

Редколегія журналу продовжує публікацію статей відомих учених і спеціалістів про тенденції та перспективи розвитку пріоритетних розділів сучасної хімії. Приведений огляд відомого вченого-органіка академіка НАН України М.О. Лозинського із співробітниками присвячений хімії широкого класу тіоамідів різних типів, у тому числі з активною метиленою групою. Це є першою спробою узагальнити шляхи синтетичного застосування сполук вказаного типу для одержання азот- і сірковмісних 5-,6-,7-членних гетероциклів, вивчити їх реакції циклізації та рециклізації з метою одержання потенціально біологічно активних сполук для медицини і ветеринарії.

УДК 547.298.4 + 547.789 + 547.825

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

ТІО- ТА ДИТІОАМІДИ МАЛОНОВОЇ КИСЛОТИ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА І ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ

Систематизовано і проаналізовано методи синтезу, конформації, гетероциклізації та рециклізації тіо- і дитіоамідів малонОВОЇ кислоти. Наведено також інформацію про біологічну дію гетероциклів, отриманих з цих тіоамідів.

Поява протягом останнього десятиріччя ряду оглядових статей [1—9], присвячених хімії тіоамідів, свідчить про динамічний розвиток цього напрямку органічної хімії. Тіоаміди привертають особливу увагу дослідників як цінні вихідні реагенти для подальших перетворень, зокрема, синтезу різноманітних сірко- та азотовмісних гетероциклів. Величезне практичне значення останніх загальновідоме — вони знайшли застосування як лікарські засоби, пестициди, барвники, консерванти і т.п.

Перспективними реагентами для отримання гетероциклів є тіоаміди з активною метиленою групою. Ці поліфункціональні сполуки можуть бути представлені формулою $R^3-CH_2CS-NR^1R^2$ (де R^3 — акцепторне угруповання, наприклад NO_2 , CN , $AlkCO$, $ArCO$, $(AlkO)_2PO$, $AlkSO_2$, $ArSO_2$). Наявність ще одного реакційного центру — метиленої групи — дозволяє використовувати тіоаміди як $N-C-C$ та $S-C-C$ синтез-блоки. Особливістю вказаних тіоамідів є здатність циклоконденсуватися як з динуклеофільними, так і діелектрофільними реагентами. Ці властивості тіоамідів з активною метиленою групою суттєво збільшують їх синтетичні можливості і розширюють коло доступних гетеросистем.

Аналіз публікацій свідчить, що зазвичай як тіоаміди з активною метиленою групою застосовуються малон(ди)тіоаміди, 2-ціантіоацетаміди і 3-оксо-3- R^1-N-R^2 -пропантіоаміди ($R^1, R^2 = Alk, Ar$). Циклоконденсації двох останніх груп тіоамідів ретельно проаналізовані в оглядах [2—11]. Проте, незважаючи на значну кількість публікацій, в літературі до цих пір не систематизовано способи отримання та подальші гетероциклізації таких доступних і широко вживаних в органічному синтезі реагентів, як тіо- та дитіомалонаміди. Особливістю цих субстратів є те, що вони також можуть застосовуватись як $N-C-C-N$, $S-C-C-S$ та $N-C-C-C-S$ синтез-блоки. В той же час $O(S)$ -естери тіон- і дитіонмалонОВОЇ кислот, на відміну від тіоамідів, характеризуються нестійкістю та важкодоступністю [12], тому їх придатність для вирішення вищевказаних цілей обмежена роботами [13—21].

Саме тому метою цього огляду стала систематизація та висвітлення методів синтезу, конформації, циклоконденсації і рециклізації тіо- та дитіомалонамідів.

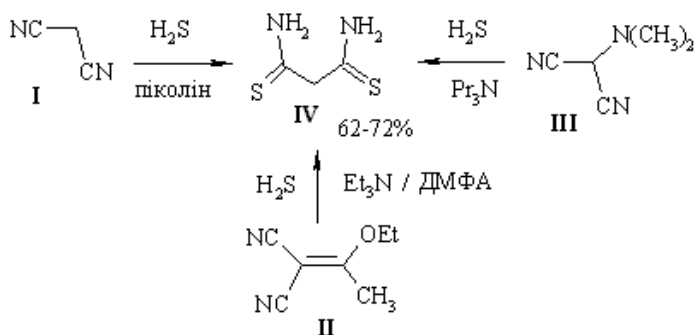
Методи синтезу

Описані способи отримання вказаних тіоамідів можна розділити на сім груп: сульфогідрован-

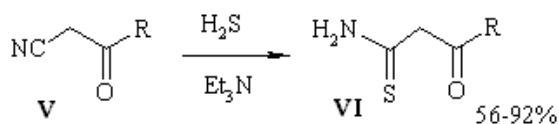
© М.О. Лозинський, В.М. Брицун, А.М. Єсипенко, А.М. Борисевич, 2008

ня нітрилів [22—30], тіокарбамоїлювання ізотіоціанатами сполук з активною метиленовою групою [31—39], амінування естерів тіо-, дитіо- і тетраціаномалонових кислот [19—21, 40, 41], тіонування малондіамідів і 2-ціанацетамідів [42, 43], реакція (діалкокси)дитіофосфорних кислот з нітрилами [44—46], взаємодія N-арил-S-метилдитіокарбаматів з триацилметанами [47] і розщеплення 2,4-біс-[арилкарбомойл-{(1'-ариліміно-1'-арил)метиліден}метиліден]-1,3-дитістанів [48]. Препаративну цінність мають перші три методи.

Сульфогідркування нітрилів. Загальним методом синтезу малонтіоамідів з первинною тіоамідною групою є сульфогідркування нітрилів, яке перебігає із задовільними швидкістю та виходами в присутності основи (піколін [22], N,N-діетиламіноетанолу [22], трипропіламіну [23, 24], триетиламіну [25—27], діетиламіну [28]) в діапазоні температур -10 ± 0 °C. Цей спосіб почав застосовуватися в практиці органічного синтезу з середини XX століття [22, 28].



За цим методом було отримано як малондітіоамід (IV) [22—25], так і похідні малонтіоаміду (VI) [26—28]. В першому випадку як вихідні сполуки використовували малондинітрил (I) [22], 2-(N,N-диметиламіно)малондинітрил (III) [23, 24], 2-(1-етоксиетиліден)малондинітрил (II) [25], в другому — аміди та естери 2-ціаноцтової кислоти (V) [26—28]:



R = CH₃O, CH₃NH, EtNH, PrNH, (CH₃)₂CHNH, n-BuNH, (CH₃)₂CH-CH₂NH, CH₂=CH-CH₂NH, n-C₆H₁₃NH, PhCH₂NH, NH(CH₂)₂N(CH₂)₄O, PhNH, 4-CH₃OC₆H₄NH, 4-ClC₆H₄NH, 2-ClC₆H₄NH, 2,4-Cl₂C₆H₃NH, 3-CF₃C₆H₄N, (2-фурфурил)метиленаміно.

Можливий перебіг реакції і без основних добавок, у присутності йонообмінної смоли Dowex 1X8 [29]. Проте внаслідок невисокого виходу малондітіоаміду (30 %) цей метод виявився неперспективним.

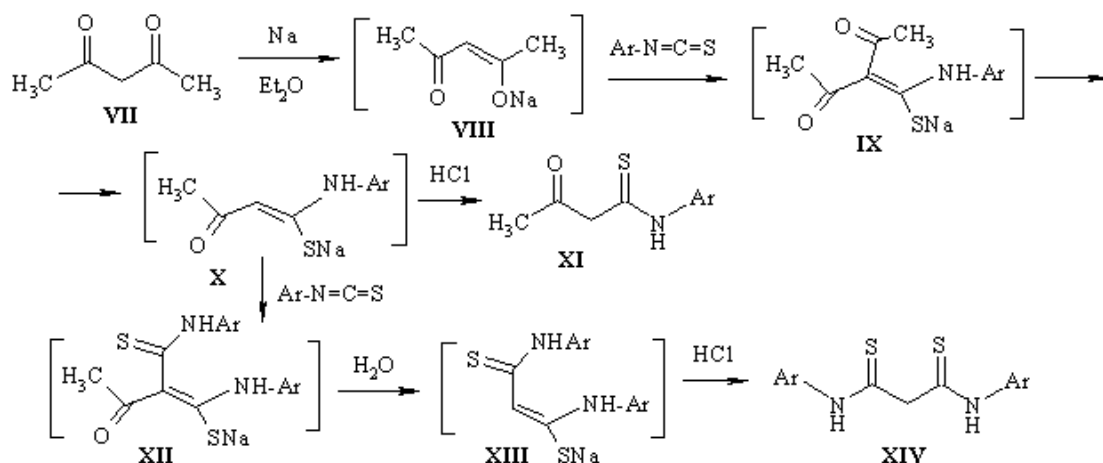
У роботі [30] взаємодія 2-ціанацетаміду з сірководнем проводилась у відсутності каталізаторів основного характеру, але при підвищеному тиску і температурі 110 °C. Вихід малонтіоаміду авторами не вказаний.

Тіокарбамоїлювання ізотіоціанатами сполук, які містять активну метиленову групу. Для синтезу тіо- і дитіомалонамідів із вторинною тіоамідною групою використовують метод тіокарбамоїлювання ізотіоціанатами натрієвих (калієвих) солей сполук, які містять активну метиленову групу [31—39]. До таких сполук відносяться β-дикетони [31—33], аміди та естери ацетилоцтової [33, 39], бензоїлоцтової [39], малонові [34] і 2-ціаноцтової кислот [35, 36, 39], N-арил-3-оксобутантіоаміди [36—38]. Значний внесок в дослідження цієї групи реакцій зробили П.С. Пелькіс із співробітниками [31, 34—37] та G. Varnikow із співробітниками [32, 33, 38].

У залежності від будови вихідних реагентів і стадійності реакцій цим методом можуть бути синтезовані як симетричні [31, 32], так і несиметричні малондітіоаміди [35, 37, 38] та похідні малонтіоамідів [33—36, 39].

Першою стадією цієї групи реакцій є синтез натрієвих похідних β-дикарбонільних (β-тіоксокарбонільних) сполук, які отримують взаємодією з металічним натрієм у безводному етері [31, 33—37] або етанолі [32, 38]. Наступними стадіями є тіокарбамоїлювання утвореної солі ізотіоціанатами, підкислення реакційного розчину і виділення цільових продуктів.

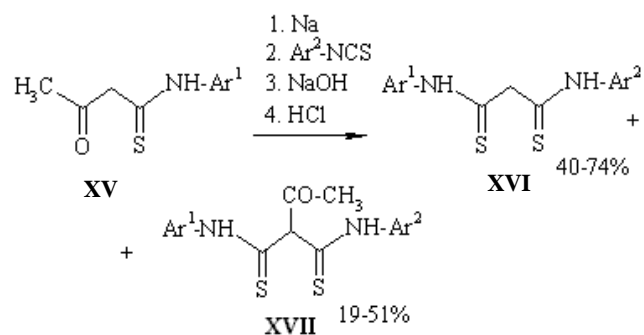
У роботах [31, 32, 33, 36] з використанням такої послідовності реакцій було розроблено препаративну методику синтезу симетричних малондітіоамідів з ацетилацетону (VII) і арилізотіоціанатів у сухому діетиловому етері [31, 36] або безводному етанолі [32, 33]. Вихід малондітіоамідів (XIV) становить 47—94 %. Формально реакцію здійснюють як двостадійний процес, що є досить зручним з точки зору технологічності. Тому цей метод синтезу симетричних малондітіоамідів використовується частіше за інші. Слід зауважити, що при проведенні реакції в етанолі з реакційного розчину вдалось виділити проміжні продукти — N-арил-3-оксобутантіоаміди (XI) [33], подальше тіокарбамоїлювання яких застосовується для синтезу несиметричних малондітіоамідів.



Ar = Ph, 4-CH₃OC₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄, 4-EtOC₆H₄, 3-CH₃C₆H₄, 2-CH₃C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-H₂NSO₂C₆H₄.

Приєднання арилізотіоціанатів до натрієвих солей N-арил-3-оксобутантіоамідів (XV) в сухому тетрагідрофурані приводить до несиметричних N,N'-діарилмалондитіоамідів (XVI) і 2-ацетил-N,N'-діарилмалондитіоамідів (XVII) [37]. Продукти XVI і XVII легко розділяються при дії водного розчину лугу, оскільки сполуки XVI, на відміну від XVII, добре в ньому розчинні. Співвідношення продуктів XVI і XVII залежить від природи замісника в ароматичному ядрі арилізотіоціанату і складає від 2:1 (Ar² = 4-BrC₆H₄) до 1:1.2 (Ar² = 4-NO₂C₆H₄) [37]. При використанні фенілізотіоціанату, 4-аміноссульфонілфенілізотіоціанату та 4-карбоксіфенілізотіоціанату виділити сполуки XVII з реакційної маси не вдається.

