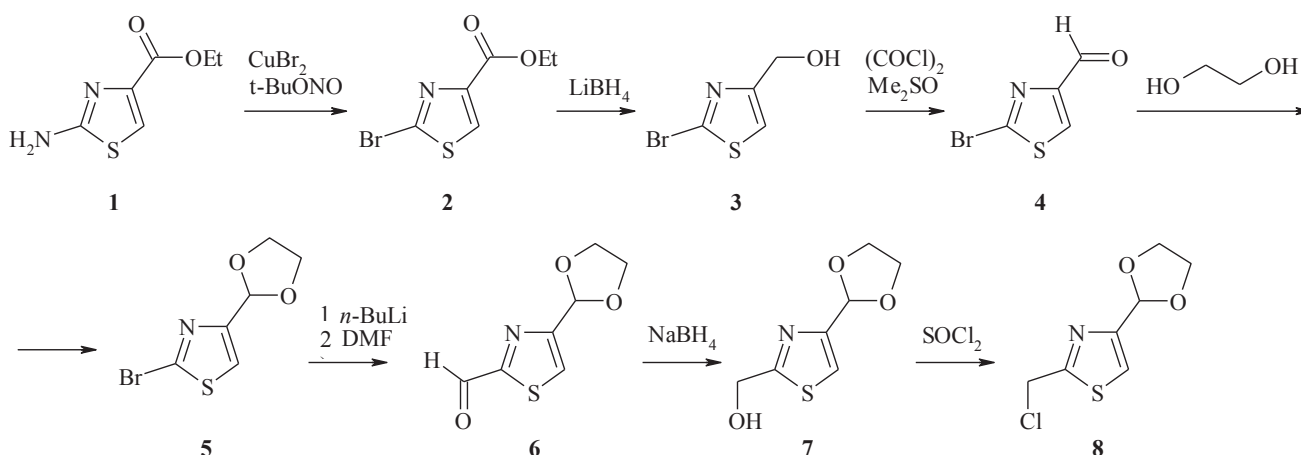


УДК: 547.789

СИНТЕЗ 4-(1,3-ДІОКСОЛАН-2-ІЛ)-2-(ХЛОРОМЕТИЛ)-1,3-ТІАЗОЛУ  
ТА ЙОГО ПОХІДНИХ

Природні та синтетичні похідні 1,3-тіазолу володіють різноманітною біологічною активністю і відіграють значну роль в процесах життєдіяльності, що стимулює стійкий інтерес до досліджень в області синтезу нових похідних цього класу речовин. Похідні 1,3-тіазолу застосовуються як селективні інгібітори ферментів [1-4], антагоністи сигма-рецепторів [5,6], аденозинового рецептора [7,8], нові блокатори кальцієвих каналів Т-типу [9].

Метою даної роботи було отримання нових похідних 1,3-тіазолу, що містять функціональні групи, які можна легко модифікувати. Як вихідний реагент використаний комерційно доступний 2-аміно-4-етоксикарбоніл-1,3-тіазол **1** [10], який в результаті діазотування в присутності бромиду міді(II) був перетворений у відповідний 2-бromo-4-етоксикарбоніл-1,3-тіазол **2** [11] з виходом 88%. Для отримання (2-бromo-1,3-тіазол-4-іл)метанолу **3** [12] нами використано борогідрид літію, даний реагент не руйнує 1,3-тіазольний цикл і селективно відновлює естерну групу. Нами вперше проведено окиснення сполуки **3** по Сверну з утворенням 2-бromo-1,3-тіазол-4-карбальдегіда **4** з виходом 92%. Слід зазначити, що сполука **4** була отримана раніше [13], однак із застосуванням великого розведення реакційної суміші і використанням дорогого диізобутилалюмогідриду. З метою заміни атома бромю на альдегідну групу було проведено діоксолановий захист **4** → **5** по методиці, описаній в патенті [14]. При додаванні розчину 2-бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазолу **5** в тетрагідрофурани до розчину *n*-бутиллітію в тетрагідрофурани при -75 °С утворюється 2-літійпохідне 1,3-тіазолу, взаємодія якого з ДМФА приводить до невідомого раніше 4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-2-карбальдегіда **6** з виходом 52%. Альдегід **6** був відновлений до відповідного спирту **7**, а подальша взаємодія з тіонілхлоридом дає 4-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-(хлорометил)-1,3-тіазол **8** (схема 1). Наявність хлорометильної, а також прихованої альдегідної груп в сполуці **8** дає можливість отримувати бібліотеки речовин для біологічного скринінгу.

