

УДК 547.339: 547.77 + 547.78 + 547.856 + 548.733

ОДЕРЖАННЯ І ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ β-ГАЛОГЕНОЗАМІЩЕНИХ АКРИЛОНІТРИЛІВ ТА СПОРІДНЕНИХ РЕАГЕНТІВ

С.В.Попільниченко, С.Г.Пільо, В.С.Броварець, Б.С.Драч

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua*Ключові слова: акрилонітрили; гетероциклізації; конденсовані гетероциклічні сполуки***Здійснено детальний огляд літератури стосовно одержання та гетероциклізацій β-галогенозаміщених акрилонітрилів та споріднених реагентів.****SYNTHESIS AND HETEROCYCLIZATION OF β-HALOGENSUBSTITUTED ACRYLONITRILES AND RELATED REAGENTS****S.V.Popil'nichenko, S.G.Pilyo, V.S.Brovarets, B.S.Drach****The literature review of the preparation and heterocyclizations of β-halogensubstituted acrylonitriles and related reagents has been performed.****ПОЛУЧЕНИЕ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ β-ГАЛОГЕНОЗАМЕЩЕННЫХ АКРИЛОНИТРИЛОВ И РОДСТВЕННЫХ РЕАГЕНТОВ****С.В.Попильниченко, С.Г.Пильо, В.С.Броварець, Б.С.Драч****Осуществлен подробный анализ литературы касательно получения и гетероциклізацій β-галогенозамещенных акрилонитрилов и родственных реагентов.**

Електрофільні реагенти з характерним угрупованням $\text{HgC}=\text{CCN}$ знайшли за останні 30 років помітне застосування в дизайні п'яти- та шестичленних гетероциклічних систем, але спеціального огляду, в якому були б розглянуті гетероциклізації усіх типів β-галогенозаміщених акрилонітрилів та їх аналогів, не існує. Лише циклоконденсації за участю α-ациламіно-β,β-дихлороакрилонітрилів узагальнені в монографії [1] та двох оглядах [2, 3]. Важливі відомості про циклізації на основі хлоровмісних енамідонітрилів зібрані також в дисертаційних роботах [4, 5]. До того ж застосування β-галогеноакрилонітрилів та подібних реагентів у синтезах похідних 3(5)-амінопіразолу, здійснених до 1983 р., були коротко розглянуті М.Елнагді зі співробітниками [6] та В.Костом [7].

Незважаючи на ці узагальнення, значна кількість статей, які стосуються циклізації на основі β-галогеноакрилонітрильного угруповання, все ще розпорошена в різних журналах і здавалось доцільним зробити огляд на основі систематичної обробки оригінальних публікацій до початку 2008-го р.

1.1. Способи одержання β-галогеноакрилонітрилів та їх заміщених аналогів

Один із найважливіших підходів до отримання галогеновмісних акрилонітрилів з характерним фрагментом $\text{HgC}=\text{CCN}$ полягає в тому, що в процесі синтезу генерується зв'язок $\text{C}\equiv\text{N}$ в результаті перетворення ненасичених імінієвих солей, альдегідів або їх оксимів [8-16]. Ці реакції узагальнені на схемі 1 (приклади 1-1/1-3). Так, Ю.Лібшер та інші дослідники показали, що доступні арилме-

тилкетони в результаті послідовної обробки хлорокислом фосфору і гідрохлоридом гідроксиламіну в диметилформаміді перетворюються на нітрили β-хлорокоричних кислот з помірними або високими виходами [9].

Вважається, що в результаті модифікованої реакції Вільсмаера-Хаака-Арнольда генеруються проміжні ненасичені імінієві солі, які перетворюються спочатку на оксими ненасичених альдегідів, а потім на відповідні нітрили. Стереохімічні особливості "одноколбового" процесу 1-1 досліджені недостатньо, але на основі даних роботи [16] можна стверджувати, що утворюються, як правило, суміші геометричних ізомерів нітрилів β-хлорокоричних кислот та їх аналогів. Зауважимо, що для подальших гетероциклізацій застосовуються, як правило, суміші таких ізомерних реагентів. Крім оксимів ненасичених альдегідів [10, 12] та дифенілциклопропенону [17], для генерації нітрилів інколи застосовувались певні поліфторохлороолефіни або їх гетерилзаміщені похідні (див. приклади 1-5 та 1-6). Хоча сфера застосування двох останніх перетворень не є широкою і виходи відповідних фторозаміщених акрилонітрилів низькі, препаративна цінність цього підходу очевидна. Так, кінцевий продукт процесу 1-6, наприклад, відіграє важливу роль у синтезі певних фторовмісних ціанінових барвників [20], які не вдавалося синтезувати іншими способами.

На відміну від схеми 1, на якій узагальнені підходи до утворення зв'язку $\text{C}\equiv\text{N}$, на схемі 2 представлені реакції елімінування, що приводять

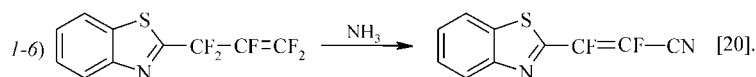
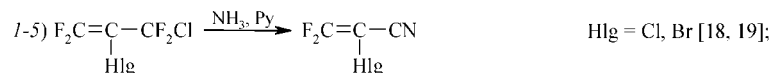
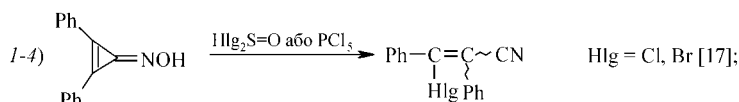
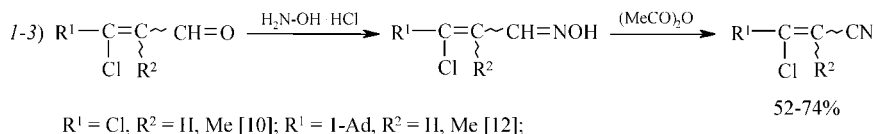
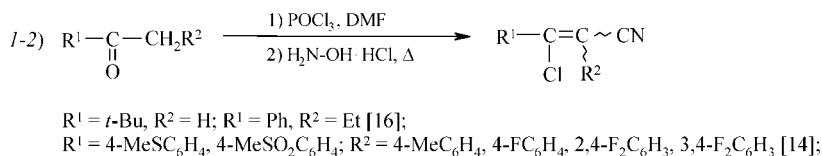
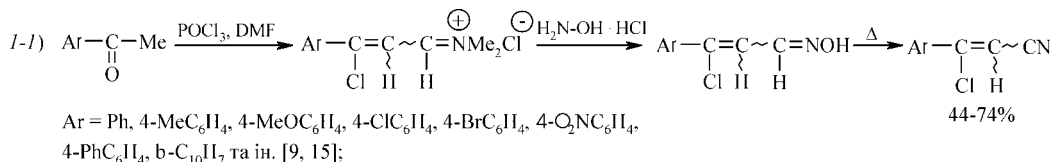


Схема 1

до генерації зв'язку C=C. Насамперед слід зауважити, що відщеплення хлороводню в процесі 2-1 здійснюється за допомогою хіноліну [21] при 120-160°C або некаталітичного крекінгу при 500-600°C [22, 23]. Якщо проводити крекінг у присутності

гідрохлоридів третинних амінів, то температурний режим вдається понизити до 150-250°C [24].

Стереоспецифічність процесів елімування хлороводню, бромоводню або оцтової кислоти не є високою і, як правило, утворюється суміш про-

