

УДК 547.551.42 + 543.257.1

В.М. Брицун, В.О. Дорошук, Н.В. Богдан, В.М. Зайцев, М.О. Лозинський

ДОСЛІДЖЕННЯ КИСЛОТНОСТІ ТІОАМІДІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ АКТИВНУ МЕТИЛЕНОВУ ГРУПУ

Методом рН-метричного титрування в суміші ДМСО—H₂O (1:1) і розрахунку за допомогою програми ACDLAB 4.0 були досліджені константи кислотності тіоамідів, що містять активну метиленову групу.

За останні десять років значно збільшилась кількість робіт, присвячених циклоконденсаціям тіоамідів [1]. Особливо велику увагу дослідників привертають тіоаміди оцтової кислоти, які містять у β-положенні електроноакцепторні групи — 3-оксо-3-R¹-N-R²-пропантіоаміди [2—5], 2-арилсульфоніл-N-R-тіоацетаміди [6], N-R-2-ціантіоацетаміди [7]. Це пов'язано з тим, що такі тіоаміди мають 4 реакційних центри і є перспективними вихідними для синтезу різноманітних гетероциклів — тіопіран-4-онів [2—4], піперидин-2-тіонів [3, 4], тiazолідин-4,5-діонів [5], 1,3-тіазин-4-онів [3, 6], пірролів [7].

Реакційна здатність метиленової групи вищевказаних тіоамідів у реакціях з електрофільними реагентами залежить від її кислотності. Це пояснюється тим, що СН-кислоти у присутності основ генерують карбаніони [8], які є інтермедіатами багатьох реакцій. Тому дослідження констант дисоціації (K_a) тіоамідів має не тільки теоретичний, а й практичний інтерес.

Як правило, в хімічній літературі для зручності наводяться показники констант дисоціації pK_a ($pK_a = -\lg K_a$). Розмір значення pK_a дозволяє прогнозувати реакційну здатність амбідентних субстратів у реакціях з електрофільними реагентами, а також сприяє вирішенню проблем кето-енол-ентіольної таутомерії.

Разом з тим константи дисоціації тіоамідів досліджені недостатньо: в роботі [9] кислотні властивості тіоамідів вивчались спектрофотометричним методом, а в статтях [10—12] — потенціометричним титруванням в суміші ДМСО (етанол)—вода. Але pK_a тіоамідів, які містять активну метиленову групу, досліджувались

тільки в роботі [12] на прикладі однієї речовини — N-феніл-3-оксобутантіоаміду.

У зв'язку зі збільшенням кількості робіт, в яких як субстрати були використані тіоаміди з активною метиленовою групою [2—7], виникла потреба провести вимірювання pK_a ряду вищевказаних тіоамідів, що містять замісники різної природи як біля N-атома, так і біля метиленової групи.

За відомими методиками [13—19] нами було синтезовано ряд тіоамідів (I—XIII) і дослідже-

Т а б л и ц я 1

Показники констант кислотності (pK_a) тіоамідів I—XIII, виміряні методом рН-метричного титрування

Сполука	Структура		pK_a , виміряні у середовищі ДМСО—H ₂ O (1:1)	Константи Гаммета, σ [20]
	R ¹	R ²		
I	CH ₃ C=O	C ₆ H ₅	8.28 ± 0.03 *	0.000
II	CH ₃ C=O	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	7.04 ± 0.02	0.778
III	CH ₃ C=O	<i>m</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	7.74 ± 0.01	0.430
IV	CH ₃ C=O	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	7.78 ± 0.01	0.373
V	CH ₃ C=O	<i>n</i> -FC ₆ H ₄	8.13 ± 0.01	0.062
VI	CH ₃ C=O	<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	8.53 ± 0.01	-0.268
VII	C ₆ H ₅ C=O	C ₆ H ₅	7.25 ± 0.02	
VIII	C ₆ H ₅ C=O	CH ₃	8.49 ± 0.01	
IX	<i>n</i> -ClC ₆ H ₄ CO	CH ₃	8.04 ± 0.02	
X	C ₆ H ₅ SO ₂	C ₆ H ₅	10.03 ± 0.04	
XI	C ₆ H ₅ SO ₂	H	11.56 ± 0.08	
XII	N≡C	C ₆ H ₅	8.95 ± 0.01	
XIII	N≡C	H	9.46 ± 0.03	

* pK_a сполуки I в розчині ДМСО—H₂O (9:1) 8.50 [12].