Схема 1. Синтез 4-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-(хлорометил)-1,3-тіазолу **8**.

Для демонстрації застосування хлорометильного похідного 1,3-тіазолу **8** нами була проведена модифікація його такими нуклеофілами, як диметиламін та метилмеркаптан, з утворенням сполук **9**, **10**. Дані речовини в результаті кислотного гідролізу були перетворені у 2-[(диметиламіно)метил]-1,3-тіазол-4-карбальдегід **11** та 2-[(метилсульфаніл)метил]-1,3-тіазол-4-карбальдегід **12** (схема 2), які можуть бути в подальшому використані для синтезу інших похідних 1,3-тіазолу з метою пошуку серед них різноманітних біорегуляторів.

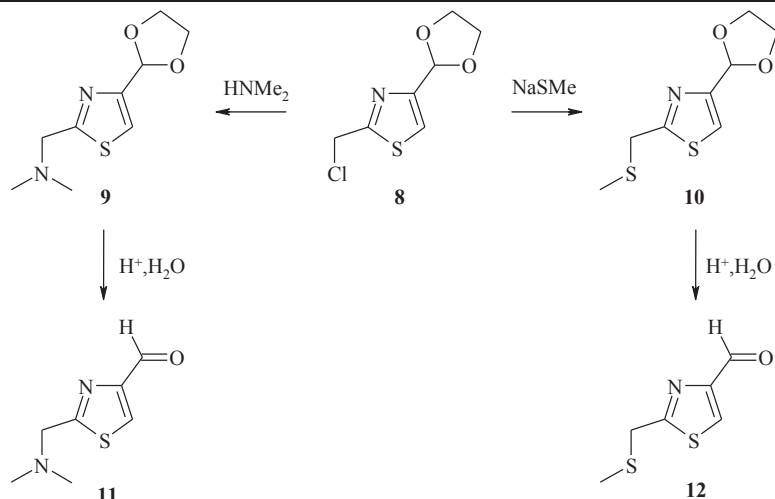


Схема 2. Модифікація 4-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-(хлорометил)-1,3-тіазолу **8**.

Склад та будова отриманих сполук узгоджується з даними елементного аналізу (табл. 1), а також ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ІЧ спектроскопії і хромато-мас-спектрометрії (табл. 2).

#### Експериментальна частина

Сpektри ЯМР отримані на приладі Bruker AVANCE DRX-500:  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $^{13}\text{C}$  (125 МГц) в розчині  $\text{CDCl}_3$ , хімічні зсуви наведені відносно ТМС (внутрішній стандарт). ІЧ спектри сполук записували на спектрометрі Vertex 70 в KBr. Температури плавлення визначали на приладі Fisher Johns. Хромато-мас-спектри були записані при використанні рідинної хромато-мас-спектрометричної системи на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаним діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL з швидким перемиканням режимів іонізації позитивний/негативний. Параметри хромато-мас аналізу: колонка - Zorbax SB-C18 1.8 мкм 4.6x15мм (PN 821975-932); розчинники А - ацетонітрил-вода (95: 5), 0.1% трифлуорооцтової кислоти, Б - 0.1% водна трифлуорооцтова кислота; потік елюента - 3 мл / хв.; обсяг вприскування - 1 мкл; УФ детектори - 215, 254, 265 нм; метод іонізації - хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI), діапазон сканування -  $m/z$  80-1000. Елементний аналіз проведений в аналітичній лабораторії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. Контроль за ходом реакції здійснювали за допомогою ТШХ на пластинах Silufol UV-254, проявник УФ-опромінення. Очищення отриманих сполук проводили колонковою хроматографією (силікагель 60, 230-400 меш).

