тонн цього пестициду. Але в певний момент ці операції

були припинені, у зв'язку з численними захворюваннями американських солдатів, які потрапили під «оранжевий» дощ. Наслідки цієї хімічної війни й досі дають по собі знати як у В'єтнамі, так і в США. Як виявилось, через недосконалість виробництва, згадані 57 тисяч тонн цього дефоліанту містили 170 кг (це всього 0,0003 %) діоксину, який й став причиною численних отруєнь. Встановлено, що мінімальна доза, яка вже викликає подразнення шкіри у людини становить 0,00025 мг/г живої ваги. Згодом з'ясувалося, що діоксини можуть утворюватися не тільки в процесі хімічних виробництв. Їх виявили у відходах деревообробної, целюлозо-паперової та металургійної промисловості. Вони утворюються практично скрізь, де є йони чи атоми хлору або бромів та їх сполуки, які взаємодіють з карбоном в присутності кисню (при знищенні відходів у сміттєспалювальних печах, на теплових електростанціях, у вихлопних газах автомобільного транспорту, при пожежах, особливо під час аварії на ЧАЕС тощо). Прикладом одного з найбільш токсичних представників цього класу сполук є TCDD (2,3,7,8-тетрахлордифеніл-п-діоксин, який майже у 150000 разів більш токсичний, ніж ціаністий калій. Від діоксинів важко позбутися, адже період їх напіврозпаду в землі складає 10-12 років, в організмі людини – 6-7 років. Вони малорозчинні у воді, стійкі до зміни температури та впливу кислот і лугів, але легко розчиняються у жирах та оліях. Тому неабияке значення має відповідний контроль продуктів.

За способом проникнення в організм шкідників пестициди діляться на: кишкові – проникають в кишківник через ротові органи; фумігантні – проникають через органи дихання у паровому або газоподібному стані; системні – легко накопичуються в тканинах відповідних рослин та тварин і діють на шкідників, які харчуються цими рослинами та тваринами.

Залежно від швидкості розпаду в землі пестициди розділяють на 6 груп: дуже стійкі – термін розпаду більше 18 місяців – хлорорганічні препарати (ДДТ, ДДД та ін.), сполуки селену; до 18 місяців – триазинові гербіциди (ніклорам, диуроп та ін.) (стійкі); до 12 місяців – похідні галогенобензойних кислот й деякі амідні кислот (помірно стійкі); до 6 місяців – нітрили кислот, похідні арилоцтових кислот (трефлак і його аналоги), нітрофеноли та ін. (помірно стійкі); до 3 місяців – похідні арилкарбамінових та алкілкарбамінових кислот, похідні сечовини та деякі гетероциклічні сполуки (малостійкі); значно менше 3 місяців – органічні сполуки фосфору та ін. (малостійкі).

В сільському господарстві найбільш часто використовують препарати, які розкладаються за вегетативний період, а на аеродромах і в боротьбі з заростанням доріг – з більшим терміном дії.

За токсичністю відносно людини і теплокровних тварин пестициди поділяються на чотири групи: сильнодіючі, високотоксичні, середньо токсичні та малотоксичні. Відповідно для кожної групи існують свої значення ЛД₅₀ (найменшої дози пестициду в розрахунку на 1 кг живої ваги, що викликає смертність 50 % піддослідних тварин): до 50; 50-200; 200-1000; понад 1000 мг/кг. Такий поділ носить умовний характер, оскільки токсичність пестицидів залежить не тільки від абсолютного значення смертельних доз препарату, але й від багатьох інших факторів: можливості віддалених наслідків при системній дії пестицидів на організм, здатності накопичуватися в організмі та оточуючому середовищі, стійкості у зовнішньому середовищі. Ряд пестицидів проявляють бластоогенні (здатність викликати пухлини), мутагенні (дія на потомство), ембріотоксичні (дія на розвиток плоду), тератогенні (викликають потворство), алергенні та інші властивості.