Т а б л и ц я 2

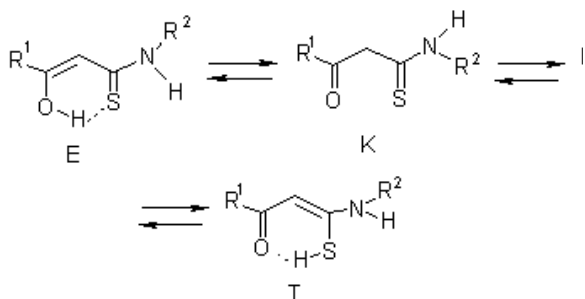
Показники констант кислотності (pK_a) тіоамідів I—XII, розраховані по програмі ACDLAB 4.0 для водного середовища

Сполука	Значення pK_a		
	Кето-форма (К) *	Єнольна форма (Е) *	Єнольна форма (Т) **
I	10.63 ± 0.7	11.21 ± 0.6	7.58 ± 0.3
II	9.23 ± 0.6	10.21 ± 0.7	8.17 ± 0.3
III	9.97 ± 0.7	10.55 ± 0.7	8.25 ± 0.3
IV	10.12 ± 0.7	10.70 ± 0.7	8.27 ± 0.3
V	10.55 ± 0.6	11.13 ± 0.7	8.35 ± 0.3
VI	10.63 ± 0.7	11.03 ± 0.7	8.36 ± 0.3
VII	10.60 ± 0.7	10.95 ± 0.6	7.50 ± 0.3
VIII	12.47 ± 0.8	12.82 ± 0.7	5.47 ± 0.2
IX	12.35 ± 0.7	12.75 ± 0.7	5.28 ± 0.3
X	10.14 ± 0.7	—	6.32 ± 0.3
XI	12.24 ± 0.7	—	4.29 ± 0.2
XII	10.09 ± 0.6	—	4.56 ± 0.2
XIII	12.18 ± 0.3	—	4.88 ± 0.3

* Рівновага типу $NH = N^- + H^+$; ** типу $SH = H^+ + S^-$.

но константи їх дисоціації як одноосновних кислот. Кислотність отриманих сполук вивчалась рН-метричним титруванням у суміші ДМСО— H_2O (1:1), а також розраховувалась за допомогою програми ACDLAB 4.0.

Результати експериментальних вимірювань і теоретичних розрахунків у вигляді pK_a наведені в табл. 1 і 2, а крива потенціометричного титрування розчину тіоаміду (I) зображена на рис. 1. У зв'язку з тим, що 3-оксипропантіоаміди (I—IX) можуть існувати в кетонній (К), єнольній (Е) і, можливо, ентіольній формі (Т) [13], розрахунки за програмою ACDLAB 4.0 були проведені для різних типів дисоціації (табл. 2).



Експериментальні дані свідчать, що всі досліджені сполуки є слабкими кислотами ($pK_a =$

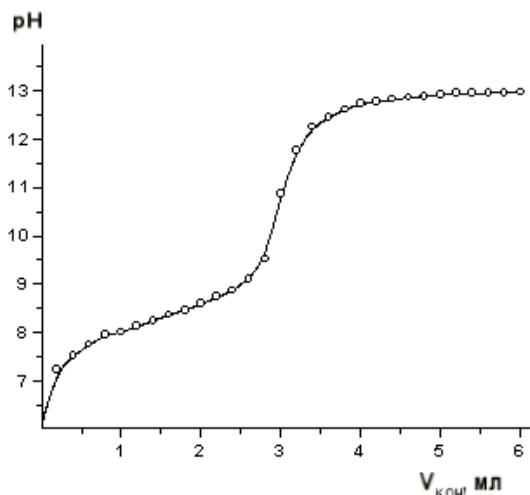


Рис. 1. Крива потенціометричного титрування тіоаміду (I) в середовищі ДМСО—вода (1:1) водним (0.033 н.) розчином КОН ($V_0=10$ мл; $C_1=0.01$ М).

7.04—11.56), які, в залежності від природи замісників біля С(2) і N-атомів, відрізняються між собою за силою приблизно в 50000 разів. Слід зазначити, що пропантіоаміди (I—IX), які мають в положенні 2 ацетильну або ароїльну групу, є більш кислими, ніж тіоаміди (X—XIII), які містять в цьому ж положенні фенілсульфонільну або ціаногрупу (pK_a відповідно 7.04—8.53 і 8.95—11.56). Імовірно, підвищена кислотність тіоамідів (I—IX) пояснюється тим, що їх аніони можуть стабілізуватися за рахунок мезомерії (перерозподілу електронної густини між S, N і O-атомами).

Природа замісників біля N-атома також впливає на кислотність тіоамідів: pK_a тіоацетоаміду (XI) приблизно в 50 разів більша, ніж pK_a N-фенілтіоацетаміду (X) (відповідно 11.56 і 10.03).