Синтез 2-аміно-4-етоксикарбоніл-1,3-тіазолу **1** описаний в роботі [10]. 2-Бromo-4-етоксикарбоніл-1,3-тіазол **2** отримано, як описано в роботі [11]. (2-Бromo-1,3-тіазол-4-іл)метанол **3** синтезовано за методикою, описаною в роботі [12]. 2-Бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол **5** отримано за методикою, описаною в патенті [14].

**2-Бromo-1,3-тіазол-4-карбальдегід 4.** До розчину 0.11 моль оксалілхлориду в 200 мл дихлорометану, охолодженому до  $-75^\circ\text{C}$ , додавали по краплях розчин 0.22 моль ДМСО в 50 мл дихлорометану при температурі  $-75^\circ\text{C} \div -65^\circ\text{C}$ , суміш перемішували 0.5 год., додавали по краплях розчин 0.1 моль сполуки **3** в 100 мл дихлорометану при температурі  $-75^\circ\text{C} \div -65^\circ\text{C}$ , суміш перемішували 2 год., додавали по краплях 0.5 моль триетиламіну при температурі  $-75^\circ\text{C} \div -65^\circ\text{C}$ , реакційній суміші дали нагрітися до  $10^\circ\text{C}$ , виливали в розчин 0.4 моль бікарбонату натрію в 400 мл води, суміш перемішували 0.5 год., екстрагували дихлорометаном, органічний шар сушили сульфатом натрію, розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок хроматографували.

**4-(1,3-Діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-2-карбальдегід 6.** До 176 мл 2.5 М розчину *n*-бутиллітію в гексані додавали 900 мл тетрагідрофурану, суміш охолоджували до  $-80^\circ\text{C}$ , додавали по краплях розчин 0.4 моль сполуки **5** в 450 мл тетрагідрофурану протягом 0.5 год. при температурі  $-80^\circ\text{C} \div -70^\circ\text{C}$ , суміш перемішували 1 год., додавали по краплях 0.64 моль диметилформаміду при температурі  $-70^\circ\text{C} \div 60^\circ\text{C}$ , реакційну суміш перемішували 12 год. при кімнатній температурі, виливали в 1200 мл крижаної води, додавали 75 мл оцтової кислоти, перемішували 1 год., екстрагували етилацетатом, органічний шар сушили сульфатом натрію, розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок хроматографували.

**[4-(1,3-Діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл]метанол 7.** До розчину 0.008 моль сполуки **6** в 6 мл тетрагідрофурану і 3 мл метанолу, охолодженого до  $+5^\circ\text{C}$ , додавали порціями 0.004 моль борогідриду натрію, суміш перемішували 12 год., додавали розчин 0.008 моль оцтової кислоти в 10 мл води, перемішували 1 год., екстрагували етилацетатом, органічний шар сушили сульфатом натрію, розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок хроматографували.

Таблиця 1

## Виходи, константи і дані елементного аналізу синтезованих сполук

№	Вихід, %	Т.т., °С (розчинник для хроматографії)	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
			N	S		N	S
4	92	121-122 <sup>а)</sup> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	7.38	16.89	C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> BrNOS	7.29	16.70
6	52	81-83 (гексан-ЕтОАс, 70:30)	7.72	17.53	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> S	7.56	17.31
7	96	Масло (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -ЕтОАс, 70:30)	7.69	17.27	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> S	7.48	17.13
8	52	Масло (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -ЕтОАс, 90:10)	6.97	15.75	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub> S	6.81	15.59
9	77	Масло (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -МеОН, 95:5)	13.30	14.99	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	13.07	14.96
10	85	Масло (гексан-ЕтОАс, 70:30)	6.56	29.72	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	6.45	29.51
11 <sup>б)</sup>	94	Масло (ЕтОАс)	16.67	19.02	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	16.46	18.84
12	89	Масло (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	8.17	37.18	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> NOS <sub>2</sub>	8.08	37.01

Примітки. а) Відповідає літературним даним [13].

