

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ**

СВИРІПА

Віталій Миколайович

УДК 547.787:547.782+547.789+547.853

**НОВІ ПЕРЕТВОРЕННЯ
2-АРИЛ-4-ДИХЛОРОМЕТИЛЕН-5(4*H*)-ОКСАЗОЛОНІВ
ТА ЇХ АНАЛОГІВ**

02.00.03 — органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ-2007

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,
м. Київ, завідувач відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
БАЛЬОН Ярослав Григорович,
Інститут ендокринології та обміну речовин
імені В.П.Комісаренка АМН України, м. Київ,
завідувач лабораторії органічного синтезу

кандидат хімічних наук
БРАТЕНКО Михайло Калінінович,
Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці, доцент кафедри медичної хімії

Провідна установа: Національний університет “Львівська Політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації
та біотехнології, м. Львів

Захист дисертації відбудеться „7” червня 2007 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.217.01 в Інституті органічної хімії НАН України за адресою: 02660, м. Київ-94, вул. Мурманська, 5, факс (+38044)573-26-43.

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

Автореферат розісланий „___” _____ 2007 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 26.217.01 д.х.н.

Вовк М.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Дослідження нових реагентів, придатних для синтезу невідомих або малодоступних типів гетероциклічних сполук, завжди були і будуть перспективними та актуальними, що обумовлює інтенсивний розвиток цього напрямку органічної хімії в провідних наукових центрах усього світу. Саме до таких реагентів відносяться і 2-арил-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазолони, яким притаманні своєрідні перетворення, котрі не характерні для звичайних ненасичених азлактонів. Останні вже досить добре вивчені, але їх хлоровмісні аналоги тільки недавно введені в синтетичний апарат хімії гетероциклів і тому можна було сподіватись на суттєве розширення сфери їх застосування в синтезах нових похідних азолів та азинів – потенційних біорегуляторів різної дії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота виконувалась в рамках бюджетних тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України 2002-2007рр. “Розвиток перспективних підходів до одержання нових похідних азотистих гетероциклів з біофорними групами” (тема 2.1.10.11-02, № держреєстрації 0102U003342) та “Розробка оригінальних синтезів функціональних похідних азагетероциклів – потенційних біорегуляторів” (тема 2.1.10.11-05, № держреєстрації 0105U001580).

Мета і завдання дослідження. Основна мета роботи полягала у дослідженні таких перетворень 2-арил(гетерил)-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазolonів, які б приводили до нових похідних моноядерних та конденсованих азотистих гетероциклів. При цьому передбачалось вияснити специфічні особливості дихлорозаміщених азлактонів у порівнянні з добре вивченими ненасиченими азлактонами Ерленмейєра. Для досягнення цієї мети треба було розв'язати чотири завдання:

- 1) розширити межі застосування доступних “хлоральамідів” для одержання нових представників ненасичених азлактонів з дихлорометиленовою групою;
- 2) дослідити перетворення продуктів конденсації хлоровмісних азлактонів з тіофенолами;
- 3) встановити будову продуктів взаємодії дихлорозаміщених азлактонів з бензамідином і його аналогами, а також з'ясувати напрямки їх рециклізацій;
- 4) розглянути причини, які обумовлюють своєрідну реакційну здатність 2-арил-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазolonів у порівнянні зі звичайними ненасиченими азлактонами.

Об'єкт дослідження – хлоровмісні азлактони.

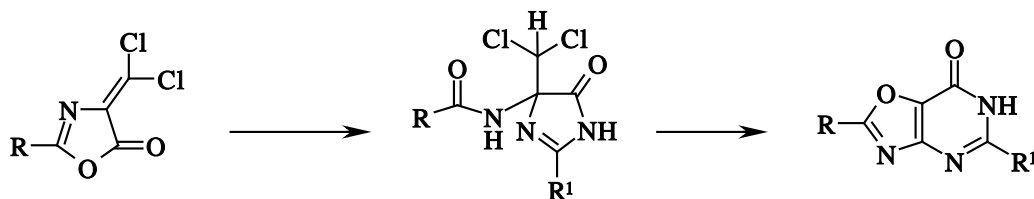
Предмет дослідження – нові функціональні похідні азотистих гетероциклів, які одержані на основі хлоровмісних азлактонів.

Методи дослідження – хімічний синтез, ІЧ- та ЯМР-спектроскопія, мас-спектрометрія, рентгеноструктурне дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. В результаті широкопланових досліджень встановлена різна реакційна здатність 2-арил(гетерил)-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазолонів по відношенню до *S*- та *N*-нуклеofilів, що використано для препаративних синтезів нових похідних оксазолу, імідазолу, піримідину, оксазол[4,5-*d*]піримідину, піримідо[1,2-*a*]бензімідазолу та інших біофорних гетероциклічних систем.

Для прикладу вкажемо на послідовну обробку хлоровмісних азлактонів тіофенолами, амінами та карбонатом срібла – зручний спосіб одержання *N*-заміщених амідів 2-арил(гетерил)-5-арилтіо-1,3-оксазол-4-карбонових кислот. До того ж на основі продуктів циклоконденсації хлоровмісних азлактонів з *o*-амінотіофенолом вдалося розробити загальний підхід до синтезу 5-алкілтіо-2-арил-4-бензотіазол-2-іл-1,3-оксазолів.

Ще важливішою виявилась взаємодія хлоровмісних азлактонів з гідрохлоридом бензамідину, ізотіуронієвими солями та гідрохлоридом гуанідину в присутності триетиламіну, яка привела до своєріднозаміщених імідазолін-5(4)-онів. При нагріванні їх в піридині відбувається оригінальна рециклізація з утворенням ключових похідних маловідомої системи оксазол[4,5-*d*]піримідину за схемою:



Будова проміжних і кінцевих продуктів цього складного процесу надійно встановлена за допомогою комплексних хімічних, спектральних та рентгеноструктурних досліджень.

Цікаво, що при заміні піридину морфоліном рециклізація проходить інакше і приводить до моноядерних сполук – заміщених 4-піримідонів. Разом з цим похідні деяких конденсованих систем піримідинового ряду вдалося отримати на основі продуктів взаємодії хлоровмісних азлактонів з 2-амінобензімідазолом.

Розгляд причин, котрі обумовлюють унікальну реакційну здатність хлоровмісних азлактонів, свідчить про те, що електрофільні центри дихлорометиленової групи і зв'язку С=О регіоселективно взаємодіють відповідно з “м'якими” та “жорсткими” нуклеофілами. При цьому нерідко утворюються такі поліцентрові

проміжні продукти з рухливими атомами водню або хлору, які здатні до специфічних перетворень, котрі не характерні для звичайних ненасичених азлактонів.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці препаративних способів синтезу нових функціональних похідних оксазолу, імідазолу, піримідину, оксазолу[4,5-*d*]піримідину, піримідо[1,2-*a*]бензімідазолу та інших гетероциклічних систем, серед яких варто вести пошуки різноманітних біорегуляторів.

Особистий внесок здобувача. Експериментальна частина роботи, аналіз спектральних даних та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблені особисто дисертантом. Рентгеноструктурні дослідження шести сполук виконані разом з доктором хімічних наук О.М. Чернегою і кандидатом хімічних наук Е.Б. Русановим в Інституті органічної хімії НАН України.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на двох Міжнародних конференціях з хімії гетероциклів (Харків, 2006р., Москва, 2006р.) та XX Українській конференції з органічної хімії (Одеса, 2004р.).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 5 статей у фахових наукових виданнях та тези 4 доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків та списку літературних джерел, що включає 175 найменувань.

У першому розділі наведено детальний огляд літератури стосовно способів одержання та перетворень ненасичених азлактонів з функціональними замісниками в метиленовій групі. В наступних двох розділах розглянуті власні експериментальні дослідження перетворень продуктів взаємодії хлоровмісних азлактонів з S- та N-нуклеофілами.