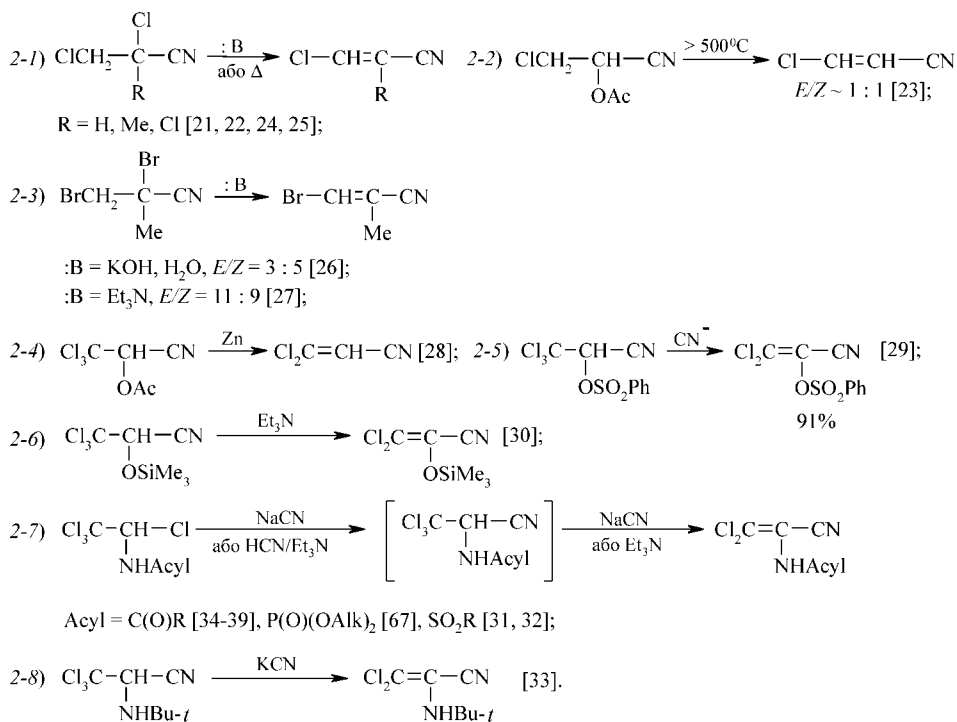


Схема 2

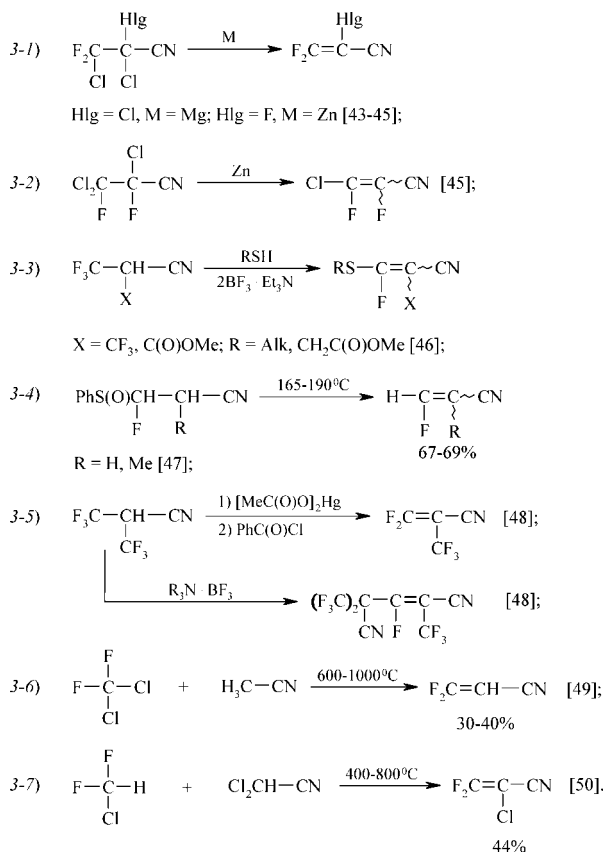
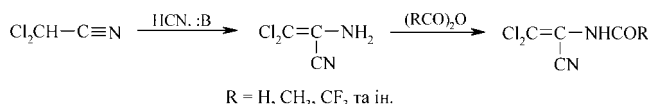


Схема 3
 сторових ізомерів β-галогеноакрилонітрилів (приклади 2-1÷2-3).

Для одержання β,β-дихлороакрилонітрилу і його α-функціоналізованих похідних досить широко використовувалось дегідрохлорування відповідних β,β-трихлорозамішених пропіоніонітрилів (процеси 2-4÷2-8).

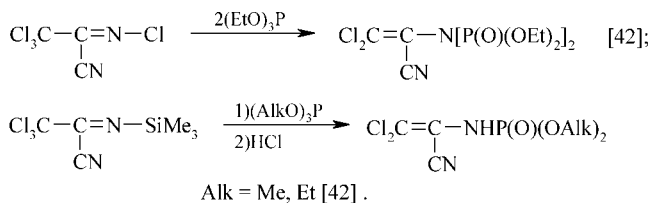
Особливе значення має перетворення 2-7, яке засноване на використанні доступних N-1,2,2,2-тетрахлороетиламідів карбонових кислот, а також кислот фосфору та сірки. Всі вони легко одержуються з відповідних “хлоральамідів”, синтезованих вже більше 160 років тому приєднанням до хлоралу відповідних амідів (монографія [1]).

При обробці N-1,2,2,2-тетрахлороетиламідів різних кислот водним розчином ціаніду натрію [34-36] або синільною кислотою в присутності триетиламіну [37-39] при -5÷-10°C утворюються з високими виходами α-ациламіно-β,β-дихлороакрилонітрили, які були використані для різноманітних гетероциклізацій. Альтернативний шлях до їх синтезу розробили у 1972-1976 рр. К.Матсумура зі співробітниками [40, 41].



У більшості випадків цей підхід є менш зручним, ніж ціанування N-тетрахлороетиламідів різноманітних кислот. Для введення діалкоксифос-

форильних груп до атома азоту α-аміно-β,β-дихлороакрилонітрилу, крім підходу 2-7, вдалося використати і перетворення, наведені нижче.



Разом з цим для одержання фторовмісних акрилонітрилів були знайдені підходи 3-1÷3-5, представлені на схемі 3. При цьому утворення зв'язку C=C відбувається в результаті відщеплення фтороводню, хлору або фенолсульфенової кислоти. Цікаво, що дегідрофторування нітрилу гексафторізомаляної кислоти в присутності комплексу триетиламіну з трифторидом бору супроводжується додатковою конденсацією (перетворення 3-5). Подібні конденсації з утворенням C=C зв'язку відбуваються і при піролізі суміші фреонів з ацетонітрилом та дихлороацетонітрилом (синтези 3-6 та 3-7).

Інші способи генерації C=C зв'язку в процесі одержання β-галогеноакрилонітрилів та їх аналогів представлені на схемі 4. З неї видно, що в таких синтезах з успіхом були використані наступні реакції: реакція Віттіга (приклад 4-1), приєднання триетилсиліліціаніду до дихлорокетону та його аналогів (процес 4-2), приєднання хлорціану до ацетилену (приклад 4-3), а також взаємодія ціаноацетилену з галогеноводнями та галогенідами міді (перетворення 4-4÷4-5).

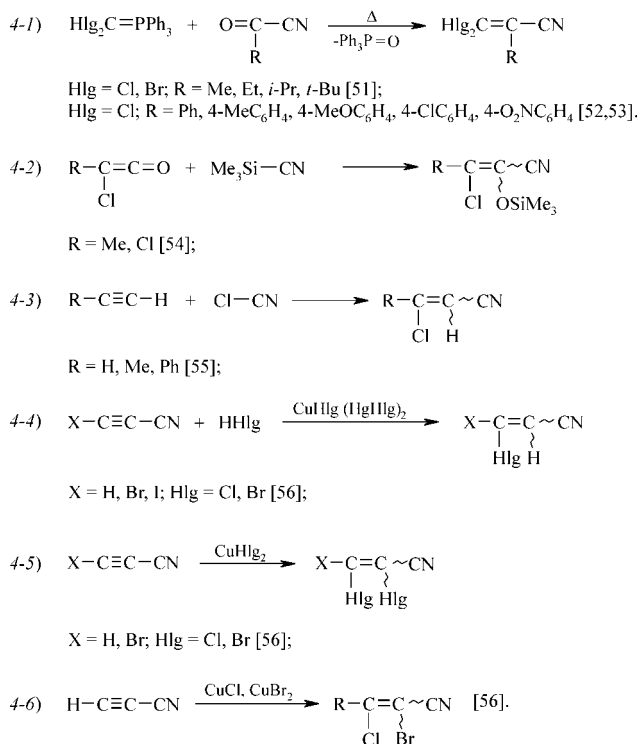


Схема 4

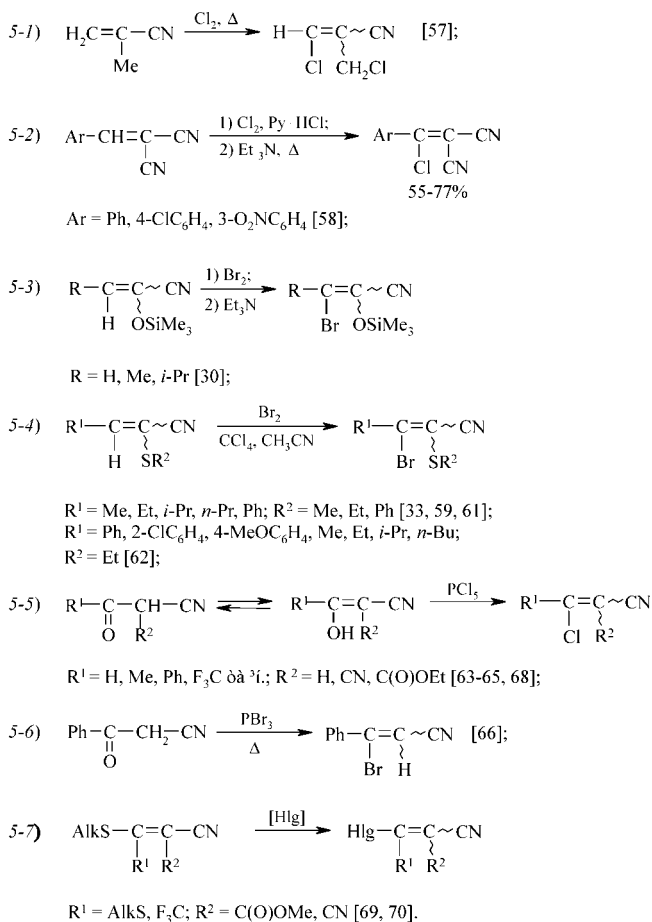


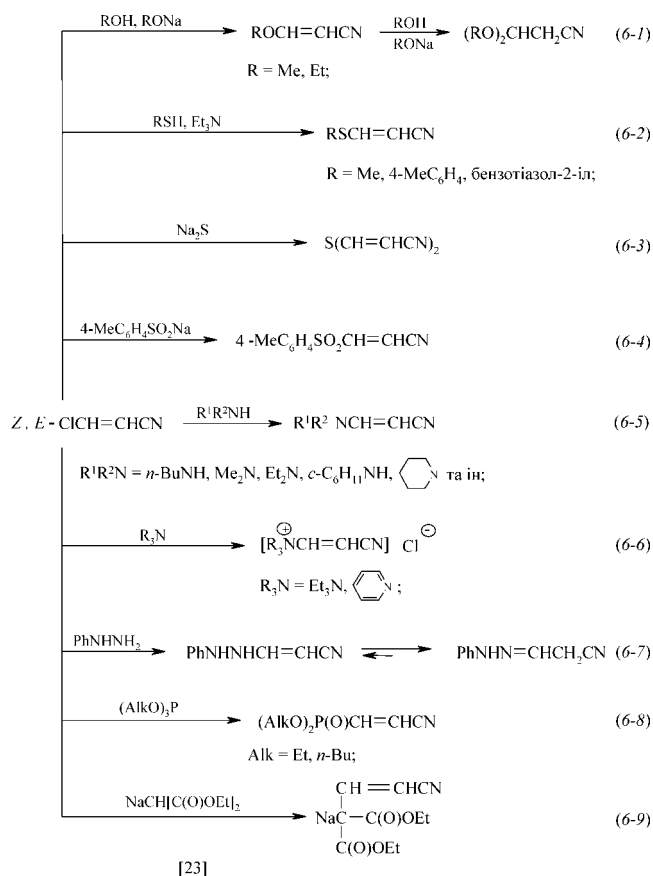
Схема 5

Відмітимо також, що генерація зв'язку C^{sp2}—Hg, яка відбувається в процесі утворення деяких β-галогеноакрилонітрильних структур, пов'язана з галогенуванням ряду нітрилів ненасичених кислот (схема 5). Очевидно процеси 5-1÷5-4 відбуваються за механізмом “приєднання-відщеплення”. Тому ці підходи тісно пов'язані з елімінуванням галогеноводнів, яке вже розглядалося вище. Зрідка зв'язок C^{sp2}—Hg можна генерувати за допомогою заміни на атом хлору або бромі гіроксильної групи чи алкілтіогруп, які знаходяться біля зв'язку C=C (приклади 5-5÷5-7).