б) Сполука 11 отримана раніше іншим способом [15].

Таблиця 2

## Спектральні дані синтезованих сполук

№	ІЧ спектр, ν, см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.ч.	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, δ, м.ч.	Мас-спектр, m/z, [M+1] <sup>+</sup>
6	660, 786, 838, 984, 996, 1096, 1164, 1244, 1386, 1452, 1690 (CO), 2898, 3080	4.01-4.17 м (4H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 6.04 с (1H, CH), 7.80 с (1H, C <sup>5</sup> -H <sub>тіазол</sub> ), 9.95 с (1H, CHO).	183.79 (C=O), 166.55 (C <sup>2</sup> <sub>тіазол</sub> ), 157.18 (C <sup>4</sup> <sub>тіазол</sub> ), 123.99 (C <sup>5</sup> <sub>тіазол</sub> ), 99.52 (O-CH-O), 65.52(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ).	186
7	730, 760, 936, 990, 1027, 1085, 1142, 2887, 3266 (OH)	3.90-4.10 м (4H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 4.62 с (1H, OH), 4.83 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.88 с (1H, OCHO), 7.31 с (1H, C <sup>5</sup> -H <sub>тіазол</sub> ).	173.86 (C <sup>2</sup> <sub>тіазол</sub> ), 153.33 (C <sup>4</sup> <sub>тіазол</sub> ), 117.24 (C <sup>5</sup> <sub>тіазол</sub> ), 99.74 (O-CH-O), 65.28 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 61.80 (CH <sub>2</sub> -OH).	188
8	759, 912, 1083, 1119, 1148, 1205, 2889	3.96-4.16 м (4H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 4.83 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5.96 с (1H, OCHO), 7.44 (1H, C <sup>5</sup> -H <sub>тіазол</sub> ).	167.54 (C <sup>2</sup> <sub>тіазол</sub> ), 153.97 (C <sup>4</sup> <sub>тіазол</sub> ), 118.97 (C <sup>5</sup> <sub>тіазол</sub> ), 99.73 (O-CH-O), 65.36 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 41.49 (CH <sub>2</sub> -Cl).	206
9	757, 939, 1030, 1085, 1141, 1268, 1348, 1457, 2777, 2825, 2886, 2947	2.32 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 3.75 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.96-4.13 м (4H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 5.92 с (1H, OCHO), 7.34 с (1H, C <sup>5</sup> -H <sub>тіазол</sub> ).	172.20 (C <sup>2</sup> <sub>тіазол</sub> ), 153.13 (C <sup>4</sup> <sub>тіазол</sub> ), 117.70 (C <sup>5</sup> <sub>тіазол</sub> ), 99.99 (O-CH-O), 65.28 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 61.00 (CH <sub>2</sub> ), 45.72 (2CH <sub>3</sub> ).	215
10	757, 935, 1027, 1079, 1146, 1472, 2887	2.13 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.97 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.98-4.16 м (4H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 5.93 с (1H, OCHO), 7.36 с (1H, C <sup>5</sup> -H <sub>тіазол</sub> ).	171.00 (C <sup>2</sup> <sub>тіазол</sub> ), 153.58 (C <sup>4</sup> <sub>тіазол</sub> ), 117.93 (C <sup>5</sup> <sub>тіазол</sub> ), 99.89 (O-CH-O), 65.30 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 35.40 (CH <sub>2</sub> ), 15.74 (CH <sub>3</sub> ).	218
11	715, 763, 849, 1037, 1123, 1485, 1691 (C=O), 2779, 2825	2.35 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 3.79 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 8.13 с (1H, C <sup>5</sup> -H <sub>тіазол</sub> ), 9.95 с (1H, CHO).	184.53 (C=O), 173.27 (C <sup>2</sup> <sub>тіазол</sub> ), 154.65 (C <sup>4</sup> <sub>тіазол</sub> ), 129.12 (C <sup>5</sup> <sub>тіазол</sub> ), 60.73 (CH <sub>2</sub> ), 45.72 (2CH <sub>3</sub> ).	171
12	699, 745, 965, 1093, 1481, 1687(C=O), 2829, 2916	2.12 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.98 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 8.13 с (1H, C <sup>5</sup> -H <sub>тіазол</sub> ), 9.94 с (1H, CHO).	184.34 (C=O), 171.76 (C <sup>2</sup> <sub>тіазол</sub> ), 154.68 (C <sup>4</sup> <sub>тіазол</sub> ), 129.14 (C <sup>5</sup> <sub>тіазол</sub> ), 35.29 (CH <sub>2</sub> ), 15.71 (CH <sub>3</sub> ).	174

