

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
"УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"

ЗАДОРЖНИЙ ПАВЛО ВІКТОРОВИЧ

УДК 547.79+547.875+547.491.4+547.491.6

**СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ
N-(ІЗОТІОЦІАНАТОАЛКІЛ)КАРБОКСАМІДІВ**

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Дніпропетровськ 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів Державного вищого навчального закладу "Український державний хіміко-технологічний університет"

Науковий керівник

кандидат хімічних наук, доцент

КИСЕЛЬОВ Вадим Віталійович,

ДВНЗ "Український державний хіміко-технологічний університет",

доцент кафедри технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук, професор

Шермолевич Юрій Григорович, завідувач відділом хімії органічних сполук сірки, заступник директора Інституту органічної хімії Національної академії наук України

кандидат хімічних наук, доцент

Аніщенко Андрій Олександрович, Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара, доцент кафедри органічної хімії

Захист відбудеться "12" травня 2016 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.078.03 при ДВНЗ "Український державний хіміко-технологічний університет" за адресою: Україна, м. Дніпропетровськ, 49005, пр. Гагаріна, 8, к. 220.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці ДВНЗ "Український державний хіміко-технологічний університет" за адресою: Україна, м. Дніпропетровськ, 49005, пр. Гагаріна, 8.

Автореферат розісланий "09" квітня 2016 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 08.078.03
кандидат хімічних наук, доцент

К.В. Янова

Актуальність теми. Функціональні похідні нітрогеновмісних гетероциклів мають велике значення для медичної хімії та фармацевтичної промисловості, знаходять широке застосування в сільському господарстві, харчовій промисловості, а також у виробництві полімерів, напівпровідників, барвників тощо. Незважаючи на значні досягнення в синтезі азолів та азинів чимало їх похідних одержують за складними методиками. Отже, актуальним є пошук перспективних реагентів, які б були придатними для синтезу нових похідних нітрогеновмісних гетероциклів. Саме до таких реагентів відносяться легкодоступні N-ізотіоціанатоалкіламіди карбонових кислот, синтетичний потенціал яких був розкритий зовсім недавно і, безсумнівно, можна розраховувати на значне розширення сфери їх використання для синтезу нітрогеновмісних гетероциклів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота виконувалась в рамках наукових тем кафедри технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів ДВНЗ "Український державний хіміко-технологічний університет" "Закономірності утворення нітроген- та сульфурвмісних гетероциклів" 2012-2014 рр. (№ держреєстрації 0112U002060) та "Пошук нових фармакологічних засобів на основі азот- та сірковмісних гетероциклів" 2013 р. (№ держреєстрації 0109U004375).

Мета і завдання дослідження. Основна мета роботи полягала у вивченні нових гетероциклізацій N-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів та їх похідних: тіосечовин і тіосемікарбазидів. Такі синтони перспективні для одержання 4H-1,3,5-оксадіазинів, 1,3-бензоксазолів, 1H-бензімідазолів, 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів, 1,3,4-оксадіазолів. Для досягнення цієї мети потрібно було розв'язати наступні завдання:

- розробити препаративні методики синтезу вихідних N-ізотіоціанатометил- та N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів і встановити вплив будови алкіламідного фрагменту та умов протікання реакції їх синтезу на селективність та виходи продуктів;
- знайти нові циклізації на основі продуктів приєднання ароматичних амінів і гідразидів карбонових кислот до N-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів;
- вивчити взаємодію N-амідоалкілованих похідних 2-аміно-1,3,4-оксадіазолу, 2-аміно-1H-бензімідазолу та 2-аміно-1,3-бензоксазолу з первинними та вторинними амінами.

Об'єкт дослідження — N-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксаміди та тіосечовини і тіосемікарбазиди, одержані на їх основі.

Предмет дослідження – синтез і механізм утворення нових функціональних похідних нітрогеновмісних гетероциклів на основі N-(ізотіоціанатоалкіл)амідів карбонових кислот та споріднених реагентів.

Методи дослідження – спрямований органічний синтез, тонкошарова хроматографія, елементний аналіз, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C та ІЧ – спектроскопія, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено, що N-ізотіоціанатометилбензамід, який утворюється при реакції N-хлорметилбензаміду з роданідом калію в безводному ацетонітрилі, мимовільно циклізується у 3,4-дигідро-6-феніл-2*H*-1,3,5-оксадіазин-2-тіон. При введенні в алкіламідний фрагмент N-ізотіоціанатометилбензаміду та його аналогів трихлорметильної групи, така циклізація не відбувається, і N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди є кінцевими продуктами реакції N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)карбоксамідів з роданідом калію.

Розроблено новий метод синтезу похідних N-арил-6-арил-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-аміну на основі реакції дегідросульфування N-(1-(3-арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів дициклогексилкарбодіїмідом. Показано, що при відсутності трихлорметильної групи в алкіламідному фрагменті напрям реакції кардинально змінюється і утворюються продукти перегрупування – відповідні похідні N-арил-N-ціанобензаміду.

Встановлено, що продукти конденсації N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з біфункціональними ароматичними та гетероциклічними амінами – N-(1-(3-(2-гідроксифеніл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, N-(1-(3-(2-амінофеніл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди та N-(1-(3-(3-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди – при дії дициклогексилкарбодіїмиду з високими виходами утворюють відповідні N-(1-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, N-(1-(1*H*-бензimidазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди та N-(1-(1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди.

Знайдено, що заміщені N-(1-(2-ароїлгідразинокарботіоамідо)метил)карбоксаміди та N-(1-(2-ароїлгідразинокарботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, одержані на основі N-(1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів і гідразидів карбонових кислот, під дією дегідросульфуючих агентів (дициклогексилкарбодіїмиду або комплексу піридину та тозилхлориду) перетворюються у відповідні N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)метил)карбоксаміди та N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди.

Показано, що N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)-карбоксаміди, N-(1-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди та N-(1-(1*H*-бензimidазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди при дії первинних і вторинних аліфатичних амінів перетворюються у відповідні N-гетарил-2,2-дихлорацетамідини.

Знайдено, що при реакції N-(1-(5-арил-1,3,4-тіадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з реагентом Лоусона спочатку проходить тіонування амідного залишку, а потім утворення похідних 7*H*-1,3,4-тіадіазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазину.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено новий препаративний метод синтезу похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину, які становлять інтерес для біологічних досліджень на протипухлинну та антибактеріальну активність.

Запропоновано препаративні методи синтезу ряду важкодоступних N-амідоалкілованих похідних 2-аміно-1*H*-бензимидазолу, 2-аміно-1,3-бензоксазолу, 2-аміно-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу та 2-аміно-1,3,4-оксадіазолу, серед яких варто вести пошук біорегуляторів різноманітної дії. На основі N-амідоалкілованих похідних 2-аміно-1*H*-бензимидазолу, 2-аміно-1,3-бензоксазолу та 2-аміно-1,3,4-оксадіазолу розроблено зручний метод синтезу відповідних N-гетарил-2,2-дихлорацетамідинів. Синтезовані N-(1-(3-арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди є структурними аналогами препарату *Salubrinol*, що робить їх перспективними сполуками для досліджень на інгібування дефосфатази еукаріотичного фактора ініціації трансляції.

Особистий внесок здобувача. Аналіз літературних даних, препаративна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та висновки щодо будови більшості синтезованих сполук зроблені особисто дисертантом, а рентгеноструктурні дослідження нових сполук виконано разом з с.н.с. Ф.М. Долгушиним (ІНЕОС РАН, м. Москва), к.х.н. С.В. Шишкіною та к.х.н. І.В. Омельченко (НТК "Інститут монокристалів", м. Харків). Постановка задачі та обговорення результатів виконані разом з науковим керівником к.х.н., доцентом Кисельовим В.В.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи доповідались на VI Internationale Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Харків, 2012), VI-nd Internationale Conference of Chemistry and Modern Technology for students and post-graduate students (Дніпропетровськ, 2013), XI Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2013), XXIII Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013), VI Міжнародній науково-технічній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених (Дніпропетровськ, 2013), XII Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2014), XI Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків, 2014), Всеукраїнській студентській науковій конференції з міжнародною участю (Дніпропетровськ, 2015).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 7 статей у провідних наукових фахових журналах та тези 10 доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків та списку літературних джерел, що включає 125 найменувань.

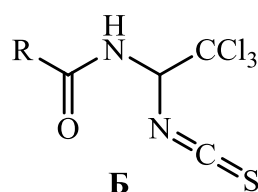
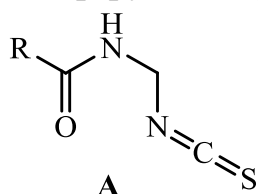
У першому розділі систематизовано літературні дані стосовно використання N- α -амідоалкілувальних і споріднених реагентів для одержання похідних нітрогеновмісних гетероциклів. Другий розділ присвячений експериментальним дослідженням з конденсації N-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів із різноманітними амінами та гідразидами карбонових кислот, а третій – дослідженням гетероциклізацій на їх основі та перетворенням отриманих гетероциклічних систем.

Дисертаційна робота викладена на 147 сторінках (без списку літератури та додатків) і містить 19 таблиць, 88 схем, 11 рисунків та 4 додатки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано актуальність теми, поставлено мету і завдання дослідження, показана наукова новизна та практична цінність роботи.

