

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ**

ПІЛЬО Степан Григорович

УДК 547.298: 547.77+547.78

**СИНТЕЗИ НОВИХ ПОХІДНИХ АЗОЛІВ НА ОСНОВІ
2-АЦИЛАМІНО-3,3-ДИХЛОРАКРИЛОНІТРИЛІВ ТА ЇХ АНАЛОГІВ**

02.00.03-органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ-2002

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,
завідувач відділу Інституту
біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Офіційні опоненти:

заслужений діяч науки,
доктор хімічних наук, професор
МОСКВА Віктор Володимирович,
Хіміко-технологічний інститут
імені Д.І.Менделєєва (м. Москва)

доктор хімічних наук
БАЛЬОН Ярослав Григорович,
завідувач лабораторії Інституту
ендокринології та обміну речовин імені В.П.Комісаренка
АМН України

Провідна установа:

Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії імені Л.М. Литвиненка
НАН України (м. Донецьк)

Захист відбудеться «20» червня 2002 р. о 14:15 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.217.01 при Інституті органічної хімії НАН України (02094, Київ-94, вул. Мурманська, 5).

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

Автореферат розісланий «18» червня 2002 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

доктор хімічних наук, професор

Фещенко Н.Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Азоли відіграють дуже важливу роль як у фундаментальних, так і в прикладних напрямках розвитку органічної хімії. Варто нагадати про виняткове значення похідних азолів для створення барвників, інсектицидів, гербіцидів та фармацевтичних препаратів. Незважаючи на те, що хімія азолів добре розвинена, чимало їх представників одержуються складними способами або взагалі невідомі. Саме тому актуальність дослідження перспективних реагентів, придатних для синтезу нових похідних азолів, не викликає сумніву. До таких реагентів відносяться і 2-ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрили, циклоконденсації яких досліджені недостатньо, і можна було сподіватися на суттєве розширення сфери їх застосування в азольних синтезах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота виконувалась в рамках наукових тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України 1994-2001 рр. (№№ держреєстрації 0195U025793 та 0199U003947), а також підтримана Міжнародним науковим фондом Дж. Сороса (гранти U6K000, U6K200, 1994-1996 рр.) та грантом INTAS (№ 95-1115, 1998-1999рр.) під керівництвом проф. Г. Рейнерса (Бельгія).

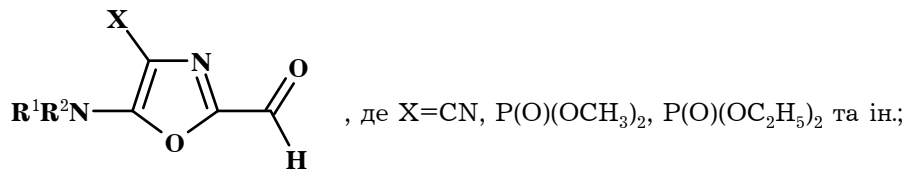
Мета і завдання дослідження. Основна мета роботи полягала у вивченні таких циклоконденсацій 2-ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрилів з сірко- та азотовмісними нуклеофілами, які були б придатними для синтезу нових похідних азолів. Для досягнення цієї мети треба було розв'язати три завдання:

- 1) розробити синтези сірковмісних енамідонітрилів та виявити можливість їх гетероциклізацій;
- 2) дослідити нові напрямки циклоконденсацій 2-ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрилів та споріднених енамідів з амінами;
- 3) вивчити взаємодію хлоровмісних енамідонітрилів з гідразином та його похідними.

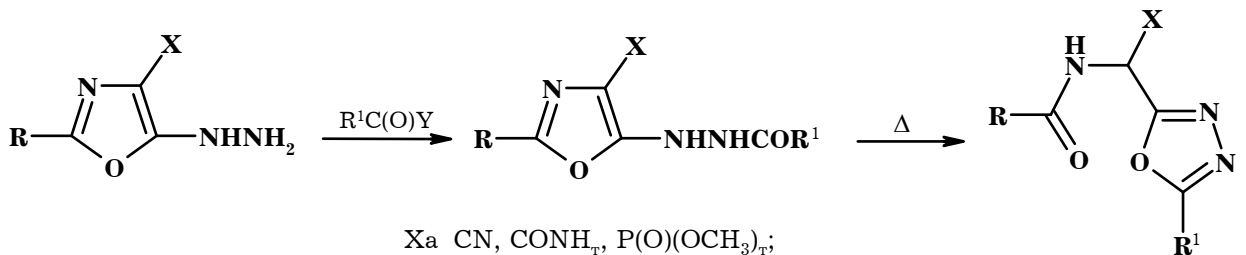
Наукова новизна одержаних результатів. Вперше показано, що цілком доступні енаміди загальної формули $Cl_2C=C(X)NHCOR$, де $X=CN, CONH_2, COOAlk, P(O)(OAlk)_2, P(O)Ph_2$ та інші електроноакцепторні групи, за допомогою нескладних підходів перетворюються в нові похідні 1,3-оксазолу, 1,3-тіазолу, піразолу та 1,3,4-оксадіазолу.

Особливо важливими перетвореннями, які досліджені в цій роботі, виявились такі:

- 1) послідовна взаємодія вказаних вище хлоровмісних енамідів спочатку з тіолами, а потім з карбонатом срібла – загальний спосіб синтезу похідних 5-меркапто-1,3-оксазолу, що містять в положенні 4 оксазольного кільця електронноакцепторні групи: CN, CONH₂, COOAlk, P(O)(OAlk)₂, P(O)Ph₂ та ін.
- 2) циклоконденсація α-енамідонітрилів типу ArSC(Cl)=C(CN)NHCOR з гідросульфідом натрію, котра привела до невідомих раніше 2-арил-5-арилтіо-4-тіокарбамоїл-1,3-оксазолів;
- 3) своєрідна взаємодія 2-дихлорацетиламіно-3,3-дихлоракрилонітрилу та його фосфорильних аналогів з амінами та водою, яка застосована в синтезі нових альдегідів оксазольного ряду:



- 4) циклізація енамідів типу Cl₂C=C(X)NHCOR з гідразингідратом – препаративний синтез 2,4-дизаміщених 5-гідразино-1,3-оксазолів, які використані для отримання похідних 1,3,4-оксадіазолу за допомогою ацилювання та рециклізації:



- 5) реакції споріднених енамідонітрилів Cl₂C=C(CN)NHSO₂Ar та Cl₂C=C(CN)N(CH₃)SO₂Ar з фенілгіdraзином, які проходять по-різному: перші реагенти перетворюються в ациклічні продукти конденсації з елімуванням ціанід- та хлорид-аніонів, а другі – циклізуються з утворенням похідних 5-аміно-3-фенілазопіразолу, що доведено за допомогою рентгеноструктурного дослідження.

Таким чином, перспективність широкого застосування 2-ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрилів та їх аналогів в синтетичному апараті хімії азолів не викликає сумніву.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці препаративних способів синтезу ряду нових похідних оксазолу, тіазолу, піразолу та 1,3,4-оксадіазолу, серед яких варто вести пошук різноманітних біорегуляторів.

Особистий внесок автора. Експериментальна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблені особисто дисертантом. Рентгеноструктурні дослідження двох складних сполук виконані разом з доктором хім. наук О.М. Чернегою (Інститут органічної хімії НАН України).

Апробація роботи. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на двох Українських конференціях “Хімія азотовмісних гетероциклів” (Харків, 1997 р., 2000 р.), XVIII та XIX Українських конференціях з органічної хімії (Дніпропетровськ, 1998 р.; Львів, 2001 р.), I Всеросійській конференції з хімії гетероциклів пам’яті О.М. Коста (Суздаль, 2000 р.) та I Міжнародній конференції “Хімія та біологічна активність азотистих гетероциклів та алкалоїдів” (Москва, 2001 р.).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 6 статей та тези 9-ти доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків та списку літературних джерел, що включає 88 найменувань.