Механізми дії різних класів пестицидів відрізняються і вивчені ще недостатньо. Наприклад, органічні сполуки фосфору і естери алкілкарбамінових кислот пригнічують фермент холінестеразу членистоногих, похідні тіосечовини блокують окисно-відновлювальні процеси в організмі комах.

Слід зазначити, що при завищених дозах або концентраціях препаратів (порівняно з рекомендованими нормами), при невідповідних способах і термінах їх застосування (необхідно враховувати й погодні умови) пестициди можуть викликати опіки рослин, що призводить до зниження врожайності.

Пестициди впливають також на біоценоз, особливо це відбувається при систематичному застосуванні стійких та високотоксичних препаратів (основним чином інсектицидів та акарицидів). Так, під час знищення паразитних та хижих членистоногих і кліщів може відбуватися масове розмноження інших видів шкідливих комах. Наприклад, у ряді країн, в тому числі і в Україні, спостерігали розмноження червоного плодового кліща при обробці плодів культур ДДТ, що пояснюється загибеллю хижих кліщів - тифлодромідів. Широко відома негативна дія при неправильному використанні пестицидів як на людину, так і на диких та свійських тварин і взагалі на природу в цілому. Тому важливо суворо виконувати правила зберігання, транспортування, застосування пестицидів, а також проводити контроль на наявність їх у продовольчих товарах. Згідно з законами України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення», «Про пестициди і агрохімікати» в народному господарстві можуть застосовуватися лише ті пестициди, які увійшли до «Переліку пестицидів і агрохімікатів, дозволених до

використання в Україні». При роботі з пестицидами слід дотримуватися засобів особистої безпеки, передбачити захист шкіри, очей, органів дихання (протигаз, респіратор, ватно-марлева пов'язка, окуляри тощо) [5-10].

РЕЗЮМЕ

В даній роботі узагальнена інформація відносно пестицидів: наведені різні типи класифікацій, показані як позитиви, так і вказані ризики їх застосування.

РЕЗЮМЕ

В данной работе обобщена информация относительно пестицидов: приведены различные типы классификаций, показаны как положительные аспекты их использования, так и риски их применения.

SUMMARY

In this paper summarizes information on pesticides: the different types of classifications are shown as positive aspects of their use and the risks of their use.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мельников Н.Н. Пестициды / Н.Н. Мельников. – М.: Химия, 1987. – 712 с.
2. Пестициды: Справочник / В.И. Мартыненко, В.И. Промоненков, С.С. Кукаленко и др. – М.: Агропромиздат, 1992. – 368 с.
3. Грапов А.Ф. Новые инсектициды и акарициды / А. Ф. Грапов // Успехи химии. – 1999. – Т.68. – С. 773-784.
4. Новые пестициды: Справочник / С.Р. Белан, А.Ф. Грапов, Г.М. Мельникова. – М.: Грааль, 2011. – 196 с.
5. Джигирей В.С. Екологія та охорона навколишнього середовища / В.С. Джигирей. – К.: Знання, 2004. – 309 с.
6. Іващура А.А. Екологія: теорія та практика / А.А. Іващура. – Харків: ВД «ІНЖЕК», 2004. – 207 с.
7. Білявський Г.О. Основи екологічних знань / Г.О. Білявський, Р.С. Фурдуй, І.Ю. Костіков. – К.: Либідь, 2000. – 320 с.
8. Писаренко М.В. Агроекологія. Теорія і практика / М.В. Писаренко, П.В. Писаренко. – Полтава: Інтерграфіка, 2003. – 304 с.
9. Бровдій В.М. Закони екології / В.М. Бровдій, О.О. Гаца. – К.: Освіта України, 2007. – 378 с.
10. Закон України «Про пестициди і агрохімікати» // Відомості ВР України. – 02.03.1995. – № 14. – С. 91-97.

Поступило до редакції 30.05.2016 р.

**ПАМ'ЯТІ ПОЧЕСНОГО АКАДЕМІКА НАПН УКРАЇНИ
НІНИ МИКОЛАЇВНИ БУРИНСЬКОЇ**

3 лютого 2017 року перестало битися серце почесного академіка НАПН України, доктора педагогічних наук, професора, заслуженого вчителя України Ніни Миколаївни Буринської.

