

*На правах рукописи*



**ПАХОЛКА НИКОЛАЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**БРОМИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА**

**1.4.3. Органическая химия**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

**Луганск – 2024**

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля» на кафедре химии и инновационных химических технологий

**Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор  
**Кривоколыско Сергей Геннадиевич**

**Официальные оппоненты:** **Гулевская Анна Васильевна**  
доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»

**Аксенов Дмитрий Александрович**  
кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»  
(г. Екатеринбург)

Защита состоится «23» декабря 2024 года в 15:30 на заседании диссертационного совета 24.2.398.05 при Северо-Кавказском федеральном университете по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина 1, корп. 20, ауд. 312.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке СКФУ по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1 и на сайте: [https://ncfu.ru/upload/medialibrary/0db/y842yr9hc2ko0o4sup6b0xtjvm4ovpop/Dissertatsiya\\_Pakholka-N.A..pdf](https://ncfu.ru/upload/medialibrary/0db/y842yr9hc2ko0o4sup6b0xtjvm4ovpop/Dissertatsiya_Pakholka-N.A..pdf)

С авторефератом можно ознакомиться на сайте СКФУ: <https://ncfu.ru/nauka/dissertatsionnye-sovety/obyavleniya-o-zashchite-dissertatsiy/29294/>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.2.398.05  
доктор технических наук



**С.Н. Овчаров**

## Общая характеристика работы

**Актуальность проблемы.** Цианотиоацетамид  $N\equiv CCH_2C(S)NH_2$  – полифункциональный реагент для тонкого органического синтеза. Его реакционная способность обусловлена сочетанием в относительно небольшой молекуле четырех нуклеофильных центров: аминогруппа и атом серы тиокарбонильной группы, атом азота нитрильной группы и метиленактивный центр, обусловленный наличием двух акцепторных заместителей. Также в молекуле есть 2 электрофильных центра: атом углерода нитрильной группы и атом углерода тиоамидного фрагмента. Цианотиоацетамид применяется с середины XX века для синтеза разнообразных производных пиридина, 1,3-тиазола, 1,2,4-тиадиазола, 4*H*-тиопирана, конденсированных систем – тиазолопиридина, пиридо-1,3,5-тиадиазина, тиено[2,3-*b*]пиридина. Многие из описанных гетероциклов являются структурными фрагментами природных молекул, также среди них найдено большое количество биологически активных соединений. В то же время, синтетический потенциал цианотиоацетамида далеко не исчерпан, многие синтетические решения представлены в литературе единичными примерами.

Учитывая все вышеизложенное, цианотиоацетамид является перспективной отправной точкой в поиске новых фармакологических препаратов, диагностических и аналитических субстанций, красителей.

Настоящая работа представляет собой часть плановых научных исследований, проводимых на кафедре химии и инновационных химических технологий ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля» в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности, проект FREE-2023-0002.

**Целью** данной работы является изучение регионаправленности реакции бромирования в ряду ациклических и гетероциклических производных цианотиоацетамида, а также свойств полученных соединений.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

- изучить влияние молекулярного брома на ациклические и гетероциклические функционально замещенные производные цианотиоацетамида;

- изучить регионаправленность реакции бромирования в ряду функционально замещенных 2-*R*-2-(4-арилтиазол-2-ил)ацетонитрилов;

- изучить профиль биологической активности некоторых синтезированных соединений.

#### **Научная новизна:**

- разработан и оптимизирован новый метод синтеза (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис(2-*R*-ацетонитрилов) на основе реакции бромирования (иодирования) 2-*R*-цианотиоацетамидов;

- разработаны методы получения ранее неизвестных (2*E*)-3-арил(гетарил)-2-[5-бром-4-арил(гетарил)-1,3-тиазол-2-ил]акрилонитрилов, основанные на взаимодействии исходных соединений с молекулярным бромом в неводных средах;

- предложен метод получения 2-(5-бром-4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-3-(2-хлорфенил)оксиран-2-карбоксамида путем окисления исходного (2*E*)-2-(5-бром-4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-3-(2-хлорфенил)акрилонитрила пероксидом водорода в основной среде;

- разработан региоселективный метод получения новых 3-(ариламино)-2-(5-бром-4-арил-1,3-тиазол-2-ил)акрилонитрилов путем бромирования 3-(ариламино)-2-(4-арил-1,3-тиазол-2-ил)акрилонитрилов молекулярным бромом;

- обнаружено, что продуктом бромирования *N*-(4-бромфенил)-4-(4-этоксифенил)тиазол-2-карбогидразоноилцианида является один изомер - (*E*)-5-бром-*N*-(4-бромфенил)-4-(4-этоксифенил)тиазол-2-карбогидразоноилцианид;

- показано, что бромирование 2-[4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]циклопентилиденацетонитрила не затрагивает циклоалифатический фрагмент молекулы, а протекает селективно в положение С<sup>5</sup> тиазола;

- установлено, что бромирование (2*E*,4*E*)-2-[5-бром-4-(2,4-диметилфенил)тиазол-2-ил]-5-фенилпента-2,4-диеннитрила и (2*E*,4*E*)-2-[5-бром-4-(4-бромфенил)тиазол-2-ил]-5-фенилпента-2,4-диеннитрила протекает по тиазольному циклу и не затрагивает сопряженную диеновую систему;

- разработан и оптимизирован метод синтеза ранее неизвестных 2,3-бис(4-арил-1,3-тиазол-2-ил)бут-2-ендинитрилов на основе реакции галогенирования 2-(4-арилтиазол-2-ил)ацетонитрилов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Полученные экспериментальные результаты являются значительным вкладом в развитие химии цианотиоацетамида. Разработан ряд доступных и эффективных способов получения функционально замещённых 5-бромтиазолов и 1,2,4-тиадиазолов. Некоторые из соединений показывают антидотную активность относительно группы гербицидов, производных 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты).

### **Методология и методы диссертационного исследования.**

В основу исследований положены реакции галогенирования различных производных цианотиоацетамида с использованием брома и иода в неводных средах. Для установления структуры полученных в ходе работы соединений использованы современные физико-химические методы исследования – ИК-спектрофотометрия, ЯМР-спектроскопия  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  (DEPTQ,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC), масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS), элементный анализ. Структуры некоторых новых соединений подтверждены данными рентгеноструктурного анализа. Предикторный анализ синтезированных соединений проведен с использованием протокола GalaxySagittarius.