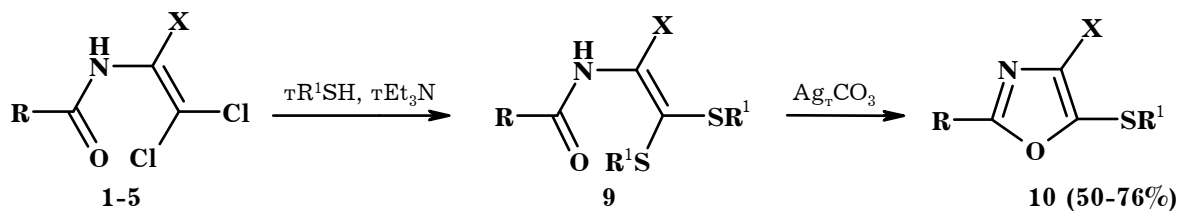
У першому розділі викладено детальний огляд літератури, що стосується використання енамідонітрилів у синтезах похідних азотистих гетероциклів. У наступних двох розділах розглянуті власні експериментальні дослідження, присвячені розгляду циклоконденсацій енамідонітрилів та їх аналогів з сірко- та азотовмісними нуклеофілами. Дисертаційна робота викладена на 137 сторінках машинопису і містить 38 таблиць, 19 схем та 14 рисунків.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

Основними об'єктами цього дослідження були численні хлорвмісні енамідонітрили та їх аналоги загальної формули $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}(\text{X})\text{NHCOR}$, де $\text{X}=\text{CN}$ (1), COOAlk (2), CONH_2 (3), $\text{P}(\text{O})(\text{OAlk})_2$ (4), $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$ (5) та $\text{P}^+\text{Ph}_3\text{Cl}^-$ (6). Крім цього вивчались ще два типи сірковмісних енамідонітрilів: $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{NHSO}_2\text{Ar}$ (7) та $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{N}(\text{Me})\text{SO}_2\text{Ar}$ (8). Більшість з цих поліцентрових електрофільних реагентів була синтезована раніше на основі доступних продуктів приєднання амідів кислот до хлоралю. Порівняльне дослідження циклоконденсацій широкого кола споріднених енамідів (1-8) з одними і тими ж нуклеофілами сприяло виявленню їх характерних особливостей, обумовлених природою не тільки N-ацильних залишків, але й різноманітних електроноакцепторних груп в α -положенні дихлоровінільного фрагмента.

1. Синтези нових похідних 5-меркапто-1,3-оксазолу

Вже до початку нашої роботи було відомо, що 2-ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрили (1) та їх аналоги (2-5) легко дають з меркаптанами та тіофенолами відповідні продукти заміщення обох атомів хлору (9), які не циклізуються при застосуванні лугів, алкоголятів лужних металів чи третинних амінів. Однак при нагріванні сірковмісних енамідів (9) з карбонатом срібла легко проходить циклоконденсація, яка приводить до відповідних похідних 5-меркапто-1,3-оксазолу (10).

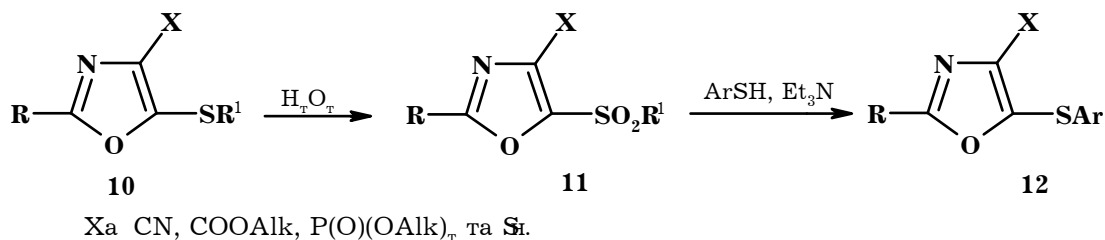


R a H, Alk, Ar; Ra Alk, Ar; Xa CN, COOAlk, CONH_r, P(O)(OAlk)_r, P(O)Ph_r.

Хоча ця циклізація вперше знайдена японськими дослідниками ще в середині 1970-х років (див. K. Matsumura et al. Chem. Pharm. Bull.—1976.—Vol.24, N5.—P.948.), сфера її застосування до недавнього часу була вузькою. Нам вдалося її суттєво розширити і ввести в положення 4 оксазольного кільця цілий ряд різноманітних електроноакцепторних груп.

Порівняння ІЧ спектрів енамідів (**9**) і продуктів їх циклізації (**10**) показує зникнення інтенсивних смуг в діапазоні 1630-1700 і 3200-3400 cm^{-1} , що свідчить про участь в конденсації ациламінічних залишків. Елімінування однієї з алкілтіо- або арилтіогруп енамідів (**9**) за допомогою карбонату срібла узгоджується з даними елементного аналізу і цілком наглядно впливає з розгляду спектрів ЯМР ^1H .

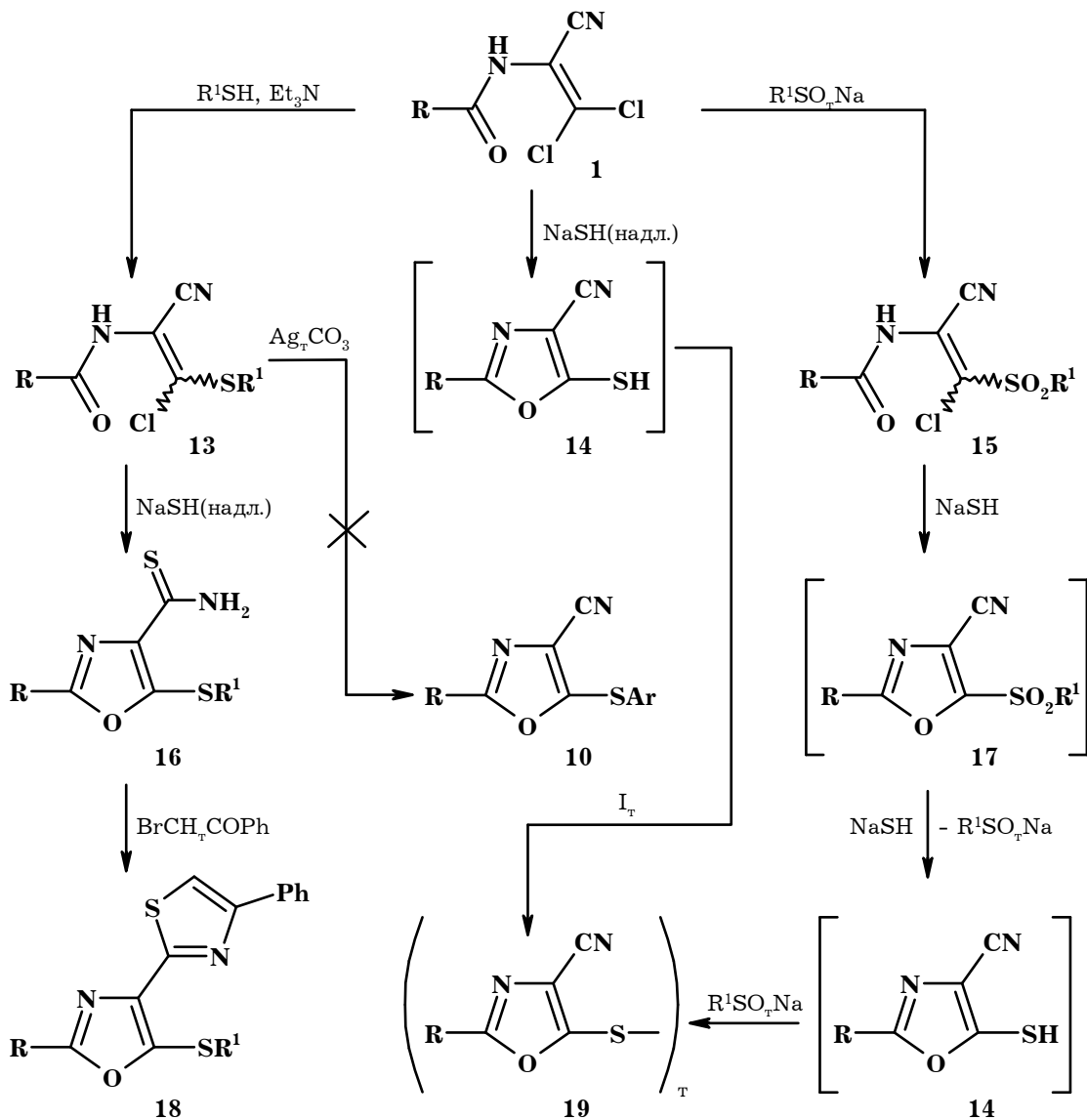
Заміщені 5-меркапто-1,3-оксазоли (**10**) легко окиснюються пероксидом водню в оцтовій кислоті і дають відповідні сульфонільні похідні (**11**). Характерною їх особливістю є висока рухливість алкіл- чи арилсульфонільних груп у положенні 5, які легко заміщуються при дії арилтіолят-аніонів, що обумовлено впливом сусідньої електроноакцепторної групи біля центра C^4 оксазольного кільця.



