

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА



Хімічний факультет
кафедра хімії високомолекулярних сполук

Кваліфікаційна робота
Кабиша Артема Ростиславовича

Синтез нових метакрилових мономерів на основі сульфapіридину

на здобуття освітнього ступеня «Магістр»
спеціальність 102 «Хімія»
спеціалізація «Хімія високомолекулярних сполук»
галузь знань 10 «Природничі науки»

Науковий керівник:
д.х.н., проф. Олексій КОЛЕНДО

Допустити до захисту:

завідувач кафедри, д.х.н., професор

Ірина САВЧЕНКО

“ _____ ” _____ 2023 р.

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Основи Шиффа синтезовані з ароматичних амінів та альдегідів мають широкий спектр застосування у багатьох галузях, наприклад азометини з гетероциклічним фрагментом у своєму складі використовують як пігменти барвники, каталізатори, інтермедіати в органічному синтезі та як стабілізатори при виробництві високомолекулярних сполук.

Дипломна робота присвячена синтезу нових метакрилатів на основі сульфапіридину.

В роботі описано синтез вихідних гетероциклічних сульфонамідів з піридин-2-аміну та піримідин-2-аміну, та проведена велика кількість реакцій щодо отримання відповідних основ Шиффа, отримано азопохідну сульфапіридину та її метакриловий мономер.

Для оцінки нелінійно-оптичних властивостей азометинів на основі сульфамідів з піридиновим та піримідиновим фрагментом було проведено квантово-хімічні розрахунки значень їх альфа поляризуємості, першої (бета) і другої (гамма) гіперполяризуємості напівемпіричним методом РМЗ.

Ключові слова: азометини, азосполуки, основи Шиффа, метакрилові мономери, сульфонаміди, нелінійно-оптичні властивості.

Науковий керівник: проф., д.х.н. Колендо Олексій Юрійович

SUMMARY

Synthesis of new methacrylic monomers based on sulfapyridine

Schiff's bases synthesized from aromatic amines and aldehydes have a wide range of applications in many fields, for example, azomethines with a heterocyclic fragment in their composition are used as pigments, dyes, catalysts, intermediates in organic synthesis and as stabilizers in the production of high molecular weight compounds.

The thesis is devoted to the synthesis of new methacrylates based on sulfapyridine.

The work describes the synthesis of initial heterocyclic sulfonamides from pyridine-2-amine and pyrimidine-2-amine, and a large number of reactions to obtain the corresponding Schiff bases were carried out, and azo compound derivative of sulfapyridine and its methacrylic monomer were obtained.

To evaluate the nonlinear optical properties of azomethines based on sulfamides with a pyridine and pyrimidine fragment quantum chemical calculations were carried out values of their alpha polarizability, first (beta) and second (gamma) hyperpolarizability by the semi-empirical PM3 method.

Key words: azomethines, azo compound, Schiff bases, methacrylic monomers, sulfonamides, nonlinear optical properties.

Supervisors: Prof., Dr. Hab. Kolendo O.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	7
1.1 Методи синтезу сульфонамідів	9
1.2 Реакції сульфонамідів	12
1.3 Методи синтезу основ Шиффа та азосполук на основі сульфонамідів.	14
1.4 Мономери та полімери на основі сульфонамідів	19
1.5 Застосування сульфадізіну	23
1.6 Біологічна активність та застосування основ Шиффа	24
РОЗДІЛ 2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	26
2.1 Синтез сульфонамідів	26
2.1.1 Синтез 4-аміно-N-(піримідин-2-іл)бензолсульфонамідую.....	26
2.1.2 Синтез 4-аміно-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонамідую	26
2.2 Синтез основ Шиффа.....	27
2.2.1 Синтез 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл) бензолсульфонамідую методом №1	27
2.2.2 Синтез 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл) бензолсульфонамідую методом №2	27
2.2.3 Синтез 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл) бензолсульфонамідую методом №3	28
2.2.4 Синтез 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл) бензолсульфонамідую методом №4	28
2.2.5 Синтез 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл) бензолсульфонамідую методом №5	29
2.3 Синтез діазосполук	29
2.3.1 Синтез 4-((4-гідроксифеніл)діазеніл)-N-(піридин-2-іл) бензолсульфонамідую	29
2.4 Синтез метакрилового мономеру.....	30

2.4.1 Синтез 4-(4-(N-(піридин-2-іл)сульфамойл)феніл)діазеніл) фенілметакрилату	30
2.5 Квантово-хімічні розрахунки	31
РОЗДІЛ 3 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	33
3.1 Синтез нових сполук.....	33
3.2 Оцінка нелінійно-оптичних властивостей нових сульфамідів.....	41
ВИСНОВКИ	47
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	48
ДОДАТКИ.....	53

ВСТУП

Основи Шиффа синтезовані з ароматичних амінів та альдегідів мають широкий спектр застосування у багатьох галузях, наприклад азометини з гетероциклічним фрагментом у своєму складі використовують як пігменти барвники, каталізatori, інтермедіати в органічному синтезі та як стабілізатори при виробництві високомолекулярних сполук. Відомі приклади використання основ Шиффа для отримання комплексів перехідних металів, що є важливим для аналітичної хімії [1]. Також азометини володіють широким спектром біологічної активності: проявляють протизапальні, антифунгіцидні, антибактеріальні та протисудомну активності. Введення, наприклад, хінолінового циклу до азометинового фрагмента може підвищити біоактивність останніх, бо як відомо, що функціональні похідні хіноліну проявляють широкий спектр біологічної активності. На жаль, велика частина основ Шиффа є нестабільними за своїми фізико-хімічними властивостями, вони можуть бути в декількох таутомерних формах, утворювати іонізовані види і гідролізувати. Саме тому успішне застосування азометинів вимагає більш ретельного вивчення їх фізико-хімічних характеристик [1].

РОЗДІЛ 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

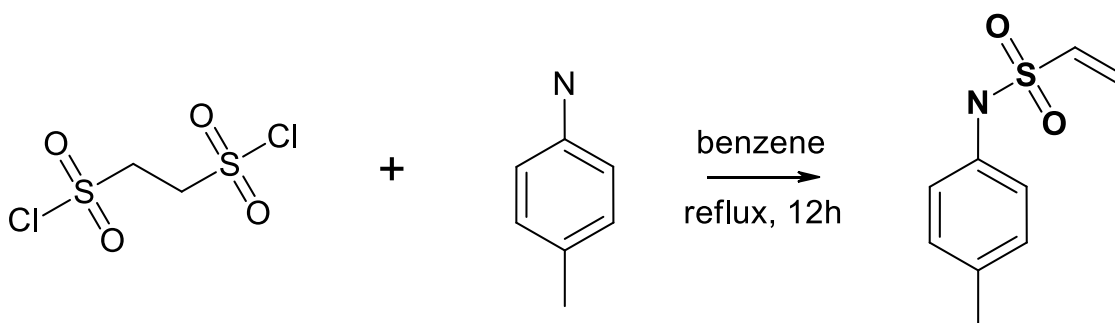
Основи Шиффа (азометини) – це великий клас органічних сполук, котрі застосовують в багатьох галузях нашого життя. Добре відомо, що похідні основ Шиффа, а саме сульфонамідні похідні, мають широкий спектр фармакологічних властивостей. В медичній сфері похідні азометинів мають широкий спектр біологічної активності, наприклад антибактеріальну, протигрибкову, протималарійну, протизапальні властивості [2]. Це сполуки в яких карбонільну групу заміщує азометиновий або іміновий фрагмент. В останні кілька років інтерес до комплексів перехідних металів з основами Шиффа, отриманих із сульфонамідних антибіотиків, також званих сульфаніламідними препаратами, зріс через їх потенційне застосування в медицині, хімії та біології. Постійно покращується координація основ Шиффа, похідних від сульфаніламідів, з іонами перехідних металів біологічна активність основ. Щоб пояснити таку поведінку, необхідно зрозуміти зв'язок між металами і лігандами в біологічних системах, а також легкість розриву зв'язку між іоном металу та лігандом у цих системах[2]. Як виявилось, зв'язування основ Шиффа з сульфонамідними фрагментами з галогенними замісниками може підвищити терапевтичну ефективність, включаючи антимікробну, протипухлинну та противірусну активність. Галогени, такі як бром і йод, мають помітну здатність взаємодіяти з атомами-донорами електронів завдяки їхній електроноакцепторній властивості, що генерує σ -дірку, позитивний електростатичний потенціал, уздовж галогенового зв'язку. Вони можуть ефективно утворювати стабільні донорно-акцепторні зв'язки з навколишніми молекулами. Очевидно, що взаємне існування різних одиниць гетероатомів, галогенів та іонів металу в одній об'єднаній структурі є особливо важливим через роль, яку відіграє кожна сутність. Така комбінована структура створює нерівномірний розподіл

електронної густини з різними електрофільними та нуклеофільними областями на поверхні молекул, що збільшує ймовірність хелатування з білками та забезпечує широкий спектр хімічних і біологічних практик. Незважаючи на те, що проводяться масові дослідження антипатогенних агентів з різними функціональними групами та структурами, щоб знайти більш ефективні та менш токсичні препарати, швидкий розвиток досліджень все ще ставить під сумнів необхідність подолати швидкий розвиток стійких до ліків мікробів. Крім того, основи Шиффа визнані каталізаторами, інгібіторами корозії та ефективними полімерними стабілізаторами. Різноманітність біонеорганічних застосувань основ Шиффа впливає з того факту, що цей клас сполук має високу комплексоутворювальну здатність через азометинову групу та сусідні донорні атоми полідентатним способом [3].

1.1 Методи синтезу сульфонамідів

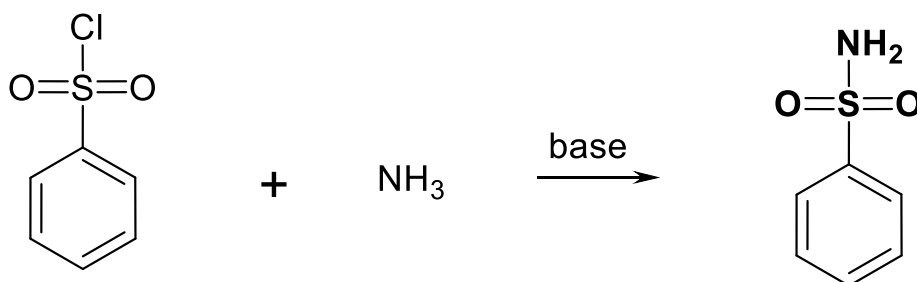
Традиційно сульфанаміди синтезують реакцією сульфонілхлориду з первинним або вторинним аміном. У свою чергу найчастіше синтезують сульфонілхлориди шляхом окиснення необхідного тіолу шляхом барботування газоподібного хлору в реакцію. Деякі з найперших прикладів синтезу сульфонамідів датувалися 1903 роком і включали використання простих алкілсульфонілхлоридів [4].

Схема 1.1



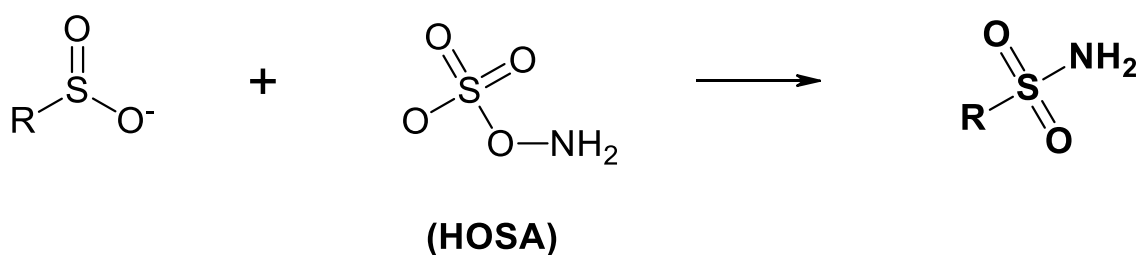
Класичний синтез первинних сульфанамідів включає реакцію активованих сульфонільних електрофілів, зазвичай сульфоніл хлоридів з аміаком [5].

Схема 1.2



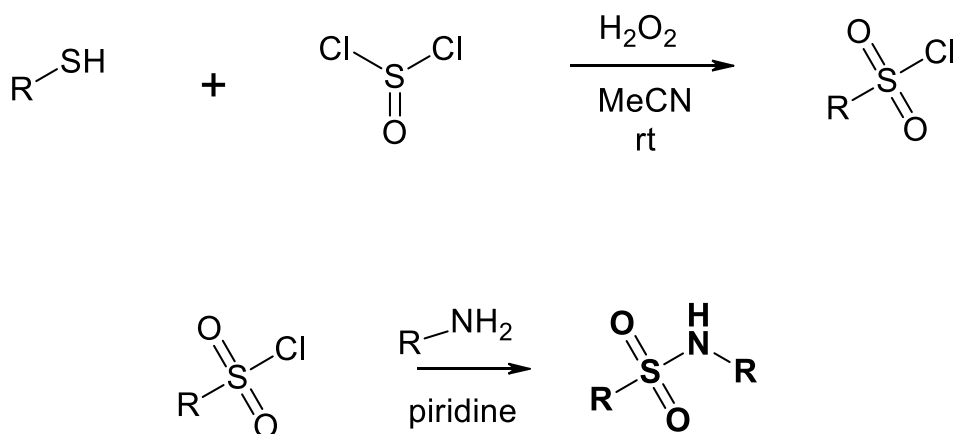
Первинні сульфаніламіді також можуть бути отримані із сульфінатних солей реакцією з електрофільним джерелом азоту, таких як *O*-мезитиленсульфонілгідроксиламін (MSH) або гідроксиламін-*O*-сульфонова кислота (HOSA) [6].

Схема 1.3



Сульфонілювання амінів хлоридами в присутності основи є найбільш типовим способом одержання сульфаніламідів. Цей метод включає нуклеофільну атаку аміаком, первинні або вторинні аміни, з сульфонілхлоридами у присутності основи. Хоча це спосіб ефективний, але вимагає наявності сульфонілхлориду, деякі з яких важко зберігати або обробляти [7].

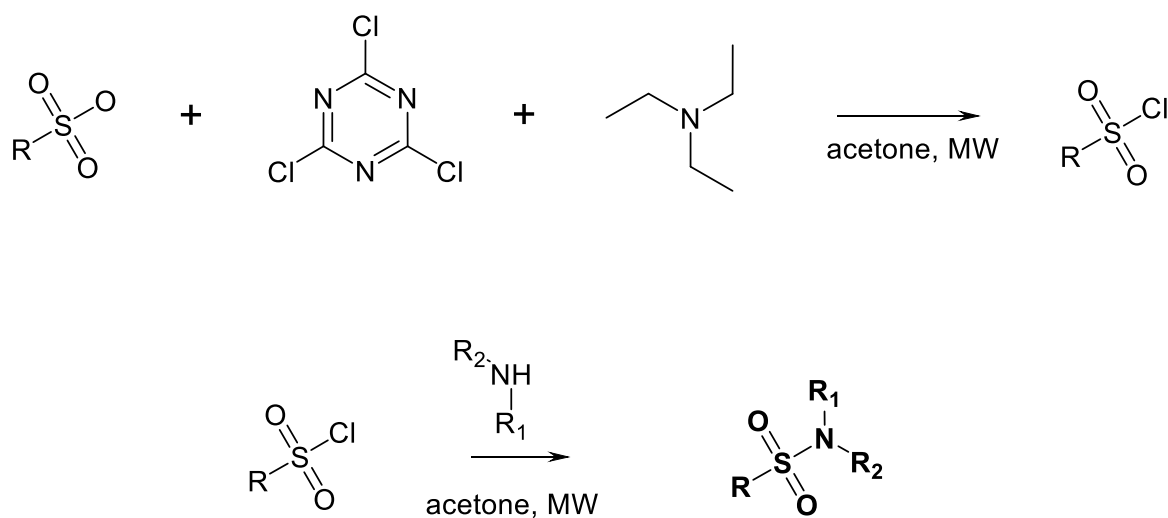
Схема 1.4



Сульфонілхлориди також можна синтезувати з сульфонових кислот. Подібні синтези виконуються під мікрохвильовим опроміненням, що дуже

важливо подібні реакції мають хорошу толерантність до різних функціональних груп, і мають високі виходи продукту [7].

Схема 1.5

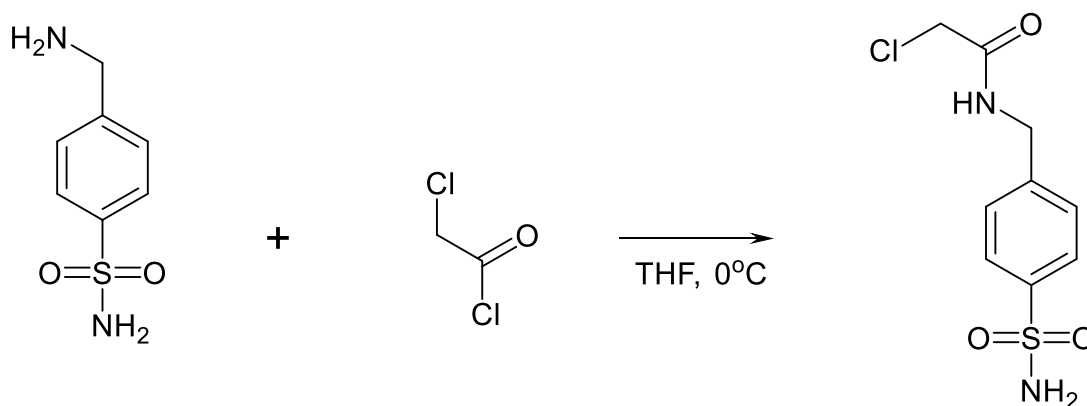


1.2. Реакції сульфонамідів

Реакція ацилювання по аміногрупі у присутності сульфонамідів

До розчину 4-амінобензолсульфонамід(4a)(2,00 г, 11,6 ммоль) у сухому ТГФ (60 мл) при 0°C порціями додавали K₂CO₃(3,21 г, 23,2 ммоль). Хлороацетилхлорид (1,57 г, 13,9 ммоль) був доданий по краплям до перемішуваної суміші при 0°C протягом 30 хв. Потім додавали 80 мл води. Органічний шар відокремлювали, а водний шар екстрагували EtOAc (2×150 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою, сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарували при пониженому тиску і отримали білу тверду речовину (2,82 г, 98%). Т.пл. 214–215 °C [8].