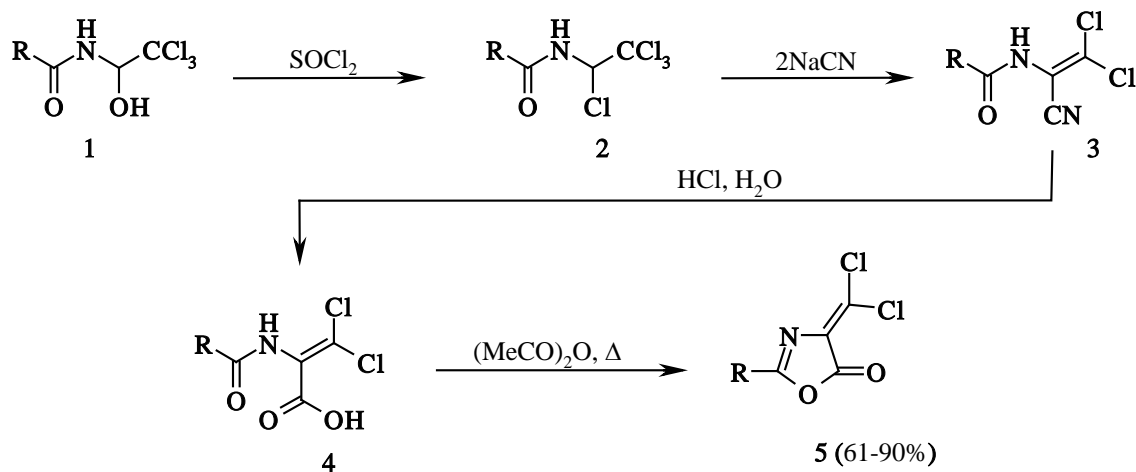
Дисертаційна робота викладена на 129 сторінках машинопису і містить 35 таблиць, 26 схем та 16 рисунків.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

На основі доступних “хлоральамідів” (**1**) за допомогою відомого підходу одержано 8 представників хлоровмісних ненасичених азлактонів (**5**), які наведені на схемі 1. Половина з них – нові реагенти з тими арильними та гетерильними замісниками, які підкреслені.

Азлактони (**5**) – безбарвні кристалічні речовини, котрі довго зберігаються без доступу вологи повітря. Деякі перетворення реагентів (**5**) вже досліджувались раніше (див. Б.Драч та ін., в кн. *Кислород- и серусодержащие гетероциклы*, Москва: IBS Press, 2003, 1, 58), але нами вивчені нові напрямки їх застосування в синтетичному апараті хімії гетероциклів.

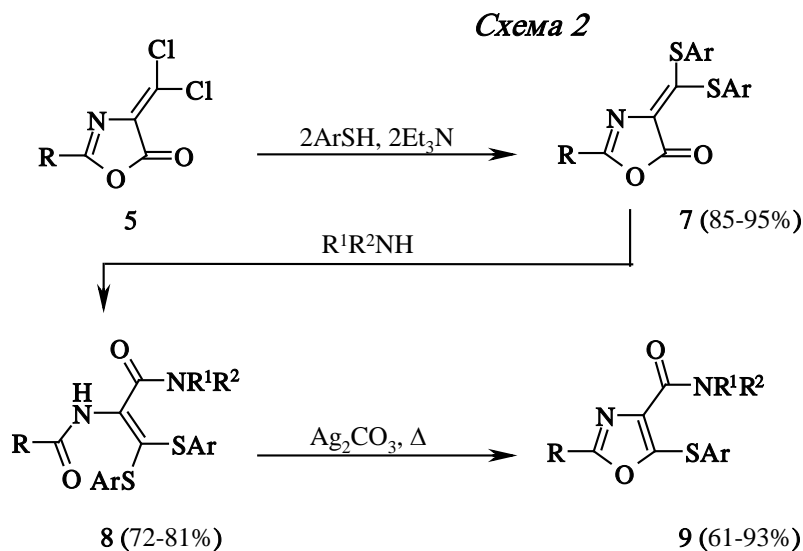
Схема 1




R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-фурил, 2-тієніл.

1. Перетворення продуктів конденсації хлоромісних азлактонів з тіофенолами

Ще до наших досліджень була встановлена висока регіоселективність взаємодії електрофільних центрів азлактонів (5) з “м’якими” та “жорсткими” нуклеофілами. Перші з них взаємодіють з дихлорометиленовою групою реагентів (5), а другі – розщеплюють азлактонне кільце. Використання цієї закономірності дало можливість розробити зручний підхід до препаративного одержання цілого ряду раніше недоступних N-заміщених амідів 2-арил(гетерил)-5-арилтіо-1,3-оксазол-4-карбонових кислот (9) (див. схему 2).



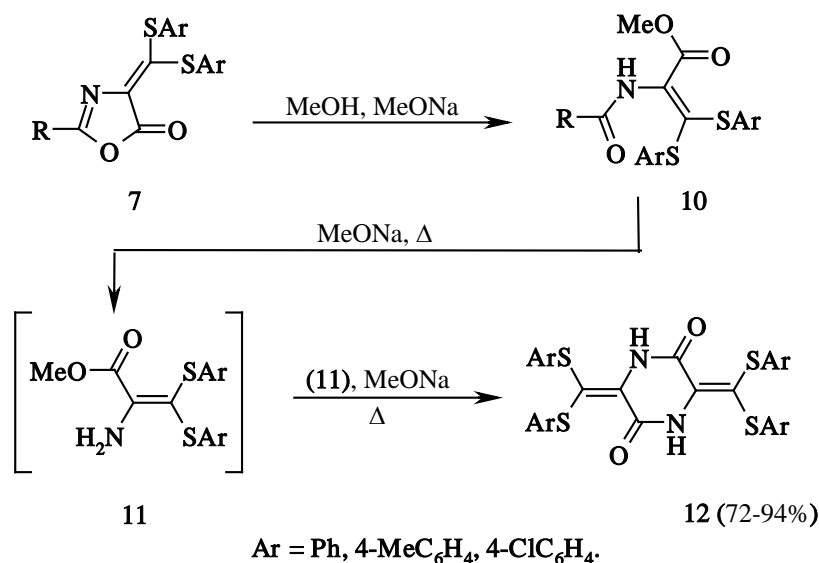
R = Ar, Het; R¹R²N = MeNH, Me₂N,  N, MeOC(O)CH₂NH та ін.

Спочатку хлоромісні азлактони (5) оброблялись тіофенолами в присутності триетиламіну, а тоді розщеплювались первинними або вторинними амінами. Отри-

мані сірковмісні енаміди (**8**) легко циклізуються при дії карбонату срібла (див. схему 2). Цікаво, що карбонат срібла в циклоконденсації (**8**)→(**9**) відіграє досить специфічну роль, бо його не можна замінити лугами, алкоголями лужних металів або третинними амінами.

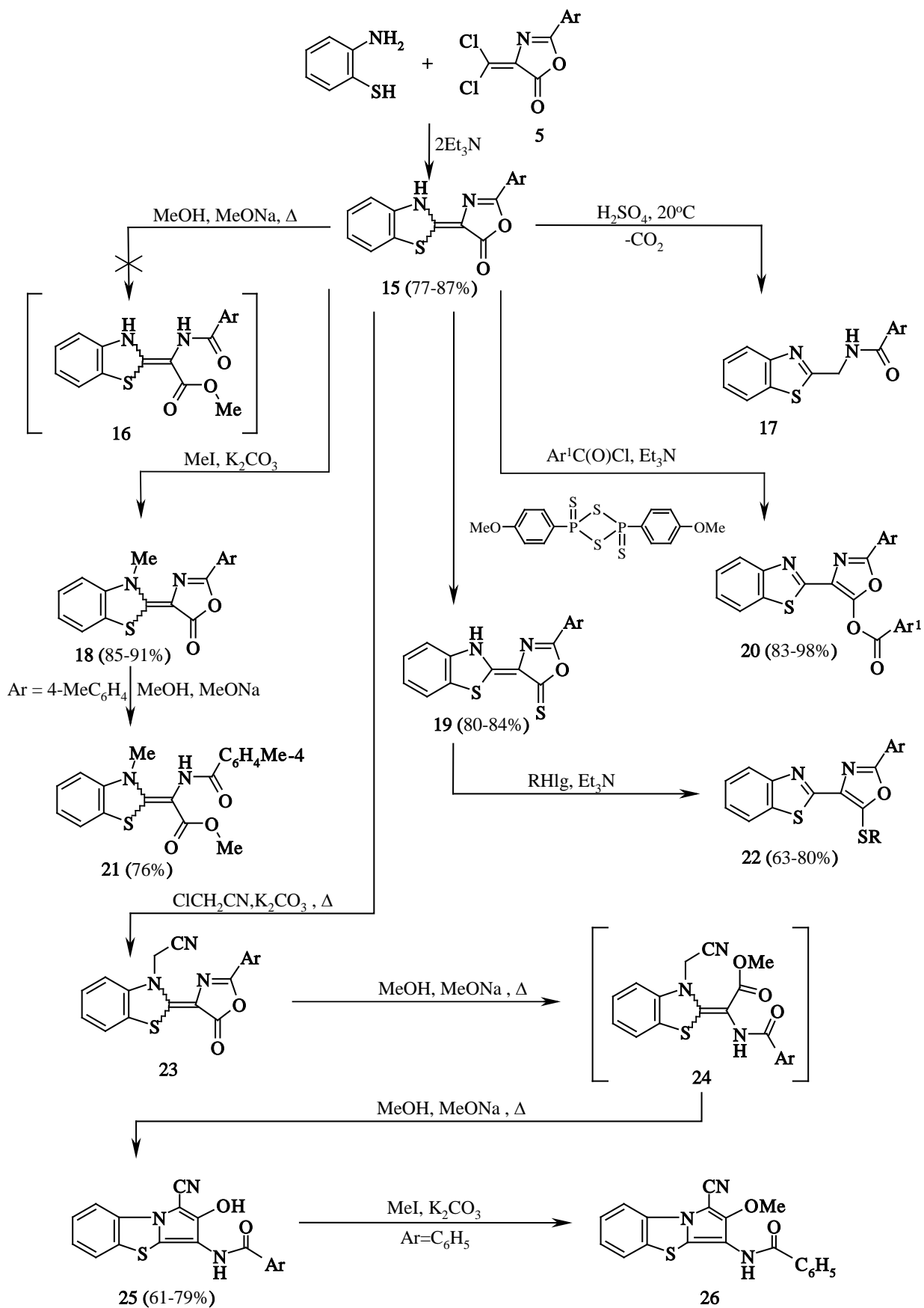
Дослідження ІЧ спектрів продуктів циклізації (**9**) показало, що в них немає смуг в діапазоні 1670-1830 cm^{-1} у зв'язку з відсутністю азлактонного кільця. Разом з цим легко ідентифікуються інтенсивні смуги в області 1630-1660 cm^{-1} , які віднесені до валентних коливань карбонільної групи в амідному фрагменті. До того ж відщеплення тіофенолів в результаті циклізації (**8**)→(**9**) підтверджено даними елементних аналізів і мас-спектрометричних досліджень. Таким чином, не виникає сумніву в тому, що в процесі (**5**)→(**9**) азлактонна система трансформується в оксазолну. Разом з цим продукти взаємодії азлактонів (**5**) з тіофенолами легко перетворюються не тільки в заміщені оксазоли, але й у нові похідні дикетопіперазину завдяки перебігу стадій (**7**)→(**10**)→(**11**)→(**12**) (див. схему 3). Участь в заключній стадії процесу метоксикарбонільної групи підтверджена за допомогою спектрів ЯМР ^1H , а міжмолекулярний характер циклоконденсації (**11**)→(**12**) узгоджується з відомим синтезом дикетопіперазинів з естерів α -амінокислот.