У першому розділі, який є літературним оглядом, узагальнено і систематизовано літературні дані з синтезу та перетворенням гетероциклічних сполук на основі N- α -амідоалкілувальних та споріднених реагентів. Показано, що особливий інтерес мають N-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксаміди, оскільки вони можуть бути перетворені у синтони з декількома реакційними центрами, що дає змогу здійснювати направлені гетероциклізації на їх основі. Незважаючи на те, що перші представники N- α -амідоалкілувальних реагентів А та Б були синтезовані достатньо давно, їх синтетичний потенціал для гетероциклізацій до кінця не вивчений і тому є доцільним розширити сферу застосування таких реагентів в дизайні азолів і азинів.



У другому розділі обговорюються результати експериментальних досліджень з синтезу вихідних N-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів та їх конденсацій із різноманітними амінами та гідрازیдами карбонових кислот.

Дослідження взаємодії N-хлорметилбензаміду (1) з роданідом калію в безводному ацетонітрилі за кімнатної температури показало, що спочатку утворюється суміш ізотіоціанату (2) та тіоціанату (3) (схема 1), що узгоджується з результатами роботи [див. Драч Б.С та ін. ЖОрХ – 1972. – Т.8, №9. – С. 1825–1827].

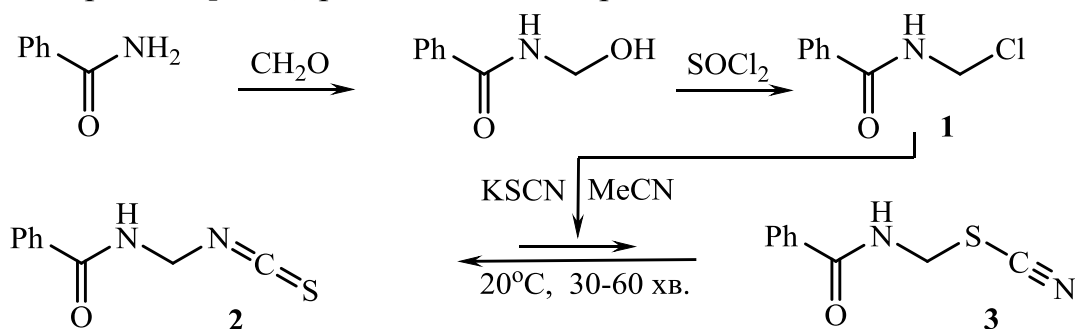


Схема 1

Утворення ізотіоціанату (2) та тіоціанату (3) підтверджено методами ІЧ-спектроскопії і хімічними перетвореннями. В ІЧ спектрі, отриманому для реакційної суміші через 30-60 хв після початку реакції, присутні смуги валентних коливань при 2068 та 2143 см⁻¹, характерні для –N=C=S та –S–C≡N груп. Якщо реакційну суміш залишити на 48 годин при кімнатній температурі, то з неї випадає аморфний осад, забарвлений в яскраво-жовтий колір. В ІЧ-спектрі цієї сполуки відсутні смуги поглинання тіоціанатної та ізотіоціанатної груп. При цьому зберігаються смуги валентних коливань аміногрупи при 3336 см⁻¹.

На основі цих даних зроблено припущення про можливість існування в реакційній суміші наступних внутрішньомолекулярних перетворень (схема 2):

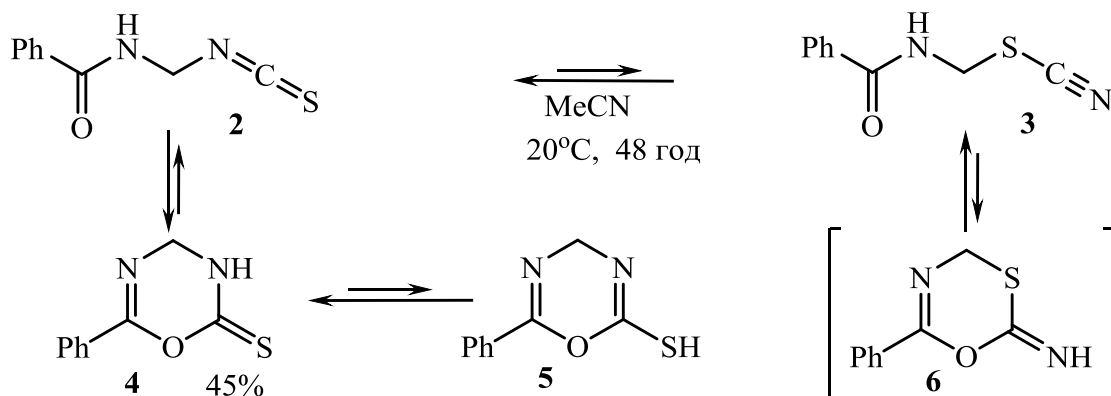
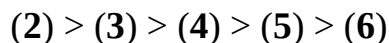


Схема 2

Найбільш ймовірно, що виділений продукт реакції є похідним 1,3,5-оксадіазину (**4**), низька розчинність якого в ацетонітрилі сприяє зміщенню рівноваги в напрямі його утворення. Оскільки в ЯМР ^1H (DMCO-d_6) спектрі продукту реакції в слабкому полі присутні два триплети (9.38 і 10.58 м.ч. у співвідношенні 1:1), які можна віднести до сигналу протона аміногрупи угруповання $-\text{NHCH}_2-$ у структурах (**2**) та (**4**), було зроблено припущення про часткове розкриття оксадіазинового циклу за рахунок його сольволізу. Крім того, такий характер сигналів дозволяє виключити утворення альтернативної структури (**6**). В спектрі ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6) останній сигнал у слабкому полі знаходиться при 193 м.ч., що відповідає атому Карбону зв'язку $\text{C}=\text{S}$ структури (**4**).

З використанням метода функціоналу густини в наближенні B3LYP/6-311++G(d,p) досліджено відносну термодинамічну стабільність ізомерних форм (**2**, **3**) та (**4-6**). При розрахунку енергетичних характеристик цих сполук до уваги приймалися спеціальні поправки на енергію нульових коливань. Поряд із газофазними розрахунками також було проведено оцінку відносних енергій не релаксованих структур цих сполук в середовищі ацетонітрилу (сольватаційна модель CPCM, ($\epsilon=36,6$)). Отримані результати дозволили розташувати досліджувані структури в наступний ряд у відповідності із їх відотною стійкістю:



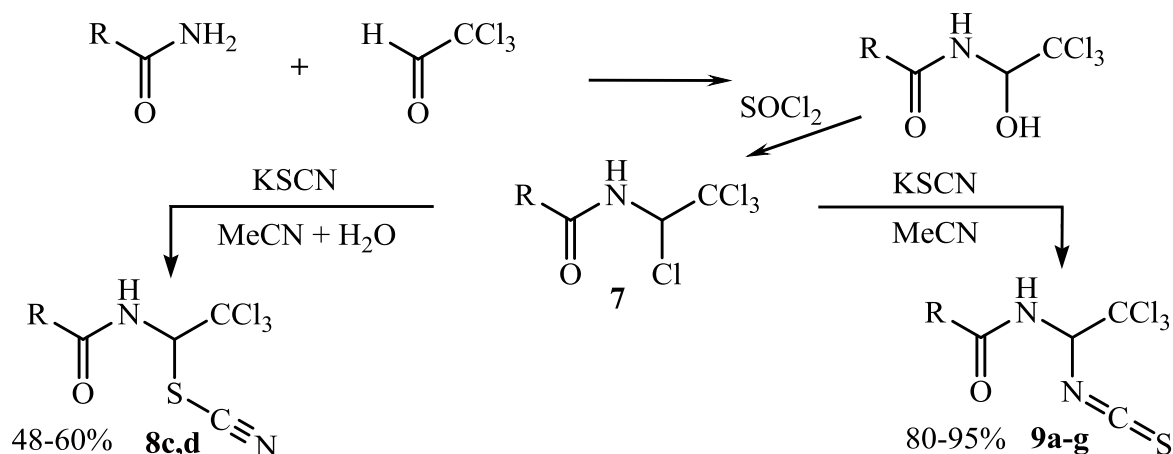
$$0,0 < 42,0 < 49,6 < 81,5 < 89,4 \text{ (кДж/моль) [B3LYP/6-311++G(d,p)]}$$

$$0,0 < 26,9 < 46,9 < 96,3 < 98,6 \text{ (кДж/моль)}$$

$$[\text{CPCM-B3LYP/6-311++G(d,p)}/\text{B3LYP/6-311++G(d,p)}]$$

Різниця повних енергій цих форм складає 89,4 кДж/моль для газової фази та 98,6 кДж/моль для розчину (CH_3CN). Виходячи з експериментальних даних та даних квантово-хімічних розрахунків можна припустити, що продукт (**4**) як легко утворюється в реакційній суміші, так і легко руйнується в наслідок своєї відносної термодинамічної нестабільності. Очевидно, що перш за все низька розчинність сполуки (**4**) в ацетонітрилі сприяє зміщенню рівноваги в напрямку її утворення.

На відміну від реагентів (1), їх аналоги із трихлорметильною групою – N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)аміди карбонових кислот (7), реагують з роданідами лужних металів більш селективно і в залежності від умов проведення реакції утворюють відповідні тіюціанати (8), якщо у якості розчинника використовують водний ацетонітрил, або ізотіюціанати (9) у випадку використання безводного ацетонітрилу (схема 3). При цьому гетероциклізації аналогічні (2)→(4) не відбуваються.