**4-(1,3-Діоксолан-2-іл)-2-(хлорометил)-1,3-тіазол 8.** До розчину 0.01 моль сполуки **7** в 10 мл дихлорометану, охолоджену до + 5 ° С, додавали по краплях 0.015 моль хлористого тіонілу, суміш перемішували 0.5 год., додавали 20 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, екстрагували 20 мл дихлорометану, органічний шар промивали водою, сушили сульфатом натрію, розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок хроматографували.

**1-[4-(1,3-Діоксолан-2-іл)-1,3-тіазол-2-іл]-N,N-диметилметанамін 9.** До розчину 0.01 моль сполуки **8** в 21 мл тетрагідрофурану додавали 7 мл води, потім 3 мл 40% водного розчину диметиламіну, реакційну суміш перемішували 12 год., додавали розчин 0.012 моль гідроксиду натрію в 25 мл води, екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали водою, сушили сульфатом натрію, розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок хроматографували.

**4-(1,3-Діоксолан-2-іл) -2 -[(метилсульфаніл)метил]-1,3-тіазол 10.** До розчину 0.01 моль сполуки **8** в 21 мл тетрагідрофурану додавали 7 мл води, потім 6.7 мл 21% водного розчину метилтіоляту натрію, реакційну суміш перемішували 12 год., додавали 25 мл води, екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали водою, сушили сульфатом натрію, розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок хроматографували.

**2-[(Диметиламіно)метил]-1,3-тіазол-4-карбальдегід 11.** До розчину 0.005 моль сполуки **9** в 15 мл тетрагідрофурану додавали розчин 0.006 моль конц. сірчаної кислоти в 15 мл води, суміш кип'ятили 8 год., охолоджували до 20°C, додавали розчин 0.012 моль гідроксиду натрію в 10 мл води, екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали водою, сушили сульфатом натрію, розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок хроматографували.

**2-[(Метилсульфаніл) метил]-1,3-тіазол-4-карбальдегід 12.** До розчину 0.01 моль сполуки **10** в 15 мл ацетонітрилу і 6 мл води додавали 0.001 моль *n*-толуолсульфо кислоти, суміш кип'ятили 12 год., охолоджували до 20°C, додавали 30 мл етилацетату, органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сушили сульфатом натрію, розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок хроматографували.

## РЕЗЮМЕ

В роботі представлено синтез невідомого раніше 4-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-(хлорометил)-1,3-тіазолу **8** на основі доступного 2-аміно-4-етоксикарбоніл-1,3-тіазолу. При взаємодії сполуки **8** з диметиламіном або метилтіолятом натрію отримано тіазоли **9**, **10**. Дані речовини в результаті кислотного гідролізу були перетворені у нові 1,3-тіазолкарбальдегіди, які представляють собою низькомолекулярні синтони для одержання різноманітних біологічно активних речовин.

## РЕЗЮМЕ

В работе представлен синтез неизвестного ранее 4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2-(хлорметил)-1,3-тиазола **8** на основе доступного 2-амино-4-етоксикарбонил-1,3-тиазола. При взаимодействии соединения **8** с диметиламином или метилтиолятом натрия получены тиазолы **9**, **10**. Данные вещества в результате кислотного гидролиза были превращены в новые 1,3-тиазолкарбальдегиды, которые представляют собой низкомолекулярные синтоны для получения разнообразных биологически активных веществ.