Розрахунки за програмою ACDLAB 4.0 (табл. 2) показують, що з усіх варіантів депротонізації тіоамідів (I—XIII) найнижчими значеннями pK_a (тобто найбільшою кислотністю) характеризуються їх тіольна форма, а найбільшими значеннями — єнольна форма. Найближчими результатами теоретичних розрахунків до експериментальних даних pK_a є значення кислотності меркапто-форм (I—XIII).

Якщо меркапто-форма є найкислішою з усіх таутомерних форм тіоамідів (I—IX), то тіолят-аніони, відповідно, є найменш основними з усіх можливих аніонів тіоамідів і повинні найлегше утворюватися і, відповідно, алкілюватися (ацилюватися). Це підтверджується експериментальними даними, наприклад [5]. Тому, ймовірно, параметри титрування тіоамідів (I—XIII) як однооснов-

них кислот стосуються переходу кетонної (єнольної) форми в тіолят-аніон. З цим припущенням узгоджується також той факт, що кислотність амідів приблизно в 10—100 разів нижча, ніж кислотність однотипних за будовою тіоамідів [12].

На рис. 2 нами показана залежність pK_a тіоамідів (I—VI) від констант Гаммета (σ). Графік показує, що ця залежність є лінійною, і дозволяє методом апроксимації визначати pK_a тіоамідів, які не титрувалися, але для яких відомі значення σ .

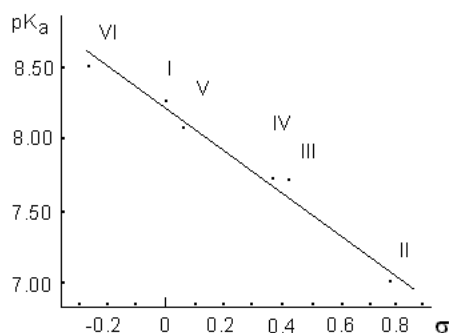


Рис. 2. Графік залежності pK_a тіоамідів I—VI від констант Гаммета (σ).

Отримані нами експериментальні значення pK_a дозволяють зробити висновок, що кислотність метиленової групи є вирішальним фактором, який впливає на напрямок взаємодії тіоамідів (I—XIII) з такими 1,3-діелектрофілами, як 3-арил-2-пропеноїлхлориди [3, 4, 6]. При pK_a 11.56 реакція взагалі не відбувається [6], при pK_a 8.95—10.03 утворюються лише продукти взаємодії по S і N-атомам (1,3-тіазин-4-они) [6], і лише при pK_a 7.04—8.49 тіоаміди (I—IX) циклоацилюються також по C-атому з утворенням похідних тіопірану і піперидин-2-тіону [3, 4].

Таким чином, нами виміряні pK_a ряду 2-R-тіоацетамідів і показаний їх взаємозв'язок з константами Гаммета. Також встановлено, що розмір величини pK_a дозволяє оцінювати і передбачувати реакційну здатність активної метиленової групи вищевказаних тіоамідів при взаємодії з електрофільними реагентами.

Спектри ЯМР ^1H записані на приладі Varian-300 (робоча частота 300 МГц, внутрішній стандарт ТМС) в розчині ДМСО- d_6 . ІЧ-спектри зареєстровані на приладі UR-20 в таблетках КВг.

Тіоаміди (I—IX) синтезували за методикою [13], а тіоамід (XIII) — за прописом [14]. Температури плавлення, дані елементного аналізу і ЯМР ^1H -та ІЧ-спектри сполук I, II, V, VII, VIII, XIII відповідають описаним в роботах [13, 14].

N-(*m*-Трифторметилфеніл)-3-оксобутантіоамід (III). Вихід 65 %, т.пл. 82—84 °С. ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3230, 3000, 1630, 1560, 1470, 1400, 1340, 1310. Спектр ЯМР ^1H (σ , м.ч.): 2.01 с (3H, CH_3), 5.75 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.52–7.65 м (2H, *m*- C_6H_4), 8.06 д (1H, *m*- C_6H_4 , $J=7.8$ Гц), 8.38 с (1H, *m*- C_6H_4), 11.26 с (1H, NH), 14.18 с (1H, OH) (єнольна форма). К-форма: 2.24 с (3H, CH_3), 4.02 с (2H, CH_2), 7.52–7.65 м (2H, *m*- C_6H_4), 8.06 д (1H, *m*- C_6H_4 , $J=7.8$ Гц), 8.38 с (1H, *m*- C_6H_4), 11.92 с (1H, NH) (кето-форма). Співвідношення кето-єнольної форм 61:39.