Схема 3



Не менш важливими виявились і перетворення продуктів взаємодії хлорвмісних азлактонів (**5**) з *o*-амінотіофенолом (див. схему 4). Оскільки обидва нуклеофільні центри в *o*-амінотіофенолі є "м'якими", легко відбувається циклоконденсація (**5**)→(**15**), котра виявилась ключовою для здійснення кількох ланцюгів перетворень: (**15**)→(**17**) або (**20**), (**15**)→(**18**)→(**21**) та (**15**)→(**19**)→(**22**). Останній ланцюг послідовних реакцій виявився загальним підходом до синтезу 5-алкілтіо-2-арил-4-(бензотіазол-2-іл)-1,3-оксазолів (**22**). Будова їх не викликає сумніву, бо структура одного з проміжних продуктів (**196**, Ar = 4-MeC₆H₄) однозначно встановлена за допомогою рентгеноструктурного методу (див. рис. 1).

Схема 4



$\text{Ar} = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}^1 = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4$;
 $\text{R} = \text{Me, Et, 4-MeOC}_6\text{H}_4\text{NHC(O)CH}_2$.

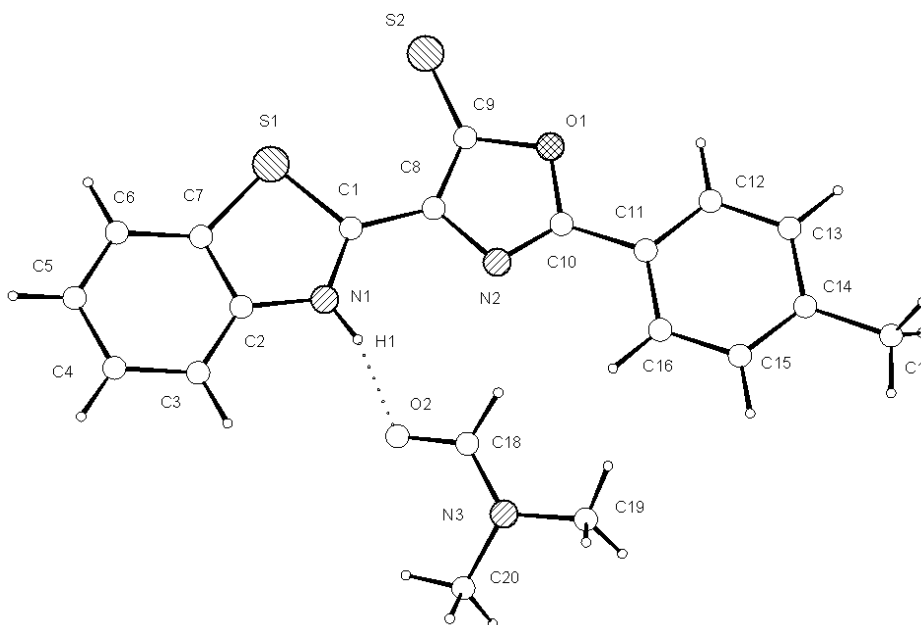
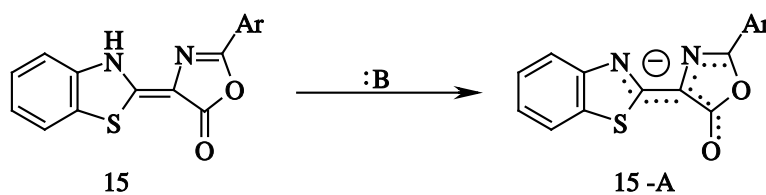


Рис.1 Загальний вигляд молекули сполуки (196) (сольват з диметилформамідом) за даними РСД.

Цікаво, що споріднені ненасичені азлактони (15) і (18) по-різному відносяться до метанолу в присутності основ. На відміну від азлактонів (18), які легко розщеплюються метанолом, їх аналоги (15) не змінюються навіть при довгому нагріванні з метанолом в присутності луку чи метилату натрію. Це явище обумовлене, очевидно, тим, що в реагентах (15) є рухливий атом водню і тому при дії сильних основ генеруються мезомерні аніони (15-A), в яких електрофільний центр зв'язку C=O в значній мірі дезактивується внаслідок суттєвої делокалізації електронної густини:

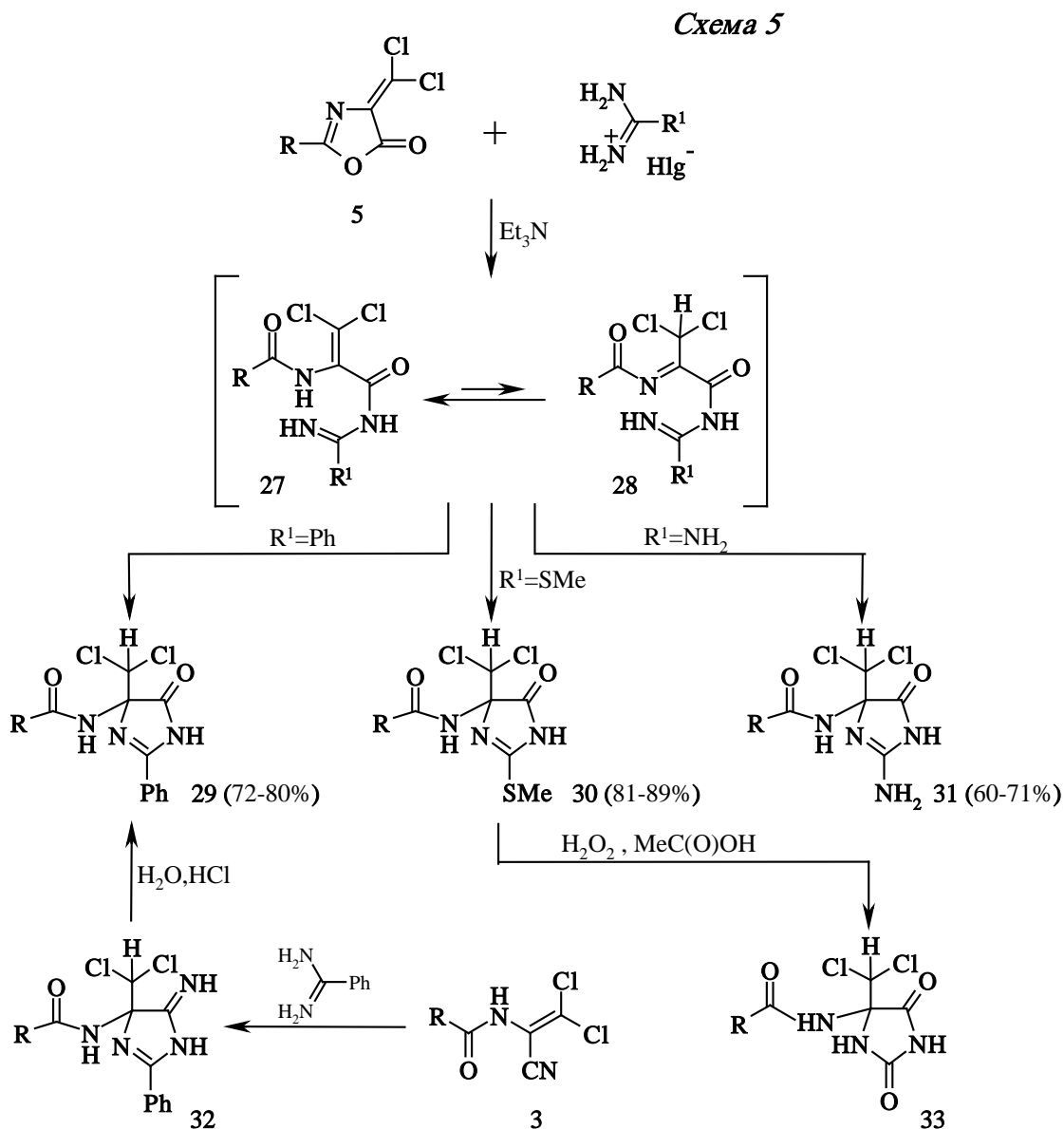


Після N-метилування аніонів (15-A) відновлюється звичайне азлактонне кільце, котре вже в м'яких умовах розщеплюється метанолом. Легко взаємодіють з метанолом і продукти ціанометилування аніонів (15-A), котрі використані для отримання нових похідних піроло[2,1-*b*][1,3]бензотіазолів [див. перетворення (15)→(23)→(24)→(25)→(26) на схемі 4].

2. Циклоприсаднання бензамідину та його аналогів до хлоровмісних азлактонів

Систематичне дослідження взаємодії дихлорозаміщених азлактонів (5) з гідрохлоридом бензамідину, ізотіуронієвими солями та гідрохлоридом гуанідину в

присутності триетиламіну при 20-25°C показало, що в цих м'яких умовах атоми хлору сполук (**5**) участі в реакції не беруть, а проходить розщеплення азлактонного кільця і утворюються, очевидно, проміжні енаміди (**27**), котрі можуть бути в рівновазі з прототропними таутомерами (**28**). Останні з них мають реакційноздатну N-ацилімінну групу, що забезпечує, імовірно, внутрішньомолекулярну циклізацію (**28**)→(**29-31**). В результаті одержуються адукти азлактонів (**5**) з бензамідином та його аналогами у співвідношенні 1:1 (див. схему 5).



В ІЧ спектрах сполук (**29-31**) знайдена досить інтенсивна смуга поглинання в діапазоні 1725-1780 cm^{-1} , яку можна віднести до карбонільної групи імідазолінового фрагмента. Іншу інтенсивну смугу в діапазоні 1630-1660 cm^{-1} можна зв'язати з валентними коливаннями карбонільної групи в амідному залишку. Разом з цим

в спектрах ЯМР ^1H цих сполук знаходиться синглетний сигнал в інтервалі 6.29-6.37 м.ч., котрий з великою долею імовірності можна віднести до протона дихлорометильної групи.

Проте всі ці дані, хоча і не суперечать, але й не свідчать однозначно про перетворення азлактонного кільця в імідазолінонове. Тому довелось отримати надійні рентгеноструктурні дані для кінцевого продукту такого ланцюга перетворень: **(5a, R=Ph)**→**(30a, R=Ph)**→**(33a, R=Ph)** (див. рис. 2).

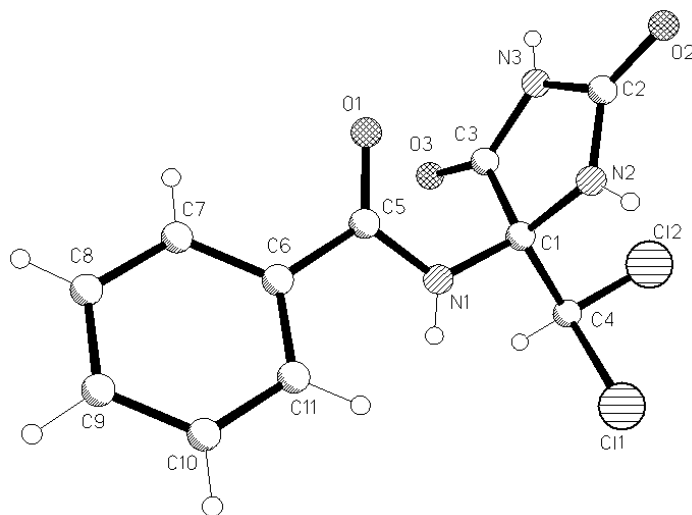


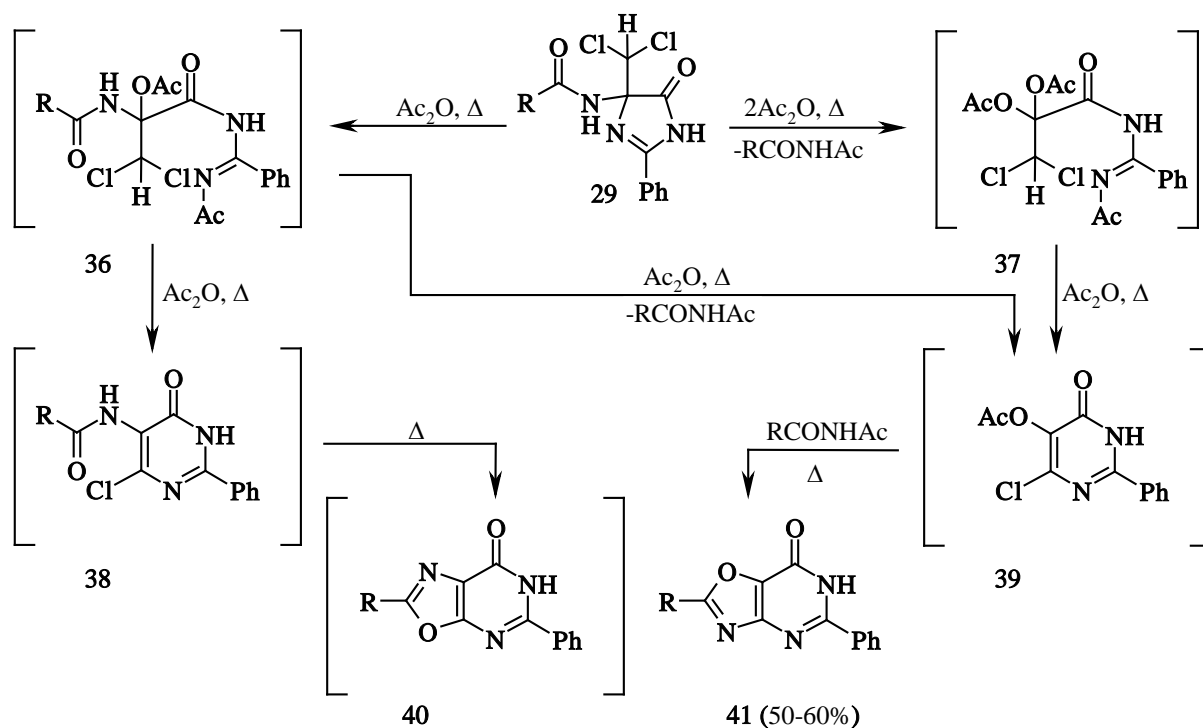
Рис.2 Загальний вигляд молекули сполуки (33a) за даними РСД.

Однозначне встановлення будови одного із представників сполук **(33)** дозволяє реконструювати структуру не тільки адуктів **(30)**, але й близьких аналогів **(29, 31)**. Всі вони виявились цінними вихідними сполуками для подальших рециклізацій.

