

УДК 547.789.3 + 547.818 + 547.825

А.М. Борисевич, В.М. Брицун, В.В. Пироженко, М.О. Лозинський

**ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЯ N-АРИЛ-3-ОКСО-3-R-ПРОПАНТІОАМІДІВ ІЗ СПОЛУКАМИ, ЩО МІСТЯТЬ АКТИВОВАНИЙ КРАТНИЙ ЗВ'ЯЗОК**

3-Оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоаміди легко реагують зі сполуками, що містять активований подвійний чи трійний зв'язок, при цьому утворюються як п'яти-, так і шестичленні гетероцикли — тіазолідини, 2,3-дигідро-4H-тіопіран-4-они та 6-тіоксопіперидин-2-они.

Раніше нами було показано, що 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоаміди є амбідентними нуклеофілами і перспективними сполуками для синтезу різноманітних гетероциклів — піразолів [1], тіазолів [2], 1,2,4-дитіазолідинів [3], а їх 2-феніламінометилідензаміщеним похідним властива ристрегулююча, а також цитокхінінова та гетероауксинова активності [4]. Крім того, 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоаміди широко вивчалися як комплексоутворювачі, що здатні утворювати хелати з йонами важких металів (ртуті, цинку, міді, кадмію) [5, 6]. Тому дослідження хімічних властивостей 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамідів у теоретичному та практичному плані є актуальним.

Як ми повідомляли раніше [7], N-феніл-3-оксобутантіоамід (I а) при сплавленні з малеїновим ангідридом (II) перетворюється в [2-(2-метил-2-оксоетиліден)-4-оксо-3-фенілтіазолідин-5-іл]оцтову кислоту (III а). Продовжуючи дослідження, ми розширили коло 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамідів (I б–е), що вступають в реакцію з малеїновим ангідридом, а також дослідили їх взаємодію з діетил-2-бутіндіоатом (IV) та цинамоїлхлоридом (VII).

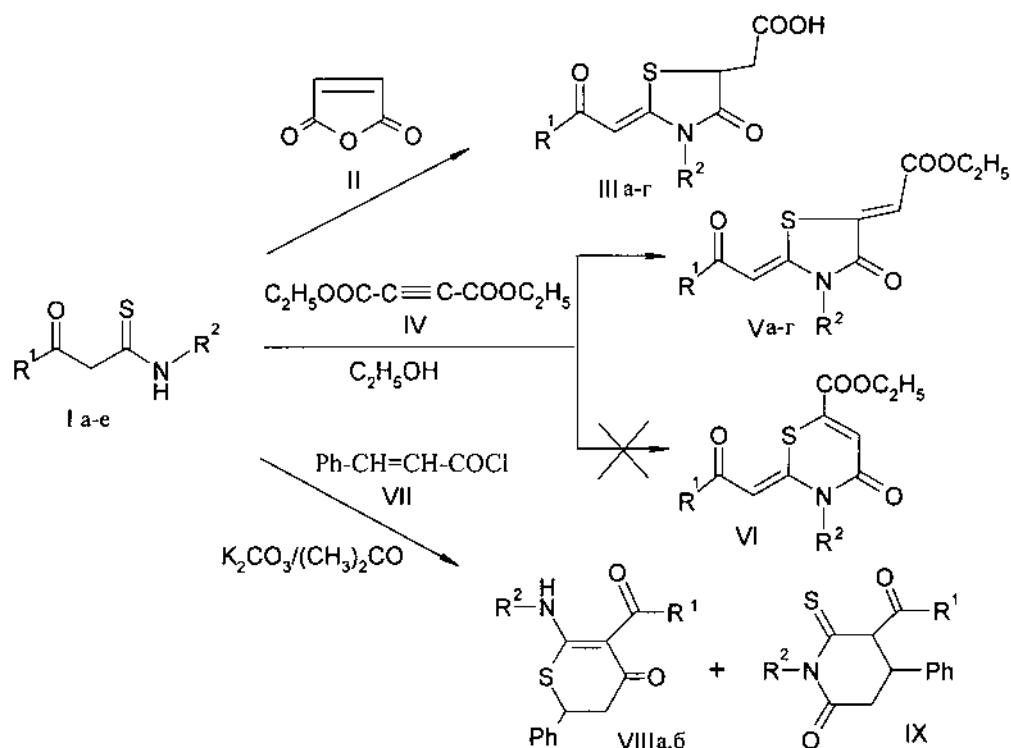
Встановлено, що реакція 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамідів (I б, д, е) з малеїновим ангідридом (II) є загальним методом синтезу [2-(2-оксо-2-R<sup>1</sup>-етиліден)-4-оксо-3-R<sup>2</sup>-тіазолідин-5-іл]оцтових кислот (III а–г), які утворюються з виходом 61—71 % (схема).