Схема 1.6

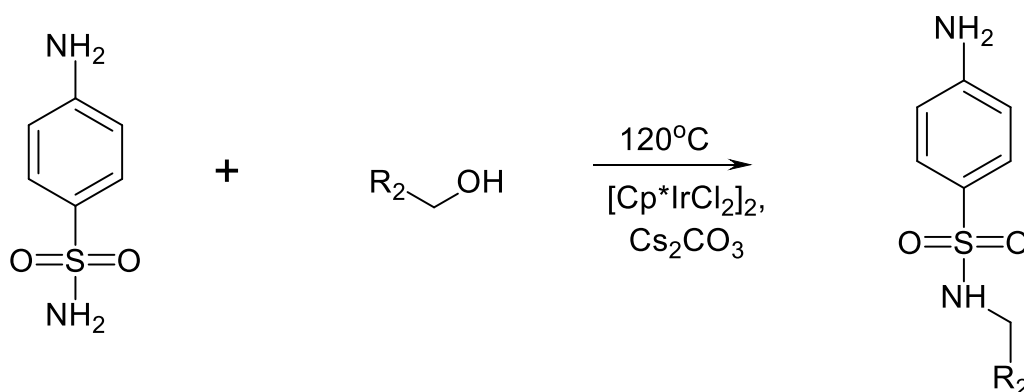


Реакція алкілювання по сульфамідній групі в присутності аміногрупи

В атмосфері аргону до 25-мл пробірки Шленка додали [Cp*IrCl₂]₂ (0,01 ммоль, 1 моль %), амінобензолсульфонамід 1 (1 ммоль), відповідний спирт (1,2 ммоль), Cs₂CO₃ (0,2 екв.) і трет-аміловий спирт (1 мл). Суміш нагрівали при 120°C протягом 12 год і потім охолоджували до кімнатної

температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою флеш-хроматографії з системи гексан-етилацетат=1-1 з отриманням відповідного продукту [9].

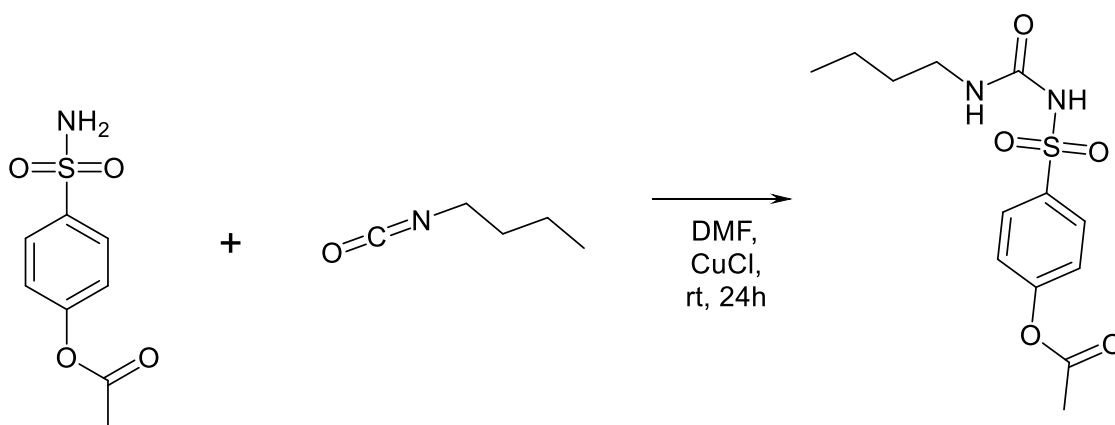
Схема 1.7



Реакція ацилювання по сульфамідній групі

4-Ацетилоксибензолсульфонамід (0,6 г, 2,8 ммоль) розчиняли в ДМФА (2,5 мл). Бутилізоціанат (0,55 г, 5,6 ммоль) і хлорид міді (20 мг) додавали в атмосфері аргону і перемішували протягом 24 год. Неочищену реакційну суміш виливали на крижану воду (70 мл), інтенсивно перемішували та додавали соляну кислоту до кислого середовища (pH=2-3). Продукт випав з води. Після сушіння під вакуумом продукт був отриманий у вигляді білої твердої речовини (0,8 г, 2,5 ммоль, 91%). [23]

Схема 1.8

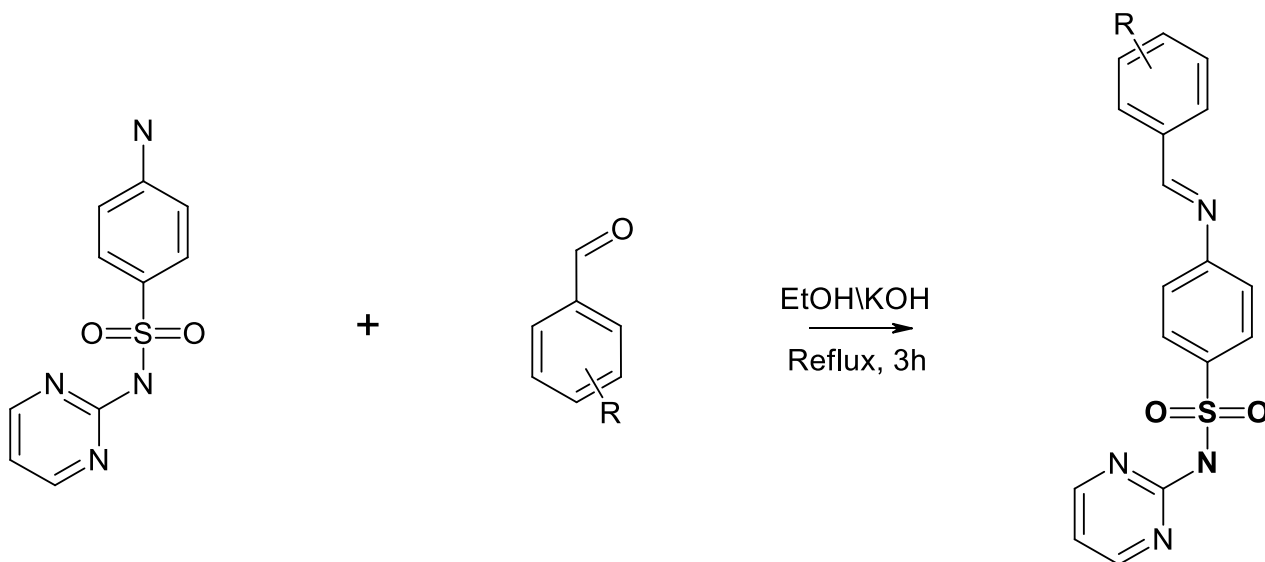


1.3. Методи синтезу основ Шиффа та азосполук на основі сульфонамідів

Загальна методика синтезу основ Шиффа на бензилсульфонамідах

До розчину сульфадіазину (0,1 ммоль) в абсолютному етанолі (10 мл) додавали відповідний альдегід (0,1 ммоль). Потім додавали метанольний КОН (0,01 ммоль) у каталітичній кількості. Отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 3 години (схема 6). Перебіг реакції контролювали методом ТШХ (EtOAc: петролейний ефір 1:1). Після завершення реакції утворену кристалічну тверду речовину відфільтровують і промивають 3 рази гарячим етанолом і сушать під вакуумом, щоб отримати відповідні сульфаніламідиди з виходом 76–86%. Отримані продукти перекристалізують з метанолу[10].

Схема 1.9

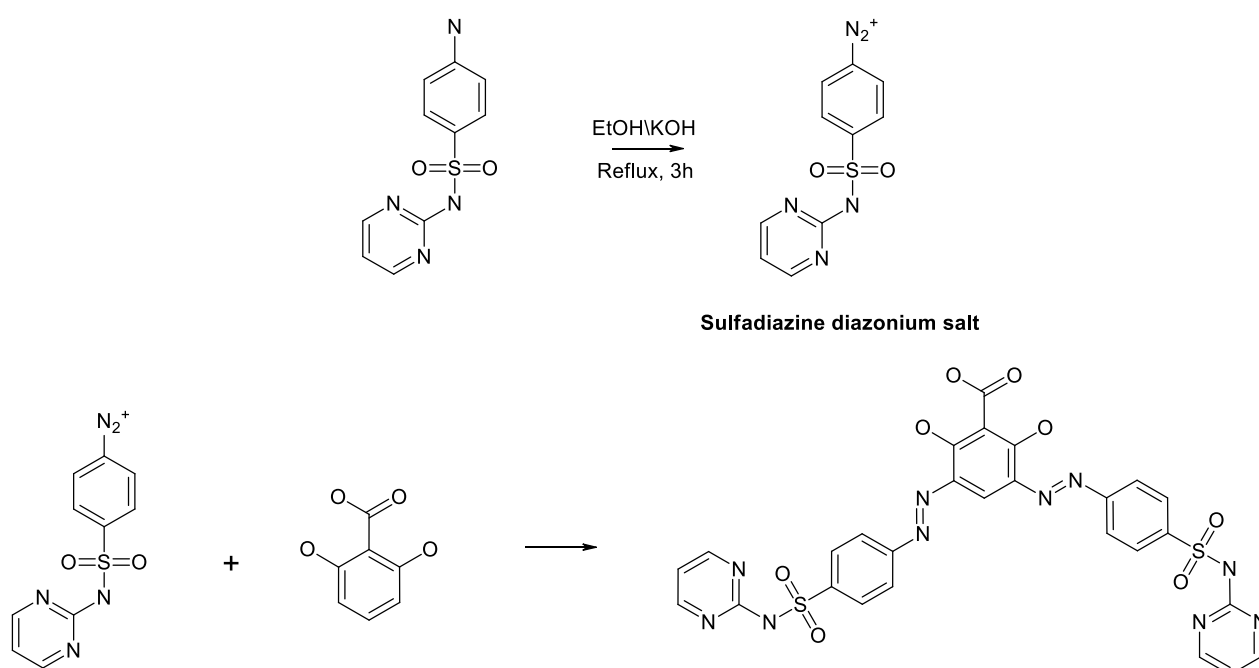


,де R= H, OH, Br, NO₂, F, CH₃

Загальна методика синтезу азосполук із сульфадіазинів

Різноманітні азосполуки синтезують за допомогою реакції діазотування, реакція проходить в 2 етапи: 1) утворення солі діазонію з нітритом натрію при температурі 0-5°C в кислому середовищі; 2) утворення цільової азосполуки шляхом взаємодії солі діазонію та збагаченого електронами ароматичного ядра, такого як фенол або похідні аніліну [11].

Схема 1.10

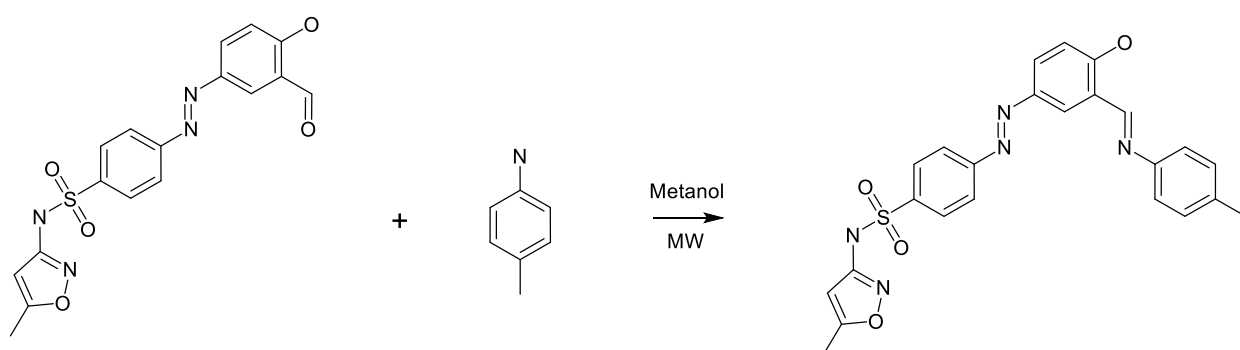


Синтез основ Шиффа на основі ізооксазолів

Еквімолярні співвідношення п-толуїдину (0,01 моль) з азо-зв'язаним 4-((3-форміл-4-гідроксифеніл)діазеніл)-N-(5-метилізоксазол-3-іл)бензолсульфонамідом (0,01 моль) ретельно перемішували. Потім реакційну суміш змішували з 3-4 мл метанолу і опромінювали у мікрохвильовій печі. Реакція була завершена за 4 хвилини при 90 Вт з високою продуктивністю. Отриманий продукт оранжевого кольору

перекристалізують з гарячого етанолу і сушать при пониженому тиску над безводним CaCl_2 в ексикаторі. Хід реакції і чистоту продукту контролювали за допомогою з використанням ТШХ. Мікрохвильове опромінення було використано для індукції бажаних хімічних перетворень таким чином, що не забруднює навколишнє середовище і є екологічно чистим, має низьку вартість і забезпечує високі виходи продукту (80-90%) [12].

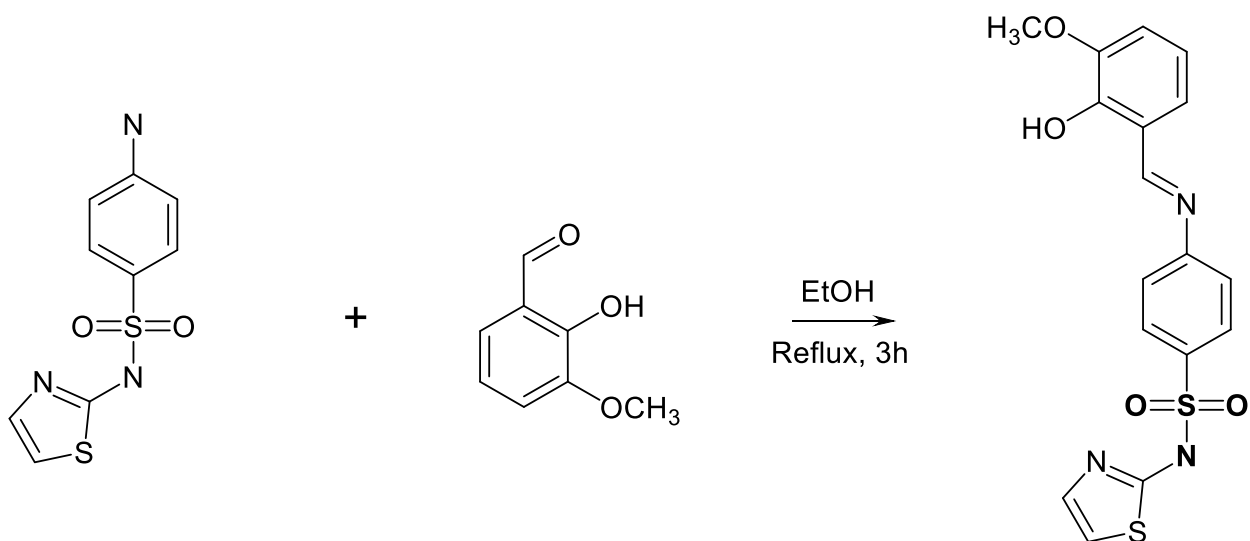
Схема 1.11



Синтез основ Шиффа на основі сульфатіазолів

Спочатку додавали по краплях 1 ммоль сульфатіазолу в 30 мл етанолу постійно перемішуючи до 1 ммоль саліцилового альдегіду в 15 мл етанолу, і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 год. Отриманий осад відфільтровували, промивали етанолом і сушили під вакуумом. Очищену основу Шиффа отримували шляхом перекристалізації з гарячого етанолу. Загальний вихід реакції становить 85% [13].

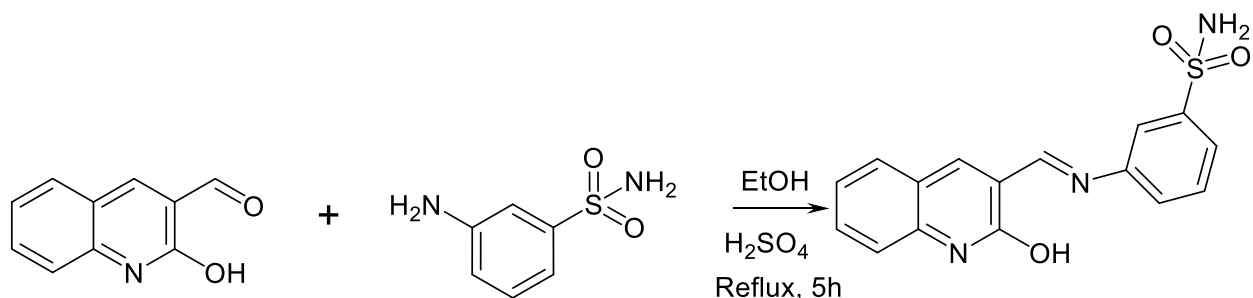
Схема 1.12



Основи Шиффа на основі хінолінів

0,1 М розчин 3-амінобензолсульфонаміду (25 мл) додавали до 0,1 М розчину 2-гідрокси-7-метилхінолін-3- карбальдегіду (25 мл) в етанолі. До реакційної суміші додавали каталітичну кількість сірчаної кислоти (H_2SO_4), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин при $75^\circ C$. Отримані розчини випарювали при пониженому тиску на водяній бані. Отриманий продукт осаджували, охолоджували і збирали після фільтрації. Осад очищали промиванням дистильованою водою, а потім петролейним ефіром [14].

