

УДК 547.551.42

3-ОКСО-3- R^1 - N - R^2 -ПРОПАНТІОАМІДИ: МЕТОДИ СИНТЕЗУ, ТАУТОМЕРІЯ І ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

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

Інститут органічної хімії НАН України,
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: ioch@bpci.kiev.ua

Ключові слова: 3-оксо-3- R^1 - N - R^2 -пропантіоаміди; синтез; кето-єнол-єнтіольна таутомерія; реакції

Розглянуті і проаналізовані методи синтезу, кето-єнол-єнтіольна таутомерія і хімічні властивості 3-оксо-3- R^1 - N - R^2 -пропантіоамідів.

3-OXO-3- R^1 - N - R^2 -PROPANTHIOAMIDES: METHODS OF SYNTHESIS, TAUTOMERISM AND CHEMICAL PROPERTIES

A.N.Borisevich, V.N.Britsun, M.O.Loizinsky

The synthetic methods, keto-enol-enthiole tautomerism and chemical properties of 3-oxo-3- R^1 - N - R^2 -propanthioamides have been considered and analysed.

3-ОКСО-3- R^1 - N - R^2 -ПРОПАНТІОАМИДЫ: МЕТОДЫ СИНТЕЗА, ТАУТОМЕРИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

А.Н.Борисевич, В.Н.Брицун, М.О.Лозинский

Рассмотрены и проанализированы методы синтеза, кето-енол-ентиольная таутомерия и химические свойства 3-оксопропантіоамидов.

За останні три десятиліття велика увага приділяється роботам, присвяченим синтезу і вивченню різноманітних властивостей 3-оксо-3- R^1 - N - R^2 -пропантіоамідів. Стимулом до проведення таких досліджень стало виявлення у цих сполук фізіологічної активності [1-3], здатності утворювати хелатні комплекси з іонами важких металів [4-6] і виступати проміжними продуктами для синтезу сірко- та азотовмісних гетероциклів [7-9]. Теоретичний і практичний інтерес викликають також дослідження таутомерних прототропних перетворень 3-оксо-3- R^1 - N - R^2 -пропантіоамідів [10-12]. Незважаючи на це, в літературі відсутні оглядові статті, присвячені методам синтезу, таутомерії та біологічній активності 3-оксо-3- R^1 - N - R^2 -пропантіоамідів. У цьому огляді ми спробували заповнити цю прогалину і узагальнити інформацію, яка стосується вищеописаних проблем.

Методи синтезу

Відомо декілька методів синтезу 3-оксо-3- R^1 - N - R^2 -пропантіоамідів. До найчастіше і найширше

вживаних відносяться арилтіокарбамойлювання β -дикетонів і кетонів, азометинів, N -тіоацилювання амідів і деякі специфічні методи, що становлять певний теоретичний інтерес, але не мають препаративного значення.

(Алкіл)арилтіокарбамойлювання β -дикетонів ізотіоціанатами

За методом Уорелла [13] натрієві солі β -дикетонів 2 вводять у реакцію з арил(алкіл)ізотіоціанатами в сухому діетиловому етері [4, 13-16], його суміші з толуолом [6] або в ацетонітрилі [17] (схема 1).

Реакція відбувається через стадію утворення проміжного π -комплексу натрієвої солі 2 з ізотіоціанатом [18], який далі перетворюється на сіль 3. При підкисленні водного розчину цієї солі отримують 2-ацетил-3-оксопропантіоаміди 4, які після омилення водним лугом перетворюються на N -алкіл(арил)-3-оксопропантіоаміди 5. Натрієву сіль 2 отримують взаємодією металічного натрію з β -дикетоном в діетиловому етері [4, 13-16], причому ця реакція, як правило, не проходить до

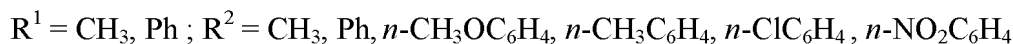
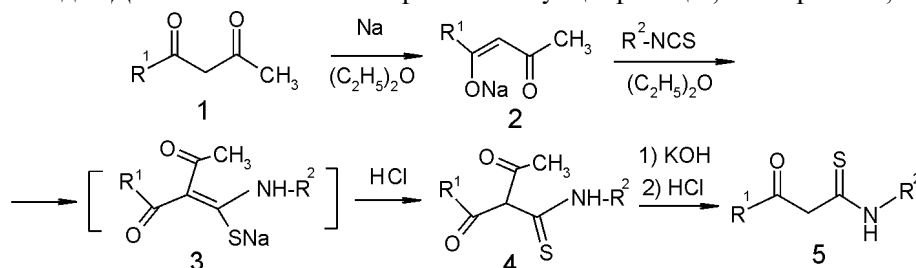


Схема 1

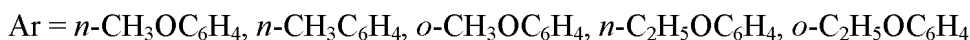
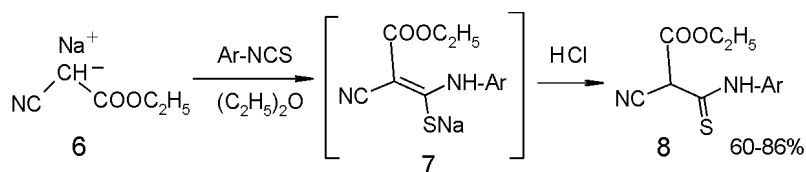


Схема 2

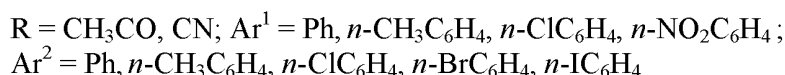
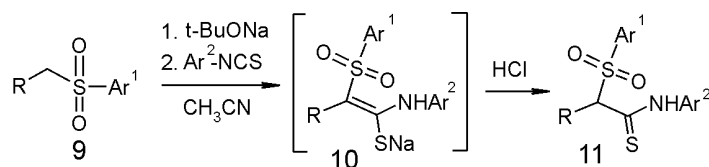


Схема 3

кінця, що спричиняє певні труднощі при виділенні 2-ацетилтіоамідів 4 із реакційної маси. Повідомлялось про використання калійної солі ацетилацетону в умовах вказаного методу [19], але у цього підходу немає переваг перед вищенаведеним. Для зв'язування залишків металічного натрію було запропоновано в кінці реакції добавляти абсолютний етанол, але це приводило до утворення суміші тіоамідів 4 і 5 [14]. Добрі результати дало використання замість металічного натрію гідриду натрію [15]. У роботах [18, 20] металічний натрій було замінено етилатом (метилатом) натрію, але при цьому зменшувався вихід цільового продукту внаслідок утворення дитіоариламідів малонової кислоти.

Сумарні виходи 3-оксопропантіоамідів, синтезованих за цим методом, становлять 16-65% з розрахунку на натрієву сіль β-дикетону. Перевагами методу є доступність вихідних сполук і можливість синтезу 3-оксопропантіоамідів з різноманітними замісниками, що знаходяться біля атома азоту і в положенні 3.

Різновидом методу Уорелла є тіокарбамоїлювання арилізотіоціанатами натрієвих похідних ціаноцетового естеру 6, продуктами якого є естери N-арилтіокарбамоїлціаноцетових кислот 8 [21] (схема 2).

До даного методу можна умовно віднести також реакції тіокарбамоїлювання 1-арилсульфоніл-1-ацетил(ціан)метанів 9 у присутності трет-бутилату (етилату) натрію в ацетонітрилі (діетиловому етері), які дають можливість синтезувати 2-арилсульфоніл-3-оксопропантіоаміди (2-ціан-2-арилсульфоніл-N-етантіоаміди) 11 з виходом 20-25% (35-84%) [22, 23] (схема 3).

Тіокарбамоїлювання кетонів ізотіоціанатами

Цьому напрямкові синтезу приділялося мало уваги — відома лише одна робота [10], в якій N-арил-3-оксобутантіоаміди 14 одержували реакцією алкіл(арил)ізотіоціанатів з кетонами 12 у присутності трет-амілату натрію або амідю натрію в сухому бензолі (діетиловому етері) в середовищі сухого азоту або водню (схема 4).

Використання цього методу, як показано в роботі [10], дозволяє синтезувати широке коло 3-оксо-3-R-пропантіоамідів 14, виходи яких становлять 4-80%.

Тіокарбамоїлювання снамінокетонів і азометинів ізотіоціанатами

Азометини також можуть використовуватися для синтезу 3-оксо-3-R-пропантіоамідів [24, 25, 26]. Конденсацію азометинів 15 з арилізотіоціана-

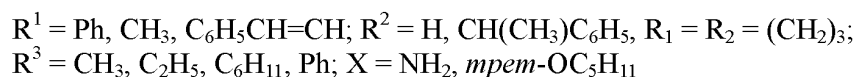
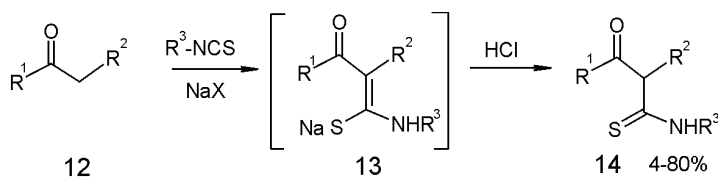


Схема 4

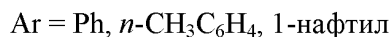
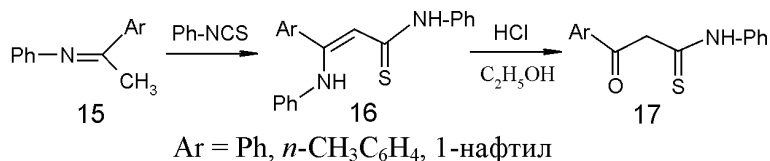


Схема 5

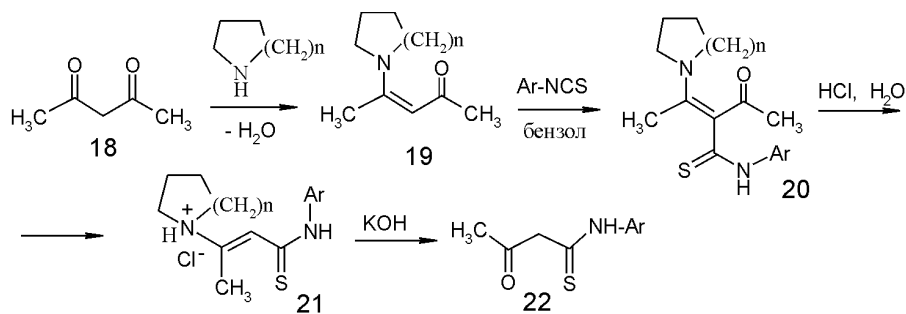


Схема 6

тами проводили методом сплавлення [24, 26] або в киплячому толуолі [25], потім енамінотіоаміди 16 гідролізували соляною кислотою (вихід цільових продуктів на останній стадії — кількісний). Цей метод, як видно із схеми, придатний тільки для синтезу 3-арил-N-арил-3-оксопропантіоамідів 17 (схема 5).

У роботі [27] з ацетилацетону і вторинних циклічних амінів були синтезовані енамінокетони — 4-N-піролідиніл- і 4-N-піперидиніл-3-пентен-2-они 19, реакцією яких з ізотіоціанатами були одержані С-арилтіокарбамоїлпохідні 20. Останні за допомогою двостадійного гідролізу перетворювали на N-арил-3-оксобутантіоаміди 22 з виходом 50-51%. Потрібно відзначити, що при кислому гідролізі енамінтіоаміду 20 відщеплюється ацетильна група, а не аміногрупа, яка видаляється при лужному гідролізі солі 21 (схема 6).

Слід зазначити, що із ацетилацетону і ацетоцевого естеру реакцією з амінами були одержані різноманітні енамінокетони, які потім були перетворені на С-алкіл(арил)тіокарбамоїльні похідні, однак гідроліз їх не проводився [28, 29].

Тіокарбамоїлювання β-дикетонів алкіл-N-арилдітіокарбаматами

І.М.Базавова і Р.Г.Дубенко розробили загальний метод тіокарбамоїлювання сполук, що містять активну метиленову групу (етилловий естер ціаноцевої кислоти, ацетилацетон, дифенілсульфонілметан), використовуючи як тіокарбамоїлюючі реагенти метил-N-арилдітіокарбамати 23 [30, 31]. Реакцію проводили в абсолютному етанолі в присутності етилату натрію, потім реакційну масу

підкислювали і отримували 3-оксо-N-арил-бутантіоаміди 24 (вихід 71-81%) (схема 7).

Серйозним недоліком цього методу є потреба дегазації метилмеркаптану, який виділяється з реакційної суміші, та неможливість широкого варіювання арильних і алкільних замісників при синтезі 3-оксобутантіоамідів 24.

Тіокарбамоїлювання β-дикетонів С-сульфонілтіоформамідом

Н.Нілсон [32] запропонував використовувати С-сульфонілтіоформамід 26 для синтезу N,N-діалкіл-2-R-3-оксобутантіоамідів 27, які важко одержувати алкілюванням N-алкілзаміщених 3-оксобутантіоамідів (схема 8).

Вказане тіокарбамоїлювання проводилось в безводному ДМФА в присутності гідриду натрію або в толуолі в присутності трет-амілату натрію. При використанні системи NaN-ДМФА виходи бутантіоамідів 17 дещо вищі, ніж при застосуванні комбінації трет-C₅H₁₁ONa — толуол (відповідно 75-93% і 25-45%), хоча останній метод технологічно простіший. Потрібно також відзначити, що С-сульфонілтіоформамід 26 відносно стійкий і тільки при тривалому зберіганні спостерігаються ознаки його розкладення.

Тіоацилювання N,N-діалкіламідів біс(триметилсиліл)тіокетеном

Оригінальний метод синтезу N,N-діалкіл-3-оксобутантіоамідів 33 був розроблений японськими хіміками [33, 34]. Він полягає в тому, що N,N-диметилами 29 ацилювали дитриметилсилілтіокетеном 30, а продукти 31 і 32 гідролізували хлорводнем в метанолі до N,N-діалкіл-3-оксобутан-

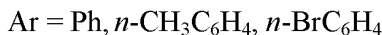
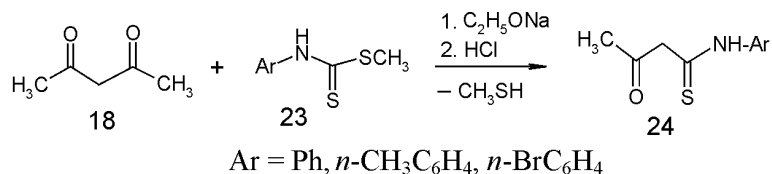


Схема 7

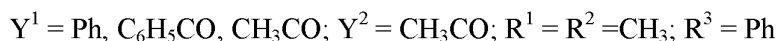
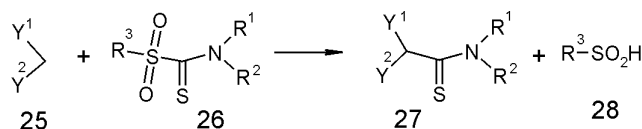


Схема 8

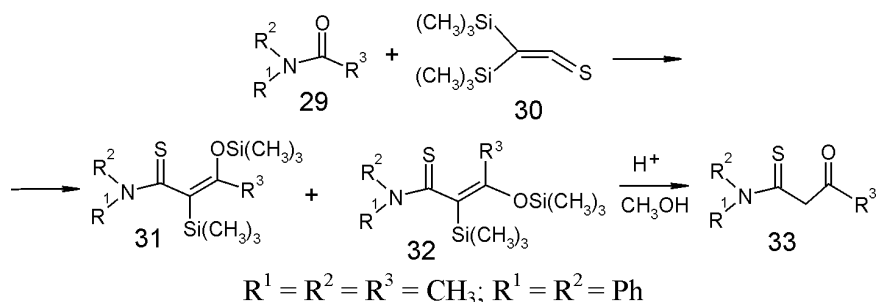


Схема 9

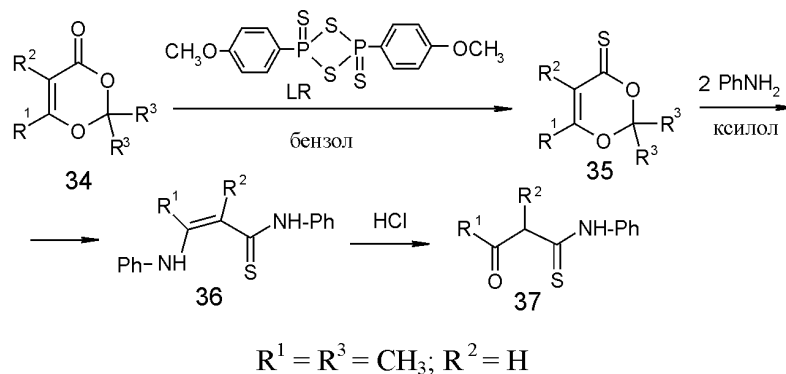


Схема 10

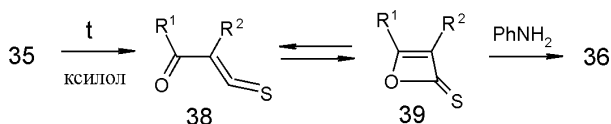


Схема 11

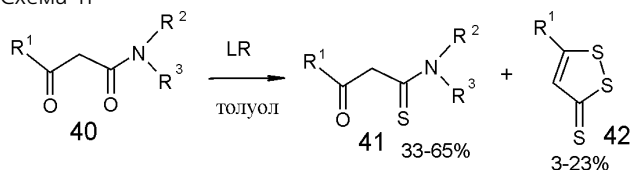


Схема 12

тіоамідів 33. Реакція тіоацилювання проводилась без розчинника. Виходи цільових продуктів не вказані. Будова аддуктів 31 і 32 доведена даними рентгеноструктурного аналізу і спектрів ЯМР 1H . Відзначалося, що дитриметилсилілтіокетен 30 може зберігатися протягом тривалого часу без змін (схема 9).

Тіоацилювання амінів ацилтіокетенами, які отримують термолізом 4Н-1,3-діоксин-4-тіонів

Цікавий метод одержання 3-оксо-N-фенілбутантіоаміду був запропонований в роботі [35]. Як вихідні речовини використовувались 4Н-1,3-діоксин-4-тіони 35, синтезовані взаємодією відповідних 4-оксопохідних 34 з реактивом Лоуссона (LR, 2,4-ди(4-метоксифеніл)-1,3,2,4-дитіафосфтан-2,4-дисульфідом) (схема 10).

4Н-1,3-Діоксин-4-тіон 35 вводили в реакцію з аніліном або іншим нуклеофілом у молярному співвідношенні 1:2 і отримували при цьому енамініотіоамід 36. Останній легко гідролізувався соляною кислотою в бутантіоамід 37 з кількісним виходом.

По одному з механізмів, запропонованих авторами роботи [35], нуклеофіл безпосередньо атакує атом вуглецю в положенні 4 діоксин-4-тіону 35, спричиняючи розкриття циклу, приєднання ще однієї молекули нуклеофілу і утворення сполуки 36. За іншим механізмом анілін взаємодіє з ацилтіокетеном 38 або з тіодикетеном 39, які знаходяться в динамічній рівновазі, і перетворюється на енамініотіоамід 36. Існування проміжних сполук 38 і 39 підтвержене мас-спектрами (схема 11).

Потенційними можливостями методу є завчасне введення в положення 5 і 6 4Н-1,3-діоксин-4-тіонів 35 необхідних замісників і синтез 3-оксо-N-арилбутантіоамідів, які важко одержати іншими методами.

Сульфуризація 3-оксобутанамідів реактивом Лоуссона

Нещодавно повідомлялось [36] про новий метод синтезу 3-оксобутантіоамідів взаємодією реактива Лоуссона (LR) з 3-оксобутанамідами 40 в киплячому толуолі, причому із реакційної суміші були виділені цільові тіоаміди 41 і 1,2-дитіол-3-тіони 42 (схема 12).

Відсутність вибірковості є основним недоліком даного методу.

Піроліз 4-ізоксазолін-3-тіонів

При піролітичному розкладенні 2- R^1 -5- R^2 -ізоксазолін-3-тіонів 43 були одержані 3-оксо-3- R^1 -N- R^2 -пропантіоаміди 44 і дитіїни 45 [37]. Структура синтезованих сполук доведена за допомогою спектрів ЯМР 1H і ІЧ. Автори роботи [37] вважають, що реакція відбувається через утворення радикалів 46 і 47, які або перетворюються на 3-оксопропантіоаміди 44, або димеризуються в дитіїни 45.

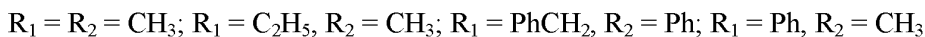
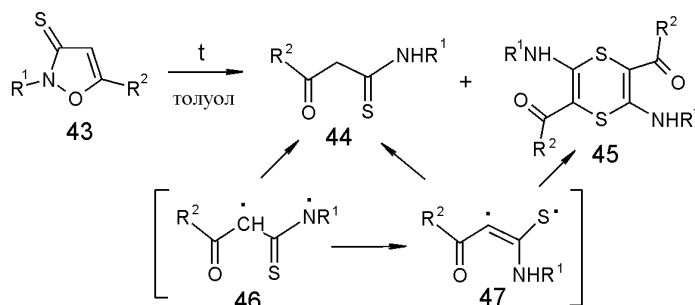


Схема 13

Виходи 3-оксопропантіоамідів 44 становлять 1-25,8%, тобто препаративного значення ця реакція не має (схема 13).

Кето-єнол-єнтіольна таутомерія

3-Оксо-3- R^1 - N - R^2 -пропантіоаміди, так само як і 1,3-тіоксокарбонільні сполуки [38], схильні до утворення сильних внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, внаслідок чого вони можуть існувати в кетонній, єнольній та єнтіольній формах, які знаходяться в динамічній рівновазі між собою. Кето-єнол-єнтіольна таутомерія 3-оксопропантіоамідів була розглянута в публікаціях [10-12, 17, 27, 36, 39], серед яких найінформативнішою є робота [11]. Вивчення таутомерної рівноваги 3-оксо-3- R -пропантіоамідів (в основному — N -арил-3-оксобутантіоамідів) в цих роботах здійснювалося за допомогою фізичних методів — спектроскопії ЯМР ^1H та ІЧ. Вважається [11], що 3-оксопропантіоаміди можуть існувати у вигляді кето- (K_{1-3}), єнольних (E_{1-2}) та єнтіольних форм (T_{1-2}) (схема 14).

Наявність кето-єнольної таутомерії 3-оксопропантіоамідів у розчинах CDCl_3 підтверджується наявністю в спектрах ЯМР ^1H двох типів сигналів, а саме сигналів протонів єнольної (OH , NH_E , $\text{CH}=\text{i}$ CH_3E) і кетонної (CH_3K , CH_2 , NH_K) форм [10, 11, 36, 39]. Слід зазначити, що хімічний зсув протонів групи NH_K N -арил-3-оксобутантіоамідів знаходиться в слабшому полі, ніж хімсзув протонів групи NH_E . Це свідчить про те, що протон

групи NH_K бере участь в утворенні внутрішньомолекулярного водневого зв'язку (ВМВЗ) $\text{NH}\dots\text{O}=\text{C}$, який стабілізує форму K_1 і сприяє домінуванню цієї форми над формами K_2 і K_3 [11].

Встановлено, що для всіх досліджених N -арил-3-оксобутантіоамідів у розчинах CDCl_3 в діапазоні температур від -30°C до $+60^\circ\text{C}$ переважаючою є кетонна форма. Домінування кетонних форм для N -арил-3-оксобутантіоамідів у розчинах CDCl_3 підтверджується також даними термодинамічних розрахунків [11].

Потрібно відзначити, що сигнали протонів, які спостерігаються в спектрах ЯМР ^1H при 20°C — це не індивідуальні, а усереднені сигнали протонів двох єнольних, двох єнтіольних ($E_1+E_2+T_1+T_2$) і трьох кетонних форм ($K_1+K_2+K_3$) 3-оксобутантіоамідів [11]. При зниженні температури розчину відбувається уповільнення обмінних процесів і загальмування обертання навколо зв'язку SC-N , внаслідок чого при -30°C у спектрах ЯМР ^1H 3-оксобутантіоамідів спостерігається роздвоєння сигналів єнольної форми (співвідношення інтегральних інтенсивностей приблизно 1:2), що свідчить про існування двох єнольних форм E_1 і E_2 [11, 39]. При зниженні температури рівновага ще більше зміщується в бік утворення форми K_1 , що підтверджується одночасним зсувом сигналів протонів груп CH_3K , CH_2 , NH_K в область слабого поля.

На основі отриманих даних авторами роботи [11] запропонована спрощена схема кето-єнол-

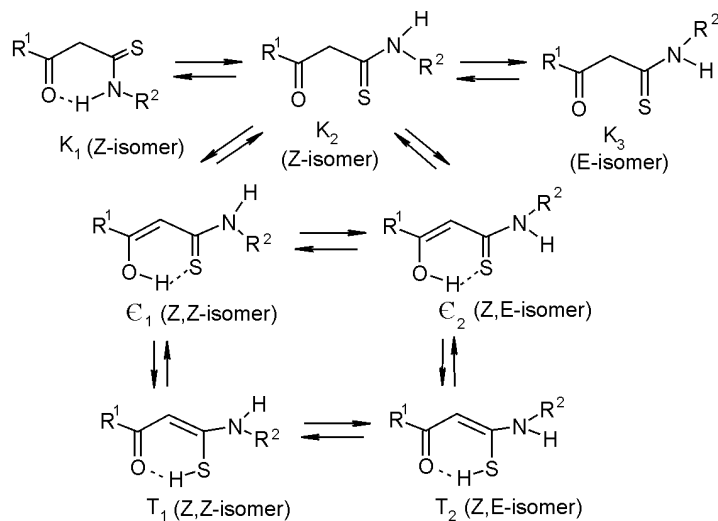


Схема 14

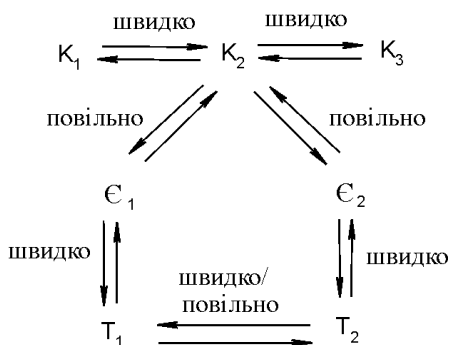


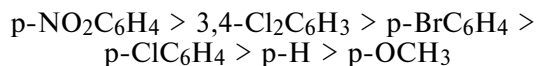
Схема 15

ентіольної таутомерії 3-оксопропантіоамідів (схема 15).

На основі цієї схеми константа кето-енол-ентіольної рівноваги може бути обчислена за інтегральними інтенсивностями (I) сигналів CH_3K , CH_2 , CH_3E , $\text{CH}=\text{}$ за формулою

$$K_{\text{KE}} = \frac{I_{\text{CH}_3\text{E}}}{I_{\text{CH}_3\text{K}}} = \frac{I_{\text{CH}_3\text{E}}}{0,5I_{\text{CH}_2}} = \frac{([E_1] + [T_1] + [E_2] + [T_2])}{([K_1] + [K_2] + [K_3])}$$

Автори роботи [11] за допомогою спектроскопії ЯМР ^1H дослідили також вплив електронних і просторових факторів на рівновагу кето-енол-ентіольної таутомерії N-арил-3-оксобутантіоамідів. Зокрема знайдено, що в ряду пара-заміщених N-арил-3-оксобутантіоамідів замісники, які зменшують електронну густину на амідному N-атомі і тим самим збільшують NH-кислотність і міцність ВМВЗ, стабілізують форму K_1 . Тому вміст кетонної форми в розчинах N-арил-3-оксобутантіоамідів збільшується в ряду:



Слід відзначити, що в ряду кисневих аналогів тіоамідів — пара-заміщених N-арил-3-оксобутантіоамідів виявлена зворотна закономірність, що пояснюється нижчою NH-кислотністю цих сполук [40].

У роботі [11] встановлено, що кето-енол-ентіольна рівновага 3-оксопропантіоамідів залежить не тільки від електронної густини на амідному азоті, а й від просторових перешкод. Так, якщо у вказаного атома азоту знаходиться об'ємна нафтильна група, то утворення ВМВЗ типу затруднене, і вміст енольної форми (ймовірно, E_2) в розчині N-нафтил-3-оксобутантіоаміду збільшений. У 3-оксо-3-феніл-N,N-дибутилпропантіоаміду відсутні умови для утворення ВМВЗ типу $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}$, внаслідок чого в розчині ця сполука існує виключно в енольній формі.

Прототропна таутомерія 3-оксопропантіоамідів вивчалась також за допомогою ІЧ-спектроскопії в роботах [10, 11, 21]. На думку авторів

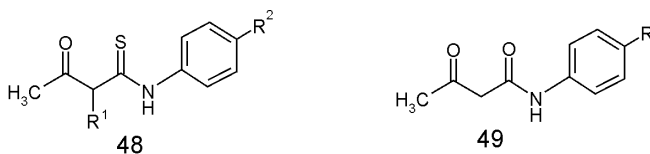


Схема 16

роботи [11], N-арил-3-оксобутантіоаміди в твердому стані існують переважно в кетонній формі, тому що в ІЧ-спектрах цих сполук спостерігаються лише смуги поглинання фрагментів кетонних форм $\text{C}=\text{O}$ і NH ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1630-1710 cm^{-1} і ν_{NH} 3200-3300 cm^{-1}) і відсутні смуги поглинання енольних і ентіольних форм. Кристалічні естери N-арилтіокарбамоїлціаноцтових кислот 8, як встановлено в роботі [21], існують переважно в тіольній формі, тому що в ІЧ-спектрах цих сполук спостерігаються інтенсивні вузькі смуги поглинання групи SH (2550 cm^{-1}). У роботі [10] ІЧ-спектри 3-оксопропантіоамідів реєструвались в розчинах CHCl_3 , але в них також спостерігалися лише смуги поглинання кетонних форм, незважаючи на те, що спектри ЯМР ^1H цих сполук в CDCl_3 вказують на наявність кетонної та енольної форм [10, 11, 39]. Хлороформ, очевидно, не є оптимальним розчинником для запису ІЧ-спектрів 3-оксопропантіоамідів, тому що він слабополярний і, можливо, здатний утворювати міжмолекулярні водневі зв'язки з 3-оксопропантіоамідами, що приводить до значного розширення і зменшення інтенсивності смуг поглинання HO - і HS -груп. У роботі [39] ІЧ-спектри 3-оксопропантіоамідів записувались в розчинах CCl_4 , в яких спостерігалися смуги поглинання енольних форм, але смуги поглинання HS -груп ентіольних форм були відсутні.

Таким чином, існування ентіольних форм, які знаходяться в рівновазі з енольними формами, для 3-оксо-3-R-пропантіоамідів припускається [11] по аналогії з наявністю подібних форм у розчинах близьких за структурою сполук — β -тіоксокетонів [38], але довести експериментальними методами існування ентіольних форм T_1 і T_2 в розчині або в твердому стані не вдалось [11, 39]. Цей факт, імовірно, можна пояснити як невисокою інтенсивністю поглинання HS -груп ентіольних форм $\text{T}_{1,2}$, так і низькою концентрацією цих форм.

Таким чином, за допомогою спектральних методів було доведено, що 3-оксопропантіоаміди знаходяться у вигляді кетонних і енольних форм, між якими існує динамічна рівновага, яка залежить від будови 3-оксопропантіоаміду, природи розчинника та агрегатного стану речовини.

Константи кислотності

У роботах [4, 5, 6, 41-43] були визначені константи іонізації N-арил-3-оксобутантіоамідів і їх 2-ацетилпохідних. Вимірювання pK_a були зроблені як потенціометрично (у водному діоксані) [4, 6, 43], так і спектрофотометрично (у водному етанолі) [6]. Як і очікувалось, більш кислими виявилися 2-ацетилпохідні. Очевидно, це пояснюється впливом ацетильної групи, яка, як відомо, проявляє акцепторні властивості і тим самим підвищує кислотність метинової групи.

Цікаво було порівняти дані вимірювань pK_a N-арил-3-оксобутантіоамідів 48 і їх кисневих аналогів N-арил-3-оксобутанамідів 49, які наведені нижче [44] (схема 16).

Таблиця

Дані вимірювань рKa N-арил-3-оксобутантіоамідів 48 і N-арил-3-оксобутанамідів 49

N-арил-3-оксобутантіоаміди 48		N-арил-3-оксобутанаміди 49		
R ¹	R ²	pKa	R	pKa
H	H	8,71	H	11,45
CH ₃ C=O	H	8,59	CH ₃	11,61
H	CH ₃	8,88	CH ₃ O	11,73
CH ₃ C=O	CH ₃	8,75	Cl	11,07
H	CH ₃ O	9,03	Br	11,15
CH ₃ C=O	CH ₃ O	8,85		
H	Cl	8,45		
CH ₃ C=O	Cl	8,42		
H	Br	8,48		
CH ₃ C=O	Br	8,39		

Як витікає з таблиці, тіоаміди 48 характеризуються меншими значеннями рKa, ніж відповідні аміди 49, що, ймовірно, пояснюється більшою як NH, так і СН-кислотністю тіоамідів 48.

Комплексоутворюючі властивості

У ряді робіт докладно досліджені хелатні сполуки 3-оксопропантіоамідів з іонами перехідних елементів [4-6, 41-49], металів платинової групи [34, 44, 45, 50, 51], лантаноїдів [52]. Наведені також константи нестійкості цих комплексів.

На основі проведених досліджень було запропоновано застосування вказаних комплексонів у якісному аналізі іонів Co (II), Hg (II), Pd (II), Pt (II), Cr (II), Ru (II) та інших металів методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) [45, 51]. Також було розроблено кількісне визначення іонів Se (IV) [50], Zn (II), Cd (II), Hg (II) [51], Ru (III), Pt (II), Pd (II) гравіметричним методом та кількісне розділення суміші двох останніх елементів [48]. Слід зазначити, що відхилення величини

відсоткового вмісту металів, знайденого гравіметрично, від обчисленого (теоретичного) вмісту невелике і залежить від природи металу, складаючи ±(0,075-0,5)% [48, 51].

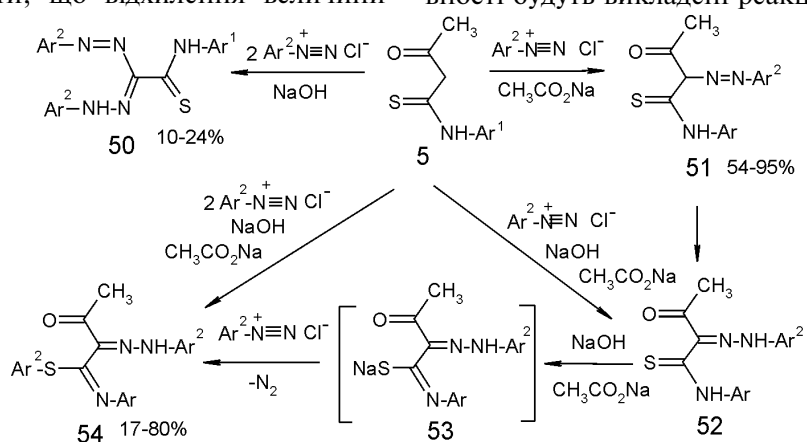
Важливе значення мають дані [45, 53] щодо використання хелатних сполук для екстракції органічними розчинниками іонів Cu (II), Co (II), Zn (II), Hg (II), Pd (II), Ir (II), Cd (II) з дуже розбавлених водних розчинів. Повнота одноразової екстракції розчинниками комплексів іонів за допомогою N-феніл-3-оксобутантіоаміду та деяких його аналогів становить для Se (IV) 84% [50], а для Ir (III), Ir (IV) та Ru (III) — 92% [53].

Біологічні властивості

За даними патента [1], ряд 3-оксобутантіоамідів і їх комплексів з іонами Zn (II), Cd (II) і Ni (II) проявляє значну фунгіцидну активність. Серед похідних 3-оксопропантіоамідів знайдені сполуки з рістрегулюючими [54], бактерицидними [2], ульцеропротекторними [55] і гербіцидними властивостями [3]. Деяким феніламінометиліденпохідним 3-оксобутантіоамідів властиві ауксинова і цитокінінова активності, що може мати значення при створенні антистресових препаратів для рослин [54]. На основі 2-арилгідразонопохідних 3-оксо-N-фенілбутантіоаміду були отримані похідні 6-тіоксопіримідину, які мають бактерицидні, фунгіцидні і протипухлинні властивості [56].

Хімічні властивості 3-оксо-3-R¹-N-R²-пропантіоамідів і деяких їх похідних

3-Оксо-3-R¹-N-R²-пропантіоаміди, що містять в β-положенні оксо- і тіоамідну групи, можна розглядати як амбідентні сполуки, які є своєрідними аналогами β-дикетонів і N,N'-дизамішених тіосечовин. Ці структурні особливості обумовлюють потенційну різноманітність їх хімічних перетворень. З 3-оксо-3-R¹-N-R²-пропантіоамідів були отримані різні похідні як ациклічного, так і гетероциклічного типу, і саме в такій послідовності будуть викладені реакції цих сполук.



Ar¹ = Ph, *o*-CH₃OC₆H₄, *n*-CH₃C₆H₄, *o*-CH₃OC₆H₄; Ar² = Ph, *n*-CH₃OC₆H₄, *n*-CH₃C₆H₄, *n*-ClC₆H₄, *n*-BrC₆H₄, *n*-NO₂C₆H₄

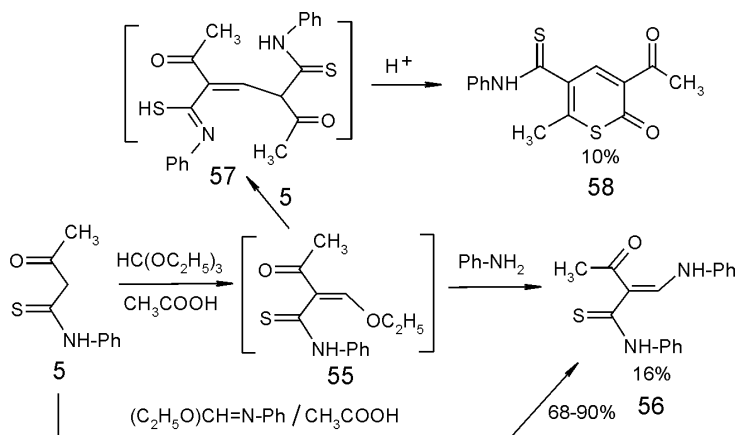


Схема 18

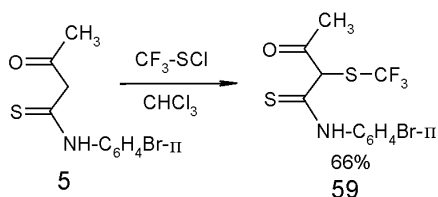


Схема 19

Реакції з арилдіазонійхлоридами

3-Оксо-3- R^1 -N- R^2 -пропантіоаміди та їх 2-ацетилпохідні містять, відповідно, активні метиленову і метинову групи, що підтверджується даними вимірювань констант кислотності [41–43]. Рухомість протонів цих груп була підтверджена також хімічним методом, а саме реакцією N-арил-3-оксобутантіоамідів та їх 2-ацетилпохідних 5 з солями арилдіазонію в присутності ацетатного буфера і в лужному середовищі [57–60] (схема 17).

При взаємодії N-арил-3-оксобутантіоамідів 5 з солями арилдіазонію у співвідношенні 1:1 утворюються сполуки 51, які нестійкі і швидко перегруповуються у стабільніші 2-арилгідразонопохідні 52, як це має місце у дикетонів [61]. При азосполученні тіоамідів 5 з солями арилдіазонію у співвідношенні 1:2 в залежності від умов реакції продуктами можуть бути різні типи сполук. Так, при реакції тіоамідів 5 з солями арилдіазонію в 30%-ному розчині гідроксиду натрію утворюються N-фенілтіокарбомойлформазани 50 [59]. Якщо ж тіоамід 5 попередньо обробити еквімолярною кількістю гідроксиду натрію, а потім ввести в реакцію з 2 молями солі арилдіазонію в присутності ацетату натрію в водному ацетоні, то відбувається реакція S-арилування, продуктами якої є сполуки 54 [60]. Роль гідроксиду натрію зводиться до утворення тіоїмідату натрію 53, який реагує з сіллю арилдіазонію, перетворюючись при цьому на нестійку S-арилазопохідну, яка швидко розкладається з виділенням азоту і утворенням S-арилзаміщених 54 [60]. Будова гідразонів 54 була доведена альтернативним синтезом із сполук 52 [60].

Потрібно зазначити, що в присутності ацетату натрію і подвійного надлишку солі арилдіазонію з тіоамідів 5 утворюються лише сполуки 52.

Реакції з ортомурашиним естером і з етил-N-фенілформімідатом

Активність метиленової групи N-арил-3-оксобутантіоамідів 5 досліджувалась також у реакції з ортомурашиним естером [62, 63]. Відомо [64], що в ряду β -дикетонів взаємодія з надлишком ортомурашиного естеру приводить до утворення вінілетилових естерів, тоді як наявність у N-арил-3-оксобутантіоамідів 5 тіоамідної групи обумовлює новий напрямок цієї реакції [62], що приводить до утворення тіопіранону 58 (схема 18).

Будова тіопіран-4-ону 58 і феніламінометиліден-3-оксобутантіоаміду 56 доведена за допомогою спектроскопії ІЧ, ЯМР ^1H і УФ [62]. Крім того, структура сполуки 56 була підтверджена зустрічним синтезом — взаємодією вихідного тіоаміду 5 з етил-N-фенілформімідатом в оцтовій кислоті. Цей метод придатний для препаративного синтезу заміщених 3-оксобутантіоамідів 56 [63].

Потрібно відзначити, що утворення сполук типу 56 було встановлено в ряду кисневих аналогів N-арил-3-оксобутантіоамідів — 3-оксо-N-піридинілбутанамідів, коли їх вводили у реакцію з триетилортоформіатом [65]. Реакція при цьому відбувається в більш жорстких умовах і довше, ніж у випадку сполук 5 [62, 63]. Це явище пояснюється більшою СН-кислотністю тіоамідів 5 у порівнянні з кислотністю амідів, і відповідно, легшим генеруванням реакційноздатних карбаніонів.

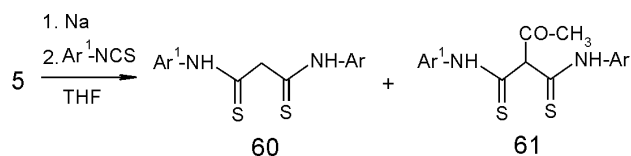
Реакція з трифторметилсульфенілхлоридом

Відомий лише один приклад конденсації N-(п-бромфеніл)-3-оксобутантіоаміду з $\text{CF}_3\text{-SCl}$ в сухому хлороформі, яка приводить до утворення 2-трифторметилтіопірану 59 [66] (схема 19).

Цю реакцію, як це показано на прикладі інших сполук з активною метиленовою групою [67], краще проводити при низьких ($< 0^\circ\text{C}$) температурах.

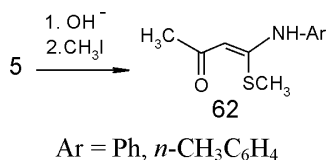
Реакції з арилзотіоціанатами

Активність метиленової групи N-арил-3-оксобутантіоамідів досліджувалась також у їх реакціях з арилзотіоціанатами [68, 69]. При проведенні цієї реакції в сухому тетрагідрофурані у присутності металічного натрію утворюються несиметричні N,N'-діарилпропан-1,3-дитіоаміди 60 і



Ar = Ph, *n*-CH₃C₆H₄; Ar¹ = Ph, *n*-BrC₆H₄, *n*-ClC₆H₄, *n*-NO₂C₆H₄, *n*-H₂NSO₂C₆H₄, *n*-HOOC₆H₄, *o*-CH₃C₆H₄

Схема 20



Ar = Ph, *n*-CH₃C₆H₄

Схема 21

2-ацетил-*N,N'*-діарилпропан-1,3-дитіоаміди 61 [68] (схема 20).

Продукти 60 і 61 легко розділяються за допомогою водного розчину лугу, оскільки сполуки 60, на відміну від речовин 61, добре в ньому розчинні. Співвідношення речовин 60 і 61 залежить від природи замісника в ароматичному ядрі арилізотіоціанату і складає від 2:1 (Ar' = *p*-BrC₆H₄) до 1:1.2 (Ar' = *p*-NO₂C₆H₄) [67]. При введенні в реакцію фенілізотіоціанату, а також *p*-аміносулфонілфенілізотіоціанату і *p*-карбоксіфенілізотіоціанату сполуки 61 з реакційної маси виділити не вдалось.

Як було встановлено в роботі [68], при конденсації тіоамідів 5 з арилізотіоціанатами в абсолютному етанолі в присутності етилату натрію утворюються тільки сполуки 60. Це пов'язано із здатністю етилату натрію відщеплювати ацетильну групу, яка в умовах реакції перетворюється на етилацетат [68].

Метилування

Метилуванню *N*-арил-3-оксобутантіоамідів присвячені 4 роботи [36, 70-72]. На відміну від трифторметилсульфенілхлориду йодистий метил алкілює тіоаміди 5 по тіоксогрупі, причому реакція відбувається тільки в лужному середовищі (схема 21).

Алкілювання тіоамідів 5 проводили у водно-лужному середовищі [70] при співвідношенні тіоаміду і йодистого метилу 1:1 (вихід *S*-метилпохідного 62 — 27,4%) і в сухому ацетоні в присутності поташу при подвійному надлишку метильо-

диду [36] (вихід продукту — добрий). У роботі [72] був розроблений одностадійний метод синтезу *S*-метилпохідних 3-оксо-3-*R*¹-*N*-*R*²-пропантіоамідів 65, який полягає в конденсації арилметилкетонів 63 з ізотіоціанатами в диметилформаміді в присутності гідриду натрію і подальшій обробці реакційної суміші йодистим метилом (схема 22).

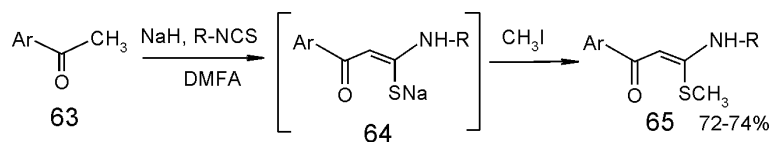
Конденсації з амінами та аміаком

У роботах [73-77] було показано, що *N*-арил-3-оксобутантіоаміди 5, як і властиво кетонам [78], реагують з аміаком і первинними амінами по карбонільній групі, утворюючи при цьому енамінітіоаміди 66 (схема 23).

Встановлено, що оптимальними умовами для конденсації тіоамідів 5 з аміаком є їх нагрівання у водно-спиртовому середовищі [73], тоді як при взаємодії з первинними аліфатичними і ароматичними амінами кращі результати одержують при проведенні реакції в оцтовій кислоті в присутності каталітичної кількості ацетату натрію [74]. Енамінітіоаміди 66 використовуються як вихідні речовини в синтезі різноманітних гетероциклічних сполук [76, 77], що буде розглянуто нижче.

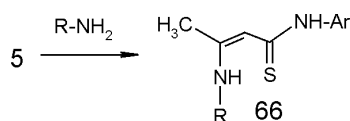
Реакції гетероциклізації. Синтез похідних ізоксазолу і піразолу

Конденсації 3-оксо-3-*R*¹-*N*-*R*²-пропантіоамідів з гідроксиламіном і гідразинами, що приводять до утворення відповідно похідних ізоксазолу і піразолу, були предметом детального вивчення для цілого ряду авторів [8, 13, 75, 79-90]. Цей інтерес був обумовлений не тільки синтезом нових похідних зазначених гетероциклів [8, 13, 75, 79-83] або пошуком серед них біологічно активних сполук [84-86], але, в найбільшій мірі, порівняльним дослідженням реакційної здатності тіоксо- і карбонільної груп 3-оксо-3-*R*¹-*N*-*R*²-пропантіоамідів відносно вищевказаних бінуклофілів.



Ar = Ph, *n*-CH₃OC₆H₄, *n*-BrC₆H₄; R = Ph, *n*-ClC₆H₄, C₂H₅

Схема 22



Ar = Ph, *n*-CH₃C₆H₄, *n*-CH₃OC₆H₄, *n*-C₂H₅OC₆H₄; R = H, Ph, C₄H₉

Схема 23

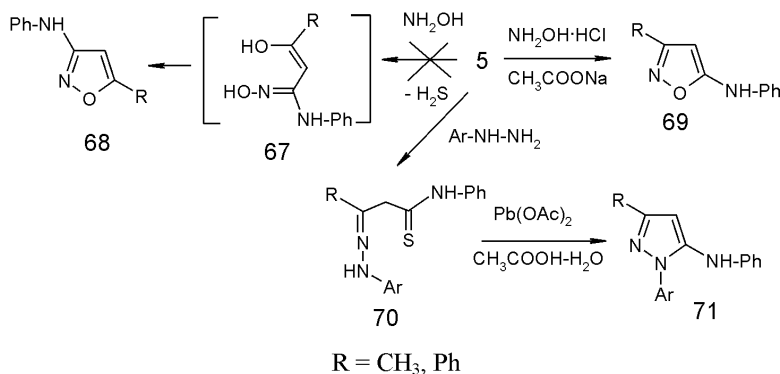


Схема 24

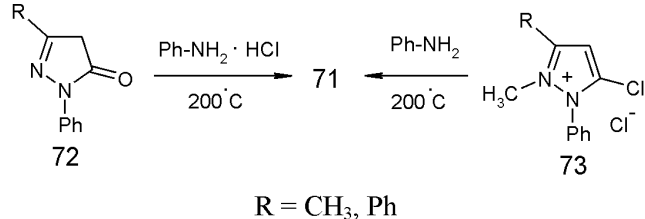


Схема 25

Слід зазначити, що в більш ранніх роботах Уорела [13] і Хюніга [75] стверджувалось, що найбільш реакційноздатною є тіоксогрупа, з якої спочатку утворюються проміжні оксими 67, які потім циклізуються через енольну форму в ізоксазоли 68 (схема 24). Але будова ізоксазолів 68 не була підтверджена жодним хімічним чи фізичним методом. В подальшому ця концепція реакційної здатності карбонільної і тіоксогруп була переглянута і відкинута [8, 79-83]. Для доказу структури азолів, які були синтезовані з тіоамідів 5, були використані як спектральні і хімічні методи [8, 79-82], так і метод РСА [83]. Автори роботи [81], використовуючи нітрозаміщені фенілгідразину, зуміли виділити і охарактеризувати гідразони 70. При короткочасному нагріванні гідразонів 70 у водній оцтовій кислоті у присутності ацетату свинцю вони циклізуються в піразоли 71 (схема 24).

Будова піразолів 71 була також доведена зустрічними синтезами [8, 81] (схема 25).

Отримані дані дозволяють зробити висновки, що в тих випадках, коли у тіоамідів 5, 17 замісниками біля атома азоту є арильні [8, 81], алкільні групи [83] або водень [79], карбонільна група цих тіоамідів в конденсаціях з гідроксиламіном та

гідрaziном більш реакційноздатна, ніж тіоксогрупа. Однак після N-ацилювання пропантіоаміду 17 ацетил- або бензоілхлоридом реакційна здатність карбонільної і тіоксокарбонільної груп по відношенню до гідразину змінюється на зворотню [80, 87]. Збільшення реакційної здатності тійної групи, ймовірно, пояснюється дією електронного і термодинамічного факторів: N-ацильна група (в порівнянні з аміногрупою) зменшує електронну густину на атомі вуглецю тіоксогрупи, що приводить до збільшення позитивного заряду на цьому атомі і, відповідно, до підвищення швидкості утворення інтермедиату 75. Утворення цього інтермедиату і подальше відщеплення сірководню полегшується тим, що енергія утворення (розриву) зв'язків C=S і C-S (відповідно 530 і 272 кДж/моль) менша, ніж енергія зв'язків C=O і C-O (відповідно 695 і 335 кДж/моль) [91] (схема 26).

Отримані автором роботи [80] гідразони 75 були використані як вихідні сполуки для синтезу гетероциклів, причому в залежності від природи замісника R були синтезовані піразоли 77, 78 або 1,2,4-триазоли 79 [87].

Необхідно зазначити, що при конденсації N-феніл-3-оксобутантіоаміду 5 з бензгідразидом як в бензолі, так і етанолі утворюється суміш ізомерних ацилпіразолів 80 і 81, які вдалось розділити методом колонкової хроматографії [84]. У тих випадках, коли Ar = 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂, 4-H₂NC₆H₄, продуктами реакції є піразоли 80 (схема 27).

При проведенні цієї конденсації в ізопропанолі при 15°C вдалось виділити проміжний гідразон 82, який при нагріванні перетворюється на піразол

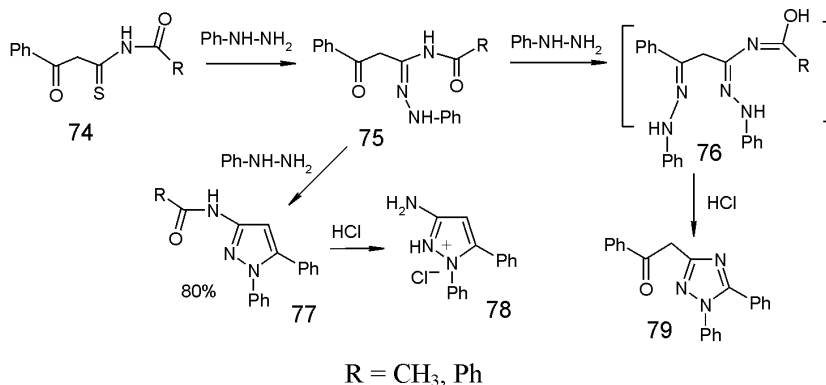
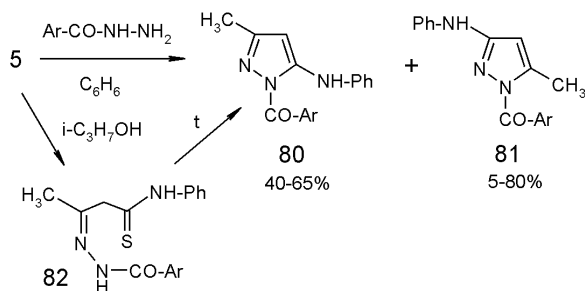
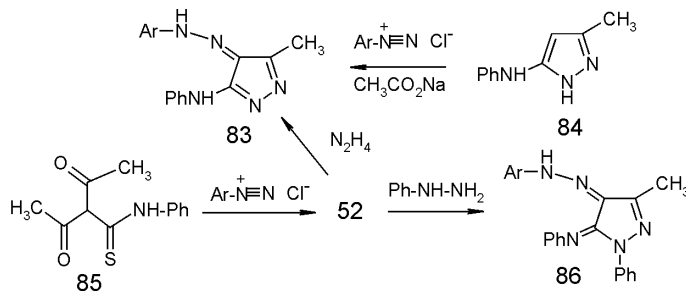


Схема 26



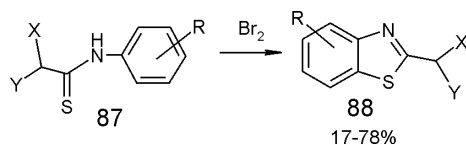
Ar = Ph, 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂, 4-H₂NC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-IC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄

Схема 27



Ar = Ph, 4-CH₃C₆H₄, 4-H₂NSO₂C₆H₄, 4-C₂H₅OC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄

Схема 28



X = Y = COOC₂H₅, X = CO-CH₃; R = H, 4-CH₃, 4-CH₃O, 4-Cl, 5-NO₂

Схема 29

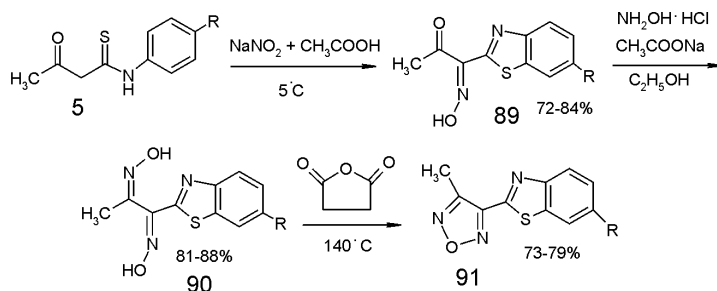
80. Авторами роботи [88] також було показано, що ацилпіразол 80 при нагріванні у розплаві піддається ацилотропному перегрупуванню в ізомерний піразол 81, причому вміст останнього в рівноважній суміші складає 66%.

2-Арилгідразонопохідні 52 при нагріванні з гідразингідратом у суміші бензол-оцтова кислота реагують за участю оксо- і тіоксогруп з утворенням 4-арилгідразоно-3-метил-5-аніліно-4Н-піразолінів 83 [70, 89, 90]. Будова сполук 83 була доведена зустрічним синтезом із піразолів 84. Взаємодією арилгідразонів 52 з фенілгідрaziном автори [90] отримали також 4-арилгідразоно-3-метил-1-феніл-5-фенілімінопіразоли 86 (схема 28).

Окиснювальна циклізація при дії галогенуючих агентів

У ряді ранніх робіт [92-94] було показано, що біс(етоксикарбоніл)-N-фенілбутантіоамід 87 під дією бром у оцтовій кислоті або в хлороформі вступають в окиснювальну циклізацію, продуктом якої є замінені бензотіазоли 88 (схема 29).

Похідні бензотіазолу 1-(6-R-бензотіазол-2-іл)-1-гідроксіміно-2-пропаноні 89 є також продуктами нітрузування N-арил-3-оксобутантіоамідів 5 в оцтовій кислоті [95]. Авторами цієї роботи було показано, що сполуки 89 при оксимуванні гідроксил-аміном перетворюються на 1-(6-R-бензотіазол-2-іл)-1,2-дигідроксімінопропани 90, які при дії бурш-



R = H, OC₂H₅, CH₃

Схема 30

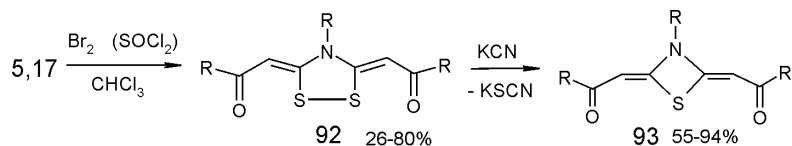


Схема 31

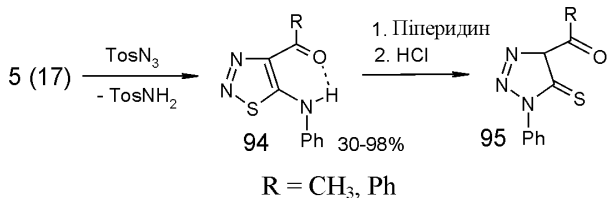


Схема 32

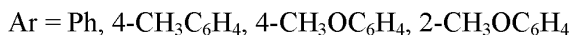
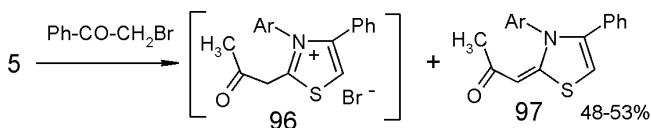


Схема 33

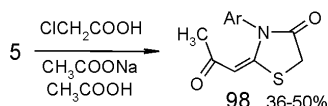


Схема 34

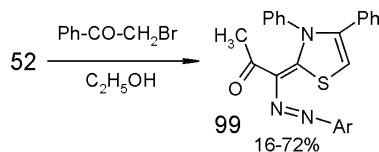


Схема 35

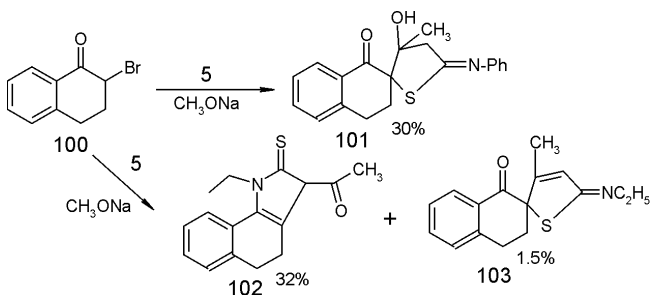


Схема 36

тинового ангідриду при 140°C дегідратуються з утворенням 3-(6-R-бензотіазол-2-іл)-4-метил-1,2,5-оксадіазолів 91 (схема 30).

При дослідженні циклізації 3-оксо-3-R¹-N-R²-пропантіоамідів 5 при дії бромбу було виявлено інший напрямок реакції [9], який реалізується також при дії на тіоаміди 5 тіонілхлориду, сульфурилхлориду [15] або трифторметилсульфенілхлориду [96] (схема 31).

Будова 1,2,4-дитіазолідинів 92 була доведена як фізичними методами (ЯМР ¹H та ІЧ-спектроскопією), так і хімічними перетвореннями цих

сполук на 3-арил-1,3-тіазетидини 93. Слід зазначити, що при використанні як субстрату 3-феніл-N-фенілпропантіоаміду 17 з реакційної суміші вдалося виділити два геометричних ізомери (Z і E) 1,2,4-дитіазолідину 92 [9]. 1,2,4-Дитіазолідини 92 були також синтезовані реакцією 3-оксо-3-R¹-N-R²-пропантіоамідів 5 з трифторметилсульфенілхлоридом, тоді як продуктами реакції 3-амінотіоакриламідів 66 з цим реагентом є ізотіазоли [96].

Синтез заміщених 1,2,3-тіадіазолу

Новий перспективний метод гетероциклізації тіоамідів 5 і 17 був розроблений німецькими хіміками. Авторами роботи [17] було знайдено, що вказані тіоаміди в етанолі (дихлорметані) у присутності триетиламіну циклізуються з тозилазидом, утворюючи при цьому 5-алкіл(арил)-4-ацил-1,2,3-тіадіазоли 94 (схема 32).

Ця реакція, ймовірно, відбувається по типу [2+3]циклоприсоединення. Будова продуктів 94 була доведена за допомогою ІЧ-спектроскопії і альтернативним синтезом за методом [97]. Автори [17] також з'ясували, що сполуки 94 у присутності піперидину в етанолі зазнають перегрупування Дімрота до 5-тіоксо-1,2,3-триазолів 95. Слід зазначити, що це перегрупування вдалося провести тільки на двох 1,2,3-тіадіазолах.

Циклоконденсація з α-галогенкарбонільними сполуками

Відомо, що тіосечовина та її похідні реагують з α-галогенкарбонільними сполуками, утворюючи при цьому похідні тіазолу (реакція Ганча) [98]. Вивченню цієї реакції в ряду 3-оксо-3-R¹-N-R²-пропантіоамідів присвячено ряд робіт [7, 20, 74, 89, 99]. Слід зазначити, що будова продуктів циклізації залежить від умов проведення реакції і структури використаних α-галогенкарбонільних сполук.

Встановлено, що при нагріванні 3-оксо-N-фенілбутантіоамідів 5 з 2-бромацетофеноном в етанолі утворюється суміш бромідів 3-арил-2-ацетоніл-4-фенілтіазолію 96 і 3-арил-2-ацетониліден-4-фенілтіазолінів 97 [7, 99] (схема 33).

При пропусканні спиртового розчину суміші сполук 96 і 97 через колонку з оксидом алюмінію сполуки 96 відщеплюють бромоводень і перетворюються на тіазоліни 97.

Взаємодією тіоамідів 5 з хлороцтовою кислотою в оцтовій кислоті були синтезовані похідні тіазолідин-4-ону 98 [7] (схема 34).

Продукти "нормальної" циклізації по Ганчу 99 отримували також реакцією 2-бромацетофенону з 2-арилгідрозонами 52 [89] (схема 35).

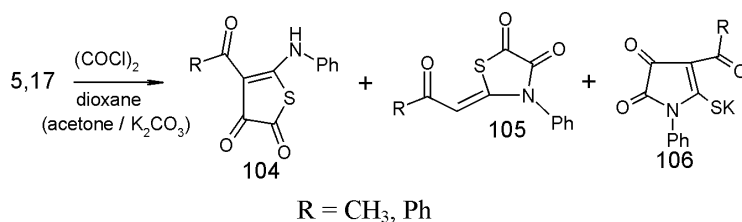


Схема 37

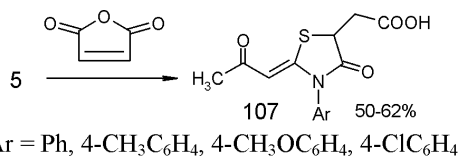


Схема 38

Цікаві результати були отримані при проведенні конденсації тіоамідів 5 з 2-бром-3,4-дигідро-(2H)-нафталін-1-оном 100 [20]. Було встановлено, що в залежності від будови вихідних тіоамідів 5 утворюються спіросполуки 101 і 103, а також 4,5-дигідробенз[*g*]індол 102 (схема 36).

Циклоконденсація з оксалілхлоридом

У роботах [100-102] були знайдені умови для конденсації тіоамідів 5,17 з оксалілхлоридом, який може бути віднесений до 1,2-діелектрофілів. При нагріванні вказаних реагентів з оксалілхлоридом у ряді апротонних розчинників (діоксан, хлороформ, ацетон) були отримані 2,3-дигідротіофен-2,3-діони 104 і 1,3-тіазолідин-4,5-діони 105 у співвідношенні приблизно 1:1. При проведенні цієї реакції в присутності карбонату калію утворюється суміш продуктів 104, 105 і калійних солей 5-меркапто-2,3-дигідро-1H-піррол-2,3-діонів 106 у співвідношенні 1,0:(0,3-1,3):(3,0-4,1) (схема 37).

Будова дигідротіофен-2,3-діонів 104 доведена методом РСА [102]. В цій же роботі було показано, що дигідротіофен-2,3-діони 104 і 1,3-тіазолідин-4,5-діони 105, які є продуктами кінетичного контролю, у присутності карбонату калію рециклізуються в термодинамічно стійкі тіоляти 1H-пірол-2,3-діонів 106.

Незважаючи на те, що в роботах [100-102] механізм циклізації не вивчався, є підстави вважати [103, 104], що інтермедіатом цієї реакції є продукти S-ацилювання, які далі ізомеризуються в дигідротіофен-2,3-діони 104 або в тіазолідин-4,5-діони 105.

Циклоацилювання сполуками, що містять активний кратний зв'язок

Відомо, що тіосечовини реагують з малеїновим ангідридом з утворенням похідних тіазолідин-4-ону [105, 106]. Аналогічним чином відбувається реакція тіоамідів 5 з малеїновим ангідридом, про-

дуктами якої є (4-оксотіазолідин-5-іл)оцтові кислоти 107 [107] (схема 38).

При [3+3]циклоконденсації тіоамідів 5 з 3-арил-2-пропеноніохлоридами теоретично можливе утворення 8 продуктів. Однак за допомогою спектроскопії ЯМР ¹H, ¹³C, ІЧ і даних ТШХ було встановлено, що продуктами цього циклоацилювання є три типи гетероциклів — 6-тіоксопіперидин-2-они 108, 4H-тіопіран-4-они 109, 6-дигідро-4H-1,3-тіазин-4-они 110 [108] (схема 39).

Напрямок реакції і співвідношення її продуктів залежать від природи замісників у положенні 3 вихідних 3-арилпропеноніохлоридів. У випадках, коли Ar = Ph, *p*-CH₃OC₆H₄, 2-тієніл, утворюються гетероцикли 108 і 109 у співвідношенні (1,09-1,56):1. Як що ж Ar = *m*-NO₂C₆H₄, то продуктами циклоацилювання є 6-тіоксопіперидин-2-он 108 і 4H-1,3-тіазин-4-он 110 у співвідношенні 2,7:1. Порівняння результатів цієї реакції з циклоацилюванням 3-арил-2-пропеноніохлоридами циклічних тіосечовин [109, 110] показує, що в останньому випадку реакція перебігає вибірково з утворенням конденсованих циклів, що містять 1,3-тіазинове кільце. Цей факт пояснюється наявністю меншої кількості реакційних центрів, а також симетричною будовою циклічних тіосечовин.

Циклоконденсація з N-арилгідрозоніохлоридами

Закономірності гетероциклізації 3-оксо-3-R¹-N-R²-пропантіоамідів 5, 17 з N-арилгідрозоніохлоридами досліджені в роботі [111]. Авторами встановлено, що напрямок циклоконденсації залежить від природи основи і будови N-арилгідрозоніохлориду. У присутності триетиламіну або ацетату натрію із тіоамідів 5,17 утворюються тільки похідні 1,3,4-тіадіазоліну 112. Продуктами реакції, яка відбувається в присутності етилату натрію, є 3-арил-2-ацилметилідентіазолідин-4-они 113 (схема 40).

Реакції 3-R-аміно-2-пропентіоамідів

Вище було показано, що 3-R-аміно-2-пропентіоаміди 16, 56 і 66, які також мають тривіальну назву 3-амінотіоакриламиди [76, 77], можуть бути порівняно легко синтезовані реакцією тіоамідів 5,17 з амінами [73-75] або N-фенілформімідатом

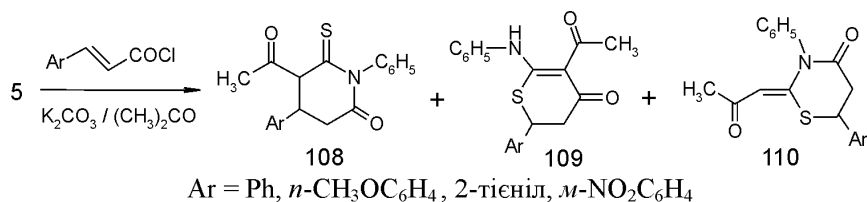


Схема 39

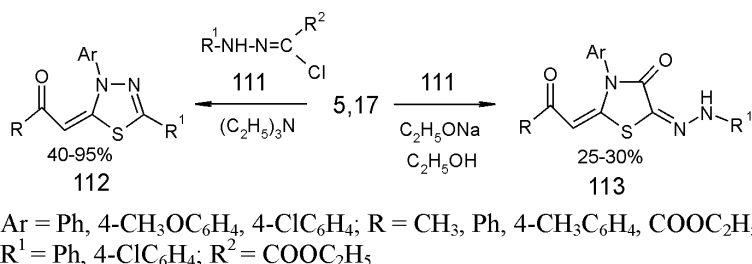


Схема 40

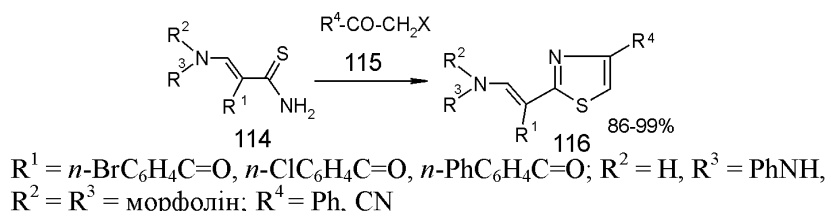


Схема 41

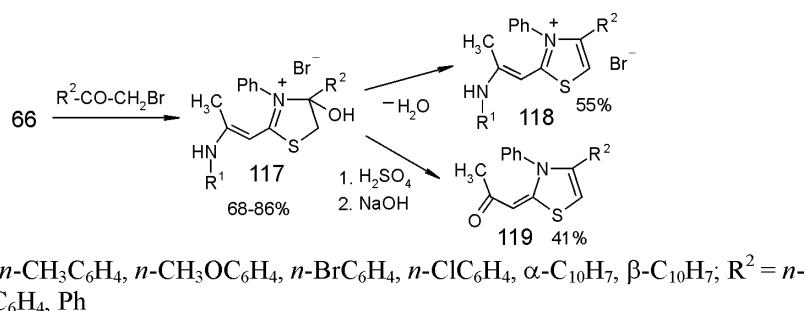
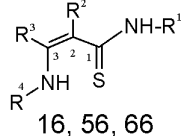


Схема 42

[63]. Синтетичні можливості використання 3-амінотіоакриламідів ширші, ніж вихідних тіоамідів 5, 17, що пов'язано з наявністю у них більшої кількості реакційних центрів [76, 77], тому хімії 3-амінотіоакриламідів присвячені два огляди [76, 77].

Згідно з класифікацією, запропонованою в огляді [76], реакції гетероциклізації 3-амінотіоакриламідів диференційовані в залежності від того, які фрагменти вихідних 3-амінотіоакриламідів переходять до складу гетероциклічного кільця.

Авторами оглядів [76, 77] наведені дані щодо використання вказаних 3-амінотіоакриламідів як N-C-S, C-C-N, C₃, C₃-N, C₃-S, C₃-N-C₂ структурних блоків (синтонів).



Це дало змогу отримати з 3-амінотіоакриламідів гетероцикли ряду тiazолу, піролу, піримідину, ізотiazолу, тіофену, 1,3-тіазину та інших [76, 77]. Згідно з вказаною класифікацією для сполук 16, 56 і 65 та деяких інших 3-амінотіоакриламідів будуть розглянуті реакції гетероциклізації, що не ввійшли до згаданих оглядів [76, 77] або були опубліковані вже після виходу з друку цих робіт.

3-Амінотіоакриламід як N-C-S структурні блоки

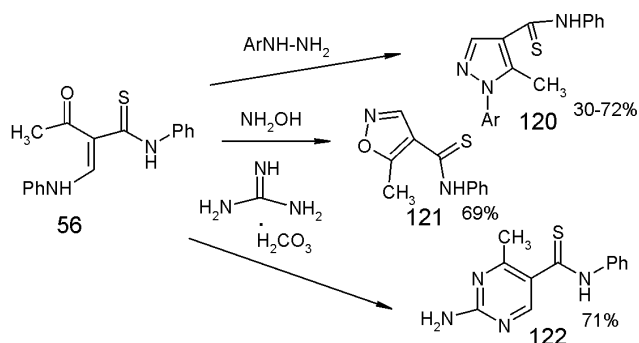
Тіоакриламід 114 взаємодіє з α-галогенкетонами 115 по схемі реакції Ганча з утворенням тiazолів 116, які мають гіпотензивну дію [112] (схема 41).

У роботі [74] встановлено, що тіоакриламід 66 реагує з α-галогенкетонами з утворенням проміжних продуктів реакції Ганча 117. Останні при дегідратуванні перетворюються на солі тiazолію 118, а у водному середовищі гідролізуються до тiazолінів 119 (схема 42).

3-Амінотіоакриламід як C₃ структурні блоки

Тіоамід 56 використовувались як C₃-блоки в реакціях з такими біфункціональними азотистими основами, як гідроксиламін, заміщені гідразини [113] і гуанідини [114] (схема 43).

Циклізація тіоамідів 56 з арилгідразинами відбувається з кращими виходами в присутності каталітичної кількості оцтової кислоти [113]. Слід зазначити, що до появи роботи [114] 5-тіоксокарбомойлохідні 2-амінопіримідину 122, які є перспективними вихідними для синтезу гетероциклів, не були відомі в літературі.



Ar = Ph, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-H₂NSO₂C₆H₄, C₆H₅CO
Схема 43

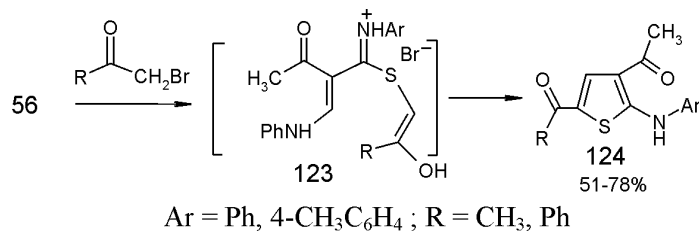


Схема 44

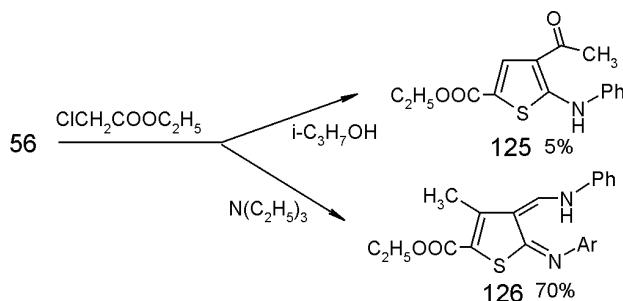


Схема 45

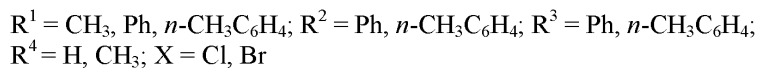
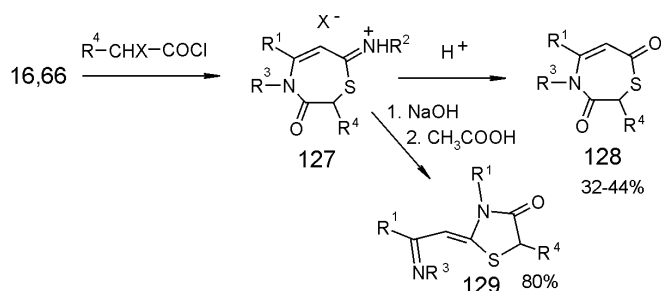


Схема 46

3-Амінотіоакриламідів як C₃-S структурні блоки

Сполуки 56 знайшли використання як структурні блоки в конденсаціях з α-галогенкетонами, які приводять до похідних тіофену 124 [115]. Процес, ймовірно, відбувається через інтермедіат 123, характерний для реакції Ганча, однак на відміну від останньої, замість відщеплення води відбувається виділення аніліну з утворенням тіофенів 124 (схема 44).

З етил-α-хлорацетатом, в залежності від умов, конденсація може відбуватись у двох напрямках: в ізопропанолі циклізація перебігає повільно з утворенням тіофену 125, тоді як у суміші ізопропанолу і триетиламіну швидко утворюється тіофен 126 (схема 45).

У роботах [116, 117] було встановлено, що продуктами взаємодії тіоакриламідів 16,66 з хлорангідридами α-галогеноцтової та пропіонової кислот є тіазолідин-4-они 129 і 1,4-тіазепін-3,7-діони 127, 128. Будова останніх була підтверджена методом РСА [117] (схема 46).

Висновки

В огляді проаналізовані та узагальнені методи синтезу, питання кето-енол-ентіольної таутомерії, константи кислотності, комплексоутворюючі, фізіологічні і хімічні властивості 3-оксо-3-*R*¹-*N*-*R*²-пропантіоамідів.

Література

1. Pat. DDR 140838 (1980) // РЖХим. — 1980. — 220238П.
2. Pal T., Das J. // J. Ind. Chem. Soc. — 1979. — Vol. 56 (4). — P. 408-409.
3. Pat. Jpn 06179646 (1994) // С. А. — 1994. — Vol. 122. — 105446a.
4. Ludwig E., Uhlemann E. // Ztschr. f. Chem. — 1976. — Bd. 16, №11. — S. 452-453.
5. Barsoum B.N., Naoum M.M. // Ind. J. Chem. — 1985. — Vol. 24A (6). — P. 533-534.
6. Varnikow G., Kunzek H. // Lieb. Ann. — 1966. — Bd. 700. — S. 36-46.
7. Борисевич А.Н., Шулежко С.А., Пелькис П.С. // ХГС. — 1966. — №3. — С. 368-371.
8. Борисевич А.Н., Пелькис П.С. // ХГС. — 1969. — №2. — С. 312-315.
9. Борисевич А.Н., Пелькис П.С. // ХГС. — 1979. — №11. — С. 1479-1482.
10. Darre F., Lamazouere A.M., Sotiropoulos J. // Bull. Soc. Chim. Fr. — 1975. — Vol. 1, №3-4. — P. 830-834.
11. Close G., Ludwig E., Uhlemann E. // Org. Magn. Resonans. — 1977. — Vol. 10. — P. 151-156.
12. Sugai S., Tomito K. // Chem. Pharm Bull. — 1980. — Vol. 28. — P. 103-109.
13. Worrall D.E. // J. Am. Chem. Soc. — 1920. — Vol. 42. — P. 1055-1061.