Ніна Миколаївна народилась 9 грудня 1927 р. у Києві. У 1946 р. вступила до Київського державного педагогічного інституту ім. О.М. Горького на природничий факультет, який закінчила з відзнакою у 1950 р. за спеціальністю «Викладач природознавства та хімії». Трудовий стаж та педагогічну діяльність почала з посади вчителя хімії у Київських загальноосвітніх школах № 28 і № 57, де пропрацювала 25 років. Завдяки великій працьовитості, цілеспрямованості та відданості своїй професії вчителька Ніни Миколаївни вдавалося поєднувати одночасно роботу в школі з викладацькою діяльністю на кафедрах хімії поліграфічного, інженерно-будівельного, медичного та педагогічного інститутів Києва, а також навчатися в заочній аспірантурі в Москві при Науково-дослідному інституті змісту і методів навчання АПН СРСР і захистити у 1972 році кандидатську дисертацію на тему: «Навчання і виховання учнів у процесі вивчення основ сучасного хімічного виробництва».

Майже сорок років (з 1974 р.) працювала в Інституті педагогіки НАПН України, де 15 років очолювала спочатку сектор, потім відділ, далі лабораторію хімічної та біологічної освіти. У 1989 р. захистила докторську дисертацію на тему «Методичні основи реалізації політехнічного принципу навчання хімії в сучасній школі». У 1991 р. їй було присвоєно вчене звання професора. Вона є автором понад 350 друкованих праць з питань методики навчання хімії в середній та вищій школах, з проблем політехнічної освіти, профорієнтації учнів, комплексного підходу до навчання і виховання. Ряд наукових праць присвячені дослідженню проблем різнорівневої диференціації навчання, розробці базового та поглибленого змісту й державних стандартів шкільної хімічної освіти, теорії підручника. Серед наукових праць – монографії, навчальні програми та підручники з хімії для загальноосвітніх навчальних закладів, що виходили як українською, так і російською, румунською, польською, угорською мовами; методичні посібники для вчителів, тлумачний словник-довідник із загальної хімії, підручник з методики хімії для студентів природничих факультетів педагогічних університетів. Наукові праці виходили друком в Німеччині та Болгарії. Під безпосереднім керівництвом професора Н.М. Буринської підготовлено 17 кандидатів та 10 докторів педагогічних наук, які працюють в різних наукових на навчальних закладах України. Заслуги Ніни Миколаївни в галузі освіти та педагогічної науки високо оцінені науковою спільнотою і державою. Вона нагороджена знаком «Відмінник народної освіти УРСР» (1965), медаллю А.С. Макаренка (1977), а також знаками «Отличник просвещения СССР» (1987) і «Відмінник освіти України» (1997), медалями К.Д.Ушинського (2007) та «За наукові досягнення» (2008), Почесною грамотою Верховної Ради України (2009).

Світла пам'ять про Ніну Миколаївну назавжди збережеться в серцях її учнів та колег, котрі продовжуватимуть справу її життя з підготовки українських вчителів хімії, які б відповідали всім сучасним вимогам.

Висловлюємо щире співчуття рідним, близьким і колегам по роботі з приводу тяжкої втрати.

Редакційна колегія

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

В "Наукових записках Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка, Серія: Хімія" друкуються результати завершених наукових досліджень вищих навчальних закладів та науково-дослідних установ України.

В Редакцію подаються статті українською мовою обсягом до 10 сторінок, а також оглядові статті, обсягом до 20 сторінок, які раніше не друкувались, з різних розділів хімії.

Стаття повинна бути оформлена таким чином: на першій сторінці в правому верхньому куті ініціали і прізвища авторів, нижче - назва установи, де виконана робота (для іногородніх авторів), нижче в лівому куті - шифр УДК, ще нижче - симетрично назва статті великими літерами. Текст статті обов'язково повинен включати:

Основну частину, в якій подається короткий огляд робіт в даній галузі, одержані результати дослідження та висновки. Експериментальну частину, з обов'язковим посиланням на прилади та методики проведення експерименту. Коротке резюме (до 500 знаків) українською, російською та англійською мовою.