3. Рециклізації продуктів присєднання бензамідину та його аналогів до хлоровмісних азлактонів

Нами вперше знайдено, що при нагріванні доступних сполук **(29)** в оцтовому ангїдриді проходить елімінування двох молекул хлороводню і утворюються безбарвні кристалічні речовини, які можна легко перекристалізувати з полярних розчинників. Заміщені імідазолін-5(4)-они **(29)** мають біля центра $\text{C}^{4(5)}$ два азотисті угруповання, що зближує їх з аміналями, які нестійкі по відношенню до сильних електрофільних реагентів. Тому не дивно, що реагенти **(29)** здатні при нагріванні взаємодіяти з оцтовим ангїдридом з розщепленням одного або навіть двох зв'язків С-N. В подальшому можна уявити кілька каскадних процесів, з яких заради простоти вибрано тільки два ланцюги перетворень: **(29)**→**(36)**→**(38)**→**(40)** і **(29)**→**(37)**→**(39)**→**(41)** (див. схему 6).

Схема 6



R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, PhCH₂, t-Bu.

Рециклізація **(29)** → **(40)** здається на перший погляд більш імовірною, оскільки приводить до похідних добре відомої системи 1,3-оксазоло[5,4-*d*]піримідину, котра легко генерується різними способами. Проте комплексні хімічні, спектральні та рентгеноструктурні дані, отримані нами, свідчать про те, що перетворення імідазолінонів **(29)** при нагріванні в оцтовому ангідриді дає все ж таки не сполуки **(40)**, а їх ізомери – 2-алкіл(арил)-5-феніл[1,3]оксазоло[4,5-*d*]піримідин-7(6*H*)-они **(41)** (див. рис. 3).

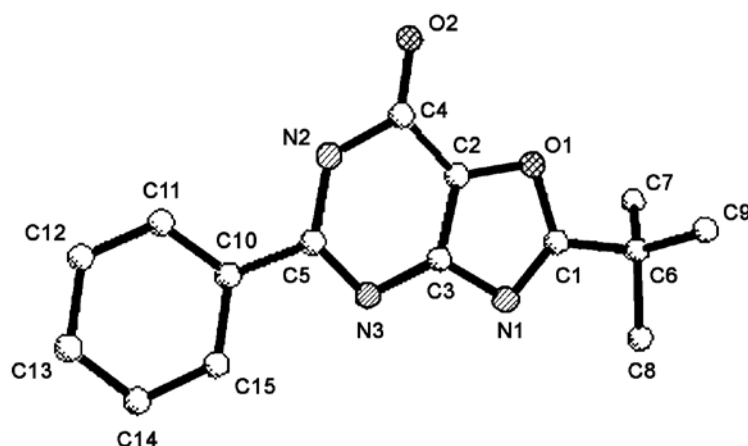
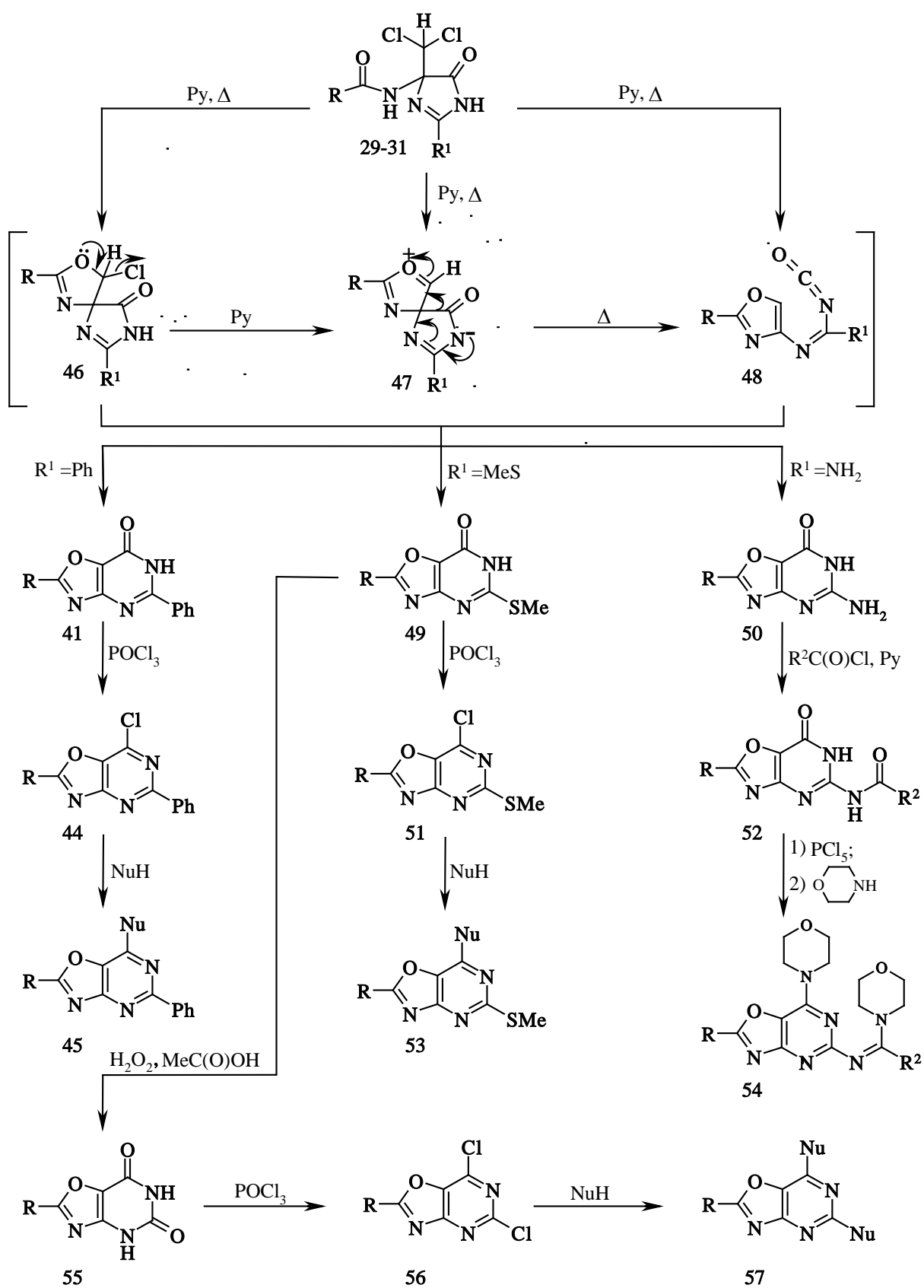


Рис.3 Загальний вигляд молекули сполуки **(41e)** за даними РСД.

Цікаво, що рециклізація сполук **(29-31)** проходить не тільки в оцтовому ангідриді, але й при нагріванні в піридині (див. схему 7).



$\text{R} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, \text{PhCH}_2, \text{t-Bu}; \text{R}^1 = \text{Ph}, \text{MeS}, \text{H}_2\text{N};$

$\text{R}^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{Me}, \text{Et}; \text{Nu} = \text{HS}, \text{PhS}, \text{EtS}, \text{O}$

У цьому випадку механізм перетворення повинен бути іншим, але кінцеві продукти виявились такими ж, як і при проведенні процесу в оцтовому ангідриді. Можливо спочатку утворюються проміжні спіросполуки (46) і (47), які безпосередньо або через імідоїлізоціанат (48) перетворюються у кінцеві продукти (41, 49 і 50).

Рециклізація в піридині дає можливість отримати сполуки (41) і (49) зі значно більшими виходами, ніж при нагріванні в оцтовому ангідриді. Крім того, для сполук (50) нагрівання в піридині – єдиний спосіб їх одержання.

Зауважимо, що сполука (41e, R = *t*-Bu) була синтезована обома способами і її будова, як показано вище, надійно встановлена за допомогою рентгеноструктурного дослідження. Разом з цим, для доказу будови сполук (50) використаний один з продуктів ацилювання (50a, R = Ph) → (52b, R = R² = Ph), котрий вдалося однозначно ідентифікувати також рентгеноструктурним методом.

Таким чином, завдяки цим дослідженням немає ніякого сумніву в будові ключових сполук (41, 49, 50), які в свою чергу вдалося використати для отримання численних моно- та дифункціональнозаміщених оксазоло[4,5-*d*]піримідинів, представлених на схемі 7. Детальний аналіз усіх перетворень цієї схеми навряд чи є доречним, бо подібні реакції широко застосовуються, наприклад, в хімії 4-гідроксипіримідину.