Насамкінець зауважимо, що знайдено ще ряд інших підходів, які приводять до утворення системи $\text{Hg}=\text{C}=\text{C}(\text{CN})$ [8, 71-76]. Більшість із них досить екзотична і не має препаративного значення, але взаємодія трифторостиролу з ціанідом натрію [71] є важливою для подальших синтезів. Цікавими виявились і деякі модифікації функціональних груп в α- і β-заміщених β-хлороакрилонітрилах зі збереженням фрагменту $\text{Hg}=\text{C}=\text{C}(\text{CN})$ (розділ 1.2).

1.2. Перетворення β-галогенозаміщених акрилонітрilів у споріднені ациклічні реагенти

Заміщені акрилонітрили з одним або двома атомами хлору, бромі або фтору в β-положенні до нітрильної групи — типові електрофільні агенти, які часто взаємодіють у м'яких умовах з O-, N-, S-, P- та C-нуклеофілами без участі нітрильної



[23]

Схема 6

групи. Деякі нескладні реакції, так зване ціано-вінілювання нуклеофілів, представлені на схемі 6. У реакціях 6-1÷6-9 нітрильна група не відіграє специфічної ролі, а діє на C=C зв'язок так, як і інші електроноакцепторні групи: C(O)R, C(O)OR, SO₂R і т.п., котрі направляють нуклеофільний агент в β-положення ненасиченої системи. Проте наступні циклізації продуктів ціановінілювання часто бувають значно більш специфічними, так як відбуваються за участю зв'язку C≡N.

Беручи до уваги важливу роль продуктів ціано-вінілювання, які безпосередньо циклізуються (розділ 1.3), варто розглянути більш детально особливості їх утворення. Зауважимо, що найкраще досліджені реакції з нуклеофілами Z- та E-ізомерів β-хлороакрилонітрилу [23, 78-81] та його заміщених аналогів, котрі містять в α-положенні до нітрильної групи метильний [26] або фенільний залишок [82, 83], атом хлору [84, 85], хлорометильний залишок [86] та *трет.*-бутилтіогрупу [87, 88]. У загальному вигляді їх взаємодія з нуклеофільними агентами відбувається за механізмом, представленим на схемі 7 [23, 26-28, 82, 89, 90]. У результаті може зберігатись просторова конфігурація в продуктах нуклеофільного заміщення біля центру C^{sp2} або відбуватись її повна чи часткова інверсія порівняно з вихідними Z- та E-ізомерами β-хлороакрилонітрильних агентів.

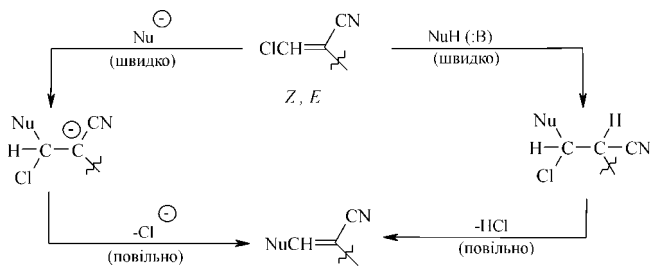
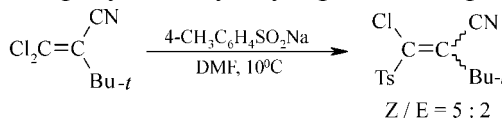


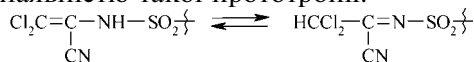
Схема 7

Так, Ф.Скотті та Е.Фраза знайшли, що *Z*- та *E*-ізомери β-хлороакрилонітрилу взаємодіють цілком стереоспецифічно з аніонами EtO⁻ та 4-МеС₆Н₄С⁻ зі збереженням, головним чином, просторової конфігурації вихідного нітрилу. Разом з цим повна просторова інверсія спостерігалась при взаємодії *E*-ізомеру β-хлороакрилонітрилу з піперидином [23, 82], а суміш геометричних ізомерів була отримана при взаємодії α-*трет.*-бутил-β,β-дихлороакрилонітрилу з 4-толуолсульфінатом натрію [91].

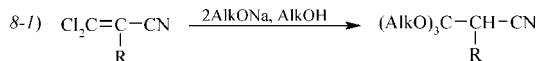
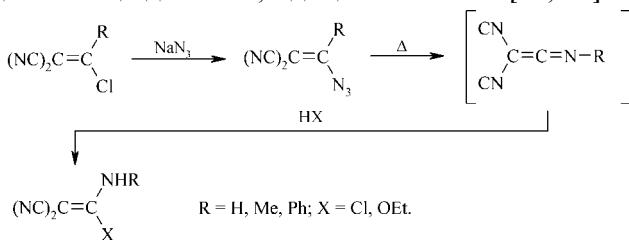


Інші реакції β,β-дигалогеноакрилонітрилів та їх α-заміщених похідних з нуклеофілами представлені на схемі 8.

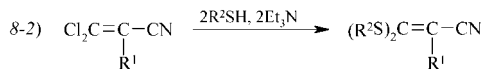
Зауважимо, що продукти нуклеофільного заміщення на алкіл- або арилгруппи двох атомів хлору в α-ациламіно-β,β-дихлороакрилонітрилах, одержаних в результаті конденсації 8-2, виявились придатними для подальшої циклізації (розділ 1.3). Разом з цим спроба застосувати перетворення 8-3 до багатьох α-ациламіно-β,β-дихлороакрилонітрилів відразу привела не до ациклічних продуктів заміщення, а до похідних 5-аміно-1,3-оксазолу (монографія [1] та розділ 1.3). Слід зазначити також, що неочікуване елімування нітрильної групи в процесі перетворення 8-4 обумовлено, очевидно, наявністю такої прототропії:



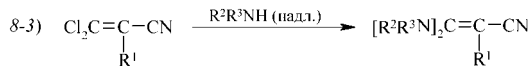
В імінному таутомері нітрильна група знаходиться біля зв'язку С=N і тому легко заміщується при дії високоосновних амінів. Проте, на відміну від перетворення 8-4, ціановінілювання азотвмісних основ проходить у багатьох випадках без ускладнень [8, 64, 65, 98]. При заміні амінів азидом натрію N-ціановінілювання також можливе і його можна використати для додаткової функціоналізації деяких 1,1-диціаноетиленів [68, 99].



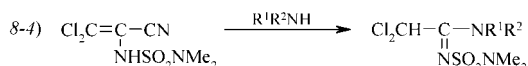
R = H, Me, Ph, PhCONH [10, 92, 93];



R¹ = H [92], Cl [10], Alk [94], NH₂ [40], N=CHPh [75], NHCOR [93, 95, 96];
R² = Alk, Ar.



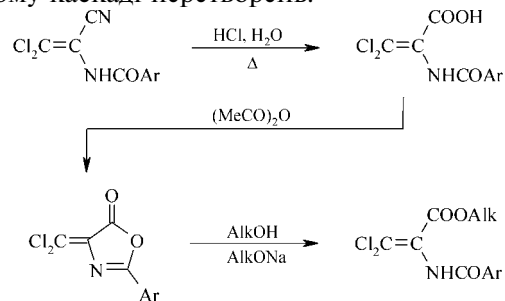
R¹ = H [92], N=CHPh [75], NHC(O)OAlk [97];



R¹R²N = PhCH₂NH, [32].

Схема 8

З інших процесів модифікації відзначимо ціановінілювання ароматичних сполук у присутності трихлориду алюмінію [100], вільнорадикальне ціановінілювання циклогексилброміду та 1-бромодиметилантану в присутності гексабутилдіолова [101], а також кислотний гідроліз ряду галогенозаміщених акрилонітрилів [48, 56, 71, 77]. Для прикладу вкажемо на гідроліз α-ациламіно-β,β-дихлороакрилонітрилів [102, 103], який використано в такому каскаді перетворень:



Всі чотири типи цих реагентів виявились важливими для синтезу похідних азотистих гетероциклів (монографія [1] і розділ 1.3).