Список літератури (літературні джерела нумеруються в порядку їх посилання в тексті).

При виборі одиниць вимірювання автори повинні дотримуватись міжнародної системи одиниць СІ (СТ СЕВ 1052-78).

Текст статті необхідно подавати до Редакції у вигляді текстових (MS Word) і графічних файлів (Corel Draw, PhotoShop, формати tif, pdf) на CD-R чи CD-RW дисках.

При наборі тексту статті слід користуватися наступними параметрами:

Гарнітура Times New Roman Cyr, Кегль(шрифт) – 12, інтервал – 1. Параметри сторінки А4 (всі поля по 1,5 см), нумерацію сторінок в тексті бажано не проставляти.

Таблиці та рисунки в статті обов'язково нумеруються. Дробову частину числа від цілої слід розділяти крапкою, а кількість знаків після коми повинна корелюватися з точністю вимірювань. Рисунки повинні бути виконані чітко і їх розмір не повинен перевищувати ½ сторінки. Для полегшення роботи Редакції доцільно копії рисунків подавати у вигляді окремих файлів.

Хімічні формули слід виконувати в спеціалізованих хімічних редакторах ISISDraw та CS ChemDraw (Times New Roman Cyr, 12). Не допускається представлення хімічних формул у вигляді малюнків MS Word та інших графічних редакторів. Математичні формули, а також математичні позначення (константи, функції) повинні бути виконані у редакторі формул MS Equation 6.0.

Матеріал на дисках слід супроводжувати роздрукованими на лазерному принтері рукописами.

"Наукові записки" виходять 1 раз на рік. Матеріали в Редакцію надсилати до 15 грудня поточного року.

В Редакцію подається:

- Лист від установи, де працює автор, з проханням про публікацію статті в "Наукових записках ТНПУ ім. Володимира Гнатюка".
- Рукопис статті - 1 екземпляр.
- Реферат статті - 2 екземпляри.
- Акт експертизи про можливість її публікації - 1 екземпляр.
- Рецензія на статтю - 1 екземпляр.
- Довідка про авторів, в якій необхідно вказати установу де працює автор, науковий ступінь, посаду та адресу для листування.

Матеріали до статті можна також надсилати електронною поштою на адресу baranovsky@tnpu.edu.ua.

Редакція залишає за собою право повертати статті, що не відповідають вимогам, на доопрацювання або відмовити в їх публікації за відсутності усіх необхідних супровідних документів.

Адреса Редакції:

46027, м. Тернопіль, вул. М. Кривоноса, 2, корпус №1

Тернопільський національний педагогічний університет

імені Володимира Гнатюка

кафедра хімії та методики її навчання

проф. Гришук Богдан Дмитрович (головний редактор)

доц. Барановський Віталій Сергійович (відповідальний секретар)