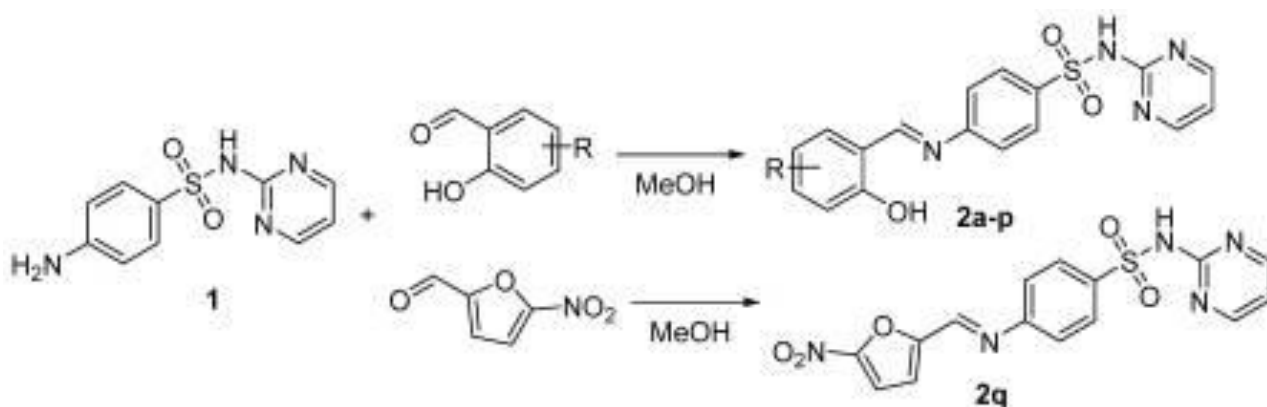
Схема 1.13



Синтез основ Шиффа на основі фуранів і саліцилальдегіду

Сульфадіазин **1** (1 ммоль, 250,3 мг) суспензували в метанолі (MeOH, 10 мл) і однією порцією додавали 1,1 ммоль відповідного альдегіду при інтенсивному перемішуванні. Розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин і потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Утворені кристали відфільтровували, промивали невеликою кількістю MeOH, а потім ацетонітрилом і сушили. Кристали перекристалізували з MeOH або суміші тетрагідрофурану/ *n*-гексану, якщо необхідно. Ідентичність відомих сполук (тобто **2a**, **2c**, **2d** і **2m**) була підтверджена за допомогою ЯМР (¹H і ¹³C) та ІЧ-спектроскопії [15].

Схема 1.14

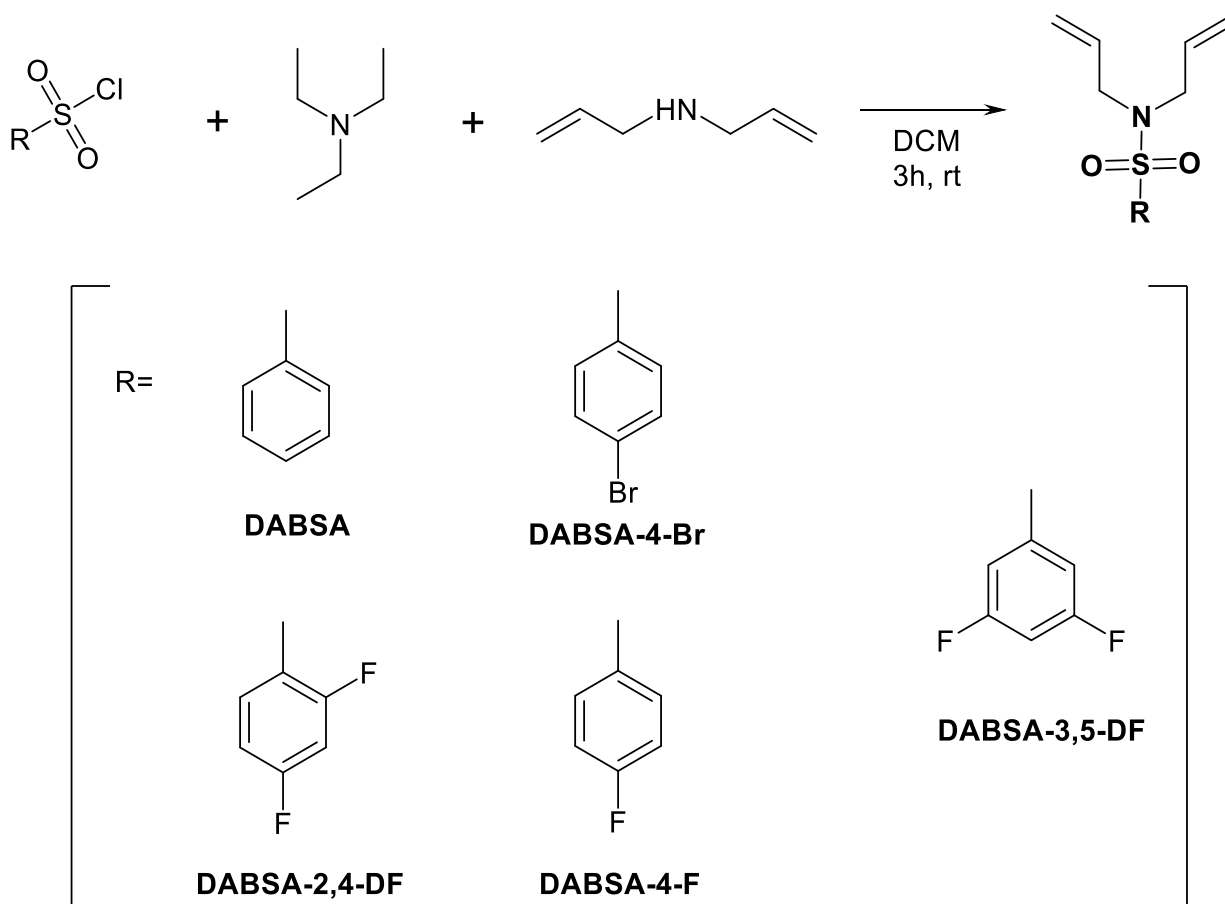


1.4 Мономери та полімери на основі сульфонамідів

Синтез мономеру N,N-діалілбензолсульфонаміду (DABSA)

До розчину бензолсульфонілхлориду (4,00 г, 22,6 ммоль) у 70 мл дихлорметану, додавали триетиламін (TEA, 3,95 мл, 28,3 ммоль, 25% надлишок). Розчин залишали перемішуватися протягом п'яти хвилин, після чого додавали діаліламін (3,62 мл, 28,31 ммоль, 25% надлишок) і отриману суміш перемішували протягом трьох годин, протягом цього часу відбувалася помірна екзотермічна реакція. Аналіз аліквоти за допомогою GC\MS показав кількісне перетворення вихідної сполуки в бажаний продукт. Органічну фазу екстрагували 2 x 250 мл 10% HCl, 2 x 250 мл холодної дистильованої води, 1 x 100 мл 5% HCl і 1 x 100 мл холодної дистильованої води, а потім сушили над MgSO₄ і фільтрували. Розчинник видаляли за допомогою роторного випарювання, отримуючи 4,83 г (90%) N,N-діалілбензолсульфонаміду [16].

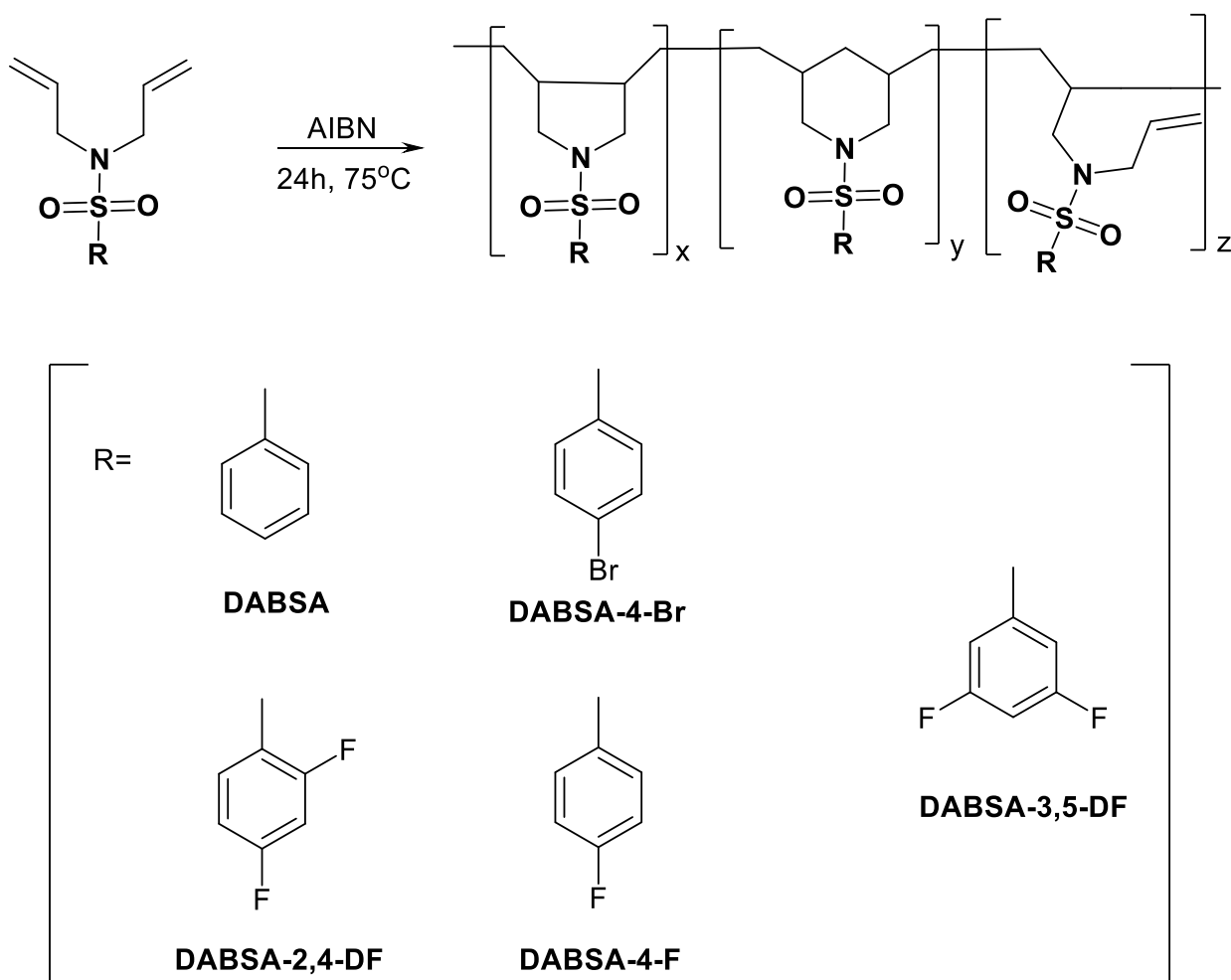
Схема 1.15



Синтез полімеру на основі сульфоніаміду радикальною полімеризацією

Загальна процедура вільнорадикальної полімеризації похідних N,N-діалілбензолсульфонаміду (DABSA) буде проілюстрована з використанням DABSA, з AIBN як ініціюючим компонентом. У пробірку Шленка на 25 мл, оснащену магнітною мішалкою, додавали DABSA (0,183 г, 7,75 ммоль) і AIBN (0,191 г, 1,16 ммоль, 15%). Після продування азотом протягом 25 хвилин пробірку опускали в масляну баню, нагріту до 70 °С, і залишали реагувати протягом 24 годин, після чого спостерігали високов'язку темно-жовту олію. Полімер осадили в діетиловий ефір з отриманням 0,094 г продукту у вигляді білих твердих кристалів, з виходом 51% [16].

Схема 1.16

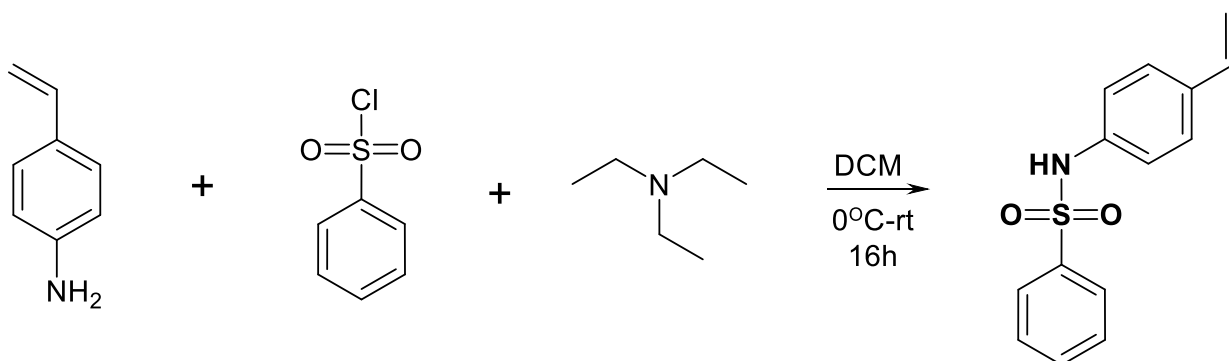


Синтез мономерів на основі N-(4-вінілфеніл)бензолсульфонаміду

4-Вініланілін (0,98 мл, 1,00 г, 8,39 ммоль, 1,00 екв.) розчиняли в сухому дихлорметані (20 мл) і розчин охолоджували до 0 °С. Додавали триетиламін (1,28 мл, 0,93 г, 9,23 ммоль, 1,10 екв.) і бензолсульфонілхлорид (1,18 мл, 1,63 г, 9,23 ммоль, 1,10 екв.) і суміш перемішували протягом 1 години при 0 °С і 15 годин при кімнатній температурі. Додавали дихлорметан (30 мл) і органічну фазу промивали розчином HCl (50 мл) і водою (3 × 50 мл).

Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали колоночною хроматографією з використанням суміші 6:1 циклогексан/етилацетат, отримуючи жовту тверду речовину (1,58 г, 73%) [17].

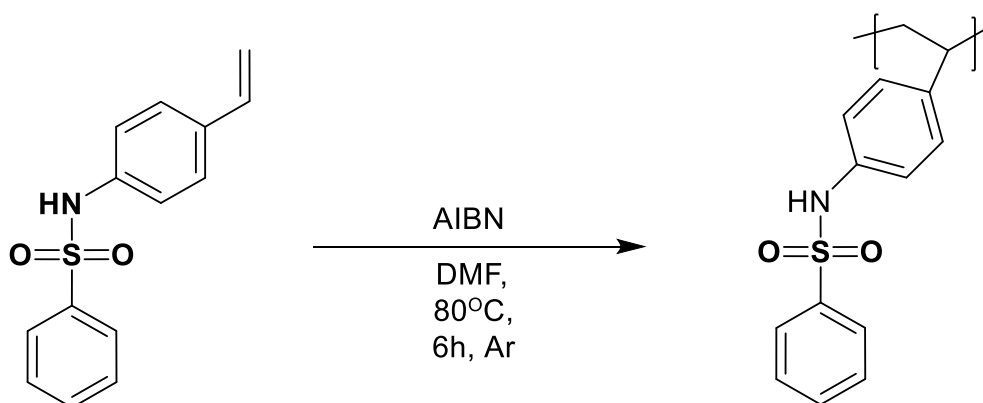
Схема 1.17



Вільнорадикальна полімеризація N-(4-вінілфеніл)бензолсульфонаміду

N-(4-Вінілфеніл)бензолсульфонамід (M1) (0,200 г, 0,771 ммоль, 1,00 екв.) і АІВН (0,025 г, 0,154 ммоль, 0,20 екв.) розчиняли в сухому ДМФА (1 мл). Розчин деоксигенували продуванням аргоном протягом 15 хвилин. Колбу поміщали на попередньо нагріту масляну баню до 80 °С на 6 годин. Полімер осаджували в холодний діетиловий ефір, повторно розчиняли і знову осаджували в холодний діетиловий ефір, отримуючи безбарвну тверду речовину (0,10 г [17]).

Схема 1.18



1.5 Застосування сульфадізину

Сульфадіазин - короткодійний сульфаніламід. Він легко всмоктується із шлунково-кишкового тракту та швидко виводиться нирками. Як і у випадку з іншими сульфанілами існує кілька конкретних показань через широкий спектр більш безпечних і ефективних альтернативних антибіотиків. Крім того, поява резистентності до сульфонамідів зробила цей клас препаратів непридатним для лікування багатьох інфекцій, які реагували на них у минулому [18].

Сульфадіазин використовується головним чином для лікування інфекцій сечовивідних шляхів і як доповнення до лікування деяких паразитарних захворювань. Хоча сульфадіазин, як і інші сульфанілами, переноситься досить добре, його застосування пов'язане з побічними ефектами. Реакції гіперчутливості та шлунково-кишкові розлади є одними з частих побічних ефектів, пов'язаних із сульфадіaziном. Подібно до сульфацитину, цей препарат ефективний при інфекціях, викликаних стрептококами, гонококами, пневмококами, стафілококами, а також кишковою паличкою. Сульфадіазин застосовують при пневмонії, церебральному менінгіті, стафілококовому та стрептококовому сепсисі та інших інфекційних захворюваннях, хоча він є препаратом вибору при нокардіозі. Цей препарат не рекомендується при інфекціях сечовивідних шляхів через його низьку розчинність та певну нефротоксичність. Синоніми цього препарату – фламмазин, стеринор, терфоніл та інші [18].