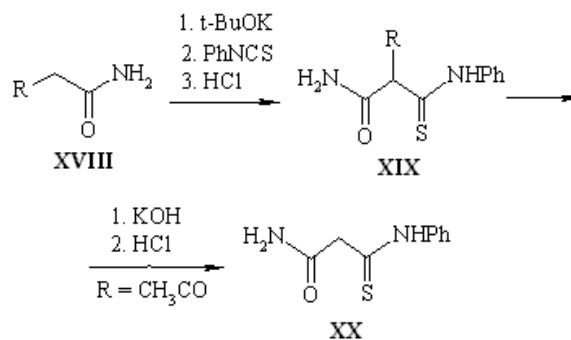
У роботі [38] встановлено, що при конденсації бутантіоамідів XV з арилізотіоціанатами в абсолютному етанолі в присутності етилату натрію утворюються тільки сполуки XVI. Це пов'язано із здатністю етилату натрію відщеплювати ацетильну групу від XVII, яка в умовах реакції перетворюється в етилацетат [38]:



Ar¹ = Ph, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄; Ar² = Ph, 4-BrC₆H₄,

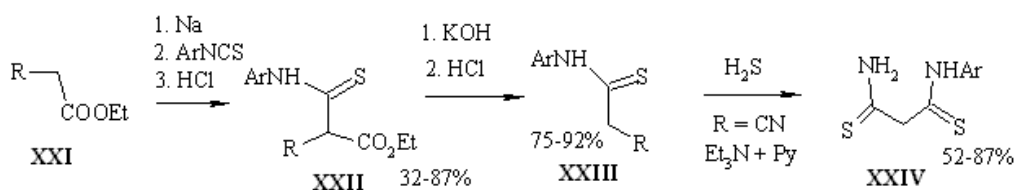
4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-H₂NSO₂C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-HOOC₆H₄, 2-CH₃C₆H₄.

Німецькі дослідники [39] запропонували проводити тіокарбамоїлування амідів XVIII у присутності *трет*-бутилату калію в ТГФ або ДМФА, в результаті чого отримані 2-R-малонтіоаміди (XIX), які при подальшій обробці розчином лугу перетворюються в малонтіоаміди (XX):



R = CN, CONH₂, CO₂Et, COCH₃, C₆H₅.

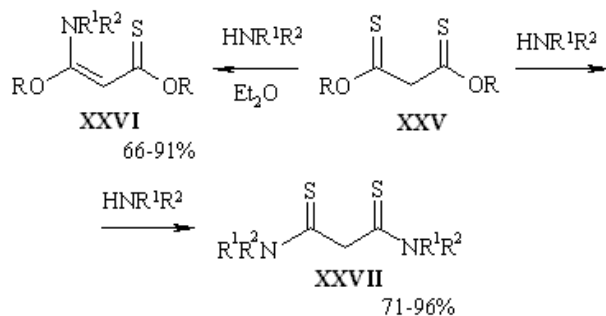
Продуктами приєднання арилізотіоціанатів до натрієвих солей ціаноцетового естеру [35], етил-ацетоацетату [33] та діетилмалонату (XXI) [34] в діетилловому етері є 2-R-малонтіоаміди (XXII). Останні гідролізуються водним лугом до похідних монотіомалонової кислоти (XXIII). Цим способом в роботі [35] був синтезований N-арил-2-ціантіоацетамід (XXIII), сульфогідуванням якого в присутності триетиламіну отримували з препаративними виходами (52—87 %) несиметричні N-арилмалондитіоаміди (XXIV):



R = CN, CO₂Et, CH₃CO, CO₂H; Ar = Ph, 2-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 2-CH₃C₆H₄, 3-CH₃C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-EtOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄.

Амінування естерів тіо-, дитіо- і тетратіо-малонових кислот. Метод придатний для синтезу третинних і вторинних тіо- і дитіомалонамідів. В його основі лежить реакція нуклеофільного заміщення алкокси(алкілтіо)групи аміногрупою в O(S)-естерах (ди)тіонмалонових кислот [19—21, 40, 41]. Напрямок взаємодії з амінами залежить від будови вихідних O(S)-естерів (ди)тіонмалонових кислот, наявності розчинника, нуклеофільності аміну та його надлишку в реакційному розчині. Оскільки можливий неселективний перебіг реакції, то для препаративного використання цього способу необхідне виконання певних умов (дотримання температурного режиму, точного співвідношення компонентів і т.п.).

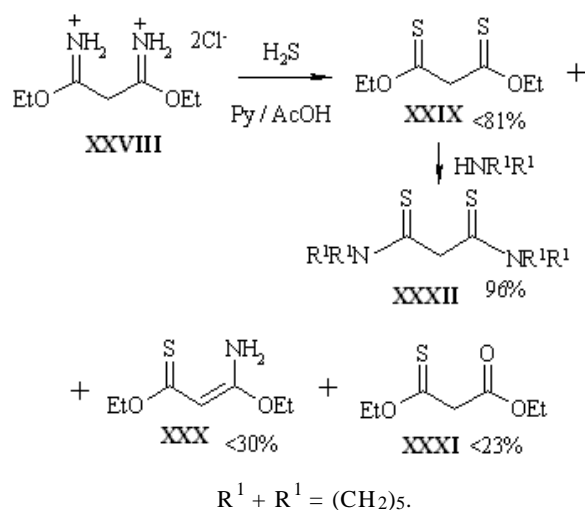
Амінування O-естерів (ди)тіонмалонових кислот (XXV) здійснювали в діетиловому етері [20] або у відсутності розчинника [19, 20, 40, 41]. З'ясовано, що при взаємодії O-естерів дитіонмалонової кислоти XXV з аліфатичними первинними та вторинними амінами в етері утворюються енаміни (XXVI), тоді як при дії надлишку аміну у відсутності розчинника продуктами реакції є малондитіоаміди (XXVII) [20]:



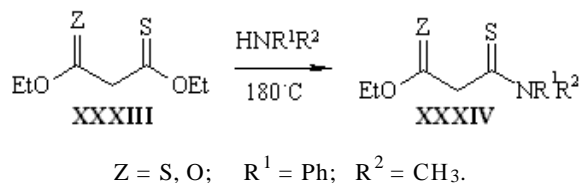
R = CH₃, Et; R¹ = CH₃, C₆H₁₁, PhCH₂; R² = H;
R¹ + R¹ = (CH₂)₄, (CH₂)₅.

При тіолізі дигідрохлориду діетилдіінома- лонату (XXVIII) отримують суміш O,O-діетилді- тіомалонату (XXIX) (домінуючий продукт), ена- міну (XXX) та O,O-діетилтіомалонату (XXXI), співвідношення яких контролюється температур-

ним режимом перебігу процесу [19]. O,O-Діетил- дитіомалонат (XXIX) при дії піперидину з кількі- сьним виходом перетворюється у відповідний ма- лондитіоамід (XXXII). Але відсутність селектив- ності і потреба розділення продуктів сульфогід- рування (XXIX—XXXI) різко зменшують препа- ративну цінність методу.

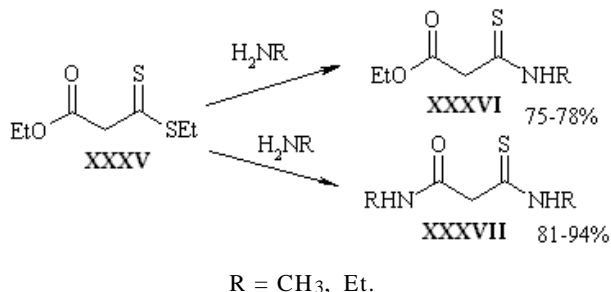


У роботі [40] було показано, що амінування O-естерів (ди)тіонмалонової кислоти (XXXIII) вто- ринним ароматичним аміном — N-метиланіліном — здійснюється в жорстких температурних умо- вах (180 °C):



Порядок заміщення алкоксильної і алкілтіоль- ної груп в O,S-діетилтіонмалонатах (XXXV) вив- чався в роботі [41]. Встановлено, що в першу чер- гу з амінами реагує алкілтіольна група. Це дозво- лило синтезувати з препаративними виходами (75 —78 %) O-етил-N-алкілмалонтіоаміди (XXXVI). При дії надлишку аміну утворюються N,N'-діал-

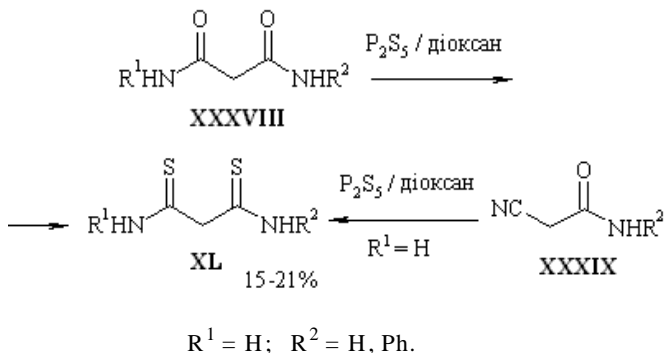
кілмалонтіодіаміди (XXXVII). Методом потенціометричного титрування в ДМФА виміряна кислотність О-етил-N-алкілмалонтіоамідів (XXXVI): для R=CH₃ pK_a = 14.5, для R=C₂H₅ pK_a = 14.2.



При взаємодії тетратіонмалонових естерів CH₂(CS₂Et)₂ з первинними та вторинними аліфатичними амінами утворюються відповідні дитіоаміди, а продуктами реакції з ариламинами (Ar = Ph, 4-ClC₆H₄) є енаміни EtS₂CCH=C(NHAr)SEt [21].

Тіонування малондіамідів і 2-ціанацетамідів.

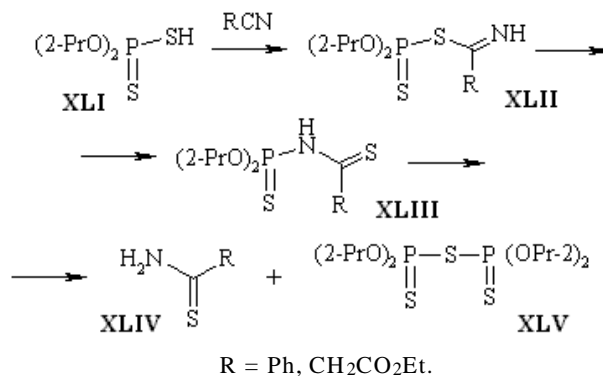
В.А. Бакулєв із співробітниками показали [42, 43], що малондитіоаміди (XL) можна синтезувати тіонуванням малондіамідів (XXXVIII) або 2-ціанацетамідів (XXXIX) сульфідом фосфору (V):



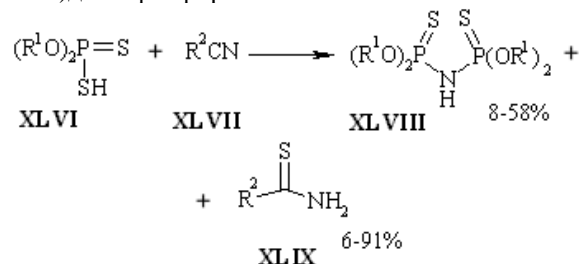
Проте в зв'язку з низькими виходами і відсутністю переваг перед іншими методами цей спосіб не набув розповсюдження.

Реакція (діалкокси)дитіофосфорних кислот з нітрилами. Малонтіоаміди є одними з продуктів реакції (діалкокси)дитіофосфорних кислот з нітрилами [44—46]. Реакцію в усіх випадках здійснювали без розчинника. За даними А.М. Пудовика та співробітників [44] при цьому утворюються тіоаміди (XLIV) та тіопірофосфати (XLV). Автори [44] виділили проміжний продукт перетворення — О,О-діізопропіл-S-(R-імідоїл)дитіофосфат (XLII). Останній зазнає перегрупування в фосфорильований тіоамід (XLIII) з S,N-міграцією тіофосфорильної групи. Сполуки XLII і XLIII, в свою че-

ргу, є тіофосфорильованими агентами і здатні реагувати з другою молекулою дитіокислоти (XLI) з утворенням тіоамідів (XLIV) (вихід до 46 %) і тіопірофосфатів (XLV) (вихід до 50 %):

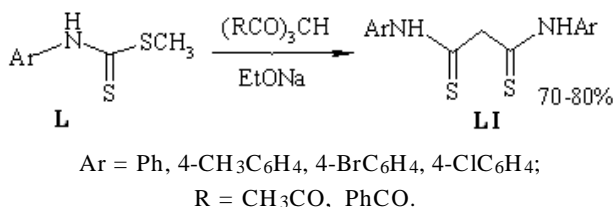


Дещо пізніше [45, 46] при проведенні реакції з цими ж вихідними реагентами був отриманий інший результат. Знайдено, що продуктами трансформації є О,О-діалкілфосфорамідотіоати (XLVIII) і тіоаміди (XLIX), будова яких доведена спектральними засобами. Препаративного значення цей метод не має внаслідок неселективності реакції, низьких виходів тіоамідів (в більшості випадків — менше 30 %) і складності синтезу вихідних (діалкокси)дитіофосфорних кислот:

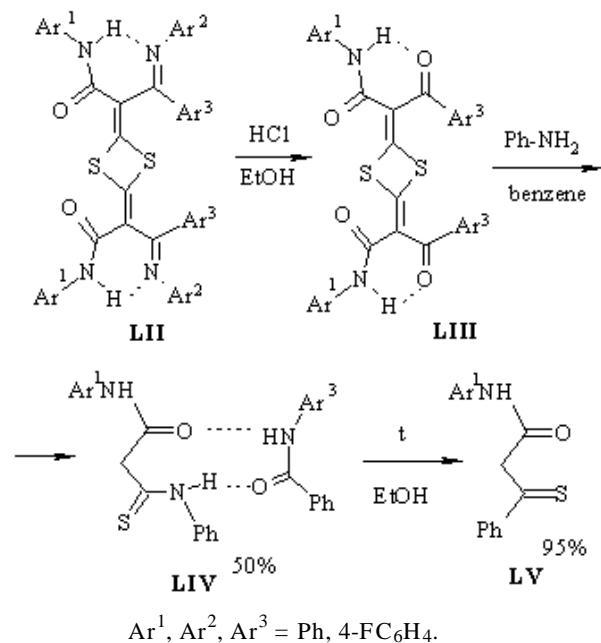


R¹ = CH₃, Et, 2-Pr; R² = Ph, 4-ClC₆H₄, CH₂CO₂CH₃.