Виходи, температури плавлення і дані елементного аналізу синтезованих сполук наведені в табл. 1, а ЯМР <sup>1</sup>H та ІЧ-спектри — в табл. 2. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>H 4-оксотіазолідинів (III а–г) характеристичними є синглетні сигнали протонів груп O=C–CH= та мультиплетні сигнали протонів груп CH–CH<sub>2</sub> (відповідно 5.44—6.92 м.ч. і

2.85—3.05, 4.21—4.35 м.ч.). В ІЧ-спектрах характеристичними є смуги поглинання груп C=O (1630—1660 та 1740—1760 см<sup>-1</sup>).

Відомо, що реакція тіоамідів з ацетилендикарбоновим естером (IV), в залежності від природи розчинника, може відбуватися як [3+2] або [3+3]циклоконденсація з утворенням тіазолів і 1,3-тіазинів [8—10]. Нами встановлено, що продуктами реакції 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамідів (I а–г) з ацетилендикарбоновим естером і в етанолі, і в ацетонітрилі є один і той же тип гетероциклічних сполук. Щоб однозначно з'ясувати, які гетероцикли — 4-оксотіазолідини (V а–г) чи 4-оксо-3,4-дигідро-2H-1,3-тіазини (VI а–г) — синтезовано за цією реакцією, було записано спектр ЯМР <sup>13</sup>C без подавлення спин-спінової взаємодії з протонами продукту взаємодії тіоаміду I а з ацетилендикарбоновим естером (IV). Аналіз форми сигналів цього спектру підтверджує утворення п'ятичленного тіазольного циклу (Va), тому що сигнали карбонільних атомів вуглецю O=C–N (164.0 м.ч.) та COO (165.6 м.ч.) проявляються, відповідно, у формі дублету (J=5.0 Гц) та триплету (J=3.0 Гц) внаслідок спин-спінової взаємодії з протонами фрагментів C=CH і OCH<sub>2</sub>. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>H етил[2-(2-оксо-2-R<sup>1</sup>-етиліден)-3-R<sup>2</sup>-5-метиліден-4-оксотіазолідин]карбоксилатів (V а–г) спостерігаються характеристичні синглетні сигнали протонів груп O=C–CH= та =CH–COO (відповідно 5.69—6.71 і 6.73—7.17 м.ч.). В ІЧ-спектрах характеристичними є смуги поглинання карбонільних груп (1630—1740 см<sup>-1</sup>).

Найкращими умовами для реакції 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамідів (I а, в) з цинамоїлхлоридом (VII) є короткочасне кип'ятіння розчину реагентів в ацетоні в присутності K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Ця взаємодія (типу [3+3]циклоконденсації) може від-



Ia, IIIa, Va, VIIIa, IX:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ; Ib, IIIb, Vb:  $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^2 = \text{CH}_3$ ; Ic, IIIc, Vc:  $R^1 = R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ; Id, IIId, Vd:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = n\text{-FC}_6\text{H}_4$ ; Ie, IIIe, Ve:  $R^1 = n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{CH}_3$ .

Т а б л и ц я 1

Виходи, температури плавлення і дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вихід, %	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Знайдено, %			Бруто-формула	Розраховано, %		
			C	H	N		C	H	N
III a	73	228–230*	58.01	4.39	5.08	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$	57.72	4.50	4.81
б	68	183–185	57.63	4.75	4.65	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$	57.72	4.50	4.81
в	61	220–222	57.19	5.34	3.94	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$	57.30	5.11	4.18
г	64	194–196	57.56	4.99	4.38	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$	57.30	5.11	4.18
V a	84	207–209	61.14	5.01	4.18	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$	60.56	4.76	4.41
б	90	138–140	60.39	4.48	4.55	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$	60.56	4.76	4.41
в	76	210–212	66.70	4.35	3.87	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$	66.48	4.52	3.69
г	82	195–197	57.47	4.46	4.34	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}_4\text{S}$	57.31	4.21	4.18
VIII a	40	140–142**	70.82	5.05	4.52	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$	70.56	5.30	4.33
б	72	180–183	75.03	4.98	3.74	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$	74.78	4.97	3.63
IX	44	153–154	70.28	5.56	4.09	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$	70.56	5.30	4.33

\*  $T_{\text{пл}}$  222–223  $^\circ\text{C}$  [7]; \*\* 145–146  $^\circ\text{C}$  [11].