### **Положения, выносимые на защиту:**

- метод получения (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис(2-*R*-ацетонитрилов) путем окисления молекулярным бромом 2-*R*-цианотиоацетамидов;

- региоселективный метод получения новых функционально замещённых производных 5-бромтиазола: (2*E*)-3-арил(гетарил)-2-[5-бром-4-арил(гетарил)-1,3-тиазол-2-ил]акрилонитрилов, 3-(арил-амино)-2-(5-бром-4-арил-1,3-тиазол-2-ил)акрилонитрилов, (2*E*,4*E*)-2-[4-(арил)-5-бром-тиазол-2-ил]-5-фенилпента-2,4-диеннитрилов, (*E*)-5-бром-*N*-(4-бромфенил)-4-(4-этоксифенил)-тиазол-2-карбогидразоноилцианида, 2-[5-бром-4-(4-метоксифенил)-тиазол-2-ил]-2-циклопентилиденацетонитрила;

- метод синтеза 2-(5-бром-4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-3-(2-хлорфенил)оксиран-2-карбоксамида путем пероксидного окисления

(2E)-2-(5-бром-4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-3-(2-хлорфенил)акрилонитрила;

- метод синтеза ранее неизвестных 2,3-бис(4-арил-1,3-тиазол-2-ил)бут-2-ендинитрилов на основе реакции галогенирования 2-(4-арилтиазол-2-ил)ацетонитрилов.

**Личный вклад автора** заключается в непосредственном участии в определении целей и задач исследования, систематизации литературных данных по теме диссертации, в синтезе исходных и получении конечных продуктов реакции, измерении их физических констант, обработке полученных спектров, написании всех глав диссертации. Обсуждение результатов и подготовка публикаций осуществлены совместно с научным руководителем – д.х.н. Кривоколыско С.Г., и д.х.н. Доценко В.В. (Кубанский государственный университет, г. Краснодар).

**Степень достоверности результатов работы.** Достоверность методик синтеза новых соединений обеспечена тщательностью проведения эксперимента и воспроизведением методик, строение продуктов реакций подтверждено применением современных физико-химических методов анализа (ЯМР-, ИК-, масс-спектроскопия, элементный и рентгеноструктурный анализы).

**Апробация работы.** Основные результаты работы были представлены на VI Всероссийской научно-практической конференции «Химия: достижения и перспективы» (г. Ростов-на-Дону, 2021), V Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы современности» (г. Донецк, 2021), научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты синтеза и доклинических испытаний новых фармакологических веществ» (г. Луганск, 2021), конференции «Органическая химия: прикладные аспекты» (г. Майкоп, 2021), IX Всероссийской конференции «Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды» (г. Чебоксары, 2022), VIII Республиканской научно-практической конференции преподавателей, молодых учёных, аспирантов и студентов «Современные проблемы гуманитарных, естественных и технических наук» (г. Донецк, 2022), VIII Всероссийской научно-практической конференции «Химия: достижения и перспективы» (г. Ростов-на-Дону, 2023).

**Публикации.** Основное содержание работы нашло отражение в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК при

Минобрнауки России для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 8 тезисах докладов международных и всероссийских конференций, 1 патенте РФ на изобретение.

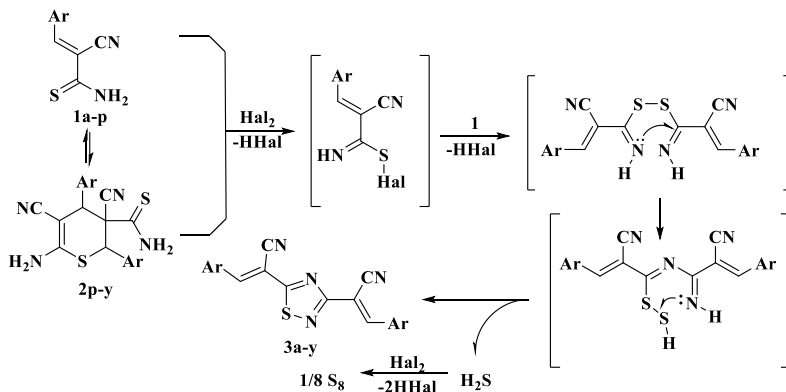
**Объем и структура диссертации.** Материал диссертации изложен на 210 страницах, содержит 18 таблиц, 89 схем, 16 рисунков, 175 библиографических ссылок. Работа состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Главы 2), экспериментальной части (Глава 3), выводов, списка сокращений, списка литературы и приложений.

## Основное содержание работы

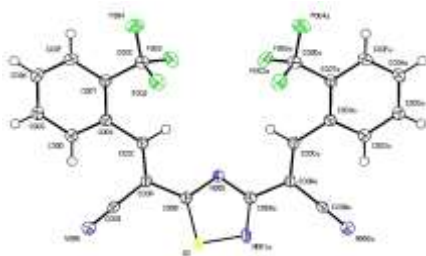
### 1. Окислительная димеризация (2*E*)-3-арил(гетарил)-2-цианопроп-2-ентиамидов

Обработка (2*E*)-3-арил(гетарил)-2-цианопроп-2-ентиамидов **1a-p** или родственных [4+2]-димеров **2p-y** бромом или иодом в ДМФА приводит к образованию 1,2,4-тиадиазолов **3a-y** с выходами 57–94% (Схема 1). При использовании EtOH реакция протекает в гетерогенной среде, и продукты **3** требуют дополнительной очистки. По сравнению с иодом окисление, инициированное бромом, происходит почти мгновенно, а выходы тиадиазолов **3** выше.

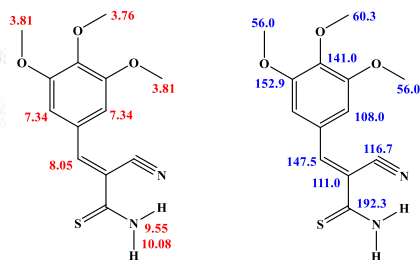
Схема 1



**1, 2, 3:** Ar = 2-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**а**), 2,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**б**), 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**в**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**), 4-BuOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**д**), 3-Me-2-тиенил (**е**), 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**ж**), 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**з**), 2-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**и**), 5-Me-2-фурил (**к**), 3,4-(BnO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**л**), 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (**м**), 2-Cl-8-Me-хинолин-3-ил (**н**), 3-MeO-4-OHC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**о**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**п**), 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**р**), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**с**), 4-*i*-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**т**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**у**); Hal = Br или I.