Інші методи. Препаративний метод синтезу симетричних дитіоамідів малонової кислоти (LI) був розроблений Р.Г. Дубенко із співробітниками [47]. Він полягає в реакції N-арил-S-метилдитіокарбаматів (L) з триацетилметанами (триацетилметаном, бензоїлдіацетилметаном) в етанолі в присутності етилату натрію:



Несиметричні малонтіоаміди є продуктами двостадійного розщеплення 2,4-*bis*-[арилкарбамоїл-((1'-ариліміно-1'-арил)метиліден)метиліден]-1,3-дитіетану (LII) [48]:



Цей спосіб характеризується важкодоступністю вихідних 1,3-дитіетанів (LII) і відсутністю переваг перед наведеними вище методами.

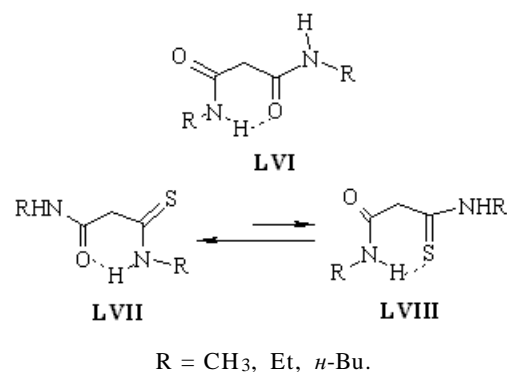
Структурні дослідження

Дослідження структури і конформацій малондітіоамідів та їх комплексів з перехідними металами стало можливим внаслідок використання сучасних фізичних методів встановлення будови органічних сполук — спектроскопії ЯМР ^1H , ІЧ- і Раман-спектроскопії [30, 49—51], а також РСА [30].

Конформаційний аналіз N,N' -діалкіламідів і N,N' -діалкілтіо- та N,N' -діалкілдітіоамідів маленової кислоти проводився лише в роботі [49]. Дослідження конформаційних форм вищевказаних сполук здійснювалось на основі аналізу їх ІЧ-спектрів, зареєстрованих у CCl_4 .

Показано, що N,N' -діалкіламіди маленової кислоти в розчині CCl_4 знаходяться тільки в конформації LVI, яка стабілізована внутрішньомолекулярним водневим зв'язком $\text{NH}\cdots\text{O}$ [49]. N,N' -Діалкілмалондітіоаміди існують в конфігураціях LVII і LVIII, які також характеризуються наявністю внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. Слід зазначити, що конформація LVII є домінуючою, що, ймовірно, пояснюється вищою ос-

новністю кисню в порівнянні з сіркою. N,N' -Діалкілдітіоаміди маленової кислоти в розчині CCl_4 існують і в конформації, стабілізованій внутрішньомолекулярним водневим зв'язком $\text{NH}\cdots\text{S}$, і в розімкнутій формі з неасоційованими групами NH . В цілому зроблено висновок, що внутрішньомолекулярний водневий зв'язок $\text{NH}\cdots\text{O}$ міцніший, ніж зв'язок $\text{NH}\cdots\text{S}$, і вклад його в існування того чи іншого конформера вагоміший [49].



Комплекси малон(ді)тіоамідів з йонами перехідних металів (Pt^{2+} , Pd^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+}) вивчалися в роботах [30, 50, 51]. Показано, що комплекси нікелю з малондітіоамідом існують в двох ізомерних конформаціях (у співвідношенні 8:2), а комплекси кобальту характеризуються наявністю тільки однієї модифікації [51].

Найінформативнішою з цього циклу статей є робота [30], яка присвячена дослідженню структури малондітіоаміду та його комплексів з паладієм (II) і платиною (II) методами РСА та ІЧ- і Раман-спектроскопії. Показано, що малондітіоамід існує в двох модифікаціях — *цис*- LH_2 і *транс*- LH_2 , які відрізняються кольором та спектральними характеристиками, але мають однакову температуру плавлення. РСА показав, що *цис*- LH_2 кристалізується в просторовій групі $P21/c$, а *транс*- LH_2 — в просторовій групі $C2/c$. Особливістю кристалів обох модифікацій малондітіоаміду є наявність міжмолекулярних водневих зв'язків $\text{NH}\cdots\text{S}$ і $\text{NH}\cdots\text{O}$. Відносну стійкість *цис*-конформації автори пояснюють існуванням амід-амід асоціатів, які компенсують вплив дестабілізуючих факторів.

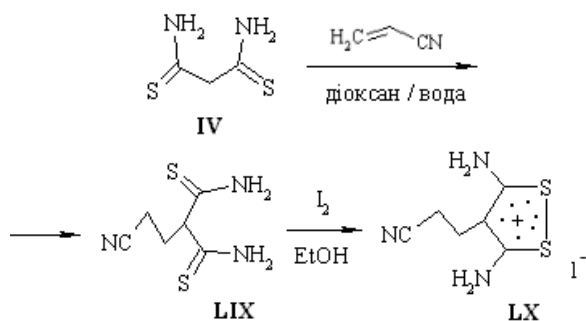
По відношенню до йонів паладію (II) та платини (II) малондітіоамід є монодентатним лігандом, який координується з металом через S-атом. Комплекси малондітіоаміду з солями паладію (II) та платини (II) у співвідношенні 2:1 в кристалічному стані мають квадратну плоску структуру з *транс*-геометрією [30].

Гетероциклізації

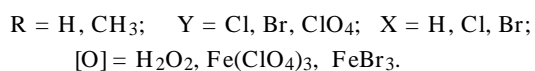
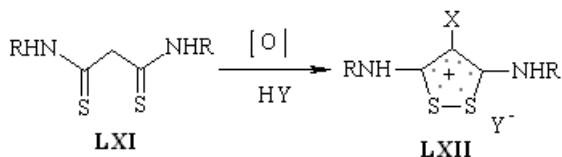
Продуктами гетероциклізації малон(ди)тіоамідів зазвичай є одноядерні гетероцикли. В багатьох випадках вони містять функціональні групи, завдяки чому можливе їх подальше анелювання і формування біциклічних гетеросистем. Описано також і одностадійний синтез із малонтіоамідів біциклів — піроло[3,4-с]піридинів [52] і піразоло[3,4-*b*]піридинів [26], що відкриває нові перспективи для використання малон(ди)тіоамідів у хімії гетероциклічних сполук.

Малон(ди)тіоаміди схильні до внутрішньомолекулярних окиснювальних циклізацій [22, 53], циклоконденсацій з динуклеофілами [33, 54], ді- і триелектрофілами [28, 36, 37, 52, 55–91, 93–98], а також можуть виступати в ролі рециклізаційних реагентів [26, 40]. Саме в такому порядку узагальнено матеріал.

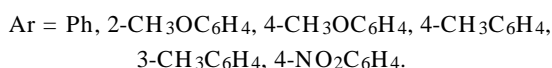
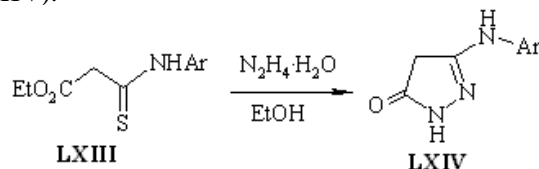
Внутрішньомолекулярна окиснювальна циклізація. В роботі [22] описано 2-(2-ціаноетил)малонотіоамід (LIX), який при дії йоду циклізується до 3,5-діаміно-4-(2-ціанетил)-1,2-дитіолій йодиду (LX):



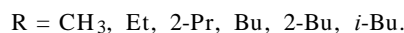
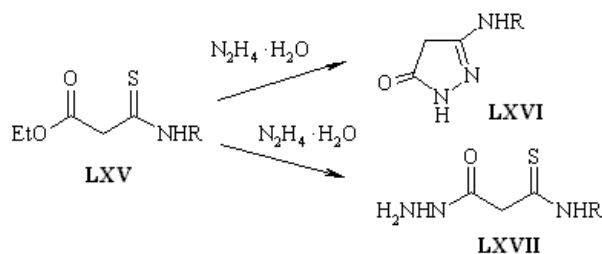
Авторами [53] запропоновано отримувати солі 3,5-діаміно- і 3,5-ди(метиламіно)-1,2-дитіолію (LXI) окисненням (N,N'-диметил)-малондитіоамідів (LXI) перекисом водню або солями заліза (III) у кислому середовищі. Досліджено магнітні моменти, молярну провідність, полярографічні та спектральні характеристики цих сполук. Встановлено, що солі 1,2-дитіолію стабільніші, ніж відповідні солі 4-галоген-1,2-дитіолію.



Гетероциклізації з динуклеофілами. G. Varnikow та співробітники вперше показали [33], що продуктами реакції O-етилмалонтіоамідів (LXIII) з гідрозингідратом є 3-ариламінопіразолін-5-они (LXIV):



Важливі результати були отримані при дослідженні реакцій O-етилмалонтіоамідів (LXV) з гідрозингідратом [54]. Авторам вдалось виділити як піразолін-5-они (LXVI), так N-алкілтіокарбамоїлацетагідрозиди (LXVII) (R = 2-Pr, Bu, 2-Bu, *i*-Bu). Останні, ймовірно, є проміжними продуктами гетероциклізації. На думку авторів, ці сполуки стійкі внаслідок просторової віддаленості груп C=S і NH-NH₂. З нашої точки зору, більш імовірним поясненням їх стабільності є екранування тіоамідного C-атома розгалуженими алкільними замісниками. Ці дані свідчать про те, що першою стадією гетероциклізації є атака нуклеофілом карбонільної, а не тіокарбонільної групи.

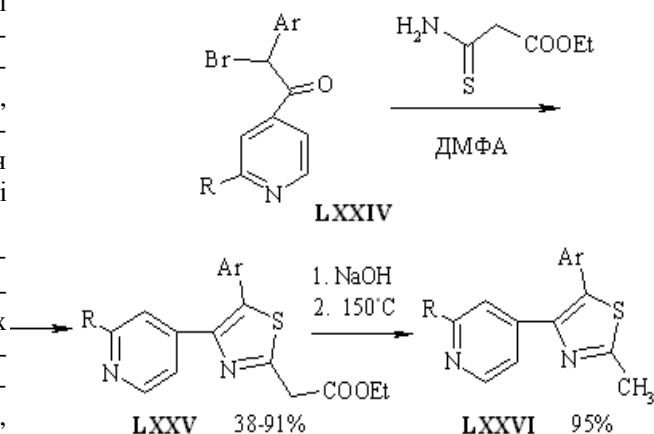


Гетероциклізації з діелектрофілами. Гетероциклізації малон(ди)тіоамідів з діелектрофілами займають провідне місце серед реакцій цих сполук. Ці перетворення доречно класифікувати за схемами циклоприєднання в такому порядку: [3+2]-циклоконденсації (реакції з α-галогенкарбонільними сполуками та ацетилендикарбоним естером [28, 36, 37, 55–68]), циклізації з бензолсульфонілазидом [42, 43, 69–71], [3+3]-циклоконденсації (реакції з сполуками, які містять активований подвійний зв'язок [26, 72–91]), [4+2]-гетероциклізації [92, 93], [5+1]-циклізації (реакції з похідними ацетилену та форміатної кислоти [27, 81, 94–97]).

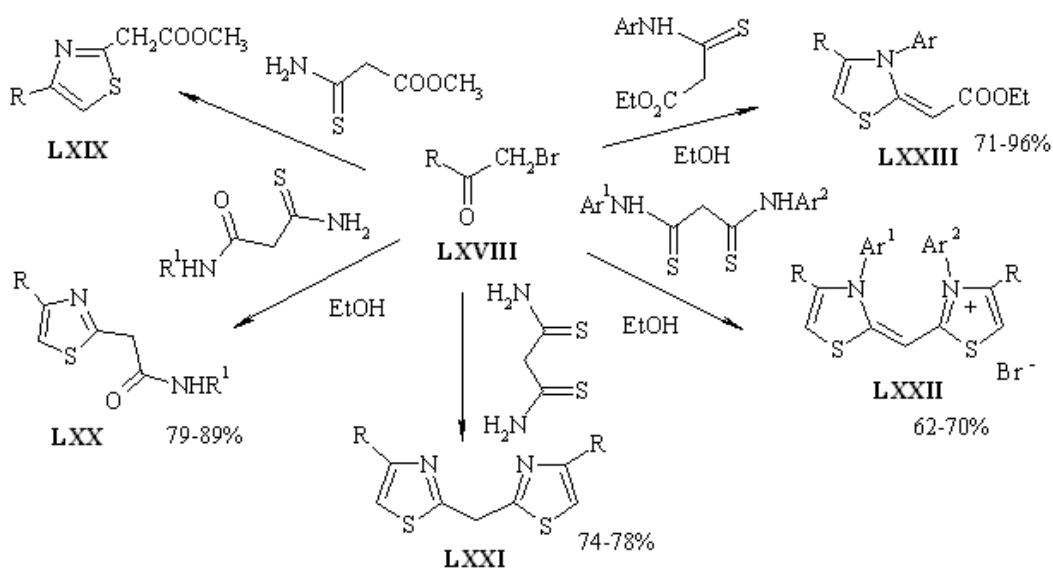
Циклоконденсації з α -галогенкарбонільними сполуками. Циклізації малон(ди)тіоамідів з α -галогенкарбонільними сполуками (конденсація за Ганчем) були темою для досліджень у цілому ряді статей [28, 36, 37, 55—65]. Якщо перші роботи були присвячені знаходженню умов для перебігу реакцій малонтіоамідів з α -галогенкетонами [28, 36, 37, 55, 56], то наступним етапом стало дослідження схильності тiazолів до комплексоутворення [57], їх електроакцепторної здатності [58, 59] і біологічної дії [60—65].