1.3. β-Галогенозаміщені акрилонітрили та споріднені реагенти в синтезах п'ятичленних гетероциклів

Ціановінілюючі засоби, як видно зі схеми 9, лише зрідка використовувались для синтезу похідних фурану (приклад 9-1), але значно ширше застосовувались для одержання заміщених тіофенів (приклади 9-2÷9-5). З цією метою нітрил β-хлорокоричної кислоти та його аналоги вводились у конденсацію з естерами меркаптооцтової кислоти, яка відбувається в присутності гідроксиду натрію [11], алкоголятів лужних металів [13, 15] або поташу [16]. В усіх випадках з помірними або високими виходами одержані естери 5-алкіл(арил)-3-аміно-2-тіофенкарбонових кислот. Оскільки во-

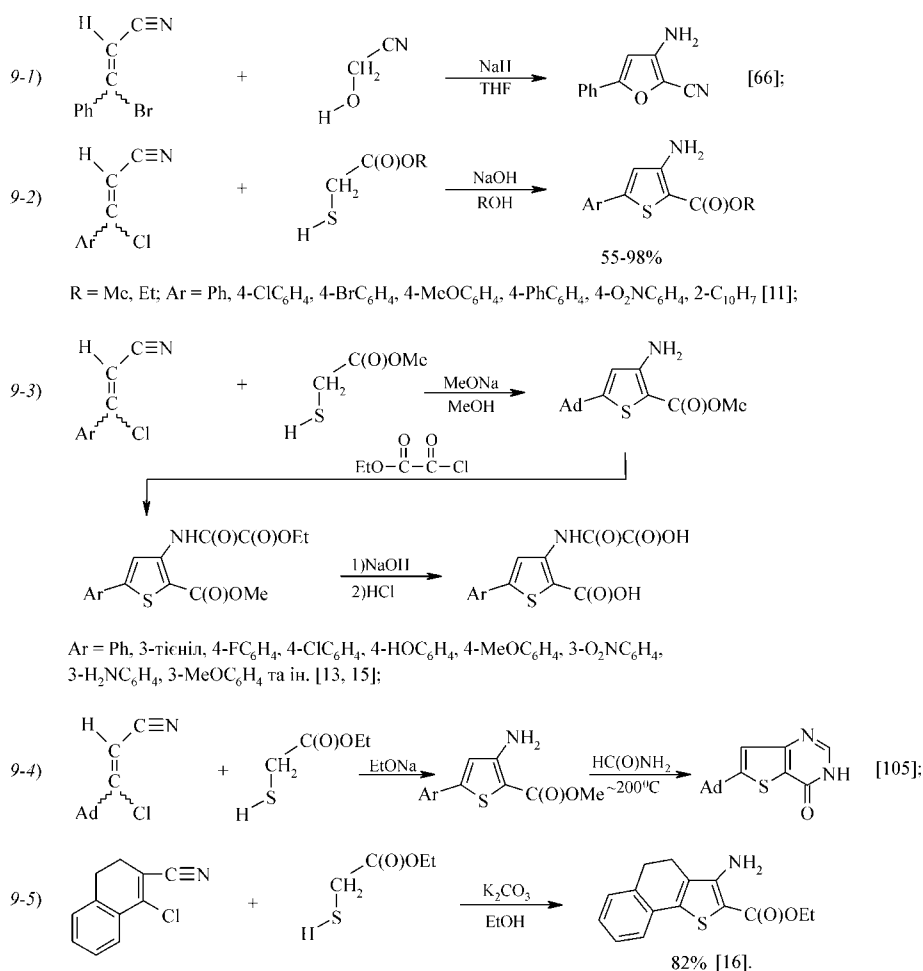


Схема 9

ни містять реакційноздатні групи NH₂ і C(O)OAlk біля сусідніх атомів вуглецю тіофенового кільця, їх вдалося використати для подальших синтезів конденсованих гетероциклічних сполук [15, 16, 106] (перетворення 9-4). Цікаво, що для таких синтезів придатні не тільки β-, але й α-галогеноакрилонітрили [58, 106].

Три- і тетрафункціональнозаміщені тіофени були одержані при взаємодії доступних β-заміщених α-ациламіноакрилонітрилів з метиловим естером меркаптооцтової кислоти в присутності триетиламіну (схема 10). Вони, у свою чергу, були використані для синтезу нових похідних тієно[3,2-*d*]піримідину (приклад 10-1) та ряду похідних невідомої раніше конденсованої системи 7*H*-піримідо[4',5':4,5]тієно[2,3-*b*][1,4]тіазину (приклад 10-2).

Ціановінілювання відіграє важливу роль не тільки в синтезах функціоналізованих тіофенів, але й знайшло застосування для одержання похідних 3(5)-амінопіразолу (схема 11). Так, цілком спрямовано проходить циклоконденсація нітрилу β-хлорокоричної кислоти та подібних реагентів з гідразин-гідратом [104, 110] (перетворення 11-1, 11-2). Проте реакції ряду ціановінілюючих засобів з арил- і алкілгідразинами нерідко приводять до суміші відповідних похідних 3-аміно- і 5-амінопіразолу [111, 112] (циклізація 11-3).

Стосовно механізму утворення ізомерів заміщених піразолів висловлено припущення про важливість регіоселективності першої стадії ціановінілювання, яка може проходити за участю різних атомів азоту *N*-заміщених гідразинів [111, 113]. Так, при нагріванні *E*-ізомеру β-хлороакрилонітрилу з фенілгідразином у бензолі був виділений прототропний ізомер первинного продукту ціановінілювання PhNHN=CH-CH₂C≡N, який циклізується при нагріванні в метанолі в присутності соляної кислоти і дає 5-аміно-1-фенілпіразол [110]. Разом з цим ізомерний продукт ціановінілювання, який утворюється, очевидно, на першій стадії взаємодії *E*-β-хлороакрилонітрилу з фенілгідразином у *tert*-бутиловому спирті в присутності *tert*-бутилату калію дає при нагріванні 3-аміно-1-фенілпіразол (циклізація 11-4). Однак деякі поліфторовмісні акрилонітрили дають з арилгідразином головним чином похідні 5-амінопіразолу [64, 98]. Слід відзначити, що напрямок первинного ціановінілювання *N*алкіл(арил)гідразинів у залежності від просторової будови ненасичених нітрилів досліджено ще недостатньо, так як у більшості випадків використовують суміші *Z*- і *E*-ізомерів ціановінілюючих засобів, які можуть давати з арилгідразинами один або два ізомерних піразолу (приклади 11-3 і 11-5), а також статті [8, 64, 112].

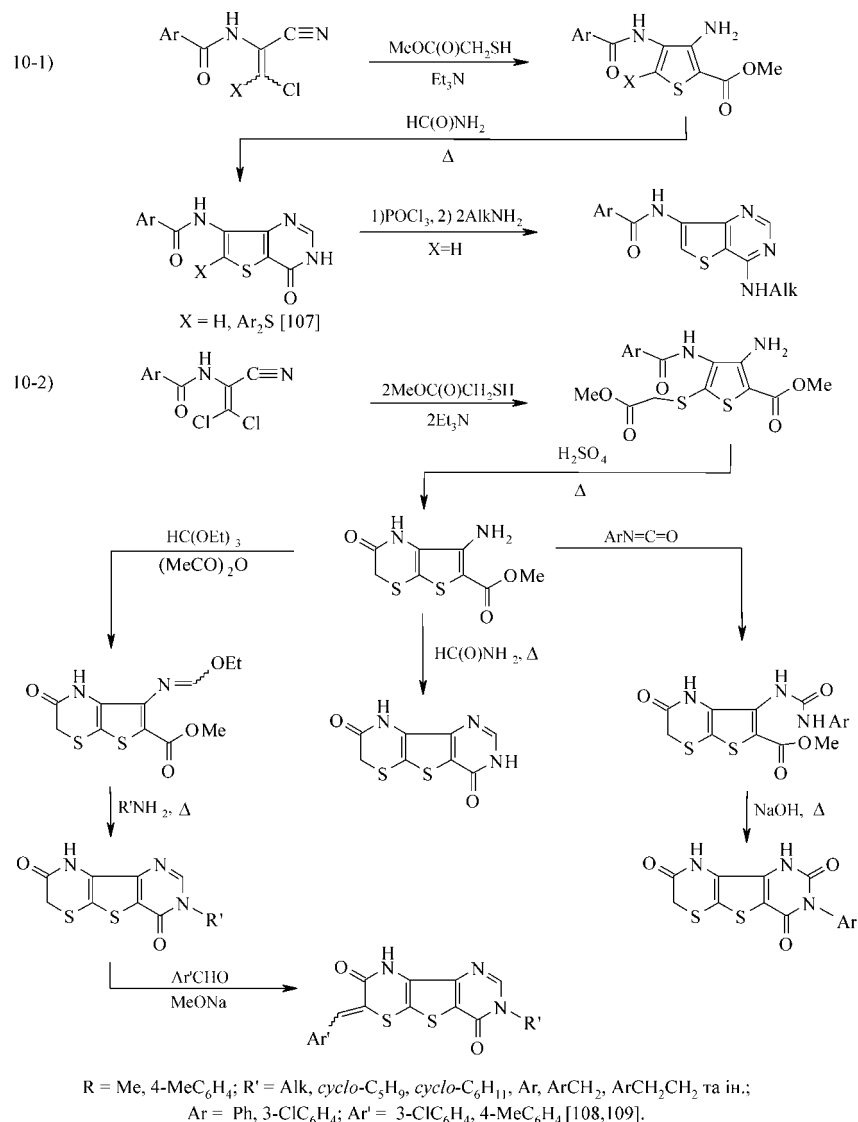
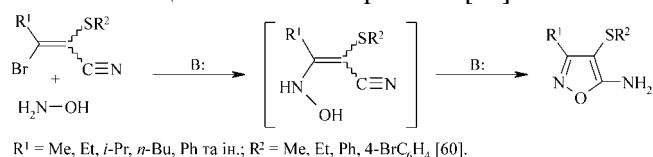


Схема 10

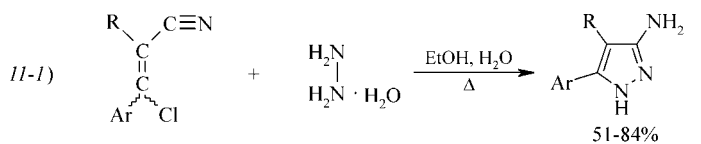
Подібним чином з фенілгідазином і гідрозингідратом взаємодіють хлоровмісні енамідонітрили (перетворення 12-1, 12-2), що представляє явний препаративний інтерес, оскільки це досить зручний підхід до одержання нових 4-ациламінозамішених 3(5)-амінопіразолів, а деякі з них додатково мають у положенні 5(3) ще й арилтіо-групу (циклізація 12-2). Одержані за схемою функціональнозамішені піразоли містять амідинове угруповання з трьома рухливими атомами водню і тому конденсуються з ацетилацетоном, ацетооцтовим естером та подібними реагентами (перетворення 12-2).