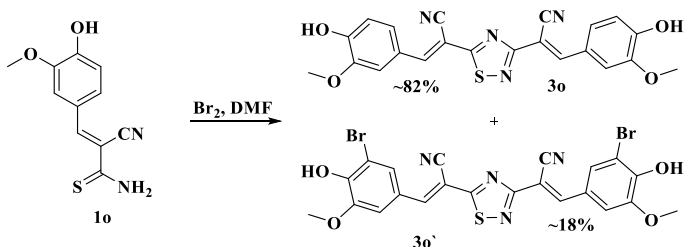
**Рисунок 1** – Атомно-молекулярная структура соединения **3а** (данные РСА).



**Рисунок 2** – Отнесение сигналов в ЯМР спектрах соединения **1м**.

Как правило, ароматические заместители или двойная связь C=C в тиамидных субстратах не участвуют в реакции с галогенами, и продукты бромирования или иодирования в кольцо обнаружены не были. Единственным исключением является производное ванилина – (*E*)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-цианопр-2-ентиаамид **1о**. В этом случае продукт является смесью двух 1,2,4-тиадиазолов **3о** и **3о'** (Схема 2).

### Схема 2

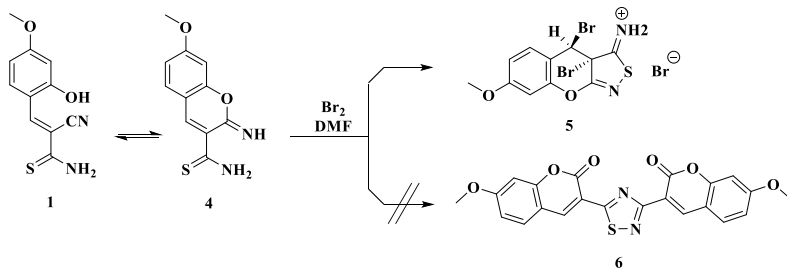


Кроме того, не удалось получить известные тиадиазолы **3** (Ar = 2-фурил, 5-нитро-2-фурил) таким образом. Так, при обработке

бромом тиоамиды **1** (Ar = 2-фурил, 5-нитро-2-фурил) давали сложные смеси продуктов окисления/бромирования, которые не были четко идентифицированы или разделены на отдельные компоненты. Между тем, тиоамиды **1e** (Ar = 3-Ме-2-тиенил) и **1к** (Ar = 5-Ме-2-фурил) реагировали, как и ожидалось, с образованием тиадиазолов **3e,к** с выходами 66 и 79% соответственно.

Известно, что 2-гидрокси-4-метоксибензальдегид реагирует с цианотиоацетамидом в EtOH в присутствии Et<sub>3</sub>N с образованием равновесной смеси соответствующего тиоакриламида **1** и продукта внутримолекулярной циклизации, 2-имино-7-метокси-2*H*-хромен-3-тиокарбоксамиды **4**. При обработке тиоамида **4** бромом вместо 1,2,4-тиадиазола **6** был выделен неожиданный продукт. На основе данных ИК-, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C DEPTQ ЯМР-спектроскопии, а также элементного анализа для продукта реакции была предположена структура хромено[2,3-*c*]изотиазола **5** (Схема 3).

Схема 3

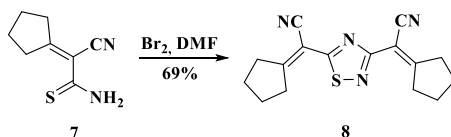


Вероятно, 2-иминокумарин **4** реагирует с бромом по связи С=С кумаринового фрагмента с последующей окислительной циклизацией, приводящей к замыканию изотиазольного кольца. Присутствие фрагмента иминия =N<sup>+</sup>H<sub>2</sub> было подтверждено широкой и интенсивной полосой поглощения при  $\nu$  3008 см<sup>-1</sup>, а в ИК-спектре наблюдаются полосы деформационных колебаний N–H при  $\delta$  1625 см<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР-спектр соединения **5** выявил характерные сигналы ароматического фрагмента, а также интенсивный пик при  $\delta$  5.14 м.д. (H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C DEPTQ обнаруживает сигнал HC(sp<sup>3</sup>)–Br при  $\delta$  47.7 м.д., а также сигналы четвертичных атомов углерода изотиазольного кольца при  $\delta$  98.9, 160.5 и 170.5 м.д.

## 2. Бромирование 2-циано-2-циклопентилиденэтантоиамида

На примере 2-циано-2-циклопентилиденэтантоиамида **7** была показана возможность циклоалкилпроизводных цианотиоацетамида к димеризации, подобно случаям описанным выше. При окислении доступного 2-циано-2-циклопентилиденэтантоиамида **7** молекулярным бромом в ДМФА был получен новый 1,2,4-тиадиазол **8** с выходом 69% (Схема 4). Примечательно, что ранее тиадиазол **8** не удавалось получить при использовании в качестве окислителей  $\text{DMCO-HCl}$  и  $\text{BrCH}_2\text{NO}_2$ .

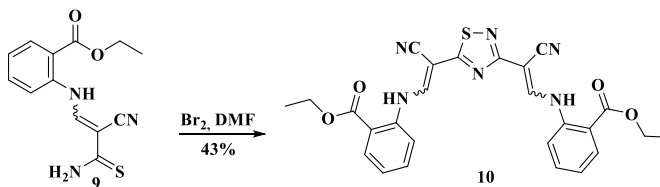
Схема 4



## 3. Получение диэтил 2,2'-[[1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис(2-цианоэтил-2,1-диил)]бис(азандиил)]дibenзоата

Известно, что при окислении тиокарбонильных соединений с аминогруппой в  $\beta$ -положении обычно образуются производные изотиазола. Было обнаружено, что обработка енаминотиоамида **9** молекулярным бромом приводит к окислительной димеризации по тиоамидной группе с образованием 1,2,4-тиадиазола **10** с выходом 43% (Схема 5).