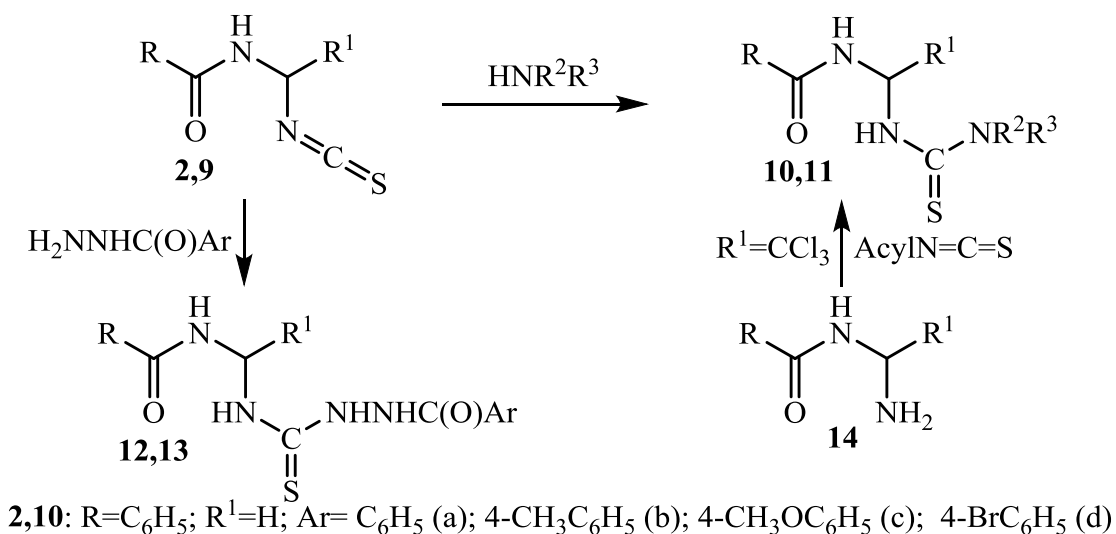


R=CH₃(a), (CH₃)₂CHCH₂ (b); C₆H₅ (c), 4-CH₃C₆H₄ (d),
4-CH₃OC₆H₄ (e), 4-ClC₆H₄ (f), 4-NO₂C₆H₄ (g), 2,4-Cl₂C₆H₃ (i) та ін.

Схема 3

Подібні результати отримали раніше на декількох прикладах з використанням водного діоксану та безводного ацетону [Драч Б.С. та ін. ЖОХ - 1970. – Т.40, №9. – С. 1933–1937].

N-(1-Ізотіюціанатоалкіл)аміди карбонових кислот легко взаємодіють з різноманітними амінами та ацилгідрозиди з утворенням відповідних заміщених тіосечовин (10,11) та тіосемикарбазидів (12,13) (схема 4):

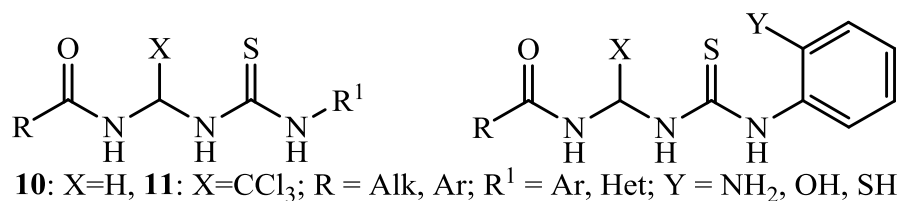


2,10: R=C₆H₅; R¹=H; Ar= C₆H₅ (a); 4-CH₃C₆H₅ (b); 4-CH₃OC₆H₅ (c); 4-BrC₆H₅ (d)

Схема 4

Для одержання окремих представників сполук (11) можливий і альтернативних шлях (14)→(11).

Завдяки наявності декількох реакційних центрів в реагентах (10) і (11) можливе широке використання таких синтонів для конструювання гетероциклічних систем із необхідним розташуванням гетероатомів в кільці та введенні в бічний ланцюг як фармакофорних угруповань, так і функціональних груп, здатних до подальших хімічних перетворень.



Третій розділ присвячено гетероциклізаціям на основі тіосечовин (10), (11) та тіосемикарбазидів (12), (13). Показано, яким чином впливає наявність трихлорметильної групи в α-положенні алкіламідного фрагменту та активної групи в *орто*-положенні арильного залишку тіоуреїдного фрагменту на протікання гетероциклізацій.

Реакція сполук (11) з дициклогексилкарбодіїмідом (DCC) або HgO (в присутності хлориду кальцію) в безводному ацетонітрилі приводить до утворення в якості кінцевих продуктів похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину (16). Вірогідно, що ця гетероциклізація відбувається через утворення проміжного карбодіїмиду (15) (схема 5).

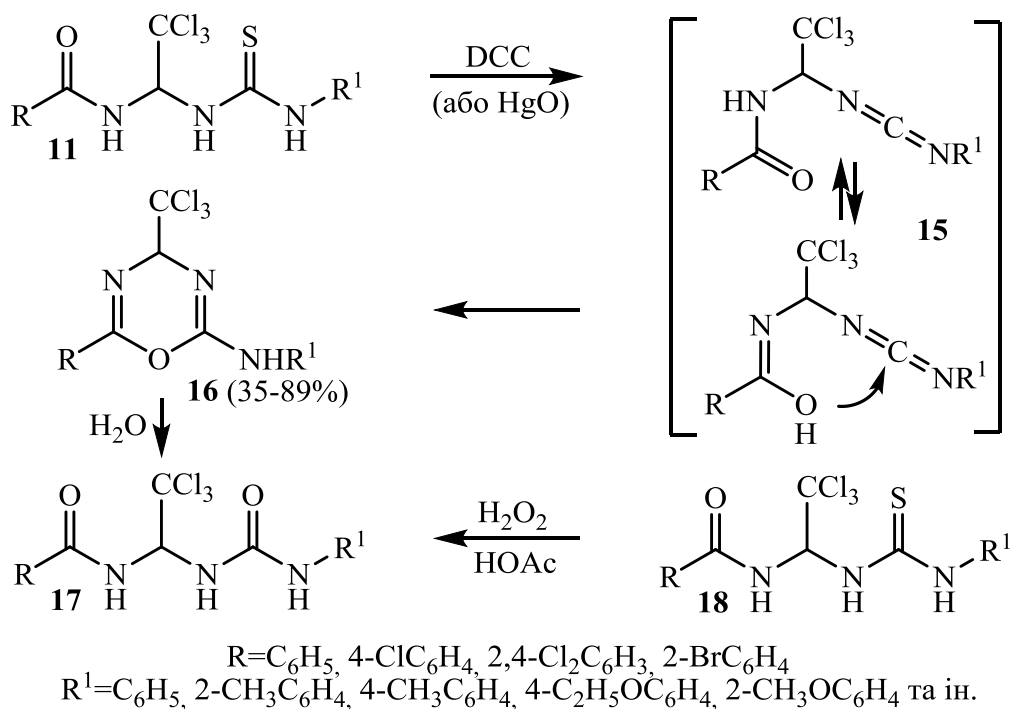


Схема 5

Структура одержаних гетероциклів (**16**) підтверджена за допомогою комплексних спектральних досліджень. Так, в спектрах ЯМР ^1H вихідних сполук (**11**) сигнал метинового протона біля трихлорметильного угруповання проявляється у вигляді дублетдублетів в області 6.7-7.2 м.ч., а в сполуках (**16**) у вигляді синглету в області 5.6-5.7 м.ч., що підтверджує участь в циклізації як ациламінного, так і тіоуреїдного угруповання. В ІЧ-спектрах сполук (**16**) в області 1725-1735 та 1645-1655 cm^{-1} присутні інтенсивні смуги поглинання, які відносяться до симетричних і антисиметричних валентних коливань угруповання $-\text{N}=\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{N}-$, що підтверджує утворення саме похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину. Сполуки (**16**) виявилися достатньо лабільними і легко гідролізуються з утворенням відповідних сечовини (**17**).

Для остаточного встановлення будови сполук (**16**) здійснені рентгеноструктурні дослідження одного з похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину (Рис.1), які підтвердили висновки зроблені на основі спектральних даних.

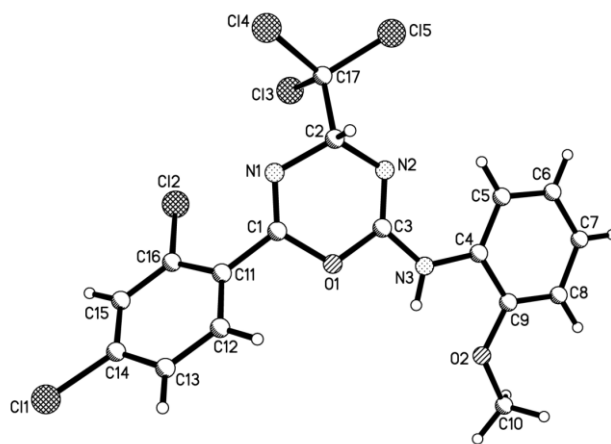
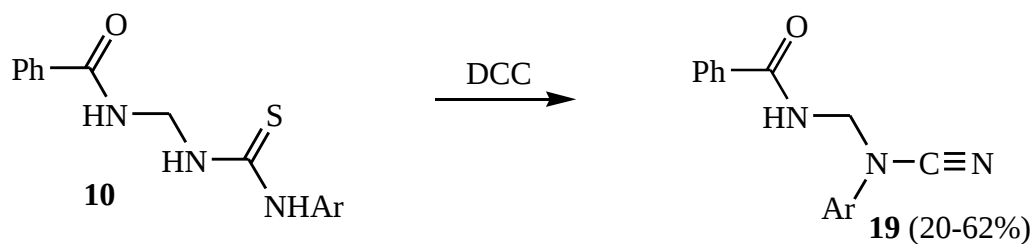


Рис. 1. Загальний вигляд молекули 6-(2,4-дихлорфеніл)-N-(2-метоксифеніл)-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-аміна за даними РСД