## SUMMARY

The synthesis of previously unknown 4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-(chloromethyl)-1,3-thiazole **8** on the basis of available 2-amino-4-ethoxycarbonyl-1,3-thiazole is reported. Compound **8** reacts with dimethylamine or sodium methylthiolate to give compounds **9**, **10**. These later were converted into new aldehydes of the 1,3-thiazole series by acidic hydrolysis, which are low molecular weight synthons for the production of various biologically active substances.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Inhibition of the Cysteine Protease Human Cathepsin L by Triazine Nitriles: Amide Heteroarene  $\pi$ -Stacking Interactions and Chalcogen Bonding in the S3 Pocket / M.Giroud, J. Ivkovic, M. Martignoni, M. Fleuti, N. Trapp, W. Haap, A. Kuglstatter, J. Benz, B. Kuhn, T. Schirmeister, F. Diederich // Chem. Med. Chem. – 2017. – Vol. 12. – P. 257-294.
2. Design, Synthesis, and Biological Activity of NCC149 Derivatives as Histone Deacetylase 8-Selective Inhibitors / T. Suzuki, N. Muto, M. Bando, Y. Itoh, A. Masaki, M. Ri, Y. Ota, H. Nakagawa, S. Iida, K. Shirahige, N. Miyata // Chem. Med. Chem. – 2014. – Vol. 9 – P. 657-664.
3. Development of New Deoxycytidine Kinase Inhibitors and Noninvasive in Vivo Evaluation Using Positron Emission Tomography / J. M. Murphy, A. L. Armijo, J. Nomme, C. H. Lee, Q. A. Smith, Z. Li, D. O. Campbell, H.-I. Liao, D. A. Nathanson, W. R. Austin, J. T. Lee, R. Darvish, L. Wei, J. Wang, Y. Su, R. Damoiseaux, S. Sadeghi, M. E. Phelps, H. R. Herschman, J. Czernin, A. N. Alexandrova, M. E. Jung, A. Lavie, C. G. Radu // J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 56. – P. 6696-6709.
4. First-in-class chemical probes against poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) inhibit DNA repair with differential pharmacology to olaparib / D. I. James, K. M. Smith, A. M. Jordan, E. E. Fairweather, L. A. Griffiths, N. S. Hamilton, J. R. Hitchin, C. P. Hutton, S. Jones, P. Kelly, A. E. McGonagle, H. Small, A. J. Stowell, J. Tucker, I. D. Waddell, B. Waszkowycz, D. J. Ogilvie // ACS Chem. Biol. – 2016. – Vol. 11. – P. 3179-3214.