Для одержання похідних 5-меркапто-1,3-оксазолу крім сірковмісних енамідів (**9**) нами вперше застосовані їх аналоги (**13,15**) (див. схему 1). Стереоселективність перетворень (**1**) \rightarrow (**13**) і (**1**) \rightarrow (**15**) не є високою, і при обробці суміші геометричних ізомерів енамідів (**13**) карбонатом срібла продукти циклізації (**10**) отримати не вдалося. Проте при застосуванні надлишку гідросульфиду натрію циклізація (**13**) \rightarrow (**16**) проходить цілком спрямовано. Наявність в сполуках (**16**) тіокарбамоїльної групи надійно доведена тим, що вони легко вступають в реакцію Ганча [див. циклоконденсацію (**16**) \rightarrow (**18**) на схемі 1].

Досить цікавою виявилась і взаємодія енамідонітрилів (**15**) з гідросульфідом натрію, котра використана для препаративного отримання біс(2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-іл)дисульфідів (**19**). Каскад перетворень (**1**) \rightarrow (**15**) \rightarrow (**19**) є зручнішим, чим альтернативний підхід (**1**) \rightarrow (**14**) \rightarrow (**19**), який запропонований раніше.

Таким чином, більшість розглянутих вище циклізацій енамідонітрилів (**1**) не є специфічними, оскільки нітрильна група в них не бере участі. Однак деяка специфічність все ж таки проявляється в процесі (**1**) \rightarrow (**13**) \rightarrow (**16**). Значно характерніші перетворення реагентів (**1**) розглянуті в розділі 4.

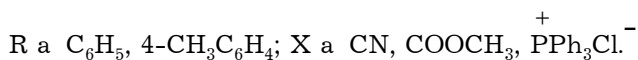
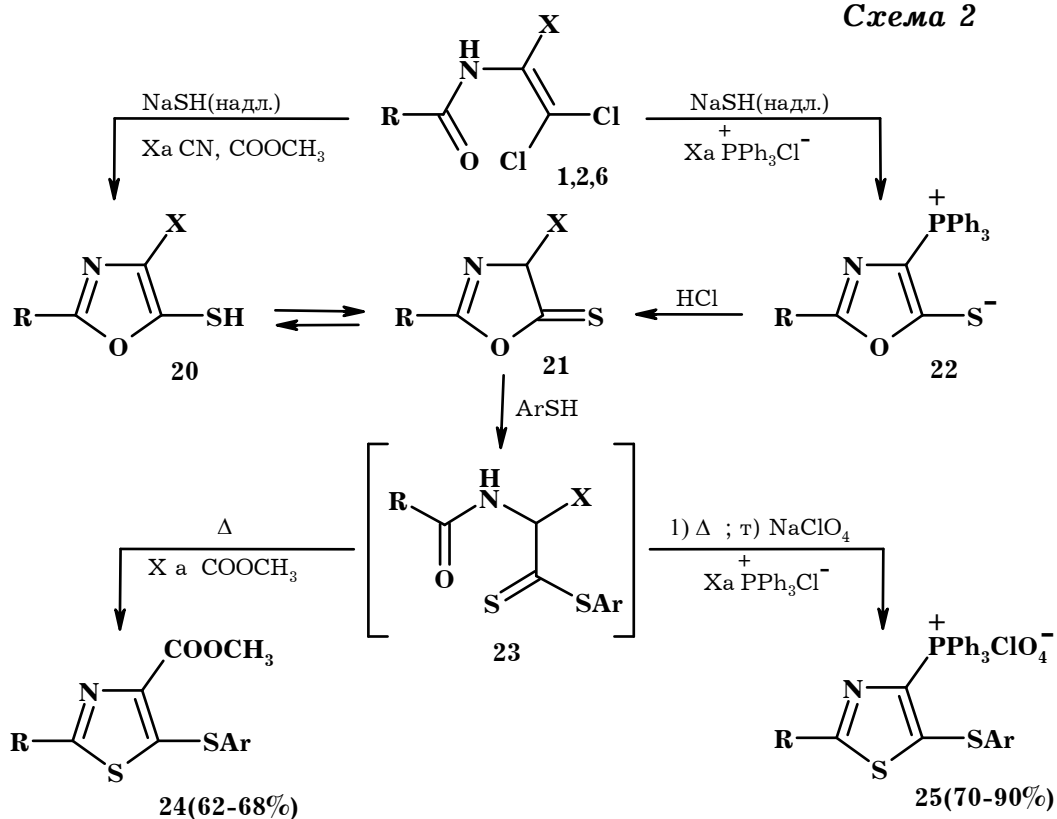


R а C_6H_5 , $4-CH_3C_6H_4$; R^1 а C_6H_5 , $4-CH_3C_6H_4$.

2. Одержання похідних 5-меркапто-1,3-тіазолу

Систематичне вивчення циклоконденсації енамідонітрilів (1) та їх аналогів (2-6) з гідросульфідом натрію, яке було проведено до нашої роботи, привело до отримання 2,4-дизаміщених 5-меркапто-1,3-оксазолів (20) або сірковмісних фосфонієвих бетаїнів (22) (див. схему 2). Нами вперше встановлено, що принаймні деякі з них своєрідно взаємодіють з тіофенолами при нагріванні в етанолі або оцтовій кислоті і дають з високими виходами відповідні похідні 5-меркапто-1,3-тіазолу (24,25).