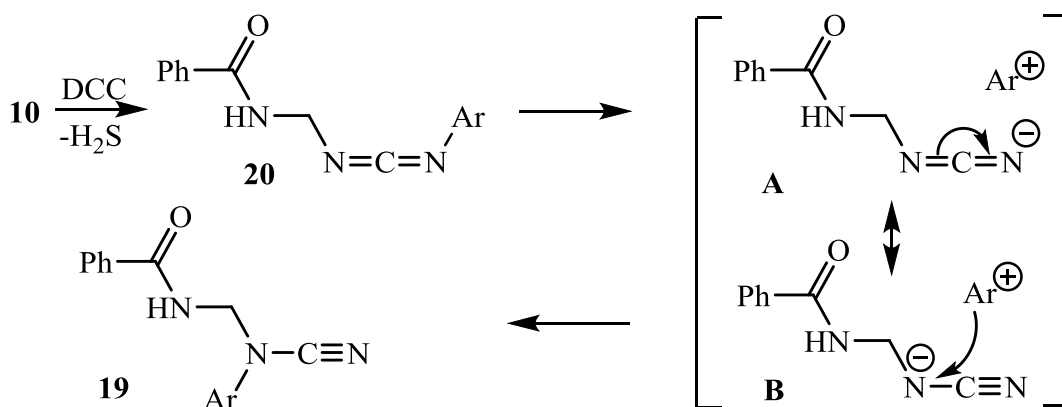
При відсутності трихлорметильної групи в алкіламідному фрагменті напрям реакції кардинально змінюється. Так аналоги реагентів (**11**), сполуки (**10**), які одержані на основі *N*-ізотіоціанатометилбензаміду та ароматичних амінів, реагують з DCC більш складно з утворенням нециклічних продуктів – *N,N*-дизаміщених ціанамідів (схема 6).



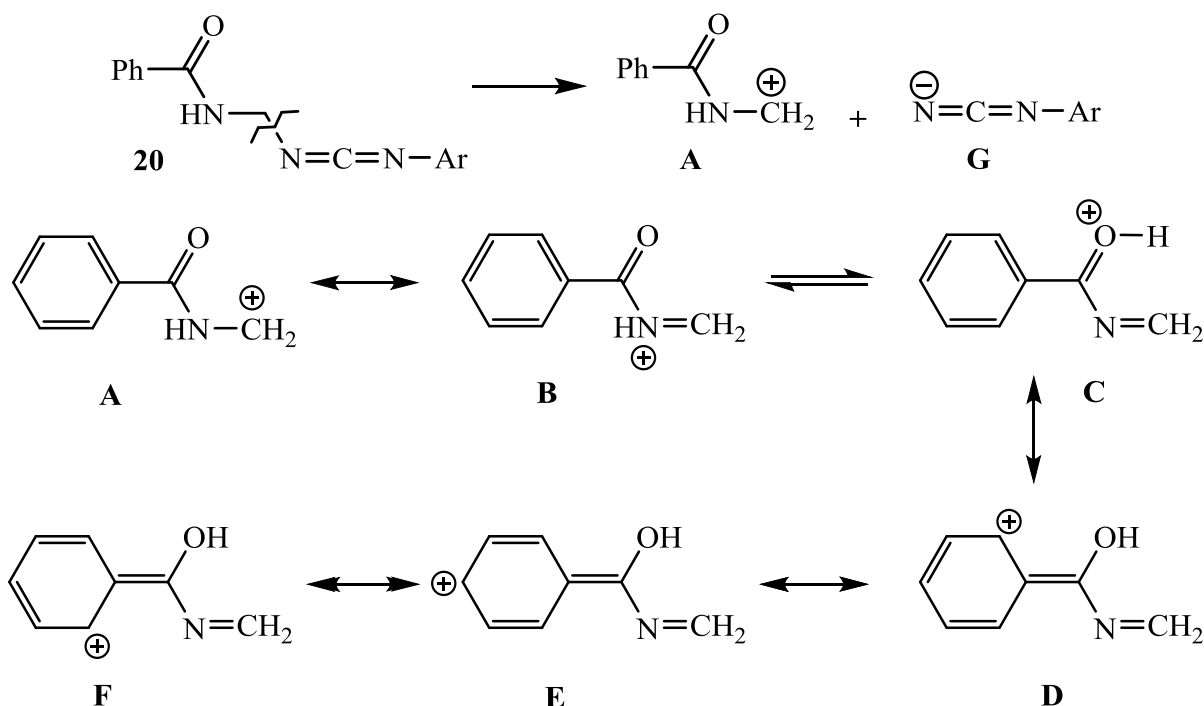
Ar = C_6H_5 (a); 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (b).

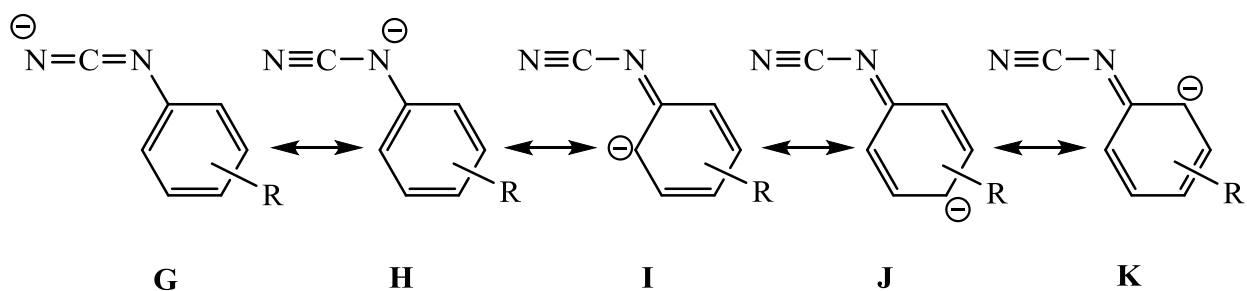
Схема 6

Цілком можливо, що на початковому етапі такого перетворення утворюється карбодіїмід (**20**), гетероліз якого може відбуватись двома шляхами. У першому випадку розривається зв'язок N–Ar із утворенням катіона Ar^+ . Аніон, що утворюється, стабілізований за рахунок утворення двох межових структур (**A**) та (**B**) із зарядом на термінальному та центральному атомах Нітрогену, відповідно. Атака катіона Ar^+ на центральний атом Нітрогену приводить до утворення кінцевого продукту реакції – ціанаміду (**19**).



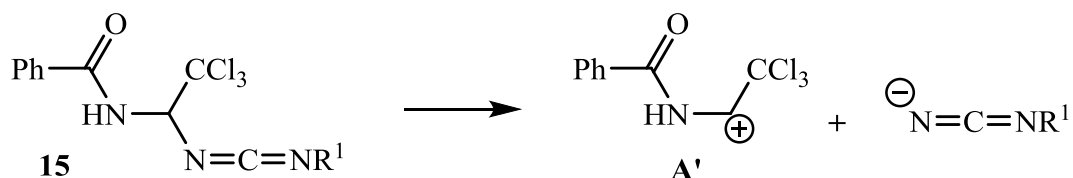
Проте більш ймовірним є інший шлях гетеролізу карбодіїмиду (**20**). Внаслідок взаємодії вільної пари електронів атома Нітрогену амідного фрагменту з розпушуючою σ^* орбіталлю зв'язку C–N ($\pi_{\text{p}}\text{N}-\sigma^*_{\text{C-N}}$) відбувається розрив останнього. Карбокатион, що утворюється, стабілізований за рахунок реалізації межових структур (**A**) та (**B**) і здатен перегруповуватись в прототропний таутомер, який в свою чергу, стабілізований утворенням межових структур (**C-F**). Утворений аніон стабілізований внаслідок реалізації межових структур (**G-K**).





Атака катіона (структура **A**) на центральний атом Нітрогену (структура **H**) і призводить до утворення кінцевого продукту реакції – ціанаміду (**19**).

На користь утворення карбокатиона (**A**) свідчить той факт, що в аналогічних умовах тіосечовини (**11**) перетворюються у відповідні похідні 4*H*-1,3,5-оксадіазину (**16**). В цьому випадку при гетеролізі карбодіїміду (**15**) мав би утворюватись катіон (**A'**), але дія CCl_3 групи перешкоджає цьому процесу, оскільки за рахунок сильного індукційного ефекту дестабілізує карбкатион, що утворюється:



Для остаточного встановлення будови продуктів перетворення (**10**)→(**19**) був виконаний рентгеноструктурний аналіз сполуки (**19b**) (Рис. 2), який підтверджує зроблене припущення про структуру отриманих продуктів.

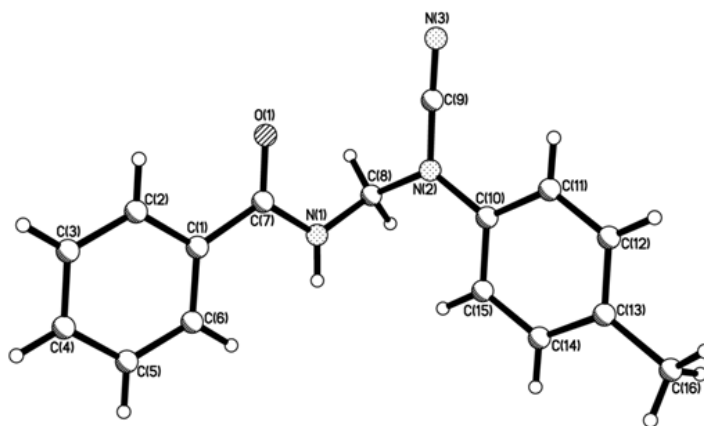


Рис. 2. Загальний вигляд молекули N-ціано-(4-метилфеніл)аміно)метил)бензаміду (**19b**) за даними РСД

Заміщені тіосечовини (**11**) з H_2N - та HO - групами в *орто*- положенні арильного залишку тіоуреїдного фрагменту використані для циклізацій, які призводять до амідоалкілованих конденсованих гетероциклічних систем. Детальне дослідження циклізацій (**11**)→(**25**) та (**11**)→(**26**) показало, що для таких перетворень у якості дегідросульфуючого реагенту доцільно використовувати DCC (схема 7).

