

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

ДЕМИДЧУК
Богдан Андрійович

УДК 547.288:547.738+547.77+547.78+547.79+547.87+547.89

**НОВІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ХЛОРОВМІСНИХ
ЕНАМІДІВ ТА 2-АЗА-1,3-ДІЄНІВ У ПОХІДНІ
АЗОТИСТИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ**

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
ДРАЧ Борис Сергійович,
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
завідувач відділу хімії біоактивних
азотовмісних гетероциклічних основ

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, провідний науковий співробітник
Бойко Вячеслав Іванович,
Інститут органічної хімії НАН України,
провідний науковий співробітник
відділу хімії фосфоранів

кандидат хімічних наук
Хиля Ольга Володимирівна,
Київський національний університет
імені Тараса Шевченка,
асистент кафедри органічної хімії

Захист дисертації відбудеться 22 жовтня 2009 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.217.01 в Інституті органічної хімії НАН України за адресою 02660, Київ-94, вул. Мурманська, 5, факс (044) 573-26-43.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Інституту органічної хімії НАН України.

Автореферат розісланий 4 вересня 2009р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д.26.217.01
доктор хімічних наук, професор

Вовк М. В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Дослідження поліцентрових ненасичених систем, придатних для своєрідних циклізацій, – перспективний напрям тонкого органічного синтезу, який інтенсивно розвивається у багатьох наукових центрах усього світу. Саме до таких субстратів відносяться і споріднені хлоровмісні енамідни та 2-аза-1,3-дієни, котрі легко одержуються із доступних продуктів приєднання амідів карбонових кислот до хлоралю. Хоча циклізації на їх основі вивчені ще зовсім мало, можна сподіватись на те, що подальше дослідження ролі цих ключових сполук в синтетичному апараті азагетероциклів буде сприяти успішним пошукам нових пестицидів, рістрегуляторів рослин, медпрепаратів та інших корисних для практики субстанцій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота виконувалась у рамках бюджетних тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України 2004-2009рр. “Розробка зручних синтезів функціональних похідних азолів та азинів, перспективних для пошуку ефективних біорегуляторів” (тема ЦНП 24-02, № держреєстрації 0102U005403) та “Розробка оригінальних синтезів функціональних похідних азагетероциклів – потенційних біорегуляторів” (тема 2.1.10.11-05, № держреєстрації 0105U001580). До того ж дисертаційне дослідження підтримано грантом № 3017(R) Українського науково-технологічного центру.

Мета і завдання дослідження. Основна мета роботи полягала у дослідженні таких препаративних перетворень хлоровмісних енамідів та 2-аза-1,3-дієнів, які б приводили до нових типів функціоналізованих азагетероциклів. Для досягнення цієї мети треба було розв'язати три завдання:

- 1) дослідити гетероциклізації продуктів приєднання S- і N-нуклеофілів до дихлорозаміщених енамідів;
- 2) знайти нові циклізації на основі трихлорозаміщених 2-аза-1,3-дієнів;
- 3) дослідити циклоконденсації тетрахлорозаміщених 2-аза-1,3-дієнів з аміноазолами амідинового типу.

Об'єкт дослідження – хлоровмісні енамідни та 2-аза-1,3-дієни.

Предмет дослідження – нові функціоналізовані похідні азагетероциклів, отримані на основі хлоровмісних енамідів та 2-аза-1,3-дієнів.

Методи дослідження – хімічний синтез, ІЧ та ЯМР спектроскопія (доказ структури синтезованих сполук), мас-спектрометрія (визначення молекулярного йону деяких сполук), рентгеноструктурне дослідження (однозначне встановлення будови чотирьох складних сполук).

Наукова новизна одержаних результатів. Показано, що продукти приєднання меркаптанів, тіофенолів та естерів меркаптооцтової кислоти до хлоровмісних енамідів легко взаємодіють з реагентом Лоусона і дають такі похідні 4-меркапто-1,3-тіазолу, котрі важко, або неможливо одержати іншими способами.

Знайдено, що продукти приєднання до енамідів типу $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHNHCOR}$ бензамідину або ацетамідину по-різному циклізуються при дії метилату натрію. У першому випадку утворюються 4,6-діарил-2-метоксиметил-*s*-триазини, а у другому – нові похідні 1,3-оксазолу.

Встановлено, що продукти приєднання до хлоровмісних енамідів аміаку в результаті послідовної обробки спочатку арилізотіоціанатами, а потім реагентом Лоусона перетворюються у невідомі раніше похідні 3а,6а-дигідро[1,3]тіазоло-[4,5-*d*][1,3]тіазолу, будову яких надійно доведено за допомогою методик NOESY, НМҚС та НМВС спектроскопії гетероядерного магнітного резонансу.

З'ясовано, що трихлорозаміщені 2-аза-1,3-дієни – $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHN}=\text{CClR}$ – спрямовано взаємодіють з гідразин-гідратом з утворенням 3-арил-5-дихлорометил-4,5-дигідро-1,2,4-триазолів.

Показано, що тетрахлорозаміщені 2-аза-1,3-дієни загальної формули $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CClN}=\text{CClR}$ в результаті послідовної обробки фенілгідрaziном, морфоліном та соляною кислотою дають 1-арил-1,2,4-триазол-5-карбальдегіди.

Знайдено, що напрямок циклоконденсацій вказаних вище електрофільних субстратів з амінозолами суттєво залежить від здатності первинної аміногрупи азолів атакувати центр C^1 2-аза-1,3-дієнної системи. Особливий інтерес представляє введення в ці конденсації 2-(амінометил)бензімідазолу, 2-(2-аміноетил)бензімідазолу та 2-(3-амінопропіл)бензімідазолу, які містять високоосновну слабо екрановану первинну аміногрупу і тому здатні швидко взаємодіяти з центром C^1 хлоровмісних 2-аза-1,3-дієнів, що в подальшому забезпечує прототропію і регіоселективне анелювання до бензімідазольної системи 7-, 8- і 9-членних азагетероциклів. Будову їх однозначно встановлено рентгеноструктурними дослідженнями.

Таким чином, сфера застосування споріднених хлоровмісних енамідів і 2-аза-1,3-дієнів в синтезах гетероциклічних сполук виявилась значно ширшою, ніж це вважалось раніше. На їх основі вдалося одержати не тільки нові похідні 5- та 6-членних азагетероциклів, але й 7-, 8- і 9-членні гетероциклічні системи.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці зручних препаративних способів синтезу ряду нових функціональних похідних оксазолу, тіазолу, 1*H*-1,2,4-триазолу, 3а,6а-дигідротіазоло[4,5-*d*]тіазолу, 1,3,5-триазину, піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину, 4,5-дигідро-1*H*-[1,3,5]триазепіно[1,7-*a*][1,3]бензімідазолу та інших конденсованих систем. Серед цих сполук варто вести пошук різноманітних біорегуляторів.

Особистий внесок здобувача. Препаративна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблено особисто дисертантом, а рентгеноструктурні дослідження чотирьох нових сполук виконано разом з докт. хім. наук О. М. Чернегою та канд. хім. наук Е. Б. Русановим.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на XX та XXI Українських конференціях з органічної хімії (Одеса, 2004р.; Чернігів, 2007р.), Міжнародних конференціях з хімії азотовмісних гетероциклів (Москва 2006р.; Харків 2006р.), II та III Всеукраїнських конференціях "Домбровські хімічні читання" (Чернівці, 2005р.; Тернопіль, 2007р.).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 19 праць, з них 9 статей у провідних фахових журналах та 10 тез наукових доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків та списку використаних джерел, який включає 184 найменування.

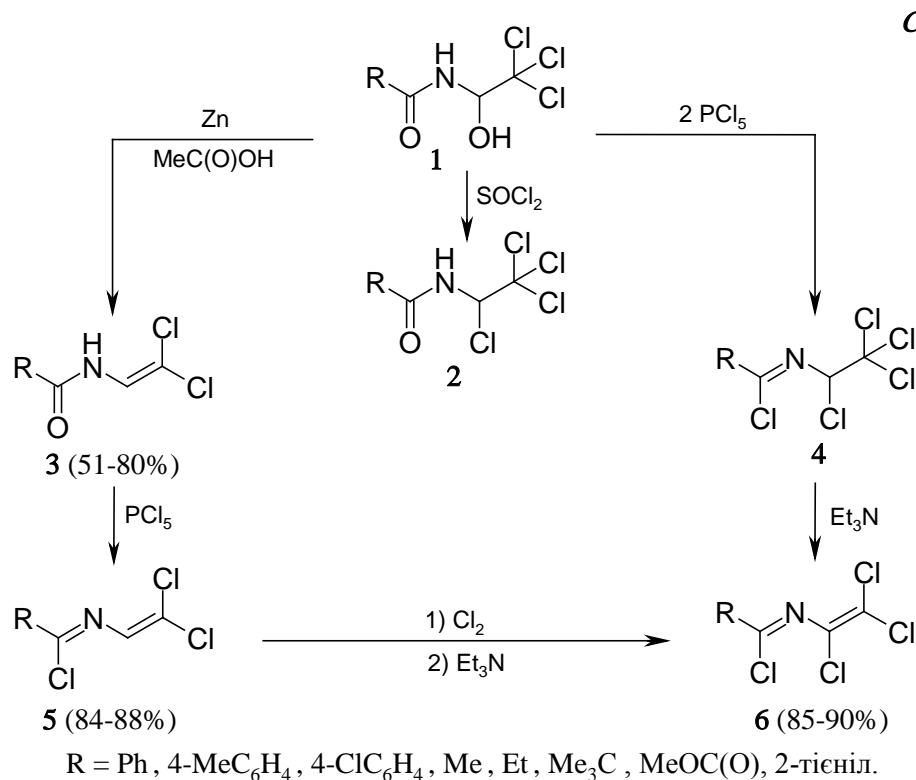
У першому розділі зроблено огляд літератури щодо гетероциклізацій на основі продуктів одно- та двостадійних перетворень хлоральамідів. Наступні два розділи присвячено розгляду власних експериментальних досліджень нових напрямків застосування для гетероциклізацій споріднених хлоровмісних енамідів та 2-аза-1,3-дієнів, котрі легко одержуються з хлоральамідів.

