

Тернопільський національний  
педагогічний університет  
імені Володимира Гнатюка

**Наукові  
ЗАПИСКИ**

*Серія  
Хімія*

**Випуск 12**

**Тернопіль - 2007**

«Наукові записки» Тернопільського національного педагогічного університету  
ім. Володимира Гнатюка. Серія: Хімія, №12 (2007) – 72 с.

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ**

**Б.Д. Гришук** – доктор хімічних наук, професор (головний редактор)

**Я.Г. Бальон** – доктор хімічних наук, професор

**М.І. Ганущак** – доктор хімічних наук, професор

**Г.О. Ковтун** – доктор хімічних наук, професор, член-кор. НАН України

**В.П. Новіков** – доктор хімічних наук, професор

**В.І. Станінець** – доктор хімічних наук, професор

**Я.Ю. Тевтуль** – доктор хімічних наук, професор

**О.П. Швайка** – доктор хімічних наук, професор

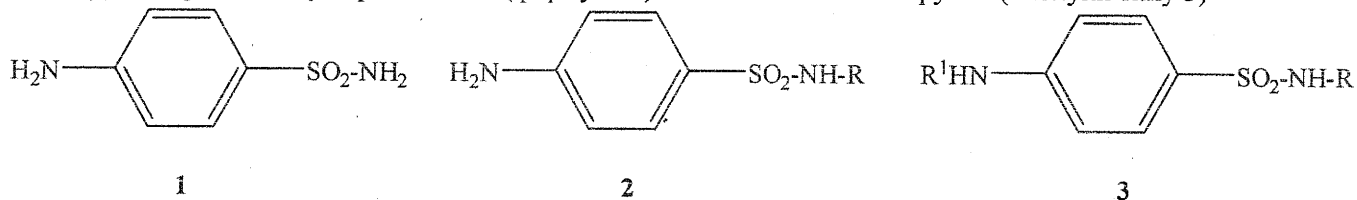
**В.С. Барановський** – кандидат хімічних наук, доцент (відповідальний секретар)

Друкується за рішенням вченої ради Тернопільського національного педагогічного університету  
імені Володимира Гнатюка від 27.03.2007 року (протокол № 1)

УДК 547.551.52 + 547.558.1

## АМІДИ $\alpha,\beta$ -НЕНАСИЧЕНИХ КИСЛОТ, ЩО МІСТЯТЬ ФРАГМЕНТ СУЛЬФАЦИЛУ

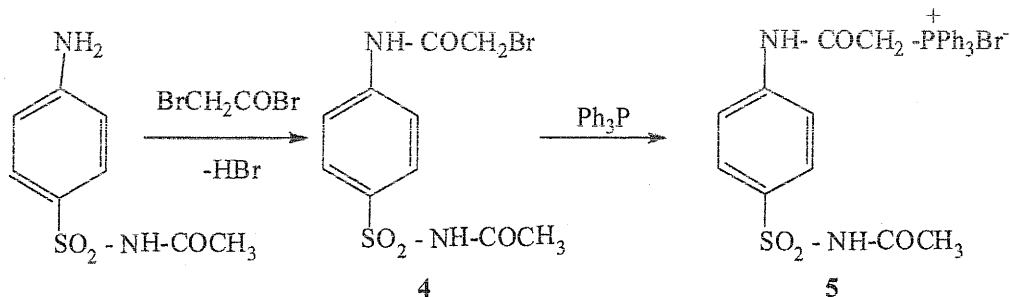
Ацетиламід сульфанилової кислоти (*n*-амінобензенсульфаціламід або сульфаціл) є відомим засобом, що має широке практичне застосування при бактеріальних інфекціях. Він є одним із представників цілої групи сульфонамідних препаратів (стрептоцид, норсульфазол, етазол, сульфідин, сульфапіридазин, фталазол, уросульфан та ін.) [1]. Це похідні аміду сульфанилової кислоти (стрептоциду) **1**, заміщені по одній аміногрупі, переважно сульфонамідній (формула **2**) або й по обох аміногрупах (сполуки типу **3**)



Бактеріостатична дія сульфонамідних препаратів зумовлена, зокрема, їх структурною близькістю з *n*-амінобензойною кислотою і пов'язаними з цим порушеннями обміну речовин в мікроорганізмах [1]. Активність деяких сульфонамідів пояснюють структурною подібністю до сечовини. У сполук цієї групи виявлена антивіразкова активність, діуретична, протисудомна та ін. [2].