При взаємодії окремих ціановінілюючих реагентів з гідроксиламіном утворюються іноді похідні ізооксазолу за схемою, подібною на одержання замішених 5-амінопіразолів [60].

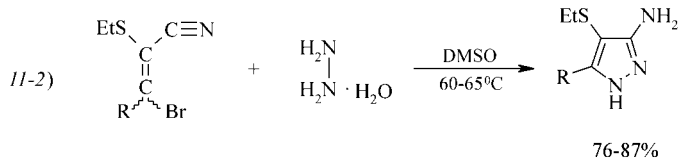


Разом з цим доступні ціановінілюючі засоби — α -ациламіно- β,β -дихлороакрилонітрили знайшли широке застосування для отримання похідних 5-аміно- і 5-гідразино-1,3-оксазолу (схема 13).

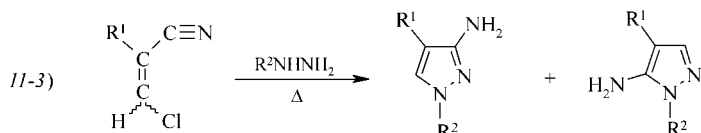
Перші приклади перетворення 13-1 опублікували у 1972 р. японські дослідники [124]. В подальшому цю гетероциклізацію інтенсивно досліджували не тільки в Японії, але й в Україні, що привело до розробки загального синтезу широкого кола похідних 5-аміно- і 5-гідразино-1,3-оксазолів (монографія [1] і циклоконденсації 13-1+13-5). Подібні циклізації були знайдені і для інших α -функціоналізованих енамідів загальної формули Cl₂C=C(X)NHCOR, де X=C(O)OAlk, CONH₂, P(O)(OAlk)₂, P(O)Ar₂, P⁺Ph₃An-, SO₂Ar та інші електроноакцепторні групи (узагальнення цих синтезів у монографії [1] та огляді [3]). Таким чином, нітрильна група у більшості перетворень схеми 13 ніякої специфічної ролі не відіграє, а проявляє себе лише як сильний акцептор електронів, що направляє атаку амінів у β -положення ціановінілюючого реагента. Проте в каскадних перетво-



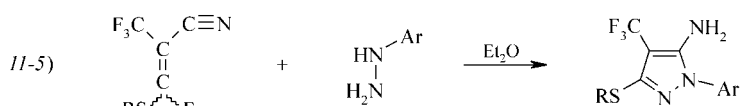
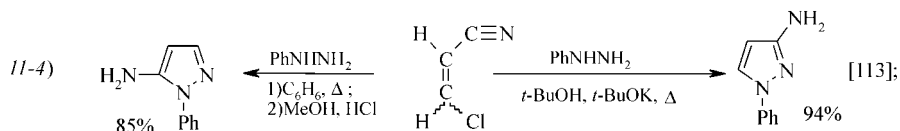
R = 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄; Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-MeSC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄ [11, 14];



R = Me, Et, *i*-Pr, *n*-Bu, Ph, 4-MeOC₆H₄, 2-ClC₆H₄ [110];

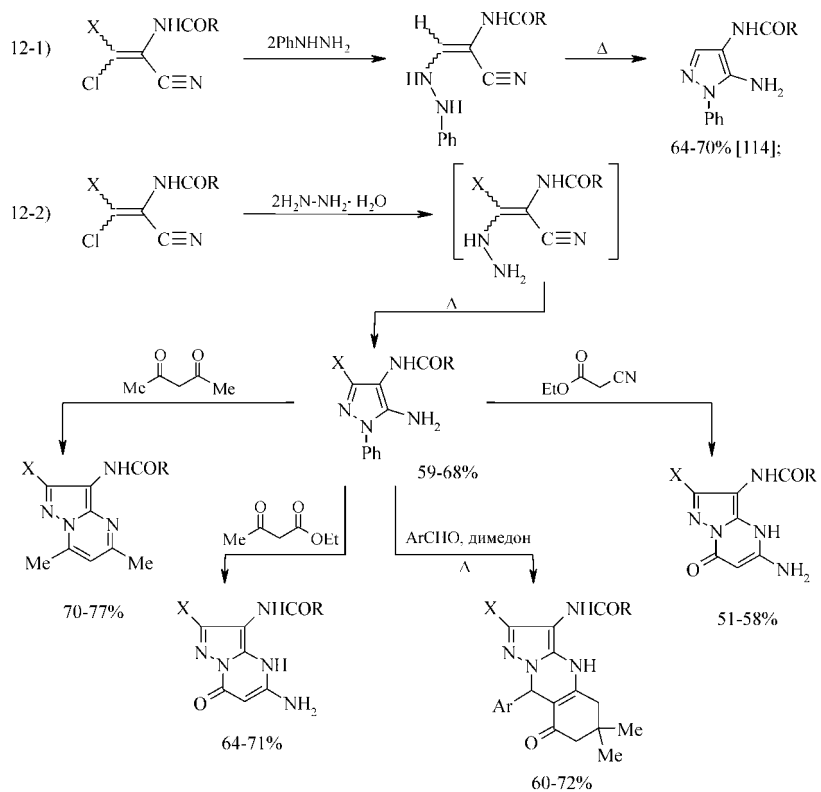


R¹ = H, Ph, CN; R² = Ph, Me, PhCH₂, *i*-Pr, *c*-C₆H₁₁ [111];



R = Ph, *t*-Bu; Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄ [98].

Схема 11



X = H, ArS; R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, MeO; Ar = 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄ [115-116].

Схема 12

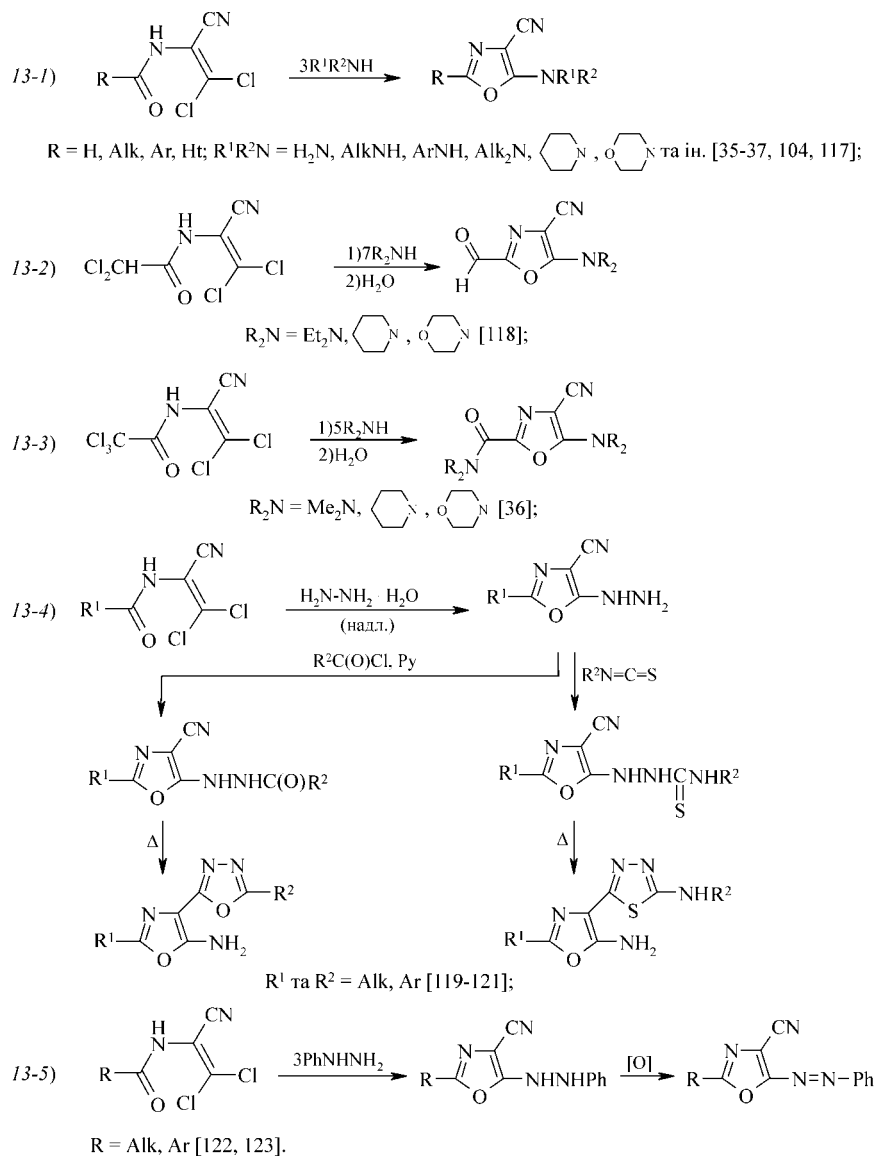
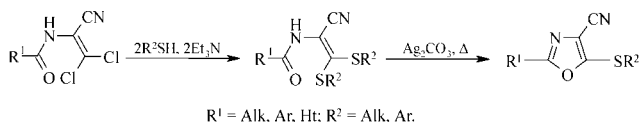


Схема 13

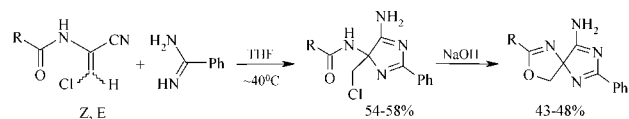
реннях 13-4 нітрильна група все ж таки бере участь у заключних стадіях рециклізацій, які приводять до нових похідних 1,3,4-оксадіазолу і 1,3,4-тіадіазолу.