Результати гетероциклізацій малондитіоамідів та похідних малонтіоаміду з α -галогенкарбонільними сполуками (LXVIII), описаних у статтях [28, 36, 37, 55—59], наведено нижче на схемі. Як вихідні сполуки використовувались О-етилмалонтіоамід [28], N-Ar¹-N²-малондитіоаміди [36, 37], N-арил-О-етилмалонтіоамід [55], N-R-малонтіоаміди [56], малондитіоамід [57—59]. За участю активної метиленової групи тiazолів (LXX) і (LXXI) були отримані похідні в реакціях, відповідно, з солями арилдіазонію та нітрозобензолом [56] і альдегідами, солями арилдіазонію та азотистою кислотою [59]:

ацетамідами за реакцією Ганча отримали нові тiazоли (LXXV) та їх похідні (LXXVI), які проявили високу антиартритну дію:



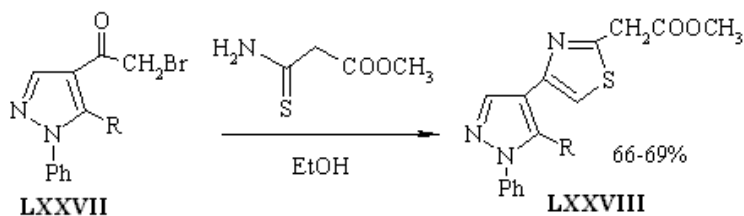
R = H, CH₃, NH₂, Cl, AcNH, C₂H₅CONH, PrCONH, PhCH₂CONH, PhCONH, PhCH₂NH;
 Ar = Ph, 3-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 3-CH₃OC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 3-CF₃C₆H₄.



R = H, CH₃, Ph, 4-NO₂C₆H₄, CH₂CO₂Et; Ar¹ = Ph, 4-CH₃OC₆H₄, 4-EtOC₆H₄, 2-EtOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-H₂NSO₂C₆H₄; Ar² = Ph, 2-CH₃C₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-H₂NSO₂C₆H₄, 4-HOOC₆H₄.

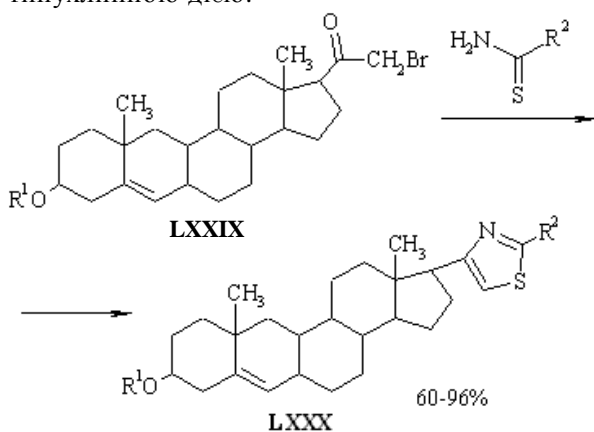
З метою цілеспрямованого синтезу тiazолів, які мають високу біологічну активність, було синтезовано ряд вихідних α -галогенкарбонільних сполук оригінальної будови [60—65]. В результаті такого підходу [60] взаємодією 1-(арил)-2-(2-R-1'-піридил)етанонів (LXXIV) з етоксикарбонілтіо-

конденсацією метоксикарбонілтіоацетаміду з (1-феніл-5-R-піразол-4-іл)-бромметилкетонами (LXXVII) були синтезовані 2-(метоксикарбонілметил)-4-(1-феніл-5-R-піразол-4-іл)тiazоли (LXXVIII). Ці сполуки виявили протизапальні властивості [61].



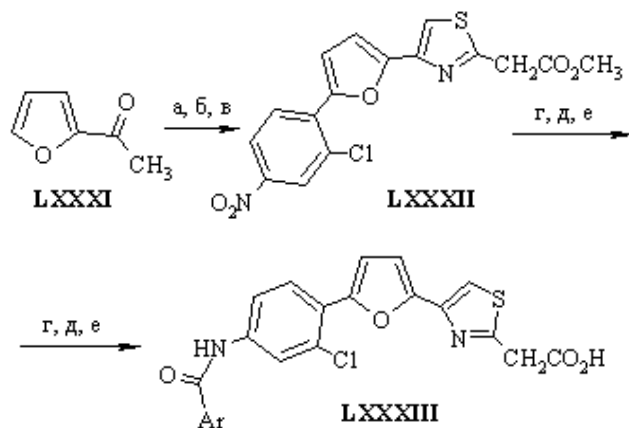
R = H, CH₃.

У роботі [64] наведено синтез і оцінку анти-метаболическої дії тiazолів стероїдної будови сполук (LXXX), отриманих реакцією галогенкетонів (LXXIX) з тiоамідами в спиртах та ДМФА. Тiазоли (LXXX) характеризуються високою протипухлинною дією.



R¹ = H, Ac; R² = CH₃, NH₂, Ph, CO₂Et, CH₂CO₂Et.

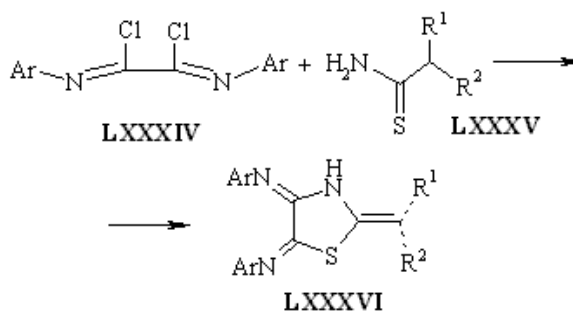
Авторами роботи [65] шестистадійним перетворенням були синтезовані похідні 4-(фуран-2-іл)тіазолу (LXXXIII) — перші представники нового класу інгібіторів гепарази:



Ar = Ph, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄,
4-CF₃OC₆H₄;

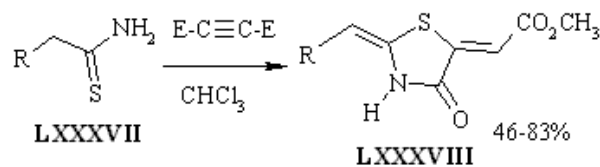
- а) 4-нітро-2-хлоранілін, NaNO₂, CuCl₂, HCl;
- б) TBABr₃, AcOH, CH₂Cl₂;
- в) H₂NC(S)CH₂CO₂CH₃, 2-PrOH;
- г) Zn, AcOH; д) ArCOCl, Py;
- е) NaOH, H₂O, CH₃OH.

Близькою до реакції Ганча є конденсація бiс-імідоїлхлоридів (LXXXIV) з тiоамідами (LXXXV) [66], яка приводить до похідних тiazолідину (LXXXVI). Будова останніх вивчалась методами спектроскопії ЯМР ¹H та ¹³C.



R¹ = H, CO₂Et, CN, CH₃CO; R² = CO₂Et, CONH₂,
CN, C(S)NHPh.

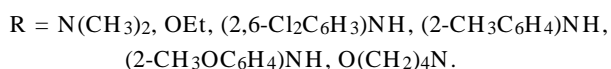
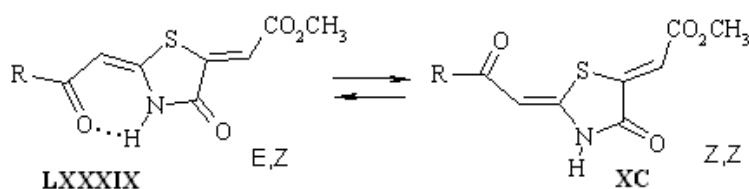
Гетероциклізації з ацетилендикарбоним естером. Циклізації тiоамідів (LXXXVII), які містять активну метиленову групу, з ацетилендикарбоним естером досліджувались В.С. Берсеневою і Ю.Ю. Моржеріним в роботах [67, 68].



E = CO₂CH₃; R = CN, CON(CH₃)₂, CO₂C₂H₅, CONHPh,
CONHCH₂Ph, CONH(2,6-Cl₂C₆H₃), CONH(2,4,6-Cl₂C₆H₂),
CONH(2-CH₃C₆H₄), CONH(2-CH₃C₆H₄),
CONH(2-CH₃OC₆H₄), CONH(3-CH₃OC₆H₄),
CONH(4-CH₃OC₆H₄), CO-N(CH₂)₄O, CON(CH₂CH₂)₂N,
CONHCH₃, CONHC₆H₁₁, CONH(4-FC₆H₄),
CONH(2-FC₆H₄).

За цією реакцією отримано нові похідні тiazолідин-4-ону (LXXXVIII) і показано, що вони існують у вигляді E,Z- (LXXXIX) і Z,Z-ізомерів (XC) або їх суміші [67]. З'ясовано, що спочатку утворюються E,Z-ізомери (LXXXIX), які потім трансформуються в Z,Z-ізомери (XC). Ізомеризації зазнають усі перераховані тiоаміди. Так, нагрівання

(LXXXIX) ($R = \text{OEt}$) в етанолі (ДМСО) приводить до утворення ізомера (XC) (за 7 днів — конверсія 20%). Слід зазначити, що не завжди вдається розділити ізомери LXXXIX і XC, що є результатом низького бар'єру інверсії. Ізомеризація відбувається за рахунок обертання частин молекули відносно екзоциклічного подвійного зв'язку $\text{C}=\text{C}^2$. Цей факт пояснюється тим, що фрагмент $\text{R}-\text{CH}=\text{C}-\text{NH}$ можна вважати енаміновим. Існування ізомерів LXXXIX і XC доведено методами спектроскопії ЯМР ^1H , ^{13}C та ТСХ. Крім того, конфігурація ізомера XC вивчалась методом 1D NOE експерименту. На нашу думку, структуру цих сполук було б доцільно дослідити також методом РСА.

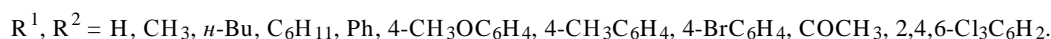
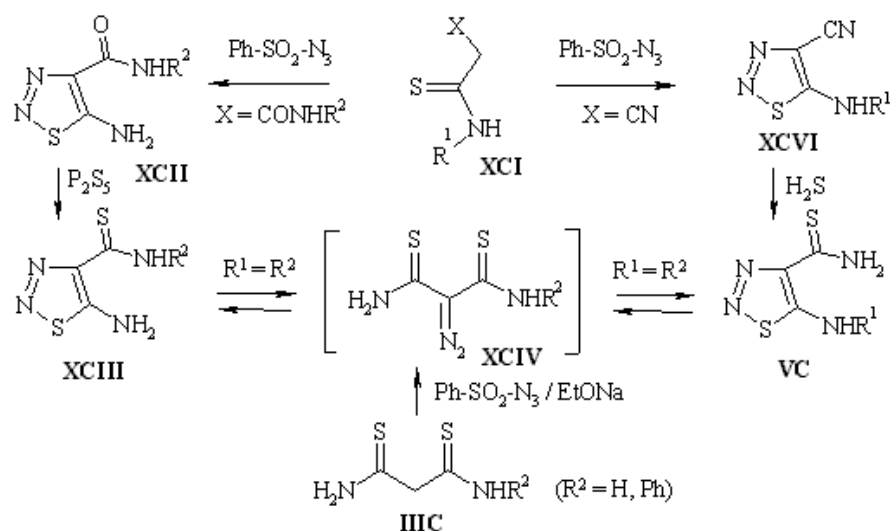


У статті [68] з'ясовано вплив природи замісників на положення рівноваги ізомерів LXXXIX і XC. Виявлено, що електродонорні замісники стабілізують E,Z -форму, а електроакцепторні — Z,Z -конфігурацію. На співвідношення $Z,Z/E,Z$ -форм впливають і стеричні фактори [68]. Так, у випадку $R = (2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3)\text{NHCO}, (2,4,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_2)\text{NHCO},$

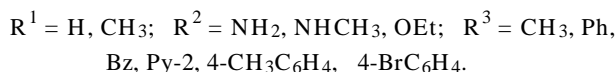
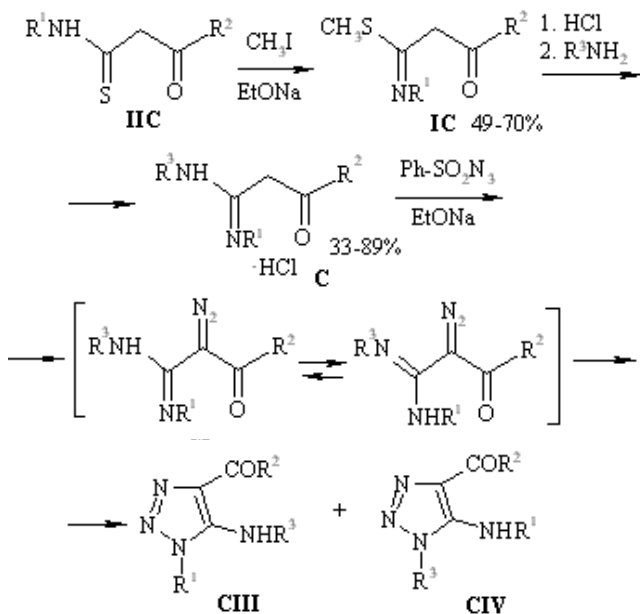
$\text{CONHC}_6\text{H}_{11}$, рівновага практично повністю зміщена у бік Z,Z -ізомера. Природа розчинника також впливає на співвідношення $Z,Z/E,Z$ -форм: у хлороформі зростає відсоток E,Z -форми, а в ДМСО — Z,Z -конфігурації. Це свідчить про розрив внутрішньомолекулярного водневого зв'язку $\text{NH}\cdots\text{C}=\text{O}$ і, ймовірно, про утворення міжмолекулярних водневих зв'язків між полярним розчинником (ДМСО) і тiazолідин-4-оном (XC).