Ми отримали нові сульфонамідні сполуки на основі сульфаціламіду формули **3**, в яких  $R = \text{COCH}_3$ , а  $R^1$  – ацильні залишки  $\alpha,\beta$ -ненасичених кислот, головним чином, заміщених коричних кислот чи їх аналогів. Вихідною речовиною для отримання кінцевих продуктів слугувала трифенілфосфонієва сіль **5**, що містить фрагмент сульфацілу, а методом синтезу – реакція Віттіга.

Для одержання необхідної фосфонієвої солі *n*-амінобензенсульфаціламід ацилювали бромацетилбромідом. Бромацетильна похідна **4** при нагріванні з трифенілфосфіном у диметилформаміді перетворюється у фосфоній бромід **5**.

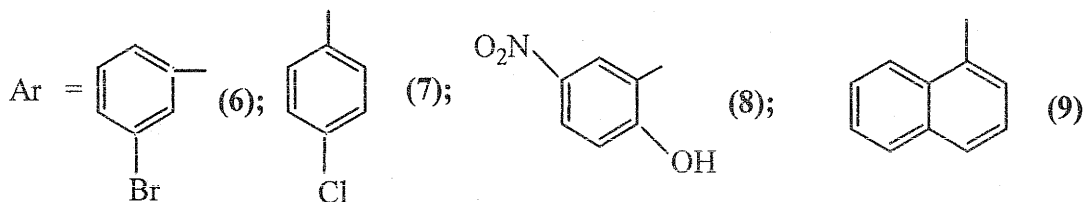
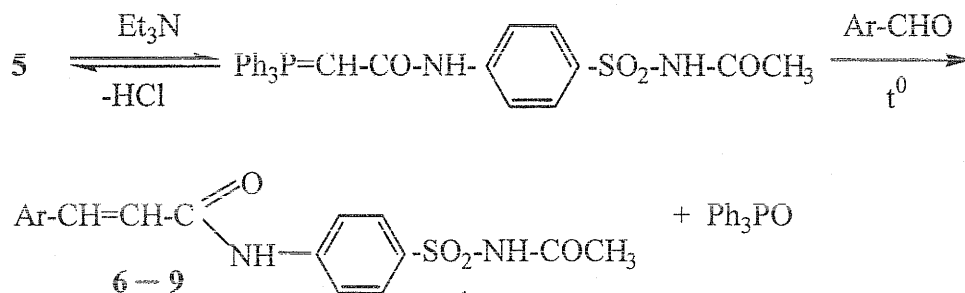


В ПМР-спектрі речовини **5** інтенсивний сигнал групи  $\text{CH}_3\text{-CO}$  в області 1.90 м.ч., група  $\text{CH}_2$  дає сигнал при  $\delta=5.43$  (дублет, розщеплення на атомі P). З ароматичних протонів чітко виділяються сигнали пара-заміщеного сульфонамідного бензенового циклу у вигляді дублетів при 6.62 (атоми H в о-положенні до NH) і 7.52 (2H в о-положенні до сульфонової групи). Протони трьох фенільних груп дають мультиплет в області 7.68-7.90 м.ч. Сигнали двох амідних груп NH мають зсув відповідно 11.43 і 12.00 м.ч.

Сполука **5** цікава як об'єкт для дослідження її фізіологічної дії, оскільки містить у молекулі два фрагменти, відповідальні за антибактеріальні властивості: трифенілфосфонієву [3,4] і сульфонамідну групи. З синтетичної точки зору вона може слугувати синтоном для отримання сульфациламідо-заміщених похідних  $\alpha,\beta$ -ненасичених кислот за реакцією Віттіга.