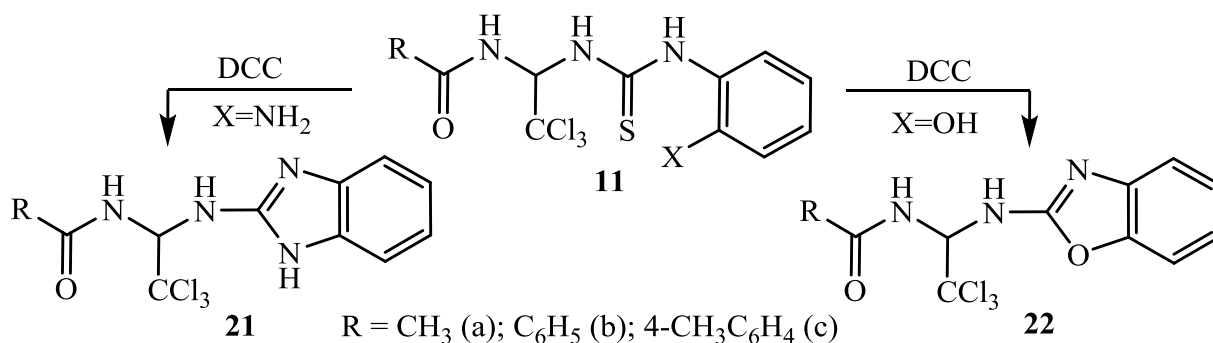


Схема 7

Такий підхід був використаний і для синтезу більш складних гетероциклічних систем – похідних 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолу (схема 8).

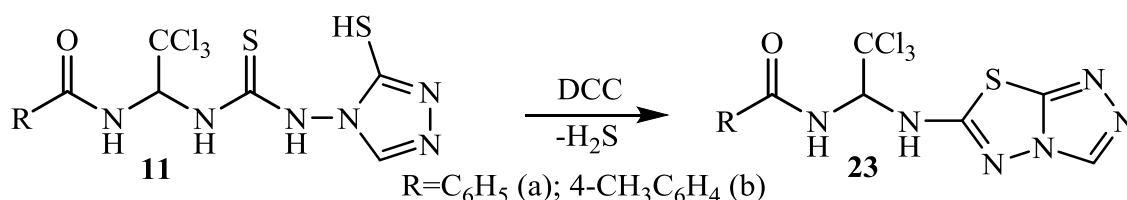


Схема 8

При дії DCC на заміщені тіосемикарбази (**12**, **13**) теж протікає циклізація і з високими виходами утворюються амідоалкіловані похідні 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолу (**24**, **25**) (схема 9). Для цієї циклізації можна використовувати ще один реагент – суміш *n*-толуїлсульфохлориду з піридином. Спроби здійснити зустрічний синтез сполук (**25**) прямим амідоалкілюванням 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолу виявилися невдалими, оскільки в цьому випадку реакція протікала не селективно, а з утворенням складної суміші продуктів, яку не вдалося розділити. Амбідентність супрjugеної системи –N=C–NH₂ гетероциклічного кільця призводить до того, що амідоалкілювання відбувається не тільки за екзоциклічною аміногрупою, але й за ендоциклічним атомом Нітрогену.

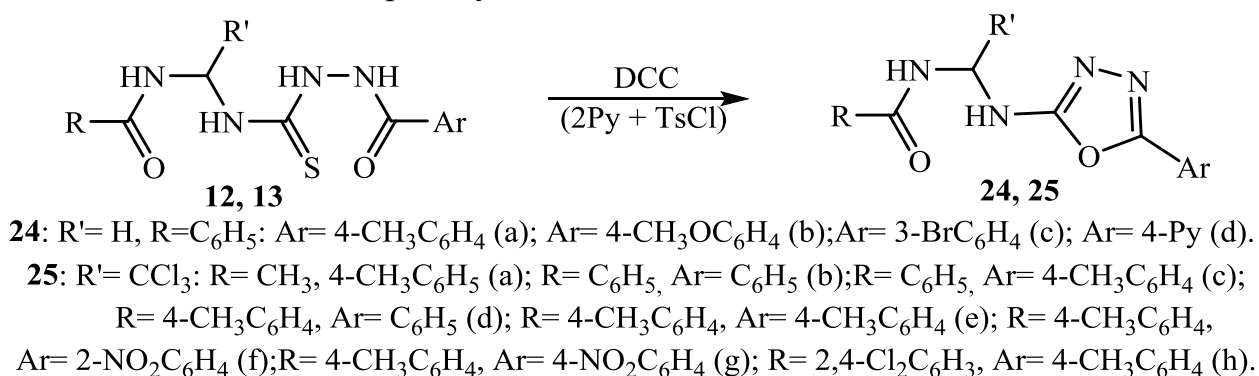
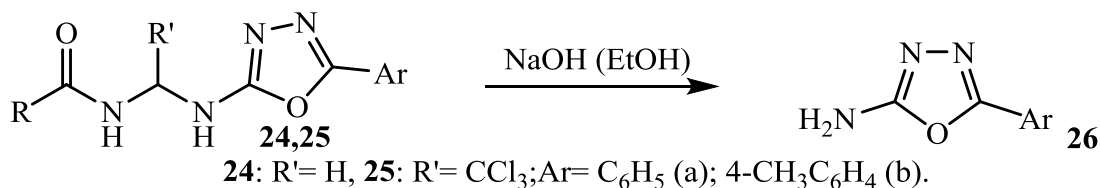


Схема 9

При дії на сполуки (24) та (25) спиртового розчину лугу відбувається відщеплення алкіламідного фрагменту з утворенням 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолів (26):



При дії лугу на сполуки (25, R'=CCl₃) процес ускладнюється сильним осмоленням реакційної суміші, проте навіть у таких випадках вдалося виділити 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазоли (26).

При кип'ятінні реагентів (25, R'=CCl₃) з надлишком бензиламіну, морфоліну або піперидину в безводному діоксані протягом 1-2 годин утворюються з прийнятними виходами не похідні імідазо[2,1-b][1,3,4]оксадіазолу (27), а гетариламідини дихлороцтової кислоти (28) (схема 10). N-Амідоалкіловані похідні 2-аміно-1,3,4-оксадіазолу (24, R'=H) в аналогічних умовах із амінами не взаємодіють.

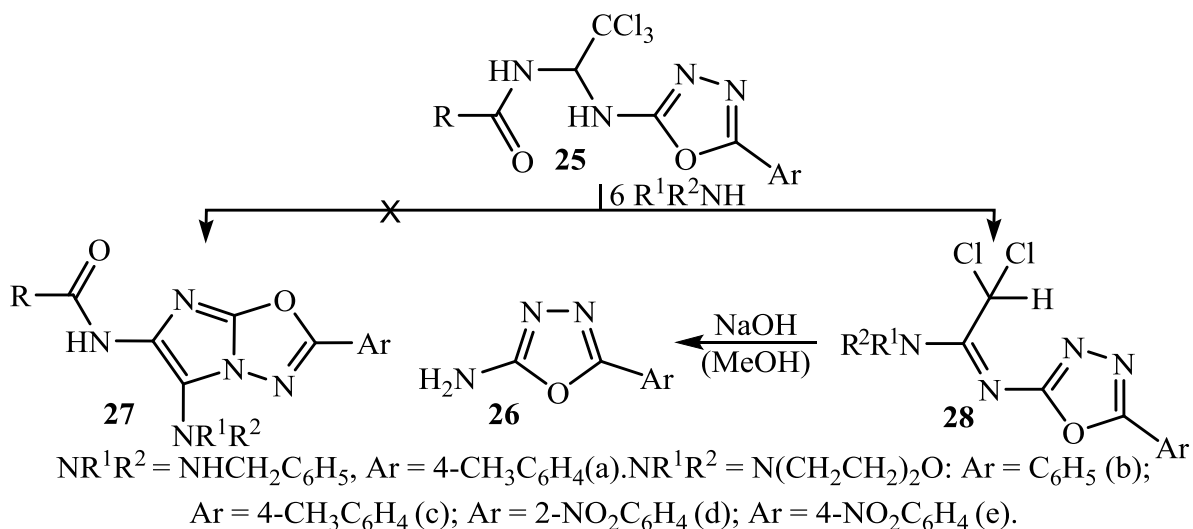


Схема 10

В ІЧ-спектрах сполук (28), одержаних при реакції з вторинними амінами, в інтервалі частот 1720-1630 і 3500-3100 см⁻¹ відсутні смуги поглинання валентних коливань зв'язків C=O і NH, що підтверджує заміну амідного фрагмента на залишок аміну, а в спектрах ЯМР ¹H в області 7.60-8.15 м.ч. присутній синглетний сигнал протона дихлорметильної групи. Збереження 1,3,4-оксадіазольного циклу при перетворенні (25)→(28) було підтверджено лужним гідролізом сполук (28), який приводив до утворення 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолів (26).

Можливо, що на першій стадії процесу перетворення (25)→(28) відбувається дегідрохлорування, а утворений енамід (29) переходить в стабілізовану внутрішньомолекулярним водневим зв'язком імінну форму (30) з подальшим приєднанням аміну до C=N зв'язку та елімінуванням амідного фрагмента (схема 11).