Застосовується у вигляді солей срібла (сульфадіазину срібла) як зовнішній антибактеріальний засіб, насамперед при лікуванні опіків. Вважається, що наявність у молекулі іона срібла сприяє посиленню антимікробної дії [19].

1.6 Біологічна активність та застосування основ Шиффа

Основи Шиффа, природного або неприродного походження, продемонстрували багатообіцяючі антибактеріальні, протитуберкульозні, протигрибкові, протипаразитарні, протівірусні, антиоксидантні, протипухлинні, знеболюючі, протизапальні властивості тощо. Загалом вони є дуже часто використовуваним і корисним каркасом у медичній хімії [15]. Але варто відзначити що деякі препарати на основі сульфонамідів мають і свої недоліки. Антимікробні сульфаніламідні були першими протимікробними засобами, які ефективно використовувалися для лікування інфекційних захворювань. Однак через те, що вони можуть спричинити серйозні побічні реакції на ліки (ADR) і оскільки з того часу були розроблені більш ефективні агенти, сульфаніламідні зараз використовуються лише за деякими показаннями в окремих групах, таких як пацієнти зі СНІДОМ. Шкірні реакції, від доброякісного висипу до потенційно летальних токсидермій, є найчастішими побічними реакціями на сульфаніламідні препарати. Інші серйозні побічні реакції включають гостре ураження печінки, легеневі реакції та дискразію крові. Хоча задіяні механізми не були повністю з'ясовані, реактивні метаболіти, здається, відіграють ключову роль. Гідроксиламін і нітрозометаболіти сульфаметоксазолу, найбільш часто використовуваного сьогодні сульфонаміду, можуть ковалентно зв'язуватися з білками через їх хімічну реакційну здатність, що призводить до індукції специфічних несприятливих імунних реакцій. Тому зміни в активності метаболічних і детоксикаційних шляхів пов'язані з більшим ризиком розвитку алергічних реакцій на сульфаніламідні. Алергія на сульфаніламідні, зокрема сульфаметоксазол (часто використовується в комбінації з триметопримом як ко-тримоксазол), частіше зустрічається у хворих на СНІД, але причина цього підвищеного ризику до кінця не вивчена. Немає дійсних

інструментів, щоб передбачити, які пацієнти мають більший ризик розвитку алергії на сульфаніламіді [20].

Основи Шиффа використовують в органічному синтезі для одержання різноманітних сполук з гетероциклічним фрагментом, алкалоїдів та вторинних амінів. АзOMETИНИ є важливими та найбільш доступними представниками рідинно-кристалічних сполук, що грають важливу роль у розробці передових технологій в галузі інформатики та оптоелектроніці.

Основи Шиффа мають велике значення в аналітичній хімії та хіміотерапії. Їх застосовують для концентрації і фотометричного визначення роду перехідних металів [21].

Також основи Шиффа широко використовуються в хімії хелатування як ліганди. Вони легкодоступні, універсальні та залежать від типу вихідних матеріалів. Вони демонструють різноманітні особливості та функціональність. Усі ці переваги роблять ліганди хорошими номінантами в потенціалі для синтезу комплексів в неорганічній. Основи Шиффа знаходять багатосторонню роботу; деякі з них є основними підтвердженими барвниками, тоді як деякі використовуються як рідкі кристали в хімії. Реакції основ Шиффа допомагають у створенні зв'язків азот-вуглець в органічних препаратах. АзOMETИНИ є важливими проміжними продуктами в багатьох реакціях ферментативного обміну, взаємодії ферменту з фрагментом субстрату, аміно- або карбонільним фрагментом, і у процесах інкапсуляції, транспортування та розділення. Заслуговує на увагу використання цих компонентів як ефективний захист від стирання, що залежить від їх здатності несподівано утворювати моношар на зовнішній стороні, щоб бути безпечним.

Основи Шиффа займають важливе місце в оптичному та флуоресцентному аналізі, наприклад, основні ароматичні компоненти, такі як саліцилідено-амінофенол, були вивчені та застосовані як допоміжні реагенти для вимірювання вмісту фтору, магнію, алюмінію та інших іонів металу [22].

РОЗДІЛ 2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1 Синтез сульфонамідів

2.1.1 Синтез 4-аміно-N-(піримідин-2-іл)бензолсульфонаміду

Піримідин-2-амін (1,14 г, 12 ммоль) додають у круглодонну колбу на 50 мл і розчиняли у розчині 20 мл. ТГФ і додавали 1 мл піридину. Через 10 хвилин додавали до реакційної суміші п-ацетамідобензолсульфонілхлорид (2,81 г, 12 ммоль). Реакційну суміш вимішували на магнітній мішалці протягом 6 годин при кімнатній температурі. Проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Через 6 годин розчинник випарювали при пониженому тиску, і потім реакційну суміш розчиняли в 20 мл. 20% розчину NaOH і кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 2 год. Після завершення реакції суміш нейтралізували 2 М HCl приблизно до рН 7, після чого випав білий кристалічний осад. Отриманий осад промивали декілька разів водою, потім сушили при пониженому тиску. Одержали 2,1 г білих кристалів 4-аміно-N-(піримідин-2-іл)бензолсульфонамід. Вихід реакції становив 70%. $T_{пл.}=124^{\circ}\text{C}$.

2.1.2 Синтез 4-аміно-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонаміду

У круглодонній колбі на 50 мл розчиняли піридин-2-амін (1,6 г, 17 ммоль) у 30 мл ТГФ і додавали 1,5 мл піридину. Через 10 хвилин додавали до реакційної суміші п-ацетамідобензолсульфонілхлорид (3,98 г, 17 ммоль) Реакційну суміш вимішували на магнітній мішалці протягом 5 годин при кімнатній температурі. Проходження реакції контролювали за допомогою

ТШХ. Через 5 годин розчинник випарювали при пониженому тиску, і реакційну суміш розчиняли в 30 мл. 20% розчину NaOH і кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 2 год. Після завершення реакції суміш нейтралізували 2 М HCl приблизно до рН 7, після чого випав світло-коричневий кристалічний осад. Осад промивали декілька разів водою, потім сушили при пониженому тиску. Одержали 4,23 г світло-коричневих кристалів 4-аміно-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонамід (схема 1.20). Вихід реакції становив 63%. $T_{пл.}=114^{\circ}\text{C}$.

2.2 Синтез основ Шиффа

2.2.1 Синтез 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонамід **методом №1**

В круглодонній колбі з магнітною мішалкою розчиняли 0,1 г (0,4 ммоль) 4-аміно-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонамід в 10 мл абсолютного етанолу. Після чого при постійному перемішуванні додавали 0,048 г (0,4 ммоль) 3-гідроксибензальдегід або 4-гідроксибензальдегід. Через 15 хвилин додавали каталітичну кількість пара-толуолсульфонові кислоти. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 16 годин, проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Аналогічні реакції були проведені і з 4-аміно-N-(піримідин-2-іл)бензолсульфонамідом.

2.2.2 Синтез 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонамід **методом №2**

В круглодонній колбі з магнітною мішалкою розчиняли 0,1 г (0,4 ммоль) 4-аміно-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонамід в 15 мл абсолютного

толуолу. Потім додавали 0,048 г (0,4 ммоль) 3-гідроксибензальдегід або 4-гідроксибензальдегід. Реакційну суміш кип'ятали з насадкою Діна-Старка протягом 24 годин, проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Аналогічні реакції були проведені і з 4-аміно-N-(піримідин-2-іл)бензолсульфонамідом.

2.2.3 Синтез 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонаміду методом №3

В круглодонній колбі з магнітною мішалкою змішували 0,1 г (0,4 ммоль) 4-аміно-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонамід і 0,048 г (0,4 ммоль) 3-гідроксибензальдегід або 4-гідроксибензальдегід. Реакційну суміш сплавляли при температурі 150°C протягом 4 годин, проходження реакції контролюють за допомогою ТШХ. Аналогічні реакції були проведені і з 4-аміно-N-(піримідин-2-іл)бензолсульфонамідом. В Пмр-спектрах було 10% потрібних нам продуктів, але провести очистку кінцевих сполук нам не вдалось.

2.2.4 Синтез 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонаміду методом №4

В круглодонній колбі з магнітною мішалкою розчиняли 0,1 г (0,4 ммоль) 4-аміно-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонамід в 11 мл крижаної оцтової уислоти. Після чого при постійному перемішуванні поступово прикапуючи додавали 0,048 г (0,4 ммоль) 3-гідроксибензальдегід або 4-гідроксибензальдегід в крижаній оцтовій кислоті. Реакційну суміш кип'ятали зі зворотнім холодильником протягом 20 годин, проходження реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційні суміші змінювали колір з білого на світло-жовтий або світло-зелений колір і по ТШХ з'являлась не дуже інтенсивна нова пляма, це свідчило про те що утворювались нові

продукти. Але в ПМР-спектрах цільових продуктів було менше 10%. Ми намагались довести реакції до більш високих конверсій, завдяки додаванню ще крижаної оцтової кислоти і кип'ятінню ще 20 годин. Але вихід цільових продуктів не змінювався. Аналогічні реакції були проведені і з 4-аміно-N-(піримідин-2-іл)бензолсульфонамідом.

2.2.5 Синтез 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонаміду методом №5

В круглодонній колбі з магнітною мішалкою розчиняли 0,1 г (0,4 ммоль) 4-аміно-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонамід в 10 мл абсолютного етанолу. Після чого при постійному перемішуванні додавали 0,048 г (0,4 ммоль) 3-гідроксибензальдегід або 4-гідроксибензальдегід. Через 5 хвилин додавали каталітичну кількість мурашиної кислоти. Реакційну суміш кип'ятили зі

контролювали за допомогою ТШХ. Аналогічні реакції були проведені і 4-аміно-N-(піримідин-2-іл)бензолсульфонамідом. В Пмр-спектрах і за допомогою ТШХ продуктів реакцій не було виявлено, в Пмр-спектрі вихідні речовини.

2.3 Синтез діазосполук

2.3.1 Синтез 4-((4-гідроксифеніл)діазеніл)-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонаміду

4-аміно-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонамід (1,45 г, 0,0581 моль) додають до 15мл концентрованої соляної кислоти, потім розчин охолоджують до 0°C за допомогою льодяної бані з етанолом. Потім повільно

прикапують при 0°C водний розчин нітриту натрію (0,4014 г, 0,0581 моль). Діазонієву сіль сульфапіридину витримували протягом 50 хв при 0°C та постійному перемішуванні. Гідроксид натрію (0,744 г, 0,186 моль) розчили у 4 мл дистильованої води, додали до 8 мл розчину фенолу (0,547 г, 0,0581 моль) в воді. Розчин феноляту охолоджували до 0°C. Холодний розчин діазонієвої солі повільно додавали до розчину феноляту при охолодженні та постійному перемішуванні. Вміст реактора вимішували 30 хвилин і фільтрували. Отриманий осад промивали декілька разів водою, потім сушили при пониженому тиску. Одержали 0,96 г помаранчевих кристалів 4-((4-гідроксифеніл)діазеніл)-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонаміду. Вихід реакції становив 46%. $T_{пл.}=94^{\circ}C$.

2.4 Синтез метакрилового мономеру

2.4.1 Синтез 4-(4-(N-(піридин-2-іл)сульфамойл)феніл)діазеніл)фенілметакрилату

В круглодонному реакторі з магнітною мішалкою розчиняють (0,25 г, 0,705 ммоль) 4-((4-гідроксифеніл)діазеніл)-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонаміду в 5 мл хлористого метилену, після чого додають (0,214 г, 2,115 ммоль) триетиламіну ($\rho = 0,726$). Отриманий розчин охолоджують до 0°C і поступово при постійному перемішуванні додають (0,074 г, 0,705 ммоль) ХМАК ($\rho = 1,076$). Реакцію вимішують 5 години при кімнатній температурі. Повноту перебігу ацилювання діазосполуки контролюють за допомогою методу ТШХ. Після чого реакційну суміш упарюють на роторі при пониженому тиску і 30°C, для видалення розчинника. Отриманий сухий залишок розчиняють в етилацетаті і декілька разів промивають водою для видалення гідрохлориду триетиламіну з органічної фази. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію. Після чого упарюють розчинник при

пониженому тиску на роторі при 45°C. Одержали 0,196 г червоних кристалів 4-(4-(N-(піридин-2-іл)сульфамойл)феніл)діазеніл)фенілметакрилату. Вихід реакції становив 65%. $T_{пл.}=64^{\circ}\text{C}$.

2.5 Квантово-хімічні розрахунки

Для проведення розрахунків нами був використаний метод PM3 - один із найбільш точних напівемпіричних квантово-хімічних методів [24]. Цей метод використано при розрахунку поляризуємості багатьох органічних молекул [25,26]. Усі розрахунки проводили з використанням пакету програм GAUSSIAN-09W [27] та програми молекулярної візуалізації GaussView, Rev 5.0.9 [28].

У всіх випадках оптимізували геометрію молекул, використовуючи алгоритм спуску за градієнтом EF. Структури сполук розраховано з повною оптимізацією геометрії. Відповідність оптимізованої структури точці мінімуму на поверхні потенційної енергії перевірялася відсутністю уявних частот у коливальному спектрі. Для розрахунків поляризуємості та гіперполяризуємостей використовували ключову строку:

PM3 LET DDMIN=0.0 PRECISE 1SCF POLAR STATIC XYZ

В результаті розрахунків отримано значення повного статичного дипольного моменту μ , шести тензорних компонент вектора поляризуємості α , десяти тензорних компонент статичної першої гіперполяризуємості β з урахуванням співвідношень симетрії Клейнмана [29] і 15 тензорних компонент другої гіперполяризуємості γ для ізольованих молекул у газовій фазі. Відповідні вирази, що використовувалися для обчислення наведено нижче (використовуючи компоненти x, y, z, як вони визначені в [30, 31])

Повний статичний дипольний момент основного стану μ дорівнює:

$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{0,5}$$

Ізотропна поляризуємість α дорівнює:

$$\alpha = 1/3(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz})$$

Загальна статична перша гіперполяризуємість β дорівнює:

$$\beta_{\text{tot}} = (\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)^{0,5},$$

$$\text{де } \beta_x = \beta_{xxy} + \beta_{xyy} + \beta_{xxx} \quad \beta_y = \beta_{yyy} + \beta_{xyy} + \beta_{yzz} \quad \beta_z = \beta_{zzz} + \beta_{xxz} + \beta_{yyz}$$

Середня друга гіперполяризуємість γ дорівнює:

$$\gamma = 1/5(\gamma_{xxxx} + \gamma_{yyyy} + \gamma_{zzzz} + 2(\gamma_{xxyy} + \gamma_{yyzz} + \gamma_{xxzz}))$$

РОЗДІЛ 3 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

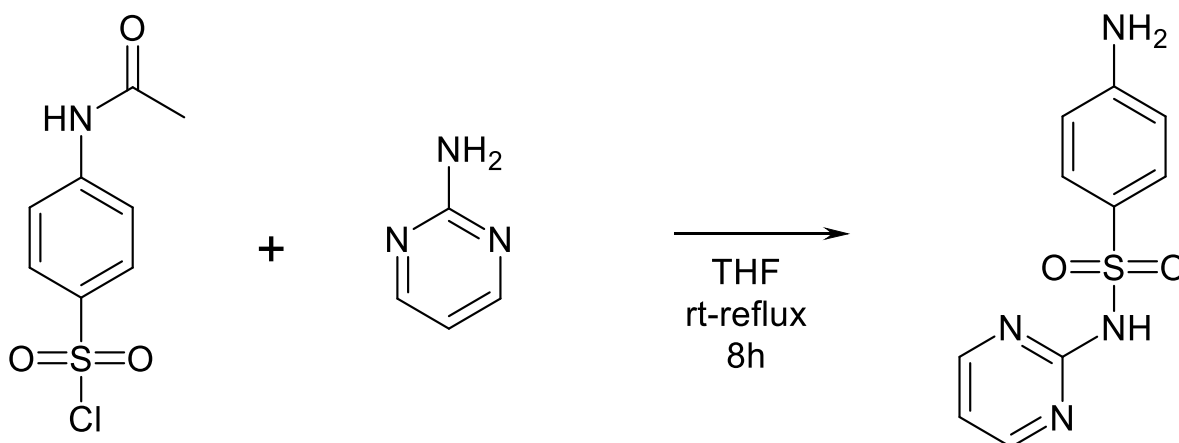
3.1 Синтез нових сполук

Враховуючи актуальність і різноманітність застосування сульфонамідних сполук в нашому житті, дану роботу було спрямовано на синтез нових азометинів та діазосполук на основі сульфонамідів з гетероциклічним фрагментом і синтез відповідних метакрилових мономерів.

Синтез **4-аміно-N-(піримідин-2-іл)бензолсульфонаміду** проводили за стандартною методикою, яка описана в експериментальній частині. Процес реакції контролювали за допомогою ТШХ, було помітно що з'явилась нова пляма, яка відрізняється від вихідних речовин. Очистку речовини проводили перекристалізацією з етанолу. Структуру сполуки доведено методом ПМР-спектроскопії (додаток 1). Це білі кристали з $T_{пл.}=124^{\circ}C$.

1H ЯМР (400 МГц DMSO) δ 6.00 (с, 2H), 6.55 (д, 2H), 7.03 (трип, 1H), 7.61 (д, 2H), 8.48 (д, 2H), 11.3 (с, 1H).