Дисертаційна робота викладена на 138 сторінках машинопису і містить 36 таблиць, 26 схем і 11 рисунків.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

Хлоральаміди (**1**) та численні їх електрофільні похідні (**2-6**) вже знайшли значне застосування в синтетичному апараті хімії азотистих гетероциклів. Проте окремі поліцентрові електрофільні реагенти, хоча і легко одержуються з доступних хлоральамідів, але їх значення для синтезу гетероциклічних сполук ще мало вивчено.

Серед перетворень хлоральамідів (**1**) нас особливо зацікавили два відомих ланцюги препаративних процесів: (**1**)→(**3**)→(**5**) та (**1**)→(**4**)→(**6**), котрі узагальнені на схемі 1. Перший із них приводить спочатку до дихлорозаміщених енамідів (**3**),



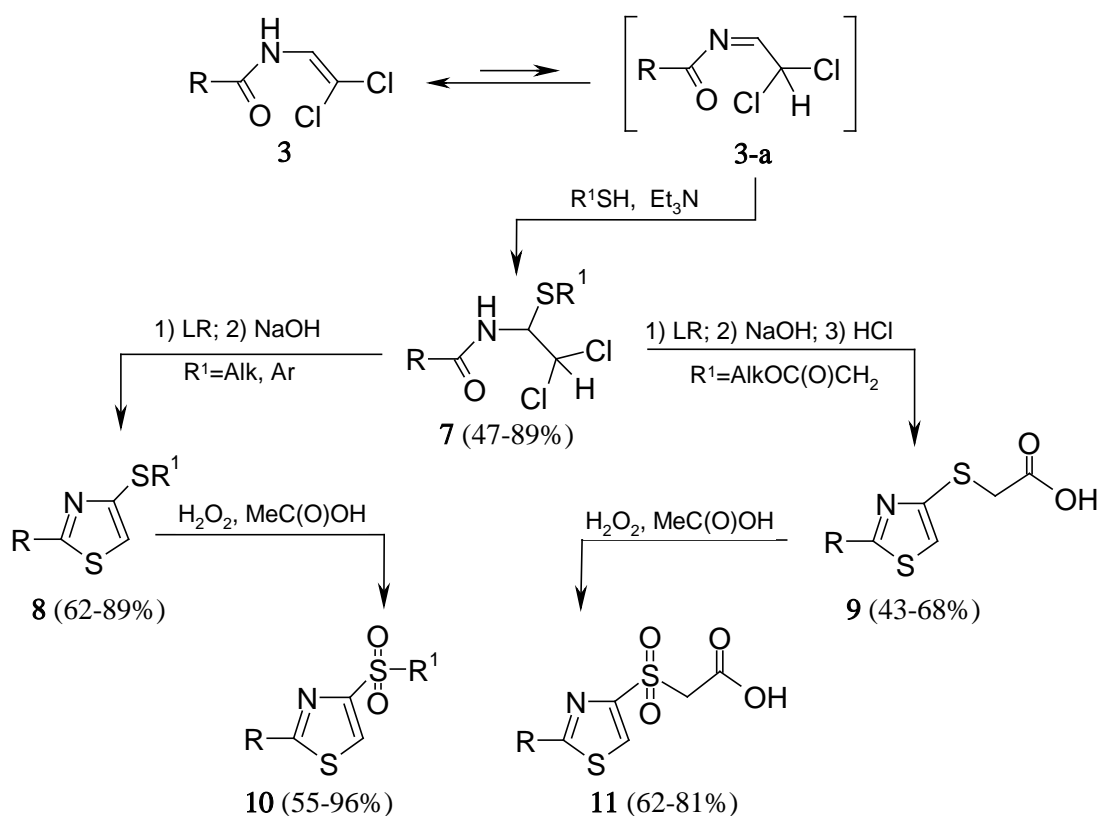
а потім до трихлоровмісних 2-аза-1,3-дієнів (**5**). Аналоги останніх – тетрахлоровмісні 2-аза-1,3-дієни (**6**) – найзручніше одержувати дією триетиламіну на імідоїлхлориди (**4**) (схема 1).

На відміну від добре вивчених циклізацій на основі N-(1,2,2,2-тетрахлороетил)амідів карбонових кислот (**2**), подібні перетворення хлоровмісних енамідів (**3**) та 2-аза-1,3-дієнів (**5**, **6**) вивчені ще мало. Тому саме ці субстрати були вибрані ключовими для здійснення подальших гетероциклізацій.

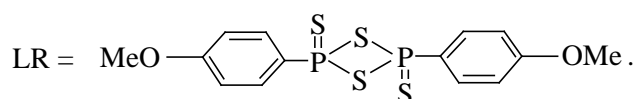
1. Циклізація продуктів приєднання тіолів до хлоровмісних енамідів

Ще до наших досліджень було встановлено, що енаміди (**3**), які знаходяться, очевидно, в рівновазі з N-ацилімінними таутомерами (**3-а**), здатні в присутності триетиламіну легко приєднувати меркаптани та тіофеноли. Подібним чином, як встановлено нами, проходить приєднання і алкілових естерів меркаптооцтової кислоти (схема 2).

Схема 2



R = Me, Et, Me₃C, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-тієніл; R¹ = Et, PhCH₂, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄;



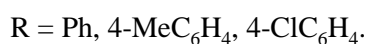
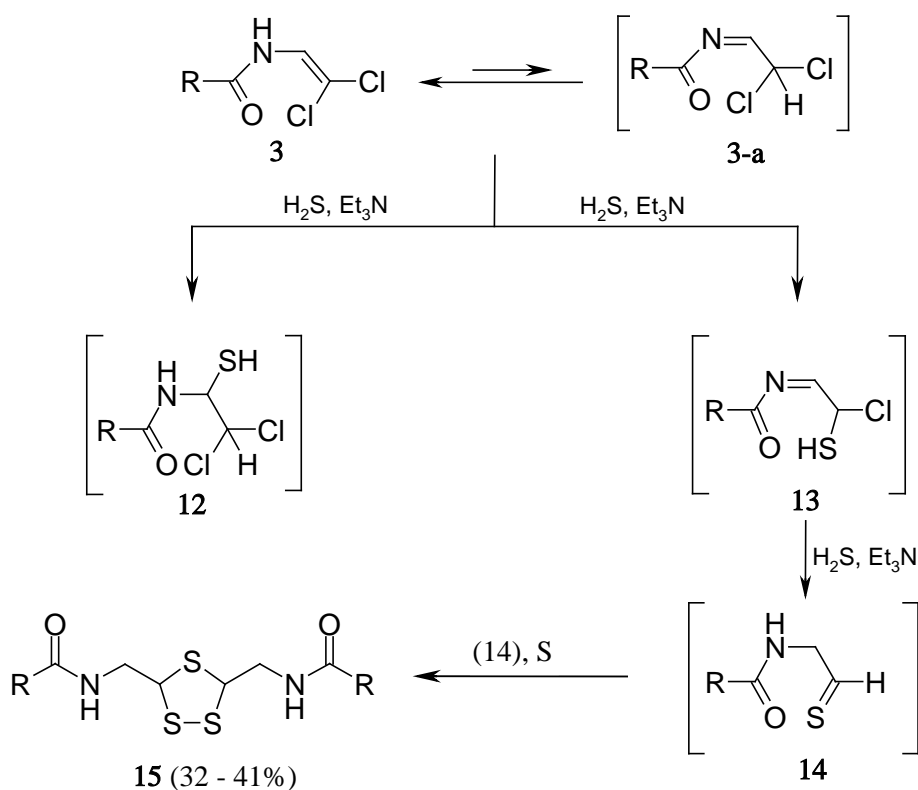
Незважаючи на те, що деякі представники структури (**7**) синтезовані більше 30 років тому, перетворення цих доступних поліцентрових субстратів

досліджувались мало. Нами вперше знайдено, що при обробці їх реагентом Лоусона в діоксані проходить не тільки тіонування, але й циклізація, котра приводить до двох типів похідних 4-меркапто-1,3-тіазолу. До першого з них віднесені заміщені тіазоли (**8**) з алкілтіо- або арилтіогрупами біля центру C⁴. Разом з цим тіазоли (**9**) містять в положенні 4 більш складне угруповання SCH₂C(O)OH. Обидва типи заміщених 4-меркапто-1,3-оксазолів при обробці пероксидом водню в оцтовій кислоті перетворюються у відповідні сульфонільні похідні (**10**, **11**).

Таким чином, за допомогою ланцюга нескладних перетворень з доступних хлоровмісних енамідів (**3**) вдалося синтезувати з високими виходами численні заміщені тіазоли, котрі мають в положенні 2 алкільні, арильні або гетерильні залишки, а в положенні 4 – різноманітні сірковмісні групи: SAlk, SAr, SCH₂COOH, SO₂Alk, SO₂Ar та SO₂CH₂COOH. Межі застосування цього підходу вже зараз досить широкі і до того ж при необхідності можна одержати цілий ряд нових представників структур (**8-11**). Інші методи отримання подібних тіазолів є менш зручними, або приводять до 5-заміщених аналогів сполук (**8**) чи (**10**).