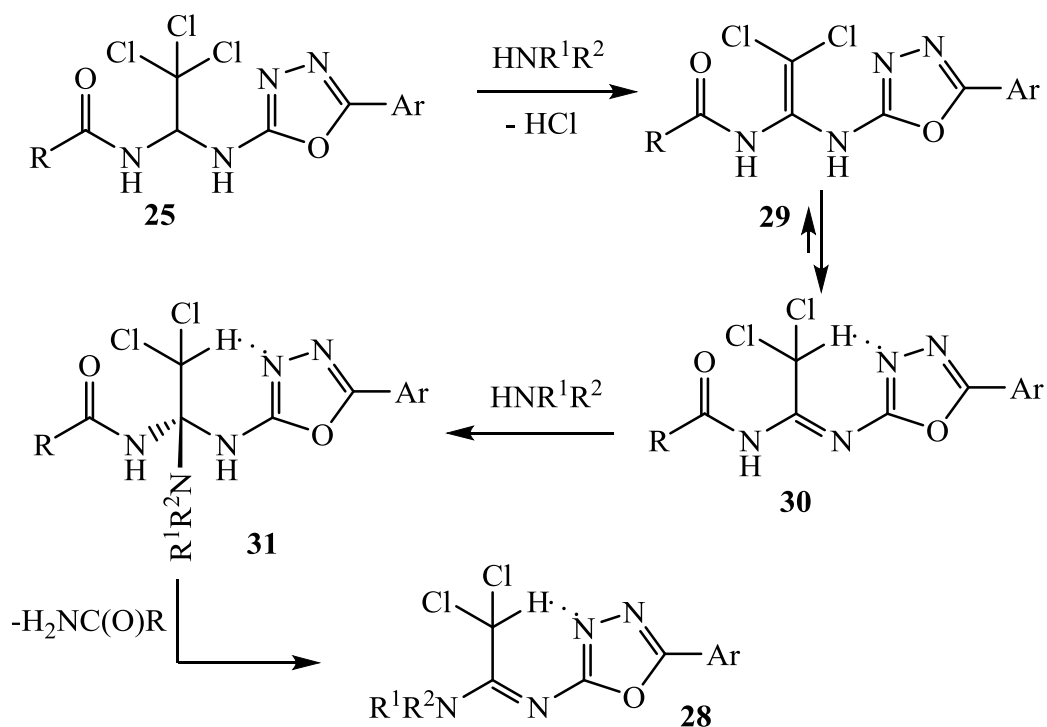
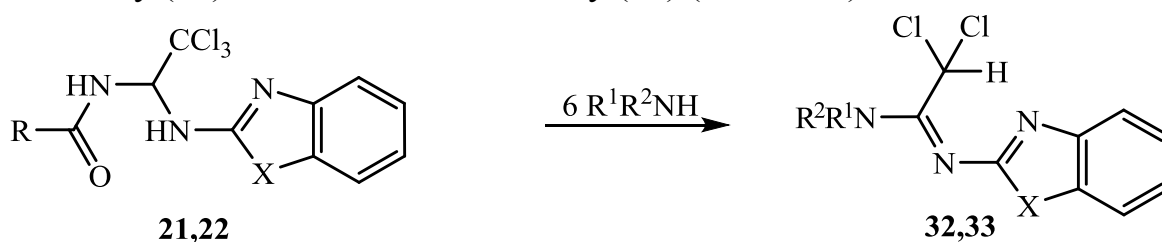


Схема 11

Аналогічно з амінами взаємодіють амідоалкіловані похідні 2-амінобензімідазолу (**21**) та 2-амінобензоксазолу (**22**) (Схема 12).



32: X=NH; **33**: X=O. NR¹R² = NHCH₂C₆H₅ (a); N(CH₂CH₂)₂O (b), N(CH₂CH₂)₂CH₂ (c).

Схема 12

Хоч всі спектральні дані і елементний аналіз і вказували на утворення саме N-гетарил-2,2-дихлорацетамідинів (**28**, **32**, **33**), для з'ясування їх остаточної будови було здійснено рентгеноструктурне дослідження сполуки (**28с**, Ar=4-CH₃C₆H₄) (рис. 3), яке остаточно підтвердило зроблені припущення про будову одержаних сполук.

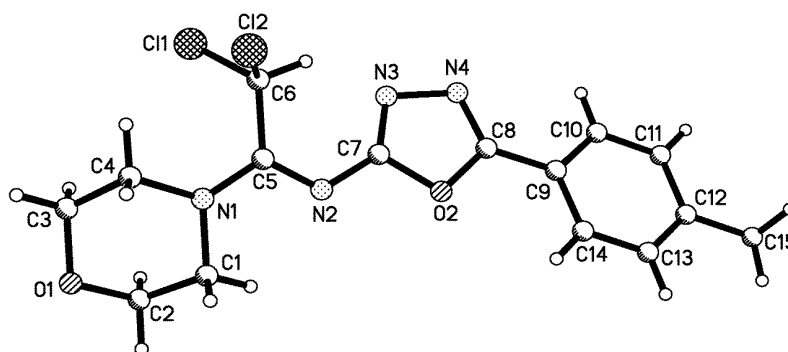
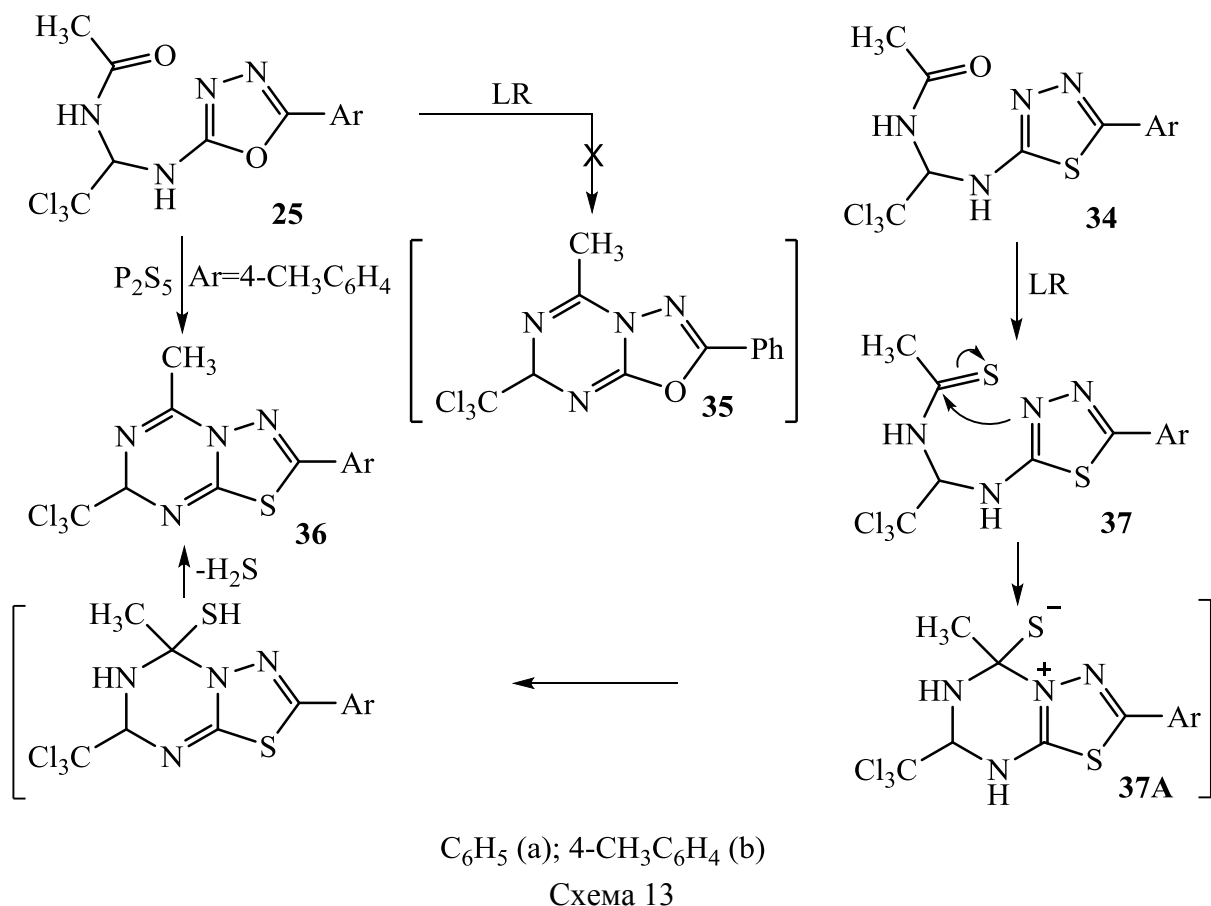


Рис. 3. Загальний вигляд молекули N-[(1E)-2,2-дихлор-1-(4-морфолініл)етиліден]-5-(4-метилфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-аміну (**28с**) за даними РСД

При дії на амідоалкіловані похідні 2-аміно-1,3,4-оксадіазолу (**25**) реагента Лоусона відбувається утворення складної суміші продуктів, яку не вдалося розділити. Але їх тіоаналоги – амідоалкіловані 2-аміно-1,3,4-тіадіазоли (**34**) в аналогічних умовах утворюють відповідні похідні 7*H*-1,3,4-тіадіазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазину (**36**). Проте при дії на сполуки (**25**) надлишком P_2S_5 з реакційної суміші виділили продукти реакції, які виявилися не очікуваними похідними 7*H*-1,3,4-оксадіазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазину (**35**), а їх тіоаналогами (**36**) (схема 13).



При дослідженні перетворень (**25**)→(**36**) та (**34**)→(**36**) вдалося виділити проміжні сполуки останнього перетворення.