Схема 5

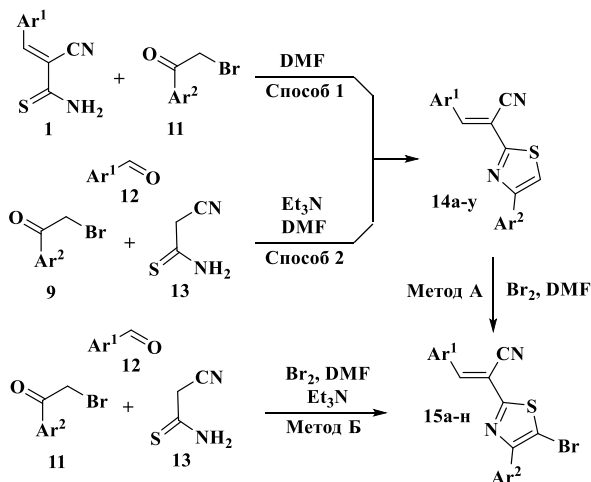


## 4. Синтез и свойства (2E)-3-арил(гетарил)-2-[5-бром-4-арил(гетарил)-1,3-тиазол-2-ил]акрилонитрилов

Реакцией 2-цианотиоакриламидов **1** с  $\alpha$ -бромкетонами **11** (Способ 1) или многокомпонентным взаимодействием альдегидов

**12**, циантиоацетамида **13** и  $\alpha$ -бромкетонов **11** в присутствии каталитических количеств триэтиламина (Способ 2) при кратковременном нагревании в ДМФА была синтезирована небольшая библиотека исходных 2-тиазолилакрилонитрилов **14а-г**. Показано, что бромирование соединений **14** в ДМФА или спиртах (метаноле, этаноле, *n*-бутаноле) при действии эквимольного или двухкратного количества брома как комнатной температуре, так и при нагревании не затрагивает С=C связь акрилонитрильного фрагмента и региоселективно приводит к продуктам бромирования в С<sup>5</sup> положение тиазольного цикла – 5-бромтиазолам **15**, с выходами 75-92% (Метод А). Выбор ДМФА в качестве предпочтительного растворителя обусловлен тем, что исходные 2-тиазолилакрилонитрилы **14** очень плохо растворимы в спиртах. В этих случаях реакцию с бромом приходится проводить при кипячении и/или в условиях гетерогенной среды, что отражается на чистоте и выходах целевых продуктов **15**.

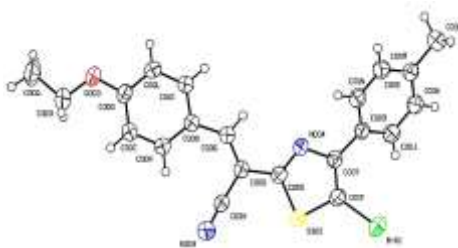
Схема 6



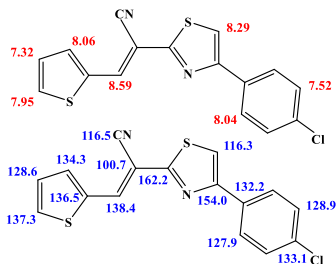
**14**, **15**: Ar<sup>1</sup> = тиен-2-ил, Ar<sup>2</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**а**); тиен-2-ил, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**б**); тиен-2-ил, 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**в**); тиен-2-ил, тиен-2-ил (**г**); 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**д**); 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**е**); 2,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**ж**); 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**з**); 3-Br-4-НО-5-MeOC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 3,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**и**); 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ph (**к**); 3-BnO-4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**л**); 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**м**); 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**н**); 2,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**о**); 3-Br-4-ОН-5-MeOC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**п**); 3-Br-4-ОН-5-

MeOC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 2-оксо-2H-хромен-3-ил (**p**), 3-BnO-4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-оксо-2H-хромен-3-ил (**c**); 5-Br-фур-2-ил, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**т**), 5-Me-фур-2-ил, 3,4-(метилендиокси)фенил (**y**).

В случае тиазолов **14о,п,т,у** бромирование ведет к осмолению и образованию продуктов неустановленного строения. При введении в реакцию соединений **14р,с** бромирование, очевидно, затрагивает 2-оксо-2H-хроменовый фрагмент (положения C<sup>4</sup> или C<sup>4</sup>,C<sup>7</sup>). При этом образуются смеси нескольких соединений, которые не удалось разделить из-за плохой растворимости компонентов в доступных растворителях, включая ацетон, ДМСО и кипящий ДМФА; их спектры ЯМР оказались малоинформативными для отнесения всех сигналов к структуре индивидуальных продуктов реакции. В качестве альтернативного способа получения 5-бромтиазолов **15а-е** (выходы 75-81%) предложено многокомпонентное взаимодействие альдегидов **12**, цианотиоацетамида **13**, α-бромкетонов **11** и брома в ДМФА в присутствии триэтиламина (Метод Б). Такой подход позволяет существенно сократить время реакции и потери, связанные с синтезом, очисткой и выделением 2-цианотиоакриламидов **1** и исходных тиазолилакрилонитрилов **14** (Схема 6).



**Рисунок 3** – Атомно-молекулярная структура соединения **15з** (данные PCA).



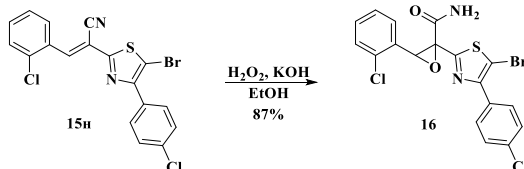
**Рисунок 4** – Отнесение сигналов в ЯМР спектрах соединения **146**.

## 5. Пероксидное окисление (2E)-2-(5-бром-4-(4-хлорфенил)-тиазол-2-ил)-3-(2-хлорфенил)акрилонитрила

Известно, что акрилонитрилы **14** вступают в реакцию пероксидного окисления с образованием оксиран-2-карбоксамидов. На примере тиазола **15н** изучено поведение 5-бромтиазолов в

аналогичных условиях. Так, при взаимодействии (2*E*)-2-(5-бром-4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-3-(2-хлорфенил)акрилонитрила **15н** с избытком 35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в присутствии KOH образуется ранее не известный 2-(5-бром-4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)-3-(2-хлорфенил)-оксиран-2-карбоксамид **16** с выходом 87% (Схема 7).

Схема 7



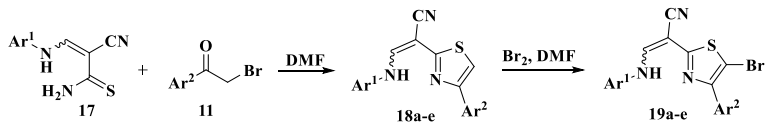
## 6. Синтез и строение 3-(ариламино)-2-(5-бром-4-арил-1,3-тиазол-2-ил)акрилонитрилов

Ряд 3-(ариламино)-2-(4-арил-1,3-тиазол-2-ил)акрилонитрилов **18** ранее был получен циклоконденсацией 3-ариламино-2-цианопроп-2-ентиамидов **17** с фенацилбромидами **11** при нагревании в ДМФА. Известно, что тиазолы **18** существуют в виде (*Z*)-изомеров, или представлены смесями с преобладанием (*Z*)-формы, стабилизация которой происходит за счет внутримолекулярного взаимодействия протона аминогруппы с азотом тиазольного цикла. По интегральной интенсивности сигналов <sup>1</sup>H ЯМР-спектров соединений **18а-г** (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) установлено, что соединения существуют в виде смесей (*Z*)- и (*E*)-изомеров в соотношении ~ 20:1 в пользу *Z*-изомеров. Необходимо отметить, что в спектрах <sup>1</sup>H ЯМР тиазолов **18д,е** не наблюдается удвоения сигналов, характерного для наличия пары изомеров. Дополнительно строение соединения **18а** было изучено с привлечением метода рентгеноструктурного анализа.