Циклізації з бензолсульфонілазидом. У роботах Е.Ф. Данкової та В.А. Бакулева досліджувалась взаємодія 2-ціантіоацетамідів, малонтіоамідів та їх похідних з бензолсульфонілазидом [42, 43, 69—71], який є "переносником" 1,2-діелектрофільного фрагменту — діазогрупи. З'ясовано [42, 43, 69, 70], що продуктами цих реакцій є 5-аміно-4-ціано-1,2,3-тіадіазоли (XCVI) та 5-аміно-4-карбамоїл-1,2,3-тіадіазоли (XCII). 1,2,3-Тіадіазоли XCII і XCVI при дії тїонуючих реагентів — сульфиду фосфору (V) і сірководню — перетворюються в тіадіазоли XCIII і VC, що існують у вигляді рівноважної суміші. Ці трансформації відбуваються через утворення проміжних α -діазотіоацетамідів (XCIV). Зазвичай утворюється суміш 1,2,3-тіадіазолів XCIII і VC (див. схему нижче).

Пізніше [71] малонтіоаміди (III) були використані для синтезу S-метилтіоїмідатів (IC) і гідрохлоридів N-заміщених ацетамідинів (C). У реакції останніх з бензолсульфонілазидом генеруються N-заміщені діазоацетамідини CI і CII, які є про-

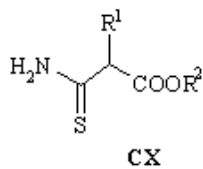


міжними продуктами для отримання 5-аміно-4-карбамоїл-1,2,3-триазолів СІІІ і СІV. Реакція перебігає з утворенням як індивідуальних сполук, так і їх суміші, що пояснюється можливістю атаки діазогрупи по будь-якому N-атому амідинового фрагменту :



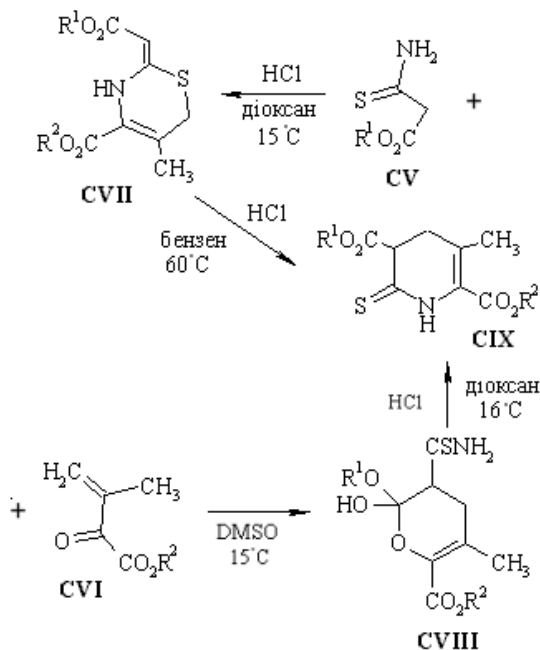
Циклоконденсації з сполуками, які містять активований подвійний зв'язок. Зазвичай такі перетворення відбуваються за схемою [3+3]-циклізації в присутності основ (етилату натрію, піперидину, триетиламіну). Як вихідні реагенти використовуються 1,3-дикарбонільні сполуки, α -ненасичені кетони і нітрили [26, 72—86, 88—91] та похідні амонію, які містять дієновий фрагмент [87], як субстрати — O-естери малонтіоаміду та малонтіодіаміди, які реагують по метиленовій та в більшості випадків — тіоамідній групах. Продуктами цих реакцій, як правило, є похідні піридину, які містять функціональні групи, що дозволяє здійснити їх подальшу модифікацію або анелювання. Слід зазначити, що більшість цих гетероциклізацій є селективними і мають препаративну цінність.

Особливістю реакції α -(алкоксикарбоніл)тіоацетамідів з α -оксо- β -метиліденбутиратами [72—78] є можливість утворення похідних 5,6-дигідропірану, 6H-1,3-тіазину та дигідропіри-

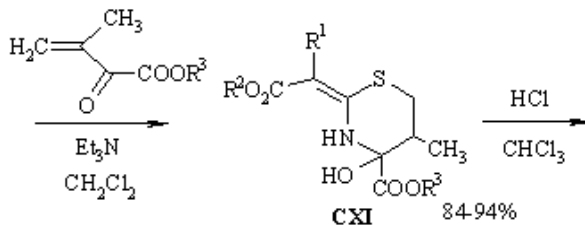


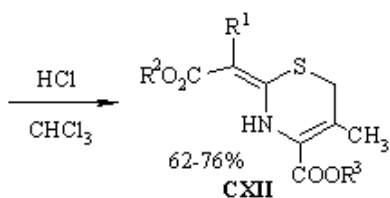
дин-2-тіону. Останні, очевидно, є термодинамічно контрольованими продуктами.

Першою в цьому напрямку була робота S.H. Eggers із співробітниками [72]. Вони встановили, що приєднання за Міхаелем α -(алкоксикарбоніл)тіоацетамідів (CV) до α -оксо- β -метиліденбутиратів (CVI) у нейтральних умовах при кімнатній температурі в ДМСО відбувається з утворенням 4H-5,6-дигідропіранів (CVIII), які при обробці хлороводнем у діоксані рециклізуються до 1H-3,4-дигідропіридин-2-тіонів (CIX). Проте приєднання тіоамідів CV до α -оксо- β -метиліденбутиратів CVI в діоксані в умовах кислотного каталізу приводить до заміщених 6H-1,3-тіазинів (CVII). Останні при нагріванні в бензені (18 год при 60 °C) зазнають трансформації в 1H-3,4-дигідропіридин-2-тіони (CIX) [72]:



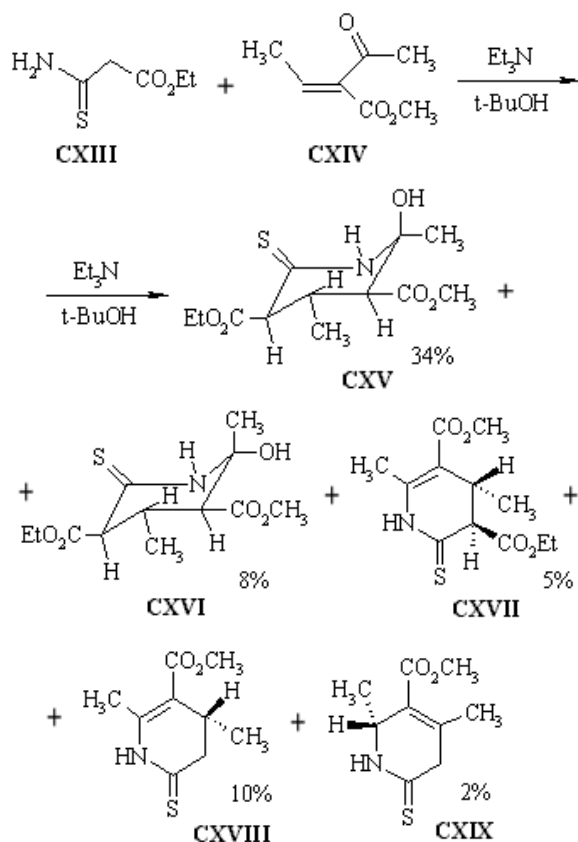
В умовах основного каталізу продуктами подібної взаємодії є похідні 4,5-дигідро-6H-1,3-тіазину (CXI), які при дії хлороводню дегідратуються до 6H-1,3-тіазинів (CXII) [73]:





$R^1 = \text{H}, \text{CO}_2\text{CH}_3; R^2 = \text{CH}_3, m\text{-Bu}; R^3 = \text{CH}_3, \text{Et}, \text{PhCH}_2.$

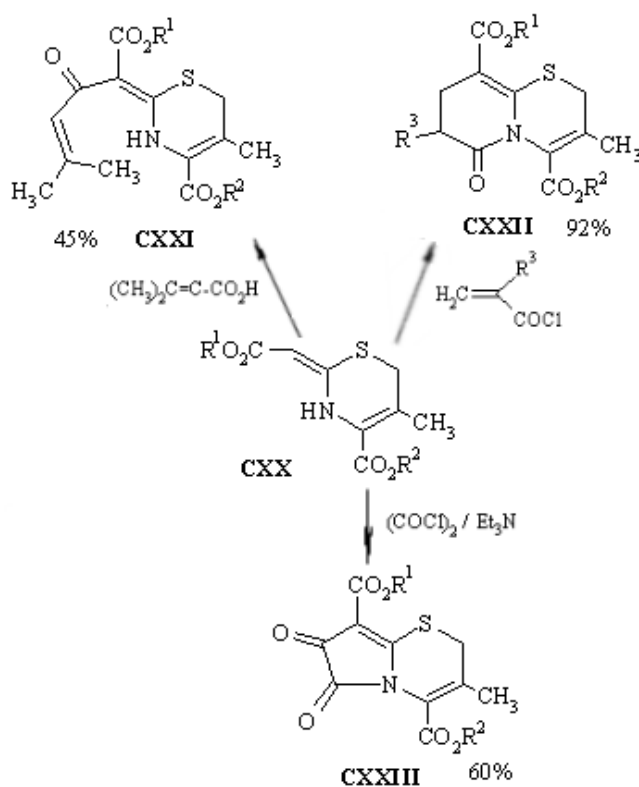
У трет-бутанолі реакція α -(алкоксикарбоніл)-тіоацетамідів (CXIII) з 1-метил- α -оксо- β -метиліденбутиратом (CXIV) перебігає неселективно, з утворенням суміші п'яти продуктів (CXV–CXIX) — похідних дигідропіридин-2-тіону [74]. Останні були розділені колонковою хроматографією. Будова сполук CXV–CXIX доведена спектроскопічними методами (ЯМР ^1H , ІЧ, УФ), мас-спектрометрією та РСА.



Було також показано [75], що 2-метиліден-6H-1,3-тіазини (CXX) здатні ацилюватися 3,3-диметилакриловою кислотою по атому вуглецю ендциклічного подвійного зв'язку або анілюватися хлорангідридом 2-(фталімідойл)акрилової кислоти. Продуктами цих реакцій є, відповідно, по-

хідні 2-метиліден-6H-1,3-тіазини (CXXI) і 7,8-дигідро-2H,6H-піридо[2,1-b][1,3]тіазин-6-ону (CXXII). Слід відзначити чутливість напрямку реакції до стеричних перешкод, якими є метильні групи вихідної 3,3-диметилакрилової кислоти.

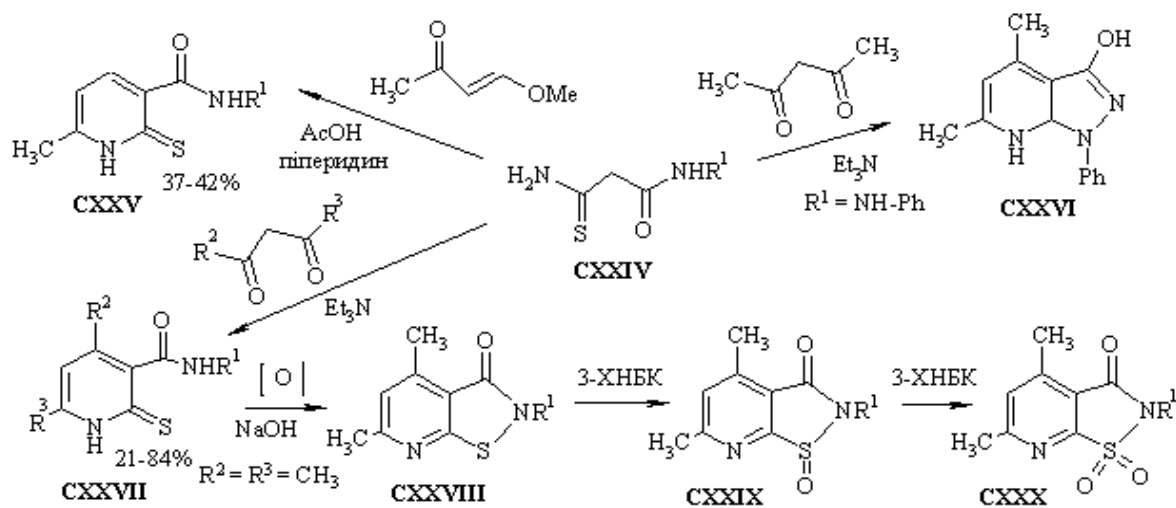
Взаємодією α -(алкоксикарбоніл)-тіоацетамідів з α -оксо- β -метиліденбутиратами був синтезований 6H-1,3-тіазин (CXX) [76], який при дії оксалілхлориду циклоаціюється до 6,7-дигідро-2H-піроло[2,1-b][1,3]тіазин-6,7-діонів (CXXIII) — γ -лактамів із структурою, подібною до будови пеніциліну та цефалоспорину. Перебіг реакцій [75, 76] пояснюється наявністю реакційоздатного енамінового фрагменту в структурі вихідних 1,3-тіазинів CXX.