тел. (0352)43-59-01

E-mail: baranovsky@tnpu.edu.ua, grishchukb@mail.ru

Редакційна колегія

АВТОРИ НОМЕРУ

- Бабський А. М.** – доктор біологічних наук, завідувач кафедри біофізики та біоінформатики Львівського національного університету ім. Івана Франка.
- Бальон Я. Г.** – доктор хімічних наук, професор, завідувач лабораторії органічного синтезу Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ.
- Барановський В. С.** – кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії та методики її навчання Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка.
- Бойко М. М.** – викладач кафедри мікробіології, біохімії і фізіології рослин Уманського національного університету садівництва.
- Броварець В. С.** – доктор хімічних наук, професор, заступник директора з наукової роботи Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, м. Київ.
- Варик Г. С.** – викладач Тернопільського кооперативного торговельно-економічного коледжу.
- Глиняна Н. В.** – кандидат хімічних наук, науковий співробітник Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України, м. Київ.
- Горак Ю. І.** – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник кафедри органічної хімії Львівського національного університету ім. Івана Франка.
- Грищук Б. Д.** – доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри хімії та методики її навчання Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка.
- Дібрівний В. М.** – доктор хімічних наук, професор кафедри фізичної та колоїдної хімії Національного університету «Львівська політехніка».
- Жиляк І. Д.** – кандидат хімічних наук, доцент кафедри мікробіології, біохімії і фізіології рослин Уманського національного університету садівництва.
- Ісак О. Д.** – кандидат хімічних наук, доцент Інституту хімічних технологій Східноукраїнського університету ім. В. Даля, м. Рубіжне.
- Казак І. М.** – викладач кафедри мікробіології, біохімії і фізіології рослин Уманського національного університету садівництва.
- Качасва М. В.** – аспірант Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, м. Київ.
- Копілевич В. А.** – доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри аналітичної і біонеорганічної хімії та якості води Національного університету біоресурсів і природокористування, м. Київ.
- Короткіх М. І.** – доктор хімічних наук, професор, завідувач лабораторії Інституту органічної хімії НАН України, м. Київ.
- Кос Р.В.** – аспірант кафедри фізичної та колоїдної хімії Національного університету «Львівська політехніка».
- Литвин Р. З.** – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник кафедри органічної хімії Львівського національного університету ім. Івана Франка.
- Ляховська Н. О.** – викладач мікробіології, біохімії і фізіології рослин Уманського національного університету садівництва.
- Маршалек А. С.** – аспірант кафедри фізичної та колоїдної хімії Національного університету «Львівська політехніка».
- Матійчук В. С.** – доктор хімічних наук, професор кафедри органічної хімії Львівського національного університету ім. Івана Франка.
- Нешадін А. О.** – магістрант кафедри органічної хімії Львівського національного університету ім. Івана Франка.
- Новіков В. П.** – доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка».
- Обушак М. Д.** – доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри органічної хімії Львівського національного університету ім. Івана Франка.
- Остап'юк Ю. В.** – кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної хімії Львівського національного університету ім. Івана Франка.
- Очеретенко Л. Ю.** – кандидат біологічних наук, доцент кафедри мікробіології, біохімії і фізіології рослин Уманського національного університету садівництва.
- Пільо С. Г.** – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, м. Київ.
- Піткович Х. Є.** – аспірант кафедри органічної хімії Львівського національного університету ім. Івана Франка.
- Попільніченко С. В.** – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, м. Київ.
- Прокопенко В. М.** – кандидат хімічних наук, науковий співробітник відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, м. Київ.
- Раснко О. Ф.** – кандидат хімічних наук, заступник директора Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України, м. Київ.
- Сабєров В. Ш.** – кандидат хімічних наук, науковий співробітник Інституту органічної хімії НАН України, м. Київ.
- Самсон О. Я.** – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник дитячого відділення Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ.
- Сергєєв В. В.** – доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри фізичної та колоїдної хімії Національного університету «Львівська політехніка».
- Сімуров О. В.** – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник лабораторії органічного синтезу Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ.
- Сімурова Н. В.** – кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної хімії Національного університету харчових технологій, м. Київ.
- Скробала В. Е.** – завідувач клініко-діагностичної лабораторії комунальної 5-та міської клінічної лікарні, м. Львів.
- Собечко І. Б.** – кандидат хімічних наук, завідувач лабораторії кафедри фізичної та колоїдної хімії Національного університету «Львівська політехніка».
- Фролов Д. А.** – аспірант кафедри органічної хімії Львівського національного університету ім. Івана Франка.
- Швайка О. П.** – доктор хімічних наук, професор, провідний науковий співробітник Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України, м. Київ.
- Яцюк В. М.** – кандидат хімічних наук, старший експерт Тернопільського науково-дослідного експертно-криміналістичного центру МВС України.