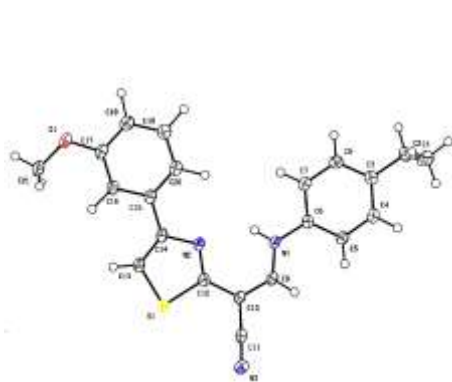
Установлено, что при обработке 3-(ариламино)-2-(4-арил-1,3-тиазол-2-ил)акрилонитрилов **18а-е** эквимольным количеством брома в ДМФА образуются продукты замещения в положение 5 тиазольного цикла – 3-(ариламино)-2-(5-бром-4-арил-1,3-тиазол-2-ил)акрилонитрилы **19а-е**, с выходами 42-85%. Продукты реакций представляют собой смесь (*Z*)- и (*E*)-изомеров в соотношениях, отличающихся от таковых в исходных соединениях. Исключением стали продукты **19д,е**, в спектрах которых не обнаружено следов

наличия смеси изомеров, как и в спектрах соответствующих им исходных тиазолов **18д,е** (Схема 8).

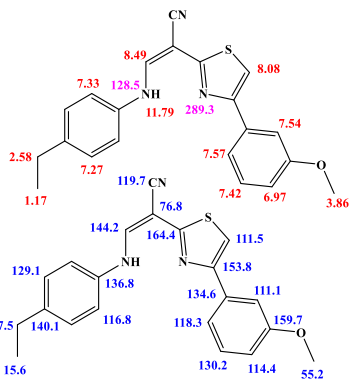
### Схема 8



**18, 19:** Ar<sup>1</sup> = 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>2</sup> = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**); 3,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**б**); 3,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**в**); 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**); 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**д**); 4-Cl-2,5-MeO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 4-*i*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**е**).



**Рисунок 5** – Атомно-молекулярная структура соединения **18а** (данные РСА).



**Рисунок 6** – Отнесение сигналов в ЯМР спектрах тиазола **18а**.

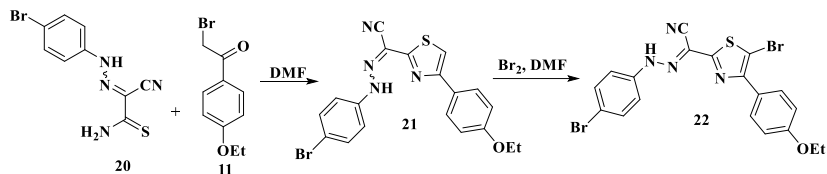
Стоит отметить, что дублет протона NH (*E*)-изомера смещен в область сильных полей ( $\delta$  10.35-10.58 м.д.) относительно сигнала (*Z*)-изомера ( $\delta$  11.35-12.00 м.д.). Это можно объяснить наличием внутримолекулярной водородной связи NH...N в случае (*Z*)-изомера, что подтверждается данными РСА.

## 7. Бромирование *N*-(4-бромфенил)-4-(4-этоксифенил)тиазол-2-карбогидразоноилцианида

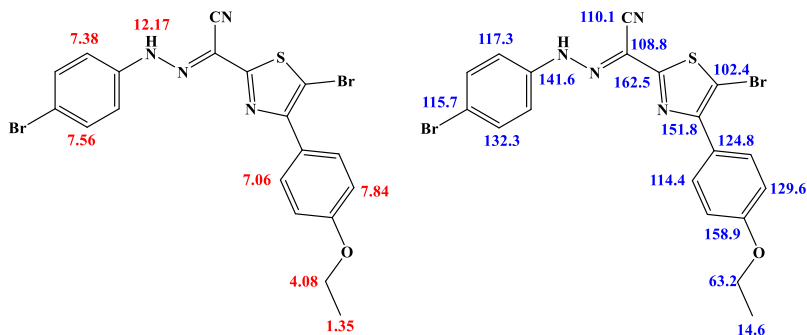
*N*-(4-бромфенил)-4-(4-этоксифенил)тиазол-2-карбогидразоноилцианид **21** был получен по реакции 2-амино-*N*-(4-бромфенил)-2-тиоксоацетогидразоноилцианида **20** с *n*-этоксифенацилбромидом **11**. По интегральной интенсивности сигналов в <sup>1</sup>H ЯМР спектре

установлено, что тиазол **21** существует в виде (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении ~4:5 (Схема 9).

Схема 9



После обработки *N*-(4-бромфенил)-4-(4-этоксифенил)тиазол-2-карбогидразоноилцианида **21** эквимольным количеством брома в ДМФА при нагревании с выходом 85% был выделен единственный изомер продукта бромирования – (*E*)-5-бром-*N*-(4-бромфенил)-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-карбогидразоноилцианид **22**. Этот факт указывает на относительно низкий энергетический барьер изомеризации и перехода (*E*)- и (*Z*)-изомеров соединений **21** или **22** друг в друга.

Рисунок 7 – Отнесение сигналов в ЯМР спектрах соединения **22**.

## 8. Бромирование 2-[4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]циклопентилиденацетонитрила

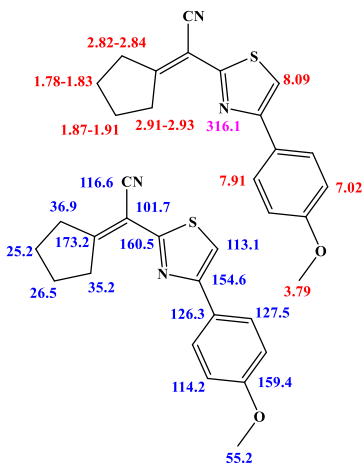
На примере 2-[4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]циклопентилиденацетонитрила **23** исследована регионарность реакции бромирования в ряду циклоалкилдиэтиазолов. Так, при взаимодействии соединения **23** с молекулярным бромом в ДМФА в

качестве единственного продукта выделен 2-(5-бром-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)-2-циклопентилиденацетонитрил **24**.