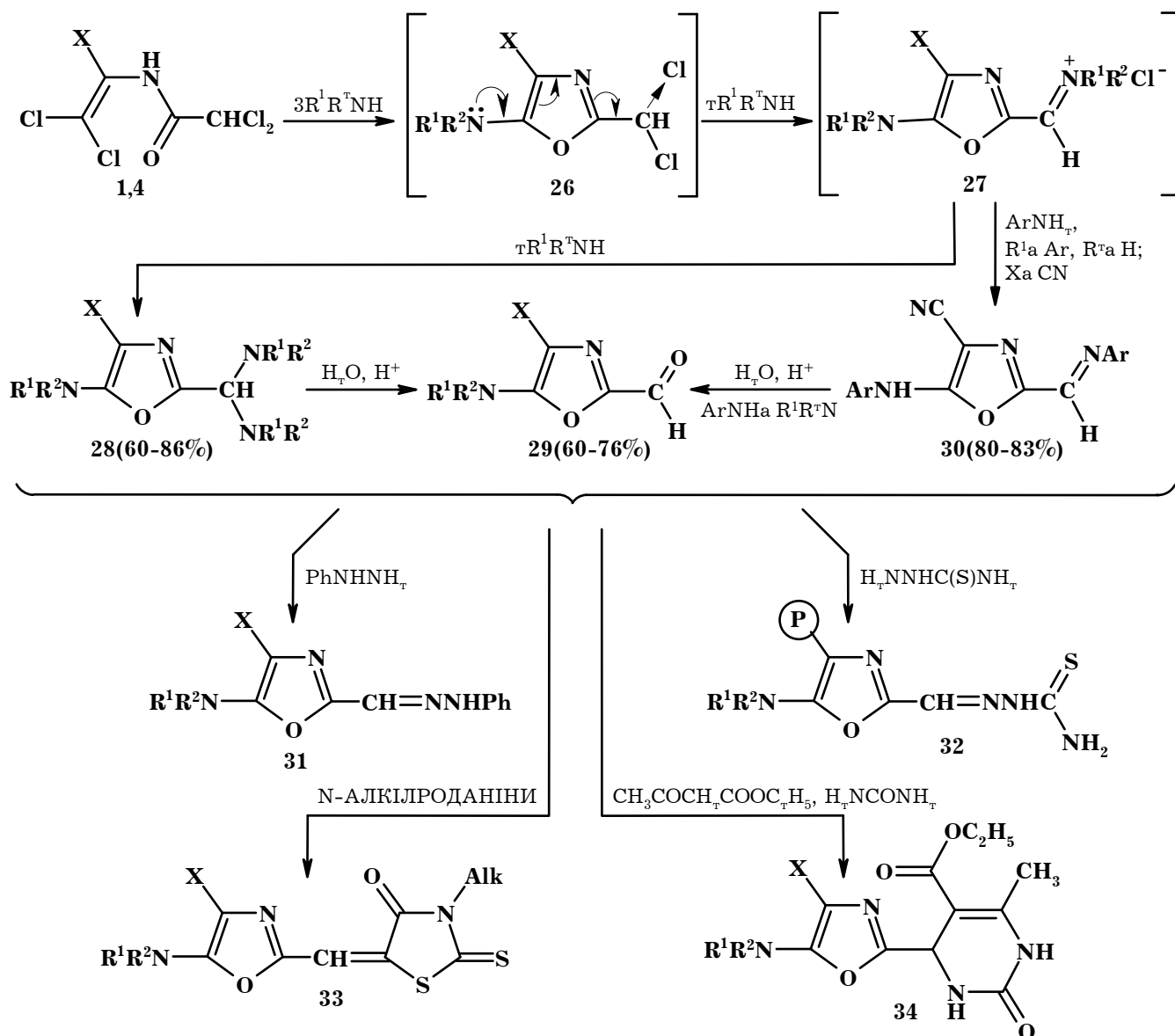
Схема 2





В складних перетвореннях (2) → → (24) та (6) → → (25) важливу роль відіграють, очевидно, прототропні таутомери (21), що здатні розщеплюватись тіофенолами. В подальшому проміжні продукти (23) знову циклізуються з утворенням похідних 5-меркаптотіазолу (24,25). Сфера застосування цієї взаємодії, що супроводжується рециклізацією, поки що не є широкою. Проте спорідненість цього процесу з рециклізацією ацильних похідних 5-гідразино-1,3-оксазолів, що розглянута у розділі 4, не викликає сумніву.

3. Зручний підхід до синтезу нових альдегідів оксазольного ряду

Нами встановлено, що 2-дихлорацетиламіно-3,3-дихлоракрилонітрил та його фосфорильні аналоги своєрідно взаємодіють з діалкіламінами, піперидином і морфоліном, а також з первинними ароматичними амінами. В результаті, як видно зі схеми 3, утворюються аміналі (28) або азометини (30) оксазольного ряду, які за допомогою кислотного гідролізу перетворюються у відповідні альдегіди (29).



X а $\text{C}\equiv\text{N}$, $(\text{CH}_3\text{O})_\tau\text{I}(\text{O})$, $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})\text{I}(\text{O})$; I а $(\text{CH}_3\text{O})_\tau\text{I}(\text{O})$, $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})\text{I}(\text{O})$;

$\text{R}^1\text{R}^2\text{Na}$ $(\text{C}_6\text{H}_5)_\tau\text{N}$, , , $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, $4\text{-C}_6\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}$; Alk а CH_3 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_\tau$.

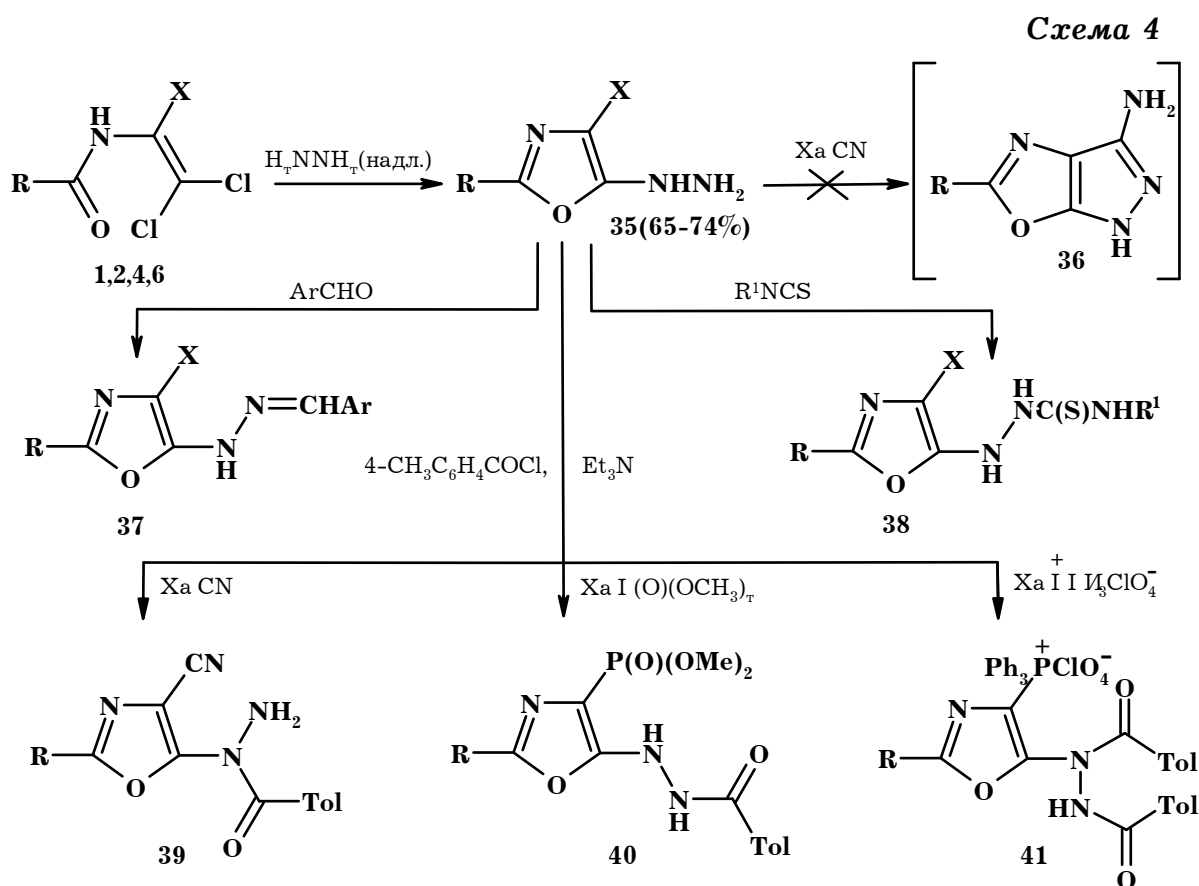
Не всі альдегіди (**29**) виділені в індивідуальному стані. Проте для подальших перетворень вдалося з успіхом використати не тільки їх індивідуальні представники, але й неочищені зразки, а також споріднені амінали (**28**) та основи Шиффа (**30**). Конденсації всіх цих реагентів з фенілгідразинном, тіосемикарбазидом, N-алкілпроданінами та ацетооцтовим естером при додаванні сечовини приводять, як видно зі схеми 3, до очікуваних продуктів (**31-34**). Зрозуміло, що ці конденсації зовсім не вичерпують усіх напрямків застосування альдегідів (**29**) та їх похідних (**28,30**) для отримання нових похідних 1,3-оксазолу. Зауважимо, що утворення сполук (**28**) з амінальним угрупованням обумовлено високою рухливістю атомів хлору в дихлорометильному залишку проміжних продуктів (**26**), що пов'язано з впливом заміщеної

аміногрупи в положенні 5 оксазольного кільця, який передається через систему спряжених зв'язків на дихлорометильний залишок.

Цілком імовірно, що підхід, представлений на схемі 3, можна використати і для синтезу аналогів альдегідів (29), в яких $X = \text{COOAlk}$, CONHAlk , CONAlk_2 , P(O)Ph_2 , SO_2Ar та інші електроноакцепторні групи.