буватися за кількома напрямками і приводити до утворення 4*H*-1,3-тіазин-4-онів, 6*H*-1,3-тіазин-6-онів, 4*H*-тіопіран-4-онів, 2*H*-тіопіран-2-онів, 4*H*-піперидин-4-онів і 6-тіоксопіперидин-2-онів. Вста-

новлено, що продуктами взаємодії *N*-феніл-3-оксобутантіоаміду (Ia) з цинамоїлхлоридом (VII) є дві сполуки, що мають однаковий елементний склад, але одна розчиняється у водному розчині

## Т а б л и ц я 2

## Спектральні характеристики синтезованих сполук

Сполука	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\delta$ , м.ч., $\text{DMCO-}d_6$ , TMC)	ІЧ-спектр
III а*	1.97 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 3.05 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 4.35 м (1H, H-5), 5.44 с (1H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{}$ ), 7.33 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.60 м (3H, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 12.21 уш.с (1H, $\text{COOH}$ )	3200, 3000, 1740, 1630, 1520, 1430
б	2.87–3.06 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.27 с (3H, $\text{NCH}_3$ ), 4.27 м (1H, H-5), 6.92 с (1H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{}$ ), 7.52 м (3H, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.05 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 12.32 уш.с (1H, $\text{COOH}$ )	3300–2900, 1740, 1650, 1550, 1460, 1430
в	1.36 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J=7.0$ Гц), 1.97 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 3.01 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 4.10 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J=7.0$ Гц), 4.31 м (1H, H-5), 5.46 с (1H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{}$ ), 7.11 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$ , $J=9.5$ Гц), 7.20 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$ , $J=9.5$ Гц), 12.84 уш.с (1H, $\text{COOH}$ )	3100, 1760, 1660, 1550, 1420, 1300
г	2.85–3.02 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 3.26 с (3H, $\text{NCH}_3$ ), 3.84 с (3H, $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.21 м (1H, H-5), 6.89 с (1H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{}$ ), 7.03 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$ , $J=7.9$ Гц), 8.04 д (2H, $n\text{-C}_6\text{H}_4$ , $J=7.9$ Гц), 12.62 уш.с (1H, $\text{COOH}$ )	3200–2900, 1740, 1650, 1560, 1420
V а**	1.31 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J=7.1$ Гц), 2.10 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 4.30 д (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J=7.1$ Гц), 5.69 с (1H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{}$ ), 6.74 с (1H, $=\text{CHCOO}$ ), 7.46 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.60 м (3H, $\text{C}_6\text{H}_5$ )	3100–3000, 1740, 1700, 1680, 1630, 1570, 1520, 1400
б	1.29 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J=7.0$ Гц), 3.42 с (3H, $\text{NCH}_3$ ), 4.28 д (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J=7.0$ Гц), 6.71 с (1H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{}$ ), 7.17 с (1H, $=\text{CHCOO}$ ), 7.58 м (3H, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.13 м (3H, $\text{C}_6\text{H}_5$ )	3000, 1740, 1660, 1560, 1430, 1370, 1330
в	1.30 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J=6.9$ Гц), 4.32 д (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J=6.9$ Гц), 6.35 с (1H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{}$ ), 6.78 с (1H, $=\text{CHCOO}$ ), 7.44–7.75 м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$ )	3100–3000, 1740, 1710, 1630, 1540, 1470
г	1.29 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J=7.1$ Гц), 2.05 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 4.30 д (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , $J=7.1$ Гц), 5.72 с (1H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{}$ ), 6.73 с (1H, $=\text{CHCOO}$ ), 7.41–7.60 м (4H, $n\text{-FC}_6\text{H}_4$ )	3100–3000, 1740, 1690, 1630, 1570, 1530, 1400, 1380
VIII б	2.82–3.04 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 5.12 м (1H, H-2), 7.03–7.60 м (15H, Ar), 12.15 уш. с (1H, NH)	3050–3000, 1650, 1610, 1540, 1470
IX***	2.11 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 3.29 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 4.66 м (1H, H-4), 7.27–7.53 м (10H, Ar), 16.09 с (1H, OH)	3400, 3000, 1720, 1560, 1500, 1460

\* Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполуки III а (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.8 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 36.4 ( $\text{CHCH}_2$ ), 41.0 ( $\text{CHCH}_2$ ), 99.5 (C-2), 128.1, 129.3, 129.9, 135.5 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 159.2 ( $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{}$ ), 171.7 ( $\text{O}=\text{C}-\text{N}$ ), 174.3 ( $\text{COOH}$ ), 194.9 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ).

\*\* Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполуки V а (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 30.3 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 61.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 102.3 (C-2), 116.2 ( $=\text{CH}-\text{COO}$ ), 128.2, 129.5, 130.1, 134.6 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 143.3 ( $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{}$ ), 152.4 (C-5), 164.0 ( $\text{O}=\text{C}-\text{N}$ ), 165.6 ( $\text{COO}$ ), 196.3 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ). \*\*\* Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполуки IX (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 38.1 (C-4), 39.6 (C-3), 109.8 (C-6), 126.6, 127.7, 128.5, 128.8, 129.1, 129.8, 138.5, 139.8 (Ar), 167.8 (C-2), 180.5 (C-5), 194.3 (C=O).

NaOH, друга — не розчиняється. У випадку реакції 3-оксо-N,3-дифенілпропантіоаміду (I в) з цинамоїлхлоридом (VII) утворюється тільки одна сполука, яка не розчиняється у водному розчині NaOH. Аналіз і порівняння ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ІЧ-спектрів і даних елементного аналізу синтезованих сполук свідчать, що при взаємодії N-феніл-3-оксобутантіоаміду (I а) з цинамоїлхлоридом (VII) утворюються 5-ацетил-2-феніл-6-феніламіно-2,3-дигідро-4H-тіопіран-4-он (VIII а) та 5-ацетил-1,4-дифеніл-6-тіоксопіперидин-2-он (IX) з виходом, відповідно, 40 і 44 %, а при реакції

3-оксо-N,3-дифенілпропантіоаміду (I в) з цинамоїлхлоридом (VII) утворюється 5-бензоїл-2-феніл-6-феніламіно-2,3-дигідро-4H-тіопіран-4-он (VIII б) з виходом 72 %. Слід зазначити, що 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоаміди (I а, в) у відсутності  $\text{K}_2\text{CO}_3$  не реагують з цинамоїлхлоридом (VII). Отримані результати свідчать, що 3-оксо-N,3-дифенілпропантіоамід (I в), метиленова група якого під дією акцепторного замісника (бензоїлу) в присутності  $\text{K}_2\text{CO}_3$  швидко генерує карбаніон, ацилюється винятково по положенню C-2 (з подальшою циклізацією в 4H-тіопіран-4-он (VIII б)),

тоді як у випадку N-феніл-3-оксобутантіоаміду (I а) протікають дві конкурентні реакції — ацилювання по активній метиленовій і по NH-групі (з подальшою циклізацією відповідно в 4H-тіопіран-4-он (VIII а) та тіоксопіперидин-2-он (IX)). Таким чином, напрямок циклоконденсації 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамідів з цинамоїлхлоридом суттєво залежить від будови 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамідів.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H характеристичними є сигнали протонів NH-груп 4H-тіопіран-4-онів (VIII а,б) (12.15—14.13 м.д.) і OH(SH)-груп 6-тіоксопіперидин-2-ону (IX) (16.09 м.д.). 6-Тіоксопіперидин-2-он (IX) є β-тіоксокарбонільною сполукою і може існувати в кетонній, енольній і ентіольній формах [12], що і пояснює такий сильний зсув сигналів в область слабого поля. В ІЧ-спектрах характеристичними є смуги поглинання карбонільних груп 4H-тіопіран-4-онів (VIII а,б) (1640—1650 см<sup>-1</sup>) і 6-тіоксопіперидин-2-ону (IX) (1720 см<sup>-1</sup>).

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H записано на приладі Varian-300 (робоча частота 300 МГц), ІЧ-спектри — на приладі UR-20 в таблетках KBr.