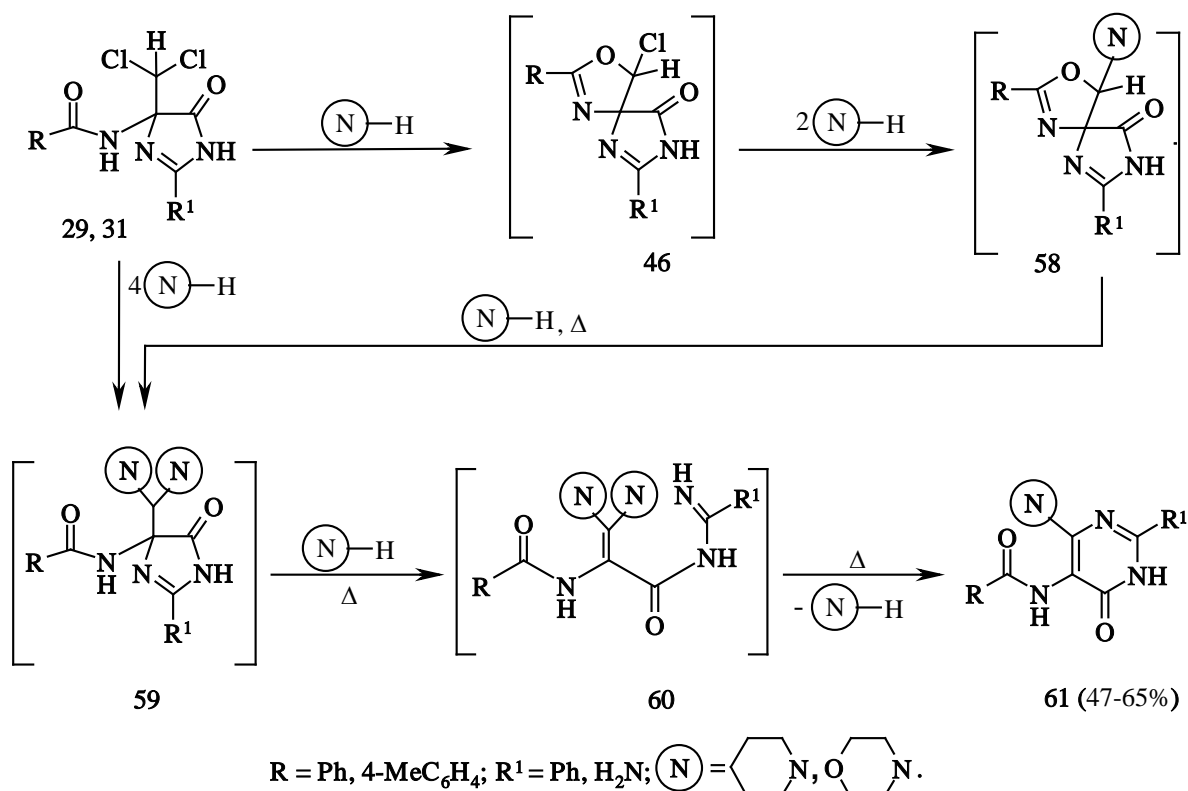
Проте слід зауважити, що майже всі типи функціональних похідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину, які одержані такими нескладними способами, виявились новими. Це обумовлено тим, що на відміну від добре вивчених похідних оксазоло[5,4-*d*]піримідину, їх ізомери, що містять систему оксазоло[4,5-*d*]піримідину, раніше були досліджені ще зовсім мало. Деякі з них одержані з 4-аміно-5-гідроксипіримідину та його похідних конденсацією з ортоестерами та ангідридами бензойних кислот, але ці способи непридатні, очевидно, для введення функціональних замісників в положення 7 оксазоло[4,5-*d*]піримідинової системи.

4. Послідовна взаємодія хлоровмісних азлактонів з бензамідином та морфоліном або піперидином

Нами вперше показано, що продукти приєднання бензамідину до хлоровмісних азлактонів можна модифікувати не тільки при нагріванні в піридині, але й при обробці їх морфоліном чи піперидином. У цьому випадку заміщені імідазолінони (29, 31) трансформуються в трифункціональнозаміщені піримідини (61). Характерною особливістю останніх є наявність ациламіногрупи в положенні 5 піримідинового кільця.

Як видно зі схеми 8, на початкових стадіях процесу важливу роль, імовірно, відіграють спіросполуки (46, 58), котрі полегшують заміщення двох атомів хлору у вихідних сполуках (29) внаслідок перебігу таких стадій: (29) → (46) → (58) → (59).

Схема 8



Проте не виключено і безпосереднє перетворення **(29)**→**(59)**, яке відоме для ряду хлорвмісних гетероциклічних сполук типу HetCHCl_2 . В подальшому при нагріванні сполук **(59)** з морфоліном або піперидином можливе розщеплення імідазолінонового кільця з утворенням проміжних продуктів **(60)**, котрі внаслідок внутрішньомолекулярної циклізації перетворюються в заміщені піримідини **(61)**. Перетворення **(60)**→**(61)** не викликає особливих сумнівів, бо піперидино- чи морфоліногрупа в спряженій системі $\textcircled{\text{N}}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ повинна проявляти достатню рухливість.

Надійний доказ будови одного з цих продуктів (**61д**, $R = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^1 = \text{H}_2\text{N}$) вдалося здійснити за допомогою рентгеноструктурного дослідження (див. рис. 4).

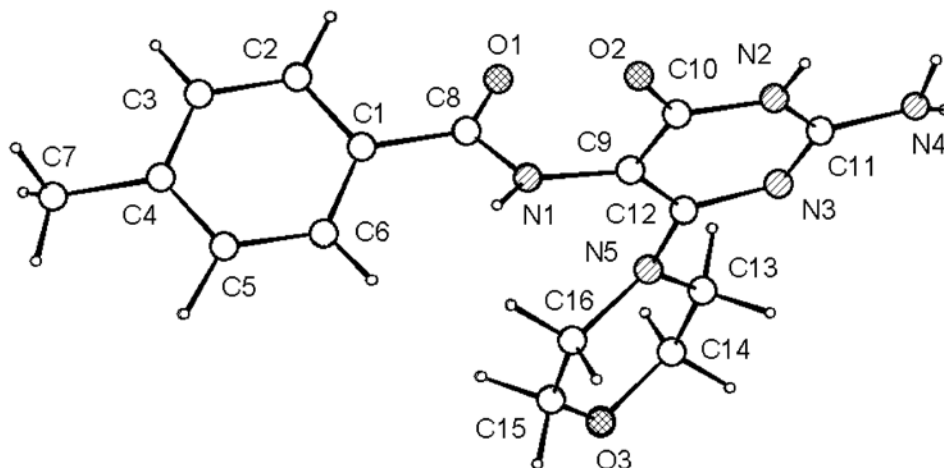
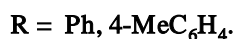
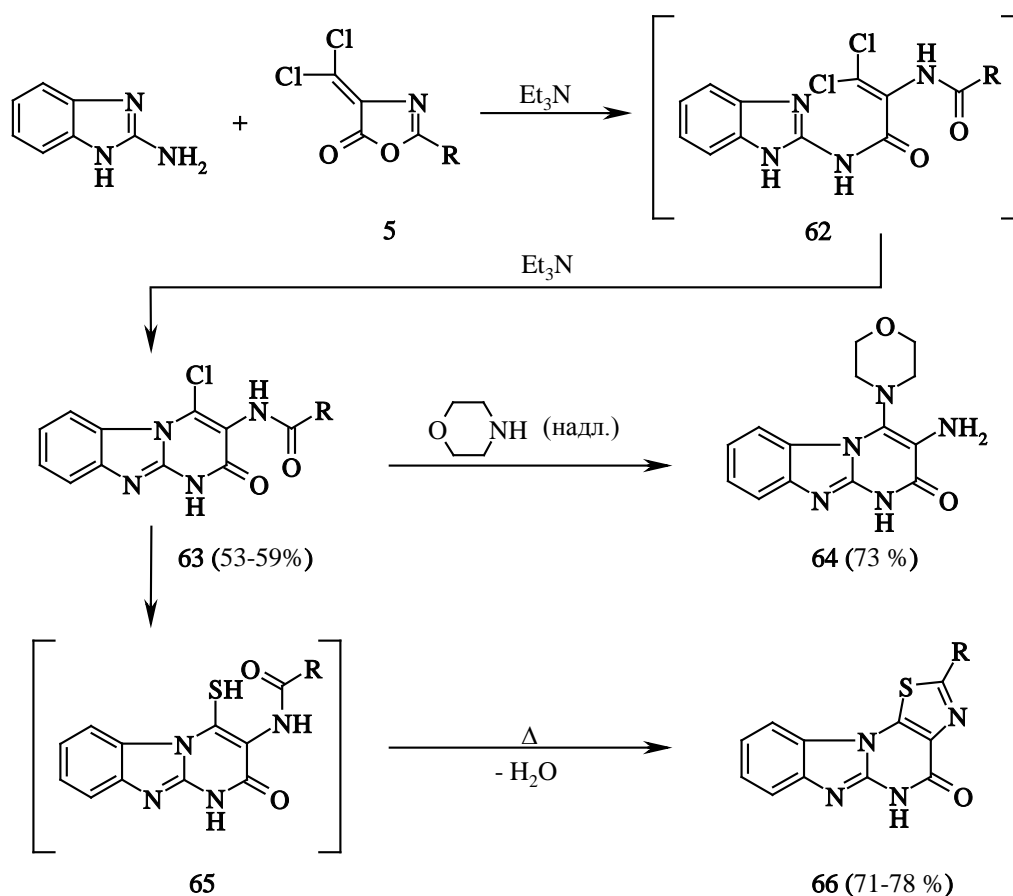


Рис. 4 Загальний вигляд молекули сполуки (**61д**) за даними РСД.