Схема 3.1

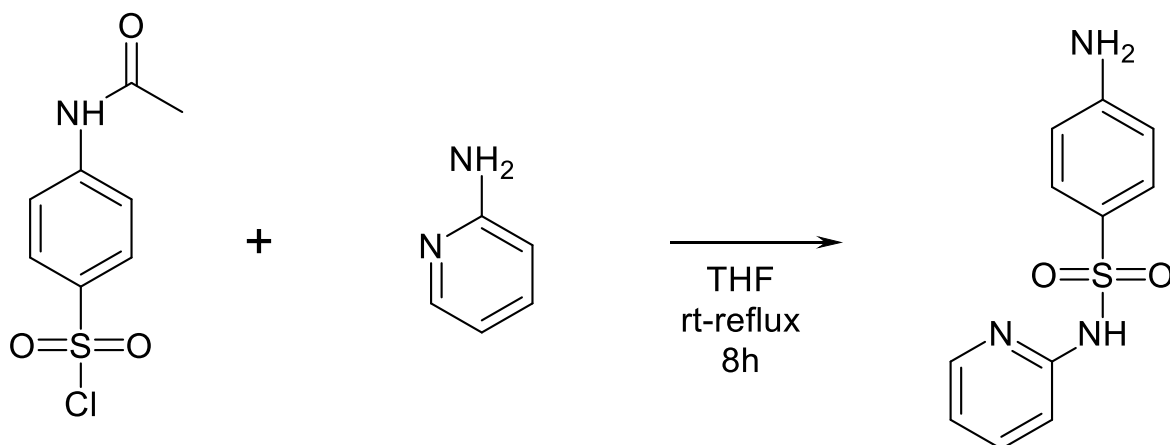


Синтез **4-аміно-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонаміду** проводили за стандартною методикою, яка описана в експериментальній частині. Процес реакції контролювали за допомогою ТШХ, було помітно що з'явилась нова пляма, яка відрізняється від плям вихідних речовин. Очистку речовини

проводили перекристалізацією з ізо-пропілового спирту. Структуру сполуки доведено методом ПМР-спектроскопії (додаток2). Це світло-коричневі кристали з $T_{пл.}=114^{\circ}C$.

1H ЯМР (400 МГц DMSO) δ 5.95 (с, 2H), 6.55 (д, 2H), 6.9 (трип, 1H), 7.1 (д, 1H), 7.52 (д, 2H), 7.65 (трип, 1H), 8.09 (с, 1H), 10.95 (с, 1H).

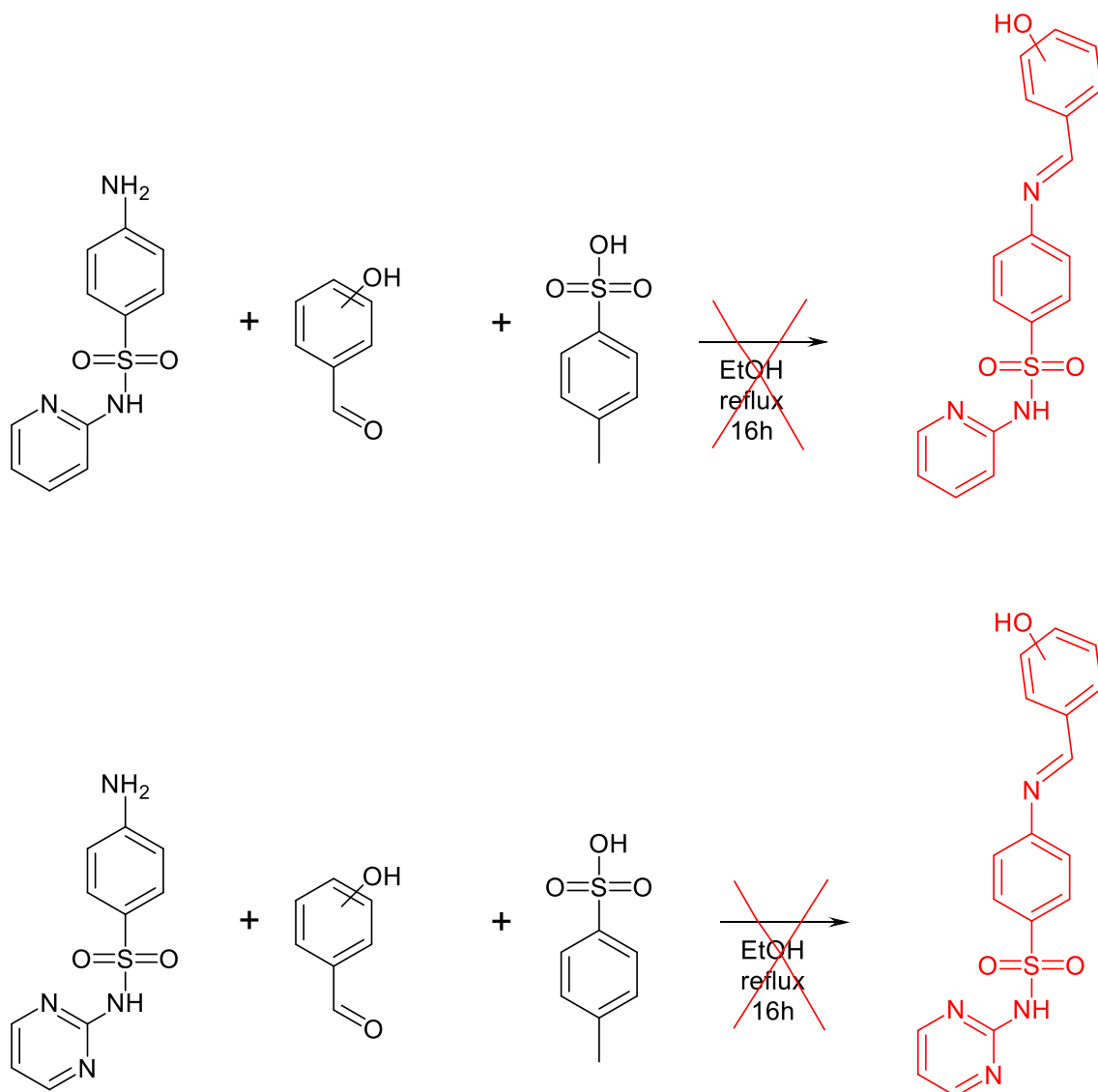
Схема 3.2



Потім ми проводили синтез основ Шиффа одержаних сульфонамідів за різними методиками:

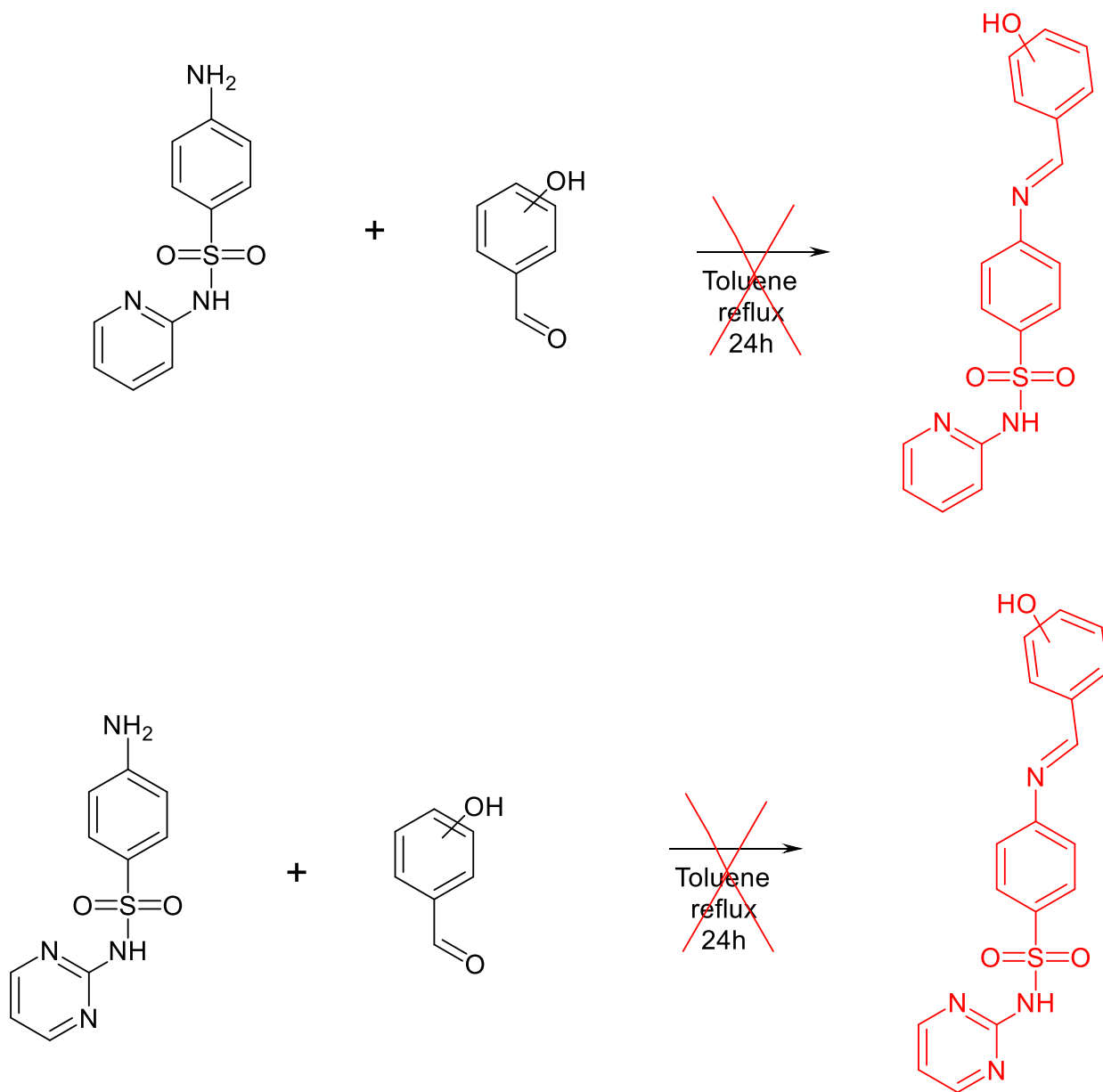
Синтез 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл)бензол сульфонаміду **методом №1**. Синтез проводили за методикою, яка описана в експериментальній частині. Контролювали проходження реакції за допомогою ТШХ, за 16 годин кип'ятіння нової плями не з'явилося, в ПМР-спектрі ми спостерігали вихідні речовини, після чого ми ще додали каталітичну кількість пара-толуолсульфонової кислоти і кип'ятили ще 16 годин. За ПМР-спектром було встановлено, що нашої сполуки приблизно 2% і 98% вихідних речовин (додаток 3). Почистити цю суміш нам не вдалось.

Схема 3.3



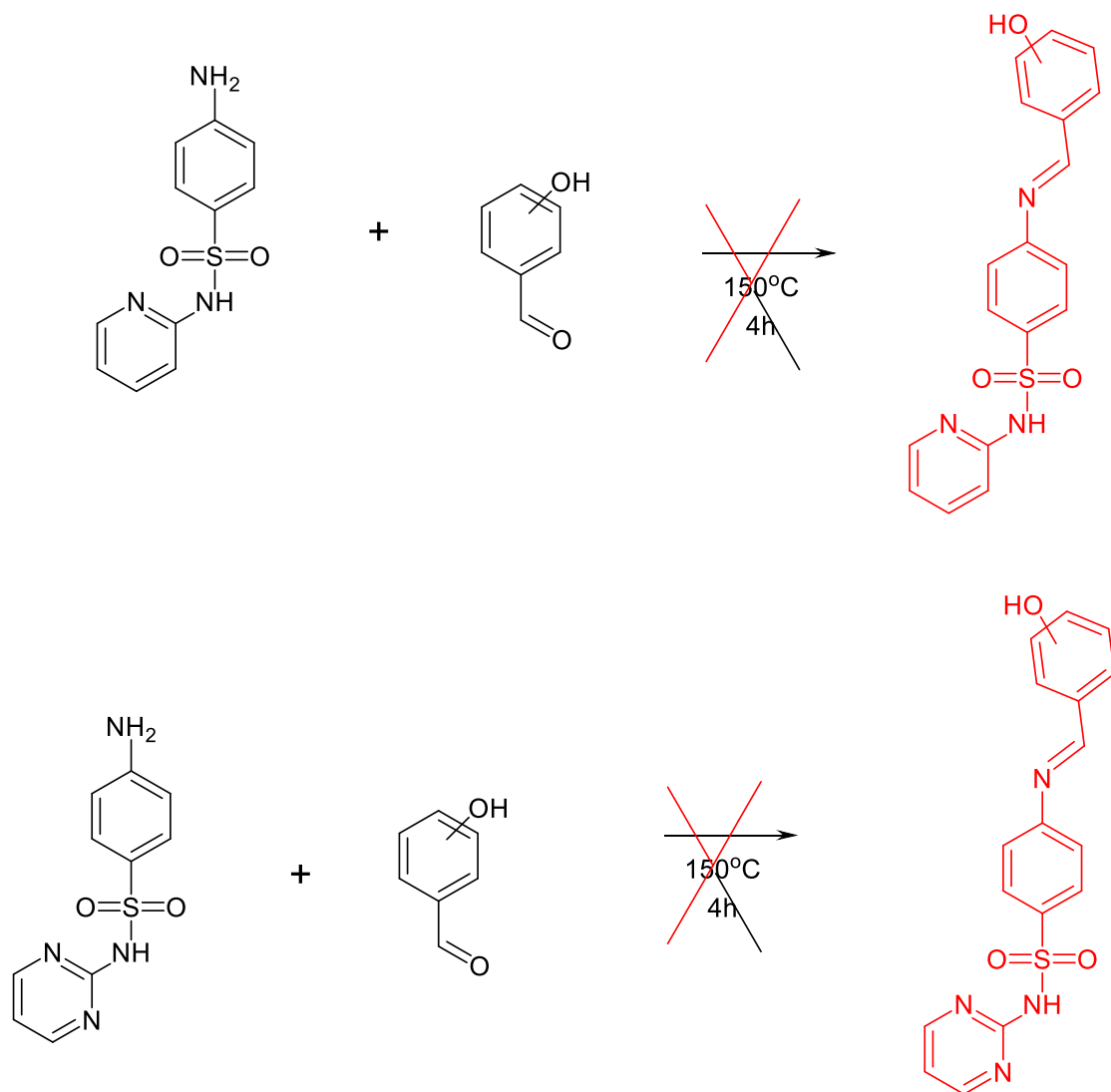
Синтез 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонамідуметодом №2. Після попередніх невдалих спроб ми вирішили синтезувати азометини з насадкою Діна-Старка. Синтез проводили за методикою, яка описана в експериментальній частині. Контролювали проходження реакції за допомогою ТШХ, за 24 годин кип'ятіння нової плями на ТШХ не з'явилося, в ПМР-спектрі ми спостерігали вихідні речовини і залишковий толуол. За ПМР-спектром було встановлено, що реакція не пройшла і в спектрі є тільки вихідні речовини (додаток 4).

Схема 3.4



Далі ми проводили синтез 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонаміду **методом №3**. Після попередніх невдалих спроб вирішили синтезувати азометини реакцією сплавлення вихідних речовин. Синтез проводили за методикою, яка описана в експериментальній частині. Контролювали проходження реакції за допомогою ПМР-спектра. У спектрі було 10% нашого продукту і вихідні речовини. Почистити цю суміш нам не вдалось (додаток 5).

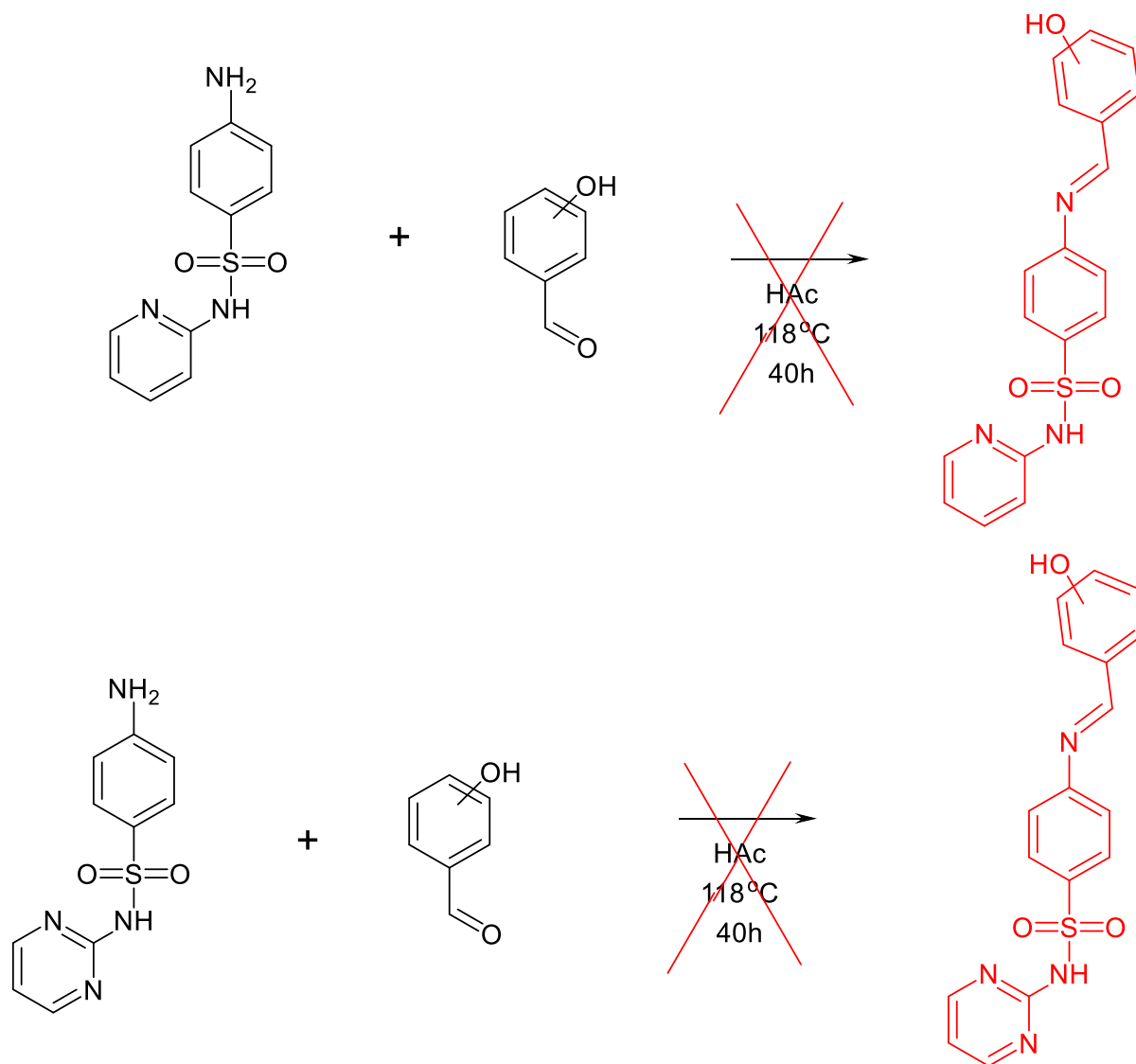
Схема 3.5



Синтез 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонаміду методом №4. Після попередніх невдалих спроб вирішили синтезувати азометини в крижаній оцтовій кислоті. Синтез проводили за методикою, яка описана в експериментальній частині. Контролювали проходження реакції методом ТШХ, за 24 годин кип'ятіння з'явилась неінтенсивна нова пляма на ТШХ, це свідчило про утворення нової сполуки. В ПМР-спектрі було 15-17% 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонаміду, вихідні речовини і залишкова оцтова кислота. Довести реакцію до кращої конверсії нам не вдалось. Почистити цю суміш ми не змогли (додаток 6).