[2-(2-Оксо-2-R<sup>1</sup>-етиліден)-4-оксо-3-R<sup>2</sup>-тіазолідин-5-іл]оцтові кислоти (III а-г). Суміш 0.01 моль 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоаміду (I а,б,д,е) і 0.01 моль малеїнового ангідриду (II) витримували 10 хв при 130 °С, охолоджували і розчиняли в 5 мл етанолу. При затиранні з розчину виділявся кристалічний осад (III), який відфільтровували, сушили і перекристалізували з оцтової кислоти.

Етил[2-(2-оксо-2-R<sup>1</sup>-етиліден)-3-R<sup>2</sup>-5-метиліден-4-оксотіазолідин]карбоксилати (V а-г). До розчину 0.01 моль 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоаміду (I а-г) в 10 мл етанолу додавали по краплях 0.01 моль ацетилендикарбонового естеру (IV). Розчин кип'ятили із зворотнім холодильником 10 хв, охолоджували, відфільтровували осад (V), сушили і перекристалізували його з оцтової кислоти.

2-Арил-5-ацетил-6-феніламіно-2,3-дигідро-4H-тіопіран-4-они (VIII а,б) і 5-ацетил-1,4-дифеніл-6-тіоксопіперидин-2-они (IX). До розчину 0.01 моль 3-оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоаміду (I а) в 15 мл безводного ацетону, що містить 0.03 моль суспендованого сухого K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, при енергійному пере-

мішуванні при 20 °С додавали розчин 0.01 моль цинамоїлхлориду (VII) в 10 мл ацетону. Перемішували 0.5 г при 20 °С і 0.5 г при 56 °С, охолоджували, відфільтровували реакційну масу від суспензії гідрокарбонату і хлориду калію. Фільтрат випаровували, кристалічний осад розтирали з 10 мл 10 %-го водного розчину NaOH. 4H-Тіопіран-4-он (VIII а,б) відфільтровували, сушили і перекристалізували з суміші етанол : вода = 2:1. Лужний фільтрат підкислювали 20 %-м водним розчином HCl, відфільтровували 6-тіоксопіперидин-2-он (IX), сушили і перекристалізували з етанолу.

РЕЗЮМЕ. 3-Оксо-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-пропантіоамиди легко реагують з соединениями, содержащими активированную кратную связь, при этом образуются как пяти-, так и шестичленные гетероциклы — тиазолидины, 2,3-дигидро-4H-тиопиран-4-оны и 6-тиоксопиперидин-2-оны.

SUMMARY. 3-Oxo-3-R<sup>1</sup>-N-R<sup>2</sup>-propanthioamides easily react with the compounds, containing activated multiple bond. The reaction results in five- and six-membered heterocycles — thiazolidines, 2,3-dihydro-4H-thiopyran-4-ones and 6-thioxopiperidin-2-ones.

1. Борисевич А.Н., Пелькис П.С. // Журн. орган. химии. -1965. -1. -С. 1052—1054.
2. Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. и др. // Журн. общ. химии. -2001. -71. -С. 1866—1869.
3. Борисевич А.Н., Пелькис П.С. // Химия гетероцикл. соединений. -1979. -11. -С. 1479—1481.
4. Борисевич А.Н., Карабанов Ю.В., Борисенко В.И. // Сб. Физиологически активные вещества. -1992. -№ 24. -С. 49—53.
5. Pal T., Das. J. // Chem. Anal. -1984. -№ 29. -P. 177—183.
6. Roebisch G., Banske W., Ludwig E., Uhleman E. // Anal. Chim. Acta. -1983. -151. -P. 255—260.
7. Борисевич А.Н., Пелькис П.С. // Химия гетероцикл. соединений. -1971. -7. -С. 1001—1002
8. Wade J.J. // J. Org. Chem. -1979. -44. -P. 1816—1819.
9. Nagarajan K., Nair M.D., Desai J.A. // Tetrahedron Lett. -1979. -1. -P. 53—56.
10. Acheson R.M., Wallis J.D. // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. -1981. -2. -P. 415—422.
11. Becher J., Nissen H., Varma K.S. // Lieb. Ann. -1986. -6. -P. 1109—1113.
12. Dues F. // J. Amer. Chem. Soc. -1986. -108. -P. 638.