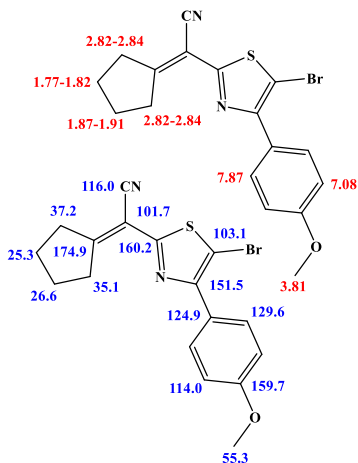
### Схема 10



Таким образом, реакция бромирования протекает региоселективно по положению 5 тиазольного цикла, продуктов замещения/присоединения брома по циклопентилиденовому фрагменту обнаружено не было (Схема 10). Строение исходного тиазола **23** и продукта бромирования **24** доказано с привлечением комплекса методов двумерной корреляционной ЯМР спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC, HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC.



**Рисунок 8** – Отнесение сигналов в ЯМР спектрах соединения **23**.



**Рисунок 9** – Отнесение сигналов в ЯМР спектрах соединения **24**.

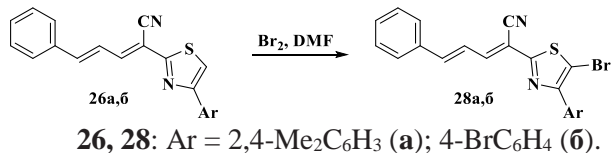
## 9. Синтез и региоспецифичное бромирование (2*E*,4*E*)-5-арил-2-(4-арилтиазол-2-ил)пента-2,4-диеннитрилов

При взаимодействии (2*E*,4*E*)-5-фенил-2-циано-2,4-пентадиентиамида **25** с  $\alpha$ -бромкетонами **11** при кратковременном нагревании в ДМФА получен ряд 2-(4-арилтиазол-2-ил)пента-2,4-

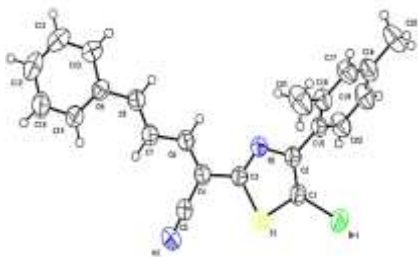


региоспецифично по положению  $C^5$  тиазольного цикла с образованием 5-бромтиазолов **28a,б** с выходами 94 и 91% соответственно (Схема 12).

### Схема 12



В ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  спектрах соединений **28a,б** большинство сигналов имеют близкие к тиазолам **26a,б** значения химсдвигов, однако сигнал  $C^5$  тиазола смещается в сильное поле и проявляется в области  $\delta$  105.3-107.1 м.д. Строение продукта бромирования **28a** дополнительно подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.



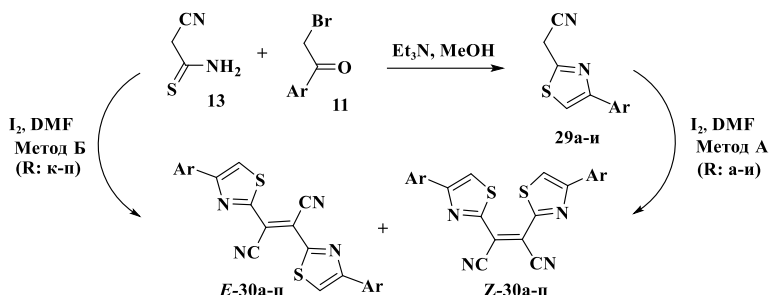
**Рисунок 12** – Атомно-молекулярная структура соединения **28a** (данные РСА).

## 10. Окислительная димеризация (тиазол-2-ил)ацетонитрилов, синтез и строение 2,3-бис(4-арил-1,3-тиазол-2-ил)бут-2-ендинитрилов

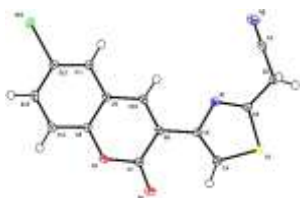
Взаимодействием цианотиоацетамида **13** с бромкетонами **11** в метаноле в присутствии триэтиламина был наработан небольшой ряд 2-(4-арилтиазол-2-ил)ацетонитрилов **29a-и** (выходы 67-93%). Установлено, что иодирование соединений **29** эквимольным количеством кристаллического иода в ДМФА при 25 °С приводит к образованию ранее неизвестных 2,3-бис(4-арил-1,3-тиазол-2-ил)бут-2-ендинитрилов **30a-и** с выходами 77-93% (Схема 13, метод А). Отмечено, что реакция носит нестереоселективный характер, продукты образуются в виде смесей (*E*)- и (*Z*)-изомеров в различных соотношениях (Схема 13). Использование в этой реакции более активных галогенов – хлора или брома, в разных

соотношениях по отношению к исходным ацетонитрилам **29** значительно ускоряет процесс их димеризации. Но вместе с тем реакция протекает неселективно и приводит к сложным смесям продуктов, в которых, кроме целевых соединений **30**, обнаруживаются и продукты галогенирования в положение С<sup>5</sup> по одному или двум тиазольным циклам. Исходя из полученных результатов, продукты окислительной димеризации **30к-п** были получены при помощи более простого альтернативного способа, основывающегося на взаимодействии цианотиоацетамида **13**,  $\alpha$ -бромкетона **11** и последующем добавлении иода в ДМФА при 25 °С (выходы – 73-89%, схема 13, метод Б), минуя подготовительные стадии синтеза, выделения и очистки нитрилов **29**.

### Схема 13



**29, 30:** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**); 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**); 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**в**); 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**); 2-оксо-2*H*-хромен-3-ил (**д**); 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**е**); 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**ж**); 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**з**); 6-бром-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил (**и**); 3,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**к**); Ph (**л**); 4-*i*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**м**); 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**н**); 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**о**); 2,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**п**).