$R^1 = \text{Et}, \text{CH}_2\text{Ph}; R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2;$
 $R^3 = \text{фталімід}.$

Слід також зазначити, що 6H-1,3-тіазини CXX використовувались як об'єкти для фотохімічних досліджень [77, 78].

Гетероциклізації малонтіодіамідів (CXXIV) із (2-метоксивініл)метилкетонном, 1,3,5-тріазином, а також ацетилацетонном і α, α, α -трифторацетилацетонном (які за рахунок енольної форми можна вважати α -ненасиченими кетонами) досліджувались у роботі [26]. Встановлено, що ці реакції відбува-



$R^1 = H, CH_3, n-C_6H_{13}, C_6H_{11}, PhCH_2, (CH_2)_2N(CH_2)_4O, Ph, PhCH_2O, 4-CH_3OC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 2-ClC_6H_4, 4-Cl_2C_6H_3, 3-CF_3C_6H_4;$ $R^2 = CH_3;$ $R^3 = CH_3, CF_3;$ $[O] = K_3Fe(CN)_6, I_2$.

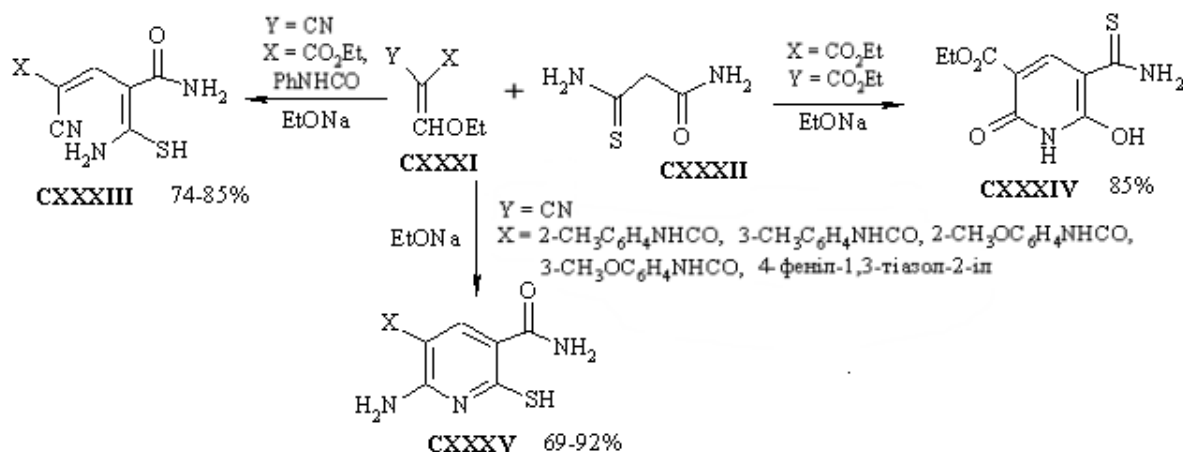
ються за участю тіоамідної та активної метиленової груп вихідних малонтіодіамідів з утворенням 2-тіоксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідів (CXXXV і CXXXVII). Натомість продуктом циклоконденсації монотіомалонгідразиду CXXXIV ($R^1 = NHH_2$) з ацетилацетоном є 4,6-диметил-3-гідрокси-1-феніл-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин (CXXXVI). Піридин-2-тіоні CXXXVII здатні окиснюватися йодом та гексаціанофератом (III) калію до 3-оксо-2,3-дигідроізотіазоло-[5,4-*b*]піридинів (CXXXVIII). Останні при дії метахлорнадбензойної кислоти (3-ХНБК) у дихлорметані окиснюються в 3-оксо-2,3-дигідроізотіазоло[5,4-*b*]піридин-1-оксид (CXXXIX) та 3-оксо-2,3-дигідроізотіазоло-[5,4-*b*]піридин-1,1-діоксид (CXXX) (схема наведена вище).

В.Д. Дяченко із співробітниками вивчав вплив будови α -ненасичених сполук на напрямок їх циклізації з малонтіодіамідами [79—81] та (алкок-

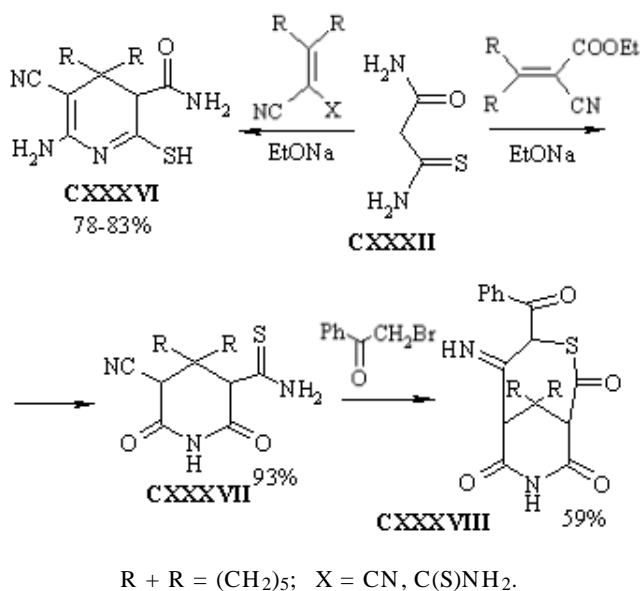
сикарбоніл)тіоацетамидами [82]. При цьому конденсацією похідних 3-етоксипропенової кислоти (CXXXI) з малонтіодіамідом (CXXXII) були синтезовані халькогенопіридини (CXXXIII, CXXXIV) і поліфункціональнозаміщені дієни (CXXXV) [79] (див. схему нижче).

Утворення дієнів CXXXV засвідчує, що першою стадією циклізації є нуклеофільне заміщення етоксильної групи сполук CXXXI аніоном, який утворюється з малонтіодіамідів CXXXII у присутності основи. В залежності від наявності у вихідних ненасичених сполуках складноестерної, нітрильної або карбамоїльної групи циклізація відбувається по N-атому тіоамідної або амідної групи. Цей факт може бути пояснений, імовірно, спорідненістю складноестерної групи до амідної, а нітрильної — до тіоамідної групи.

Подібні закономірності спостерігались і при

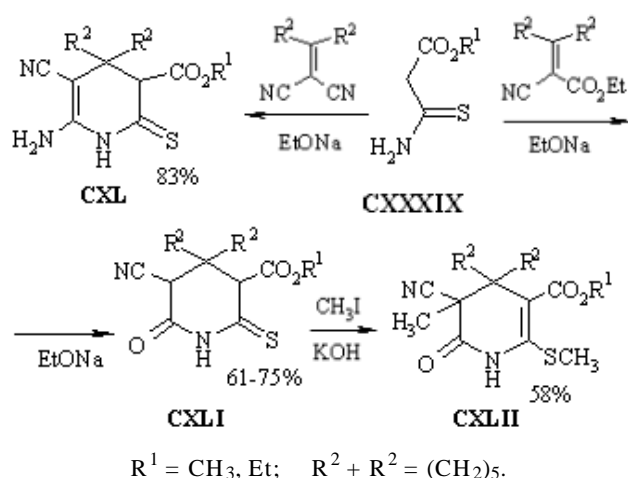


взаємодії малонтіодіаміду з 2-(циклогексиліден)-2-ціантіоацетамідом (циклогексиліденмалонодинітрилом) і циклогексиліденціанооцтовим естером у присутності етилату натрію. Це приводило, відповідно, до 6-аміно-3-карбамоїл-5-ціано-3,4-дигідропіроциклогексан-4-піридин-2-тіолу (CXXXVI) і 3-тіокарбамоїл-5-ціано-4-спіроциклогексанпіперидин-2,6-діону (CXXXVII) [80]. Останній в реакції з бромацетофеноном перетворюється в каркасну сполуку — 5-бензоїл-5-іміно-10-спіроциклогексан-8-аза-3-тіабіцикло[1,3,4]декан-2,7,9-трион (CXXXVIII).

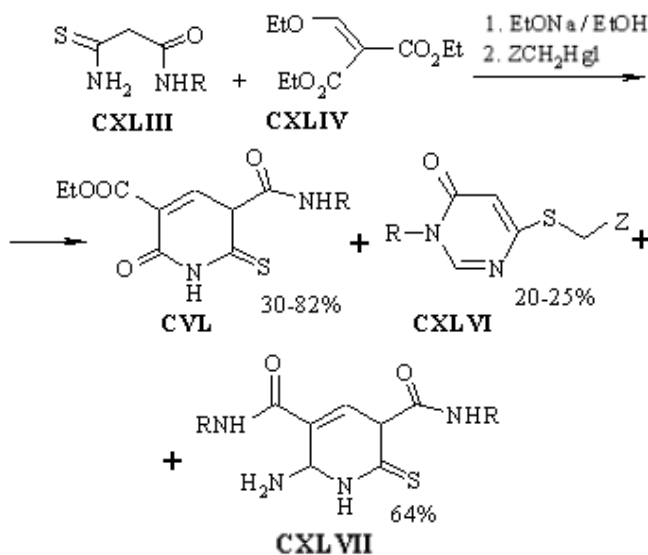


Ці ж автори досліджували взаємодію (алкоксикарбоніл)тіоацетамідів (CXXXIX) з метил-2-ціано-2-циклогексиліденацетатом та 2-циклогексиліденмалонодинітрилом [82]. Слід зазначити, що при використанні як субстратів (алкоксикарбоніл)тіоацетамідів в обох випадках циклізація відбувається за участю тіоамідної, а не складноестерної групи. Тому продуктами цих реакцій є 6-аміно-3-(карбамоїл)-4-спіроциклогексан-5-ціано-3,4-дигідро-2H-піридин-2-тіони (CXL) і 6-оксо-4-спіроциклогексан-5-ціано-3-(алкоксикарбоніл)піперидин-2-тіони (CXLI). Останні в лужному середовищі алкілюються по S- та по C⁵-атомах з утворенням дигідропіридинів (CXLII), структура яких доведена методом РСА. Напрямок алкілювання вказує на високу кислотність метинової групи C-5 сполук (CXLI) (див. схему вище).

У циклоконденсаціях малонтіоамідів (CXLIII) з діетилетоксиметиленацетатом (ДЕЕМ) (CXLIV), етоксигрупа якого є вираженим нуклеофугом, спостерігався перебіг реакції за трьома напрямками



[81]. При еквімолярній кількості вихідних реагентів ДЕЕМ реагує з малонтіоамідами за схемами [3+3]- і [5+1]-циклізацій з утворенням, відповідно, похідних 1,2,5,6-тетрагідро-6-тіоксопіридин-2-ону (CVL) (домінуючий продукт) і 1-R-5,6-дигідропіридин-6-ону (CXLVI). При подвійному надлишку малонтіоаміду ДЕЕМ виступає як переносник метинового фрагменту, в результаті чого за схемою [3+2+1]-циклізації утворюються 2-аміно-1,2,5,6-тетрагідропіридин-6-тіони (CXLVII):



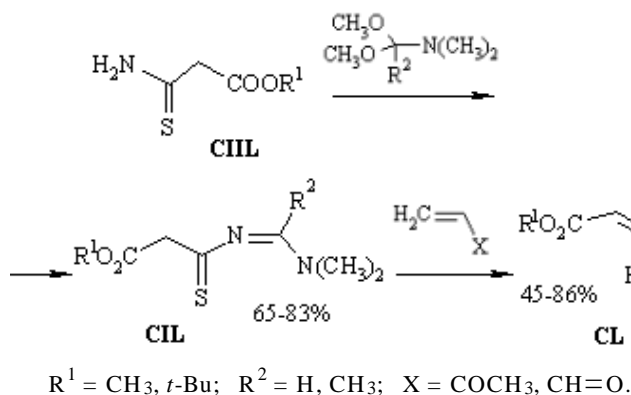
R = H, Ph, *o*-CH₃OC₆H₄, *o*-CH₃C₆H₄, *m*-CH₃C₆H₄;
Z = CH₃, (CH₂)₃CH₃, CH=CH₂; Hgl = Br, I.