α -Ациламіно- β,β -дихлороакрилонітрили виявились не тільки унікальними реагентами для одержання різноманітних похідних 5-аміно-1,3-оксазолу, але й використані для синтезів заміщених 5-меркапто-1,3-оксазолів [95, 96].



Деякі похідні спіросполук одержані при взаємодії α -ациламіно- β,β -дихлороакрилонітрилів з бензамідином або гідрохлоридом бензамідину в присутності триетиламіну [125]. При цьому рухливий атом хлору в системі $C(=N)C(=C)Cl$ не зачіпається, а проходить [2+3]-циклопрієднання реагентів. Будова продуктів цього циклопрієднання узгоджу-

ється з подальшою циклоконденсацією, що приводить до нового типу спіросполук.



З інших гетероциклізацій за участю ціановінілюючих реагентів вкажемо на синтези деяких похідних 5-формілімідазолу [75], 5(4H)-імідазолону [126] та окремих фторовмісних ізотіазолів [70].

1.4. Синтези похідних шестичленних гетероциклів на основі β -галогеноакрилонітрилів та споріднених реагентів

Розгляд схеми 14 показує, що ціановінілюючі реагенти зрідка застосовувались для одержання похідних піридину (приклади 14-1÷14-3) і значно частіше перетворювались на функціоналізовані піримідини (приклади 14-4÷14-8). Проміжними сполуками в цих синтезах є відповідні продукти

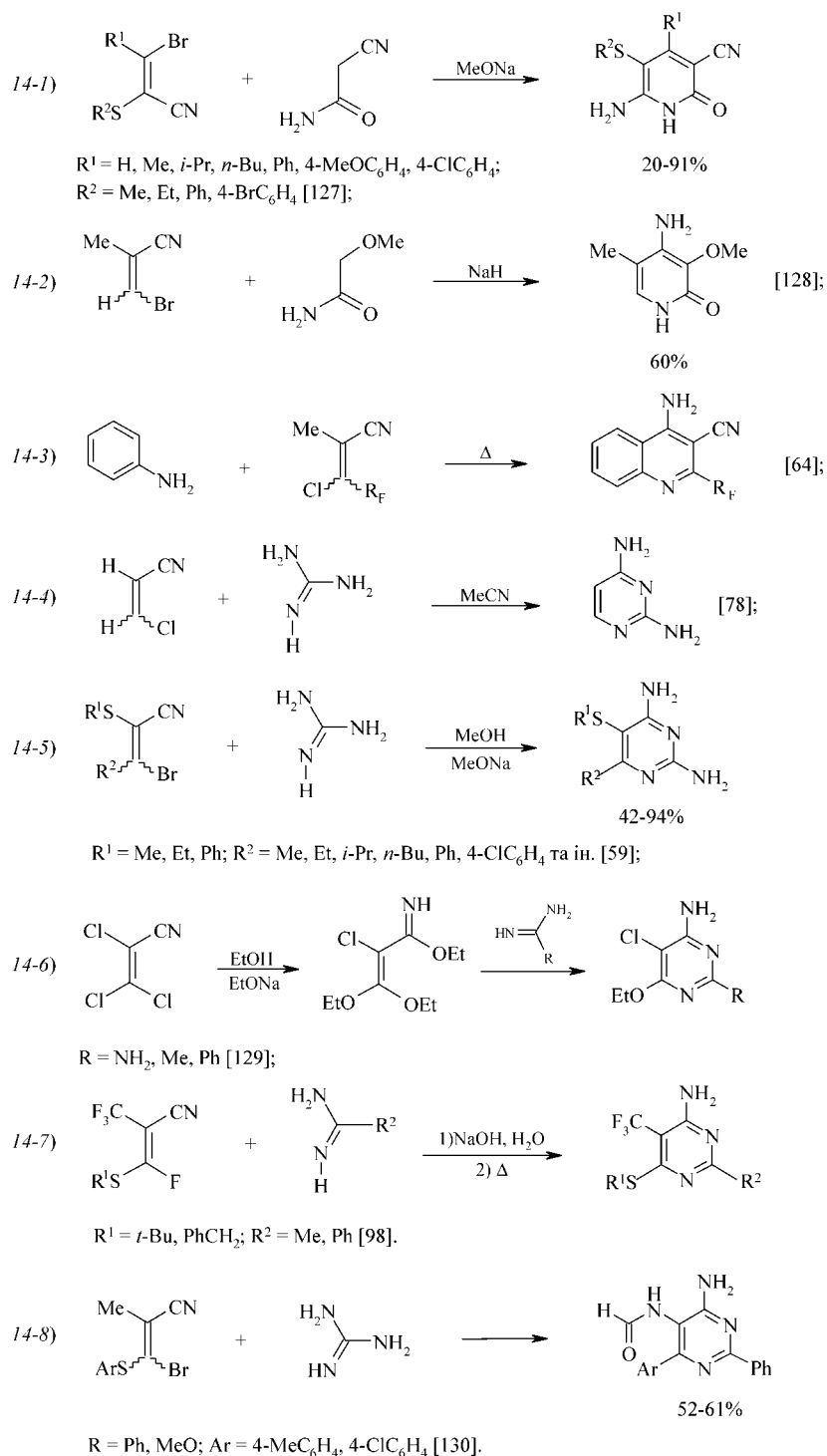
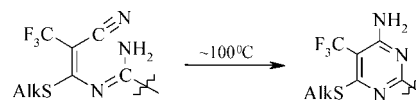


Схема 14

C- або N-ціановінілювання, які в деяких випадках вдалось виділити в індивідуальному стані. Так, доведено, що на першій стадії процесу 14-7 в результаті нуклеофільного заміщення атома фтору біля зв'язку C=C дійсно утворюються заміщені метакрилонітрили з характерним фрагментом, представленим нижче, котрий циклізується при нагріванні в толуолі внаслідок нуклеофільного приєднання аміногрупи до зв'язку C≡N.



Разом з цим у процесі 14-3 проміжний продукт N-ціановінілювання аніліну циклізується при нагріванні до 260°C внаслідок атаки нітрильної групи на нуклеофільний центр C² фенільного кільця, що приводить до утворення хінолінової системи [64]. Іноді в подібних циклізаціях бере участь

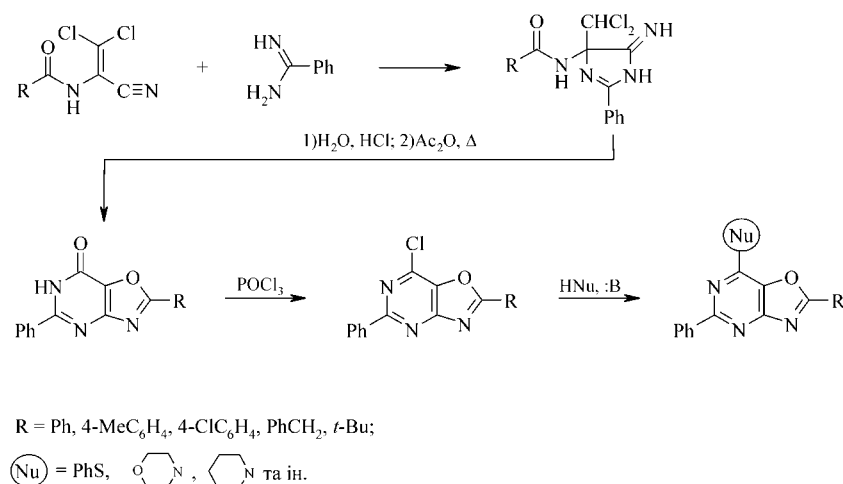


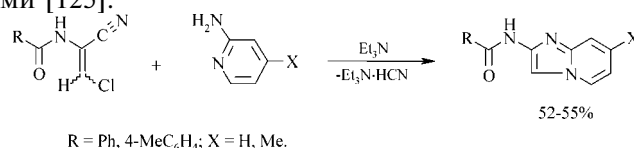
Схема 15

активна метиленова група сполук ArCH₂CN, що використано поки що для синтезу похідних нафталіну [61, 131], але подібний підхід можливий, очевидно, і для одержання певних конденсованих гетероциклічних систем. Так, на основі ціановінілюючих реагентів були синтезовані похідні оксазоло[5,4-*d*]піримідину [132] і оксазоло[4,5-*d*]піримідину [133]. Так, продукти взаємодії α-ациламіно-β,β-дихлоракрилонітрилів з бензамідином і його аналогами [126] при послідовній обробці соляною кислотою і оцтовим ангідридом перетворюються на такі похідні оксазоло[4,5-*d*]піримідину, які не вдалось синтезувати іншими способами (схема 15) [133].

Будова похідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину однозначно встановлена за допомогою комплексного хімічного і рентгеноструктурного дослідження.

Похідні 2-ациламіноімідазо[1,2-*a*]піридинів були одержані своєрідною циклоконденсацією з відщепленням синільної кислоти при взаємодії 1-ацил-

аміно-2-хлоракрилонітрилів з 2-амінопіридинами [125].



Інші складні гетероциклізації на основі ціановінілюючих реагентів, які описані в літературі [16, 83, 134, 135], представляють швидше науковий, ніж препаративний інтерес.