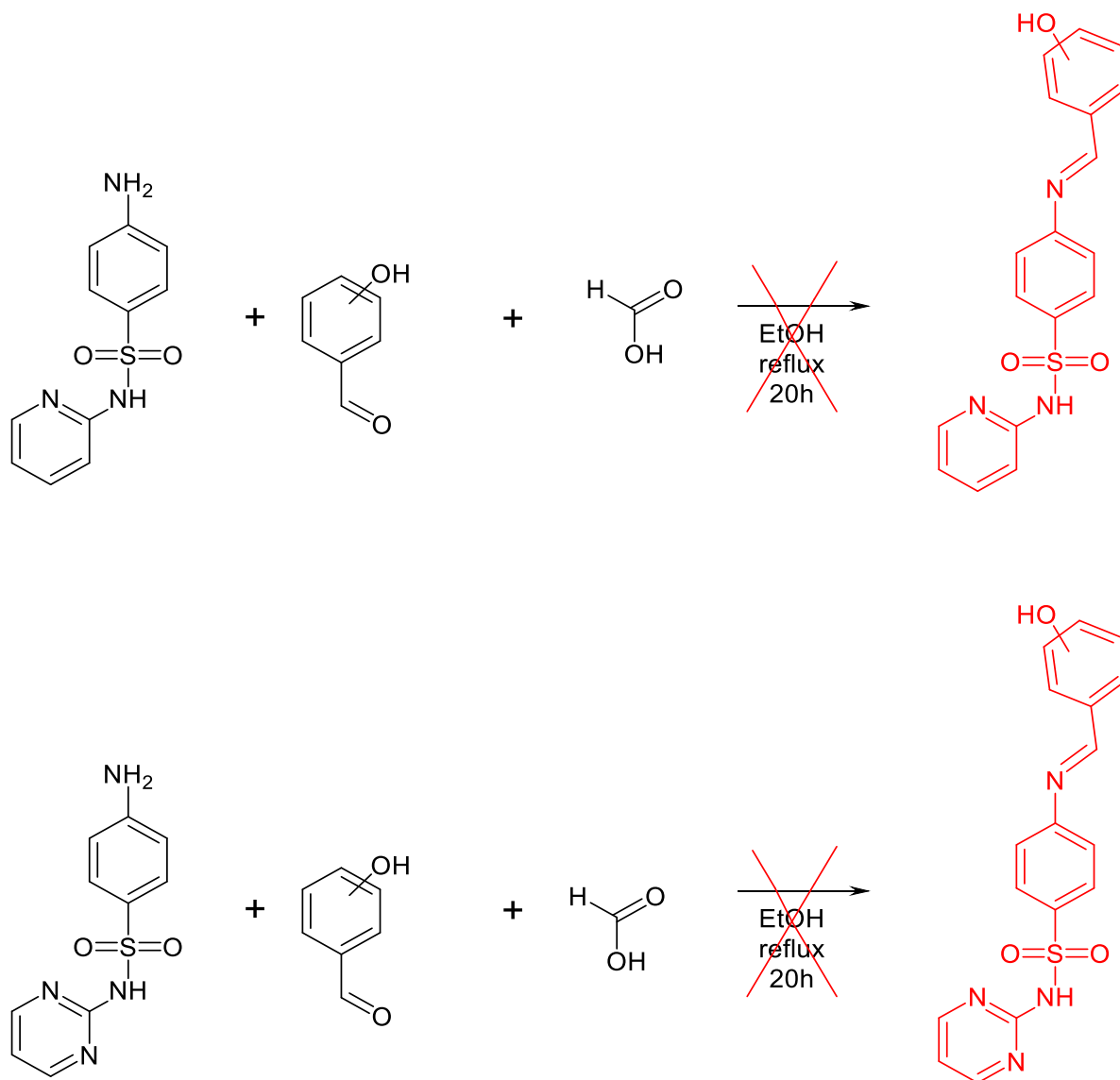
Схема

3.6



Далі ми проводили синтез 4-((3-гідроксибензиліден)аміно)-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонаміду **методом №5**, в етанолі з каталітичною кількістю мурашиної кислоти. Синтез проводили за методикою, яка описана в експериментальній частині. Контролювали проходження реакції методом ТШХ, - за 20 годин кип'ятіння нової плями на ТШХ не з'явилося, в ПМР-спектрі вихідні речовини. (додаток 7).

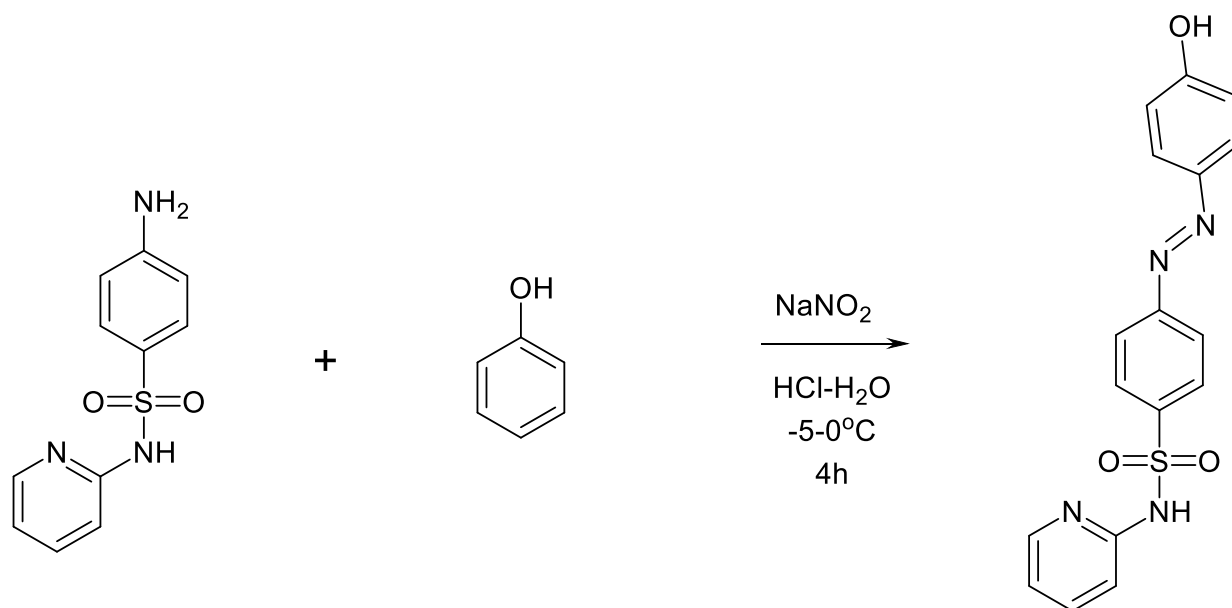
Схема 3.7



Синтез **4-((4-гідроксифеніл)діазеніл)-N-(піридин-2іл)бензолсульфонамід** проводили за методикою, яка описана в експериментальній частині. Процес реакції контролювали за допомогою ПМР-спектрів. Очистку речовини проводили промиванням осаду великою кількістю дистильованої води. Структуру синтезованої сполуки доведено методом ПМР-спектроскопії (додаток 8). Це помаранчеві кристали з $T_{пл.} = 94^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц DMSO) δ 6.7 (трип, 1H), 6.9 (д, 2H), 7.05 (д, 1H), 7.6 (трип, 1H), 7.8 (д,д, 4H), 7.9 (трип, 1H), 8.0 (д, 2H).

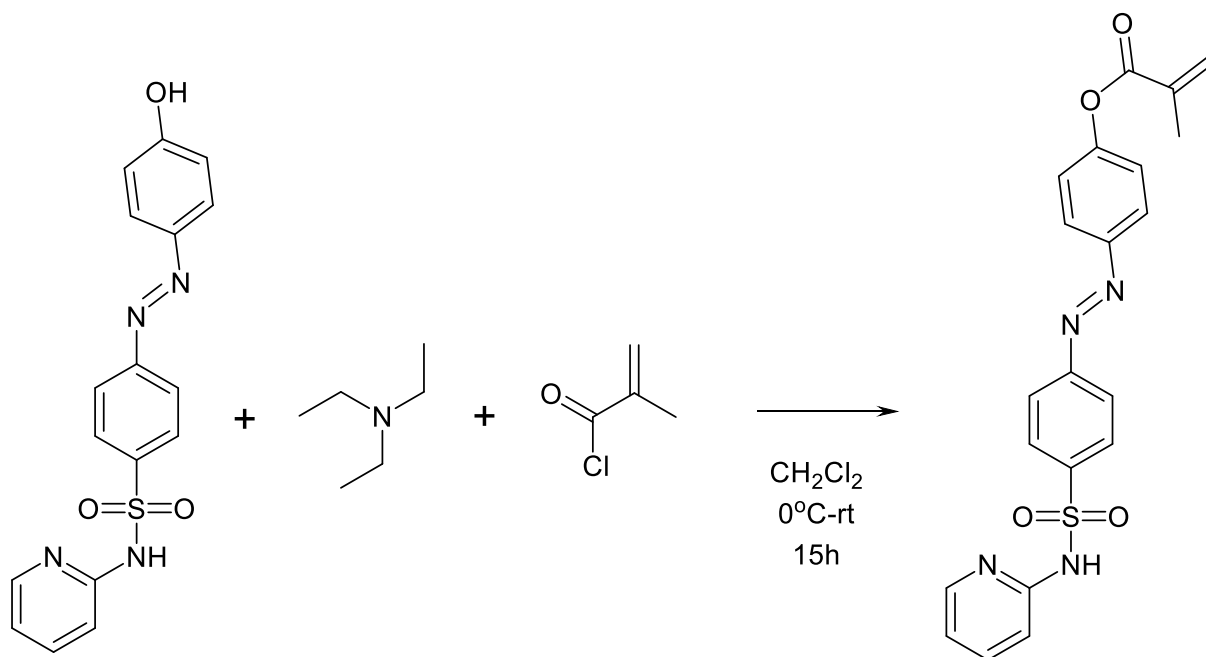
Схема 3.8



Наступним кроком було метакрилювання: синтез **4-(4-(N-(піридин-2-іл)сульфамойл)феніл)діазеніл)фенілметакрилату** проводили за стандартною методикою, яка описана в експериментальній частині. Процес реакції контролювали за допомогою методу ТШХ. Очистку метакрилового мономера проводили перекристалізацією з системи толуол-гексан. Структуру синтезованої сполуки доведено методом ПМР-спектроскопії (додаток 9). Це червоні кристали з $T_{пл.}=64^{\circ}\text{C}$.

¹H ЯМР (400 МГц DMSO) δ 2.02 (с, 3H), 5.93 (с, 1H), 6.33 (с, 1H), 6.8 (трип, 1H), 7.15 (д, 1H), 7.43 (д, 2H), 7.68 (трип, 1H), 8.00 (м, 8H).

Схема 3.9

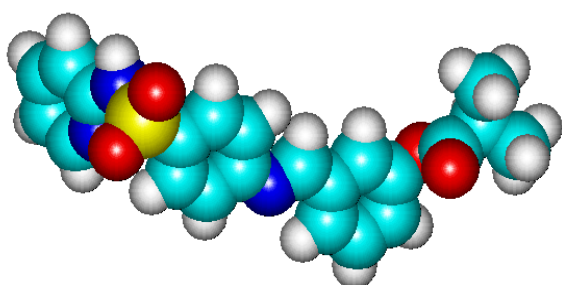


В підсумку, в даній роботі ми провели багато спроб синтезу азометинів з сульфонамідними фрагментом, переважна більшість з них були невдалими, а ті спроби синтезу в яких були отримані відповідні азометини ми не змогли почистити, щоб далі з ними ставити реакції ацилювання. Також ми провели вдалий синтез нової азосполуки, що доведено за ПМР-спектром, і успішно синтезували новий метакриловий мономер на основі нашої азосполуки, що також доведено за допомогою ПМР-спектроскопії.

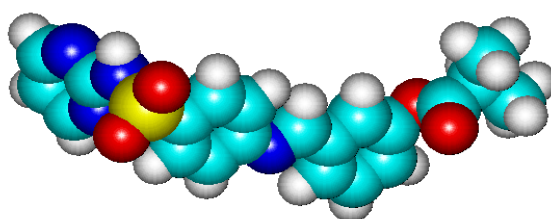
3.2 Оцінка нелінійно-оптичних властивостей нових сульфамідів

Для оцінки нелінійно-оптичних властивостей азометинів на основі сульфамідів з піридиновим та піримідиновим фрагментом (сульфapидину – п-ізомер - M₁ та м-ізомер - M₂ і сульфадіазину – п-ізомер – M₃ та м-ізомер – M₄) та азосполук на основі сульфамідів з піридиновим та піримідиновим

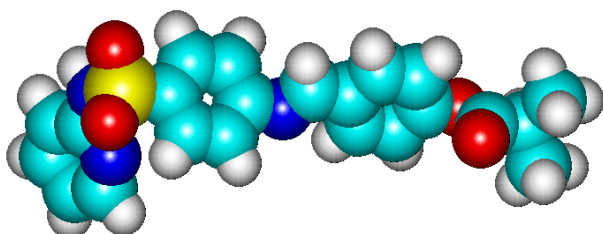
фрагментом (сульфапіридину – п-ізомер – M₅ і сульфадіазину – п-ізомер – M₆) було проведено квантово-хімічні розрахунки значень їх альфа поляризуємості, першої (бета) і другої (гамма) гіперполяризуємості напівемпіричним методом PM3. Як модель полімерної метакрилатної ланки замість метакрильних було обрано 2-метилпропіонільні похідні:



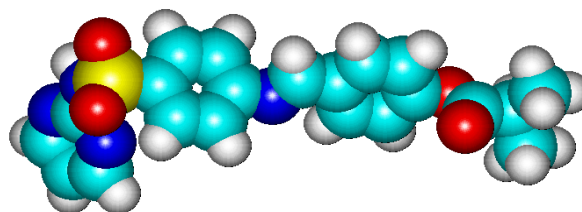
M1



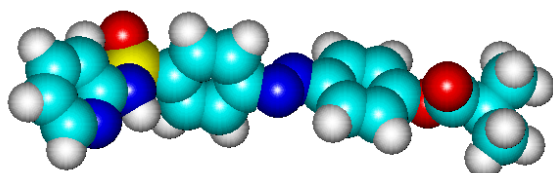
M3



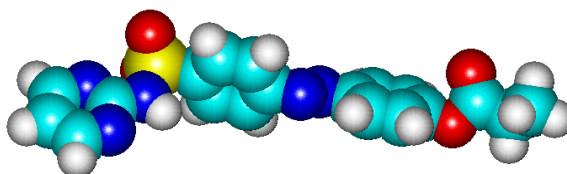
M2



M4



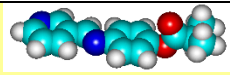
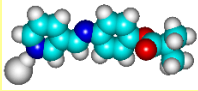

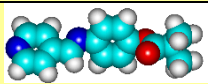
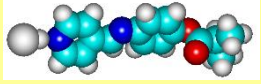
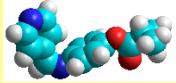
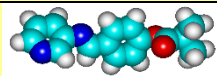
M5

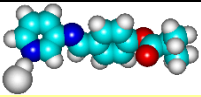

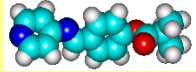
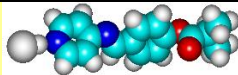

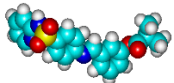
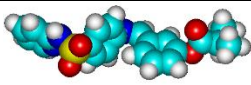
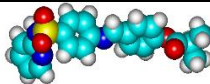
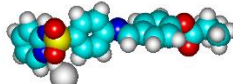
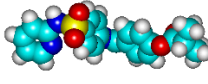
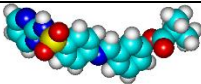
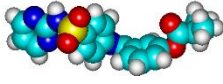


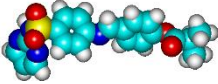
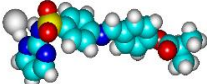
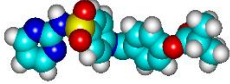
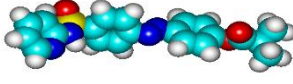
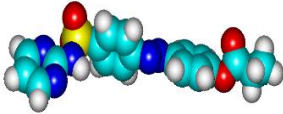
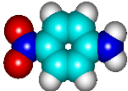
M6

Результати розрахунків наведено в таблиці 1. Для порівняння наведено розрахунки для азометинів на основі піридину, оскільки вони нами вивчалися в попередніх дослідженнях і відомої в нелінійній оптиці класичної сполуки - п-нітроаніліну.