Цікаво проходить взаємодія енамідів (**3**) з сірководнем (схема 3).

Схема 3



Якщо сірководень і приєднується в присутності триетиламіну до зв'язку C=N N-ацилімінних таутомерів хлоровмісних енамідів, то подібні продукти приєднання (**12**) не вдалося виділити. Із реакційної суміші були виділені тільки невідомі

раніше 3,5-ді(ациламінометил)-1,2,4-тритіолани (**15**) з виходами 32-41%. Утворення їх важко уявити із аддуктів (**12**) і можливо, що важливу роль відіграють інші проміжні сполуки (**13**) та (**14**), які одержуються внаслідок заміщення атомів хлору в дихлорометильному фрагменті реагентів (**3-а**) на меркаптогрупу та окисно-відновних процесів. В подальшому проходить, очевидно, міжмолекулярна конденсація, що приводить в присутності сірководню і триетиламіну до заміщених 1,2,4-тритіоланів (**15**). Можливість утворення при цьому 1,2,4-тритіоланового кільця не викликає сумніву, оскільки дихлорометильний фрагмент подібний за своєю реакційною здатністю на альдегідну групу, котра здатна перетворюватись в тритіоланову систему при обробці сірководнем і сіркою в присутності амінів. Будова сполук (**15**) не викликає сумніву, бо підтверджена за допомогою ІЧ спектрів, мас-спектрометрії та ЯМР експериментами COSY, NOESY, HMQC та HMBC для однієї із сполук (рис.1).

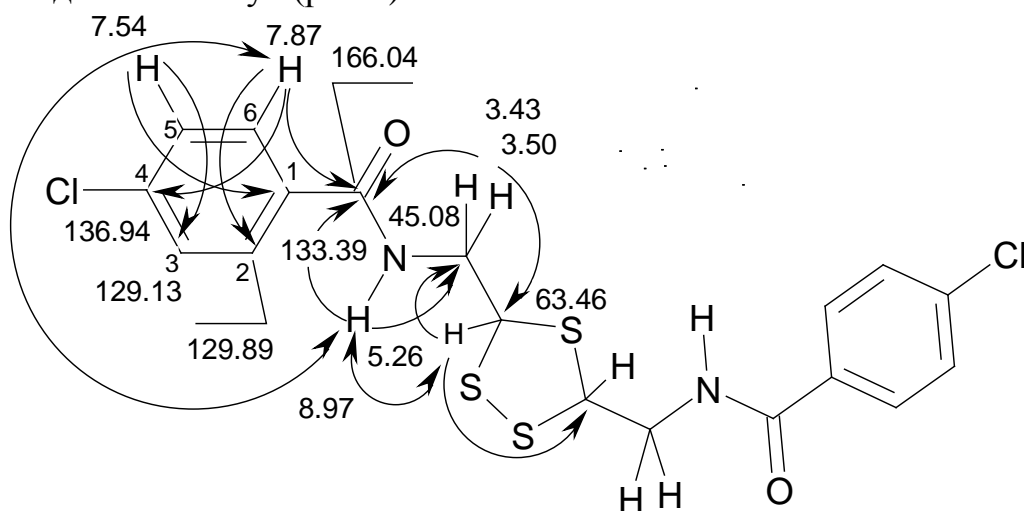


Рис. 1. Основні кореляції (показані стрілками) і віднесення сигналів з хімічними зсувами (м. ч.) у спектрах ЯМР ^1H та ^{13}C сполуки (**15v**, $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$)

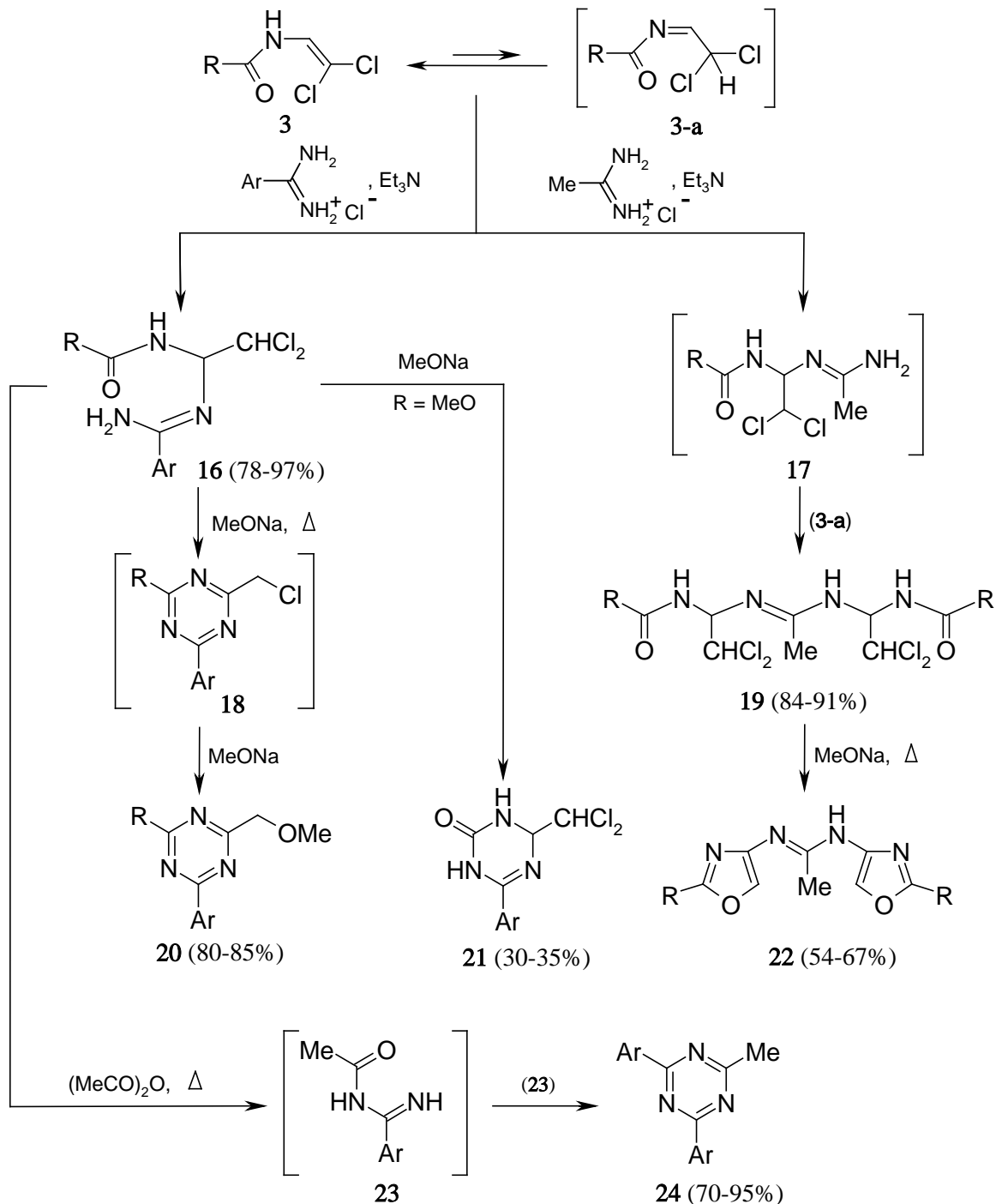
2. Циклоконденсації хлоровмісних енамідів з амідинами

Ще в 1980 р. Т. Виноградова встановила, що N-(2,2-дихлороетеніл)бензамід або точніше його N-ацилімінний таутомер легко приєднує бензамідин у мольному співвідношенні 1:1. Нами вперше знайдено, що цей продукт приєднання та його найближчі аналоги легко взаємодіють з метилатом натрію і дають з високими виходами 4,6-діарил-2-метоксиметил-1,3,5-триазини (**20**) (схема 4). Введення двох різних арильних замісників і метоксиметильної групи в s-триазинове кільце має препаративне значення, оскільки відомі підходи до синтезу заміщених s-триазинів не придатні для одержання сполук (**20**).

Цікаво, що таутомери (**3-а**) дають з ацетамідинам продукти приєднання (**19**) у мольному співвідношенні 2:1, які спрямовано циклізуються за допомогою метилату натрію (схема 4). Кінцевими продуктами ймовірного ланцюга перетворень (**3**)→(**17**)→(**19**)→(**22**) виявились похідні 1,3-оксазолу, а не заміщені s-триазини, котрі утворюються при дії метилату натрію на подібні проміжні продукти (**16**). Участь в циклізації двох ациламінних груп і двох

дихлорометильних залишків сполук (**19**), які виділені в індивідуальному стані, не викликає сумніву, бо підтверджена за допомогою ІЧ та ЯМР ^1H спектрів. До того ж молекулярна маса нових похідних 1,3-оксазолу (**22**) доведена мас-спектрометричними дослідженнями.

Схема 4



R = Ph, 4-MeC₆H₄, MeO; Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄.

3. Перетворення хлоровмісних енамідів у похідні 3а,6а-дигідро-[1,3]тіазоло[4,5-*d*][1,3]тіазолу

N-Ацилімінні таутомери хлоровмісних енамідів (**3-а**) приєднують аміак, що приводить до напіваміналів (**25**), котрі легко ацилюються і дають відповідні амідалі (**26**). Останні використані нами для синтезу перших представників нової біциклічної системи, котра складається з двох 2-тіазолінових ядер, анельованих по грані *d* [див. структуру (**29**) на схемі 5]. Ключовою стадією у цьому процесі є спрямована взаємодія амідалів (**26**) з реагентом Лоусона, яка приводить до 2,5-діарил-3а,6а-дигідро-[1,3]тіазоло[4,5-*d*][1,3]тіазолів (**29**). Їх функціоналізовані аналоги (**35**) синтезовані за допомогою подібних підходів (**25**)→(**33**)→(**35**) і (**34**)→(**33**)→(**35**) (схема 5). Будова сполук (**29**) і (**35**) узгоджується з даними ІЧ та ЯМР ¹H спектрів, які показують, що циклізація відбувається за участю дихлорометильного залишку і двох ациламіногруп проміжних продуктів (**26**), або ациламіногрупи та тіоуреїдного замісника сполук (**33**). До того ж важливу інформацію вдалося отримати за допомогою двомірних спектрів ЯМР ¹H і ¹³C (HMBC, HMQS, NOESY і COESY) (рис. 2).

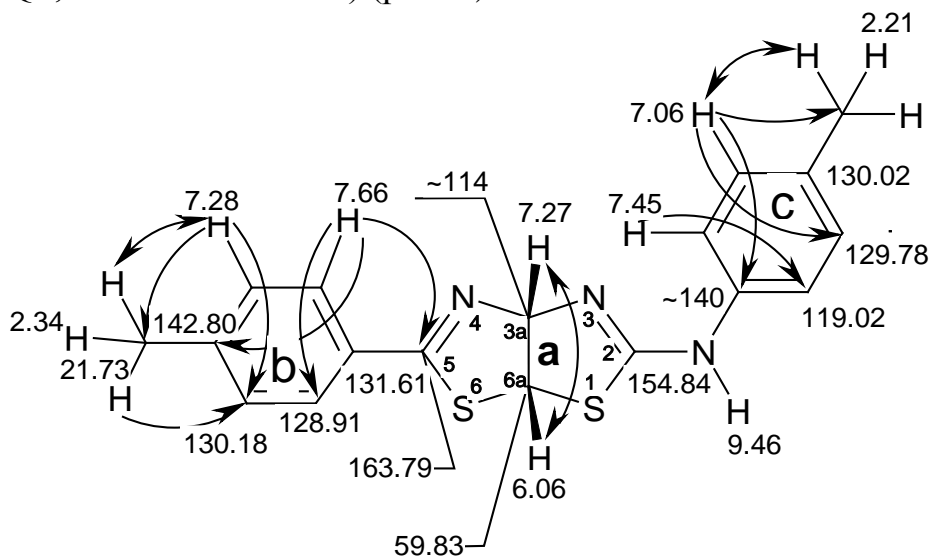
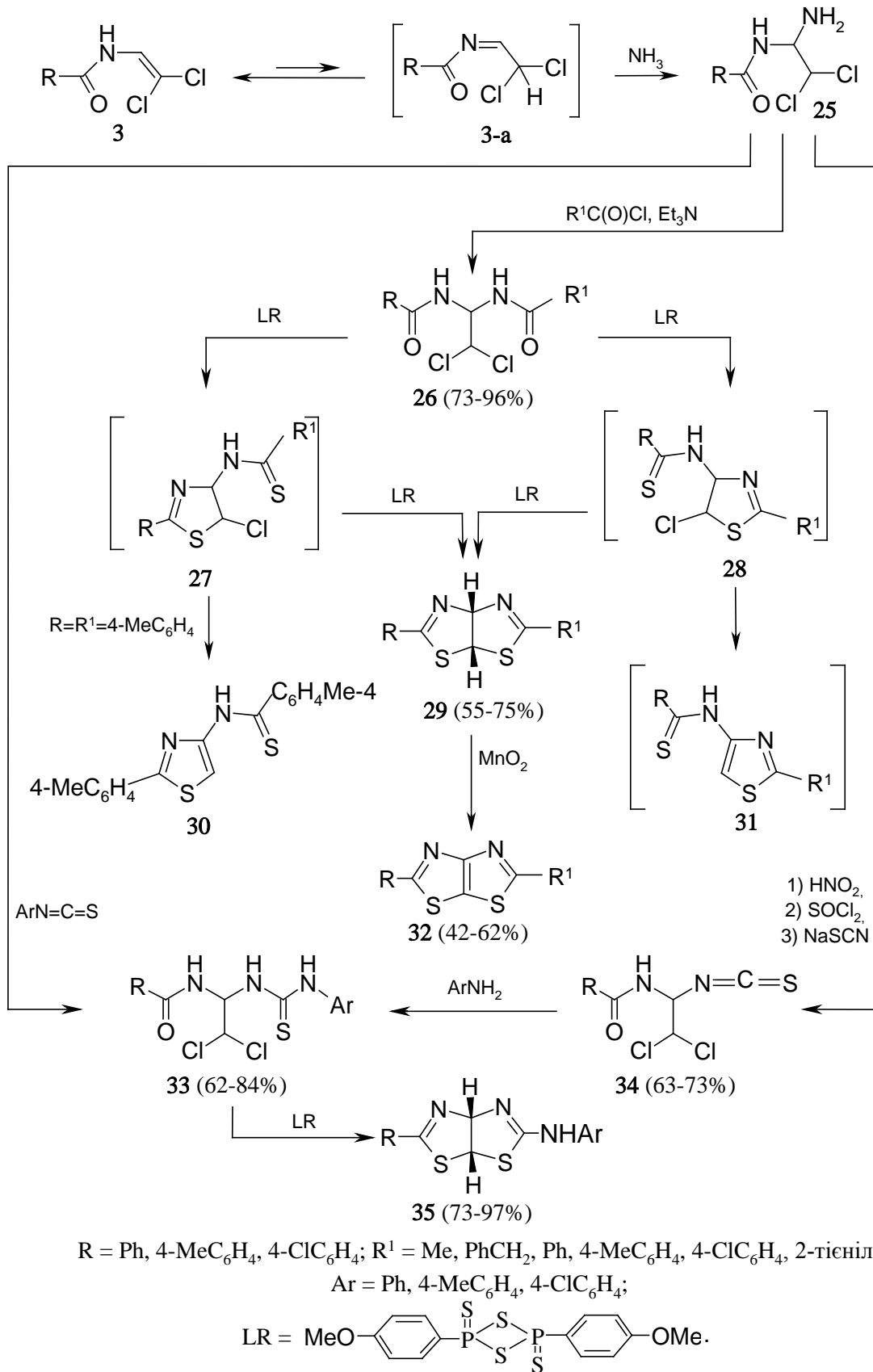


Рис. 2. Основні кореляції (показані стрілками) і віднесення сигналів (м. ч.) у спектрах ЯМР ¹H та ¹³C сполуки (**35в**, R = Ar = 4-MeC₆H₄)

Беручи до уваги величину константи спінової взаємодії $^3J \text{H}^{3a}\text{H}^{6a} = 7.8$ Гц, а також дані відносно положення крос-пиків сигналів H^{3a} і H^{6a} в спектрах NOESY, можна стверджувати, що розташування вищезгаданих атомів водню в біциклічній структурі має *цис*-конфігурацію.

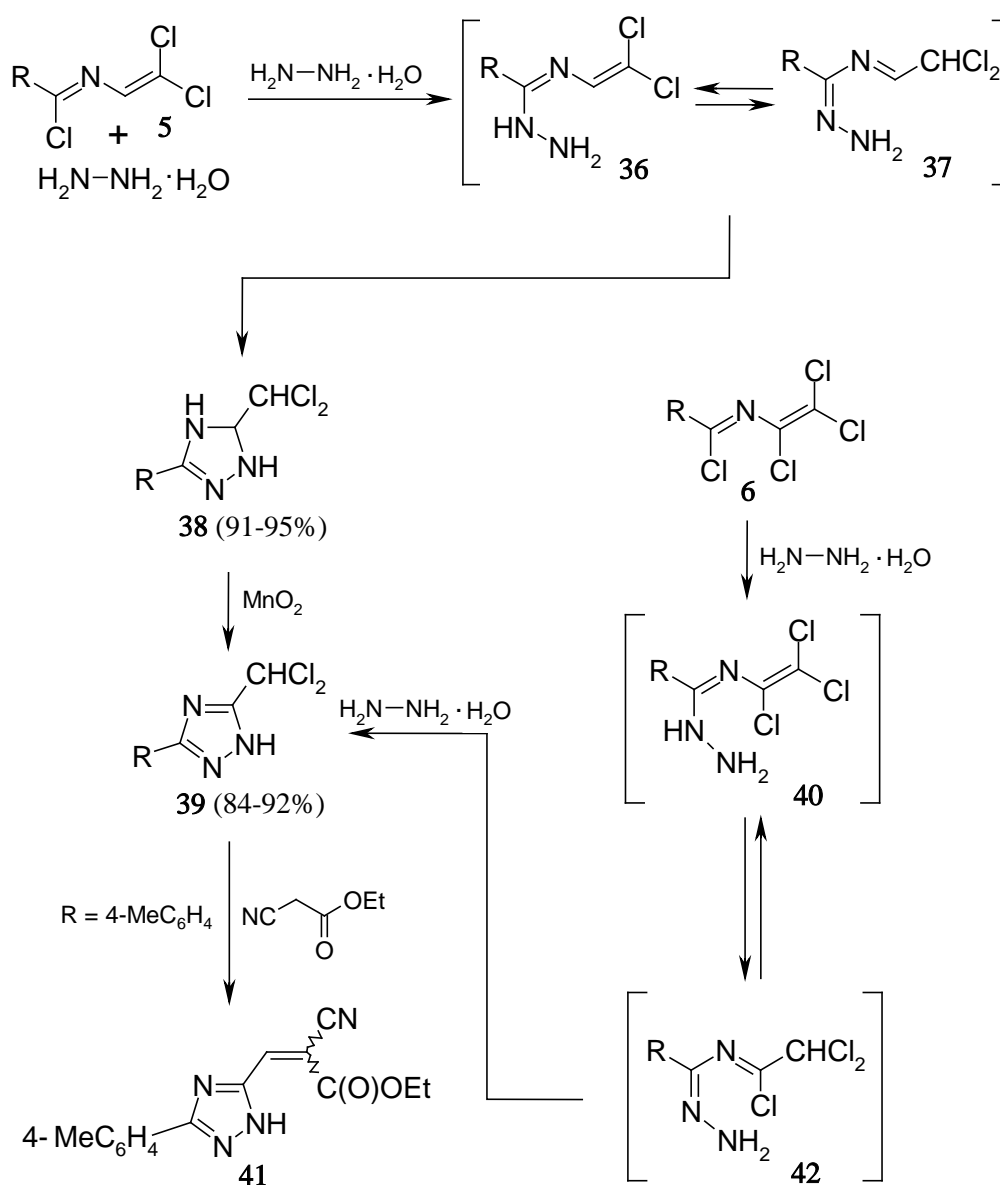
Перетворення (**25**)→(**26**)→(**29**) та (**34**)→(**33**)→(**35**) мають препаративну цінність, бо до наших досліджень жодної похідної 3а,6а-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-*d*][1,3]тіазолу не було відомо. Подальше окиснення сполук (**29**) до відповідних ароматичних субстратів (**32**) також має препаративне значення, бо відома лише невелика кількість аналогів сполук (**32**), які синтезовані складним способом.