Висновки

В огляді узагальнений матеріал з одержання β-галогенозаміщених акрилонітрилів та споріднених реагентів і застосування їх у препаративних синтезах похідних тіофену, піразолу, оксазолу, піридину, піримідину, оксазоло[4,5-*d*]піримідину, тієно[3,2-*d*]піримідину, тієно[2,3-*b*][1,4]тіазину та інших гетероциклічних систем.

Література

1. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б. Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов. — К.: Наукова думка, 1992. — 174 с.
2. Драч Б.С. // ХГС. — 1989. — №6. — С. 723-735.
3. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б., Зябрев В.С. // Матер. II конф. "Химия и биологическая активность кислород- и серосодержащих гетероциклов". — М., 2003. — Т. 1. — С. 58-73.
4. Пільо С.Г. Синтези нових похідних азолів на основі 2-ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрилів та їх аналогів: Дис. ... канд. хім. наук. — К., 2002. — 137 с.
5. Головченко О.В. Синтез нових біорегуляторів азольного ряду на основі 4,5-дифункціональнозаміщених оксазолів: Дис. ... канд. хім. наук. — К., 2004. — 144 с.
6. Elnagdi M.H., Elfahham H.A. // Heterocycles. — 1983. — Vol. 20, №3. — P. 519-550.
7. Кост А.А. // ХГС. — 1980. — №9. — С. 1200-1216.
8. Liebscher J., Hartmann H. // Synthesis. — 1979. — №5. — P. 241-255.
9. Liebscher J., Neumann B., Hartmann H. // J. Pract. Chem. — 1983. — Bd. 325, №6. — S. 915-918.
10. Soulen R., Clifford D., Fleming Crim F., Jonhston J. // J. Org. Chem. — 1971. — Vol. 36, №22. — P. 3386-3391.
11. Hartmann H., Liebscher J. // Synthesis. — 1984. — №3. — P. 275-277.
12. Дермугин В.С., Шведов В.И., Литвинов В.П. // Изв. АН СССР, сер. хим. — 1985. — №11. — С. 2549-2554.
13. Shishoo C., Pathak U., Jain K., Devani I. // Ind. J. Chem. — 1994. — Vol. 33, №5. — P. 436-440.
14. Almansa C., Arriba A., Cavalcannti F. et al. // J. Med. Chem. — 2001. — Vol. 44, №3. — P. 350-361.
15. Andersen H., Olsen O., Iversen L. et al. // J. Med. Chem. — 2002. — Vol. 45, №20. — P. 4443-4459.
16. Migianu E., Kirsch G. // Synthesis. — 2002. — №8. — P. 1096-1100.

17. Yoshida H., Yoshida K., Totani H. et al. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* — 1990. — Vol. 63, №12. — P. 3579-3582.
18. Pat USA 2,751,414 Cl. 260-566 / W.T.Miller. — Заявл.: 16.01.1952. Оpubл.: 19.06.1956.
19. Pat USA 2,691,036 Cl. 260-465.7 / W.T.Miller. — Заявл.: 30.11.1950. Оpubл.: 5.10.1954.
20. Ягупольский Л.М., Кульчицкий М.М., Ильченко А.Я. // *ЖОрХ.* — 1974. — Т. 10, №6. — С. 1321-1324.
21. Pat. USA 2,328,984 Cl. 260-454 / J.G.Lichty. — Заявл.: 3.06.1941. Оpubл.: 7.09.1943.
22. Pat. USA 3,096,458 Cl. 260-465.7 / G.C.Morrison, O.Wesley. — Заявл.: 7.01.1960. Оpubл.: 18.11.1962.
23. Scotti F., Frazza E. // *J. Org. Chem.* — 1964. — Vol. 29, №7. — P. 1800-1808.
24. Pat. USA 2,385,550 Cl. 260-464 / L.U.Spence, E.Park. — Заявл.: 27.01.1942. Оpubл.: 25.09.1945.
25. Hashimoto N., Matsumura K., Saraie T. et al. // *J. Org. Chem.* — 1970. — Vol. 35, №3. — P. 675-678.
26. Gardner D., McGreer D. // *Canad. J. Chem.* — 1970. — Vol. 48. — P. 2104-2109.
27. Texier F., Bourgois J. // *Bull. Soc. Chim. France.* — 1976. — №92. — P. 487-492.
28. Chalchat J., Theron F. // *Bull. Soc. Chim. France.* — 1974. — №56. — P. 953-957.
29. Якубович А.Я., Гутель П.О., Спиридонова Т.Г. // *ЖОрХ.* — 1966. — Т. 2, №4. — С. 607-610.
30. Hertennstein U., Hunig S., Reichelt H., Schaller R. // *Chem. Ber.* — 1982. — Bd. 115, №1. — S. 261-287.
31. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ.* — 1976. — Т. 12, №2. — С. 465-466.
32. Драч Б.С., Мартынюк А.П., Миськевич Г.Н., Лобанов О.П. // *ЖОрХ.* — 1977. — Т. 13, №7. — С. 1404-1409.
33. Verhe R., De Kimpe N., De Buyck L. et al. // *Bull. Soc. Chim. Belg.* — 1977. — Vol. 86, №11. — P. 879-885.
34. Довлатян В.В., Амбарцумян Э.Н. // *Армянск. хим. журн.* — 1969. — Т. 22, №2. — С. 135-139.
35. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Кисиленко А.А., Кирсанов А.В. // *ЖОрХ.* — 1973. — Т. 9, №9. — С. 1818-1824.
36. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ.* — 1978. — Т. 14, №3. — С. 501-507.
37. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Лавренюк Т.Я. // *ЖОрХ.* — 1974. — Т. 10, №6. — С. 1271-1274.
38. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ.* — 1974. — Т. 10, №11. — С. 2315-2319.
39. Драч Б.С., Мартынюк А.П., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ.* — 1976. — Т. 12, №10. — С. 2238-2244.
40. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1972. — №12. — P. 705-706.
41. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1976. — Vol. 24, №5. — P. 912-923.
42. Лазукина Л.А., Кришталь В.С., Сеница А.Д., Кухарь В.П. // *ЖОрХ.* — 1980. — Т. 50, №10. — С. 2188-2194.
43. Pat. USA 2,439,505 Cl. 260-464 / D.W.Chaney. — Заявл.: 28.06.1946. Оpubл.: 13.04.1948.
44. LaZerte J., Rausch D., Koshar R. et al. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1956. — Vol. 78, №5. — P. 5639-5641.
45. Paleta O., Posta A., Novotna Z. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* — 1968. — Vol. 33, №9. — P. 2970-2982.
46. Коврегин А.Н., Сизов А.Ю., Ермолов А.Ф. // *Изв. АН, сер. хим.* — 2001. — №6. — С. 1000-1002.
47. Krishnan G., Sampson P. // *Tetrahedron Lett.* — 1990. — Vol. 31, №39. — P. 5609-5612.
48. Кнунянц И.Л., Актаев Н.П., Семенов Н.П., Сокольский Г.А. // *Докл. АН СССР.* — 1975. — Т. 221, №4. — С. 847-850.
49. Пат. СССР 425467, МКИ С 07 С121/32 / С.Ф.Политанский, В.У.Шевчук, Т.И.Политанская и др. — Заявл.: 21.06.1971. Оpubл.: 5.03.1976.
50. Пат. СССР 455951, МКИ С 07 С121/30 / Г.Д.Иванык, С.Ф.Политанский, В.У.Шевчук. — Заявл.: 11.05.1972. Оpubл.: 5.01.1975.
51. Clement B., Soulen R. // *J. Org. Chem.* — 1974. — Vol. 39, №1. — P. 97-98.
52. Soulen R., Carlson S., Lang F. // *J. Org. Chem.* — 1973. — Vol. 38, №3. — P. 479-480.
53. Clement B., Soulen R. // *J. Org. Chem.* — 1976. — Vol. 41, №3. — P. 556-557.
54. Hertenstein U., Hunig S. // *Angew. Chem.* — 1975. — Bd. 87, №6. — S. 195-196.
55. Pat. USA 2,419,488 Cl. 260-464 / H.A.Dutcher. — Заявл.: 5.06.1944. Оpubл.: 22.04.1947.
56. Калайджян А.Е., Кургиян К.А., Чухаджян Г.А. // *Армянск. хим. журн.* — 1974. — Т. 27, №8. — С. 668-671.
57. Masaaki T., Yasuo A., Kozo Y. // *Yakugaku Zasshi.* — 1973. — Vol. 93, №10. — P. 1285-1293. — С.А. — 1974. — Vol. 80. — 26722 p.
58. Schollberg K., Schafer H., Gewald K. // *J. Prakt. Chem.* — 1983. — Bd. 325, №5. — S. 876-879.
59. Pochat F. // *Synthesis.* — 1980. — №5. — P. 379-381.
60. Pochat F. // *Tetrahedron Lett.* — 1980. — Vol. 21, №39. — P. 3755-3758.
61. Reux D., Pochat F. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1991. — №20. — P. 1419-1420.
62. Pochat F. // *Tetrahedron Lett.* — 1979. — Vol. 20, №1. — P. 19-22.
63. Friedrich K., Thieme H. // *Synthesis.* — 1973. — №4. — P. 111.
64. Крохтяк В.И., Ильченко Ф.Я., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ.* — 1981. — Vol. 17, №2. — С. 268-272.
65. Jahnisch K., Catusus N. // *J. Prakt. Chem.* — 1987. — Bd. 329, №1. — S. 171-175.
66. Norman M., Chen N., Chen Z. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №22. — P. 4288-4312.
67. Драч Б.С. *N- α -Хлоралкиламиды и их производные: Автореф. дис... докт. хим. наук.* — К., 1978. — 38 с.
68. Friedrich K. // *Angew. Chem.* — 1967. — Bd. 79, №7. — S. 980.
69. Pat. Neth. Appl. 6,614,161 Cl. C 07 C / CIBA Ltd. — Заявл.: 7.10.1965. Оpubл.: 10.04.1967. — С.А. — 1968. — Vol. 68. — 68764 m.