**Рисунок 13** – Атомно-молекулярная структура соединения **29и** (данные РСА).

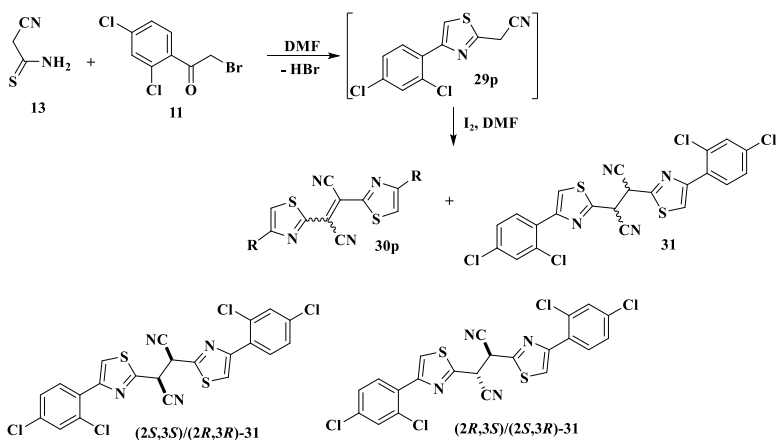


**Рисунок 14** – Атомно-молекулярная структура соединения **30а** (данные РСА).

Как правило, соединения **30**, в отличие от исходных ацетонитрилов **29**, плохо растворимы в ацетоне, ДМСО, ДМФА, хлороформе или их смесях. Этот факт в некоторых случаях затрудняет получение спектральных характеристик и делает невозможным разделение смесей изомеров на индивидуальные компоненты.

Иная картина наблюдается в случае иодирования соединения **29p** (Ar = 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), генерируемого *in situ* из тиоамида **13** и бромкетона **11** (Схема 14).

### Схема 14



Так, в ИК спектре продукта обнаруживается характерная полоса поглощения, соответствующая наличию сопряженной цианогруппы ( $\nu = 2218 \text{ см}^{-1}$ ). Однако в ЯМР спектрах, кроме сигналов ароматических заместителей, наблюдаются два синглета протонов при  $\delta$  6.10 и 6.16 м.д., что соответствует наличию этандинитрильного фрагмента  $\text{CH}(\text{CN})\text{--CH}(\text{CN})$ , и два сигнала протонов  $\text{C}^5\text{H}$  тиазола при  $\delta$  8.25 и 8.29 м.д. в равном соотношении. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C все сигналы углерода удваиваются. Видимое противоречие картины в ИК- и ЯМР спектрах объясняется следующим образом – продукт реакции представляет собой смесь неопределенного динитрила **30p** (основной продукт) и вероятного интермедиата превращения – 2,3-бис[4-(2,4-дихлорфенил)тиазол-2-ил]сукцинонитрила **31** (минорный продукт, содержание в смеси ~5-7 %). ИК-спектр (НПВО) соответствует основному продукту

реакции – непредельному динитрилу **30p**. Последний нерастворим в ДМСО, в отличие от сукцинонитрила **31**, поэтому картина в ЯМР спектрах соответствует минорному продукту **31**. Смесь динитрилов **30p** и **31** удалось полностью разделить кипячением в ацетоне, при этом нерастворимый бутендинитрил **30p** остается в осадке, тогда как сукцинонитрил **31** переходит в раствор. Удвоение сигналов в спектре **31** объясняется наличием двух хиральных центров и существованием продукта **31** в виде смеси двух диастереомерных пар – (*2R,3R/2S,3S*) – *рац*-формы, и оптически неактивной *мезо*-(*2R,3S/2S,3R*)-формы (Схема 14). Каждая из форм сукцинонитрила **31**, в свою очередь, может существовать в форме нескольких конформеров. По результатам квантово-химических расчётов были найдены наиболее устойчивые конформеры для (*2S,3S*)-энантиомера и *RS-мезо*-формы.

## 11. Исследование биологической активности синтезированных соединений

Методом молекулярного докинга был исследован профиль возможной биологической активности новых 1,2,4-тиадиазолов **3**, **8**, **10**, 5-бромтиазолов **15**, **19**, **22**, **24**, **28** и замещенных бут-2-ендинитрилов **30**. Возможные белковые мишени для новых соединений были предсказаны с использованием протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius, основанного на веб-сервере GalaxyWeb. Предсказанные белковые мишени указаны с использованием идентификаторов Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt.

Наиболее распространенными рецепторами для тиадиазолов **3**, **8** и **10** являются: тирозинпротеинкиназа ABL1 (PDB ID 4twr, UniProt ID P00519), которая играет роль во многих ключевых процессах, связанных с ростом и выживанием клеток; материнская эмбриональная лейциновая застёжка-молния (MELK), PDB ID 4umu, UniProt ID Q14680 – участвует в регуляции клеточного цикла, самообновлении стволовых клеток, апоптозе и регуляции сплайсинга; протоонкогенная треониновая протеинкиназа B-raf (PDB ID 1uwj, UniProt ID P15056). В ряду 5-бромтиазолов **15**, **19**, **22**, **24**, **28** наиболее часто встречается белковая моно-АДФ-рибозилтрансфераза PARP14, (PDB ID 5o2d, UniProt ID Q460N5), участвующая в обмене глутамата, и вышеупомянутая тирозин-

протеинкиназа ABL1. Среди замещенных бут-2-ендинитрилов **30**, наиболее вероятным для связывания белком является 3-фосфоинозитид-зависимая протеинкиназа 1 (PDB ID 4gqv, UniProt ID O15530), которая играет центральную роль в передаче сигналов от инсулина, обеспечивает активирующее фосфорилирование к РКВ/АКТ1, контролируя пролиферацию и выживание клеток, а также поглощение и хранение глюкозы и аминокислот.

Полученные соединения были исследованы в качестве 2,4-Д гербицидных защитных средств в Федеральном научно-исследовательском центре биологической защиты растений (Россия, Краснодар). Соединение **3п** показало хороший антидотный эффект.

### Заключение (выводы)

1. Изучено влияние молекулярного брома на ациклические и гетероциклические функционально замещенные производные цианотиоацетамида; разработан ряд препаративных методов получения ранее не описанных функционально замещенных 1,2,4-тиадиазолов, 5-бромтиазолов и др.