Знайдено, %: С 50.82; Н 4.05; N 5.52. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NOS}$. Розраховано, %: С 50.57; Н 3.86; N 5.36.

N-(*m*-Хлорфеніл)-3-оксобутантіоамід (IV). Вихід 58 %, т.пл. 68—70 °С. ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3280, 3200, 3100, 1700, 1590, 1560, 1480, 1420, 1310. Спектр ЯМР ^1H (σ , м.ч.): 1.99 с (3H, CH_3), 5.72 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.28 м (1H, *m*- C_6H_4), 7.41 м (1H, *m*- C_6H_4), 7.68 д (1H, *m*- C_6H_4 , $J=8.4$ Гц), 8.14 с (1H, *m*- C_6H_4), 11.13 с (1H, NH), 14.19 с (1H, OH) (єнольна форма). К-форма: 2.23 с (3H, CH_3), 4.00 с (2H, CH_2), 7.28 м (1H, *m*- C_6H_4), 7.41 м (1H, *m*- C_6H_4), 7.68 д (1H, *m*- C_6H_4 , $J=8.4$ Гц), 8.14 с (1H, *m*- C_6H_4), 11.80 с (1H, NH) (кето-форма). Співвідношення кето-єнольної форм 62:38.

Знайдено, %: С 52.61; Н 4.17; N 6.37. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNOS}$. Розраховано, %: С 52.75; Н 4.43; N 6.15.

N-(*p*-Метоксифеніл)-3-оксобутантіоамід (VI). Вихід 67 %, т.пл. 60—62 °С (літ. 56—58 °С [15]). ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3320, 3000, 1630, 1450, 1400, 1370, 1320, 1300. Спектр ЯМР ^1H (σ , м.ч.): 1.97 с (3H, CH_3), 5.66 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 6.92 д (2H, *p*- C_6H_4 , $J=9.0$ Гц), 7.40 д (2H, *p*- C_6H_4 , $J=9.0$ Гц), 10.92 с (1H, NH), 14.19 с (1H, OH) (єнольна форма). К-форма: 2.22 с (3H, CH_3), 3.93 с (2H, CH_2), 6.92 д (2H, *p*- C_6H_4 , $J=9.0$ Гц), 7.70 д (2H, *p*- C_6H_4 , $J=9.0$ Гц), 11.56 с (1H, NH) (кето-форма). Співвідношення кето-єнольної форм 67:33.

Знайдено, %: С 58.88; Н 6.04; N 6.51. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$. Розраховано, %: С 59.17; Н 5.87; N 6.27.

N-Метил-3-(*n*-хлорфеніл)-3-окспропантіоамід (IX). Вихід 72 %, т.пл. 139—141 °С. ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3350, 1630, 1540, 1500, 1420, 1380, 1330. Спектр ЯМР ^1H (σ , м.ч.): 2.99 д (3H, NHCH_3 , $J=4.1$ Гц), 6.26 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.51 д (2H, *n*- C_6H_4 , $J=8.7$ Гц), 7.71 д (2H, *n*- C_6H_4 , $J=8.7$ Гц), 9.85 с (1H, NH), 14.39 уш. с (1H, OH) (єнольна форма); 2.99 д (3H, NHCH_3 , $J=4.1$ Гц), 4.34 с (2H, CH_2), 7.55 д (2H, *n*- C_6H_4 , $J=8.4$ Гц), 7.97 д (2H, *n*- C_6H_4 , $J=8.4$ Гц), 10.27 с (1H, NH) (кето-форма). Співвідношення кето-єнольної форм 40:60.

Знайдено, %: С 52.92; Н 4.19; N 5.97. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNOS}$. Розраховано, %: С 52.75; Н 4.43; N 6.15.

2-Фенілсульфоніл-*N*-фенілтіоацетамід (X) отримували за методикою [16]. Вихід 39 %, т.пл. 105—106 °С (літ. 125—126 °С [16]). ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3200, 3000, 1630, 1610, 1550, 1500, 1470, 1420, 1320, 1250, 1180. Спектр ЯМР ^1H (σ , м.ч.): 4.77 с (2H, CH_2), 7.23 м (1H, C_6H_5), 7.39 м (2H, C_6H_5), 7.62—7.70 м (5H, C_6H_5), 7.88 м (2H, C_6H_5), 11.81 с (1H, NH).

Знайдено, %: С 57.56; Н 4.65; N 4.99. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}_2$. Розраховано, %: С 57.71; Н 4.50; N 4.81.