70. Коврегін А.Н., Сизов А.Ю., Ермолов А.Ф. // *Изв. АН, сер. хім.* — 2002. — №6. — С. 948-950.
71. Севастьян А.П., Храновский В.А., Фиалков Ю.А., Ягупольский Л.М. // *ЖОрХ.* — 1974. — Т. 10, №2. — С. 413.
72. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ.* — 1975. — Т. 11, №2. — С. 316-321.
73. Драч Б.С., Миськевич Г.Н., Лавренюк Т.Я. // *ЖОрХ.* — 1976. — Т. 12, №2. — С. 421-426.
74. Strell M., Rost K. // *Chem. Ber.* — 1957. — Bd. 90, №9. — S. 1905-1917.
75. Matsumura K., Kuritani M., Shimadzu H., Hashimoto N. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1976. — Vol. 24, №5. — P. 960-969.
76. Dehtlow E., Din N. // *Chem. Ber.* — 1981. — Bd. 114, №4. — S. 1546-1547.
77. Маличенко Н.А., Ягупольский Л.М., Кулик В.Ф. // *ЖОрХ.* — 1970. — Т. 6, №2. — С. 389-394.
78. Fanshawe W., Bauer V., Safir S. // *J. Org. Chem.* — 1965. — Vol. 30, №4. — P. 1278-1279.
79. Мовсум-заде Э.М., Мамедов М.Г., Шихиев И.А. // *ЖОрХ.* — 1978. — Т. 48, №3. — С. 610-612.
80. Мовсум-заде Э.М., Мамедов М.Г., Нуриев Ф.Л., Шихиев И.А. // *ЖОрХ.* — 1977. — Т. 13, №9. — С. 1828-1830.
81. Мовсум-заде Э.М., Расулбекова Т.И., Мовсум-заде С.М., Мамедов Г.М. // *ЖОрХ.* — 1983. — Т. 19, №7. — С. 1393-1397.
82. Rappoport Z., Topol A. // *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 2.* — 1975. — №2. — P. 982-988.
83. Guillanton G., Do Q., Simonet J. // *Bull. Soc. Chim. France.* — 1989. — №3. — P. 433-440.
84. Erickson J. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1949. — Vol. 71, №1. — P. 76-77.
85. Pat. USA 2,459,420 Cl. 260-465 / J.G.Erickson. — Заявл.: 7.08.1947. Опыбл.: 18.01.194.
86. Masaaki T., Yasuo A., Kozo Y. // *Yakugaku Zasshi.* — 1973. — Vol. 93, №10. — P. 1294-1301. — С.А. — 1974. — Vol. 80. — 26723 q.
87. Viehe H., Vaerman J. // *J. Prakt. Chem.* — 1988. — Bd. 330, №5. — S. 814-816.
88. Vaerman J., Viehe H. // *Tetrahedron.* — 1989. — Т. 45, №10. — P. 3183-3188.
89. Theron F. // *Bull. Soc. Chim. France.* — 1969. — №1. — P. 285-289.
90. Chalchat J., Theron F. // *Bull. Soc. Chim. France.* — 1973. — №12. — P. 3361-3366.
91. Sepiol J., Soulen R. // *J. Org. Chem.* — 1984. — Vol. 49, №6. — P. 1125-1127.
92. Hashimoto N., Kawano Y., Morita K. // *J. Org. Chem.* — 1970. — Vol. 35, №3. — P. 828-830.
93. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ.* — 1977. — Т. 13, №7. — С. 1398-1404.
94. Shaumann E., Wriede U., Adiwidjaja G. // *Chem. Ber.* — 1984. — Bd. 117, №6. — S. 2205-2225.
95. Matsumura K., Miyashita O., Shimadzu H., Hashimoto N. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1976. — Vol. 24, №5. — P. 948-959.
96. Пильо С.Г., Броварец В.С., Виноградова Т.К. и др. // *ЖОХ.* — 2002. — Т. 22, №11. — С. 1818-1827.
97. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Лавренюк Т.Я. // *ЖОХ.* — 1974. — Т. 10, №6. — С. 1271-1274.
98. Коврегін А.Н., Сизов А.Ю., Ермолов А.Ф. // *Изв. АН России, сер. хім.* — 2002. — №6. — С. 938-944.
99. Friedrich K., Thieme H. // *Chem. Ber.* — 1970. — Bd. 103, №6. — S. 1982-1991.
100. Friedrich K., Ertel W. // *Synthesis.* — 1970. — №1. — P. 23.
101. Huval C., Singleton D. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №19. — P. 3041-3042.
102. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ.* — 1974. — Vol. 10, №11. — С. 2315-2319.
103. Драч Б.С., Мартынюк А.Н., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ.* — 1976. — Vol. 12, №10. — С. 2238-2244.
104. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1976. — Vol. 24, №5. — P. 924-940.
105. Литвинов В.П., Дермугин В.С., Шведов В.И. и др. // *Изв. АН СССР, сер. хім.* — 1985. — №8. — С. 1858-1863.
106. Hu S., Huang Y., Poss M., Gentles R. // *J. Heterocyclic Chem.* — 2005. — Vol. 42, №4. — P. 661-667.
107. Попильниченко С.В., Пильо С.Г., Броварец В.С., Драч Б.С. // *ЖОрХ.* — 2006. — Т. 76, №12. — С. 2032-2036.
108. Попильниченко С.В., Пильо С.Г., Броварец В.С., Драч Б.С. // *ЖОрХ.* — 2004. — Т. 74, №10. — С. 1757-1758.
109. Popil'nichenko S.V., Brovarets V.S., Chernega A.N. et al. // *Heteroatom Chem.* — 2006. — Vol. 17, №5. — P. 411-415.
110. Pochat F. // *Tetrahedron Lett.* — 1979. — Vol. 20, №32. — P. 2991-2994.
111. Ege G., Franz H. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1982. — Vol. 19, №6. — P. 1267-1273.
112. Bernard M., Wrzeczono U., Kohler T., Nuhn P. // *Pharmazie.* — 1989. — Vol. 44, №8. — P. 535-539.
113. Ege G., Franz H. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1982. — Vol. 19, №6. — P. 1265-1266.
114. Попильниченко С.В., Пильо С.Г., Броварец В.С., Драч Б.С. // *ЖОФХ.* — 2004. — Т. 2, №3. — С. 62-66.
115. Попильниченко С.В., Пильо С.Г., Броварец В.С., Драч Б.С. // *ЖОрХ.* — 2004. — Т. 40, №2. — С. 247-248.
116. Попильниченко С.В., Пильо С.Г., Броварец В.С. и др. // *ЖОрХ.* — 2005. — Т. 75, №11. — С. 1902-1906.
117. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ.* — 1977. — Т. 13, №7. — С. 1398-1404.
118. Пильо С.Г., Броварец В.С., Романенко Е.А., Драч Б.С. // *ЖОрХ.* — 2002. — Т. 72, №11. — С. 1828-1833.
119. Пильо С.Г., Броварец В.С., Виноградова Т.К. и др. // *ЖОрХ.* — 2001. — Т. 71, №2. — С. 310-315.
120. Golovchenko O.V., Pilyo S.G., Brovarets V.S. et al. // *Heteroatom Chem.* — 2004. — Vol. 15, №6. — P. 454-458.
121. Головченко А.В., Пильо С.Г., Броварец В.С. и др. // *ЖОрХ.* — 2005. — Т. 65, №3. — С. 461-467.
122. Броварец В.С., Пильо С.Г., Романенко Е.А., Драч Б.С. // *ЖОрХ.* — 1998. — Т. 68, №2. — С. 347-348.
123. Броварец В.С., Пильо С.Г., Чернега А.Н. и др. // *ЖОрХ.* — 1999. — Т. 69, №10. — С. 1646-1651.
124. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. // *J. Chem. Soc. Commun.* — 1972. — №12. — P. 705-706.

125. Попільниченко С.В., Броварець В.С., Чернега О.М., Драч Б.С. // *Доп. НАН України*. — 2005. — №4. — С. 128-133.
126. Виноградова Т.К., Миськевич Г.Н., Драч Б.С. // *ЖОрХ*. — 1980. — Т. 16, №9. — С. 1869-1874.
127. Pochat F. // *Tetrahedron Lett.* — 1983. — Vol. 24, №46. — P. 5073-5076.
128. Schmidtchen F., Rapoport H. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1977. — Vol. 99, №21. — P. 7014-7019.
129. Taylor E., Loeffler J., Mencke B. // *J. Org. Chem.* — 1963. — Vol. 28, №2. — P. 509-511.
130. Попільниченко С.В. Гетероциклізації β-хлорозаміщених енамідонітрилів з N- і S-нуклеофілами: Дис. ... канд. хім. наук. — К., 2007. — 122 с.
131. Reux D., Pochat F. // *Tetrahedron Lett.* — 1991. — Vol. 32, №33. — P. 4133-4134.
132. Головченко О.В., Броварець В.С., Пільо С.Г., Драч Б.С. // *Доп. АН України, сер. хім.* — 2003. — №9. — С. 141-143.
133. Sviripa V.N., Gakh A.A., Brovarets V.S. et al. // *Synthesis*. — 2006. — №20. — P. 3462-3466.
134. Masaaki T., Yasuo A., Kozo Y. // *Yakugaku Zasshi*. — 1973. — Vol. 93, №10. — P. 1274-1284. — C.A. — 1974. — Vol. 80. — 26721 n.
135. Lassagne F., Pochat F. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44, №52. — P. 9283-9286.

Надійшла до редакції 13.05.2008 р.