ЗМІСТ

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

М. І. Коротких, В. Ш. Сабєров, Г. Ф. Раєнко, Н. В. Глиняна, О. П. Швайка

СПОРІДНЕНІСТЬ ДО ПРОТОНА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ КАРБЕНІВ	3
--	----------

М. В. Качаєва, С. Г. Пільо, С. В. Попільніченко, В. М. Прокопенко, В. С. Броварець

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 5-АМІНО-1,3-ОКСАЗОЛ-4-КАРБОНІТРИЛІВ.....	11
---	-----------

Х. Є. Піткович, А. О. Нецадін, Ю. І. Горак, Р. З. Литвин, М. Д. Обушак

1-МЕТИЛ-1<i>H</i>-ХІНОЛІН-2-ОН У РЕАКЦІЇ МЕЄРВЕЙНА	19
---	-----------

Ю. В. Остап'юк, Д. А. Фролов, В. Е. Скробала*, А. М. Бабський, В. С. Матійчук

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ <i>N</i>-(5-<i>R</i>-БЕНЗИЛ-1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ)ТІОФЕН-2- ТА <i>N</i>-(5-<i>R</i>-БЕНЗИЛ-1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ)-4-БРОМОТІОФЕН-2-КАРБОКСАМІДІВ.....	21
--	-----------

В. М. Яцюк, Г. С. Варик, В. С. Барановський, Б. Д. Грищук

СИНТЕЗ АРИЛЗАМІЩЕНИХ БІС[2-АЗИДО(<i>N,N</i>-ДІЕТИЛДІТІОКАРБАМАТО(О-ЕТИЛДІТІОКАРБОНАТО)-(2-МЕТИЛ)ПРОПАНАМІДІВ]	26
--	-----------

НЕОРГАНІЧНА, АНАЛІТИЧНА ТА ФІЗИЧНА ХІМІЯ

Р. В. Кос, І. Б. Собечко, В. П. Новіков, В. В. Сергєєв

ЕНТАЛЬПІЙНО-ЕНТРОПІЙНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РОЗЧИНЕННЯ ТА ЗМІШУВАННЯ НІТРОПОХІДНИХ ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 2-ЦІАНО-[3-(4-ФЕНІЛ)-2-ФУРАН] АКРИЛОВОЇ КИСЛОТИ У ЕТИЛАЦЕТАТІ	30
--	-----------

А. С. Маршалек, І. Б. Собечко, Ю. І. Горак, В. М. Дібрівний, В. П. Новіков

ТЕРМОДИНАМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НІТРОФЕНІЛЬНИХ ПОХІДНИХ ОКСИМУ ФУРФУРОЛУ	34
--	-----------

І. Д. Жилияк, В. А. Коплєвич, Л. Ю. Очеретенко, І. М. Казаку, Н. О. Ляховська, В. Я. Коваль, М. М. Бойко

ДО ПИТАННЯ СИНТЕЗУ ПОДВІЙНОГО НАТРІЙДІАМОНІЙ ФОСФАТУ ГЕКСАГІДРАТУ $\text{Na}(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	40
---	-----------

ІСТОРІЯ ХІМІЧНОЇ НАУКИ

Я. Г. Бальон, О. В. Сімуров, О. Я. Самсон, Н. В. Сімурова, О. Д. Ісак

ПЕСТИЦИДИ В БОРОТБІ З РІЗНИМИ ШКІДНИКАМИ.....	45
--	-----------

ПАМ'ЯТІ ПОЧЕСНОГО АКАДЕМІКА НАПН УКРАЇНИ НІНИ МИКОЛАЇВНИ БУРИНСЬКОЇ.....	51
---	-----------

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ.....	52
---------------------------------	-----------

АВТОРИ НОМЕРУ	53
----------------------------	-----------



Підписано до друку 28.02.2017.
Формат 60х 84/8. Гарнітура Times New Roman.
Папір офсетний 80 г/м². Друк електрографічний
Умов.-друк. арк. 3,4. Обл. - вид. арк. 3,8
Тираж 100 примірників. Замовлення № 05/15/2-1



Віддруковано у видавничому центрі “Вектор”
46018 м. Тернопіль, вул. Львівська, 12
тел. (0352) 40-08-12

Свідцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до
державного реєстру видавців,
виготівників і розповсюджувачів
видавничої продукції
серія ТР № 46 від 07 березня 2013р.
ФО Осадца Ю.В.