4. Отримання похідних 5-гідразино- та 5-фенілазо-1,3-оксазолів

Нами встановлено, що конденсація споріднених енамідів (1,2,4,6) з надлишком гідразингідрату є досить загальним способом одержання 2-алкіл(арил)-5-гідразино-4- X -1,3-оксазолів, в яких $X = \text{CN}$, COOAlk , P(O)(OAlk)_2 та $\text{PPh}_3\text{ClO}_4^+$ (див. схему 4).

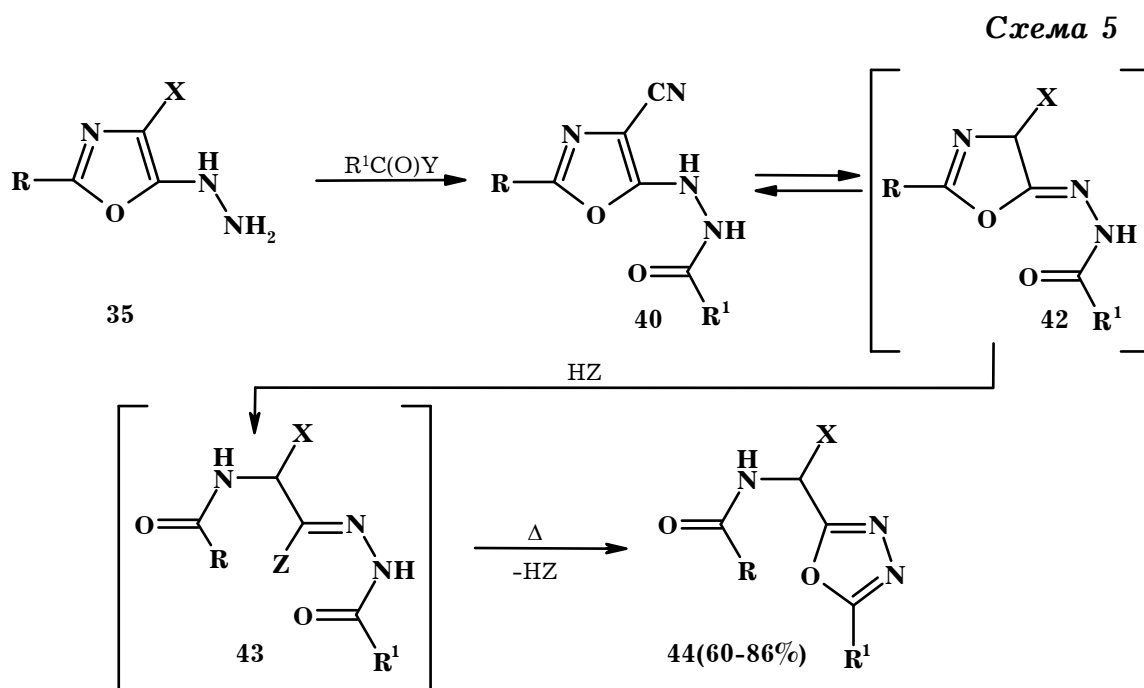


R а C_6H_5 , $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, CH_3 ;

X а CN , COOAlk , I (O)(OAlk)_r , $\text{I I I}_3\text{ClO}_4^+$; R^1 а C_6H_5 , CH_3 , а CHCH_3 ; Tol а $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$.

Наявність в продуктах циклізації (35) гідразиногрупи узгоджується з даними ІЧ та ЯМР ^1H спектрів і підтверджено хімічними перетвореннями. Цікаво, що напрямок ацилювання заміщених 5-гідразино-1,3-оксазолів (35) суттєво залежить від електронної природи замісників X в оксазольному кільці [див. продукти ацилювання (39-41) на схемі 4]. Якщо ацилювання сполук (35) відбувається за участю первинної аміногрупи, то утворюються такі сполуки, які здатні до прототропії і до подальшого розщеплення оксазольного кільця в таутомерах (42) водою, спиртами або оцтовою кислотою. Ациклічні проміжні продукти (43) можуть знову циклізуватись при нагрі-

ванні в оцтовій кислоті або етанолі з утворенням нових похідних 1,3,4-оксадіазолу (44) (див. схему 5).



X а CN, $CONH_2$, $I(O)(OCH_3)_2$; Y а OH, Cl; Z а OH, OC_2H_5 , $OCOCH_3$; R^1 а АлД, Ar.

Будову одного з продуктів рециклізації (40) \rightarrow \rightarrow (44) надійно встановлено за допомогою рентгеноструктурного дослідження (див. рис. 1).

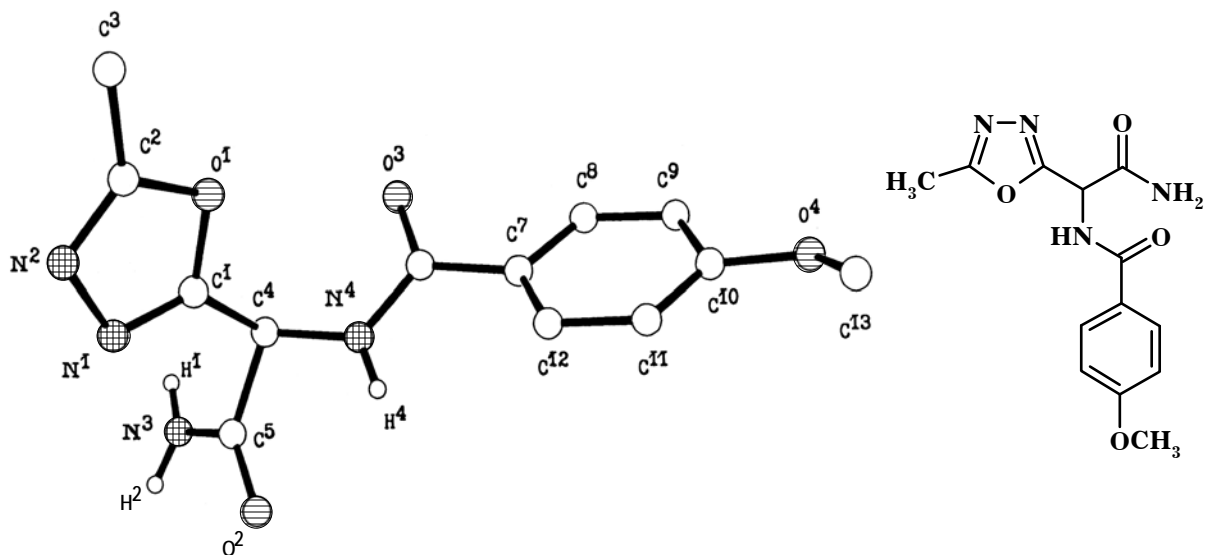
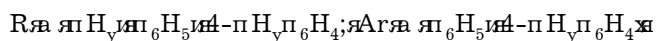
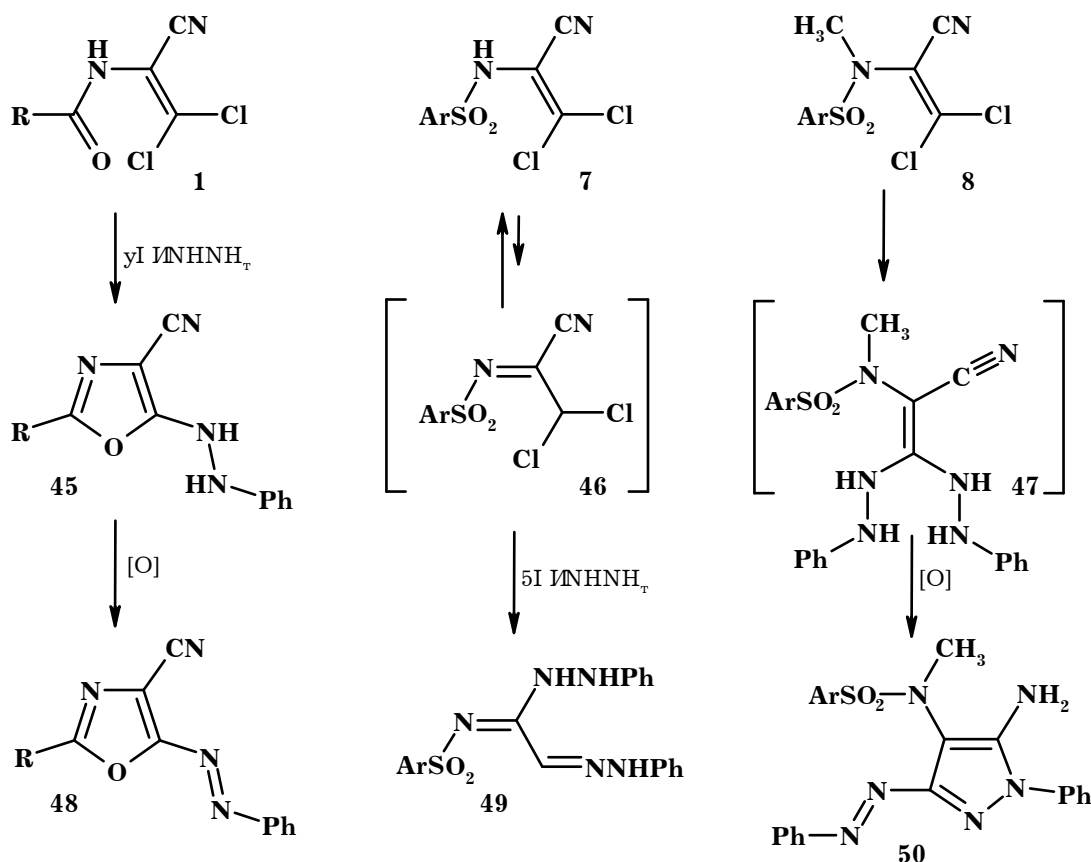


Рис. 1. Молекулярна структура одного з похідних 1,3,4-оксадіазолу (44) (а $4-пН_2Оп_6Н_4R^1$ а $пН_2X$ а $пОН_T$)х

Цікаво, що споріднені α -енамідонітрили (**1,7,8**) по-різному взаємодіють з фенілгідразином (див. схему 6).

Схема 6



Важливу роль в цих перетвореннях відіграють проміжні продукти (**45-47**). Заміщені 5-фенілгідраинооксазоли (**45**) важко виділяти в індивідуальному стані, бо вони легко окиснюються при доступі повітря. Характерною відмінністю споріднених представників сполук (**45**) і (**48**) є наявність в УФ спектрах останніх інтенсивної смуги поглинання в діапазоні λ_{max} 357-390 нм, що обумовлено суттєвим подовженням ланцюга спряження у зв'язку з утворенням азогрупи. Разом з цим при заміні в α -енамідонітрилах (**1**) залишків карбонових кислот на арилсульфонільні групи циклізація з фенілгідразином не відбувається, а утворюються заміщені амідразони (**49**). Це пов'язано, очевидно, з тим, що реагенти (**7**) легко утворюють прототропні таутомери (**46**), які містять не тільки два рухливі атоми хлору, але й легковідхідну ціаногрупу, бо вона знаходиться біля зв'язку $\text{C}=\text{N}$. Споріднені реагенти (**8**) вже не здатні до прототропії і взаємодіють з фенілгідразином зовсім інакше, оскільки дають похідні 5-аміно-3-фенілазопіразолу (**50**). Будову одного з них надійно встановлено за допомогою рентгеноструктурного дослідження (див. рис. 2).

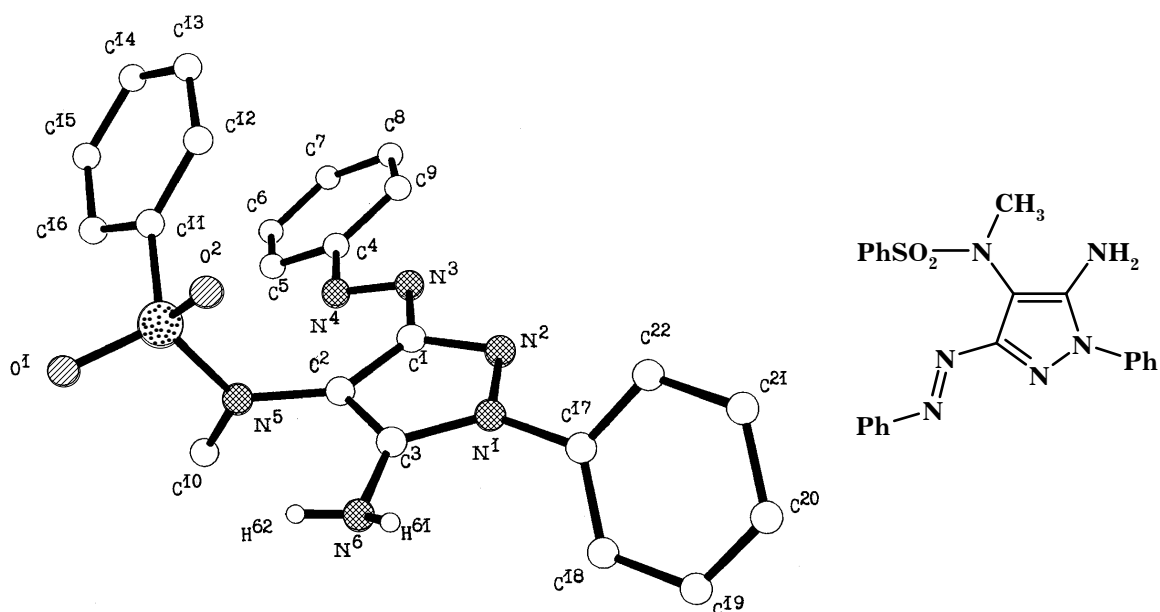
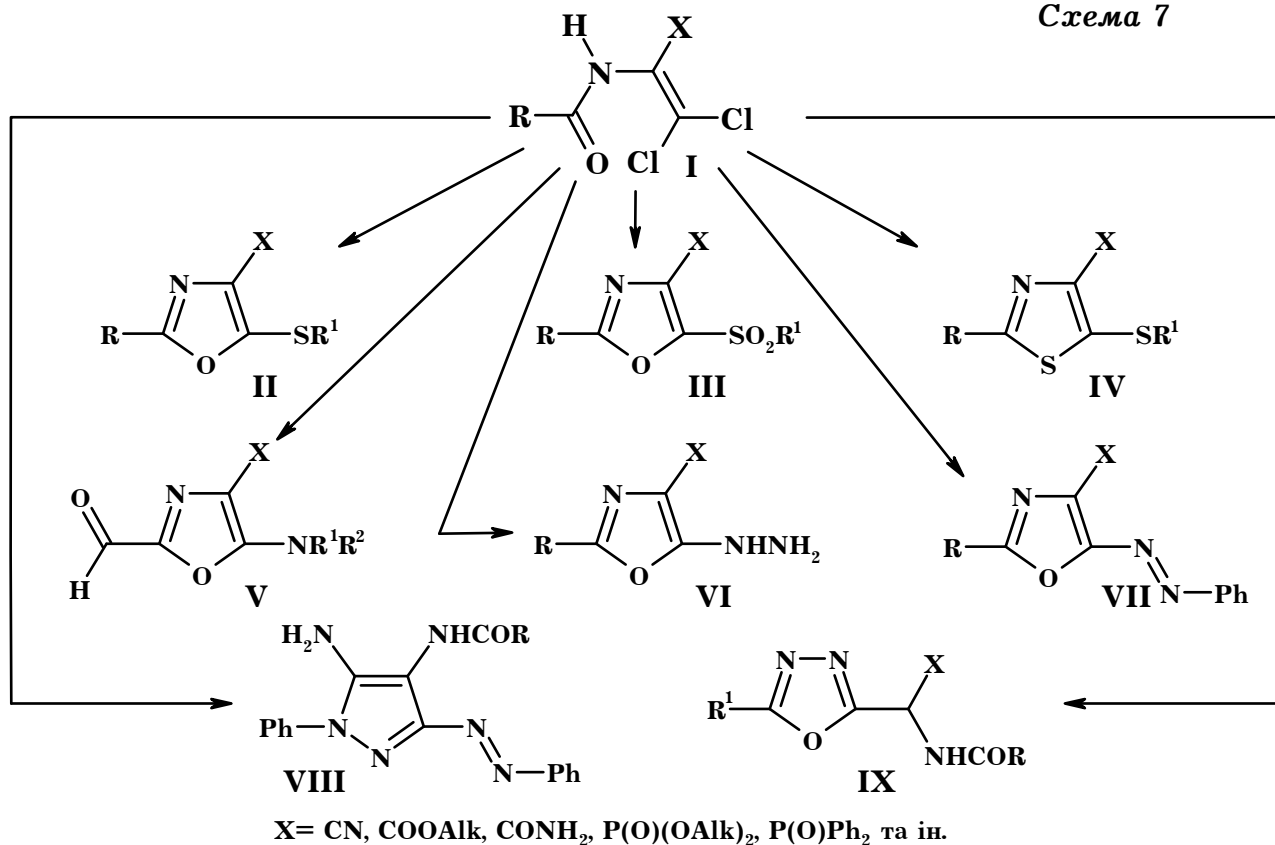


Рис. 7. Молекулярна структура рядного зв'язку S-ніхтієазолу (5-меркапто-1,3-оксазолу (50 м. Ага p_6H_5)).