Таблиця 1. Розрахункові значення (PM3) поляризуємості (альфа), першої (бета) і другої (гамма) гіперполяризуємості для піридин- та піримідинвмісних азометинів. (Жовтим кольором наведено розрахунки з попередніх досліджень)

№	Шифр Сполуки (ізомер)	Ізомер	Дипольний момент, D	Поляризуємість, ESU		
			μ	isotropic $\alpha_0, *10^{-22}$	$\beta_{\text{TOT}},$ $*10^{-30}$	$\gamma *10^{-35}$
1	m-PyrCH=N E-		2.78	0.63	0.36	5.82
2	m-PyrCH=N E- HCl		6.30	0.69	4.91	6.72
3	m-PyrCH=N Z-		2.76	0.62	1.62	1.65
4	p-PyrCH=N E-		3.46	0.63	1.17	4.28
5	p-PyrCH=N E- HCl		8.13	0.69	7.78	6.96
6	p-PyrCH=N Z-		1.45	0.62	2.08	1.50
7	m-PyrN=CH E-		3.13	0.63	6.33	4.4

8	m-PyrN=CH E- HCl		6.77	0.68	10.48	5.64
9	m-PyrN=CH Z-		3.76	0.62	1.40	1.55
10	p-PyrN=CH E-		3.7	0.63	7.31	4.33
11	p-PyrN=CH E- HCl		7.85	0.68	12.73	5.46
12	p-PyrN=CH Z-		3.54	0.62	2.16	1.62
13	m-PyrN=CH E-		6.58	0.90	9.91	7.96
14	m-PyrN=CH Z-		4.55	0.89	7.76	3.4
15	p-PyrN=CH E-		6.04	0.90	13.2	7.19
16	p-PyrN=CH E- HCl		6.34	0.95	15.69	7.42
17	p-PyrN=CH Z-		2.79	0.89	7.24	3.26
18	m- PyrimN=CH E-		6.85	0.89	10.91	7.97
19	m- PyrimN=CH Z-		6.20	0.88	7.36	2.86

20	p- PyrimN=CH E-		6.5	0.89	14.14	5.78
21	p-Pyrim N=CH E- HCl		8.56	0.94	15.23	6.20
22	p-Pyrim N=CH Z-		4.33	0.88	7.87	3.19
23	p-PyrN=N E-		5.65	0.89	17.3	6.63
24	p-PyrimN=N E-		6.52	0.88	17.8	7.42
25	NO ₂ -Phe-NH ₂		6.64	0.28	6.59	1.00

Аналізуючи дані розрахунків можна сказати, що:

1. Значення повного статичного **дипольного моменту** основного стану μ завжди більші для E- ізомерів, ніж для Z- ізомерів (крім одного виключення – сполука 9). Дипольний момент дещо більший для азометинів на основі п-гідроксибензальдегіду, ніж на основі п-амінофенолу та більший для п-ізомерів, ніж для м-ізомерів. Значно більші його значення (6,04-6,85 D) для всіх E-ізомерів азометинів на основі сульфамідів, а найбільші у протонуваних форм останніх.

2. **Ізотропна поляризуємість α** приблизно однакова для всіх азометинів на основі піридину ($0,62-0,63 \cdot 10^{-22}$ ESU) і сягає ($0,68-0,69 \cdot 10^{-22}$ ESU) у протонуваних форм та ($0,88-0,90 \cdot 10^{-22}$ ESU) для азометинів на основі сульфамідів, а найбільші значення у протонуваних форм останніх - ($0,94-0,95 \cdot 10^{-22}$ ESU).

3. Значення загальної статичної **першої гіперполяризуємості β** більші майже в 5 разів для азометинів на основі п-гідроксибензальдегіду, ніж на основі п-амінофенолу та більші для п-ізомерів, ніж для м-ізомерів. Найбільші значення першої гіперполяризуємості β у азосполук на основі сульфамідів, у азометинів на основі п-амінофенолу, E-Z ізомеризація призводить до збільшення першої гіперполяризуємості β більше, ніж у два рази. У всіх інших азометинів, в тому числі на основі сульфамідів – до зменшення її значення. Протонування завжди збільшує першу гіперполяризуємість сполуки. п-ізомери азометинів та азосполук на основі сульфамідів мають найбільшу першу гіперполяризуємість β - вона в 2-7 разів більша ніж для інших азометинів! Вона складає $13-17 \cdot 10^{-30}$ ESU, що в 100 разів більше ніж у стандарта - сечовини ($0,14 \cdot 10^{-30}$ ESU) або в 2 рази більше ніж у п-нітроаніліну ($6,6 \cdot 10^{-30}$ ESU), одержану за тих самих умов.

4. Середня **друга гіперполяризуємість γ** для всіх азометинів дещо менша для п-ізомерів, ніж для відповідних м-ізомерів. Протонування завжди збільшує другу гіперполяризуємість сполуки. E-Z ізомеризація призводить до зменшення другої гіперполяризуємості γ у два – три рази. М-ізомери азометинів на основі сульфамідів мають другу гіперполяризуємість майже $8 \cdot 10^{-35}$ ESU, що в 2,5 рази більше ніж у метиленового блакитного ($3,2 \cdot 10^{-35}$ ESU) [32], або в 114 разів більше ніж у сечовини ($0,07 \cdot 10^{-35}$ ESU).

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано літературу про методи синтезу азометинів і азосполук з сульфонамідними фрагментами та наведено методи і схеми синтезу цих сполук. Також проаналізовано літературу про синтез метакрилових мономерів з сульфонамідним фрагментом та про їх полімеризацію і кополімеризацію. Наведено методи і схеми синтезу відповідних сполук
2. Синтезовано вихідні сульфонаміди на основі піримідин-2-аміну і піридин-2-аміну. Їх будову доведено методом ПМР-спектроскопії.
3. Проведено 30 спроб синтезу азометинів на основі 4-аміно-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонамід і 4-аміно-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонамід за різними методиками. Синтезовано нову діазосполуку і відповідний метакриловий мономер. Їх будову доведено методом ПМР-спектроскопії.
4. За допомогою квантово-хімічних розрахунків показано, що м-ізомери азометинів є більш перспективними для нелінійної оптики третього порядку, ніж відповідні п-ізомери.
5. П-ізомери азометинів та азосполук на основі сульфамідів мають першу гіперполяризуємість β на два порядки більшу, ніж стандарт і тому є перспективними для використання в нелінійній оптиці другого порядку та дизайну нових, високоефективних нелінійних оптичних органічних полімерів та полімерних композитів.
6. Найбільш перспективними для нелінійної оптики другого порядку виявилися саме азосполуки на основі сульфамідів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Zahid H. Chohan, Hazoor A. Shad, and Claudiu T. Supuran. Synthesis, characterization and biological studies of sulfonamide Schiff's bases and some of their metal derivatives. 2011. P.58.
2. Aurora Reiss, Nicoleta Cioateră, Aurelian Dobrit, Mihaela Rotaru, Alice Carla Carabet, Filippo Parisi, Anca Gănescu, Irina Dăbuleanu, Cezar Ionut, Spînu and Petre Rotaru. Bioactive Co (II), Ni (II), and Cu (II) Complexes Containing a Tridentate Sulfathiazole-Based (ONN) Schiff Base. 2021. P.16.
3. Rehab M. I. Elsamra, Mamdouh S. Masoud & Ahmed M. Ramadan. Designing metal chelates of halogenated sulfonamide Schiff bases as potent nonplatinum anticancer drugs using spectroscopic, molecular docking and biological studies. 2022. P.11
4. Bei Lin (James) Mok. The Synthesis of Functionalised Sulfonamides. 2008. P.35.
5. Selvakumar Dineshkumar, Ganesamoorthy Thirunarayanan. Bio-potent sulfonamides. 2019. P.4386.
6. Thomas Q. Davies, Michael J. Tilby, David Skolc, Adrian Hall, and Michael C. Willis. Primary Sulfonamide Synthesis Using the Sulfinylamine Reagent N-Sulfinyl-O-(tert-butyl) hydroxylamine, t-BuONSO. 2020. P.3.
7. Aneta KOŁACZEK, Iwona FUSIARZ, Justyna ŁAWECKA, Danuta BRANOWSKA. Biological activity and synthesis of sulfonamide derivatives: a brief review. 2014. P.620.
8. Abdul-Malek S. Altamimi, Ahmed M. Alafeefy, Agnese Balode, Igor Vozny, Aleksandrs Pustenko, Mohey Eldin El Shikh, Fatmah A. S. Alasmary, Sherif A. Abdel-Gawad & Raivis Žalubovskis. Symmetric molecules with 1,4-triazole moieties as potent inhibitors of tumour-associated lactate dehydrogenase-A. 2014. P.148.

9. Lei Lu, Juan Ma, Panpan Qu, and Feng Li. Effective Recognition of Different Types of Amino Groups: From Aminobenzenesulfonamides to Amino-(N-alkyl) benzenesulfonamides via Iridium-Catalyzed N-Alkylation with Alcohols. 2015. P.3.
10. Asad Hamad, Mohsin Abbas Khan, Irshad Ahmad, Ruqaiya Khalil, Muhammad Khalid, Urva Abbas, Rahat Azhar, Jalal Uddin, Gaber El-Saber Batiha, Ajmal Khan, Zahid Shafiq, Ahmed Al-Harrasi. Bio-oriented synthesis of new sulphadiazine derivatives for urease inhibition and their pharmacokinetic analysis. 2021. P.12.
11. Mahmood M. Fahad, Mohammed G.A. Alkhuzaiea Shahad F. Alib. Recent advances in sulfadiazine's preparation, reactions and biological applications. 2021. P.383.
12. Abd. El- Wahab , Abd. El-Fattah, M. El-alfy. Synthesis and characterisation of sulphonamide (Schiff base) ligand and its copper metal complex and their efficiency in polyurethane varnish as flame retardant and antimicrobial surface coating additives. 2020. P.20.
13. Hossein Pasha Ebrahimi, Jabbar S. Hadi, Abdulelah A. Almayah, Zeinab Bolandnazar, Ali G. Swadi, Amirpasha Ebrahimi. Metal-based biologically active azoles and β -lactams derived from sulfa drugs. 2016. P.17.
14. Ali Athar, Azim Khan Khattak, Wajeha Batool, Farman Ullah, Zia ul Haq, Malik Aman Ullah, Jahazeb Khuram and Fawad Ahmed. Transition Metal Complexes of Sulfonamide Based Schiff Bases: Preparation Characterization and Antibacterial Activity. 2016. P.945.
15. Martin Krátký, Magdaléna Dzurková, Jiří Janoušek, Klára Konečná, František Trejtnar, Jiřina Stolaříková and Jarmila Vinšová. Sulfadiazine Salicylaldehyde-Based Schiff Bases: Synthesis, Antimicrobial Activity and Cytotoxicity. 2017. P.9.
16. Brady Hall. Synthesis, Characterization, and Polymerization of Sulfonamide Based Bifunctional Monomers. 2016. P.40-44.

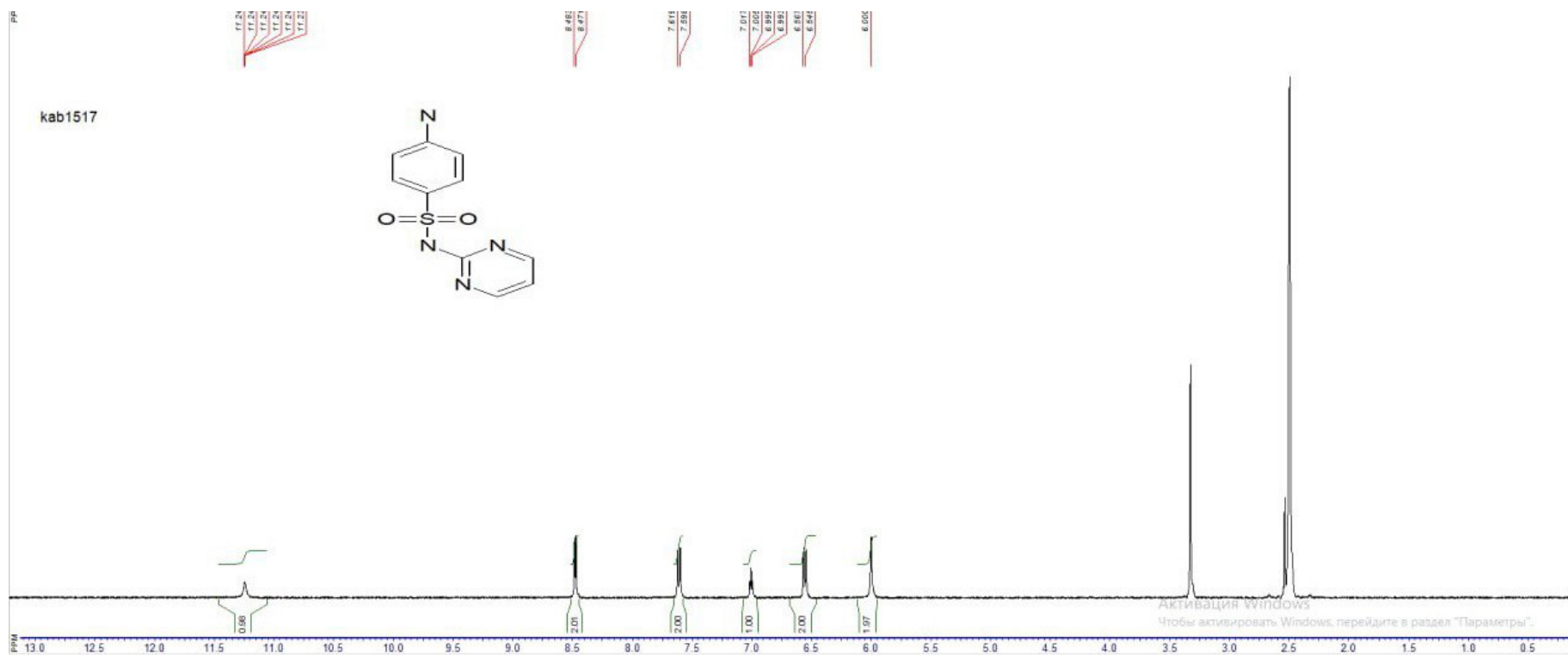
17. Edgar Molle, Hatice Mutlu, and Patrick Theato. Synthesis and Post-Polymerization Modification of Poly(N-(4-Vinylphenyl) Sulfonamide). 2021. P.4.
18. Eric Scholar. Sulfadiazine. 2007. P.4.
19. Áurea Donizete Lanchote Borges, Gino Del Ponte, Alberto Federman Neto e Ivone Carvalho. SÍNTESE DE SULFADIAZINA E SULFADIAZINA DE PRATA EM ESCALA SEMI-MICRO: PRÁTICA EXPERIMENTAL EM SÍNTESE DE FÁRMACOS. 2005. P.727-731.
20. Geneviève Choquet-Kastylevsky, Thierry Vial and Jacques Descotes. Allergic Adverse Reactions to Sulfonamides. 2002. P.19.
21. Mehmet Pişkin, Erdal Canpolat, Ö. Faruk Öztürk. The new zinc phthalocyanine having high singlet oxygen quantum yield substituted with new benzenesulfonamide derivative groups containing schiff base. 2019.P.4-7.
22. Furat Latif Yahya, Farah Ali Dawood and Rehab Kadhim Raheem Al-shemary. Synthesis and Applications of Schiff Bases from Some Sulfa Drugs and Their Metal Complexes: Review. 2022. P.18.
23. Ralf Schirmacher, Michael Weber, Alexander Schmitz, Chyng-Yann Shiue, Abass A. Alavi, Peter Feilen, Stefan Schneider, Peter Kann and Frank Rosch. Radiosynthesis of 1-(4-(2-[18F] fluoroethoxy)benzenesulfonyl)-3-butyl urea: a potential b-cell imaging agent. 2002. P.764.
24. J. J. P. Stewart, J. Comp. Chem. 10, 209 (1989).
25. H.A. Kurtz. Semiempirical calculation of the hyperpolarizabilities of polyenes. Intern. J. Quant. Chem. 24 (1990) 791–798.
26. H.A. Kurtz, J.J.P. Stewart, K.M. Dieter. Calculation of the nonlinear optical properties of molecules. J. Comput. Chem. 11 (1990) 82–87.
27. Frisch, M.J., Trucks, G.W, Schlegel, H.B., et al., Gaussian 09, Revision A 11.4, Gaussian Inc., Pittsburgh PA., (2009).
28. Frisch, A., Nielson, A.B. and Holder, A.J., GaussView Users Manual, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, (2000).

29. D.A. Kleinman. Nonlinear Dielectric Polarization in Optical Media. *Phys. Rev.* 126 (1962) 1977–1979.
30. Abraham, J.P., Sajan, D., Hubert, Joe I.H. and Jayakumar, V.S., Molecular structure, spectroscopic studies and first-order molecular hyperpolarizabilities of p-amino acetanilide, *Spectrochimica Acta Part A*, 71, 2, 355-367, (2008).
31. Karamanis, P, Pouchan, C. and Maroulis, G., Structure, stability, dipole polarizability and differential polarizability in small gallium arsenide clusters from all-electron ab initio and density-functional-theory calculations, *Physical Review A*, 77, 013201-013208, (2008).
32. W. Leupacher, A.Penzkofer. Third-Order Nonlinear Susceptibilities of Dye Solutions Determined by Third-Harmonic Generation. *Appl. Phys. B: Lasers Opt.* 36 (1985) 25–31.