2. Изучена регионаправленность реакции бромирования в ряду функционально замещенных 2*R*-2-(4-арилтиазол-2-ил)ацетонитрилов: (2*E*)-3-арил(гетарил)-2-[4-арил(гетарил)-1,3-тиазол-2-ил]акрилонитрилов, 3-(ариламино)-2-(4-арил-1,3-тиазол-2-ил)акрилонитрилов, (2*E*,4*E*)-2-[4-(арил)-тиазол-2-ил]-5-фенилпента-2,4-диеннитрилов, (*E*)-*N*-(4-бромфенил)-4-(4-этоксифенил)тиазол-2-карбогидразоноилцианида, 2-[4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]-2-циклопентилиденацетонитрила. Установлено, что в большинстве случаев при наличии в субстрате тиазольного цикла бромирование протекет региоселективно в положение 5 цикла. В то же время, иодирование тиазолилацетонитрилов протекает как окислительная димеризация по активной метиленовой группе с образованием 2,3-бис[4-арил-1,3-тиазол-2-ил]бут-2-ендинитрилов.

3. Проведен предикторный анализ биологической активности методом молекулярного докинга, найден ряд потенциальных мишеней для дальнейшего скрининга. В условиях лабораторного эксперимента выявлена антидотная активность у одного из полученных 1,2,4-тиадиазолов относительно гербицида 2,4-Д в опытах на проростках подсолнечника.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

***Научные статьи, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:***

1. Пахолка, Н.А. Синтез и строение (2E)-3-арил(гетарил)-2-[5-бром-4-арил(гетарил)-1,3-тиазол-2-ил]акрилонитрилов / **Н. А. Пахолка**, В. Л. Абраменко, В. В. Доценко и др. // Журнал общей химии. – 2021. – Т. 91. – № 3. – С. 386-399. – 14.0/2.33.

2. Пахолка, Н.А. Синтез и региоспецифичное бромирование (2E,4E)-5-арил-2-(4-арилтиазол-2-ил)пента-2,4-диеннитрилов / **Н. А. Пахолка**, В. В. Доценко, Б. С. Кривоколыско и др. // Журнал общей химии. – 2021. – Т. 91. – № 4. – С. 522-530. – 9.0/1.0.

3. Krivokolysko, B.S. Bromine- and iodine-mediated oxidative dimerization of cyanothioacetamide derivatives: synthesis of new functionalized 1,2,4-thiadiazoles / B. S. Krivokolysko, V. V. Dotsenko, **N. A. Pakholka** [et al.] // Journal of the Iranian Chemical Society. – 2023. – Vol. 20. – pp. 609-628. – 30.0/3.75.

4. Abramenko, V.L. Oxidative Dimerization of (Thiazol-2-yl)acetonitriles with Molecular Iodine: Synthesis and Structure of 2,3-Bis(4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)but-2-enedinitriles / V.L. Abramenko, S.G. Krivokolysko, **N.A. Pakholka** [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. – 2024. – Vol. 94. – pp. 1645-1658. – 14.0/1.75.

***Патент на изобретение***

5. Патент № 2802632 Российская Федерация, МПК C07D 285/08 (2006-01-01), C07D 417/14 (2006-01-01). Способ получения (2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-арил(гетарил)акрилонитрилов : заявлено 06.12.22 : опубл. 30.08.23 / Кривоколыско Б.С., **Пахолка Н.А.**, Кривоколыско С.Г., Дахно П.Г., Доценко В.В., Стрелков В.Д; патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет».

***Научные публикации в других изданиях:***

1. Пахолка, Н.А. Синтез и строение (2E)-3-арил(гетарил)-2-[5-бром-4-арил(гетарил)-1,3-тиазол-2-ил]-акрилонитрилов / **Н. А. Пахолка**, В. Л. Абраменко, В. В. Доценко и др. // Химия: достижения и перспективы: Сб. науч. ст. по материалам VI Всероссийской студенческой научно-практической конф. – Ростов-на-Дону – Таганрог, 21-22 мая 2021. – С. 640-642. – 3.0/0.5.

2. Пахолка, Н.А. Получение новых производных (2E)-3-арил(гетарил)-2-[4-арил(гетарил)-1,3-тиазол-2 ил]-акрилонитрилов / **Н.А. Пахолка**, В.Л. Абраменко, В.В. Доценко, С.Г. Кривоколыско // Химические проблемы современности: Сб. материалов конф. – Донецк, 18-20 мая 2021. – С. 136-138. – 3.0/0.75.

3. Пахолка, Н.А. Синтез и строение (2E)-3-арил(гетарил)-2-[5-бром-4-арил(гетарил)-1,3-тиазол-2-ил]-акрилонитрилов / **Н. А. Пахолка**, В. Л. Абраменко, В. В. Доценко и др. // Наука: комплексные проблемы. – 2021. – № S2 (18). – С. 22-23. – 2.0/0.33.

4. Pakholka, N. Synthesis and Structure of (2E)-3-Aryl(hetaryl)- 2-[5-bromo-4-aryl(hetaryl)-1,3-thiazol-2-yl]acrylonitriles / **N. Pakholka**, V. L. Abramenko, V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko // The 25<sup>th</sup> International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry. November 15-30. – 2021. – pp. 1-4. – ECSOC-25-11736. – 4.0/1.0.

5. Pakholka, N. Synthesis and regiospecific bromination of (2E,4E)-5-aryl-2-(4-arylthiazol-2-yl)penta-2,4-dienenitriles / **N. Pakholka**, K. A. Frolov, V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko // The 25th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry. – 2021. – pp. 1-4. – ECSOC-25-11783. – 4.0/1.0.

6. Пахолка, Н.А. Бромирование 3-(ариламино)-2-(4-арилтиазол-2-ил)акрилонитрилов – производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида / **Н.А. Пахолка**, В.Л. Абраменко, С.Г. Кривоколыско // Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды : Сб. материалов. IX Всерос. конф. посв. 55-летию Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова. – Чебоксары, 01-02 декабря 2022. – С. 245-246. – 2.0/0,67.

7. Пахолка, Н.А. Получение новых производных 1,2,4-тиадиазола / **Н.А. Пахолка**, В.Л. Абраменко, С.Г. Кривоколыско // VIII Республиканская научно - практическая интернет-конференция преподавателей, молодых учёных, аспирантов и студентов «Современные проблемы гуманитарных, естественных и технических наук». – Донецк, 27-28 октября 2022. – С. 19-21. – 3.0/1.0.

8. Пахолка, Н.А. Галогенирование производных цианотиоацетамида, как новый способ получения замещенных 1,2,4-тиадиазолов / **Н.А. Пахолка**, В.В. Доценко, С.Г. Кривоколыско // Химия: достижения и перспективы: Сб. науч. ст. по материалам VIII Всероссийской студенческой научно-практической конф. – Ростов-на-Дону – Таганрог, 18-20 мая 2023. – С. 474-476. – 3.0/1.0.