Таким чином, не викликає сумніву той факт, що одні й ті ж продукти приєднання бензамідину до хлоровмісних азлактонів (**29**) при нагріванні в піридині спрямовано перетворюються у похідні оксазоло[4,5-*d*]піримідину, а при обробці адуктів (**29**) морфоліном або піперидином утворюються заміщені 4-піримідони. Межі застосування цього підходу ще не визначені, але саме такий спосіб модифікації продуктів взаємодії хлоровмісних азлактонів з амідноподібними реактантами виявився придатним для синтезу похідних деяких конденсованих піримідинових систем. Так, при взаємодії азлактонів (**5**) з 2-амінобензімідазолом в присутності триетиламіну спочатку утворюються продукти розщеплення азлактонного кільця (**62**), котрі легко циклізуються (**62**)→(**63**). При подальшій обробці продуктів анелювання (**63**) морфоліном не тільки проходить заміщення рухливого атома хлору на морфоліногрупу, але й деацильовання [див. перетворення (**63**)→(**64**) на схемі 9]. Ще один напрямок модифікації сполук (**63**) вдалося здійснити за допомогою таких нескладних реакцій: (**63**)→(**65**)→(**66**).

Схема 9

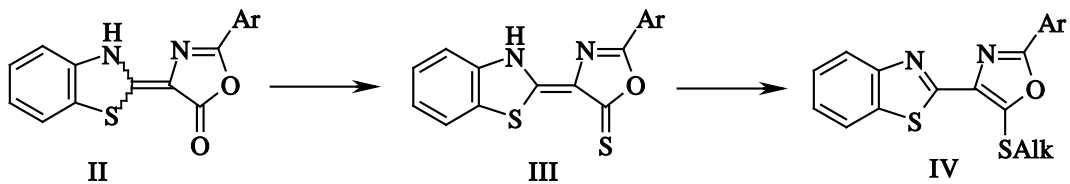


ВИСНОВКИ

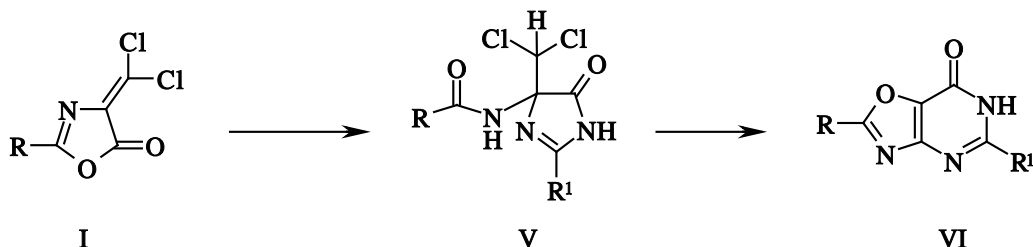
1. Узагальнення досліджених у цій роботі перетворень 2-арил(гетерил)-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазолонів (**I**) свідчить про значну їх цінність для препаративних синтезів нових похідних оксазолу, імідазолу, піримідину, оксазоло[4,5-*d*]-піримідину, піримідо[1,2-*a*]бензімідазолу та інших гетероциклічних систем, що відкриває широкі можливості для пошуку серед них біорегуляторів різної дії.

2. Показано, що послідовна обробка хлоровмісних азлактонів (**I**) тіофенолами, амінами та карбонатом срібла – зручний спосіб одержання *N*-заміщених амідів 2-арил(гетерил)-5-арилтіо-1,3-оксазол-4-карбонових кислот. На першій стадії цього процесу проходить заміщення в реагентах (**I**) рухливих атомів хлору на арилтіогрупи при збереженні азлактонного кільця, яке розщеплюється амінами на другій стадії, а на третій – відбувається цілком спрямоване утворення оксазольного кільця завдяки специфічній дії карбонату срібла.

3. Знайдено, що реагенти (**I**) взаємодіють в м'яких умовах з *o*-амінотіофенолом і дають продукти циклоконденсації (**II**), які відіграють важливу роль у загальному підході до синтезу 5-алкілтіо-2-арил-4-(бензотіазол-2-іл)-1,3-оксазолів за схемою:



4. Вияснено, що при взаємодії азлактонів (**I**) з гідрохлоридом бензамідину, ізотіуронієвими солями та гідрохлоридом гуанідину в присутності триетиламіну відбувається спочатку розщеплення азлактонного кільця, а потім внутрішньомолекулярна циклізація, котра приводить до заміщених імідазолінонів (**V**). При нагріванні їх в піридині проходить оригінальна рециклізація з утворенням ключових похідних маловідомої системи оксазоло[4,5-*d*]піримідину (**VI**):

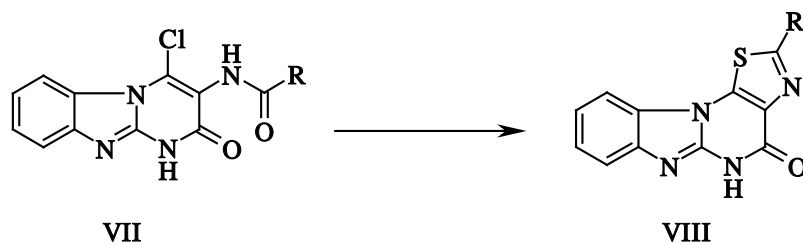


Будова кінцевих продуктів цього складного процесу надійно встановлена за допомогою комплексних хімічних, спектральних та рентгеноструктурних досліджень.

5. Показано, що реактанти (**V**) по-різному рециклізуються при нагріванні в піридині та морфоліні. В останньому випадку утворюються не конденсовані сполу-

ки, а похідні 5-аміно-6-морфоліно-4-піримідону. Імовірно, що в обох випадках початкові стадії рециклізації подібні, але наявність рухливого атома водню в морфоліні спричиняє такі перетворення, котрі неможливі при проведенні процесу в піридині.

6. Знайдено, що хлоровмісні азлактони (**I**) спрямовано взаємодіють в присутності триетиламіну з 2-амінобензімідазолом, що використано для отримання нових похідних піримідо[1,2-*a*]бензімідазолу (**VII**), які виявились придатними для ряду цікавих перетворень, наприклад:



7. Розгляд причин, котрі обумовлюють своєрідну реакційну здатність хлоровмісних азлактонів (**I**), свідчить про те, що електрофільні центри дихлорометиленової групи та зв'язку C=O цілком регіоселективно взаємодіють з “м'якими” та “жорсткими” нуклеофілами. При цьому утворюються такі продукти, які здатні нерідко до подальших перетворень завдяки їх поліцентровій природі, наявності рухливих атомів водню чи хлору, а також генерації специфічних інтермедіатів. Всі ці фактори сприяють утворенню не тільки неординарних структур (**II** - **VIII**), але й багатьох інших, що вказує на широкі межі застосування доступних реагентів (**I**) в тонкому органічному синтезі.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Свирипа В.Н., Броварец В.С., Драч Б.С. Взаимодействие 4-дихлорметилен-2-*n*-толил-1,3-оксазол-5(4*H*)-она с *o*-аминотиофенолом //Журн. общ. хим. – 2004. – **74**, №4. – С. 699-700. (Здобувачем проведені експериментальні дослідження).
2. Свирипа В.Н., Прокопенко В.М., Броварец В.С., Драч Б.С. Превращения 2-арил-4-дихлорметилен-5(4*H*)-оксазолонов в арилтиопроизводные замещенных 1,3-оксазолов и пиперазин-2,5-дионов //Журн. орган. та фарм. хім. – 2004. – **2**, №4. – С. 43-47. (Здобувачем проведені синтетичні дослідження, здійснено аналіз спектральних даних і встановлена будова отриманих сполук).
3. Свирипа В.М., Броварец В.С., Чернега О.М., Ховард Дж.А.К., Драч Б.С. Новый підхід до синтезу похідних 1,3-оксазоло[5,4-*d*]піримідину //Доповіді НАН України. – 2005. - №5. – С. 144-149. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та експериментальні дослідження).