* * *

Таким чином, систематичне вивчення гетероциклізацій на основі доступних хлорвмісних енамідів (I) привело до розробки препаративних синтезів нових похідних 5-меркапто-1,3-оксазолу (II, III), 5-меркапто-1,3-тіазолу (IV), 5-аміно-2-форміл-1,3-оксазолу (V), 5-гідразино-1,3-оксазолу (VI), 5-фенілазо-1,3-оксазолу (VII), 5-аміно-3-фенілазопіразолу (VIII), а також деяких заміщених 1,3,4-оксадіазолів (IX), що представлені на схемі 7. Всі вони містять біофорні групи, і тому серед них варто вести пошук біорегуляторів різної дії.

Схема 7



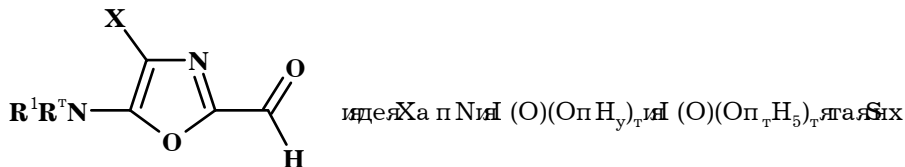
ВИСНОВКИ

1. Показано, що послідовна обробка енамідів загальної формули $Cl_2C=C(X)NHCOR$ спочатку тіолами, а потім карбонатом срібла приводить до похідних 5-меркапто-1,3-оксазолу, що містять у положенні 4 цілий ряд електроноакцепторних замісників ($X=CN, COOAlk, CONH_2, P(O)(OAlk)_2, P(O)Ph_2$ та ін.).

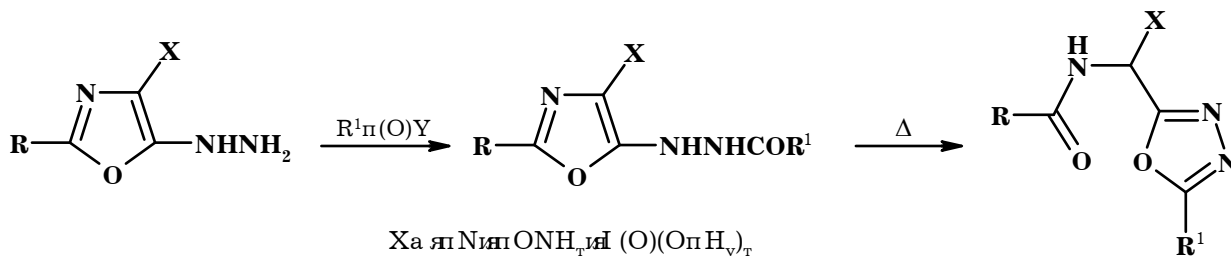
2. Знайдено, що взаємодія енамідонітрилів типу $ArSC(Cl)=C(CN)NHCOR$ з гідросульфідом натрію проходить досить спрямовано і дає невідомі раніше 2-арил-5-арилтіо-4-тіокарбамоїл-1,3-оксазоли.

3. Встановлено, що при нагріванні деяких 2,4-дизаміщених 5-меркапто-1,3-оксазолів з тіофенолами відбувається рециклізація і утворюються відповідні 5-арилтіо-1,3-тіазоли. Важливу роль при цьому відіграє, очевидно, прототропія в 5-меркапто-1,3-оксазольному фрагменті.

4. Вияснено, що 2-дихлорацетиламіно-3,3-дихлоракрилонітрил та його фосфорильні аналоги своєрідно взаємодіють з амінами, що застосовано в синтезі нових альдегідів оксазольного ряду:



5. Показано, що 2-ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрили та подібні енаміди цілком регіоселективно взаємодіють з гідразингідратом і дають заміщені 5-гідразино-1,3-оксазоли, які вдалося використати для отримання похідних 1,3,4-оксадіазолу за схемою:



Будову одного з продуктів нової рециклізації надійно доведено за допомогою рентгеноструктурного дослідження.

6. Встановлено, що споріднені енамідонітрили трьох типів: $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{NHCOAr}$, $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{NHSO}_2\text{Ar}$ і $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})\text{N}(\text{Me})\text{SO}_2\text{Ar}$ по-різному реагують з фенілгіdraзином. Перші з них перетворюються в 2-арил-5-фенілазо-4-ціано-1,3-оксазоли, другі – дають ациклічні продукти конденсації з елімінуванням ціанід- та хлорид-аніонів, а треті – циклізуються з утворенням похідних 5-аміно-3-фенілазопіразолу. Різноманітність цих процесів обумовлена особливостями кислотних залишків в енамідонітрилах, а також тим, що лише деякі з енамідних реагентів здатні до прототропії.

7. Систематичне дослідження циклоконденсацій на основі 2-ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрилів та їх аналогів привело до розробки препаративних синтезів цілого ряду нових похідних 1,3-оксазолу, 1,3-тіазолу, піразолу та 1,3,4-оксадіазолу з біофорними групами, серед яких варто вести пошук біорегуляторів різної дії.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Броварец В.С., Пильо С.Г., Романенко Е.А., Драч Б.С. Циклизации 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов с фенилгидразином//Журн.общ.хим.–1998.–Т.68, №2. –С.347-348.
2. Броварец В.С., Пильо С.Г., Чернега А.Н., Романенко Е.А., Драч Б.С. Взаимодействие N-ацильных и N-сульфонильных производных 2-амино-3,3-дихлоракрилонитрила с фенилгидразином//Журн.общ.хим.– 1999.–Т.69, № 10.– С.1646-1651.
3. Пильо С.Г., Броварец В.С., Виноградова Т.К., Чернега А.Н., Драч Б.С. Рециклизация 2-арил-5-гидразино-4-цианооксазолов//Журн.общ.хим.–2001.–Т.71, №2.– С.310-315.
4. Броварец В.С., Выджак Р.Н., Пильо С.Г., Зюзь К.В., Драч Б.С. Синтез и превращения 4-фосфорилированных 2-алкил(арил)-5-гидразиноксазолов//Журн.общ.хим.– 2001.–Т.71, №11.– С.1822-1824.
5. Броварец В.С., Пильо С.Г., Попович Т.П., Выджак Р.Н., Драч Б.С. Рециклизация продуктов ацилирования 2-арил-5-гидразино-4-диалкоксифосфорилноксазолов //Журн.общ.хим.– 2001.–Т.71. №11.– С.1930-1931.
6. Выджак Р.Н., Броварец В.С., Пильо С.Г. Синтез и превращения двух типов 4-фосфорилированных альдегидов оксазольного ряда//Журн.общ.хим.–2002.–Т.72, № 2.– С.226-230.