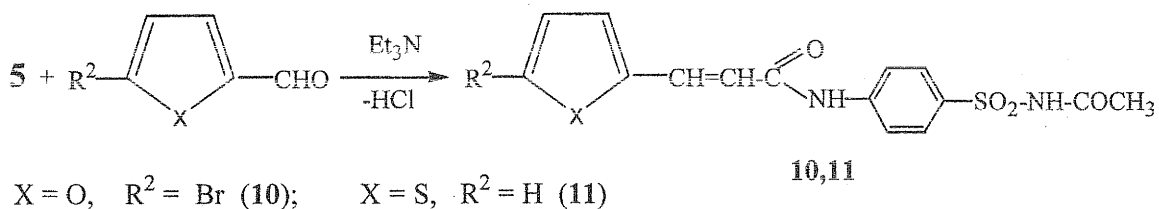
В реакцію з альдегідами вступають алкіліденфосфорани (іліди фосфору). Останні можна виділяти у вільному вигляді (якщо вони стабільні за звичайних умов) або ж їх отримують в реакційній суміші дією основ на фосфонієві солі. Ми вибрали другий варіант, а в ролі основи – триетиламін. Це достатньо сильна основа для відщеплення гідрогенгалогенідів від подібних фосфонієвих солей, що можуть дати хоча б напівстабільні фосфоріліди (навіть якщо реакція є оборотною).

Для отримання похідних коричних кислот в реакцію брали ароматичні альдегіди. Вона протікає згідно зі схемою



Отримані сполуки **6-9** є амідами заміщених коричних (фенілпропенових) кислот, які в амідній частині молекул містять ще сульфонамідні групи – фрагмент молекули сульфацилу. Цинамінова (корична) кислота і деякі заміщені арилпропенові кислоти (кумарова, ферулова, кавова) є досить поширеними у природі, причому як самі кислоти, так і їх похідні виявляють різноманітну фізіологічну дію [5-7]. Поеднання фрагментів їх молекул з сульфонамідними групами нам видається доцільним.

В реакцію ми брали теж гетероциклічні альдегіди. Реакція Віттіга з деякими гетероциклічними альдегідами була вже нами використана для синтезу холестериллових естерів гетероциклічних аналогів коричної кислоти [8]. Описана вище фосфонієва сіль **5** взаємодіє з гетероциклічними альдегідами (5-бромофурфураль, 2-тіофенкарбальдегід) і дає сульфацилзаміщені амідні відповідних гетероциклічних аналогів коричної кислоти **10, 11**, від яких можна очікувати посиленої антимікробної активності.



Аліфатичні альдегіди реагують у вказаних умовах з утворенням сульфацилзаміщених амідів  $\alpha,\beta$ -ненасичених аліфатичних кислот.

#### Експериментальна частина

Спектри ПМР записані на приладі Varian VXR – 300 (300 МГц) у розчині  $\text{DMSO-d}_6$ .

**4-[3-(2-Гідрокси-5-нітрофеніл)пропеноїламіно]-ацетилбензенсульфонамід (8).**

Суміш 1.8 г (0.003 моль) фосфонієвої солі **5**, 0.5 г (0.003 моль) 5-нітросаліцилового альдегіду, 15 мл диметилформаміду і 5 мл 2-пропанолу нагрівали до закипання 2-пропанолу. Тоді доливали 0.6 мл

триетиламіну і продовжували нагрівати зі зворотним холодильником до слабого кипіння протягом 1 год. Фосфонієва сіль поступово розчиняється, перетворюючись при дії триетиламіну в алкіліденфосфоран, що реагує далі з альдегідом. Продукт реакції – похідна сульфацилу (8) випадає в осад після охолодження суміші до кімнатної температури. Осад відфільтровували, промивали декілька разів етанолом. Отримали жовту кристалічну речовину (8), вихід 86%, т.пл. 277-278<sup>0</sup>С. C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S. Спектр ПМР, δ м.ч.: 1.90 (3H, с, СОСН<sub>3</sub>), 6.79 і 7.30 (2H, 2 дублети, СН=СН), 7.70-8.05 (7H аром.), 8.31 (1H, с, CONH), 10.56 (1H, с, SO<sub>2</sub>NH.)