2-(Фенілсульфоніл)тіоацетамід (XI) отримували за методикою [17]. Вихід 90 %, т.пл. 173—174 °С (літ. 170 °С [18]). ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3440, 3320, 3220, 1620, 1580, 1450, 1400, 1300, 1230, 1160. Спектр ЯМР ^1H (σ , м.ч.): 4.53 с (2H, CH_2), 7.62 м (2H, C_6H_5), 7.76 м (1H, C_6H_5), 7.86 д (2H, C_6H_5 , $J=8.4$ Гц), 9.33 с (1H, NH), 9.79 с (1H, NH).

Знайдено, %: С 44.87; Н 4.40; N 6.80. $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}_2$. Розраховано, %: С 44.63; Н 4.21; N 6.51.

N-Феніл-2-ціантіоацетамід (XII) отримували за методикою [19]. Вихід 54 %, т.пл. 105—107 °С (літ. 111 °С [18]). ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3300, 3100, 2900, 2280, 1600, 1550, 1500, 1410, 1390, 1290. Спектр ЯМР ^1H (σ , м.ч.): 4.20 с (2H, CH_2), 7.23 м (1H, C_6H_5), 7.41 м (2H, C_6H_5), 7.79 д (2H, C_6H_5 , $J=7.9$ Гц), 11.89 с (1H, NH).

Знайдено, %: С 61.10; Н 4.73; N 16.13. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$. Розраховано, %: С 61.34; Н 4.58; N 15.90.

Константи дисоціації сполук I—XIII були виміряні методом потенціометричного титрування розчином КОН (0.033 н.) у суміші ДМСО— H_2O (1:1, $C=0.01$ М) при 20 °С з подальшою обробкою кривих титрування за допомогою програми Nunerquad 2000. Теоретичні значення pK_a тіоамідів I—XIII у воді були розраховані за допомогою програми ACDLAB 4.0.

РЕЗЮМЕ. Методом рН-метричного титрування в суміші ДМСО— H_2O (1:1) і розрахунок за допомогою програми ACDLAB 4.0 були досліджені константи кислотності ряду тіоамідів, що містять активну метиленову групу.

SUMMARY. The constants of the acidity of thioamides containing active methylene group were investigated by pH-metric titration and program ACDLAB4.0.

1. Jagodzinski T.S. // Chem. Rev. -2003. -1. -P. 197—213.
2. Gros L., Westerlich S., Wesolowska A., Jagodzinski T.S. // Химия гетероцикл. соединений. -2006. -2. -С. 201—204.
3. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // Журн. орган. химии. -2005. -41. -С. 292—296.
4. Брицун В.М., Борисевич А.М., Пироженко В.В., Лозинский М.О. // Укр. хим. журн. -2006. -72, № 5. -С. 50—53.
5. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С. и др. // Изв. Акад. наук. Сер. Хим. -2005. -3. -С. 757—760.
6. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // Химия гетероцикл. соединений. -2005. -11. -С. 1702—1704.
7. Adhikari R., Jones D., Liepa A.J., Mackay M.F. // Aust. J. Chem. -1999. -52. -S. 63—67; Chem. Abstr. -1999. -130. -252211d.
8. Сайкс П. Механизмы органических реакций. -М.: Химия, 1991.
9. Janssen M.J. Rec. Trav. Chim. -1962. -81. -S. 650—660.
10. Kjellin G., Sandstrom J. // Acta. Chem. Scand. -1973. -27. -P. 209—217.
11. Неплюев В.М., Кухарь В.П., Дубенко Р.Г. и др. // Журн. орган. химии. -1974. -10. -С. 765—769.
12. Walter W., Meyer H.W., Lehmann A. // Liebigs Ann. -1974. -5. -S. 765—770.
13. Брицун В.М., Борисевич А.М., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // Укр. хим. журн. -2005. -71, № 8. -С. 111—116.
14. McCall M.A. // J. Org. Chem. -1962. -27. -P. 2433—2436.
15. Ludwig E., Uhlemann E. // Ztschr. fur. Chem. -1976. -16. -S. 452, 453.
16. Дубенко Р.Г., Усенко Ю.Н., Пелькис П.С. // Журн. орган. химии. -1968. -4. -С. 305—307.
17. Неплюев В.М., Лекарь М.Г., Дубенко Р.Г., Пелькис П.С. // Химия гетероцикл. соединений. -1974. -12. -С. 1626—1628.
18. Troger Y. // J. Pract. Chem. -1905. -71. -S. 201—204.
19. Грабенко А.Д., Пелькис П.С., Кулаева Л.Н. // Журн. орган. химии. -1962. -32. -С. 2248—2255.
20. Справочник химика. -М.:Л.: Химия, 1965. -Т. 3.