7. Броварець В.С., Пільо С.Г., Виджак Р.М. Синтез та циклізації енамідонітрилів//Тези доповідей Української конференції “Хімія азотовмісних гетероциклів”. – Харків.–1997.– С.159.
8. Драч Б.С., Броварець В.С., Пільо С.Г., Зюзь К.В., Виноградова Т.К. 2-Ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрили та споріднені реагенти в гетероциклічних синтезах//Тези доповідей XVIII Української конференції з органічної хімії.– Дніпропетровськ.–1998.– С.14.
9. Виджак Р.М., Броварець В.С., Виноградова Т.К., Пільо С.Г., Куліш Н.Ю., Харченко О.В. Зручний підхід до синтезу функціональнозаміщених альдегідів оксазольного ряду//Там же.– С.83.
10. Пільо С.Г., Броварець В.С., Виджак Р.М., Драч Б.С. Гетероциклізації α -функціональнозаміщених β,β -дихлорвініламідів з гідразином та фенілгідразином//Тези Міжнародної конференції “Хімія азотовмісних гетероциклів”.– Харків.– 2000.– С.60.
11. Драч Б.С., Броварець В.С., Виноградова Т.К., Пільо С.Г., Зябрев В.С., Ренський М.О. Нові рециклізації функціональнозаміщених азолів//Там же.– С.10.
12. Броварець В.С., Смолий О.Б., Зябрев В.С., Пільо С.Г., Панчишин С.Я., Бабий С.Б., Драч Б.С. Перспективные подходы к синтезу функциональнозамещённых азолов//Тезисы докладов 1^{ой} Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста.– Суздаль.–2000.– С.113.
13. Пільо С.Г., Броварець В.С., Виджак Р.М., Зюзь К.В., Драч Б.С. Рециклизация 2-арил-5-гидразино-4-диалкоксифосфорилорксазолов//Там же.– С.315.
14. Пільо С.Г., Виноградова Т.К., Зюзь К.В., Попович Т.П., Броварець В.С. Синтезы новых производных азолов на основе α -ациламіно- β,β -дихлоракрилонітрилов //Тезисы докладов I Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов».– Москва.–2001.–С.232.
15. Пільо С.Г., Броварець В.С., Виноградова Т.К., Драч Б.С. Синтези нових похідних 5-меркаптооксазолу на основі α -ациламіно- β,β -дихлоракрилонітрилів та їх аналогів//Тези доповідей XIX Української конференції з органічної хімії.–Львів.–2001.–С.457.

АНОТАЦІЇ

Пильо С.Г. Синтезы новых производных азолов на основе 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов и их аналогов. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03. – органическая химия. Институт органической химии Национальной Академии Наук Украины, Киев, 2002.

Диссертация посвящена изучению циклоконденсаций 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов и их аналогов с S- и N-нуклеофилами, которые приводят к новым производным 1,2- и 1,3-азолов. В процессе выполнения работы удалось решить три основные задачи.

Во-первых, разработаны синтезы серосодержащих енамидонитрилов и выяснена их способность к гетероциклизациям;

Во-вторых, исследована циклоконденсация 2-дихлорацетиламино-3,3-дихлоракрилонитрила и подобных реагентов с аминами;

В-третьих, изучены реакции хлорсодержащих енамидонитрилов и их аналогов с гидразином и фенилгидразином.

Успешное выполнение всех этих этапов работы привело к разработке удобных способов получения ряда новых производных оксазола, тиазола, пиразола и 1,3,4-оксадиазола.

Из наиболее важных превращений, исследованных в этой работе, следует отметить такие:

- 1) последовательное взаимодействие 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов и подобных реагентов сначала с тиолами, а потом с карбонатом серебра, которое оказалось общим способом синтеза многих производных 5-меркапто-1,3-оксазола, содержащих в положении 4 кольца электроноакцепторные группы: CN, CONH₂, COOAlk, P(O)(OAlk)₂, P(O)Ph₂ и др.;
- 2) циклоконденсацию 2-ациламино-3-арилтио-3-хлоракрилонитрилов с гидросульфидом натрия, которая привела к неизвестным ранее 2-арил-5-арилтио-4-тиокарбамоил-1,3-оксазолам;

- 3) своеобразное взаимодействие 2-дихлорацетиламино-3,3-дихлоракрилонитрилов и их фосфорильных аналогов с аминами и водой, которое использовано для синтеза новых 5-диалкиламино-4-циано-1,3-оксазол-2-карбальдегидов и подобных реагентов;
- 4) циклизацию хлорсодержащих енамидов с гидразингидратом, приводящую к 2,4-дизамещённым 5-гидразино-1,3-оксазолам, ацильные производные которых способны к рециклизации и образованию производных 1,3,4-оксадиазола;
- 5) реакции 2-арилсульфониламино-3,3-дихлоракрилонитрилов и их N-метильных производных с фенилгидразином, которые протекают по-разному: первые реагенты превращаются в циклические продукты конденсации с элиминированием цианид- и хлорид-анионов, а вторые – циклизуются с образованием производных 5-амино-3-фенилазопиразола.

Строение всех продуктов этих разнообразных превращений доказано комплексными спектральными и химическими методами. В двух особо сложных случаях применялось также рентгеноструктурное исследование.

Вполне очевидно, что разработка препаративных способов получения целого ряда новых производных 1,3-оксазола, 1,3-тиазола, пиразола и 1,3,4-оксадиазола с биофторными группами даёт возможность для систематического поиска среди них биорегуляторов различного действия. Перспективность такого поиска обусловлена тем, что новые типы функционализированных азолов синтезированы на основе доступных хлорсодержащих енамидов, которые в свою очередь получены из дешёвых промышленных продуктов.

Ключевые слова: енамиды, енамидонитрилы, 2-ацетиламино-3,3-дихлоракрилонитрилы, азолы, 1,3-оксазол, 1,3-тиазол, пиразол, 1,3,4-оксадиазол, биофторные группы.

Пільо С.Г. Синтези нових похідних азолів на основі 2-ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрилів та їх аналогів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. Інститут органічної хімії Національної Академії Наук України, Київ, 2002.

Дисертація присвячена розробці зручних способів одержання похідних 1,2- та 1,3-азолів на основі доступних електрофільних реагентів – 2-ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрилів та їх аналогів. Показано, що ці реагенти своєрідно взаємодіють з різними S- і N-нуклеофілами з утворенням цілого ряду нових похідних 5-меркапто-1,3-оксазолу, 5-меркапто-1,3-тіазолу, 5-аміно-2-форміл-1,3-оксазолу, 5-гідразино-1,3-оксазолу, 5-фенілазо-1,3-оксазолу, а також деяких заміщених піразолів та 1,3,4-оксадіазолів. Останні отримані в результаті нової рециклізації, яка відбувається при нагріванні ацильних похідних заміщених 5-гідразино-1,3-оксазолів. Всі ці похідні азолів містять біофорні групи і тому є перспективними для пошуку біорегуляторів різної дії.

Ключові слова: енамідни, енамідонітрили, 2-ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрили, азолі, 1,3-оксазол, 1,3-тіазол, піразол, 1,3,4-оксадіазол, біофорні групи.

Piljo S.G. Syntheses of new azoles derivatives on the basis of 2-acylamino-3,3-dichloroacrylonitriles and their analogues. – Manuscript.

A dissertation for candidate's degree in organic chemistry, the speciality 02.00.03 Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, 2002.

The dissertation is dedicated to the development of convenient methods for preparation of 1,2- and 1,3-azoles derivatives based on available electrofilic reagents: 2-acylamino-3,3-dichloroacrylonitriles and their analogues. It was shown that the titled reagents peculiarly interacted with various S- and N-nucleophiles to give a great number of new 5-mercapto-1,3-oxazole, 5-mercapto-1,3-thiazole, 5-amino-2-formyl-1,3-oxazole, 5-hydrazino-1,3-oxazole, 5-phenylazo-1,3-oxazole derivatives as well as some substituted pyrazoles and 1,3,4-oxadiazoles.

These latter were obtained as a result of a new ring transformation which took place on heating acyl derivatives of substituted 5-hydrazino-1,3-oxazoles. All of the mentioned azoles derivatives contained biological important groups and, for this reason, were perspective for searching bioregulators with diverse actions.

Keywords: enamides, enamidonitriles, 2-acylamino-3,3-dichloroacrylonitriles, azoles, 1,3-oxazole, 1,3-thiazole, pyrazole, 1,3,4-oxadiazole, biological important groups.