В аналогічних умовах отримали речовини 6, 7, 9-11. Продукти випадали в осад після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, іноді ще з теплого розчину, в інших випадках після розведення суміші водою до появи каламуті. Їх фільтрували і промивали етанолом. Вказані № сполуки, Аг, формула, вихід у %, т.пл., <sup>0</sup>С: 6, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 58, 228-229; 7, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 67, 265; 9, C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 64, 208-209. 10, 5-BrC<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O, C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, 60, 232-233; 11, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S, C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, 55, 238-239.

## РЕЗЮМЕ

Здійснено синтез нових сульфонамідних сполук – трифенілфосфонієву сіль, що містить фрагмент сульфациламіду, а за реакцією Віттіга – амідів арилпропенових кислот (заміщених коричних кислот чи їх гетероциклічних аналогів) з тим же фрагментом у молекулах. Сульфонаміди, як відомо, складають помітну групу серед фармацевтичних препаратів. Поєднання в молекулах сульфонамідної і трифенілфосфонієвої груп або ж фрагментів коричних кислот може позитивно вплинути на антибактеріальну дію відповідних сполук.

## РЕЗЮМЕ

Осуществлен синтез новых сульфонамидных соединений – трифенилфосфониевой соли, содержащей фрагмент сульфациламида, а реакцией Виттига – амидов арилпропеновых кислот (замещенных коричных кислот либо их гетероциклических аналогов) с тем же фрагментом в молекулах. Сульфонамиды, как известно, составляют важную группу среди фармпрепаратов. Сочетание в молекулах сульфонамидной и трифенилфосфониевой групп либо фрагментов коричных кислот может оказать положительное влияние на антибактериальные свойства соответствующих соединений.

## SUMMARY

The synthesis of new sulfonamidic compounds – triphenylphosphonium salt, containing sulfacylamidic group, and, by Wittig reaction, amides of arylpropenic acids (substituted cinnamic acids or their heterocyclic analogs) containing the same fragment, have been carried out. Sulfonamides are known as a considerable group of medicines. The combination of sulfonamidic and triphenylphosphonium groups or cinnamic acids fragments can make favourable influence on antibacterial properties of corresponding compounds.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2000. - Т.2. - С. 273-288.
2. Газиева Г.А., Кравченко А.Н., Лебедев О.В. Сульфамиды в синтезе гетероциклических соединений // Усп. химии. - 2000. - Т.69, №3. - С. 239-248.
3. Малішевська А.В., Листван В.М., Дейнека С.Є., Листван В.В. Антимікробна дія нафтилметильних трифенілфосфонієвих солей // Буковинський медичний вісник. - 2003. - Т.7, №4. - С. 159-162.
4. Листван В.М., Листван В.В., Малішевська А.В., Дейнека С.Є. Пат. 6377 (2005) Україна. Бюл. - 2005. - №5.
5. Симонян А.В. Активность производных коричных кислот и новые методы их синтеза //Хим.- фарм. журнал. - 1993. - Т. 27, №2. - С. 21-27.
6. Безуглий П.О., Георгіянц В.А., Перехода Л.О., Рахімова М.В., Марусенко Н.А., Таран А.В. Синтез, фізико-хімічні та фармакологічні властивості арил- та алкіламідів коричневої кислоти // Фармацевтичний журнал. - 2001. - №6. - С.45-48.
7. Mastihubova M., Mastihuba V., Kremnický L., Willet J. Chemoenzymatic preparation of novel substrates for feruloyl esterases // Synlett. - 2001. - N10. - P.1559-1560.
8. Листван В.Н., Листван В.В., Шекель А.Н. Холестериловые эфиры гетероциклических аналогов коричной кислоты и гетароилоксикоричных кислот. Синтез по реакции Виттига // Химия гетероцикл. соед. - 2002. - №12. - С.1678-1681.

Поступило до редакції 10.05.2007 р.