Значний теоретичний та практичний інтерес представляють роботи А. Краузе та співробітників [83—87], в яких досліджувались циклоконденсації монотіомалондіамідів з халконами та з гідро-

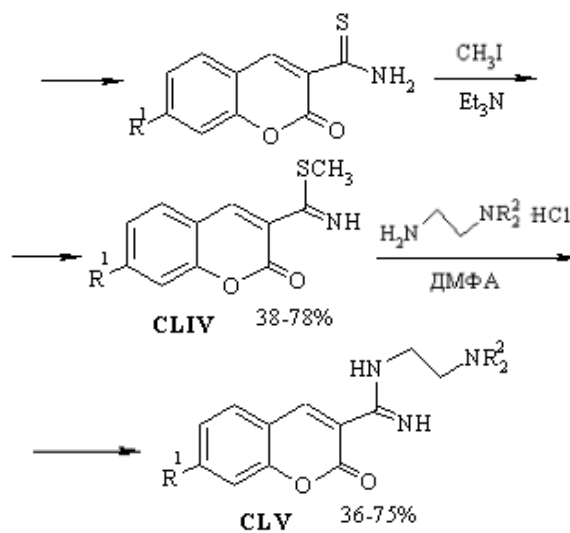
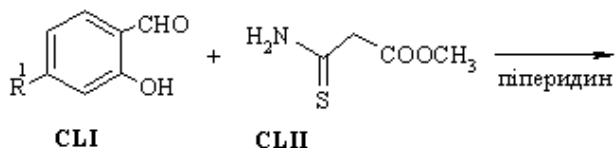
хлоридом N,N-диметил-[N-(3-диметиламіно-2-пірид-4'-іл)проп-2-енілден]-амонійхлориду. Проте ця група реакцій, так само як і синтези піридин-2-халькогенонів з похідних α -ненасичених нітрилів [88—91], докладно проаналізована в оглядах [4, 6—11].

У цілому можна зробити висновок, що в малонтіоамідах тіоамідна група, яка характеризується вищою кислотністю порівняно з амідною [98], є більш реакційноздатною. Це явище пояснюється тим, що в присутності основи малонтіоаміди, які фактично є СН-кислотами, можуть еліминувати протон, генеруючи при цьому аніони, в яких негативний заряд розосереджений між О-, N- та S-атомами. Але найбільша електронна густина, ймовірно, знаходиться на S-атомі, що і сприяє електрофільній атаці саме по тіоамідній частині малонтіоамідів.

[4+2]-Циклоконденсації. α -Тіокарбамоїлацетати (CII) є вихідними сполуками для синтезу тіоацилформамідинів (CII) [92]. На відміну від α -тіокарбамоїлацетатів, тіоацилформамідини (CII) реагують з α -ненасиченими реагентами — вінілметилкетонем і акролеїном — за схемою [4+2]-циклізації, що приводить до 6Н-1,3-тіазинів CL [92]:

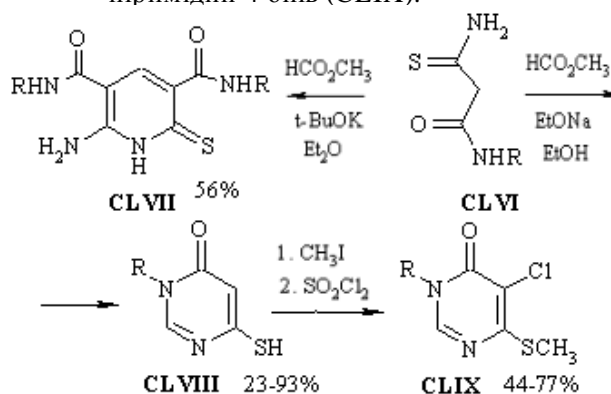


У роботі [93] повідомлялось про покращений тристадійний метод синтезу N-(2-діалкіламіноетил)-2-оксо-2H-1-бензопіран-3-карбоксамідинів (CLV) із 4-R¹-2-саліцилового альдегіду (CLI) та α -тіокарбамоїлацетатів (CII). 2-Оксо-2H-1-бензопірани (CLV) є перспективними реагентами для синтезу біциклічних гетеросистем, але їх можливості в роботі [93] не розкрито.



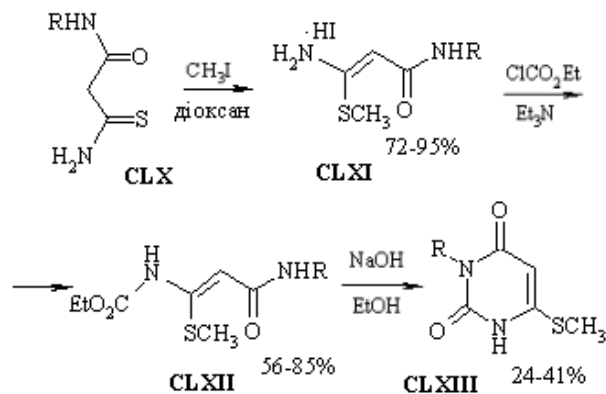
[5+1]-Циклоконденсації з метилформіатом і похідними ацетилену. Малонтіоаміди і малондитіоаміди можуть конденсуватися з електрофільними реагентами за схемою [5+1]-циклізації. Вказані вище субстрати, в залежності від умов реакції, виступають як N,N- або S,S-динуклеофіли. Циклізації першого типу розглядаються в статтях [27, 81], другого — в [94—97].

Так, К. Sasse в роботі [27] показав, що малонтіоаміди (CLVI) реагують з метилформіатом, в залежності від сили основи, за схемою [3+2+1]- або [5+1]-циклізації. Продуктами цих реакцій є, відповідно, піридин-2-тіони (CLVII) та піримідин-4-они (CLVIII). Останні алкілюються метилйодидом і хлоруються сульфурилхлоридом з утворенням 6-метилтіо-5-хлор-3-R-4H-піримідин-4-онів (CLIX):



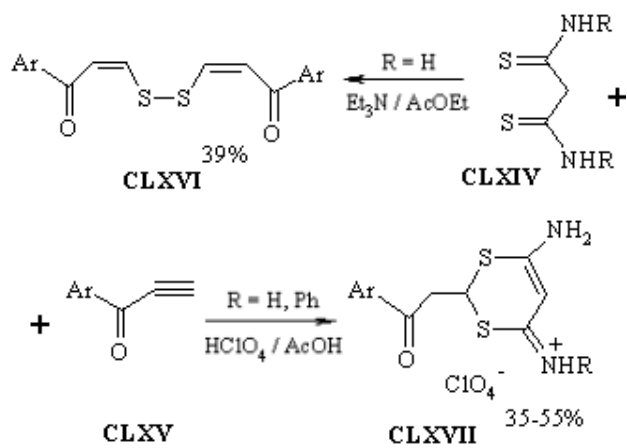
CH₂=CH-CH₂, C₆H₁₁, Ph, Ph-CH-CH₃, (2-фурфурил)-метилен.

Цим же автором було запропоновано використовувати малондіоаміди (CLX) для синтезу гідройодидів 3-аміно-3-метилтіо-2-пропенамідів (CLXI), які циклізуються з хлорформіатом у 6-метилтіо-3-R-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-2,4-діюни (CLXIII):



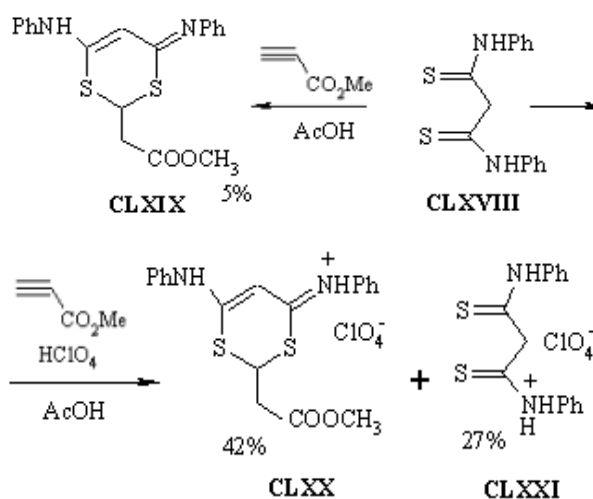
R = Et, Pr, (CH₃)₂CH, Bu, (CH₃)₂CH-CH₂, Et₂CHCH₃.

У циклі досліджень гетероциклізацій малондіоамідів (CLXIV) з похідними ацетилену, виконаному А.С. Нахманович із співробітниками [94—97], показано, що продуктами їх взаємодії з α-ацетиленовими кетонами (бензоїл- і теноїл-2-ацетиленом) (CLXV) у присутності еквімолярної кількості НСlO₄ в оцтовій кислоті є перхлорати 4-аміно-2-ацилметил-1,3-дитіїн-6-R-імінію (CLXVII). За наявності триетиламіну циклізація α-ацетиленових кетонів з малондіоамідами не спостерігається [96], і єдиним продуктом реакції є *bis*-(бензоїлвініл)дисульфід (CLXVI):



R = H, Ph; Ar = Ph, 2-тієніл.

Недавно [97] встановлено, що малондіоанлід (CLXVIII) реагує з метилпропіолатом в оцтовій кислоті у присутності надлишку перхлорату 4-ариламіно-2-метоксикарбонілметилен-1,3-дитіїніл-6-фенілімінію (CLXX) (домінуючий продукт) і перхлорату дитіомалондіаніліду (CLXXI) (побічний продукт). Зазначається, що за відсутності хлорної кислоти продуктом реакції є лише 4-арил-аміно-2-метоксикарбонілметилен-6-феніліміно-1,3-дитіїн (CLXIX) з виходом усього 5%.

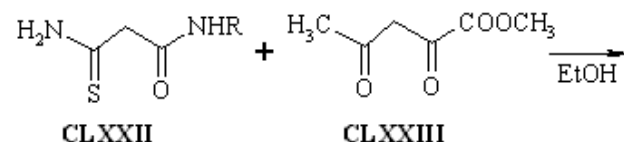


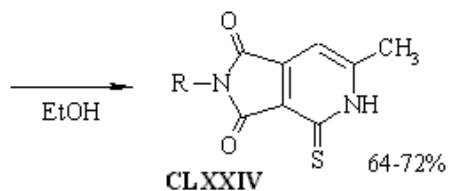
Можна зробити висновок, що напрямок [5+1]-циклізації залежить від наявності основи (кислоти) в реакційному розчині: в основному середовищі електрофільні реакції перебігають за участю N,C- і N,N-атомів малондіоамідів, тоді як в кислому середовищі — за участю S,S-атомів малондіоамідів.

Про використання малондіоамідів як N-C-S синтез-блоків у літературі не повідомлялось.

Гетероциклізації з триелектрофілами. Автори [52] використали наявність трьох електрофільних центрів метилацетилпірувата (CLXXIII) і трьох нуклеофільних центрів малондіоамідів (CLXXII) для одностадійного синтезу 4-тіоксопіроло[3,4-с]-піридинів (CLXXIV).

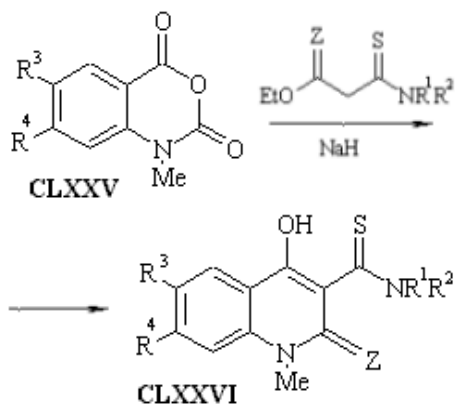
Ця реакція свідчить про значний синтетичний потенціал малон(ди)тіоамідів.





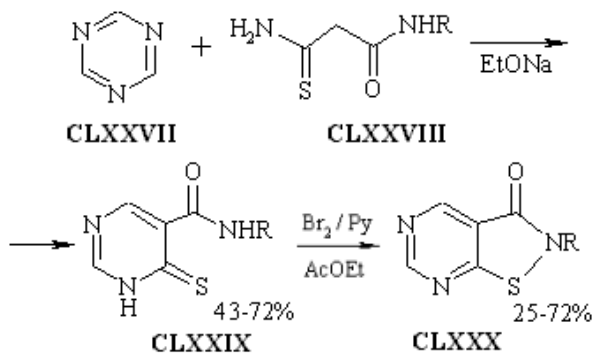
R = H, CH₃, Bu, 4-CH₃OC₆H₄, 2,4-(CH₃)₂C₆H₃.

Рециклізація. На відміну від гетероциклізацій, рециклізація за участю малон(ди)тіоамідів приділялось мало уваги. Нечисленні приклади таких процесів наведено в роботах [26, 40]. Встановлено, що етокси(тіо)карбонілтіоацетаміди реагують з 1-метил-1,4-дигідро-2Н-3,1-бензоксазін-2,4-діонами (CLXXV) з утворенням хінолін-3-карботіоамідів (CLXXVI), які були протестовані як імуномодулюючі агенти [40]:



Z = S, O; R¹ = Ph; R² = CH₃; R³ = H, CH₃, CH₃S, CH₃O, Cl, Br; R⁴ = H, Cl.

Показано, що 1,3,5-триазин (CLXXVII) при дії малонтіоамідів (CLXXVIII) рециклізується в 5-карбамоїлпіримідин-4-тіоні (CLXXIX), які окис-



R = H, CH₃, *n*-C₆H₁₃, C₆H₁₁, PhCH₂, (CH₂)₂N(CH₂)₄O, Ph, PhCH₂O, 4-CH₃OC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 3-CF₃C₆H₄.

нюються бромом до 3-оксо-2,3-дигідроізотіазоло[5,4-*d*]піримідинів (CLXXX) [26].