Зазвичай для одержання сполук (**36**) потрібне кип'ятіння реакційної суміші 3-4 години, але після передчасного зупинення процесу (нагрівання протягом години), з реакційної суміші вдалося виділити співкристалізатори сполук N-(2,2,2-трихлор-1-((5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)ацетаміду (**34**) та N-(2,2,2-трихлор-1-((5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)тіоацетаміду (**37**) (схема 10), для якого було здійснено рентгеноструктурне дослідження. Загальний вигляд молекул сполук (**34**) та (**37**) наведений на рис. 4.

Очевидно, що для реагентів (**25**) також на першій стадії відбувається тіонування амідного залишку, втім ця реакція ускладнюється одночасним процесом перетворення 1,3,4-оксадіазольного кільця в 1,3,4-тіадіазольне та циклізацією, що

приводить до утворення складної суміші, на що вказує низький вихід продукту на відміну від перетворення (34)→(36).

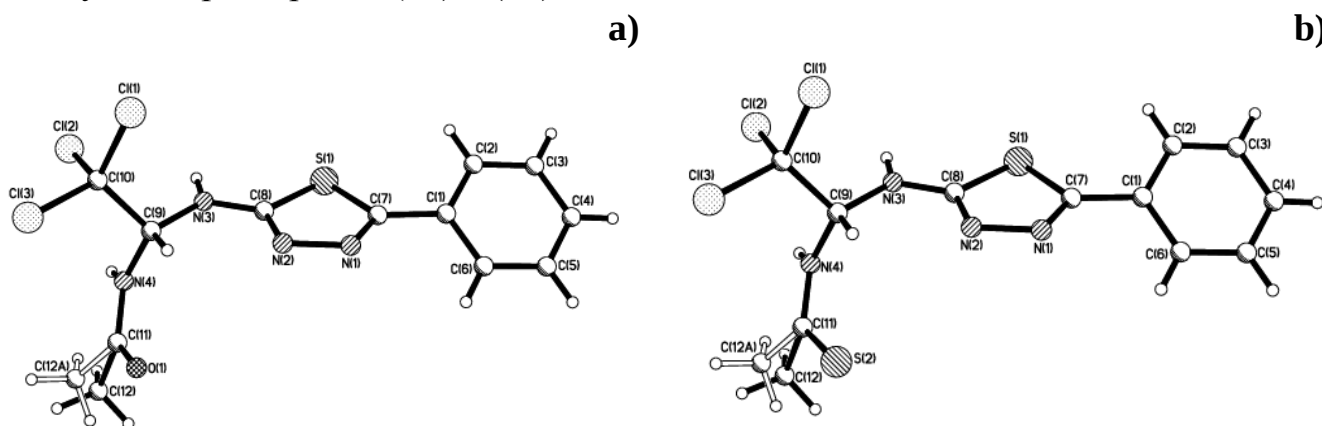


Рис. 4 - Молекулярна структура N-{2,2,2-трихлор-1-[(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно]етил}ацет- (34) (a) та тіоацетаміду (37) (b) за даними РСД

ВИСНОВКИ

Досліджено перетворення та гетероциклізації тіосечовин і тіосемикарбазидів одержаних на основі N-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів, які приводять до раніше не відомих похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину, 1,3-бензоксазолу, 1*H*-бензімідазолу, 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу, 1,3,4-оксадіазолу. Показано яким чином трихлорметильна група в α -положенні алкіламідного фрагменту та активна група в *орто*- положенні арильного залишку тіоуреїдного фрагменту пливає на проходження гетероциклізацій.

1. Встановлено, що N-ізотіоціанатометилбензамід, який утворюється при реакції N-хлорметилбензаміду з роданідом калію в безводному ацетонітрилі, мимовільно циклізується у 3,4-дигідро-6-феніл-2*H*-1,3,5-оксадіазин-2-тіон. При введенні в алкіламідний фрагмент N-ізотіоціанатометилбензаміду та його аналогів трихлорметильної групи, така циклізація не відбувається, і N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди є кінцевими продуктами реакції N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)карбоксамідів з роданідом калію.

2. Розроблено новий метод синтезу похідних N-арил-6-арил-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-аміну на основі реакції дегідросульфування N-(1-(3-арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів дициклогексилкарбоді-імідом. Показано, що при відсутності трихлорметильної групи в алкіламідному фрагменті напрям реакції кардинально змінюється і утворюються продукти перегрупування – відповідні похідні N-арил-N-ціанобензаміду.

3. Встановлено, що продукти конденсації N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з біфункціональними ароматичними та гетероциклічними амінами – N-(1-(3-(2-гідроксифеніл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, N-(1-(3-(2-амінофеніл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди та N-(1-(3-(3-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, при дії дициклогексилкарбодііміду з високими виходами утворюють відповідні N-(1-(1,3-

бензоксазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, N-(1-(1*H*-бензимидазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди та N-(1-(1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди.

4. Знайдено, що заміщені N-(1-(2-ароїлгідразинокарботіоамідо)метил)-карбоксаміди та N-(1-(2-ароїлгідразинокарботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, одержані на основі N-(1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів та гідразидів карбонових кислот, під дією дегідросульфуючих агентів (дициклогексилкарбодііміду або комплексу піридину та тозилхлориду) перетворюються у відповідні N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)метил)карбоксаміди та N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди.

5. Показано, що N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, N-(1-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди та N-(1-(1*H*-бензимидазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди при дії первинних та вторинних аліфатичних амінів перетворюються у відповідні N-гетарил-2,2-дихлорацетамідини.

6. Знайдено, що при реакції N-(1-(5-арил-1,3,4-тіадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлор-етил)карбоксамідів з реагентом Лоусона спочатку проходить тіонування амідного залишку, а потім утворення похідних 7*H*-1,3,4-тіадіазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазину.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Zadorozhnii P.** The molecular structure N-{2,2,2-trichloro-1-[(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]ethyl}acet- and thioacetamide [Text] / P. Zadorozhnii, V. Kiselev, A. Krvavych, V. Novikov, A. Kharchenko // Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci. – 2015. – Vol.6, №2. – P. 689-695. *Особистий внесок автора: висування теоретичних положень, здійснення експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів та підготовка статті до друку.*
2. **Задорожний П.В.** N-Гетарил-2,2-дихлорацетамідини [Текст] / П.В. Задорожний, В. В. Киселев, А. В. Харченко // Вісн. Дніпропетр. ун-ту. Сер. Хім. – 2014. – Т.22, №2. – С. 31-38. *Особистий внесок автора: здійснення експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів написання первинного варіанту статті.*
3. Кисельов В. В. Реакція 2-хлор-N-(тозилметил)ацетаміду з роданідом натрію [Текст] / В. В. Кисельов, **П. В. Задорожний**, О. В. Охтіна // Вопр. химии и хим. технологи. – 2014. – №1. – С. 165. *Особистий внесок автора: висування теоретичних положень, здійснення експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.*
4. **Задорожний П.В.** Самопроизвольная циклизация N-изотиоцианатометилбензамида [Текст] / П. В. Задорожний, А. В. Токарь, В. В. Киселев, А. В. Харченко // Вопр. химии и хим. технологи. – 2013. – №6. – С. 12–14. *Особистий внесок автора: висування теоретичних положень, виконання*

експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів та підготовка статті до друку.

5. **Задорожний П. В.** Препаративний підхід до синтезу нових производних бензимидазола, бензоксазола и [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазола [Текст] / П. В. Задорожний, В. В. Киселев, А. В. Харченко, О. В. Охтина // Вопр. химии и хим. технологи. – 2013. – №5. – С. 9–11. *Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних та узагальнення отриманих результатів.*
6. **Задорожний П. В.** Препаративний підхід до синтезу 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолів / П. В. Задорожний, В. В. Кисельов, С. Ю. Черноус, О. В. Охтина // Вопр. химии и хим. технологи. – 2013. – №3. – С. 245–246. *Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.*
7. **Задорожний П. В.** Амідоалкільовані похідні 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолу [Текст] / П. В. Задорожний, В. В. Кисельов, С. Ю. Черноус, О. В. Харченко // Вопр. химии и хим. технологи. – 2012. – №6. – С. 30 – 32. *Особистий внесок здобувача: виконання експериментального дослідження, участь у обговоренні результатів.*
8. Kirdanova T. S. N-Benzimidazo-2,2-dichloracetamidines [Text] / T. S. Kirdanova, **P. V. Zadorozhnii**, V. V. Kiselev, A. V. Kharchenko // Всеукр. студ. наук. конференц. з міжнародною участю. (Дніпропетровськ, 25 травня 2015р.). – Дніпропетровськ, 2015. – Р.644-645.
9. Shurhot O. V. New 1,3,4-oxa- and 1,3,4-thiadiazole derivatives' synthesis method [Text] / O. V. Shurhot, **P. V. Zadorozhnii**, V. V. Kiselev, A. V. Kharchenko // Всеукр. студ. наук. конференц. з міжнародною участю. (Дніпропетровськ, 25 травня 2015р.). – Дніпропетровськ, 2015. – Р.643-644.
10. Kyrychenko K. O. New method of synthesis of 4H-1,3,5-oxadiazine derivatives [Text] / K. O. Kyrychenko, **P. V. Zadorozhnii**, V. V. Kiselev, A. V. Kharchenko // Всеукр. студ. наук. конференц. з міжнародною участю. (Дніпропетровськ, 25 травня 2015р.). – Дніпропетровськ, 2015. – Р.642-643.
11. **Задорожний П. В.** Синтез производных азолов и азинов на основе N-изотиоцианатоалкиламинов карбоновых кислот [Текст] / П. В. Задорожний, О. В. Охтина, А. А. Андреева, Е. А. Гончарова, А. Е. Лысенко // XII Всеукр. конф. молод. вчених та студ. з акт. пит. сучас. хімії. (Дніпропетровськ, 19-21 травня 2014р.). – Дніпропетровськ, 2014. – С.100.
12. **Задорожний П.** Синтез похідних азолів та азинів на основі N-ізоціанатоалкіламідів карбонових кислот [Текст] / П. Задорожний, А. Лисенко, А. Андреева // XI Всеукр. конф. молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків, 14-18 квітня 2014 р.) – Харків, 2014. – С.23.
13. **Задорожний П. В.** Препаративний підхід до синтезу амідоалкільованих похідних 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолу [Текст] / П. В. Задорожний С.Ю. Черноус, В. В. Кисельов // VI Міжнародна наук.-тех. конф. студ., аспір. та молод. вчених. (Дніпропетровськ, 24-26 квітня 2013р.). – Дніпропетровськ, 2013. – С.39.