4. Циклоконденсації хлоромісних 2-аза-1,3-дієнів з гідрозин-гідратом та фенілгідрозином

Нами вперше показано, що при обробці субстратів (**5**) гідрозин-гідратом вже при звичайних умовах утворюються заміщені 1*H*-4,5-дигідро-1,2,4-триазоли (**38**), будова яких доведена комплексними спектральними і хімічним дослідженнями. Як видно зі схеми 6, важливу роль в цьому процесі відіграє прототропія, яка перетворює малореакційноздатні проміжні продукти (**36**) у відповідні більш активні таутомери (**37**), котрі власне і циклізуються. Висока електрофільність азометинової групи в таутомерах (**37**) не викликає сумніву, бо вона активується дихлорометильним залишком.

Схема 6

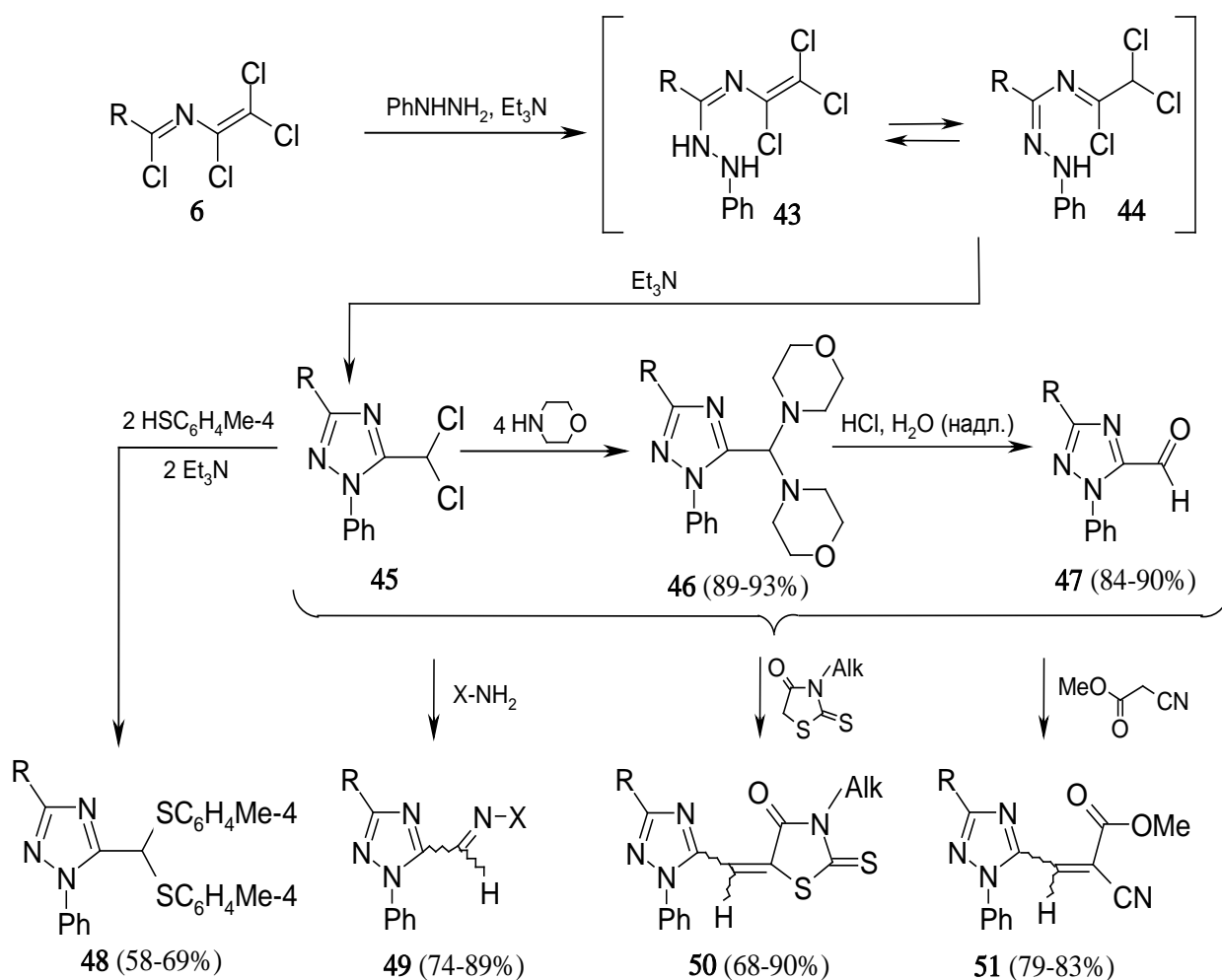


$\text{R} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$.

Важливим доказом будови продуктів циклізації (38) є їх окиснення діоксидом мангану, що приводить до відповідних ароматичних сполук (39), котрі вдалося синтезувати незалежним способом: (6)→(40)→(42)→(39).

Субстрати (5) складно взаємодіють з фенілгідрaziном, але їх аналоги (6) спрямовано конденсуються з цим реагентом [див. перетворення (6)→(43)→(44)→(45) на схемі 7]. В продуктах циклізації (45) атоми хлору досить рухливі, що дає можливість легко отримати сполуки (48) та заміщені 1*H*-1,2,4-триазол-5-карбальдегіди (47), які раніше були малодоступні.

Схема 7



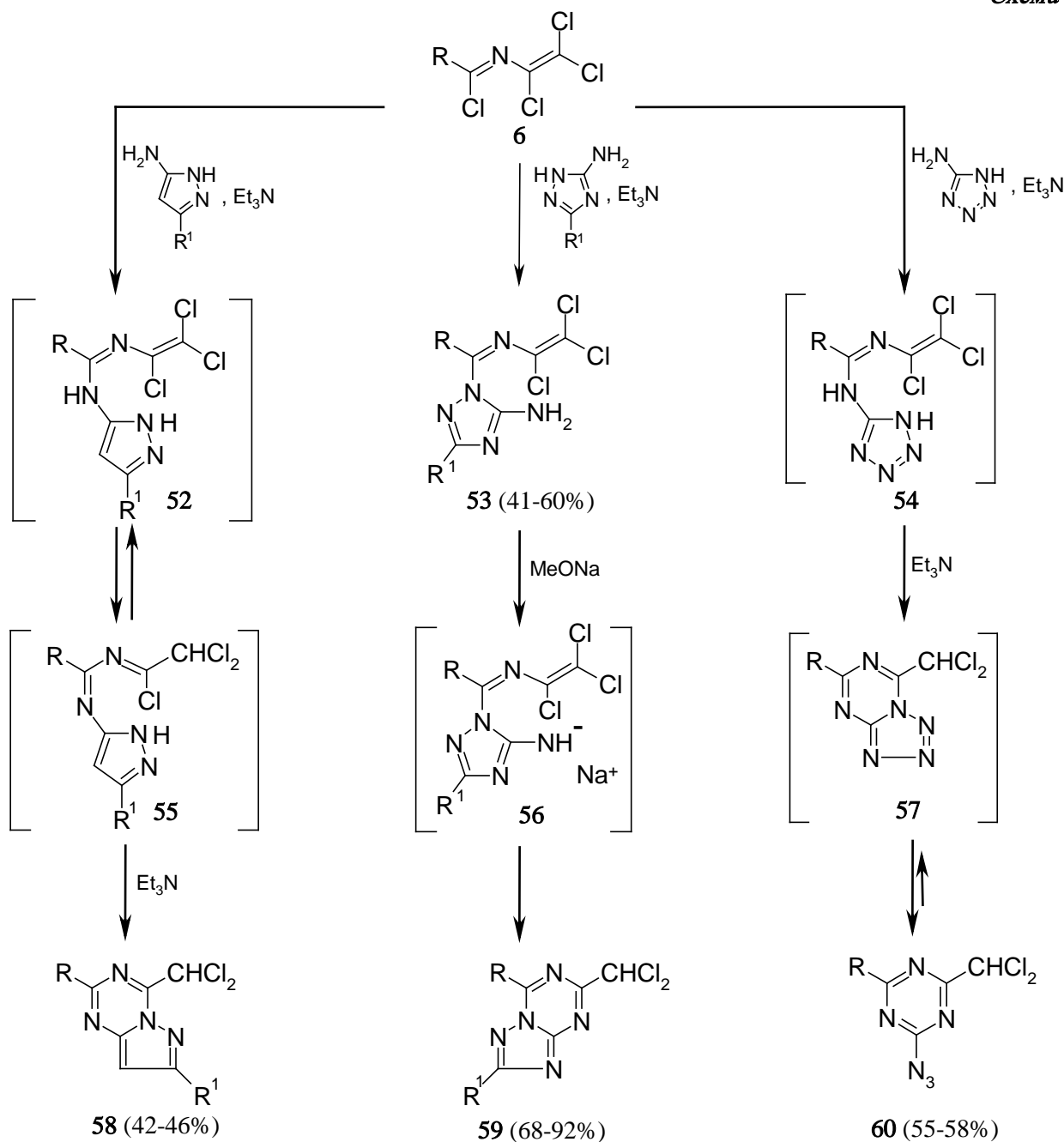
R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄; X = HO, PhNH; Alk = Me, PhCH₂, Me₂CHCH₂.

Цікаво, що для препаративного одержання сполук (49-51) зручніше користуватися не вільними альдегідами (47), а їх попередниками (45) та (46).

5. Циклоконденсації 1-арил-1,3,4,4-тетрахлоро-2-аза-1,3-дієнів з аміноазолами, 2-(амінометил)бензімідазолом та його гомологами

Нами вперше досліджені циклізації субстратів (6) з різними аміноазолами: 3(5)-амінопіразолами, 3(5)-аміно-1,2,4-триазолами, 5-амінотетразолом та 2-амінобензімідазолом. Перебіг таких конденсацій ускладнений, що видно з трьох різних ланцюгів перетворень: (6)→(52)→(55)→(58), (6)→(53)→(56)→(59) і (6)→(54)→(57)→(60), які представлені на схемі 8.

Схема 8



R = Ph, 4-MeC₆H₄; R¹ = Ph, 4-MeC₆H₄, F₃C, MeS.

Напрямок цих процесів суттєво залежить від швидкості атаки первинної аміногрупи заміщених азолів на центр C^1 субстратів (6), здатності до прототропії проміжних продуктів та різного їх відношення до триетиламіну або метилату натрію. Будову кінцевих продуктів надійно доведено за допомогою комплексних спектральних методів, гетероядерного магнітного резонансу або рентгеноструктурного дослідження (рис. 3 та 4).

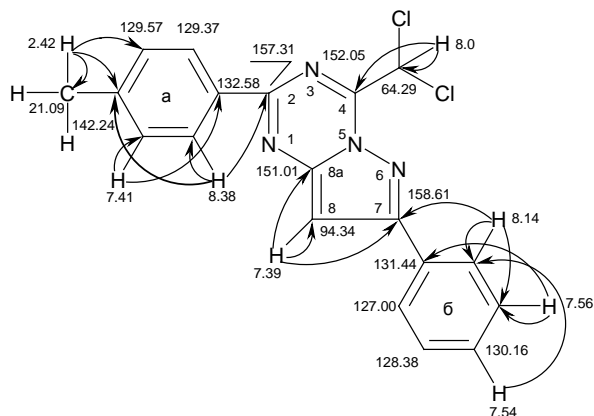


Рис. 3. Основні кореляції і віднесення сигналів з хімічним зсувом (м. ч.) у спектрах ЯМР 1H та ^{13}C сполуки (58b, $R=4-MeC_6H_4$, $R^1=Ph$)

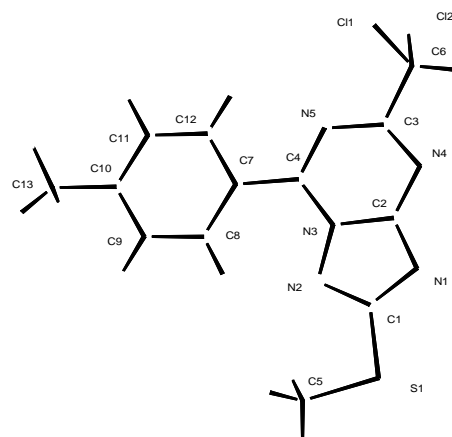
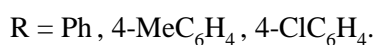
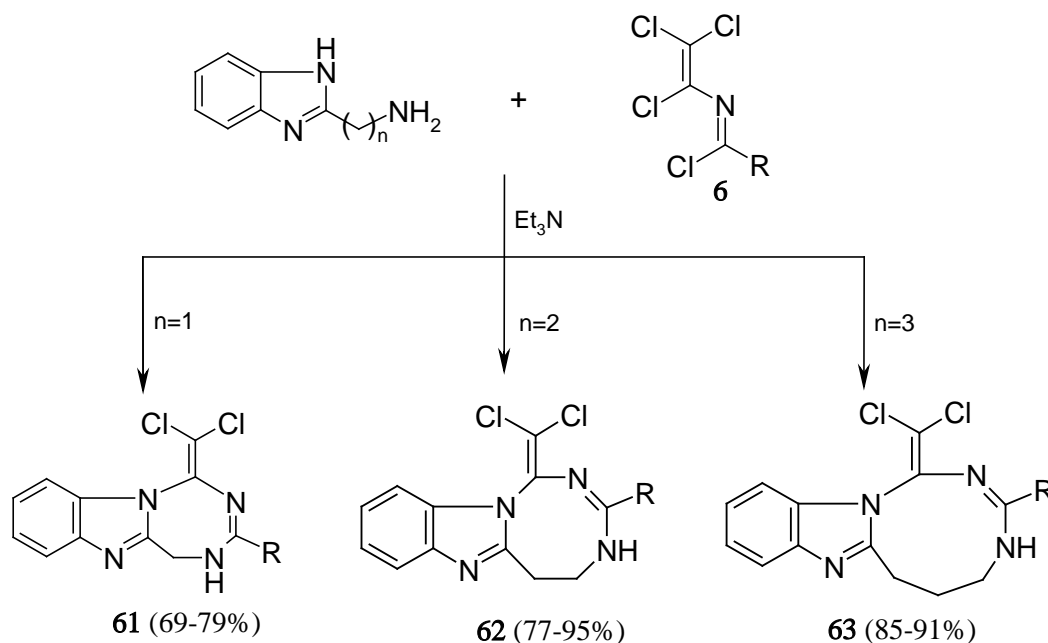


Рис. 4. Загальний вигляд молекули сполуки (59e, $R=4-MeC_6H_4$, $R^1=MeS$) за даними РСД

Варто зауважити, що субстрати (6) взаємодіють з 2-амінобензімідазолом таким же чином, як і заміщені 3(5)-аміно-1,2,4-триазоли. В обох цих випадках первинна аміногрупа азолів атакує центр C^3 субстратів (6) вже на пізніх стадіях процесу. Зовсім інакша регіоселективність циклоконденсації з 2-(амінометил)-бензімідазолом та його метиленовими гомологами, що видно зі схеми 9.

Схема 9



На першій стадії цих процесів первинна аміногрупа нуклеофільного реагента взаємодіє з центром C^1 субстрату (6), що приводить в подальшому до регіоселективного анелювання 7-, 8- або 9-членних циклів до бензімідазольної системи. Будова продуктів циклізації (61-63) доведена комплексними спектральними та рентгеноструктурним дослідженнями (рис. 5).

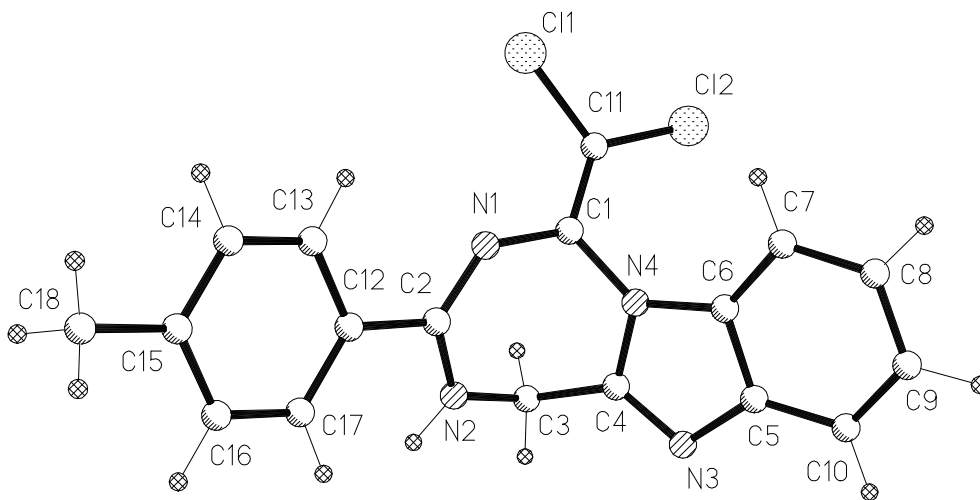


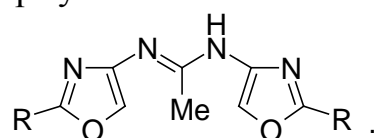
Рис.5. Загальний вигляд молекули сполуки (61b, R=4-MeC₆H₄) за даними РСД

ВИСНОВКИ

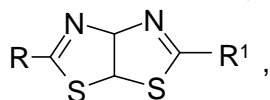
1. Узагальнення результатів дисертаційної роботи свідчить про те, що сфера застосування споріднених хлоровмісних енамідів і 2-аза-1,3-дієнів в синтезах гетероциклічних сполук значно ширша, ніж це вважалося раніше. На їх основі вдалося одержати не тільки нові похідні 5- та 6-членних азагетероциклів, але й похідні 7-, 8- і 9-членних гетероциклічних систем.

2. Показано, що продукти приєднання меркаптанів, тіофенолів та естерів меркаптооцтової кислоти до хлоровмісних енамідів – $Cl_2C=CHNHCOR$ (A) – легко взаємодіють з реагентом Лоусона і дають відповідні похідні 4-меркапто-1,3-тіазолу, котрі важко одержати інакше. При взаємодії сірководню з дихлороенамідами (A) останні проявляють характер альдегідів з утворенням 1,2,4-тритіоланів.

3. Знайдено, що продукти приєднання до енамідів (A) бензамідину та ацетамідину по-різному циклізуються при дії метилату натрію. У першому випадку утворюються 4,6-діарил-2-метоксиметил-*s*-триазини, а в другому – нові похідні 1,3-оксазолу загальної формули



4. Встановлено, що продукти приєднання до енамідів (А) аміаку в результаті послідовної обробки спочатку арилізотіоціанатами, а потім реагентом Лоусона перетворюються у невідомі раніше біциклічні сполуки типу



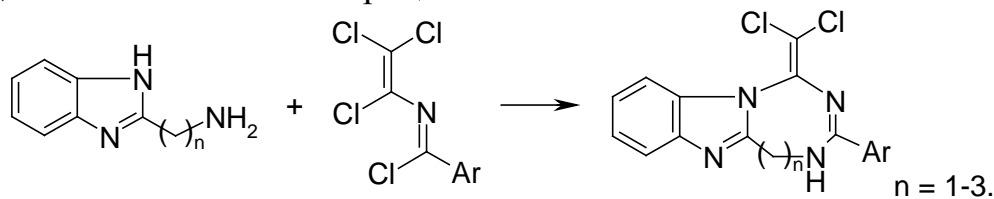
будову яких надійно доведено за допомогою спектрів двомірного ЯМР ^1H та ^{13}C резонансу.

5. З'ясовано, що трихлорозаміщені 2-аза-1,3-дієни – $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHN}=\text{CClR}$ (Б) – взаємодіють у звичайних умовах з гідразин-гідратом з утворенням 3-арил-5-дихлорометил-4,5-дигідро-1,2,4-триазолів, котрі ідентифіковані окисненням діоксидом мангану.

6. Показано, що тетрахлорозаміщені 2-аза-1,3-дієни – $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CClN}=\text{CClR}$ (В) – в результаті послідовної обробки фенілгідразином, морфоліном та соляною кислотою дають 1-арил-1,2,4-триазол-5-карбальдегіди. Для подальших синтезів зручно використовувати не вільні альдегіди, а їх більш доступні амінали.

7. Знайдено, що електрофільні субстрати (В) по-різному взаємодіють з 3(5)-амінопіразолами та 3(5)-аміно-1,2,4-триазолами. У першому випадку імідоїльний центр структури (В) атакується, головним чином, первинною аміногрупою нуклеофільного реагента, а в другому – центром N^1 триазольного кільця, що приводить в подальшому до відповідних азоло-*s*-триазинів, будова яких підтверджена комплексними хімічними та спектральними дослідженнями.

8. Встановлено, що субстрати (В) по-різному реагують з 2-амінобензімідазолом та сполуками, в яких аміногрупа віддалена від бензімідазолу на 1, 2 або 3 метиленові групи. Останні містять високоосновну слабо екрановану первинну аміногрупу, котра вже на першій стадії взаємодіє з центром C^1 електрофілів (В), що забезпечує регіоселективне анелювання до бензімідазольної системи 7-, 8- і 9-членних азаетероциклів за схемою:



Така спрямованість циклоконденсації підтверджена не тільки розглядом окремих її стадій, але й однозначно доведена рентгеноструктурними дослідженнями.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Синтез конденсованих похідних 6*H*-1,3,5-триазепіну за допомогою хлоровмісних 2-аза-1,3-дієнів / Б.А. Демидчук, В.С. Броварець, О.М. Чернега, Б.С. Драч // Доп. НАН України. – 2005. – № 12. – С. 137-140. (Особистий внесок автора: синтетична частина роботи, аналіз спектральних даних, встановлення будови синтезованих речовин).

2. Демидчук Б.А. Удобный подход к синтезу производных 4-меркапто-1,3-тиазола на основе "хлоральамидов" / Б.А. Демидчук, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. орган. та фарм. хім. – 2006. – Т.4, № 1. – С. 55-61. (*Особистий внесок автора*: проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних, обговорення результатів, визначення меж застосування).
3. Різні напрямки циклоконденсації 2-амінобензімідазолу та 2-(2-аміноетил)бензімідазолу з хлоровмісними 2-аза-1,3-дієнами / Б.А. Демидчук, В.С. Броварець, М.Й. Поволоцький, Е.Б. Русанов, Б.С. Драч // Доп. НАН України. – 2006. – № 6. – С. 134-137. (*Особистий внесок автора*: проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних, встановлення будови синтезованих речовин).
4. Regioselective Annulation of Seven-, Eight-, and Nine-Membered Azaheterocycles to Benzimidazole Starting from Chloro-Substituted 2-Aza-1,3-dienes / В.А. Demydchuk, А.А. Gakh, V.S. Brovarets, А.N. Chernega, В.S. Drach // Synthesis. – 2006. – № 14. – Р. 2323-2326. (*Особистий внесок автора*: літературний пошук, проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних, обговорення отриманих результатів).
5. Взаимодействие 1-арил-1,3,4,4-тетрахлоро-2-аза-1,3-бутадиенов с аминазолами / Б.А. Демидчук, В.С. Броварец, А.Н. Чернега, Дж.А.К. Ховард, А.Н. Василенко, А.В. Туров, Б.С. Драч // Журн. общ. хим. – 2007. – Т.77, № 3. – С. 510-517. (*Особистий внесок автора*: літературний пошук, синтетична частина роботи, аналіз спектральних даних, встановлення будови синтезованих продуктів, обговорення результатів).
6. Демидчук Б.А. Получение 1,3-диарил-1H-1,2,4-триазол-5-карбальдегидов и их производных на основе хлоральамидов / Б.А. Демидчук, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. орган. та фарм. хім. – 2007. – Т.5, № 3. – С. 12-15. (*Особистий внесок автора*: проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних, обговорення результатів, визначення меж застосування).
7. Демидчук Б.А. Гетероциклизация продуктов присоединения ацетамидина к N-2,2-дихлорэтиламидам ароматических карбоновых кислот / Б.А. Демидчук, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. хим. – 2008. – Т.78, № 2. – С. 349-350. (*Особистий внесок автора*: синтетична частина роботи, аналіз спектральних даних, встановлення будови отриманих сполук).
8. Preparative Conversion of Chloralamides to 2,5-Diaryl-3a,6a-dihydro [1,3]thiazolo[4,5-d][1,3]thiazoles with the Lawesson Reagent / В.А. Demydchuk, А.N. Vasilenko, V.S. Brovarets, В.S. Drach // Heteroatom Chem. – 2008. – Vol. 19, №7. – Р. 677-681. (*Особистий внесок автора*: проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних, встановлення будови, обговорення результатів, визначення меж застосування).
9. Циклоконденсации N-2,2-дихлорэтилбензамида и его аналогов с амидами и сероводородом в присутствии оснований / Б.А. Демидчук, С.О. Сеферов, А.Н. Василенко, В.С. Броварец, Б.С. Драч // Журн. общ. хим. – 2009. – Т. 79, №3. – С. 510-514.

10. Демидчук Б.А. Циклоконденсації N-перхлорвінілбензімідоїлхлоридів з 2-амінобензімідазолом та подібними аміноазолами / Б.А. Демидчук, В.С. Броварець, Б.С. Драч // Тези доповідей на ХХ Українській конференції з органічної хімії. – Одеса. – 2004. – Ч.2. – С. 493.
11. Демидчук Б.А. Синтез конденсованих похідних 6*H*-1,3,5-триазепіну за допомогою хлоровмісних 2-аза-1,3-дієнів / Б.А. Демидчук, В.С. Броварець, Б.С. Драч // Тези доповідей на II Всеукраїнській конференції “Домбровські хімічні читання”. – Чернівці. – 2005. – С. 65.
12. Хлоровмісні енаміди в синтезах нових похідних азотистих гетероциклів / В.С. Броварець, Б.А. Демидчук, С.В. Попільниченко, С.Г. Пільо, О.В. Головченко, Б.С. Драч // Тези доповідей на II Всеукраїнській конференції “Домбровські хімічні читання”. – Чернівці. – 2005. – С. 21.
13. Демидчук Б.А. Циклоконденсация 1-арил-1,3,4,4-тетрахлоро-2-аза-1,3-бутадиенов с 2-аминобензимидазолом и его гомологами / Б.А. Демидчук, А.Н. Чернега, В.С. Броварець // III Международная конференция “Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов”. – Черногловка-Москва. – 2006. – Т.2. – С. 101.
14. Synthesis of derivatives of fused nitrogen containing heterocycles based on the “chloralamides” / B.S. Drach, B.A. Demydchuk, S.V. Popilnichenko, V.M. Sviripa, V.S. Brovarets // International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH. – Kharkiv. – 2006. – P. 10.
15. Demydchuk B.A. Different routes of cyclocodensation of aminoazoles with 1-aryl-1,3,4,4-tetrachloro-2-aza-1,3-butadienes / B.A. Demydchuk, V.S. Brovarets, B.S. Drach // International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH. – Kharkiv. – 2006. – P. 58.
16. Демидчук Б.А. Застосування хлоральамідів для синтезу 1,3-діарил-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбальдегідів та їх похідних // Б.А. Демидчук, В.С. Броварець, Б.С. Драч // Тези доповідей на III Всеукраїнській конференції “Домбровські хімічні читання”. – Тернопіль. – 2007. – С. 72.
17. Нові напрямки застосування похідних хлоральамідів в побудові гетероциклічних систем / Б.С. Драч, С.В. Попільниченко, Б.А. Демидчук, В.М. Свиріпа, О.В. Шаблікін, В.С. Броварець // Тези доповідей на XXI Українській конференції з органічної хімії. – Чернігів. – 2007. – С. 32.
18. Демидчук Б.А. Гетероциклізація продуктів приєднання бензамідину та його аналогів до N-2,2-дихлороетиленамідів / Б.А. Демидчук, В.С. Броварець, Б.С. Драч // Тези доповідей на XXI Українській конференції з органічної хімії. – Чернігів. – 2007. – С. 141.
19. Drach B.S. New Avenues of Application of Phosphorus-Containing Reagents in Heterocyclic Synthesis / B.S. Drach, V.S. Brovarets, B.A. Demydchuk, O.V. Shablykin // XV-th International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. – S.-Petersburg. – 2008. – P. 17.