5. Novel Selective Small Molecule Agonists for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\delta$  (PPAR  $\delta$ ) - Synthesis and Biological Activity / M. L. Sznaidman, C. D. Haffner, P. R. Maloney, A. Fivush, E. Chao, D. Goreham, M. L. Sierra, C. LeGrumelec, H. E. Xu, V. G. Montana, M. H. Lambert, T. M. Willson, W. R. Jr. Oliver, D.D. Sternbach // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – Vol. 13. – P. 1517-1521.
6. Wei Z. A Short and Efficient Synthesis of the Pharmacological Research Tool GW501516 for the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\delta$  / Z. Wei, A. P. Kozikowski // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68. – P. 9116-9118.
7. Structure-kinetics relationships of Capadenoson derivatives as adenosine A1 receptor agonists / J. Louvel, D. Guo, M. Soethoudt, T. Mocking, E.B. Lenseink, T. Mulder Krieger, L. H. Heitman, A. P. Ijzerman // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 101. – P. 681-691.
8. 8-Substituted 1,3-dimethyltetrahydropyrazino[2,1-f]purinediones: Water-soluble adenosine receptor antagonists and monoamine oxidase B inhibitors / A. Brunschweiler, P. Koch, M. Schlenk, M. Rafehi, H. Radjainia, P. Küppers, S. Hinz, F. Pineda, M. Wiese, J. Hockemeyer, J. Heer, F. Denonne, C. E. Müller // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 24. – P. 5462-5481.
9. Structure–Activity Relationship, Drug Metabolism and Pharmacokinetics Properties Optimization, and in Vivo Studies of New Brain Penetrant Triple T-Type Calcium Channel Blockers / R. Siegrist, D. Pozzi, G. Jacob, C. Torrisi, K. Colas, B. Braibant, J. Mawet, T. Pfeifer, R. De Kanter, C. Roch, M. Kessler, O. Corminboeuf, O. Bezençon // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59. – P. 10661-10675.
10. Tuning and predicting biological affinity: aryl nitriles as cysteine protease inhibitors / V. Ehmke, J. E. Quinsaat, P. Rivera-Fuentes, C. Heindl, C. Freymond, M. Rottmann, R. Brun, T. Schirmeister, F. Diederich // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10. – P. 5764-5768.
11. Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of New Farnesyl Protein Transferase Inhibitors / R. Houssin, J. Pommery, M.-C. Salaün, S. Deweer, J.-F. Goossens, P. Chavatte, J.-P. Henichart // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. – P. 533-536.
12. Total Synthesis and Biological Evaluation of Tubulysin Analogues / R. Colombo, Z. Wang, J. Han, R. Balachandran, H. N. Daghestani, D. P. Camarco, A. Vogt, B. W. Day, D. Mendel, P. Wipf // *J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 81. – P. 10302-10320.
13. Ung A. T. Asymmetric synthesis of (1R,2S,3R)-2-acetyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)thiazole / A. T. Ung, S. G. Pyne // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1998. – Vol. 9. – P. 1395-1407.
14. Патент US006933299B1. Anilinoquinazolines as protein tyrosine kinase inhibitors / G. S. Cockerill, K. E. Lackey; заявник і власник патенту SmithKline Beecham Corporation, Philadelphia, PA (US); заявлено 30. 06. 2000; опубл. 18.01.2001.
15. Патент EP1612204A1. Hydrazone derivative / K. Kawagoe, K. Motoki, T. Odagiri, N. Suzuki, C. Chen, T. Mimura; заявник і власник патенту Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.; заявлено 31.03.2004; опубл. 04.01.2006.

*Поступило до редакції 14.11.2017 р.*

***Р. В. Симчак, В. С. Барановський, Г.М. Тулайдан,  
О. В. Колядюк, О. Б. Деревніцька, О.В. Покришко\*,  
С.І. Климнюк\*, Б. Д. Грищук  
Тернопільський національний педагогічний  
університет ім. Володимира Гнатюка  
\*Тернопільський державний медичний  
університет ім. І. Я. Горбачевського***

**УДК 547.32+547.556.7**

## **СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПРОДУКТІВ АНІОНАРИЛЮВАННЯ НЕНАСИЧЕНИХ СПОЛУК СОЛЯМИ 4-АЦЕТИЛФЕНІЛДІАЗОНІЮ**

Синтезовані реакцією аніонарилювання [1, 2] функціоналізовані хлориди, броміди і тіоціанати виявилися перспективними в плані протибактеріальної та протигрибкової активності [3] і можуть бути використані як основи для створення нових протимікробних препаратів. На основі 3-арил-2-тіоціанато-пропанонітрилів – продуктів тіоціанатоарилювання акрилонітрилу – розроблено ефективні методики синтезу важкодоступних 4-аміно-5-арилметил-2-бромтіазолів [4], а продукти тіоціанатоарилювання акриламідів та метакриламідів достатньо легко циклізуються з утворенням 5-арилзаміщених похідних тіазол-4(5H)-ону [5-7], окремі з яких характеризуються вираженою протитуберкульозною та протипухлинною активністю [8, 9].

Коло ароматичних діазосполук, досліджених в реакціях аніонарилювання, нещодавно було суттєво розширене за рахунок введення моно- і дизаміщених похідних аніліну з електронодонорними та електроноакцепторними замісниками і бісдіазонієвих солей на основі діамінів бензидинового та феніленового ряду [10-12]. Перспективним напрямком синтезу нових біоактивних сполук є використання як арилюючих реагентів солей діазонію на основі 4-аміноацетофенону.