ДОДАТКИ

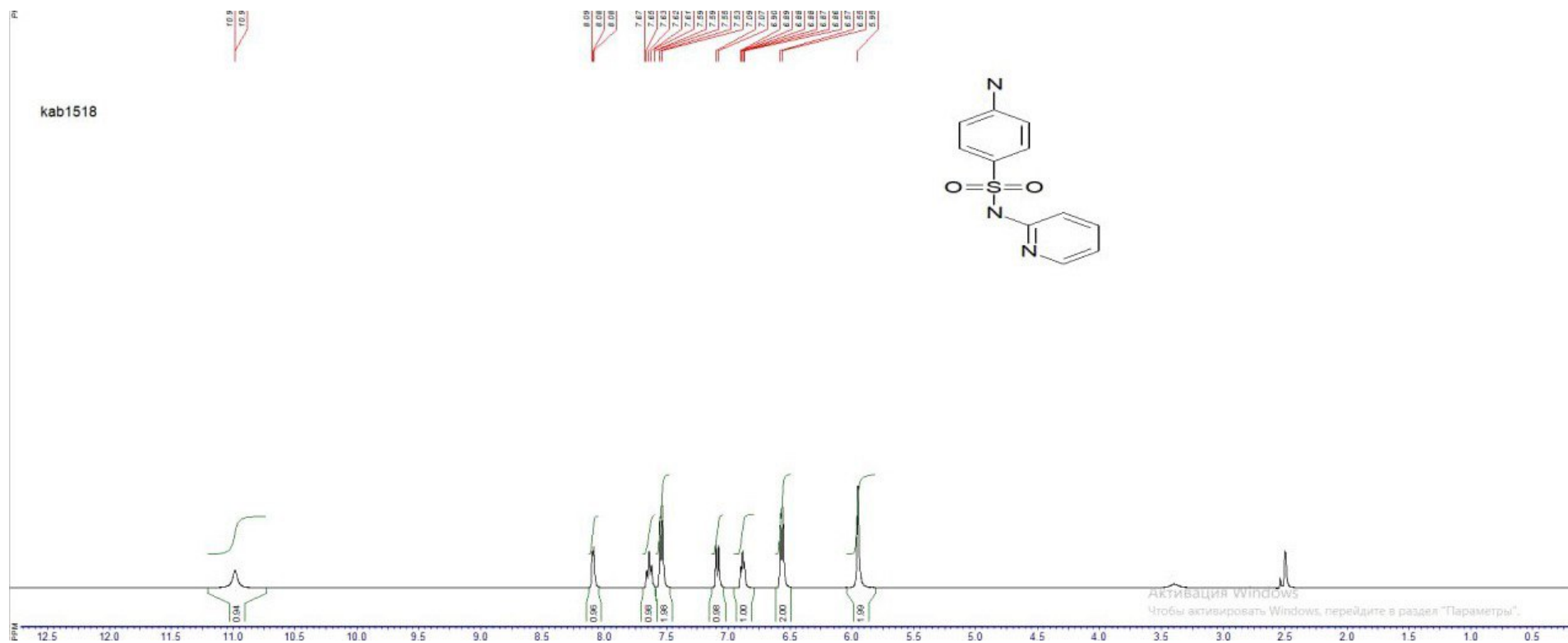
Додаток 1

ПМР-спектр 4-аміно-N-(піримідин-2-іл)бензолсульфонаміду



Додаток 2

ПМР-спектр 4-аміно-N-(піридин-2-іл)бензолсульфонамід

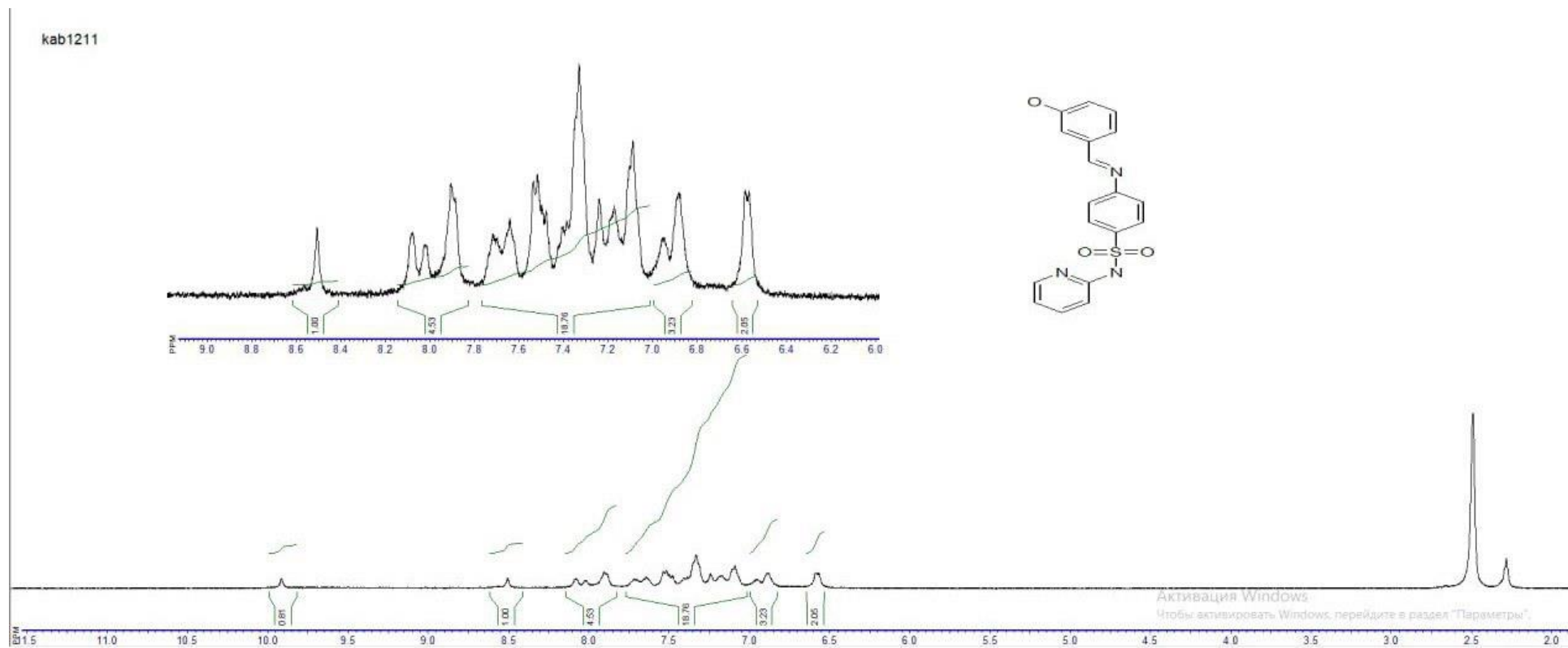


Додаток 3

ПМР-спектр продуктів реакції проведеної методом №1

Додаток 4

ПМР-спектр продуктів реакції проведеної методом №2

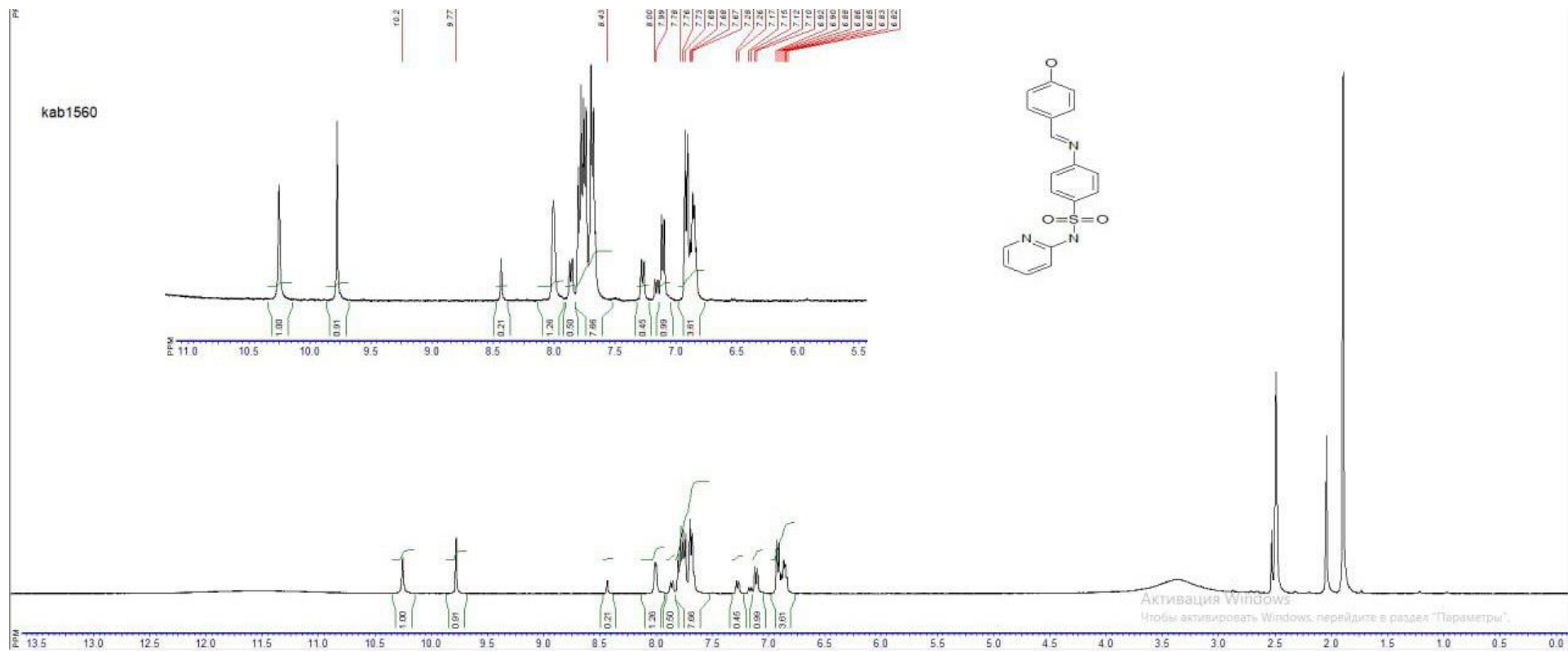


Додаток 5

ПМР-спектр продуктів реакції проведеної методом №3

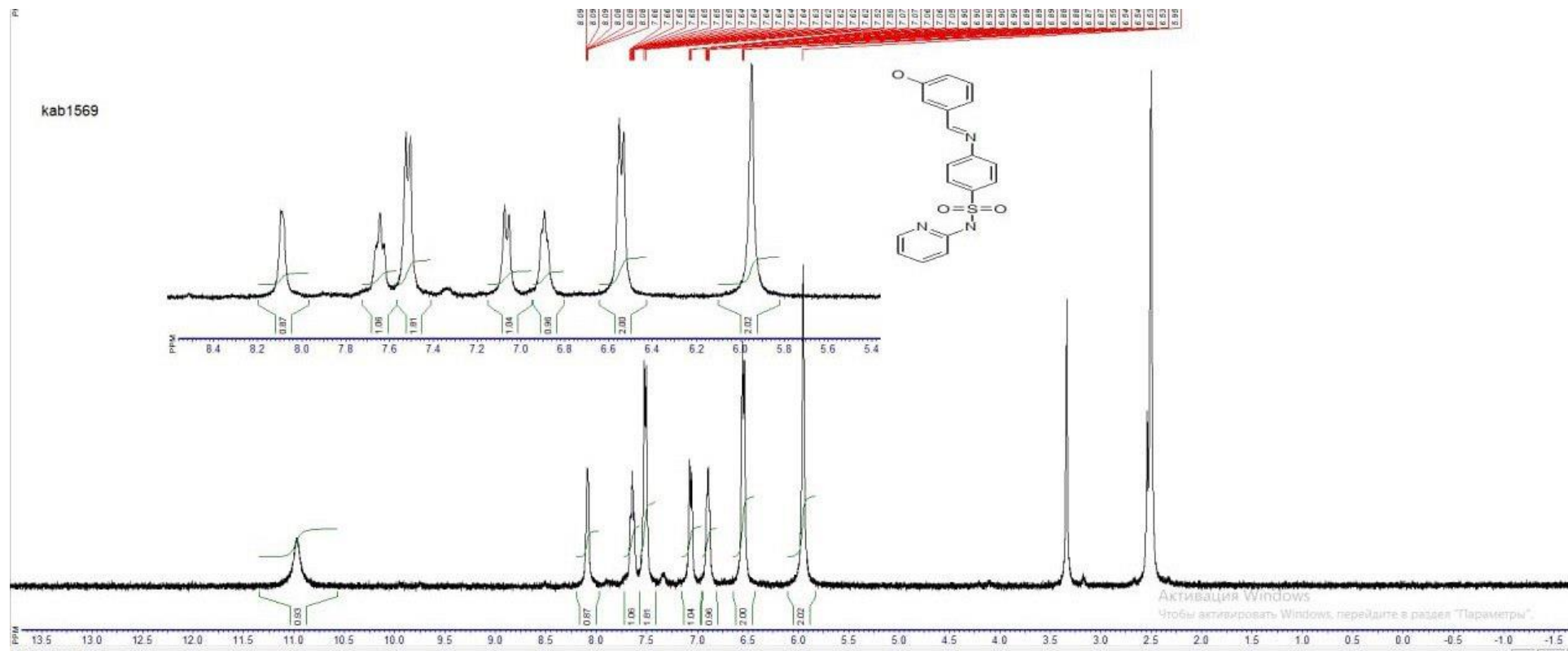
Додаток 6

ПМР-спектр продуктів реакції проведеної методом №4



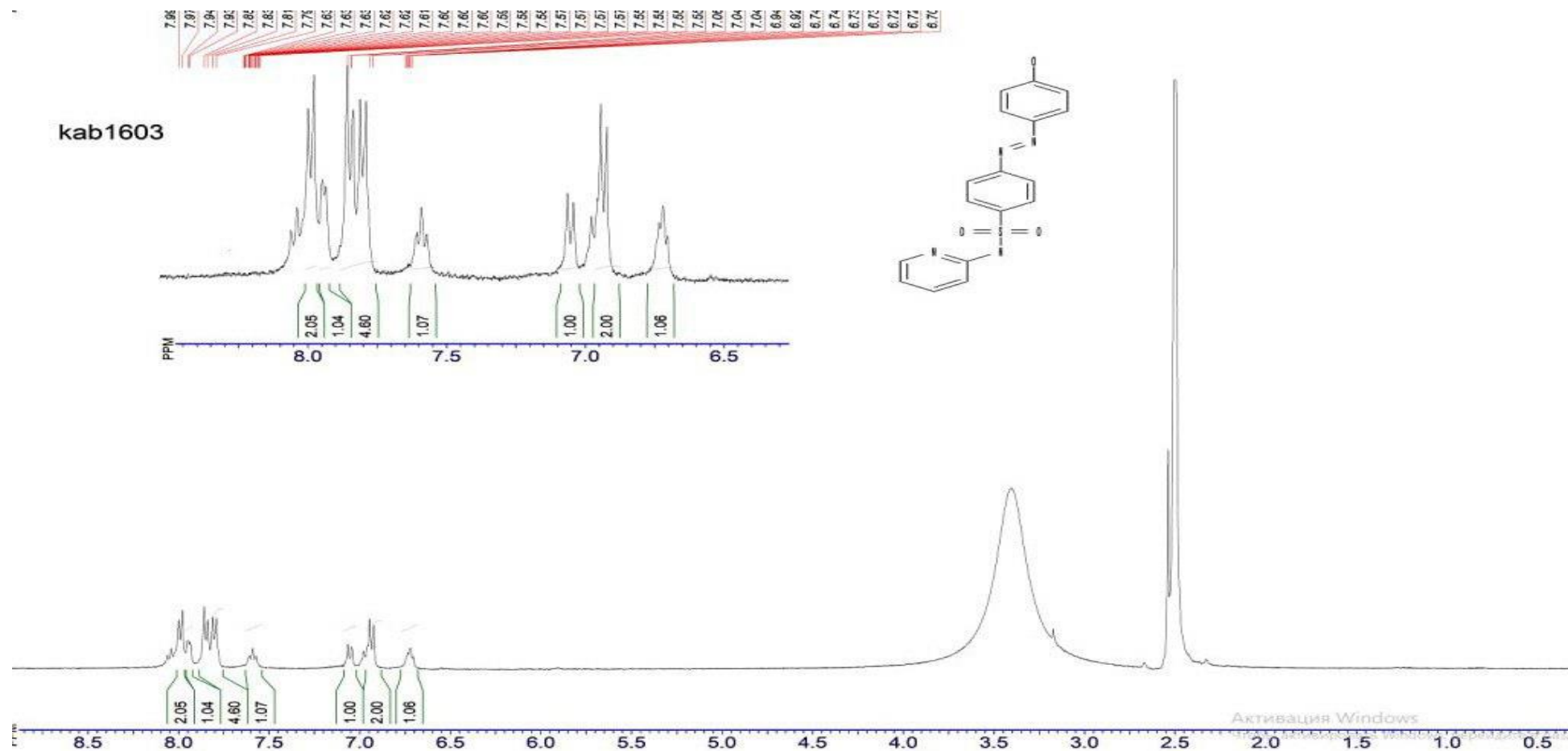
Додаток 7

ПМР-спектр продуктів реакції проведеної методом №5



Додаток 8

ПМР-спектр 4-((4-гідроксифеніл)діазеніл)-N-(піридин-2іл)бензолсульфонаміду



Додаток 9

ПМР-спектр (4-(N-(піридин-2-іл)сульфамоїл)феніл)діазеніл)фенілметакрилату