4. Свирипа В.Н., Броварец В.С., Драч Б.С. Удобный подход к синтезу функциональных производных пирроло[2,1-*b*][1,3]бензотиазола // Журн. общ. хим. – 2006. – **76**, №2. – С. 349-350. (Здобувачем виконані комплексні синтетичні та спектральні дослідження).
5. Sviripa V.M., Gakh A.A., Brovarets V.S., Gutov A.V., Drach B.S. Original Approach to New Derivatives of [1,3]Oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine //Synthesis. – 2006. - №20. – P. 3462-3466. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, експериментальні дослідження, здійснено доказ будови отриманих сполук).
6. Свирипа В.М., Прокопенко В.М., Броварець В.С., Драч Б.С. Нові перетворення ненасичених азлактонів з дихлорметиленовою групою //Тези доповідей ХХ Української конференції з органічної хімії. – Одеса. – 2004. – **2**. – С. 568.
7. Драч Б.С., Свирипа В.Н., Пильо С.Г., Попильниченко С.В., Головченко А.В., Броварец В.С. Синтезы производных конденсированных гетероциклов на основе 2-ациламино-3,3-дихлороакрилонитрилов //Труды III Международной конференции “Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений”. – Москва. – 2006. – **1**. – С. 293-295.
8. Drach B.S., Popil'nichenko S.V., Sviripa V.M., Demydchuk B.A., Brovarets V.S. Syntheses of derivatives of fused nitrogen containing heterocycles based on the “chloralamides” // International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, Book of Abstracts. – Kharkiv. – 2006. – P. 10.
9. Sviripa V.N., Prokopenko V.M., Brovarets V.S., Drach B.S. Original Approach to New Derivatives of 1,3-Oxazolo[4,5-*d*]pyrimidines //International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, Book of Abstracts. – Kharkiv. – 2006. – P. 130.

АНОТАЦІЯ

Свирипа В.М. Нові перетворення 2-арил-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазолонів 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, 2007.

Дисертація присвячена дослідженню реакційної здатності 2-арил(гетерил)-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазолонів (хлоровмісних азлактонів), що привело до розробки препаративних синтезів нових похідних оксазолу, імідазолу, піримідину, оксазоло[4,5-*d*]піримідину, піримідо[1,2-*a*]бензімідазолу та інших гетероциклічних систем. Так, встановлено, що послідовна обробка хлоровмісних азлактонів тіофенолами, амінами та карбонатом срібла є зручним способом синтезу N-заміщених амідів 2-арил(гетерил)-5-арилтіо-1,3-оксазол-4-карбонових кислот. До того ж пока-

зано, що на основі продуктів циклоконденсації хлоровмісних азлактонів з *o*-амінотіофенолом можна одержати ряд 5-алкілтіо-2-арил-4-бензотіазол-2-іл-1,3-оксазолів. Вияснено також, що при взаємодії хлоровмісних азлактонів з гідрохлоридом бензамідину, ізотіуронієвими солями та гідрохлоридом гуанідину в присутності триетиламіну відбувається спочатку розщеплення азлактонового кільця, а потім внутрішньомолекулярна циклізація, котра приводить до заміщених імідазолінонів. При нагріванні їх в піридині проходить оригінальна рециклізація з утворенням ключових похідних маловідомої системи оксазоло[4,5-*d*]піримідину. Розгляд причин, котрі обумовлюють своєрідну реакційну здатність хлоровмісних азлактонів свідчить про важливу роль їх “м’яких” та “жорстких” електрофільних центрів, а також наявність в них двох рухливих атомів хлору, що забезпечує перебіг таких процесів, які не характерні для звичайних азлактонів Ерленмейера.

Ключові слова: хлоровмісні азлактони, похідні оксазолу, імідазолу, піримідину, оксазоло[4,5-*d*]піримідину, піримідо[1,2-*a*]бензімідазолу.

АННОТАЦІЯ

Свирипа В.Н. Новые превращения 2-арил-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазолонов и их аналогов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03. – органическая химия. Институт органической химии Национальной Академии Наук Украины, Киев, 2007.

Диссертация посвящена исследованиям реакционной способности 2-арил-(гетерил)-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазолонов (хлоросодержащих азлактонов), которые оказались важными реагентами для препаративных синтезов новых производных оксазола, имидазола, пириимидина, оксазоло[4,5-*d*]пириимидина, пириимидо[1,2-*a*]бензиимидазола и других биофорных гетероциклических систем. В процессе этих исследований удалось решить четыре задачи:

1. расширить границы применения доступных “хлоральамидов” для получения новых представителей ненасыщенных азлактонов с дихлорометиленовой группой;
2. исследовать превращения продуктов конденсации хлоросодержащих азлактонов с тиофенолами;
3. установить строение продуктов взаимодействия дихлорозамещённых азлактонов с бензамидином и его аналогами, а также исследовать направления их рециклизаций;
4. рассмотреть причины, которые формируют своеобразную реакционную способность 2-арил-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазолонов по сравнению с обыкновенными ненасыщенными азлактонами.

В результате широкоплановых исследований установлены существенные различия в направлении реакций 2-арил(гетерил)-4-дихлорометилен-5(4*H*)-оксазолонов с “мягкими” и “жесткими” нуклеофилами, что использовано для разработки препаративных синтезов новых производных оксазола, имидазола, пиримидина, оксазоло[4,5-*d*]пиримидина, пиримидо[1,2-*a*]бензимидазола и других биофорных гетероциклических систем. Например, последовательная обработка хлоросодержащих азлактонов тиофенолами, аминами и карбонатом серебра – удобный способ получения *N*-замещённых амидов 2-арил(гетерил)-5-арилтио-1,3-оксазол-4-карбоновых кислот.

Из других достижений диссертационной работы следует отметить разработку удобного способа получения 5-алкилтио-2-арил-4-(бензотиазол-2-ил)-1,3-оксазолов, а также оригинального подхода к синтезу ключевых производных малоисследованной системы оксазоло[4,5-*d*]пиримидина. Строение их надёжно установлено при помощи комплексного химического, спектрального и рентгеноструктурного исследования.

Показано также, что продукты циклоприсоединения бензамидина и его аналогов к дихлоросодержащим азлактонам при нагревании в пиридине и морфолине рециклизуются по-разному. В первом случае получают производные оксазоло[4,5-*d*]пиримидина, а во втором – замещённые 4-пиримидоны.

Рассмотрение своеобразной реакционной способности хлоросодержащих азлактонов свидетельствует о том, что электрофильные центры дихлорометиленовой группы и связи С=О вполне региоселективно взаимодействуют с “мягкими” и “жесткими” нуклеофилами. При этом образуются такие продукты, которые способны нередко к последующим превращениям вследствие их полицентровой природы, наличия подвижных атомов водорода и хлора, а также генерации специфических интермедиатов. Все эти факторы способствуют широкому применению хлоросодержащих азлактонов в различных направлениях тонкого органического синтеза.

Ключевые слова: хлоросодержащие азлактоны, производные оксазола, имидазола, пиримидина, оксазоло[4,5-*d*]пиримидина, пиримидо[1,2-*a*]бензимидазола.

SUMMARY

Sviripa V.M. New transformations of 2-aryl-4-dichloromethylen-5(4*H*)-oxazolones and their analogues.- A manuscript.

The thesis for the Degree of Candidate of Chemical Sciences in speciality 02.00.03 – Organic Chemistry. Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2007.

The thesis is devoted to the investigation of reactivity of 2-aryl(hetaryl)-4-dichloromethylene-5(4*H*)-oxazolones (chloro-containing azlactones) that resulted in development of the preparative synthesis of new derivatives of oxazole, imidazole, pyrimidine, oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine, pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole and other heterocyclic systems. It was found that continuous treatment of the chloro-containing azlactones by thiophenols, amines, and silver carbonate is a convenient method of synthesis of *N*-substituted 2-aryl(hetaryl)-5-aryltio-1,3-oxazol-carboxamides. Furthermore, based on cyclocondensation of the chloro-containing azlactones with *o*-aminothiophenol, it was shown that a series of 5-alkylthio-2-aryl-4-benzothiazol-2-yl-1,3-oxazoles can be obtained. It was also found that in interaction of the chloro-containing azlactones with benzamidine hydrochloride or isothiuronium salts or guanidine hydrochloride in a presence of triethylamine splitting of the azlactone ring takes place first and then intramolecular cyclization occurs leading to formation of substituted imidazolinones. By their heating in pyridine a unique recyclisation takes place with formation of key derivatives of less known oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine. Analysis of the reasons determining specific reactivity of the chloro-containing azlactones testifies the importance of the “soft” and “hard” electrophilic centers along with the existence of the two mobile chlorine atoms, which provide a passing of such process which are not typical for common Erlenmeyer azlactones.

Key words: chloro-containing azlactones, derivatives of oxazole, imidazole, pyrimidine, oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine, pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole.