

УДК 547.551.42 + 547.853

В.Н. Брицун, М.О. Лозинский

**РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЙ  
N-АРИЛ-3-ОКСОБУТАНТИОАМИДОВ С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ 1,3-ДИНУКЛЕОФИЛАМИ**

Установлены закономерности циклоконденсаций N-арил-3-оксобутантиоамидов с азотсодержащими ациклическими и гетероциклическими 1,3-динуклеофилами, протекающих с образованием производных пиримидин-4-тиона и 4-(ариламино)пиримидина. Выяснено, что соотношение продуктов реакции зависит, в первую очередь, от природы динуклеофила, а также от природы заместителей в фенильных кольцах исходного тиоамида и наличия протондонорного растворителя.

Тиоамиды, содержащие  $\alpha$ -метиленовую группу, являются весьма привлекательными реагентами для синтеза различных азот- и серусодержащих гетероциклов. О повышенном внимании исследователей к химии данных соединений свидетельствует недавнее появление обзорных статей [1—3], посвященных гетероциклизациям [1], методам синтеза, особенностям структуры и таутомерным превращениям замещенных тиоацетамидов [2, 3].

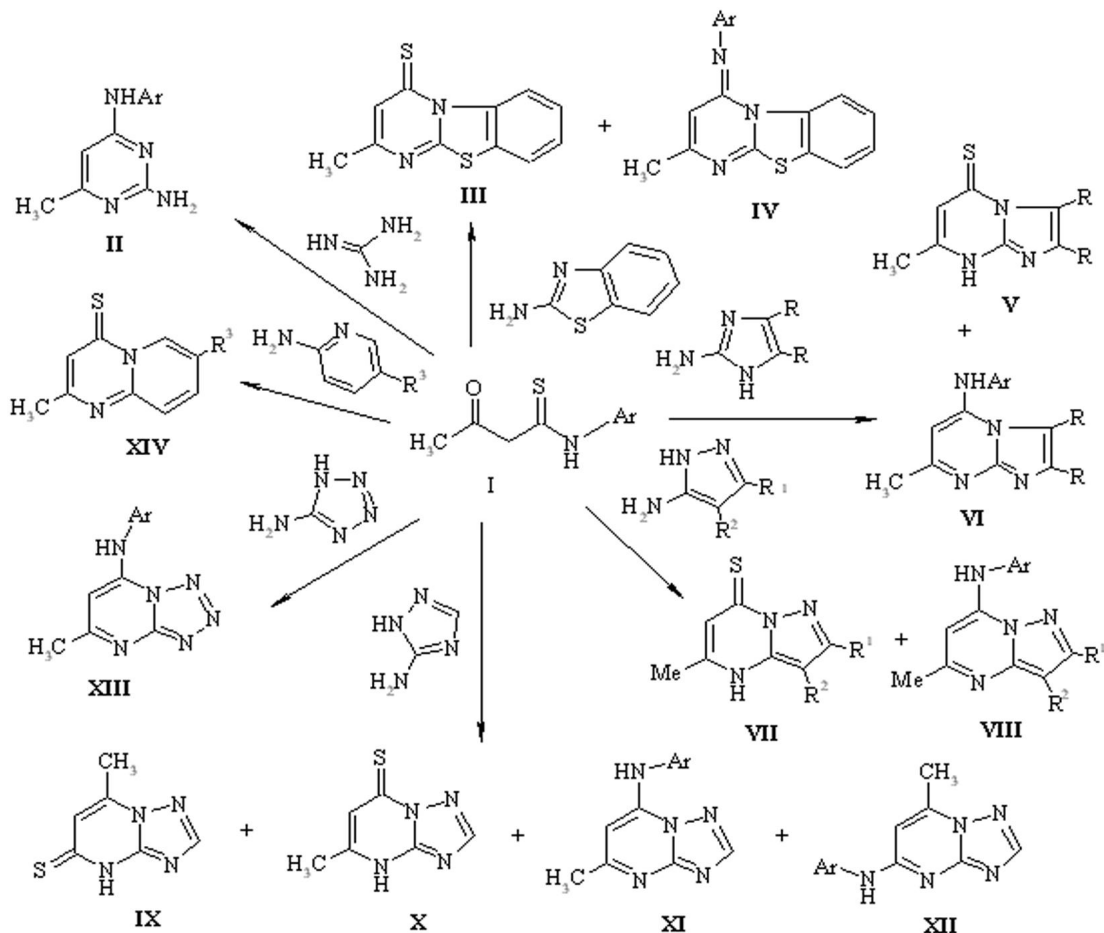
В цикле работ [4—11] нами было показано, что N-арил-3-оксобутантиоамиды циклоконденсируются с такими азотсодержащими 1,3-динуклеофилами, как 3-амино-5-R-1,2,4-триазолы [4, 5], 2-амино-5-R-пиридины [6], 2-аминотиазолы [7], 5-аминотетразол [8], 2-амино-4-R-5-R-имидазолы [9], 3-амино-4-R-5-R-пиразолы [10] и карбонат гуанидина [11] с образованием производных пиримидин-4-тиона (III), (V), (VII), (IX), (X), (XIV) и 4-(ариламино)пиримидина (II), (IV), (VI), (VIII), (XI), (XII), (XIII). В некоторых случаях [5, 9, 10] было выяснено, что направление указанных реакций зависит от таких факторов, как природа заместителя в исходных бутантиоамидах и кислотность среды. Вместе с тем не было ясно, являются ли эти закономерности общими для всех указанных конденсаций N-арил-3-оксобутантиоамидов или они имеют частный характер.

Поэтому целью данной работы является систематизация и обобщение полученных нами ранее результатов [4—11], а именно — нахождение факторов, влияющих на региоселективность процессов, и, в перспективе — прогнозирование селективности таких реакций. Следует отметить, что ранее [8] мы провели анализ работ [4, 6, 7, 11],

но эти данные требуют коррекции и дополнения ввиду появления новой информации [5, 9, 10] (схема далее).

Обобщение региоселективности указанных циклоконденсаций представляется достаточно актуальной тематикой: исходные 2-аминоазолы (азины) являются несимметричными динуклеофилами, а N-арил-3-оксобутантиоамиды содержат три реакционных центра (карбонильную группу, S- и N-атомы тиокарбонильной группы), вследствие чего продуктами реакций могут быть до четырех (в случае 3-амино-5-R-1,2,4-триазолов — до восьми) соединений.

Рассмотрение региоселективности циклоконденсаций N-арил-3-оксобутантиоамидов с 2-аминоазолами (азинами) показывает, что во всех случаях (за исключением 3-амино-5-R-1,2,4-триазолов) закрытие цикла является результатом атаки экзоциклической и эндоциклической аминогрупп реагента, соответственно, по карбонильной и тиокарбонильной группам субстрата. Структура выделенных промежуточных продуктов [11] свидетельствует о том, что интермедиатами реакций, вероятно, в большинстве случаев являются аминоксантиоамиды (XV). Следовательно, из двух реакционных центров N-арил-3-оксобутантиоамидов — карбонильной и тиокарбонильной групп — первая проявляет более высокую реакционную способность по отношению к таким нуклеофилам, как амины. Вместе с тем наличие сильного электроакцепторного заместителя (нитрогруппы) в фенильном кольце N-арил-3-оксобутантиоамидов способствует атаке их тиоамидного C-атома экзоциклической аминогруппой 3-амино-5-R-1,2,4-триазолов. Этот факт означает, что в 3-амино-5-R-



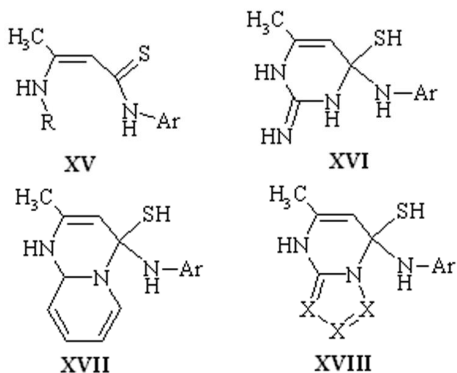
Ar = Ph, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

1,2,4-триазолах (в отличие от других 2-аминогетероциклов) нуклеофильности экзоциклической и эндоциклической аминогруппы близки. Впрочем, применение N-(4-нитрофенил)-3-оксобутантиоамида для указанных конденсаций ограничено лишь двумя примерами [5, 10], что объясняется антагонистическими свойствами нитросоедине-

ний (окислителей) и аминогетероциклов (восстановителей).

В работах [5, 9, 10] было установлено, что направление реакций N-арил-3-оксобутантиоамидов с пятичленными π-донорными 2-аминогетероциклами (3-амино-5-R-1,2,4-триазолами, 2-амино-4-R-5-R-тиазолами, 2-амино-4-R-5-R-имидазолами, 3-амино-4-R<sup>2</sup>-5-R<sup>1</sup>-пиразолами) зависит от таких факторов, как природа арильных заместителей в исходных тиоамидах и наличие протондонорного растворителя. Продуктами указанных превращений являются бициклические производные пиримидин-4-тиона (III, V, VII, IX, X) и 4-ариламинопиримидина (IV, VI, VIII, XI, XII).

В то же время циклоконденсации N-арил-3-оксобутантиоамидов с шестичленными π-дефицитными гетероциклами — 2-амино-5-R-пиридинами — во всех случаях осуществляются региоспецифически с образованием лишь 2,3-аннелирован-



**Влияние природы 1,3-динуклеофилов, природы арильных заместителей N-арил-3-оксобутантиоамидов I и кислотности среды на региоселективность циклоконденсаций**

Опыт	1,3-Динуклеофил	$pK_a^a$	$\sigma^b$	Соотношение произв. пиримидин-4-тиона : произв. 4-ариламинопиримидина, %	
				с AcOH	без растворителя
1 а	Гуанидин	13.71	-0.27	—	0 : 22
б	-//-	-//-	0.00	—	0 : 28
в	-//-	-//-	0.43	—	0 : 40
2	2-Аминопиридин (пиридин)	6.86 (5.23)	0.00	65 : 0	47 : 0
3	2-Аминопиримидин (пиримидин)	3.54 (1.3)	0.00	—	—
4	2-Аминоимидазол (имидазол)	8.35 (6.99)	0.00	42 : 0	—
5 а	2-Аминобензимидазол (бензимидазол)	7.39 (5.56)	-0.27	31 : 10	0 : 49
б	-//-	-//-	0.00	20 : 28 <sup>в,г</sup>	28 : 26 <sup>г</sup>
в	-//-	-//-	0.43	10 : 38	27 : 20
6 а	3-Амино-1,2,4-триазол (1,2,4-триазол)	4.17 (2.55)	-0.27	71 : 0	0 : 50
б	-//-	-//-	0.00	50 : 18	0 : 62
в	-//-	-//-	0.78	0 : 60	5 : 64
7	2-Аминотриазол (триазол)	5.39 (2.53)	0.00	30 : 35	—
8 а	2-Аминобензотриазол (бензотриазол)	4.51 (1.2)	-0.27	34 : 32	0 : 48
б	-//-	-//-	0.00	16 : 62	0 : 59
б	-//-	-//-	0.43	0 : 59	0 : 55
9	3-Амино-5-метилпиразол (5-метилпиразол)	>4.11 (>2.53)	0.00	66 : 0	0 : 62
10 а	3-Амино-4-цианопиразол (4-цианопиразол)	<4.11 (<2.53)	-0.27	0 : 49	0 : 47
б	-//-	-//-	0.00	0 : 61	0 : 59
в	-//-	-//-	0.43	—	0 : 58
11	5-Аминотетразол (тетразол)	1.82 (-2.68)	0.00	—	0 : 56

<sup>а</sup> По данным [13—15]; <sup>б</sup> Константы Гаммета [16] для *m*- и *n*-замещенных соединений I; <sup>в</sup> в EtCOOH; <sup>г</sup> при 130—135 °С, во всех остальных случаях при 105—110 °С.

ных производных пиримидин-4-тиона (XIV) [6].

Реакции N-арил-3-оксобутантиоамидов с ациклическим 1,3-динуклеофилом — карбонатом гуанидина — протекают неселективно, в результате чего продуктами реакции являются как ациклические соединения, так и замещенные 4-(ариламино)пиримидины (II) [11].

Для обобщения полученных данных и поиска закономерностей нами была составлена таблица, в которой приведена зависимость соотношения (производное пиримидинтиона)/(производное ариламинопиримидина) от природы исходных 1,3-динуклеофилов, природы арильных заместителей тиоамидов (I) и кислотности среды.

Из таблицы следует, что  $pK_a$  исходных 1,3-динуклеофилов не влияет на региоселективность процесса. Фактически значение основности ( $pK_a$ )

1,3-динуклеофилов является лишь фактором, который лимитирует возможность образования промежуточного аминокентиоамида (XV). Каждая группа 1,3-динуклеофилов характеризуется своим минимальным параметром  $pK_a$ , позволяющим протекание реакции. Вероятно, именно природа 1,3-динуклеофила является важнейшим фактором, который в конечном итоге обуславливает величину разрыва связей C–S и C–N в интермедиатах (XVI—XVIII), тем более что энергии образования этих связей, как известно из усредненных теоретических расчетов [12], достаточно близки (соответственно 272 и 285 кДж/моль).

Высокоосновные реагенты (гуанидин) в кислой среде вследствие протонирования не вступают в циклоконденсацию с бутантиоамидами (I), а слабоосновные (2-аминопиримидины) не реагируют

с соединениями (I) ни в уксусной (пропионовой) кислоте, ни при сплавлении.

Такой слабоосновный реагент, как 5-аминотетразол, не реагирует с 3-оксо-N-фенилбутантиоамидом ни в уксусной кислоте при 105—115 °С, ни в кипящем этаноле. Тем не менее при сплавлении указанных соединений реакция происходит быстро, региоспецифически и с удовлетворительным выходом. Вероятно, возможность удаления воды из реакционной среды является фактором, который способствует протеканию этой реакции.

Величина  $pK_a$  1,3-динуклеофила определяет возможность его протонирования в кислой среде. Вероятно, протонированию может подвергаться не только исходный динуклеофил, но и интермедиат реакции, а также ее продукты. Поэтому в таблице приведены значения  $pK_a$  не только для 2-аминоазолов (2-аминоазинов), но и для соответствующих азолов(азинов), фрагмент которых входит в структуру интермедиата XV. Однако симбатности между  $pK_a$  азолов(азинов) и выходами/региоселективностью реакций не наблюдается. Следует также отметить, что при использовании как протонодонорного растворителя трифторуксусной кислоты ( $pK_a$  0.23 [16]) реакции между N-арил-3-оксобутантиоамидами и 2-аминоазолами(азинами) не наблюдалось, по всей видимости, вследствие протонирования последних.

Из таблицы следует, что при проведении циклоконденсаций 3-оксо-N-фенилбутантиоамида с 1,3-динуклеофилами без протонодонорного растворителя реакция в большинстве случаев реализуется региоспецифически, с образованием производных 4-(ариламино)пиримидина (опыты 1 б, 6 б, 8 б, 9, 10 б, 11). Лишь в опыте 5 б реакция является неселективной.

При протекании реакций с 3-оксо-N-фенилбутантиоамидом в протонодонорном растворителе (AcOH, EtCOOH) наблюдается другой вариант селективности — единственным продуктом реакции является производное пиримидин-4-тиона (опыты 2, 4, 9) или же смесь производных пиримидин-4-тиона и 4-(ариламино)пиримидина (опыты 5 б, 6 б, 7, 8 б). Только в опыте 10 б единственный выделенный продукт — производное 4-(ариламино)пиримидина.

Важные результаты для понимания схемы протонирования может дать анализ реакций, которые осуществляются и в кислотном растворителе, и без него (опыты 2, 5 а–в, 6 а–в, 8 а–в, 9, 10 а–в). Лишь в опытах 2, 10 а–в региоселективность про-

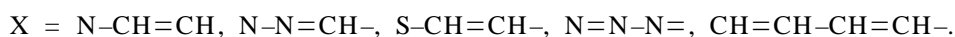
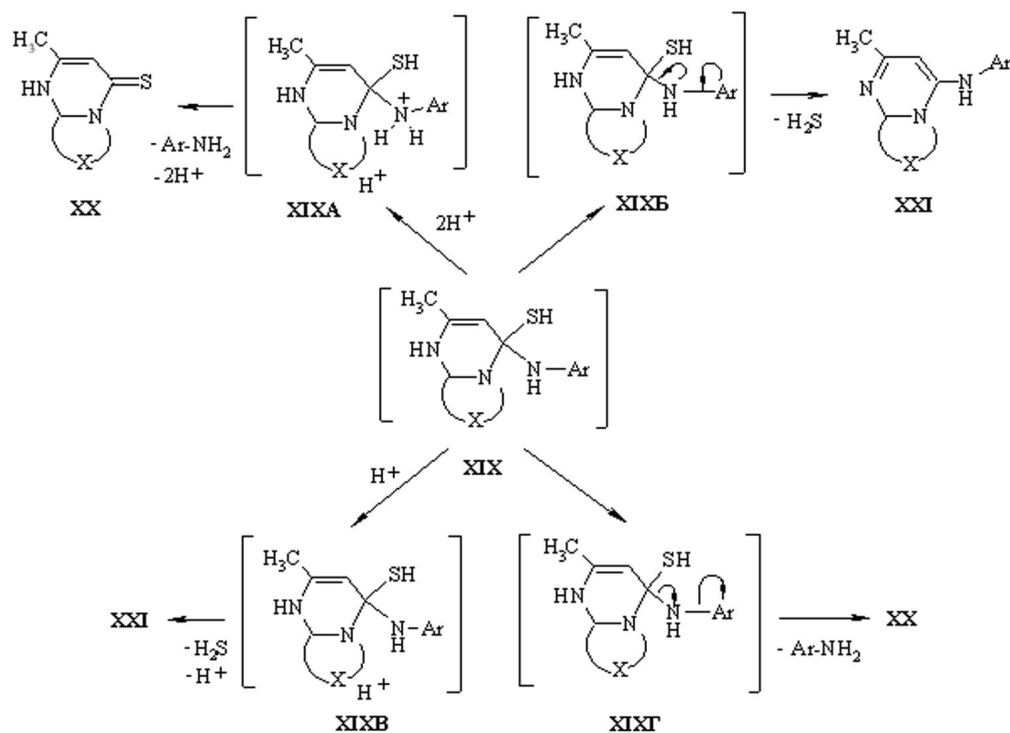
цесса не зависит от наличия (отсутствия) протонодонорного растворителя, тогда как в опытах 5 а–в, 6 а–в, 8 а–в, 9 имеют место закономерности, описанные в двух предыдущих абзацах.

Вместе с влиянием протонодонорного растворителя необходимо рассмотреть и роль природы арильных заместителей, которая, вероятно, связана с протонированием, и также обуславливает направление превращения интермедиатов (XVII, XVIII).

Информация, полученная нами в работах [4—11], а также литературные данные [17] свидетельствуют о том, что реакция, очевидно, реализуется через образование тетраэдрического интермедиата (XIX), который является обобщенным изображением интермедиатов XVII, XVIII. В нем, в зависимости от природы гетероцикла, может протонироваться как экзоциклический N-атом, так и эндоциклические N-атомы гетеросистемы, что должно влиять на стойкость экзоциклических связей C–N и C–S (см. схему далее).

При проведении реакции без протонодонорного растворителя в некоторых случаях наблюдается такая закономерность. Если арильный заместитель имеет электронодонорный характер (интермедиат XIXБ), то он увеличивает электронную плотность экзоциклической связи C–N, упрочняя ее, в результате чего происходит элиминирование сероводорода и образование производного 4-(ариламино)пиримидина (XXI). Если же заместитель — акцептор (интермедиат XIXГ), то он уменьшает электронную плотность связи C–N, способствуя ее разрыву, отщеплению ариламина и образованию производного пиримидин-4-тиона (XX). Следует заметить, что при проведении реакции без протонодонорного растворителя направление разложения интермедиата XIX зависит в первую очередь от природы гетероцикла, и найденная закономерность справедлива только для 2-аминобензимидазола и 3-амино-1,2,4-триазола (опыты 5 а–в, 6 а–в).

При проведении реакции в протонодонорном растворителе влияние природы заместителя меняется в другую сторону. Если заместитель в фенильном кольце электронодонорный, то возможно протонирование экзоциклического и эндоциклического N-атомов (интермедиат XIXА), что облегчает элиминирование ариламина, в результате чего продуктом реакции является тион (XX). В случае электроноакцепторного заместителя отщепление сероводорода, вероятно, происходит через



интермедиат XIXB, в котором осуществляется протонирование только эндоциклического N-атома. Возможно, в какой-то мере образование производных 4-(ариламино)пиримидина (XXI) объясняется протонированием промежуточного продукта (XIXB) по S-атому.

Однако следует заметить, что и при проведении реакции в кислой среде направление разложения интермедиата XIX также в первую очередь зависит от природы гетероцикла. Указанная закономерность имеет место для 2-аминобензимидазола, 3-амино-1,2,4-триазола, 2-аминобензотиазола и 3-амино-5-метилпиразола (опыты 5 а–в, 6 а–в, 8 а–в, 9), тогда как для 2-аминопиридина и 3-амино-4-цианопиразола (опыты 2, 10 а–в) циклоконденсации, вне зависимости от кислотности среды и природы арильных заместителей, во всех случаях осуществляются региоспецифически с образованием, соответственно, производных пиримидин-4-тиона (XIV) и 4-(ариламино)пиримидина (VIII).

При рассмотрении циклоконденсаций N-арил-3-оксобутантиоамидов с 1,3-азотсодержащими динуклеофилами с позиций термодинамики необходимо иметь в виду, что связь C–N все-таки устойчивее, чем связь C–S (энергии образования, соот-

ветственно, 285 и 272 кДж/моль, разница составляет 13 кДж/моль [12]). В соответствии с этой информацией, в отсутствие протонодонорного растворителя в большинстве случаев наблюдается разложение интермедиата XIX, которое сопровождается разрывом менее прочной связи C–S и образованием производного 4-(ариламино)пиримидина. В то же время при прохождении реакции в кислой среде ее хемоселективность обычно меняется — доминирует разложение интермедиата XIX с разрывом связи C–N, в результате чего продуктами реакции являются преимущественно производные пиримидин-4-тиона. Для того чтобы понять причину разной хемоселективности при проведении реакции в протонодонорном растворителе и без него, необходимо принять во внимание тот факт, что исходные реагенты, интермедиаты, растворитель и продукты реакции характеризуются наличием или кислотных, или основных свойств. Потому при рассмотрении теплового баланса реакции нужно также учитывать теплоту нейтрализации (протонирования), которая составляет до 13.3 кДж/моль [18].

Из данных таблицы видно, что процессы нейтрализации действительно способствуют протеканию в кислой среде циклоконденсаций, кото-

рые сопровождаются образованием оснований (ариламинов) и производных пиримидин-4-тиона. Чем выше основность ариламина ( $pK_a$  4-нитроанилина 1.02, анилина 4.58, 4-анизида 5.29 [16]), тем легче он элиминируется.

Таким образом, циклоконденсации N-арил-3-оксобутантиоамидов с азотсодержащими 1,3-динуклеофилами протекают с образованием производных пиримидин-4-тиона и 4-(ариламино)-пиримидина, соотношение которых зависит в первую очередь от природы динуклеофила, а также от природы заместителей в фенильных кольцах исходного тиамида и наличия протондонорного растворителя. В большинстве случаев закрытие цикла является результатом атаки экзоциклической и эндоциклической аминогрупп реагента, соответственно, по карбонильной и тиокарбонильной группам N-арил-3-оксобутантиоамида.

**РЕЗЮМЕ.** Встановлено закономірності циклоконденсацій N-арил-3-оксобутантиоамідів з азотовмісними ациклічними та гетероциклічними 1,3-динуклеофілами, які перебігають з утворенням похідних пиримидин-4-тіону та 4-(ариламино)пиримидину. Виявлено, що співвідношення продуктів реакції залежить, в першу чергу, від природи динуклеофілу, а також від природи замісників у фенільних кільцях вихідного тіоаміду та наявності протондонорного розчинника.

**SUMMARY.** The regularities of cyclocondensations of N-aryl-3-oxobutanthioamides with nitrogencontaining 1,3-dinucleophiles are established. The products of interactions are derivatives of 4-(arylimino)pyrimidines and pyrimidin-4-thiones. The ratio of them depends on the nature of 1,3-dinucleophiles, acidity of medium and na-

ture of substituents in the phenyl ring of the initial thioamides.

1. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // Химия гетероцикл. соединений. -2008. -№ 12. -С. 1763—1800.
2. Борисевич А.Н., Брицун В.Н., Лозинский М.О. // Журн. орган. и фарм. химии. -2006. -4, № 3. -С. 3—18.
3. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Борисевич А.Н., Лозинский М.О. // Укр. хим. журн. -2008. -74, № 9. -С. 3—21.
4. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С. и др. // Журн. орган. химии. -2006. -42. -С. 1529—1534.
5. Брицун В.Н. // Там же. -2008. -44. -С. 1550—1554.
6. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Пирожженко В.В., Лозинский М.О. // Там же. -2007. -43. -С. 283—287.
7. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // Там же. -2007. -43. -С. 99—103.
8. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Лозинский М.О. // Там же. -2007. -43. -С. 1552—1555.
9. Майборода Е.И., Брицун В.Н. // Там же. -2008. -44. -С. 1213—1216.
10. Брицун В.Н. // Химия гетероцикл. соединений. -2008. -№ 10. -С. 1550—1554.
11. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Лозинский М.О. // Журн. орган. химии. -2007. -43. -С. 908—912.
12. Гауптман З., Грефе Ю., Ремане Х. Органическая химия. -М.: Химия, 1979.
13. Catalan J., Abboud J.L., Elguero J. // Adv. Heterocycl. Chem. -1987. -41. -P. 248—297.
14. Albert A., Goldacre R., Phillips J. // J. Chem. Soc. -1948. -2. -P. 2240—2248.
15. Schofield K., Grimmet M.R., Keene B.R. Heteroaromatic Nitrogen Compounds – The Azoles. -London: Cambridge University Press, 1976.
16. Справочник химика. -М.:Л.: Химия, 1964. -Т.3.
17. Марч Дж. Органическая химия. -М.: Мир, 1987. -Т. 2.
18. Карпетьянц М.Х. Введение в теорию химических процессов. -М.: Высш. шк., 1981.

Институт органической химии НАН Украины, Киев

Поступила 18.03.2009

УДК 547.221 + 547.26'

**В.Е. Пашинник, В.Н. Козел, Ю.Г. Шермолович**

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРИЛ- И БЕНЗТИАЗОЛИЛ-2-ТРИФТОРСУЛЬФУРАНОВ С N-ТРИМЕТИЛСИЛИЛИЗОЦИАНАТОМ**

Установлено, что взаимодействие арилтрифторсульфуратов с N-триметилсилилизоцианатом приводит к образованию фторангидридов (N-фторформил)арилиминосульфиновых кислот. Показано, что последние легко взаимодействуют с *para*-хлорбензамидином с образованием новых представителей малоизученной гетероциклической системы — 5-(4-хлорфенил)-1-фенил- и 1-(4-нитрофенил)-4*H*-1λ<sup>4</sup>-[1,2,4,6]-тиатриазин-3-онов.

© В.Е. Пашинник, В.Н. Козел, Ю.Г. Шермолович, 2009