14. Борисевич А.Н., Грабенко А.Д., Пелькис П.С. // *ЖОХ*. — 1963. — Т. 33 (Вип.7). — С. 2223-2226.
15. *Curcumelli-Rodostamo M., Harrison W.A.* // *Can. J. Chem.* — 1970. — Vol. 48 (16). — P. 2632-2634.
16. Ludwig E., Uhlemann E. // *Z. Chem.* — 1975. — Vol. 15 (6). — P. 234-235.
17. Regitz M., Liedhegener A. // *Lieb. Ann.* — 1967. — Bd. 710. — S. 118-122.
18. Борисевич А.Н., Грабенко А.Д., Пелькис П.С. // Сб. "Химическое строение, свойства и реактивность органических соединений". — К.: Наукова думка, 1969. — С. 79-82.
19. Ludwig E., Uhlemann E. // *Wiss. Z. Pad. Hochsch. K.Liebknrecht.* — 1981. — Bd. 5. — S. 721-730; *РЖХим.* — 1982. — 13Ж144.
20. Marten E.H., Maggulli A. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1978. — Vol. 15. — P. 1277-1279.
21. Грабенко А.Д., Пелькис П.С., Кулаева Л.Н. // *ЖОХ*. — 1962. — Т. 32. — С. 2248-2254.
22. Неплюев В.М., Синенко Т.А., Дубенко Р.Г., Пелькис П.С. // *ЖОрХ*. — 1973. — Т. 9 (Вип.2). — С. 347-350.
23. Неплюев В.М., Усенко Ю.Н., Дубенко Р.Г., Пелькис П.С. // *ЖОрХ*. — 1970. — Т. 6 (Вип.1). — С. 164-166.
24. Moszew J., Inasinski A., Kubiczek K. // *Zesz. nauk. Uniw. Jagelli.* — 1962. — Vol. 52. — P. 107-114; *РЖХим.* — 1964. — 7Ж174.
25. Moszew J., Inasinski A., Kubiczek K. // *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Chim.* — 1960. — Vol. 8. — P. 405-406; *РЖХим.* — 1961. — 18Ж176.
26. Inasinski A., Kubiczek K., Zawrzykrai J. // *Roszn. Chem.* — 1960. — Vol. 34 (3-4). — P. 1169-1172.
27. Tsuge O., Inabo I. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* — 1973. — Vol. 46. — P. 2221-2225.
28. Walter W., Fleck T. // *Ann.* — 1976. — Bd. 4. — S. 670-681.
29. Goerdeler J., Pohland H.W. // *Ber.* — 1963. — Bd. 96. — S. 526-533.
30. Базавова И.М., Дубенко Р.Г., Пелькис П.С. // *ЖОрХ*. — 1974. — Т. 10, Вип. 9. — С. 1992-1993.
31. Базавова И.М., Дубенко Р.Г., Пелькис П.С. // *ЖОрХ*. — 1976. — Т. 12, Вип. 1. — С. 69-70.
32. Nillson N.H., Senning K., Karlsson S. // *Synthesis.* — 1972. — Vol. 6. — P. 314-316.
33. *Pat. Jpn. 0892203 (1995); C. A.* — 1996. — Vol. 125. — 57926k.
34. Tsushiya T., Oishi A. // *Chem. Commun.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1621-1622.
35. Sato M., Ban H., Uechara F. // *Chem. Commun.* — 1996. — Vol. 6. — P. 775-776.
36. Nishio T. // *Helv. Chim. Acta.* — 1998. — Vol. 81. — P. 1207-1214.
37. Sugai S., Tomita K. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1980. — Vol. 28. — P. 108-109.
38. Duus F. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1986. — Vol. 108. — P. 630-638.
39. Брицун В.М., Борисевич А.М., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // *Укр. хім. журн.* — 2005. — Т. 71, №8. — С. 111-116.
40. Keittrup A., Marsman H.Z. // *Z. Anal. Chem.* — 1972. — Bd. 260. — S. 243-248.
41. Ludwig E., Dietze F., Uhleman E. // *Ztschr. Anorg. Allg. Chemie.* — 1984. — Bd. 512. — S. 181-192.
42. Fahmi A.A., Naoum M.N., Tadros M.A. // *Ind. J. Chem.* — 1984. — Vol. 23A (4). — P. 824-827.
43. Naoum M.M., Barsoum B.N. // *J. Ind. Chem. Soc.* — 1985. — Vol. 24A (11). — P. 983-984.
44. Ludwig E., Morgenstern R., Uhleman E. // *Anal. Chim. Acta.* — 1976. — Vol. 86 (1). — P. 157-162; *РЖХим.* — 1977. — 7Г156.
45. Ludwig E., Uhleman E., Glock N. // *Anal. Chim. Acta.* — 1982. — Bd. 140 (1). — S. 171-177; *РЖХим.* — 1983. — 3Г19.
46. Pal T., Das J. // *J. Ind. Chem. Soc., Sect. A.* — 1979. — Vol. 56 (4). — P. 355-357.
47. Ludwig E., Uhleman E. // *Ztschr. f. Chemie.* — 1975. — Bd. 15(6). — S. 234-235.
48. Pal T., Das J. // *Chem. Anal.* — 1984. — Vol. 29 (2). — P. 177-183; *C. A.* — 1985. — Vol. 102. — 105221a.
49. Pal T., Das J. // *Talanta.* — 1983. — Vol. 30 (7). — P. 519-523; *C. A.* — 1983. — Vol. 99. — 205147u.
50. Pal T., Das J. // *J. Ind. Chem. Soc.* — 1979. — Vol. 56. — P. 791-793.
51. Pal T., Das J. // *J. Ind. Chem. Soc.* — 1977. — Vol. 54. — P. 1154-1158.
52. Naoum M.M., Barsoum B.N. // *J. Ind. Chem. Soc.* — 1986. — Vol. 25A (4). — P. 398-399.
53. Roebish Y., Banske N., Ludwig E. // *Anal. Chim. Acta.* — 1983. — Bd. 151 (1). — S. 255-260; *РЖХим.* — 1983. — 21Г16.
54. Борисевич А.Н., Карабанов Ю.В., Борисенко В.П., Самойленко Л.С. // Сб. "Физиологически активные вещества". — 1992. — №24. — С. 49-53.
55. Pascaud X., Laubic M. // *Arzneimitt. Forsch.* — 1971. — Bd. 21(10). — S. 1547-1553.
56. Hanna M.A., Girges M.M., Moevad M.M. // *Chem. Pap.* — 1989. — Vol. 43(5). — P. 661-669; *C. A.* — 1990. — Vol. 113. — 23827 r.
57. Борисевич А.Н., Грабенко А.Д., Пелькис П.С. // *ЖОрХ*. — 1965. — Т. 1, Вип. 6. — С. 1052-1054.
58. Дубенко Р.Г., Коньшева В.Д., Пелькис П.С., Лозинский М.О. // *ЖОрХ*. — 1982. — Т. 18, Вип. 12. — С. 2501-2504.
59. Борисевич А.Н., Пелькис П.С. // *ЖОрХ*. — 1969. — Т. 5, Вип. 1. — С. 180-181.
60. Несынов Е.П., Беспрозванная М.М., Пелькис П.С. // *ЖОрХ*. — 1970. — Т. 6, Вип. 4. — С. 805-809.
61. Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И. Гидразоны. — М.: Изд-во "Наука", 1974. — С. 415.
62. Борисевич А.Н., Пелькис П.С. // *Укр. хім. журн.* — 1980. — Т. 46. — С. 754-755.
63. Борисевич А.Н., Романенко Е.А., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // *Укр. хім. журн.* — 1984. — Т. 50. — С. 525-529.
64. Межеричий В.В., Олехнович Е.П., Лукьянов С.М. Ортоэферы в органическом синтезе. — Ростов: Изд-во Ростовского университета, 1976. — С. 90.
65. Seidel M.C., Van Tuyle G.C., Weir W.D. // *J. Org. Chem.* — 1970. — Vol. 35. — P. 1475-1480.
66. Zankowska-Jasinska W. // *J. Fluor. Chem.* — 1988. — Vol. 38, №1. — P. 85-94.
67. Bayreuther H., Haas H. // *Chem. Ber.* — 1973. — Vol. 106. — P. 1418-1422.
68. Борисевич А.Н., Грабенко А.Д., Пелькис П.С. // *ЖОрХ*. — 1967. — Т. 3, Вип. 8. — С. 1490-1493.
69. Barnikow G., Kunzek H., Richter D. // *Lieb. Ann.* — 1966. — Bd. 695. — S. 49-54.

70. Борисевич А.Н. Синтез и исследование ариламидов замещенной тионуксусной кислоты: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. — К., 1967. — С. 20.
71. Latazouere A.M., Darre F., Sotiropoulos J. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* — 1975. — Vol. №9-10. — P. 2269-2274.
72. Kumar A., Aggarwal V., Ila H., Junjappa H. // *Synthesis.* — 1980. — P. 748-751.
73. Борисевич А.Н., Пелькис П.С. // *ЖОрХ.* — 1967. — Т. 3, Вып. 7. — С. 1339-1340.
74. Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. и др. // *ЖОХ.* — 2001. — Т. 71, Вып. 11. — С. 1866-1870.
75. Hunig S., Hubner K. // *Chem. Ber.* — 1962. — Bd. 95. — S. 937-943.
76. Liebscher J., Knoll A. // *Z. Chem.* — 1987. — Vol. 27. — S. 8-15.
77. Liebscher J., Abegaz B., Knoll A. // *Phosph., Sulf.* — 1988. — Vol. 35. — P. 5-34.
78. Patai S. *The chemistry of double-bonded functional group. Part I.* London-New-York-Toronto: J.Wiley & Sons, 1977. — P. 288-299.
79. Tornetta B. // *Gazz. Chim. Ital.* — 1962. — Vol. 92, №8. — P. 651-659.
80. Tornetta B. // *Ann. Chimica.* — 1963. — Vol. 53, №3. — P. 244-252; *РЖХим.* — 1964. — 7Ж266.
81. Poscar D., Maiorana S., Blanchetti G. // *Gazz. Chim. Ital.* — 1963. — Vol. 93, №1-2. — P. 100-113.
82. Дзвинчук И.Б., Карташов С.А., Выпирайленко А.В. и др. // *ХГС.* — 2004. — №5. — С. 679-684.
83. Брицун В.Н., Базавова И.М., Боднар В.Н. и др. // *ХГС.* — 2005. — №1. — С. 120-126.
84. Борисевич А.Н., Брагина А.М., Форсюк В.П. // *Сб. "Физиологически активные вещества".* — 1977. — №9. — С. 47-52.
85. Рейдалова Л.К., Борисевич А.Н., Мозговая Т.Н., Самойленко Л.С. // *Сб. "Физиологически активные вещества".* — 1991. — №23. — С. 82-87.
86. Katritzky A.R. *Comprehensive heterocyclic chemistry.* — Vol. 5, Part 4A. — Pergamon Press: Oxford- New-York-Toronto. — 1984. — P. 291-298.
87. Tornetta B. // *Ann. Chimica.* — 1963. — Vol. 53, №3. — P. 253-261; *РЖХим.* — 1964. — 7Ж267.
88. Дзвинчук И.Б., Карташов С.А., Выпирайленко А.В., Лозинский М.О. // *ХГС.* — 2002. — №4. — С. 703-705.
89. Борисевич А.Н., Пелькис П.С. // *ЖОрХ.* — 1965. — Т. 1, Вып. 6. — С. 1052-1054.
90. Amer F.A.K., Harhash A.H., Awad M.L. // *Z. Naturforsch.* — 1978. — Bd. 33B, №6. — S. 660-662; *C.A.* — 1978. — Vol. 89. — 109222 n.
91. Гауптман З., Грефе Ю., Ремане Х. *Органическая химия.* — М.: Химия, 1979. — С. 52.
92. Worrall D.E. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1940. — Vol. 62. — P. 424-425.
93. Kunzek H., Barnikow G. // *Z. Chem.* — 1973. — Bd. 13. — S. 175-176.
94. Barnikow G., Kath V., Conrad H. // *J. Pract. Chem.* — 1966. — Bd. 31. — S. 262-268.
95. Брицун В.М., Борисевич А.М., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // *ЖОрХ.* — 2005. — Т. 41, Вып.5. — С. 759-761.
96. Zaleska B., Ciez D., Haas A. // *Synth. Commun.* — 1996. — Vol. 26. — P. 4165-4173.
97. Ried W., Beck B.M. // *Lieb. Ann.* — 1964. — Bd. 673. — S. 128-132.
98. Metzger J.V. *Thiazole and its derivatives. Part I.* New-York-Chichester-Brisbane: J.Wiley & Sons, 1979. — P. 209-270.
99. А.С. 170508 (1963) СССР // *Б.И.* — 1965. — №9. — С. 24.
100. Zankowska-Jasinska W., Eilmes J. // *Rocz. Chem.* — 1973. — Vol. 47. — P. 2235-2246.
101. Zaleska B. // *Monatsh. Chem.* — 1986. — Vol. 117. — P. 671-678.
102. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // *Изв. Акад. наук. Сер. Хим.* — 2005. — 3. — С. 759-760.
103. Walter W., Saha C.R. // *Phosph., Sulf.* — 1985. — Vol. 25, №1. — P. 63-77.
104. Цицика М.М., Хрипак С.М., Смолянка И.В. // *ХГС.* — 1974. — №6. — С. 851-853.
105. Zavisza T., Wagner E. // *Polish. J. Chem.* — 1985. — Vol. 59, №2 — P. 149-153.
106. Хрипак С.М. Циклизация N-ациламидов α, β -непредельных кислот и АМа-галоидзамещенных кислот: Дис. ... канд. хим. наук. — Ужгород, 1967. — С. 151.
107. Борисевич А.Н., Пелькис П.С. // *ХГС.* — 1971. — №7. — С. 1001-1002.
108. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // *ЖОрХ.* — 2005. — Т. 41, Вып. 2. — С. 292-296.
109. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Боднар В.Н., Лозинский М.О. // *Укр. хим. журн.* — 2002. — Т. 68, №11. — С. 52-55.
110. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Кудряцев А.А., Лозинский М.О. // *ЖОрХ.* — 2004. — Т. 40, Вып. 7. — С. 260-265.
111. Poscar D., Rossi L.M. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1975. — Vol. 12, №1 — P. 401-403.
112. *Pat. DDR 244134 (1987).* *РЖХ.* — 1987. — 19069П.
113. Борисевич А.Н., Романенко Е.А., Лозинский М.О., Самойленко Л.С. // *Укр. хим. журн.* — 1986. — Т. 52, №6. — С. 641-647.
114. Самойленко Л.С., Филоненко Л.П., Борисевич А.Н., Лозинский М.О. // *Укр. хим. журн.* — 1991. — Т. 57, №4. — С. 409-414.
115. Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Родионов А.П., Лозинский М.О. // *Укр. хим. журн.* — 1990. — Т. 56, №9. — С. 971-975.
116. Zaleska B., Ciez D., Winnik W. // *Pharmazie.* — 1995. — Vol. 50. — P. 537-540.
117. Zaleska B., Ciez D., Groshovski J., Serda P. // *Lieb. Ann.* — 1996. — Vol. 2. — P. 211-215.

Надійшла до редакції 10.01.2006 р.