АНОТАЦІЯ

Демидчук Б. А. Нові перетворення хлоровмісних енамідів та 2-аза-1,3-дієнів у похідні азотистих гетероциклів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Інститут органічної хімії Національної Академії Наук України, Київ, 2009.

Дисертацію присвячено дослідженню гетероциклізацій на основі хлоровмісних енамідів та 2-аза-1,3-дієнів – похідних хлоральамідів. Показано, що продукти приєднання тіолів до дихлоровмісних енамідів легко взаємодіють з реагентом Лоусона і дають відповідні похідні 4-меркапто-1,3-тіазолу, котрі важко одержати іншими методами. Знайдено, що продукти приєднання до дихлоровмісних енамідів ацетамідину, бензамідину та аміаку придатні для синтезу нових похідних оксазолу, *s*-триазину та 3а,6а-дигідротіазоло[4,5-*d*]тіазолу. З'ясовано, що трихлорозаміщені 2-аза-1,3-дієни спрямовано взаємодіють з гідразин-гідратом з утворенням 3-арил-5-дихлорометил-4,5-дигідро-1,2,4-триазолів. Показано, що на основі тетрахлорозаміщених 2-аза-1,3-дієнів можна синтезувати 1-арил-1,2,4-триазол-5-карбальдегіди, а також похідні конденсованих сполук, в яких *s*-триазинова або бензімідазольна система анелювана з 5-, 7-, 8- і 9-членними азагетероциклами. Будову їх надійно доведено спектральними, хімічними та рентгеноструктурними дослідженнями.

Таким чином, сфера застосування доступних хлоровмісних енамідів та 2-аза-1,3-дієнів в синтезах гетероциклічних сполук виявилась значно ширшою, ніж це вважалося раніше.

Ключові слова: хлоральаміди, хлоровмісні енаміди та 2-аза-1,3-дієни, похідні оксазолу, тіазолу, 1,2,4-триазолу, *s*-триазину, анелювання до бензімідазолу 7-, 8- і 9-членних гетероциклів.

АННОТАЦИЯ

Демидчук Б.А. Новые превращения хлорсодержащих енамидов и 2-аза-1,3-диенов в производные азотистых гетероциклов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Институт органической химии Национальной Академии Наук Украины, Киев, 2009.

Диссертация посвящена исследованию гетероциклизаций на основе хлорсодержащих енамидов и 2-аза-1,3-диенов – производных хлоральамидов. В процессе этих исследований удалось решить три задачи:

1) найти новые гетероциклизации продуктов присоединения S- и N-нуклеофилов к дихлорзамещённым енамидам;

2) исследовать новую циклизацию трихлорзамещенных 2-аза-1,3-диенов с гидразин-гидратом;

3) изучить неизвестные ранее циклоконденсации тетрахлорзамещенных 2-аза-1,3-диенов с аминоксолами амидинового типа.

Найдено, что продукты присоединения меркаптанов, тиофенолов и эфиров меркаптоуксусной кислоты к дихлорсодержащим енамидам легко взаимодействуют с реагентом Лоуссона и дают соответствующие производные 4-меркапто-1,3-тиазола, которые трудно получить другими способами. При взаимодействии сероводорода с теми же енамидами последние проявляют характер альдегидов, при этом образуются производные 1,2,4-тритиолана. Вместе с тем показано, что продукты присоединения к дихлорсодержащим енамидам бензамидина при действии метилата натрия циклизуются в 4,6-диарил-2-метоксиметил-*s*-триазины. При взаимодействии енамидов с ацетамидином оба нуклеофильных центра ацетамидина присоединяют две молекулы енамида, которые циклизуются с образованием новых производных 1,3-оксазола, содержащих амидиновую группировку. Установлено также, что те же енамиды в результате последовательной обработки аммиаком, хлорангидридами кислот или арилизиотиоцианатами, а затем реагентом Лоуссона превращаются в неизвестные ранее бициклические соединения с двумя тиазолиновыми кольцами, аннелированными по грани *d*.

Показано также, что трихлорзамещенные 2-аза-1,3-диены легко взаимодействуют с гидразин-гидратом и образуют 3-арил-5-дихлорометил-4,5-дигидро-1,2,4-триазолы. На основе тетрахлорзамещенных 2-аза-1,3-диенов разработан препаративный способ получения 1-арил-1,2,4-триазол-5-карбальдегидов. Те же 2-аза-1,3-диены по-разному реагируют с 3(5)-аминопиразолами и 3(5)-амино-1,2,4-триазолами в присутствии триэтиламина. В первом случае первоочередная атака 2-аза-1,3-диена проходит в основном по экзоциклической аминогруппе гетероцикла, что приводит к циклизации без выделения промежуточных продуктов с образованием производных пиразоло-*s*-триазина. Во втором случае первоочередная атака проходит в основном по атому азота кольца с выделением промежуточных продуктов, которые циклизуются при действии метилата натрия с образованием производных триазоло-*s*-триазина. Подобно 3(5)-амино-1,2,4-триазолам взаимодействует с 2-аза-1,3-диенами и 2-аминобензимидазол.

Установлено, что в процессе конденсации тетрахлорзамещенных 2-аза-1,3-диенов с 2-(аминометил)бензимидазолом, 2-(2-аминоэтил)бензимидазолом и 2-(3-аминопропил)бензимидазолом происходит региоселективное аннелирование к бензимидазолу 7-, 8- и 9-членных азаетероциклов с образованием производных 4,5-дигидро-1*H*-[1,3,5]триазепино[1,7-*a*][1,3]бензимидазола, 1,4,5,6-тетрагидро[1,3,5]-триазоцино[1,8-*a*][1,3]бензимидазола, 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-[1,3,5]триазонино[1,9-*a*][1,3]бензимидазола, что однозначно установлено при помощи спектральных и рентгеноструктурных исследований.

Таким образом, сфера применения доступных электрофильных субстратов – хлорсодержащих енамидов и 2-аза-1,3-диенов – оказались значительно шире, чем

предполагалось ранее. Поэтому дальнейшие исследования циклизаций различных производных хлоральамидов продолжают оставаться перспективными.

Ключевые слова: хлоральамиды, хлорсодержащие енамиды и 2-аза-1,3-диены, производные оксазола, тиазола, 1,2,4-триазола, s-триазина, аннелирование к бензимидазолу 7-, 8- и 9-членных гетероциклов.

SUMMARY

Demydchuk B.A. *New transformations of chlorocontaining enamides and 2-aza-1,3-dienes into derivatives of nitrous heterocycles.* – A manuscript.

Dissertation for the Candidate of Chemical Science Degree in speciality 02.00.03 – Organic Chemistry. – Institute of Organic Chemistry the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2009.

This thesis is devoted to research of heterocyclizations on the basis of chlorocontaining enamides and 2-aza-1,3-dienes – derivatives of chloralamides. It is shown that the products of joining of thioles to dichlorocontaining enamides easily reacts with the reagent of Lawesson and give proper derivatives of 4 mercapto-1,3-thiazole, which is difficult to obtain by other methods. It is found, that products of addition of acetamidine, benzamidine and ammonia to the dichlorocontaining enamides suitable for the synthesis of new derivatives of oxazole, s-triazine and 3a,6a-dihydrothiazolo[4,5-d]thiazole. It is established, that trichlorosubstituted 2-aza-1,3-dienes directly reacts with the hydrazine hydrate with formation of 3-aryl-5-dichloromethyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazoles. It is shown that on the basis of tetrachlorosubstituted 2-aza-1,3-dienes is possible to synthesize 1-ary-1,2,4-triazol-5-carbaldehydes, and also derivatives of the condensed compounds in which s-triazine or benzimidazole system annealed with 5-, 7-, 8- and 9-members azaheterocycles. The structure of them is reliably proved by spectral, chemical and X-ray researches.

Thus, area of application of accessible chlorocontaining enamides and 2-aza-1,3-dienes in the syntheses of heterocyclic compounds appeared noticeably larger, than it was considered earlier.

Keywords: chloralamides, chlorocontaining enamides and 2-aza-1,3-dienes, derivatives of oxazole, thiazole, 1,2,4-triazole, s-triazine, annelation of 7-, 8- and 9-membership heterocycles to benzimidazole.