Таким чином, нами узагальнено і систематизовано літературні джерела за методами синтезу, структурою та гетероциклізаціями малон(ди)тіоамідів. Наведена інформація свідчить, що малон(ди)тіоаміди є цінними вихідними реагентами для отримання гетероциклів. Проте можна зробити висновок, що синтетичний потенціал малон(ди)тіоамідів розкрито ще далеко не повністю. Рециклізація, синтез (зокрема, одностадійні) полігетероциклічних сполук — ці напрямки хімії малон(ди)тіоамідів залишаються фактично невивченими.

РЕЗЮМЕ. Рассмотрены и проанализированы методы синтеза, структура и конформации, а также гетероцикллизации тио- и дитиоамидов малоновой кислоты. Приведена также информация о биологической активности гетероциклов, полученных из этих тиоамидов.

SUMMARY. The synthesis methods, structure, conformations and also ring formation of thio- and dithioamides are considered and analysed. The data on the biological activity of the synthesized heterocycles are presented.

1. Брицун В.Н., Лозинский М.О. // Химия гетероцикл. соединений. -2007. -9. -С.1283—1313.
2. Борисевич А.М., Брицун В.М., Лозинский М.О. // Журн. орган. та фарм. хімії. -2006. -4, № 15. -С. 3—19.
3. Данилкина Н.А., Михайлов Л.Е., Ивин Б.А. // Журн. орган. химии. -2006. -42. -С. 807—838.
4. Jagodzinski T.S. // Chem. Rev. -2003. -103. -P. 197—227.
5. Sabnis R.W., Rangnekar D.W., Sonawane N.D. // J. Heterocycl. Chem. -1999. -36. -P. 333—345.
6. Литвинов В.П. // Успехи химии. -2006. -75. -С. 645—665.
7. Литвинов В.П. // Там же. -1999. -68. -С. 817—844.
8. Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // Химия гетероцикл. соединений. -1999. -5. -С. 579—609.
9. Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. Хим. -1998. -11. -С. 2123—2141.
10. Riad B.Y., Abdallah M.N., Sadek E.A. // Heterocycles. -1987. -26. -P. 205—238.
11. Abdel-Galil F.M., Sherif Sh.M., Elnagdi M.H. // Ibid. -1986. -24. -P. 2023—2048.
12. Hartke K. // Phosphorus, Sulfur, Silicon. -1991. -58. -P. 223—253.
13. Raap R. // Can. J. Chem. -1968. -46. -P. 2255—2261.
14. Hartke K., Kraska A. // Arch. Pharm. -1993. -326. -P. 57—60.
15. Hartke K., Afrashteh A. // Ibid. -1988. -321. -P. 903—907.
16. Barnikow G., Strickmann G. // Z. Chem. -1968. -8. -S. 335—338.
17. Hartke K., Brutsche A., Gerber H.D. // Ann. Chem.

- 1992. -9. -S. 927—932.
18. Scheithauer S., Mayer R. // Chem. Ber. -1967. -100. -S. 1413—1427.
 19. Hartke K., Hoffman R. // Ann. Chem. -1980. -4. -S. 483—493.
 20. Hartke K., Muller H.G. // Arch. Pharm. -1988. -321. -P. 863—871.
 21. Afrashteh A., Hartke K. // Ibid. -1988. -321. -P. 909—912.
 22. Schmidt U. // Chem. Ber. -1959. -92. -S. 1171—1176.
 23. Eilingsfeld H., Patsch M., Scheuermann H. // Ger. 1,270,551 (1968).
 24. Eilingsfeld H., Patsch M. // Angew. Chem. -1969. -81. -S. 741—743.
 25. McCall M.A. // J. Org. Chem. -1962. -27. -P. 2433—2436.
 26. Schaper W. // Synthesis. -1985. -P. 861—867.
 27. Sasse K. // Ann. Chem. -1976. -S. 768—780.
 28. Mory R., Schenkel H. // Helv. Chem. Acta. -1950. -33. -P. 405—409.
 29. Liboska R., Zuka D., Bobek M. // Synthesis. -2002. -12. -P. 1649—1651.
 30. De Beukeleer S., Papaefstathiou G.S., Raptopoulou C.P. // Z. Naturforsch. -2002. -11. -P. 1224—1236.
 31. Grabenko A.D., Pelkis P.S., Borisevich A.N., Kulaeva L.N. // Fr. 1,410,275 (1965).
 32. Barnikow G., Kath V., Richter D. // J. Prakt. Chem. -1965. -30. -S. 63—66.
 33. Barnikow G., Kunzek H., Richter D. // Lieb. Ann. -1966. -695. -S. 49—54.
 34. Грабенко А.Д., Кулаева Л.Н., Пелькис П.С. // Журн. орган. химии. -1963. -33. -С. 2227—2230.
 35. Грабенко А.Д., Пелькис П.С., Кулаева Л.Н. // Там же. -1962. -32. -С. 2248—2254.
 36. Борисевич А.Н., Грабенко А.Д., Пелькис П.С. Химическое строение, свойства и реактивность органических соединений. -Київ: Наук. думка, 1969. -С. 79—82.
 37. Борисевич А.Н., Грабенко А.Д., Пелькис П.С. // Журн. орган. химии. -1967. -3. -С. 1490—1493.
 38. Barnikow G. // J. Prakt. Chem. -1966. -34. -S. 251—261.
 39. Goerdeler J., Keuser U. // Chem. Ber. -1964. -97. -S. 3106—3117.
 40. Toio T., Spears G.W., Tsuji K., Nishimura H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. -2002. -12. -P. 2427—2430.
 41. Печенюк В.А., Кузнецов П.В., Дашкевич Л.Б. // Журн. орган. химии. -1975. -11. -С. 1345—1346.
 42. Данкова Е.Ф., Бакулев В.А., Моржерин Ю.Ю. // Химия гетероцикл. соединений. -1992. -8. -С. 1106—1112.
 43. Бакулев В.А., Данкова Е.Ф., Мокрушин В.С., Сидоров В.О. // Там же. -1987. -6. -С. 845—849.
 44. Пудовик А.Н., Черкасов Р.А., Зимин М.Г., Забиоров Н.Г. // Журн. орган. химии. -1978. -48. -С. 926.
 45. Shabana R., Meyer H.J., Lawesson S.O. // Phosphorus, Sulfur, Silicon. -1985. -25. -P. 297—305.
 46. Yousif N.M. // Tetrahedron. -1989. -45. -P. 4599—4604.
 47. Базавова И.М., Синенко Т.А., Дубенко Р.Г., Неплюев В.М. // Журн. орган. химии. -1975. -11. -С. 457—458.
 48. Zankowska-Jasinska W., Galuszka B. // J. Fluor. Chem. -1983. -22. -P. 165—171.
 49. Гинзбург И.М., Дашкевич Л.Б., Кузнецов П.В., Тарасов Б.П. // Журн. орган. химии. -1975. -45. -С. 2705—2708.
 50. Juskiewicz E., Zabokrycka A., Kedzia A. // Bull. Acad. Pol. Sci. -1980. -28. -P. 287—295.
 51. Pal T., Ganguly A., Pal A. // J. Ind. Chem. Soc. -1988. -65. -P. 655—657.
 52. Berseneva V.S., Bakulev V.A., Dehaen W. et al. // Tetrahedron. -2007. -63. -P. 4491—4496.
 53. Menable L., Pellacani G.C. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. -1976. -5. -P. 455—459.
 54. Кузнецов П.В., Тарасов Б.П., Дашкевич Л.Б. // Журн. орган. химии. -1975. -11. -С. 1346—1347.
 55. Грабенко А.Д., Кулаева Л.Н., Пелькис П.С. // Химия гетероцикл. соединений. -1966. -3. -С. 364—367.
 56. El-Reedy A.M., Hussain S.M., Yossef S.M. // J. Prakt. Chem. -1988. -330. -P. 521—529.
 57. Abbotto A., Bradamante S., Facchetti A., Pagani G. // J. Org. Chem. -2002. -67. -P. 5753—5772.
 58. Abbotto A., Bradamante S., Pagani G. // J. Org. Chem. -1996. -61. -P. 1761—1769.
 59. Abbotto A., Bradamante S., Pagani G.A. // Gazz. Chim. Ital. -1994. -124. -P. 301—308.
 60. Miwatashi S., Arikawa Y., Kotani E., Miyamoto M. // J. Med. Chem. -2005. -48. -P. 5966—5979.
 61. Goddard C. // J. Heterocycl. Chem. -1991. -28. -P. 1607—1612.
 62. Cousineau I.J., Secríst J.A. // J. Org. Chem. -1979. -44. -P. 4351—4358.
 63. Clingerman M.C., Secríst J.A. // Ibid. -1983. -48. -P. 3141—3145.
 64. Drasar P., Pouzar V., Cerny I., Pettit G.R. // Collect. Czech. Chem. Comm. -1989. -54. -P. 3339—3347.
 65. Courtney St., Hay Ph.A., Buck R.T., Colville C.S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. -2005. -15. -P. 2295—2299.
 66. Beckert R., Gruner M. // Z. Naturforsch. B., Chem. Sci. -1997. -52. -S. 1245—1250.
 67. Berseneva V.S., Tkachev A.V., Morzherin Y.Y., Dehaen W. // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. -1998. -14. -P. 2133—2136.
 68. Моржерин Ю.Ю., Костерина М.Ф., Берсенева В.С., Дехаен В. // Изв. Акад. наук, Сер. Хим. -2002. -7. -С. 1194—1198.
 69. Данкова Е.Ф., Бакулев В.А., Колобов М.Ю., Шишкина В.И. // Химия гетероцикл. соединений. -1988. -9. -С. 1269—1273.
 70. Bakulev V.A., Lebedev A.T., Dankova E.F., Mokrushin V.S. // Tetrahedron. -1989. -45. -P. 7329—7340.
 71. Данкова Е.Ф., Бакулев В.А., Крутько Д.П. // Химия гетероцикл. соединений. -1991. -6. -С. 775—782.
 72. Eggers S.H., Kane V.V., Lowe G. // J. Chem. Soc. -1965. -P. 1262—1270.
 73. Bakasse M., Rambaud M., Bourrigaud J., Villieras J. // Synth. Commun. -1988. -18. -P. 1043—1059.
 74. Bhatia S., Buckley D., McCabe B.W., Hitchcock P.B. // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. -1998. -6. -P. 1101—1106.
 75. McCable R.W., Young D.W., Davies G.M. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. -1981. -9. -P. 395—396.
 76. Bhattia S.H., Davies G.M., Hitchcock P.B. // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. -1999. -P. 2449—2453.

77. *Bhattia S.H., Davies G.M. et al. // Ibid.* -1998. -P. 569—575.
78. *Capps N.K., Davies G.M., Loakes D., McCable R.W. // Ibid.* -1991. -P. 3077—3086.
79. *Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. // Журн. орган. химии.* -2003. -**39**. -С. 1245—1250.
80. *Дяченко А.Д., Десенко С.М., Дяченко В.Д. // Химия гетероцикл. соединений.* -2004. -**8**. -С. 1179—1185.
81. *Ткачев Р.П., Битюкова О.С., Дяченко В.Д. и др. // Журн. орган. химии.* -2007. -**77**. -С. 125—132.
82. *Дяченко А.Д., Десенко С.М., Дяченко В.Д., Чернега А.Н. // Химия гетероцикл. соединений.* -2004. -**8**. -С. 1171—1178.
83. *Краузе А., Лиетиньш Е.Е., Дубурс Г.Я. // Там же.* -1987. -**7**. -С. 994.
84. *Краузе А., Лиетиньш Е., Дубурс Г.Я. // Там же.* -1989. -**6**. -С. 787—794.
85. *Краузе А., Дубурс Г. // Там же.* -1997. -**10**. -С. 1421—1422.
86. *Krauze A., Sturms I., Popelis J., Sile L., Duburs G. // Heterocycl. Commun.* -2005. -**11**. -P. 37.
87. *Краузе А.А., Румлер А., Хаген Ф. и др. // Химия гетероцикл. соединений.* -1992. -**1**. -С. 75—76.
88. *Krauze A., Popelis J., Duburs G. // Tetrahedron.* -1998. -**54**. -P. 9161—9165.
89. *Родиновская Л.А., Шестопалов А.М., Нестеров В.И. // Химия гетероцикл. соединений.* -1996. -**10**. -С. 1376—1380.
90. *Hussain H.M., Sherif S.M., Youssef M.M. // Gaz. Chim. Ital.* -1994. -**124**. -P. 97—101.
91. *Elkholy Y.M., Abu-Shanab F.A., Erian A.W. // Phosphorus, Sulfur, Silicon.* -2000. -**167**. -P. 151—159.
92. *Reliquet A., Reliquet Fr., Meslin J.C., Quiniou H. // Phosphorus, Sulfur, Silicon.* -1983. -**15**. -P. 143—154.
93. *El-Ahmad Y., Brion J.D., Reynaud P. // Heterocycles.* -1993. -**36**. -P. 1979—1988.
94. *Низовцева Т.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С., Ларина Л.И. // Журн. орган. химии.* -2002. -**38**. -С. 1256—1259.
95. *Низовцева Т.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С., Лопырев В.А. // Химия гетероцикл. соединений.* -2002. -**9**. -С. 1293—1294.
96. *Низовцева Т.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С. // Журн. орган. химии.* -2007. -**43**. -С. 142—143.
97. *Волкова К.А., Нахманович А.С., Елохина В.Н. и др. // Там же.* -2007. -**43**. -С. 770—772.
98. *Walter W., Meyer H.W., Lehmann A. // Ann.* -1974. -S. 765—775.

Інститут органічної хімії НАН України, Київ

Надійшла 02.06.2008