14. **Задорожній П. В.** Реакція амідоалкілюваних похідних 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолу з аліфатичними амінами [Текст] / П. В. Задорожній, О. В. Харченко, В.В. Кисельов // XXIII Українська конференція з органічної хімії. (Чернівці, 16-20 вересня 2013р.). – Чернівці, 2013. – С.56.
15. **Задорожний П. В.** N-(Изотиоцианатометил)амиды карбоновых кислот и их аналоги в синтезе производных азотистых гетероциклов [Текст] / П.В. Задорожний, В. В. Киселев, О. В. Охтина // XI Всеукр. конф. молод. вчених та студ. з акт. пит. сучас. хімії. (Дніпропетровськ, 3-5 червня 2013р.). – Дніпропетровськ, 2013. – С.81.
16. Chernous S. Y. New derivatives of nitrous heterocycles on the base of the N-(2,2,2-trichloro-1-isothiocyanatoethyl) carboxamides [Text] / S. Y. Chernous, **P.V. Zadorozhnii**, V.V. Kiselev // VI-nd internationale conference of chemistry and modern technology for students and post-graduate students. (Dnepropetrovsk, 24-26 April 2013) – Dnepropetrovsk, 2013. – P.19.
17. **Zadoroshniy P. V.** N-(2,2,2-Trichloro-1-isothiocyanatoethyl)carboxamides – new reagents for heterocyclization [Text] / P. V. Zadoroshniy, S. Y. Chernous, A. V. Kharchenko // VI International Conference: Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Kharkov, 15-17 november 2012.). Kharkov, 2012. – P.40.

АНОТАЦІЯ

Задорожній П.В. Синтез, перетворення та гетероциклізації похідних N-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», Дніпропетровськ, 2016.

Дисертація присвячена вивченню нових гетероциклізацій на основі N-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів. Показано, що ці реагенти придатні для синтезу невідомих раніше похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину, 1,3,4-оксадіазолу, 1*H*-бензімідазолу, 1,3-бензоксазолу та 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу. Встановлено, яким чином наявність трихлорметильної групи в α -положенні алкіламідного фрагменту та активної групи в *орто*-положенні арильного залишку тіоуреїдного фрагменту впливає на проходження проведених перетворень. На основі синтезованих N-амідоалкілюваних похідних 1,3,4-оксадіазолу, 1*H*-бензімідазолу, 1,3-бензоксазолу одержано відповідні N-гетарил-2,2-дихлорацетамідини.

Серед синтезованих сполук варто вести пошук біорегуляторів різноманітної дії.

Ключові слова: хлоралькарбоксаміди, ізотіоціанати, 4*H*-1,3,5-оксадіазини, 1,3,4-оксадіазоли, гетариламідини, ціанаміди.

АННОТАЦИЯ

Задорожний П.В. Синтез, превращения и гетероциклизации производных N-(изотиоцианатоалкил)карбоксамидов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – ГВУЗ: «Украинский государственный химико-технологический университет», Днепропетровск, 2016.

Диссертация посвящена изучению новых гетероциклизаций на основе N-(изотиоцианатоалкил)карбоксамидов. Показано, что эти реагенты могут быть использованы для синтеза ряда не известных ранее производных 4*H*-1,3,5-оксадиазинов, 1,3,4-оксадиазолов, 1*H*-бензимидазолов, 1,3-бензоксазолов и 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов. В процессе выполнения работы были решены следующие задачи:

- исследовано взаимодействие N-хлорметил- и N-(1,2,2,2-тетрахлорэтил)-карбоксамидов с роданидом калия, установлено влияние строения таких амидоалкилирующих реагентов и условий проведения реакции на строение продуктов;

- найдены новые гетероциклизации на основе продуктов присоединения ароматических аминов и гидразидов карбоновых кислот к N-(изотиоцианатоалкил)карбоксамидам;

- изучено взаимодействие N-амидоалкилированных производных 2-амино-1,3,4-оксадиазола, 2-аминобензоксазола и 2-аминобензимидазола с первичными и вторичными аминами.

Установлено, что N-(изотиоцианатометил)бензамид, образующийся в реакции N-хлорметилбензамида с роданидом калия в безводном ацетонитриле спонтанно циклизуется в 3,4-дигидро-6-фенил-2*H*-1,3,5-оксадиазин-2-тион, в отличие от N-(1-изотиоцианато-2,2,2-трихлорэтил)карбоксамидов, которые являются конечными продуктами реакции N-(1,2,2,2-тетрахлорэтил)карбоксамидов с роданидом калия.

Разработан новый метод синтеза производных N-арил-6-арил-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадиазин-2-амин на основе реакции дегидросульфирования N-(1-(3-арилтиоуреидо)-2,2,2-трихлорэтил)карбоксамидов дициклогексилкарбодиимидом. При отсутствии трихлорметильной группы в алкиламидном фрагменте направление реакции кардинально изменяется и образуются продукты перегруппировки – соответствующие производные N-арил-N-цианобензамида.

Установлено, что продукты конденсации N-(1-изотиоцианато-2,2,2-трихлорэтил)амидов карбоновых кислот с бифункциональными ароматическими и гетероциклическими аминами, N-(1-(3-(2-гидроксифенил)тиоуреидо)-2,2,2-трихлорэтил)карбоксамиды, N-(1-(3-(2-аминофенил)тиоуреидо)-2,2,2-трихлорэтил)карбоксамиды и N-(1-(3-(3-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-4-ил)тиоуреидо)-2,2,2-трихлорэтил)карбоксамиды, при действии дициклогексилкарбодиимидом с высокими выходами образуют соответствующие N-(1-(1,3-бензоксазол-2-иламино)-2,2,2-трихлорэтил)карбоксамиды, N-(1-(1*H*-бензимидазол-2-иламино)-2,2,2-трихлорэтил)карбоксамиды и N-(1-(1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазол-6-иламино)-2,2,2-трихлорэтил)карбоксамиды.

Найдено, что N-(1-(2-арилгидразинокарботиоамидо)метил)карбоксамиды и N-(1-(2-арилгидразинокарботиоамидо)-2,2,2-трихлорэтил)карбоксамиды, полученные на основе N-(1-изотиоцианатоалкил)карбоксамидов и гидразидов карбоновых

кислот под действием дегидросульфидирующих агентов (дициклогексилкарбодиимида или комплекса пиридина и тозилхлорида) превращаются в соответствующие N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-иламино)метил)карбоксамида и N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-иламино)-2,2,2-трихлорэтил)карбоксамида.

Показано, что N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-иламино)-2,2,2-трихлорэтил)-карбоксамида, N-(1-(1,3-бензоксазол-2-иламино)-2,2,2-трихлорэтил)карбоксамида и N-(1-(1*H*-бензимидазол-2-иламино)-2,2,2-трихлорэтил)-карбоксамида при действии первичных и вторичных алифатических аминов превращаются в соответствующие N-гетарил-2,2-дихлорацетамидины.

Найдено, что при реакции N-(1-(5-арил-1,3,4-тиадиазол-2-иламино)-2,2,2-трихлорэтил)карбоксамида с реагентом Лоусона изначально проходит тионирование амидного фрагмента, а затем образование 7*H*-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а][1,3,5]триазина.

Среди синтезированных соединений стоит вести поиск биорегуляторов различного действия.

Ключевые слова: хлоралькарбоксамида, изотиоцианаты, 4*H*-1,3,5-оксадиазины, 1,3,4-оксадиазолы, гетариламидаины, цианамиды.

SUMMARY

Zadorozhnii P.V. Synthesis, transformation and heterocyclization of N-(isothiocyanoalkyl)carboxamides derivatives. – A manuscript.

Dissertation for the candidate of chemical science degree in speciality 02.00.03 – Organic chemistry. – Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnepropetrovsk, 2015.

The focus of the dissertation is on the study of new heterocyclizations based on N-(isothiocyanoalkyl)carboxamides derivatives. The foregoing reagents appeared to be suitable for synthesis of new derivatives of 4*H*-1,3,5-oxadiazine, 1,3,4-oxadiazole, benzimidazole, benzoxazole and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole. It was established how the presence of the trichlormethyl group in the α -position of alkaloid moiety and the active group in the ortho position of the aryl residue of thioureide moiety affects the passage of the transformations. Corresponding N-hetaryl-2,2-dichloracetamidines were obtained based on the synthesized N-amidoalkylation derivatives of 1,3,4-oxadiazole, 1*H*-benzimidazole, 1,3-benzoxazole.

It is necessary to search bioregulators of diverse action among synthesized compounds.

Keywords: chloralcarboxamide, isothiocyanate, 4*H*-1,3,5-oxadiazine, 1,3,4-oxadiazole, hetarylmidine, cyanamide.