

**В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский**

**ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ТИОАМИДОВ,  
СОДЕРЖАЩИХ АКТИВНУЮ МЕТИЛЕНОВУЮ ГРУППУ  
(ОБЗОР)**

Обобщены и систематизированы сведения о гетероциклизациях тиамидов, содержащих активную метиленовую группу, за последние шесть лет.

**Ключевые слова:** тиамиды, тиолактамы, активная метиленовая группа, гетероциклизация, мультикомпонентные реакции, рециклизация.

В настоящее время наблюдается значительное увеличение количества публикаций, посвященных химии тиамидов, что объясняется ценностью указанных соединений как исходных реагентов для дальнейших превращений, в частности, для синтеза разнообразных серу- и азотсодержащих гетероциклов [1–8]. Огромное практическое значение последних общеизвестно – они нашли применение как лекарственные средства, пестициды, красители, консерванты.

Привлекательными синтез-блоками для получения гетероциклов являются тиамиды с активной метиленовой группой. Эти полифункциональные соединения могут быть представлены формулой  $R^3-CH_2CS-NR^1R^2$  (где  $R^1, R^2 = H, Alk, Ar$ ;  $R^3$  – электроноакцепторная группа, например  $CN, AlkCO, ArCO, (AlkO)_2PO, AlkSO_2, ArSO_2, NO_2$ ). Наличие еще одного реакционного центра – метиленовой группы – позволяет использовать их в качестве N–C–C- и S–C–C-компонентов для различных конденсаций [1–8]. Особенностью таких субстратов является способность реагировать как с динуклеофильными, так и с диэлектрофильными и диполярными реагентами. Продукты этих гетероциклизаций, как правило, содержат функциональные группы, что позволяет проводить их модификацию или аннелирование. Такие свойства тиамидов с активной метиленовой группой существенно увеличивают их синтетические возможности и расширяют круг доступных гетеросистем, а применение современных физических методов исследования (РСА и спектроскопии 1D, 2D ЯМР) дает возможность однозначно установить структуру получаемых соединений. Наличие биологической активности у продуктов этих превращений также благотворно влияет на интерес исследователей к данному направлению [5–8].

Причиной появления настоящего обзора стала назревшая необходимость обобщения и систематизации новой и не вошедшей в обзорные статьи [2–5] информации о гетероциклизациях вышеуказанных тиамидов, а также определения тенденций в изучении этих процессов. Так как одним из наиболее важных сообщений в данной области является обзор [1], то мы провели анализ работ, появившихся за последние шесть лет.

**1. Кислотность тиамидов, содержащих активную метиленовую**

## группу

Прежде чем рассмотреть собственно гетероциклизации таких тиаамидов, необходимо акцентировать внимание на их кислотности, так как этот фактор непосредственно связан со способностью данных субстратов генерировать амбидентные анионы [9], что в реакциях с электрофильными реагентами зачастую определяет направление взаимодействия. Ранее этому вопросу не уделялось должного внимания – сведения о константах ионизации тиаамидов являются отрывочными и несистемными [10, 11]. Следует отметить, что кислотность тиаамидов примерно в 10–100 раз выше кислотности подобных по строению амидов [10], и именно она обуславливает легкость протекания реакций тиаамидов с электрофилами в присутствии оснований.

Недавно [12] методом рН-метрического титрования были определены рКа ряда тиаацетамидов в растворе ДМСО–Н<sub>2</sub>О, 1:1. Данные эксперимента свидетельствуют о том, что тиаамиды, содержащие в положении 2 ацетильную либо ароильную группы, более кислые, чем тиаамиды с фенилсульфонильной либо цианогруппой (рКа, соответственно, 7.04–8.53 и 8.95–11.56). Для сравнения – рКа таких классических СН-кислот, как малондинитрил и диэтилмалонат, составляют, соответственно, 11.19 и 13.3 [13]. Вероятно, повышенная кислотность 3-оксопропантиоамидов объясняется стабилизацией их анионов за счет делокализации электронной плотности между S-, N- и O-атомами.

## 2. Гетероциклизации

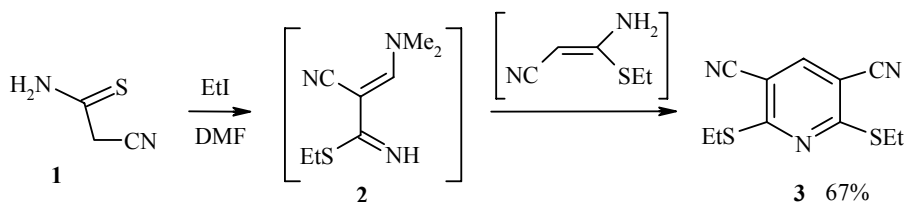
Гетероциклические превращения тиаамидов, содержащих активную метиленовую группу, можно систематизировать по таким критериям, как топология построения цикла, механизм реакции, природа и строение исходных реагентов. Поскольку природа заместителей в положении 2 перечисленных выше тиаамидов оказывает существенное влияние на направление их циклизаций, наиболее удобной, на наш взгляд, является классификация реакций по строению исходных тиаацетамидов и топологии циклоконденсаций.

### 2.1. Гетероциклизации 2-циано-N-R-тиаацетамидов (R = H, Alk, Ar)

2-Цианотиаацетамид является одним из самых доступных тиаамидов с активной метиленовой группой, который, к тому же, характеризуется достаточно высокой кислотностью (рКа 9.46 [12]). Вследствие указанных причин его реакции весьма разнообразны, что нашло отображение в обзорах [1, 4–8, 14–17]. В этих работах систематизирована информация по методам синтеза цианотиаацетамида [6, 8], обобщены и проанализированы данные по использованию (тио)амидов циануксусной кислоты в тонком органическом и комбинаторном синтезах [5–8, 14–17], в том числе – с применением методологии многокомпонентной конденсации [5–8, 14].

#### 2.1.1. Циклоконденсации цианотиаацетамида с 1,1-диэлектрофилами

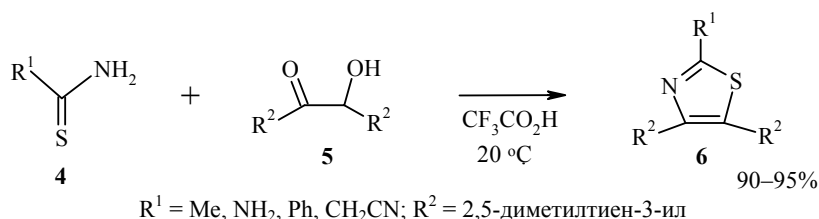
К таким реакциям можно отнести алкилирование цианотиоацетамида **1** этилиодидом в ДМФА, сопровождающееся [3+2+1]циклизацией в 3,5-дициано-2,6-диэтилтиопиридин **3** [18]. ДМФА при этом выполняет функцию "поставщика" метинового фрагмента. Вероятно, конденсация реализуется через интермедиат **2**.



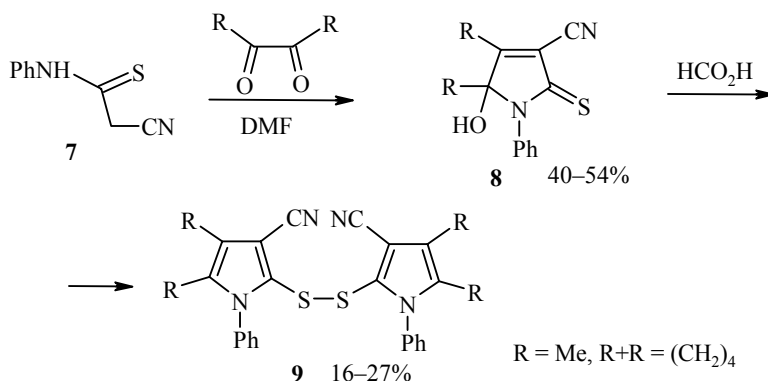
### 2.1.2. [3+2]Циклоконденсации 2-циано-N-R-тиоацетамидов с 1,2-дизэлектрофилами

Примеры [3+2]циклизаций 2-циано-N-R-тиоацетамидов с 1,2-дизэлектрофильными реагентами приведены в работах [19–22], в которых указанные тиоамиды использовались в качестве N,C,S- [19, 20], N,C,C- [21] и S,C,C-компонентов [22].

Реакцией тиоамидов **4** с 2-гидрокси-1,2-бис(2,5-диметил-3-тиенил)этан-1-оном **5** с количественными выходами получены 4,5-бис(2',5'-диметилтиофен-3-ил)-2-R-тиазолы **6** [19].

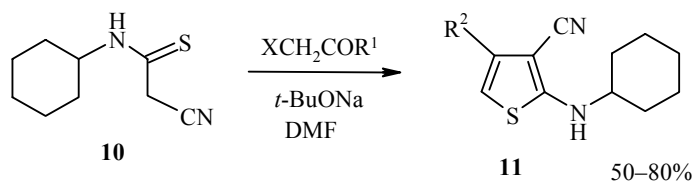


Продуктами циклизации N-фенил-2-цианотиоацетамида **7** и 1,2-дикетонов являются 5-гидрокси-γ-тиолактамы **8**, которые при взаимодействии с муравьиной кислотой превращаются в 2,2'-дипирролдисульфиды **9** [21].



Влияние пространственных факторов на направление циклизации N-циклогексилцианотиоацетамида **10** с α-галогенкарбонильными соединениями

исследовалось в работе [22]. Выяснено, что тиоацетамид **10** из-за наличия объемного циклогексильного заместителя у атома N реагирует с галогенкетонами и этилбромацетатом с образованием не тиазолов, как ожидалось, а 2-(N-циклогексиламино)-3-циано-4-R-тиофенов **11**.



$R^1 = \text{Me, 4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{OEt}; R^2 = \text{Me, 4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{OH}; X = \text{Br, Cl}$

### 2.1.3. [3+3]Циклизации цианотиоацетамида с 1,3-диэлектрофилами

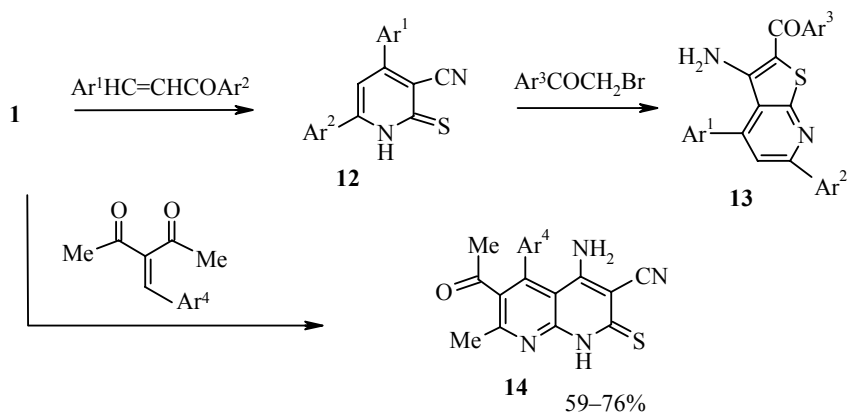
#### 2.1.3.1. Конденсации с ациклическими реагентами

Синтетически важной является группа реакций, базирующаяся на взаимодействии 2-цианотиоацетамида как N,C,S-компонента с производными  $\alpha$ -непредельных кетонов [23–28] и карбоновых кислот [29, 30]. Они протекают по схеме [3+3]циклизации и служат общим методом получения производных 3-цианопиридин-2-тиона. По всей видимости, реакции осуществляются через продукты присоединения по Михаэлю или Кневенагелю, которые в некоторых случаях удается выделить и охарактеризовать [5–8].

В качестве исходных синтез-блоков используются халконы [23–25],  $\beta$ -енаминокрбонильные соединения [26–28] и производные 2-метиленциануксусной кислоты [29, 30]. Вследствие наличия реакционных вицинальных групп синтезированные пиридин-2-тионы обычно применяются для дальнейших превращений, в том числе – для аннелирования в полициклические гетеросоединения [23, 24, 26, 27, 29].

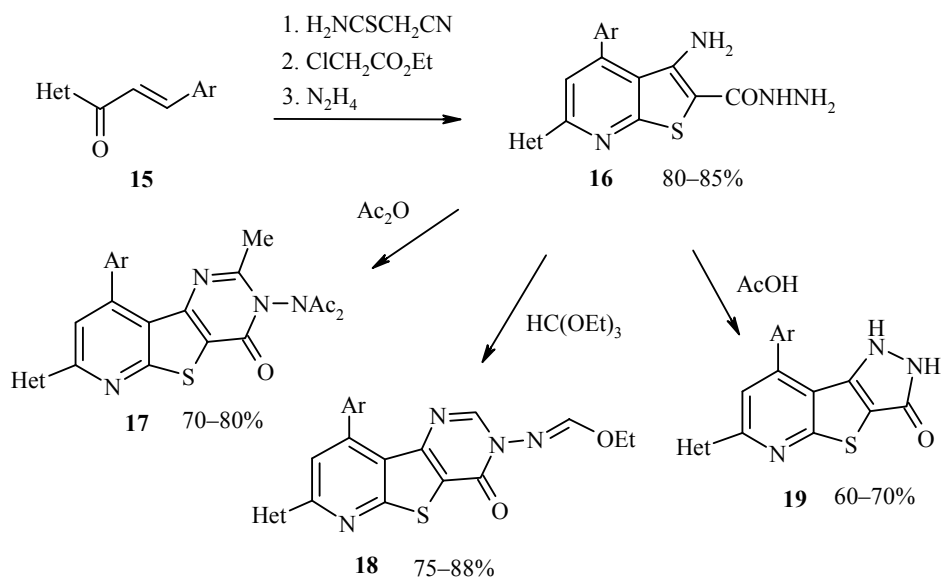
Реакцией цианотиоацетамида **1** с халконами получены 3-цианопиридин-2(1H)-тионы **12**, обработка которых  $\alpha$ -галогенкетонами является удобным методом синтеза 3-амино-2-ароилтиено[3,2-*b*]пиридинов **13** [23].

Имеет перспективу одностадийный способ формирования из халкона и тиоамида **1** бициклической структуры – 1,2-дигидро[1,8]нафтиридин-2-тионов **14** [24].



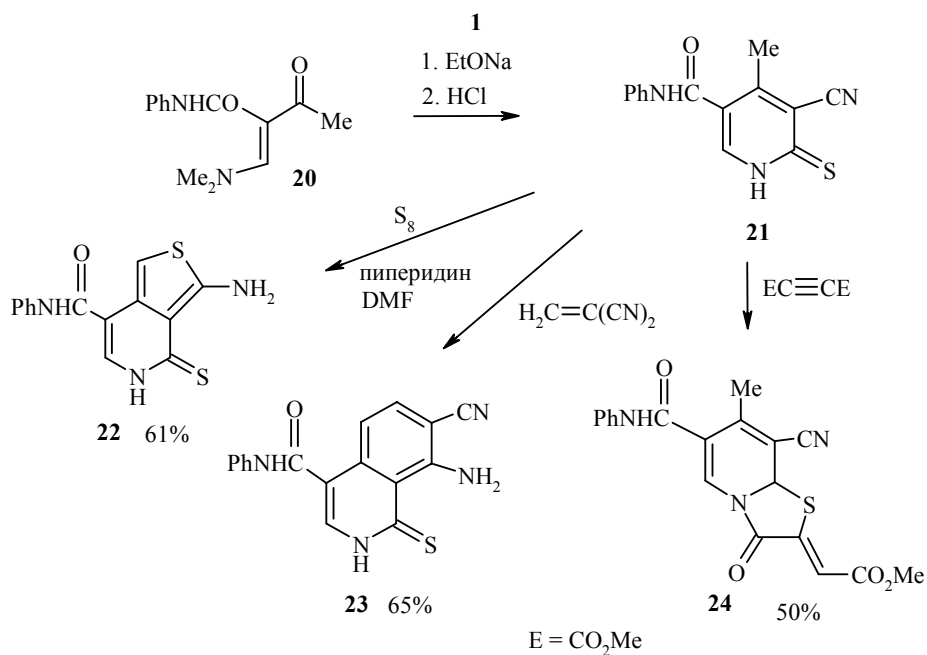
$\text{Ar}^1 = 1\text{-нафтил}, 2\text{-нафтил}; \text{Ar}^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4; \text{Ar}^3 = \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4;$   
 $\text{Ar}^4 = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

3-Цианопиридин-2-тионы, выделенные при циклизации цианотиоацет-амида с халконами **15**, оказались ценными исходными для синтеза конденсированных би- и трициклических гетероциклов **16–19** [25].

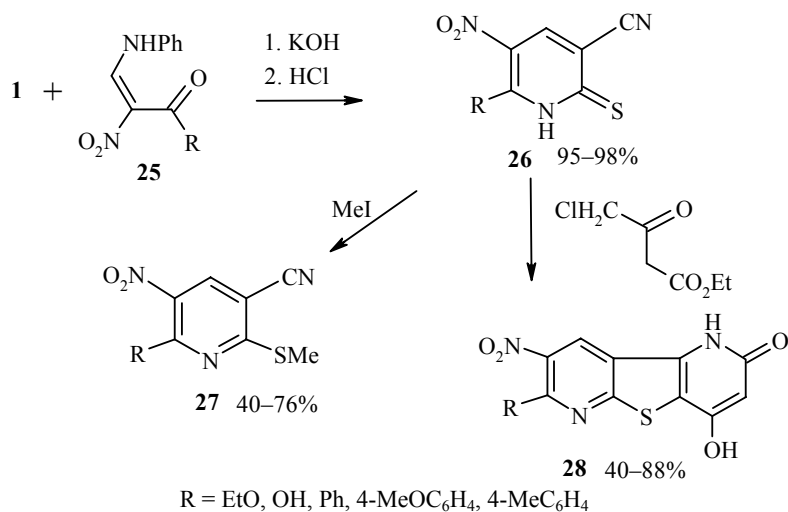


$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4; \text{Het} = 2\text{-тиенил}$

5-Арилкарбамоил-4-метил-3-цианопиридин-2-тионы **21**, полученные из цианотиоацетамида **1** и анилида 2-(N,N-диметиламинометилен)-3-оксобутановой кислоты **20**, нашли применение для трансформации в конденсированные бициклические гетеросистемы **22–24** [26].

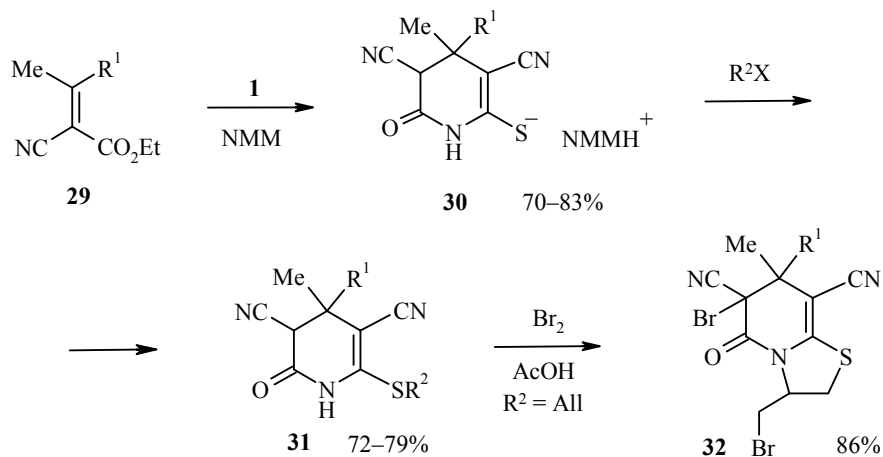


Препаративный синтез 5-нитро-3-циано-6-R-пиридин-2(1H)тионов **26**, заключающийся в циклоконденсации цианотиоацетамида **1** с 2-нитро-3-фениламино-1-R-проп-2-ен-1-онами **25**, описан в работе [27]. Соединения **26** в щелочной среде избирательно алкилируются по атому S с образованием тиозифиров **27**, а также вступают во взаимодействие с 1-этил-3-оксо-4-хлорбутаноатом. Продуктами последнего являются замещенные пиридин[2',3'; 4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин-2(1H)-оны **28**.



Для синтеза 6-фенил-3-цианопиридин-2(1H)-тиона использовались цианотиоацетамид и 2-бензоил-1-(фениламино)этен в уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония [28].

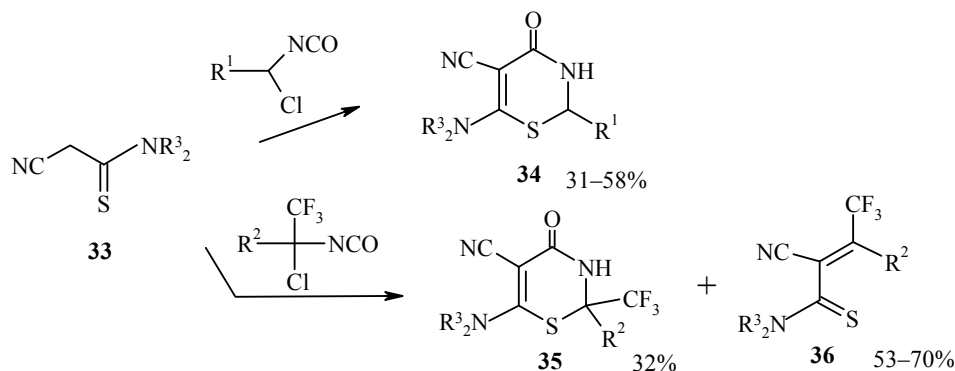
6-Оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридинтиолаты N-метилморфолина **30**, полученные конденсацией цианотиоацетамида **1** с 1-этил-3-метил-2-циано-3-R-2-пропеноатами **29**, были последовательно превращены в 2,3,6,7-тетрагидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиридин-5-оны **32** [29].



$R^1 = \text{Me, Et; } R^2 = \text{Me, Et, CH}_2\text{-CH=CH}_2, \text{CH}_2\text{-C(Me)=CH}_2; \text{X} = \text{Cl, Br;}$   
 NMM = N-метилморфолин

Циклизацией цианотиоацетамида с производными этоксиметиленциануксусной кислоты в условиях основного катализа получены 1-амино-2,4-дицианобута-1,3-диен-1-тиолаты и 6-амино-3-цианопиридин-2-тионы, служащие стартовыми реагентами для, соответственно, синтеза тиазолов по Ганчу и 6-амино-2-алкилтио-3-цианопиридинов [30].

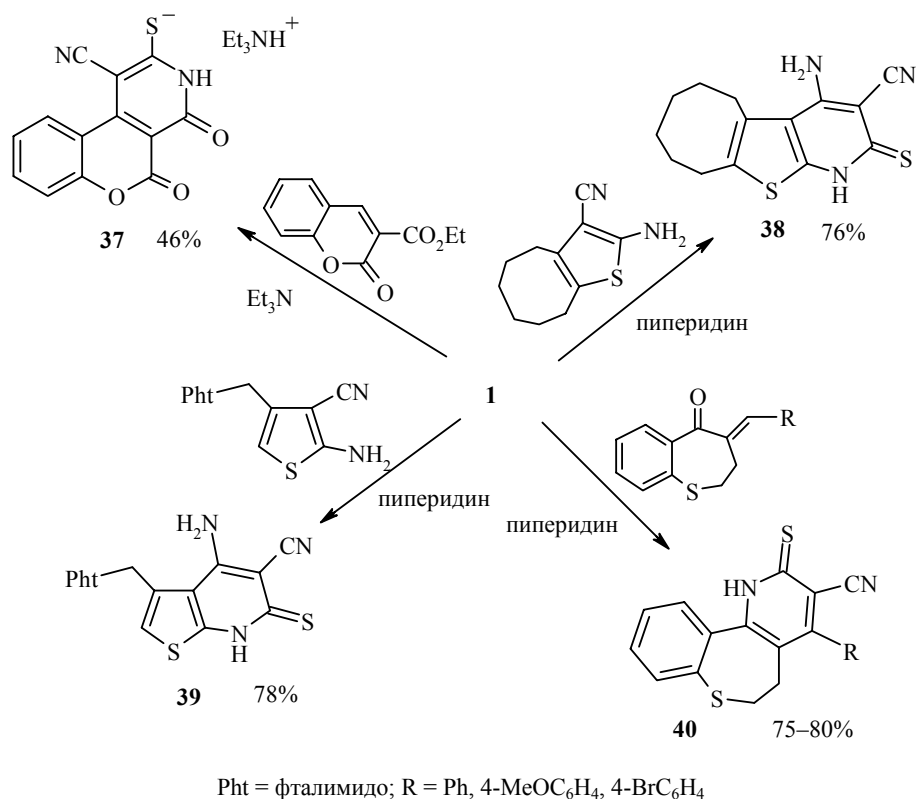
Продуктами взаимодействия N,N'-дизамещенных цианотиоацетамидов **33** с 1-хлорбензилоизоцианатами являются 2,3-дигидро-4H-1,3-тиазин-4-оны **34** [31], тогда как направление циклоконденсации 1-арил-2,2,2-трифтор-1-хлорэтилоизоцианатов с субстратами **33** зависит от природы заместителя в исходных изоцианатах. В случае 4-толильных и 4-анизильных производных из реакционного раствора выделены 3-арил-3-трифторметил-2-цианоакрилтиоамиды **36** и циануровая кислота, тогда как применение 4-трифторфенильного реагента приводит к образованию смеси соединений **35** и **36**.



$R^1 = 3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3; R^2 = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4;$   
 $R^3 + R^3 = (\text{CH}_2)_4, (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$

### 2.1.3.2. Аннелирование гетероциклов цианотиоацетамидом

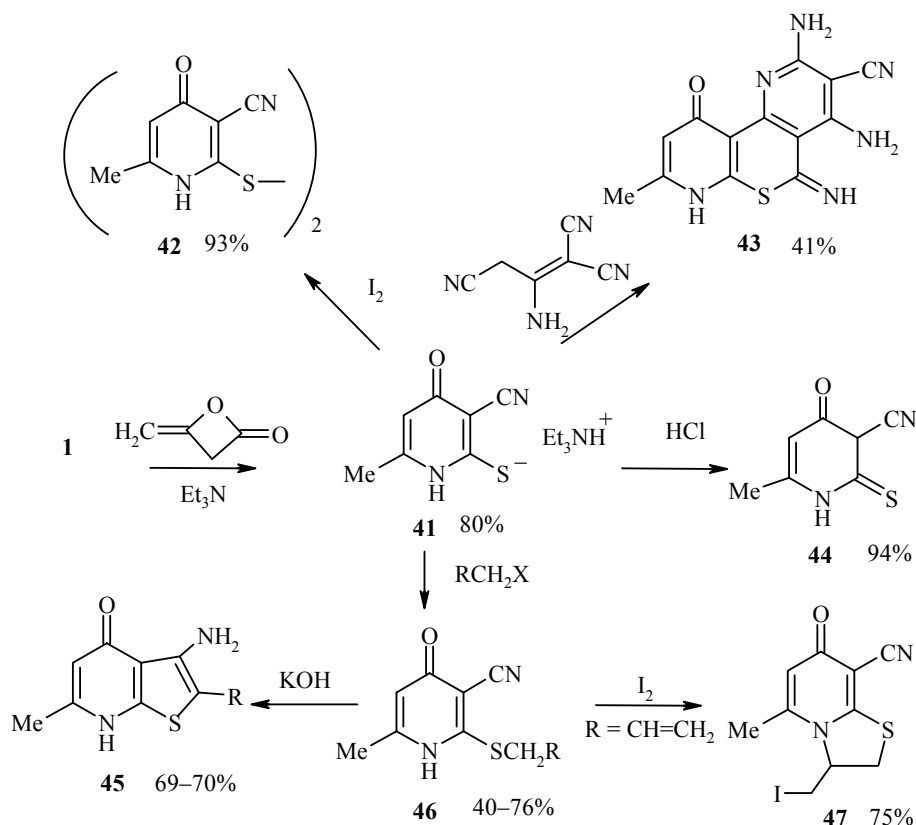
Цианотиоацетамид находит применение для аннелирования гетероциклов, которое можно рассматривать как метод "достройки" 2-тиоксо-3-цианопиридинового кольца к структурам, содержащим вицинальные амино- и цианогруппы [32, 33], либо активированную двойную связь [34, 35]. В результате указанных превращений получены 4,5-диоксо-1-циано-3,4,5,6-тетрагидро[1]бензопирано[3,4-*c*]пиридин-2-тиолаты триэтиламмония **37** [34], 6,7-дигидротиофено[2,3-*b*]пиридины **38** [33] и **39** [32], а также 4-арил-3-циано-5,6-дигидро-1-бензотиепино[5,4-*b*]пиридин-2(1H)тионы **40** [35].



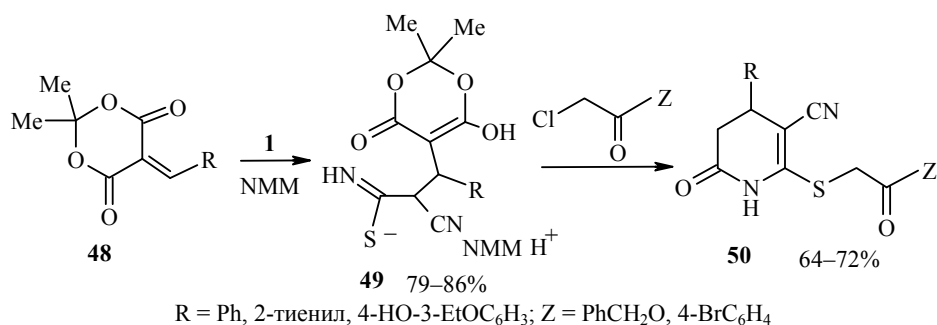
### 2.1.3.3. Рециклизации как метод синтеза производных 3-цианопиридин-2-тиона

Циклоацилирование цианотиоацетамида **1** дикетеном формально можно рассматривать как рециклизацию. Она осуществляется региоспецифически и является препаративным способом синтеза 6-метил-4-оксо-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолата триэтиламмония **41** [36]. Последний служит исходным реагентом для дальнейших реакций, в том числе – для получения тиено[2,3-*b*]пиридинов **45** и тиазоло[3,2-*a*]пиридинов **47**, а также новой гетеросистемы – 5H-пиридо[2',3':4,5']тиопирано[2,3-*b*]пиридина **43**.



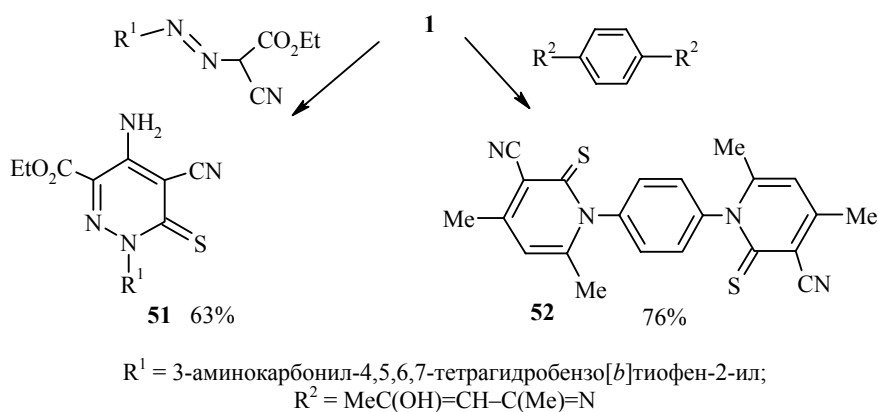


При взаимодействии цианотиоацетамида **1** и арил(гетерил)метиленпроизводных кислоты Мельдрума **48** выделяют продукты присоединения по Михаэлю **49** [37], региоспецифическое алкилирование которых  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями дает 6-алкилтио-1,2,3,4-тетрагидропиридины **50**.



#### 2.1.4. [4+2]Циклизации цианотиоацетамида с 1,4-диэлектрофильными реагентами

К реакциям подобного типа относятся взаимодействие цианотиоацетамида **1** с азопроизводным циануксусного эфира, приводящее к образованию замещенных 1,6-дигидропиридазин-6-тионов **51** [38], и синтез производного фенилендипиридин-2-тиона **52** [39].

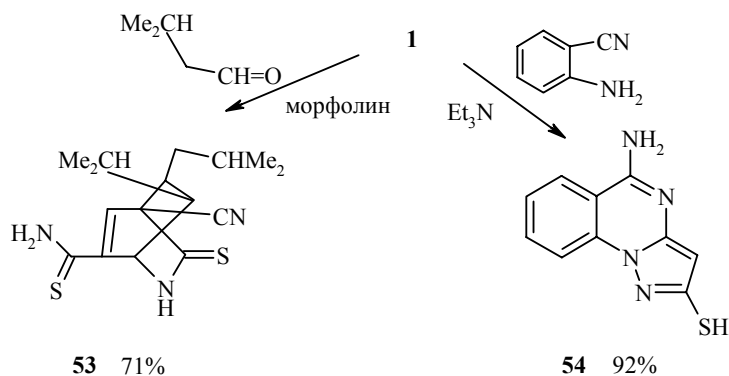


### 2.1.5. Необычные двухкомпонентные гетероциклизации цианотиоацетамида

Для некоторых реакций схема циклизации является более сложной, чем [3+2]-, [3+3]- или [4+2]циклоконденсации. Вместе с тем, эти превращения нельзя отнести к многокомпонентным синтезам, так как в них принимают участие только два исходных реагента [40–43]. Тем не менее, продуктами указанных реакций являются гетерокаркасные [40], полициклические [41, 42] и спиросоединения [43] неожиданного строения. Ввиду сложности правильной интерпретации результатов спектральных исследований структура продуктов, описанных в [40, 41, 43], подтверждена методом РСА. Обоснование схем механизмов этих реакций нуждается в проведении дальнейших исследований.

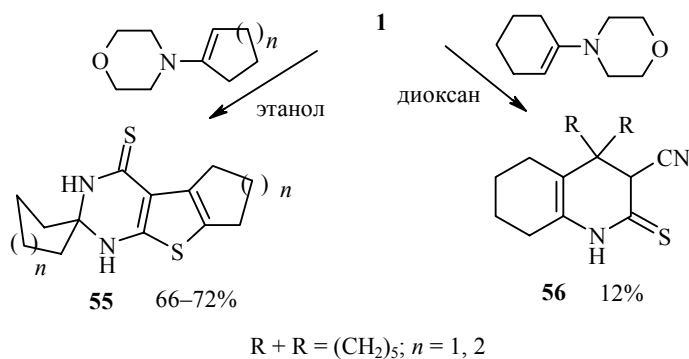
Пример использования цианотиоацетамида **1** одновременно как N,C,C- и C,C-компонентов описан в работе [40]. Продуктом его конденсации с изовалериановым альдегидом является производное 2-азабицикло[2.2.2]-окт-5-ен-3-тиона **53**.

Реакция тиоацетамида **1** с 1-амино-2-цианобензолом служит способом получения 5-амино-2-меркаптопиразоло[1,5-*a*]хиназолина **54** [42].



В статье [41] разработан удобный метод синтеза спирозамещенной

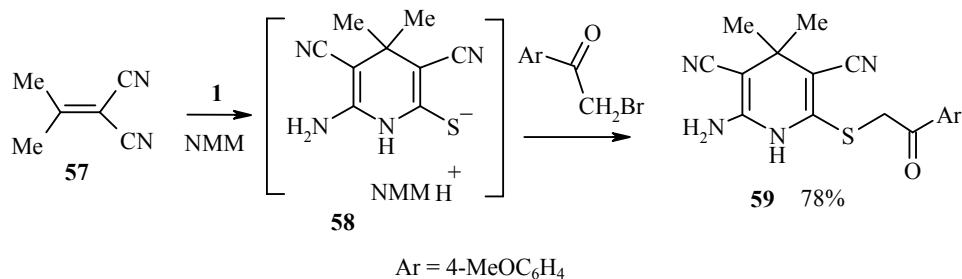
гетеросистемы – производного тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-тиона **55**, заключающийся во взаимодействии тиоамида **1** с N-(1-циклоалкил)морфолинами в этаноле. При замене этанола диоксаном реакция цианотиоацетамида **1** с двойным количеством 1-(4-морфолино)циклогекс-1-ена приводит к образованию ранее неопisanного 3-циано-4-циклогексанспиро-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиолин-2-тиона **56** [43].



### 2.1.6. Однореакторные многокомпонентные гетероциклизации цианотиоацетамида

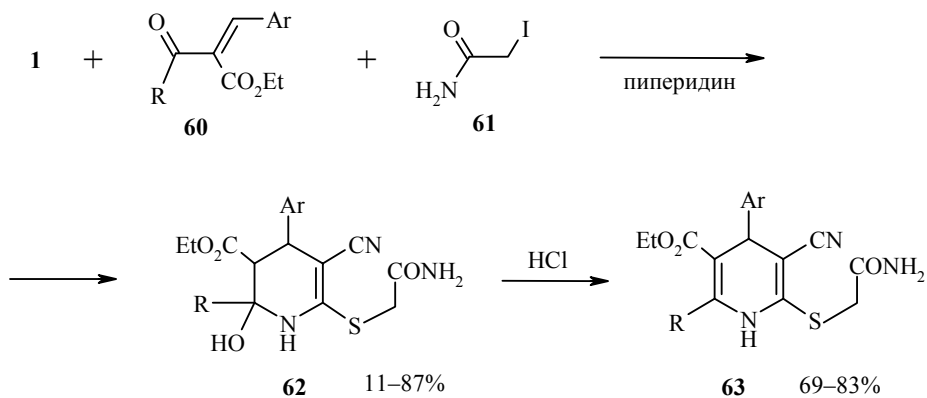
Мультикомпонентные (каскадные, тандемные) реакции цианотиоацетамида, последовательность их стадий и предполагаемые механизмы систематизированы ранее в обзорах [1, 5–8, 14]. Ввиду удобства эксперимента и технологичности многокомпонентные реакции получили дальнейшее развитие в работах [44–62]. Достоинствами указанных конденсаций является возможность получения однореакторным (*one-pot*) способом производных 3-цианопиримидин-2-тиона [44–52], полизамещенных триазолов [52] и тиофенов [53], полициклических гетеросистем, содержащих пиридиновое ядро [54–61].

Установлено [44], что 1,1-дциано-2,2-диметилэтен **57** реагирует с тиоацетамидом **1** и 4-метоксифенил(бромметил)кетон с образованием 6-амино-4,4-диметил-2-(4-метоксибензоилметилтио)-1,4-дигидропиримидин-3,5-дикарбонитрила **59**.

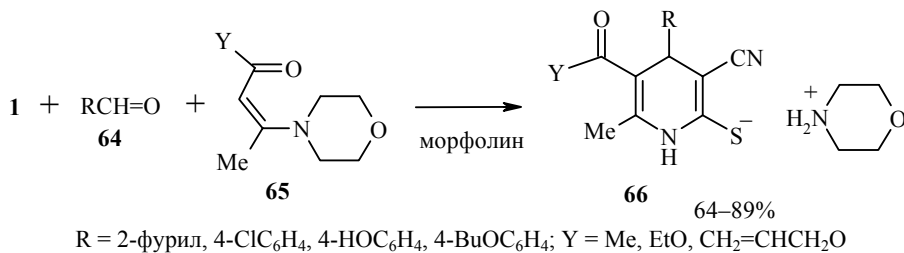


Авторами [45] разработан быстрый (5–8 мин) метод синтеза 6-амино-4-арил-3,5-дицианопиридин-2(1H)-(ти)онов, который заключается в трехкомпонентной конденсации циано(тио)ацетамида с ариальдегидами и малондинитрилом в микроволновой печи.

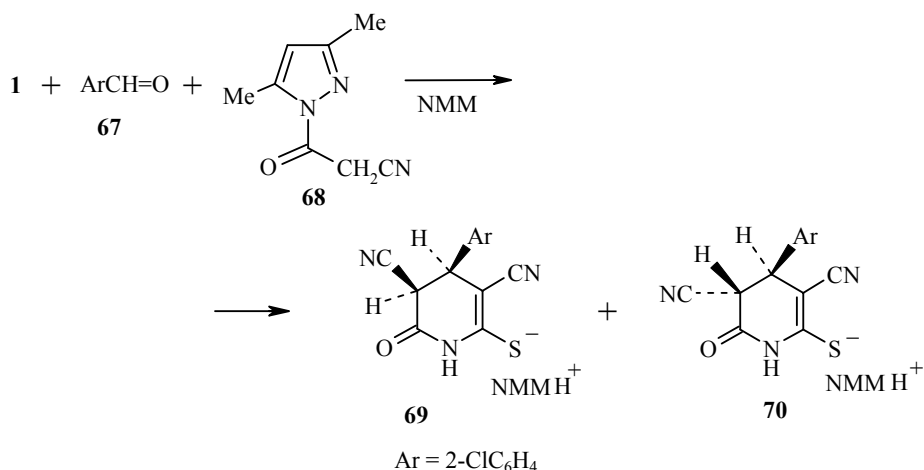
Однореакторной мультикомпонентной реакцией соединений **1**, **60** и **61** получены нитрилы пиридин-3-карбоновой кислоты **62**, **63** [46–49], исследована их кардиоваскулярная активность [48] и электрохимическое окисление [47–49]. Выяснено, что производные 1,4,5,6-тетрагидропиридина **62**, как правило, окисляются легче, чем соответствующие 1,4-дигидропиридины **63**.



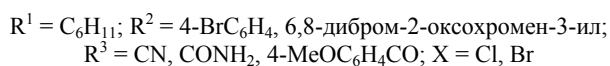
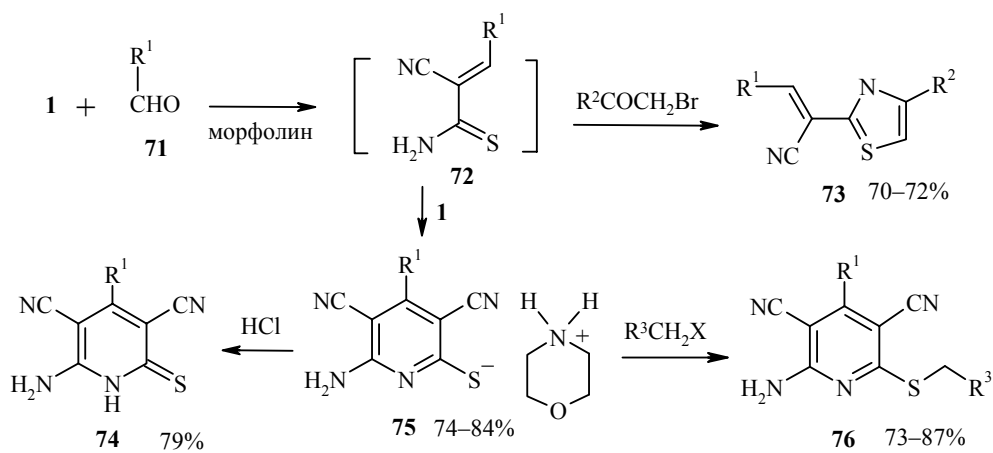
В статье [50] описан новый способ синтеза 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов морфолина **66**, в основе которого лежит циклизация цианотиоацетамида **1** с альдегидами **64** и енаминами **65**. Структура соединений **66** доказана как спектральными методами, так и алкилированием их по атому S 1,2-дибромэтаном, бромистым аллилом и хлорацетонитрилом.



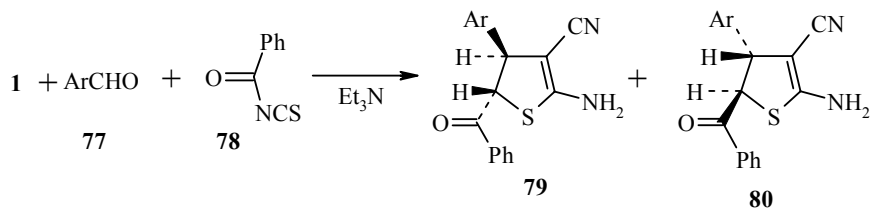
Взаимодействие тиоамида **1** с 2-хлорбензальдегидом **67** и замещенным пиразолом **68** характеризуется отсутствием стереоселективности [51]. Полученные стереоизомеры **69** и **70** в ДМСО- $d_6$  претерпевают быструю эпимеризацию по атому С-5.



Циклизация циклогексилкарбальдегида **71** с двойным количеством тиоамида **1** позволяет синтезировать производное пиридина **75**, тогда как при конденсации соединения **1** с альдегидом **71** и  $\alpha$ -галогенкетонами образуются замещенные тиазолы **73** [52].

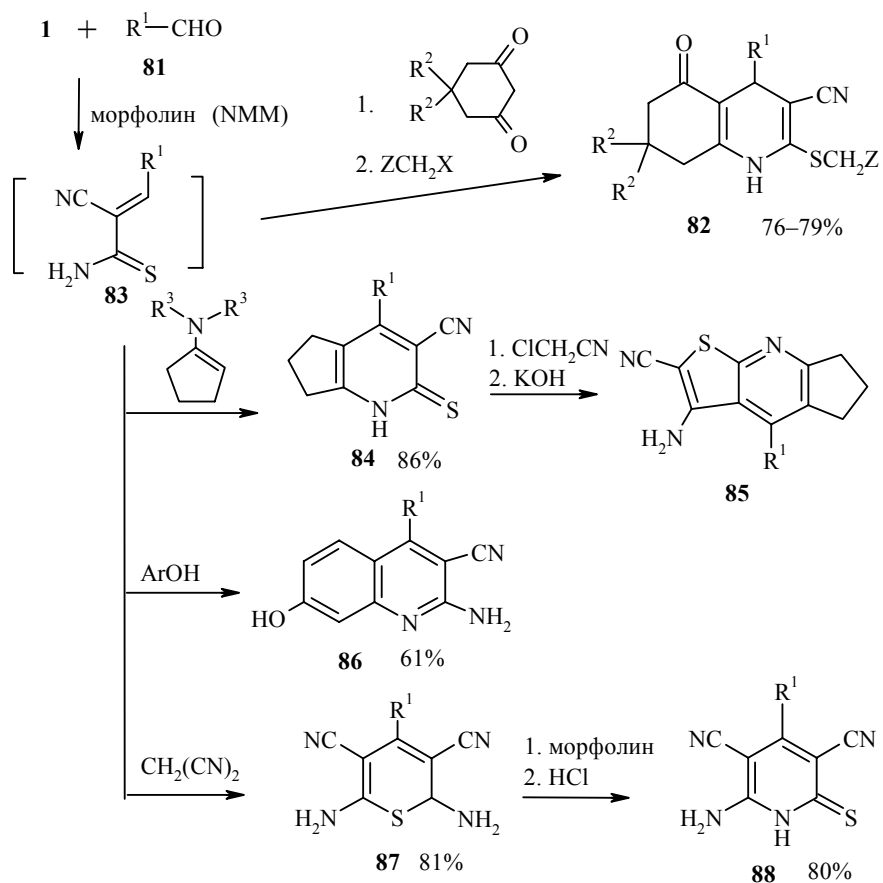


Примером мультикомпонентной реакции служит взаимодействие циантиоацетамида **1** с арилкарбальдегидами **77** и фенацелизотиоцианатом **78**, что приводит к получению 2-амино-4-арил-5-бензоил-4,5-дигидро-тиофен-3-карбонитрилов **79**, **80** с выходом 37–54% [53]. Данные PCA (4*R*,5*S*/4*S*,5*R*)-2-амино-5-бензоил-4-(2-хлорфенил)-4,5-дигидро-тиофен-3-карбонитрила свидетельствуют о том, что в кристалле есть два типа симметрично независимых молекул **79** и **80** с весьма близкими геометрическими параметрами. Таким образом, указанная реакция стереоселективна, но не стереоспецифична.



Ar = Ph, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-фурил

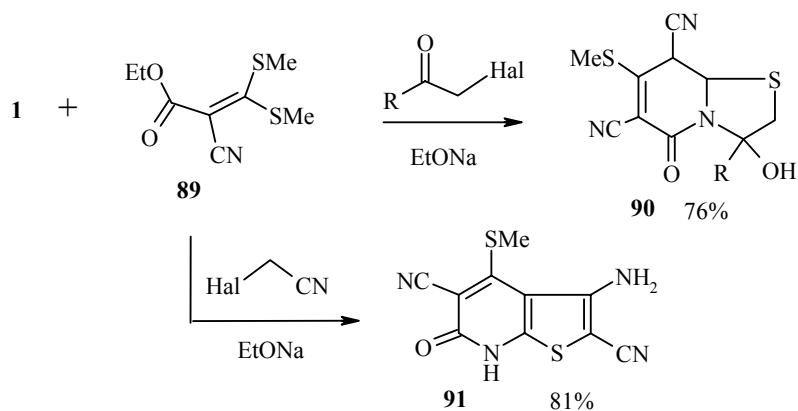
Заслуживают внимания конденсации тиацетамида **1** с альдегидами **81** и соединениями, содержащими активную метиленовую группу (циклогексан-1,3-дионом и димедоном), енаминами и аминофенолами, позволяющие синтезировать производные хинолина **82**, **86**, 2Н-тиопирана **87** и 3-цианопиридин-2-тиона **84**, **85** [54, 55]. Следует отметить, что в присутствии морфолина 2,6-диамино-3,5-дициан-6-(циклогекс-1-ен-4-ил)-2Н-тиопиран **87** рециклизуется в 6-амино-3,5-дициано-1,2-дигидропиридин-2-тион **88** [54].



R<sup>1</sup> = циклогексен-4-ил, PhCH<sub>2</sub>, Me<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>3</sup> + R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;  
Z = H, CN, CONH<sub>2</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCO; Ar = 3-H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = Cl, I

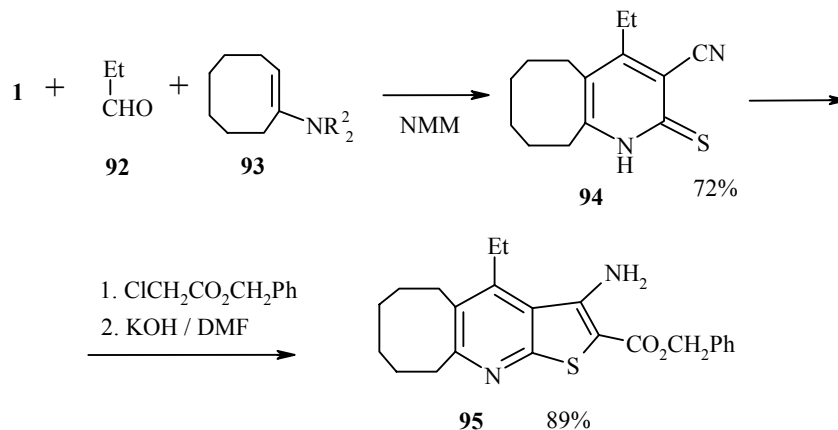
Оригинальный вариант трехкомпонентной реакции тиамида **1** с 1-этил-2-циан-3,3-ди(метилтио)акрилатом **89** и 1,2-диэлектрофильными реагентами – (3-кумаринил)бромметилкетонем и хлорацетонитрилом – предложен

авторами статьи [56]. В результате были получены замещенные 2,3,4,5-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиридин-5-оны **90** и 6,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридин-6-оны **91**.



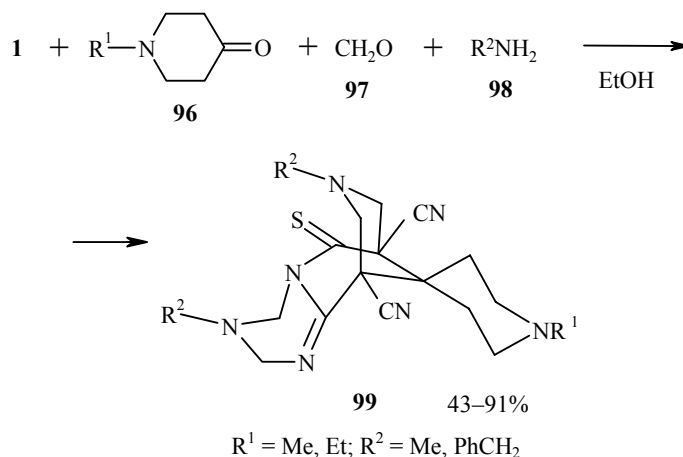
$\text{R} = 3\text{-кумаринил}; \text{Hal} = \text{Br}, \text{Cl}$

Взаимодействие цианотиоацетамида **1**, пропаналя **92** и *N*-(циклооктен-1-ил)морфолина **93** является методом синтеза 4-этил-3-циано-1,2,5,6,7,8,9,10-октагидроциклоокта[*b*]пиридина **94**, который при аннелировании превращается в производное 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[*b*]тиено[3,2-*e*]пиридина **95** [57].

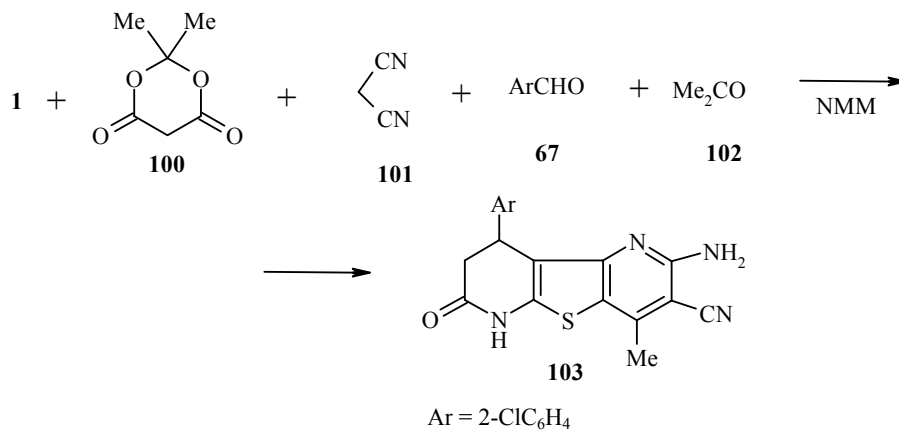


$\text{R}^2 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$

Аминотетрагидропиридин-2-тиолатов аминами и формальдегидом – удачный вариант синтеза производных 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0.<sup>2,7</sup>]тридец-2-ена **99**, строение которого подтверждено методом РСА [58]. Эти соединения, являющиеся представителями не описанной ранее гетеросистемы, были также получены взаимодействием тиоацетамида **1**, пиперидона **96**, формальдегида **97** и амина **98**.

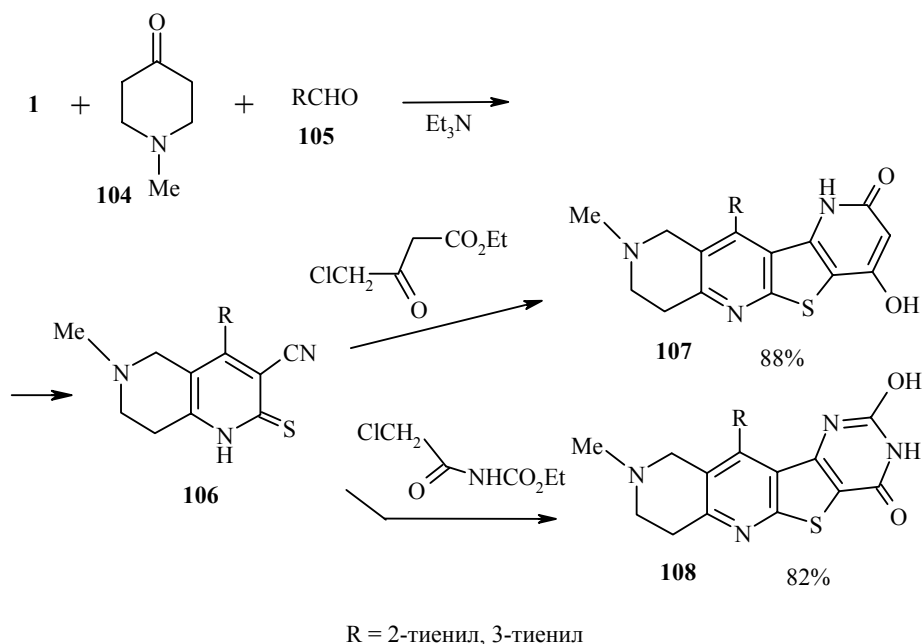


Применение мультикомпонентной реакции тиамида **1** с кислотой Мельдрума **100**, малондинитрилом **101**, альдегидом **67** и ацетоном **102** позволило однореакторным методом синтезировать трициклическую гетеросистему – 6,7,8,9-тетрагидропиридо[2',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин-7-он **103** [59]. Следует отметить, что выход соединения **103** после семи дней кипячения реакционной смеси составляет всего 7%, т. е. препаративной ценности способ не имеет. Лучший выход (33%) продукта **103** наблюдается при конденсации 1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолата с 1,1-дициано-2,2-диметилэтаном и ацетоном в присутствии *N*-метилморфолина. Это же вещество было получено и в работе [60] при взаимодействии цианотиоацетамида, бензоилацетата, малондинитрила, арилкарбальдегида и ацетона.

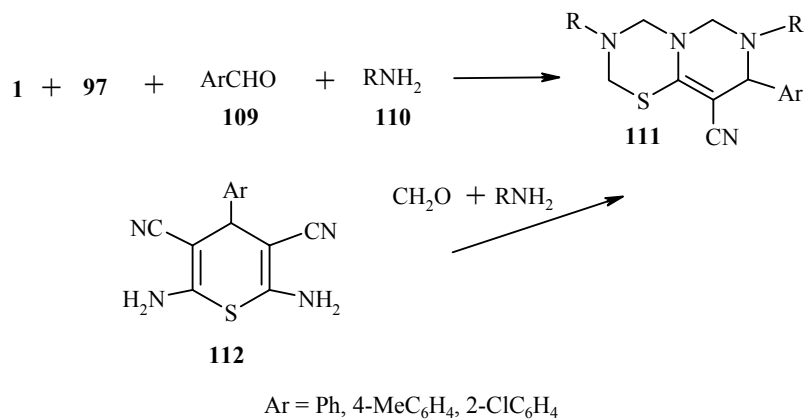


Продуктами конденсации тиацетамида **1** с *N*-метилпиперидин-4-оном **104** и 2(3)-тиенилкарбальдегидом **105** в присутствии триэтиламина и тиосульфата натрия являются 3-циано-4-*R*-5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтиридин-2(1*H*)-тионы **106**, которые используют как синтез-блоки для трансформации в полианнелированные нафтиридины **107** и 7,8,9,10-тетрагидропиридино[4',5':4,5]тиено[2,3-*b*][1,6]нафтиридин-4(3*H*)-оны **108** [61].





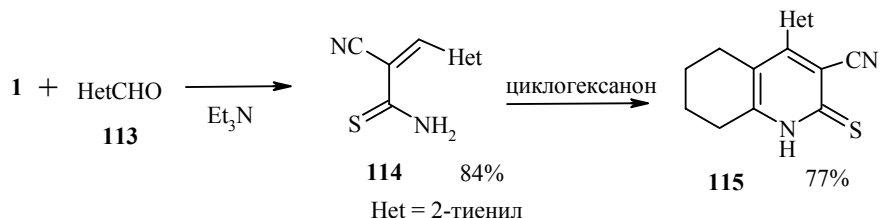
В работе [62] разработаны доступные методы синтеза производных пиримидо[4,3-*b*][1,3,5]тиадиазина **111** многокомпонентной реакцией цианотиоацетамида **1** с такими ациклическими реагентами как формалин **97**, арилкарбальдегиды **109**, амины **110** либо рециклизационным превращением 4Н-тиопиранов **112**. В первом случае выходы соединений **111** достигают 37–52, во втором – 33–40%.



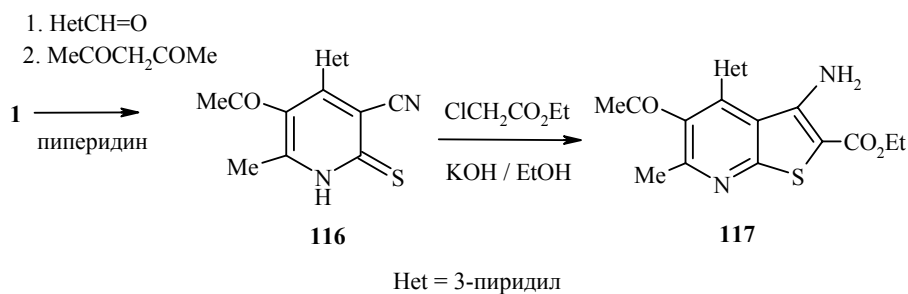
### 2.1.7. Многостадийные методы получения гетероциклов из цианотиоацетамида и ациклических реагентов

Многостадийные методы получения производных 3-цианопиридин-2-тиона, сопровождающиеся выделением промежуточных ациклических соединений, в настоящее время применяются довольно редко [63–65], так как во многих случаях такие циклизации можно провести одно-реакторным способом. Тем не менее, в работе [63] сообщалось о синтезе

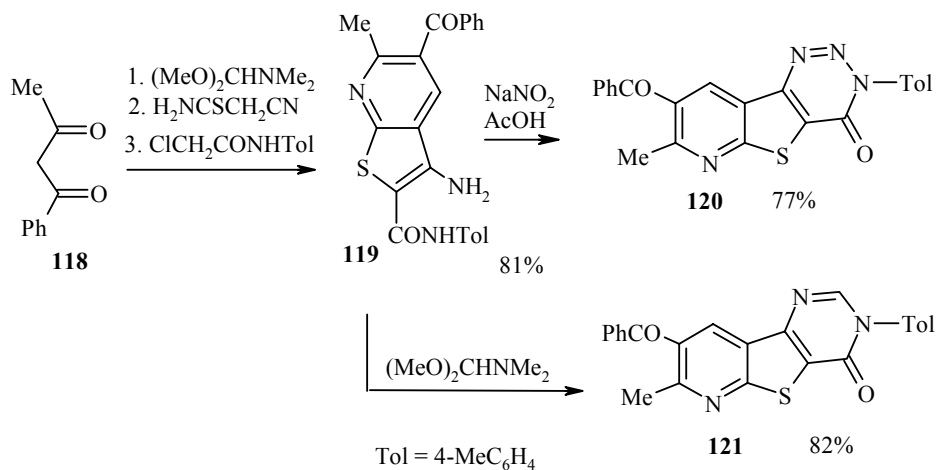
4-(2'-тиенил)-3-циано-1,2,5,6,7,8-гексагидрохиолин-2-тиона **115** реакцией тиоацетамида **1** с тиофен-2-карбальдегидом **113** и последующей циклизацией полученного 2-(2'-тиенил)метилен-2-цианотиоацетамида **114** с циклогексаноном.



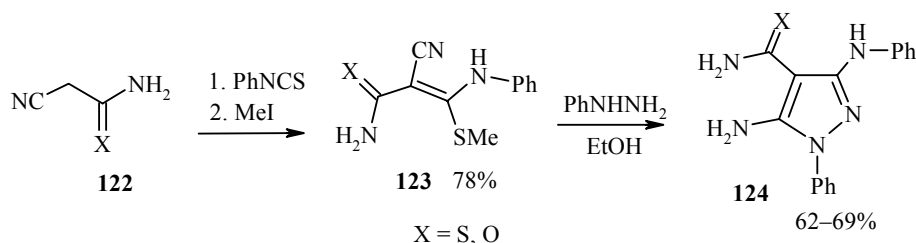
Двухстадийной последовательной конденсацией цианотиоацетамида с 3-пиридинкарбальдегидом и ацетилацетоном синтезирован 5-ацетил-6-метил-4-(3'-пиридил)-3-циано-2(1H)-тион **116**, который использовали для превращения в 3-амино-5-ацетил-2-этоксикарбонил-6-метил-4-(3'-пиридил)тиено[2,3-*b*]пиридин **117** [64].



3-Циано-пиридин-2(1H)-тионы, полученные двухстадийной реакцией бензоилаcetона **118** с диацеталем ДМФА и цианотиоацетамидом, были трансформированы в конденсированные полициклические гетеросистемы **119–121** [65].



В статье [66] циано(тио)ацетамиды **122** были задействованы в трехстадийном синтезе пиразолов **124**, заключающемся в последовательном тиокарбамоилировании и алкилировании **122**, соответственно, фенилтиоцианатом и метилйодидом, и циклоконденсации выделенного 3-(метилтио)-3-(фениламино)-2-пропеноил(тио)амида **123** с фенилгидразином.

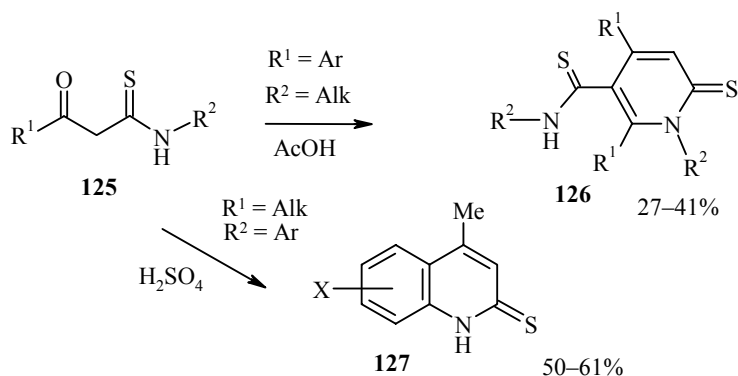


## 2.2. Гетероциклизации 3-оксо-3-R-пропантиоамидов (R = Alk, Ar)

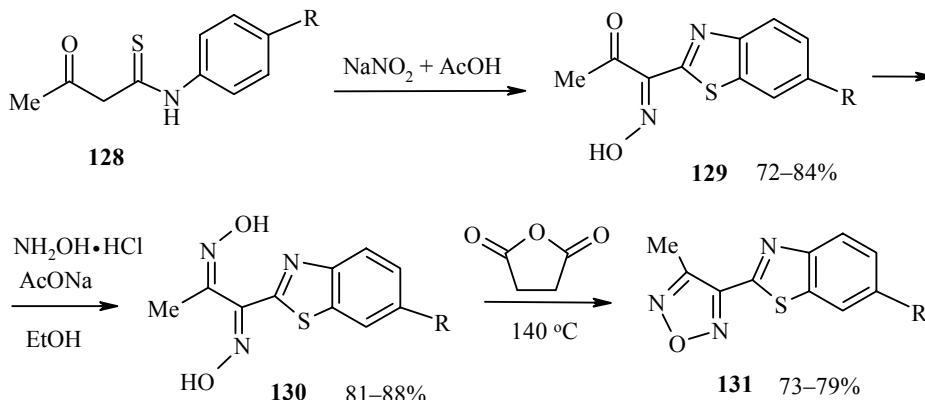
Наличие карбонильной группы в структуре тиоацетамидов не только повышает их кислотность в сравнении с другими тиоацетамидами [12], но и позволяет проводить по ней превращения [3]. Отметим, что появление новых [67] и усовершенствование существующих [3, 68–70] методов синтеза 3-оксопропантиоамидов стимулировало дальнейшее изучение гетероциклизаций этих тиоамидов.

### 2.2.1. Автоконденсации и внутримолекулярные циклизации 3-оксопропантиоамидов

При изучении циклизаций N-алкил-3-арил-3-оксопропантиоамидов **125** с 2-амино-5-R-пиридинами в уксусной кислоте обнаружена неожиданная их автоконденсация, сопровождающаяся образованием 1-алкил-5-(N-алкиламино)тиокарбонил)-4,6-диарил-1,2-дигидропиридин-2-тионов **126** [71, 72], тогда как внутримолекулярная циклизация изомерных N-арил-3-оксобутантиоамидов **125**, протекающая в концентрированной серной кислоте [72], приводит к 4-метил-6(7)-X-1,2-дигидрохинолин-2-тионам **127**.

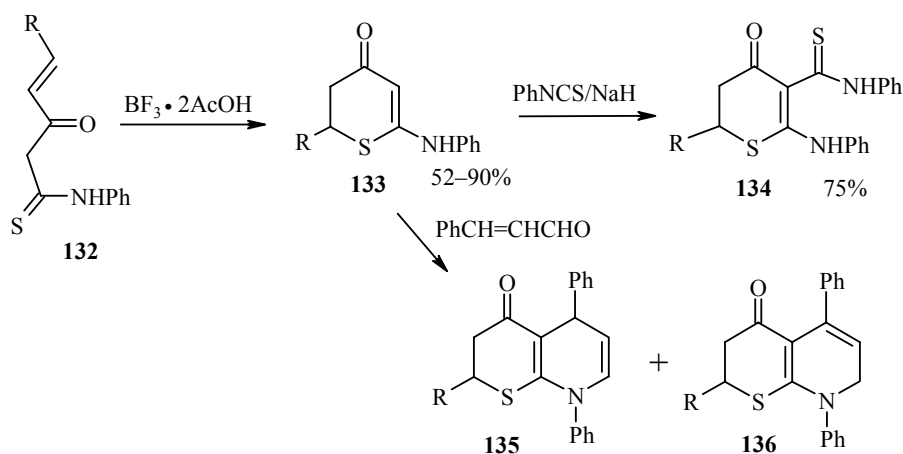


В работе [73] приведен пример целенаправленного применения окислительной внутримолекулярной циклизации N-арил-3-оксобутантиоамидов **128** для разработки нового метода получения 3-(6-R-бензтиазол-2-ил)-4-метил-1,2,5-оксадиазолов **131**. Показано, что продуктами нитрозирования тиоамидов **128** являются 1-(6-R-бензтиазол-2-ил)-1-гидроксиимино-2-пропаноны **129**, которые при оксимировании гидроксиламином превращаются в 1-(6-R-бензтиазол-2-ил)-1,2-(дигидроксиимино)пропаны **130**. Последние при действии янтарного ангидрида дегидратируются с образованием 1,2,5-оксадиазолов **131**.



R = H, Me, OEt

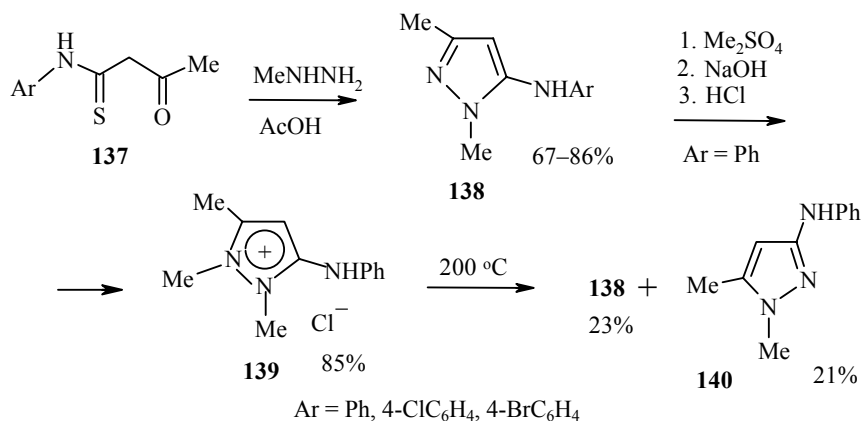
Еще один случай успешной внутримолекулярной циклизации 3-оксипропантиоамидов описан в статьях [68, 69]. 3-Алкенил-3-оксипропантиоамиды **132** в присутствии ацетата трехфтористого бора превращаются в 2,3-дигидро-4Н-тиопиран-4-оны **133** [69], которые конденсируются с коричным альдегидом неселективно, с образованием смеси тиопирано[3,2-*b*]пиридинов (суммарный выход 35%, соотношение **135** : **136**, 3 : 2). В то же время С-тиокарбамоилирование тиопиран-4-онов **133** фенилизотиоцианатом осуществляется избирательно.



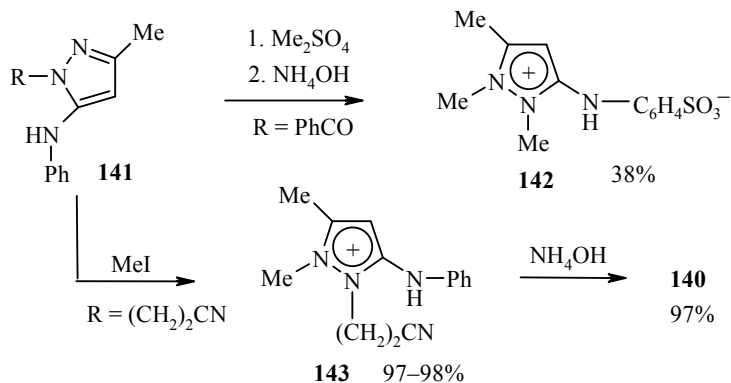
R = Ph, 2,6,6-триметилциклогекс-2-енил,  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{Me})=\text{CH}$

### 2.2.2. [3+2]Циклизации 3-оксопропантиоамидов с 1,2-динуклеофилами

Исследование селективности реакции N-арил-3-оксобутантиоамидов **137** с несимметричным 1,2-динуклеофилом – метилгидразином – проводилось в работе [74]. Продуктами этого взаимодействия являются только 5-ариламино-1,3-диметилпиразолы **138**, из которых были синтезированы 3-фениламино-1,2,5-триметил-1Н-пиразолийхлориды **139**. При пиролизе последних образуются 1,3-диметил-5-фениламинопиразол **138** и 1,5-диметил-3-фениламинопиразол **140** в примерно равном соотношении.



В то же время при метилировании 1-бензоилпиразола **141** диметилсульфатом неожиданно было получено соединение бетаиновой структуры – 4-[1,2,5-триметилпиразол-3-ил]аминобензолсульфонат **142** [75]. В конечном итоге усовершенствование метода разложения пиразолиевых солей **143** позволило разработать хемоселективный способ синтеза ранее неизвестных 1,5-диметил-3-ариламинопиразолов **140** [75].

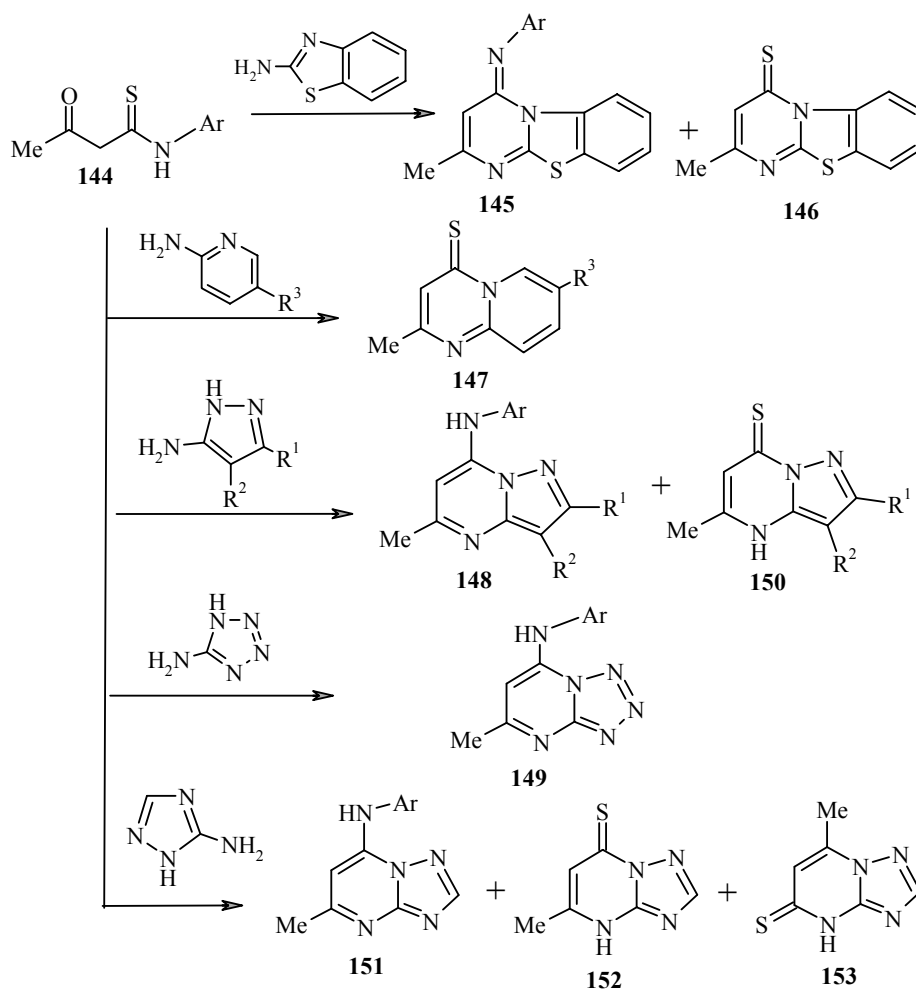


### 2.2.3. [3+3]Циклоконденсации 3-оксопропантиоамидов с 1,3-динуклеофилами

Если ранее [1, 3] исследовались реакции 3-оксопропантиоамидов с 1,2-динуклеофильными, 1,2- и 1,3-дизлектрофильными реагентами, то недавно была показана возможность осуществления их взаимодействия и с азотсодержащими 1,3-динуклеофилами гетероциклического [71, 76–79] и

ациклического [80] строения.

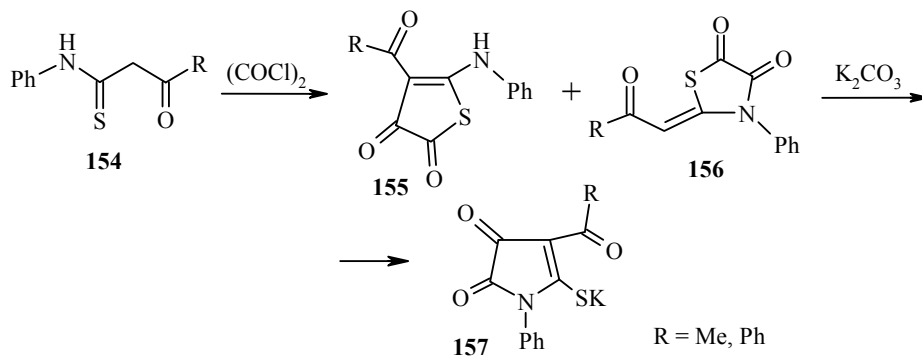
Установлено, что N-арил-3-оксобутантиоамиды **144** циклизуются с 2-амино-5-R-пиридинами [71], 3-амино-5-R-1,2,4-триазолами [76], 2-амино-4-R-5-R-тиазолами [77], 5-амино-3-R<sup>1</sup>-4-R<sup>2</sup>-пиразолами [78], 5-амино-тетразолом [79] с образованием производных 4-ариламинопиримидина **145**, **148**, **149**, **151** и 4-пиримидинтиона **146**, **147**, **150**, **152**, **153** [71, 76–79]. Реакции осуществляются как в уксусной кислоте [71, 76–79], так и без растворителя [78–80]. Выяснено [79], что соотношение производных 4-ариламинопиримидина и 4-пиримидинтиона зависит от трех факторов: основности гетероцикла в исходных 2-аминоазолах(азинах), природы заместителя в фенильном кольце тиоамида и протонирующей способности растворителя. Возможные причины хемоселективности указанных процессов рассмотрены в работе [79].



Ar = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<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>;  
R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = H, CN; R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = N=CH-CH=CH; R<sup>3</sup> = H, Me, Br

#### 2.2.4. [3+2]Циклизации 3-оксoproпантиоамидов с 1,2-диэлектрофилами

При оксалировании 3-оксо-N-фенил-3-R-пропанттиоамидов **154** получают 4-ацил-5-фениламино-2,3-дигидротиофен-2,3-дионы **155** и 2-(2-оксо-2-R-этилиден)-3-фенил-1,3-тиазолидин-4,5-дионы **156**, которые в присутствии карбоната калия рециклизуются в калийные соли 5-меркапто-4-ацил-1-фенил-2,3-дигидро-1H-пиррол-2,3-диона **157** [81]. По всей видимости, причиной указанной рециклизации является лабильность связи S–C=O.



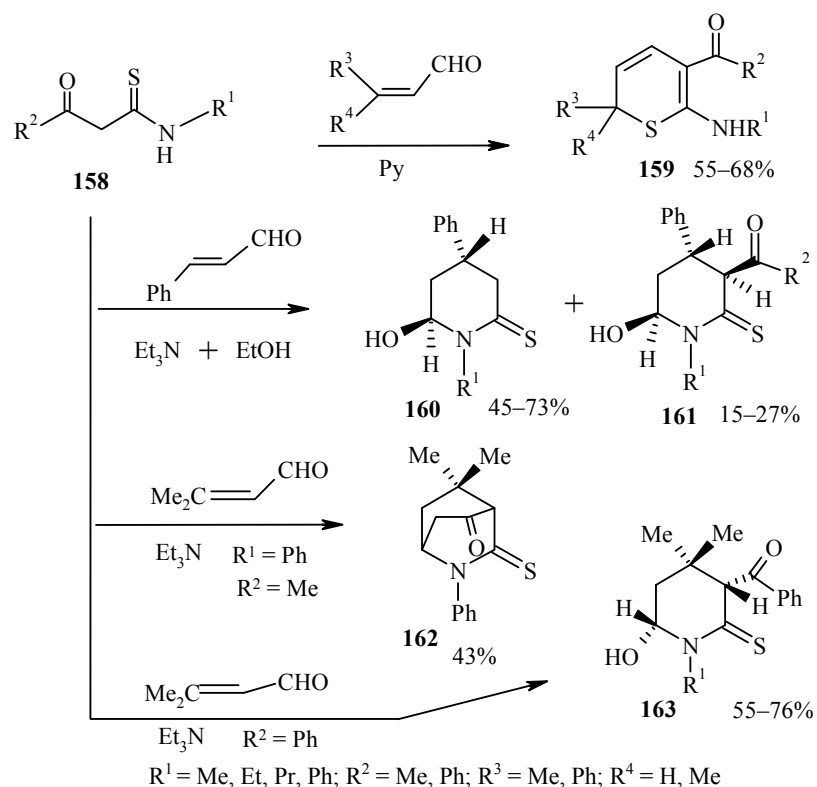
Реакция 3-алкенил-3-оксопропанттиоамидов с этилхлорацетатом реализуется по Ганчу и сопровождается образованием производных тиазолидин-4-она [69].

### 2.2.5. [3+3]Циклизации 3-оксопропанттиоамидов с 1,3-диэлектрофилами

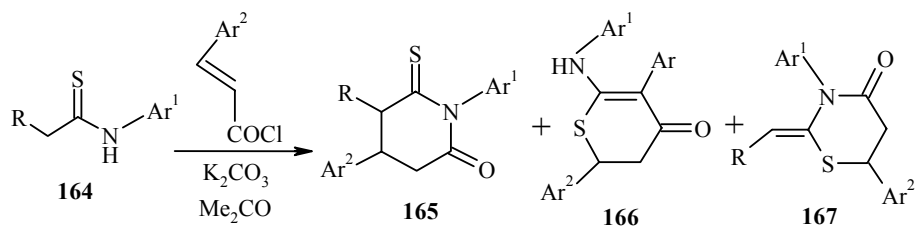
Циклоконденсации 3-оксопропанттиоамидов с производными  $\alpha$ -непредельных альдегидов [82] и кислот [83–86] обычно протекают по схеме [3+3]циклизации с участием C(2)- и N(S)-атомов тиамидов. Во многих случаях [82–84, 86] реакции осуществляются неселективно, что объясняется как амбидентными свойствами промежуточно образующихся анионов, так и определенной неустойчивостью конечных соединений [82]. Немаловажную роль в избирательности реакции играет сила основания и структура исходных тиамидов [82–84].

При циклизации тиамидов **158** с 3-фенилпропеналем и 3,3-диметилпропеналем в присутствии триэтиламина получают продукты взаимодействия по Михаэлю – производные пиперидин-2-тиона **160**, **161**, **163** и 3-тиоксо-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-он **162**, тогда как в случае использования пиридина выделены продукты реакции по Кневенагелю – 2H-тиопираны **159** [82]. Строение соединений **159–163** подтверждено данными спектроскопии 1D и 2D ЯМР.

В работах [83–86] впервые продемонстрирована возможность применения 3-арил-2-пропеноилхлоридов для циклоацилирования тиамидов с активной метиленовой группой **164**. Реакция осуществляется в присутствии карбоната калия в ацетоне, причем в большинстве случаев она



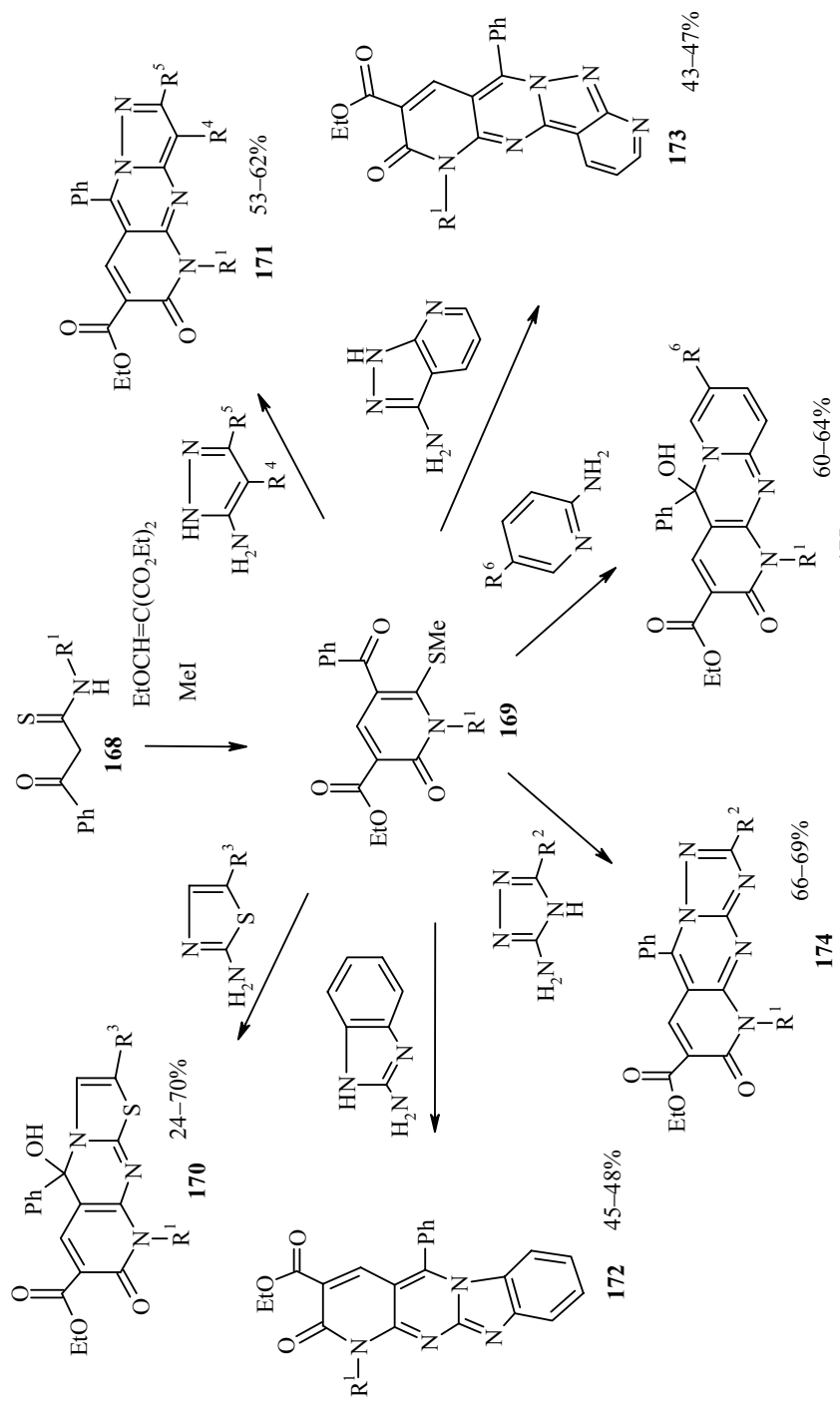
протекает неизбирательно [83, 84, 86], с образованием трех групп продуктов **165–167**. Установлено [86], что кислотность ( $pK_a$ ) тиоамидов и реакционная способность 3-арил-2-пропеноилхлоридов (последнюю можно косвенно оценить по  $pK_a$  соответствующей 3-арил-2-пропеновой кислоты) являются основными факторами, влияющими на региоселективность этой циклизации.



$Ar^1 = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ;  $Ar^2 = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-тиенил}$ ;  $R = \text{PhCO, MeCO, CN, PhSO}_2$

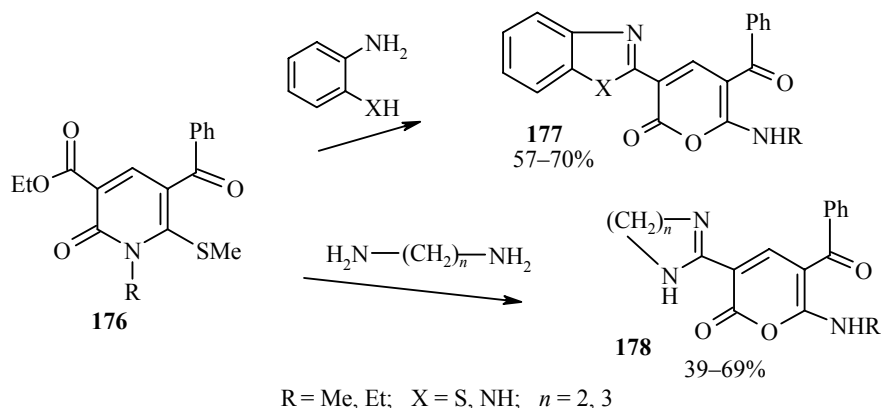
В работах [87, 88] проводились исследования реакции 3-оксопропан-тиоамидов **168** с диэтилэтоксиметиленмалонатом (ДЭЭМ), этоксильная группа которого, как следует из обзоров [17, 89], является хорошим нуклеофугом. В результате найдены условия для препаративного одностороннего синтеза 5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1- $R$ -1,2-дигидропиридин-2-онов **169** и показана возможность применения их для селективного получения конденсированных полициклических гетеросистем, в том числе – не описанных ранее производных пиридо[2,3- $d$ ]пиримидина **170**, **171**, **173**, **174** [87, 88].





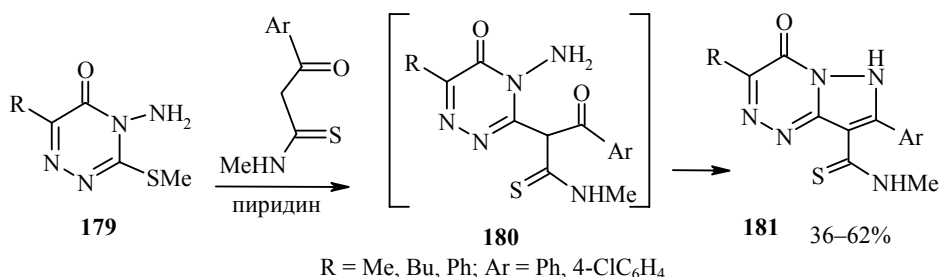
R<sup>1</sup> = Me, Et; R<sup>2</sup> = H, SMe; R<sup>3</sup> = H, Me; R<sup>4</sup> = H, CN; R<sup>5</sup> = H, Me; R<sup>6</sup> = H, Me

При попытке провести подобные циклизации 1-R-1,2-дигидропиридин-2-онов **176** с 1,4- и 1,5-динуклеофилами (1,2-диаминобензолом, 1-амино-2-меркаптобензолом, 1,2-диаминоэтаном, 1,3-диаминопропаном) получить ожидаемые 1,4-дiazепины (тиазепины) не удалось – продуктами оказались производные 5-бензоил-6-(R-амино)-2H-2-пиранона **177**, **178** [90, 91]. Особенностью этой рециклизации является ее общий характер и возможность получения ранее неизвестных замещенных 2H-2-пиранонов.



### 2.2.6. Другие циклоконденсации 3-оксо-3-R-пропантиоамидов

Достаточно редкий случай использования 3-оксопропантиоамидов в качестве 1,2-диполярных реагентов приведен в статье [92]. Как выяснилось, продуктами [3+2]конденсации 3-арил-N-метил-3-оксопропантиоамидов с 4-амино-3-метилтио-6-R-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-онами **179** являются 3-R-8-(метилтиокарбамоил)-7-арил-4,6-дигидропиразоло[5,1-c][1,2,4]-триазин-4-оны **181**. Вероятно, реакция протекает через интермедиат **180**.

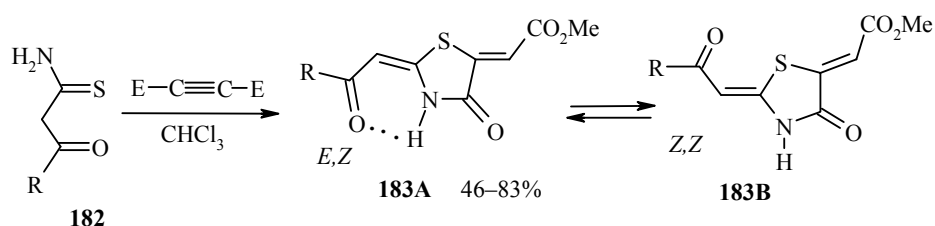


### 2.3. Гетероциклизации малон(ди)тиоамидов

Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных химии малон(ди)тиоамидов, в литературе отсутствуют обзорные статьи, раскрывающие их синтетические возможности. В какой-то мере тенденции применения указанных тиоамидов отражены в обзорах [5–8]. Следует отметить, что по сравнению с приведенными выше тиоацетамидами особенностью малон(ди)тиоамидов является их способность реагировать как N–C–C–C–N-, S–C–C–C–S- и N–C–C–C–S-компоненты.

### 2.3.1. [3+2]Циклоконденсации малон(ди)тиоамидов с 1,2-диэлектрофилами

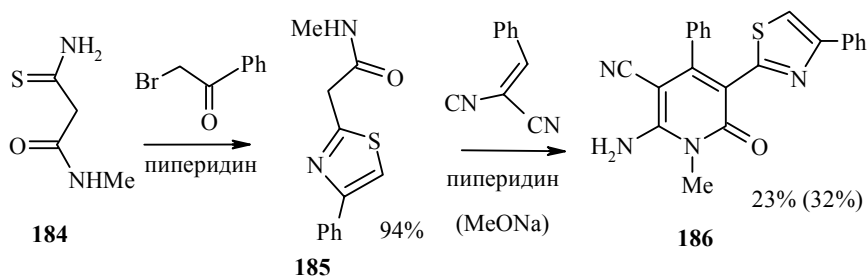
Циклизация тиоамидов **182** с ацетилендикарбоновым эфиром и исследование *E,Z*-изомерии продуктов реакции **183** проводилось в работах [93, 94]. Были получены новые производные тиазолидин-4-она и показано, что они существуют в виде *E,Z*- (**183А**) и *Z,Z*-изомеров (**183В**) [93]. Выяснено, что вначале образуются *E,Z*-изомеры, трансформирующиеся затем в *Z,Z*-соединения. Изамеризация протекает за счет вращения части молекулы относительно экзоциклической двойной связи C=C(2), что объясняется наличием в структурах **183** енаминного фрагмента. Изамеризацию претерпевают все соединения **183А**, но вследствие низкого барьера инверсии не всегда удается разделить тиазолидин-4-оны **183А** и **183В**.



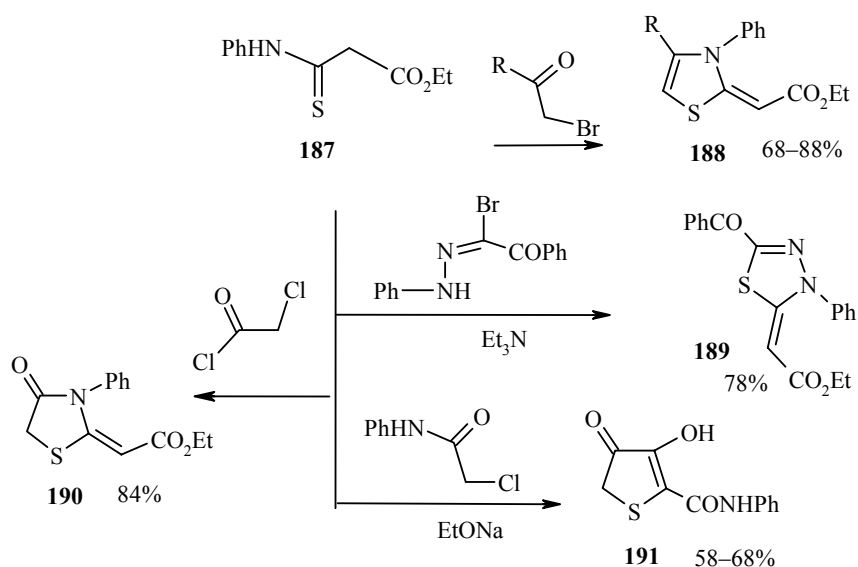
E = CO<sub>2</sub>Me; R = OEt, MeNH, NMe<sub>2</sub>, PhNH, PhCH<sub>2</sub>NH, 2,6-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NH, 2,4,6-Cl<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>NH, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH, O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NH, 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH

Установлено, что электронодонорные заместители в арильном кольце стабилизируют *E,Z*-, а электроноакцепторные – *Z,Z*-форму [94]. На соотношение *Z,Z/E,Z*-конфигураций влияют и пространственные факторы: в случае R = 2,6-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NH, 2,4,6-Cl<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>NH, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NH равновесие практически полностью смещено в сторону *Z,Z*-изомера. Природа растворителя также сказывается на соотношении *Z,Z*- и *E,Z*-форм: в хлороформе увеличивается процент *E,Z*-, а в ДМСО – *Z,Z*-формы. Этот факт свидетельствует о разрыве внутримолекулярной водородной связи NH<sup>⋯</sup>C=O в **183А** и, вероятно, об образовании межмолекулярных водородных связей между полярным растворителем (ДМСО) и тиазолидин-4-оном **183В**.

Малонтиодиамиды нашли применение в синтезах по Ганчу [95, 96]. Так, взаимодействие N-метилмалонтиодиамида **184** с α-бромацетофеноном приводит к образованию 2-(N-метиламинокарбонил)метил-4-фенилтиазола **185** [95]. Последний вступает в реакцию с бензилиденмалондинитрилом, вследствие чего выделен 2-амино-1-метил-6-оксо-4-фенил-5-(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)-3-циано-1,6-дигидропиридин **186**.

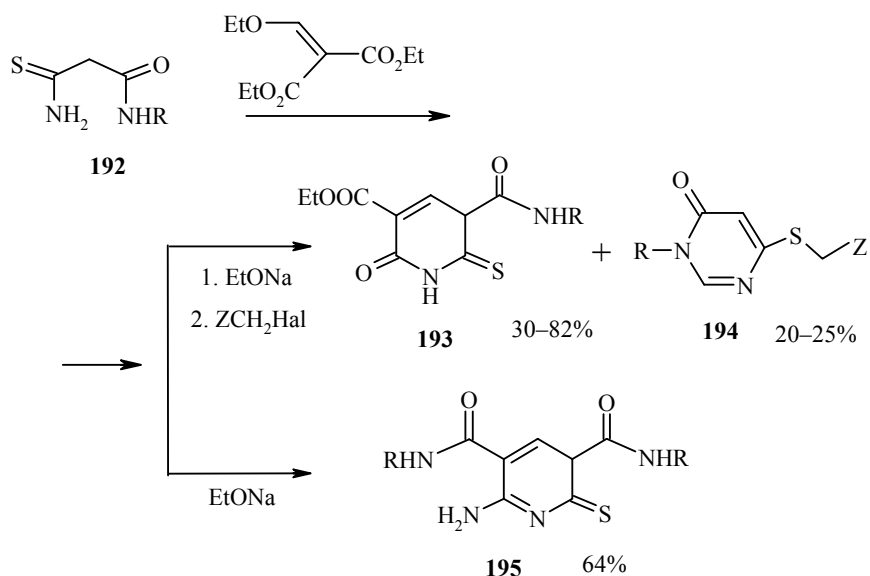


Продуктами конденсации *O*-этил-*N*-арилмалонтиоамида **187** [96] с  $\alpha$ -галогенкетонами, [(фенилгидразоно)бромметил]фенилкетонам, *N*-арил-2-хлорацетамидами и хлорацетилхлоридом являются, соответственно, производные тиазолина **188**, 1,3,4-тиадиазолина **189**, тиазолидин-4-она **190** и тиофен-4-она **191**.



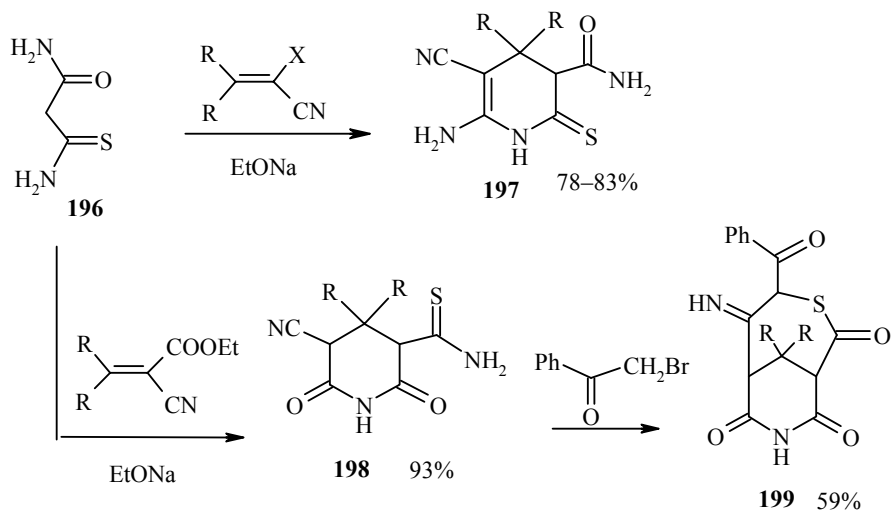
### 2.3.2. Циклоконденсации малон(ди)тиоамидов с 1,3-дизэлектрофильными реагентами

Реакция малонтиоамидов **192** с ДЭЭМ протекает по трем направлениям [97]. В случае эквимольного соотношения исходных реагентов конденсация осуществляется по схемам [3+3]- и [5+1]циклизаций с образованием, соответственно, 1,2,5,6-тетрагидро-6-тиоксопиридин-2-онов **193** (доминирующие продукты) и 1-*R*-5,6-дигидропиримидин-6-онов **194**. При двойном избытке малонтиоамида ДЭЭМ реагирует как "трансфер" метинового фрагмента, в результате чего по схеме [3+2+1]циклизации избирательно получают 6-амино-2,3-дигидропиридин-2-тионы **195**.



R = H, Ph, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Z = Me, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Me, CH=CH<sub>2</sub>; Hal = Br, I

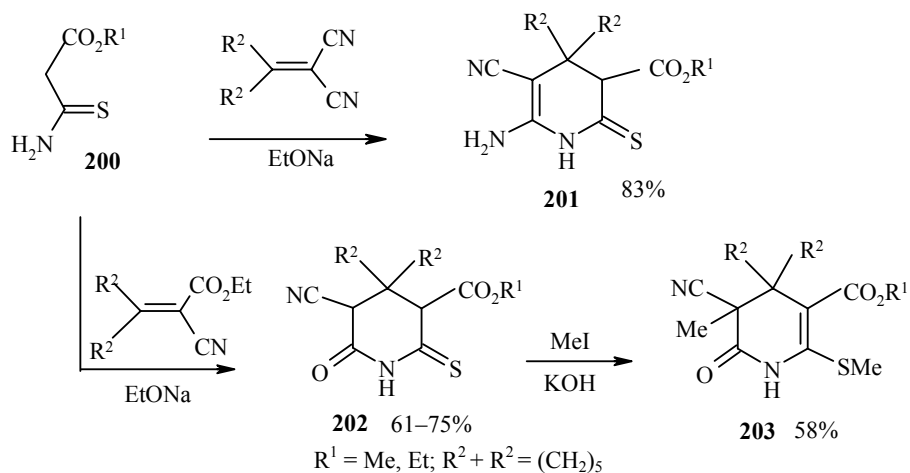
Взаимодействие малонтиоамида **196** с 2-(циклогексилиден)-2-циано-тиоацетамидом (циклогексилиденмалонодинитрилом) и циклогексилиденциануксусным эфиром в присутствии этилата натрия приводит, соответственно, к 6-амино-3-карбамоил-4-спироциклогексан-5-циано-3,4-дигидро-пиридин-2-тиону **197** и 4-спироциклогексан-3-тиокарбамоил-5-цианопиперидин-2,6-диону **198** [98]. Последний в реакции с α-бромацетофеноном превращается в гетерокаркасное соединение – 4-бензоил-5-имино-10-спироциклогексан-8-аза-3-тиабицикло[1,3,4]декан-2,7,9-трион **199**.



R + R = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; X = CN, C(S)NH<sub>2</sub>

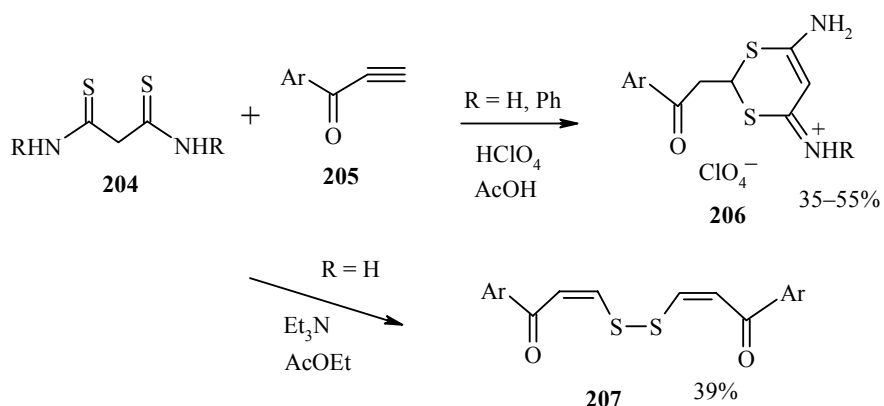
Эти же авторы исследовали конденсацию (алкоксикарбонил)тиоацетамидов **200** с 2-циклогексилиденмалонодинитрилом и метил-2-циано-2-циклогексилиденацетатом [99]. В обоих случаях циклизация протекает с

участием атомов N и C(2) субстратов **200** и образованием производных 2Н-пиридин-2-тионов **201** и **202**. Соединения **202** в щелочной среде алкилируются в 3,4-дигидропиридин-2-оны **203**, что указывает на высокую кислотность метиновой группы C(5) соединений **202**.



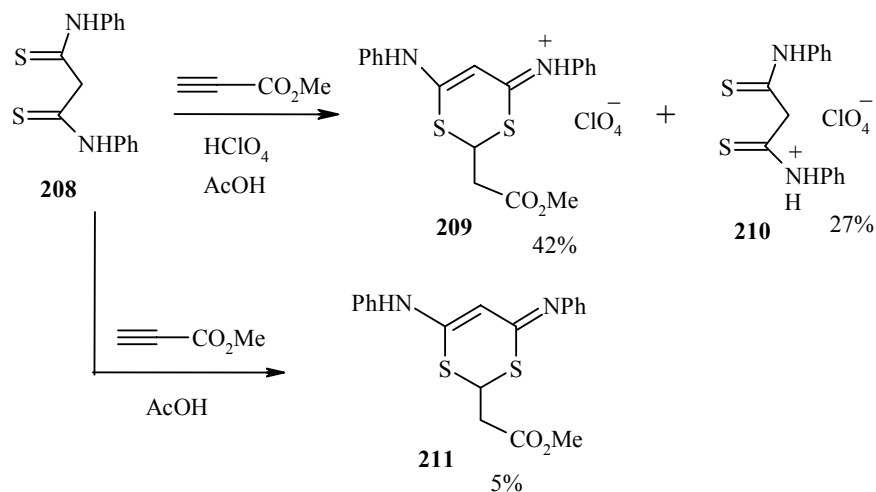
### 2.3.3. [5+1]Циклоконденсации малондитиоамидов с производными ацетилена

Цикл исследований гетероциклизаций малондитиоамидов с производными ацетилена выполнен в работах [100–105]. Показано [100–103], что продуктами взаимодействия малондитиоамидов **204** с ароилацетиленами **205** в присутствии эквимольного количества  $\text{HClO}_4$  являются перхлораты 4-амино-2-ацилметил-1,3-дитиин-6-R-иминия **206**. При наличии в реакционном растворе триэтиламина циклизации ацетиленов с малондитиоамидами не наблюдалось [104] и единственным выделенным продуктом оказался *цис*-(бензоилвинил)дисульфид **207**.



$\text{R} = \text{H, Ph; Ar} = \text{Ph, 2-тиенил}$

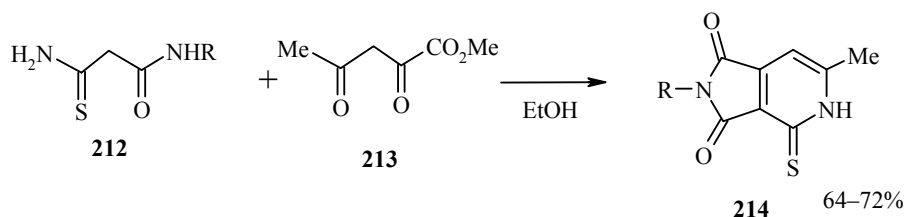
Малондитиоанилид **208** реагирует с метилпропиолатом в присутствии избытка  $\text{HClO}_4$  с образованием перхлоратов 4-фениламино-2-метоксикарбонилметил-1,3-дитиин-6-фенилиминия **209** и малондитиодиаанилида **210** [105]. Отмечалось, что при проведении реакции без хлорной кислоты выход 1,3-дитиина **211** составляет всего 5%.



В целом можно сделать вывод, что в кислой среде [5+1]циклизации малондитиоамидов (вероятно, из-за протонирования атомов N,N) осуществляются с участием атомов S,S [100–103, 105], тогда как в основной среде – по атомам C,N и N,N [97].

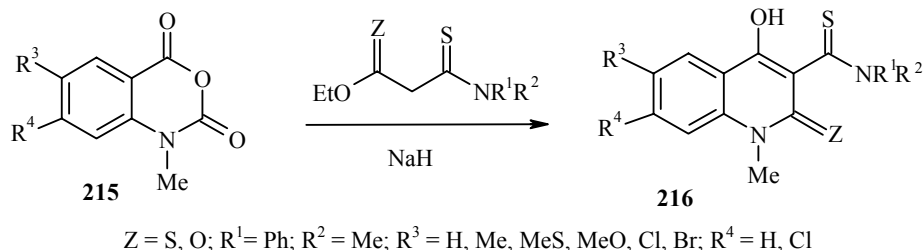
### 2.3.4. Циклизации малондитиоамидов с 1,2,4-триэлектрофилами

Примером нетривиального подхода к синтезу гетероциклов из малонтиоамидов является работа [106]. Авторы использовали наличие трех нуклеофильных центров у малонтиоамидов **212** и трех электрофильных – у метилацетилпирувата **213** для одностадийного получения 4-тиоксопироло[3,4-*c*]пиридинов **214**.

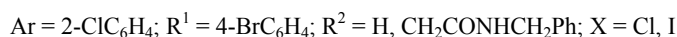
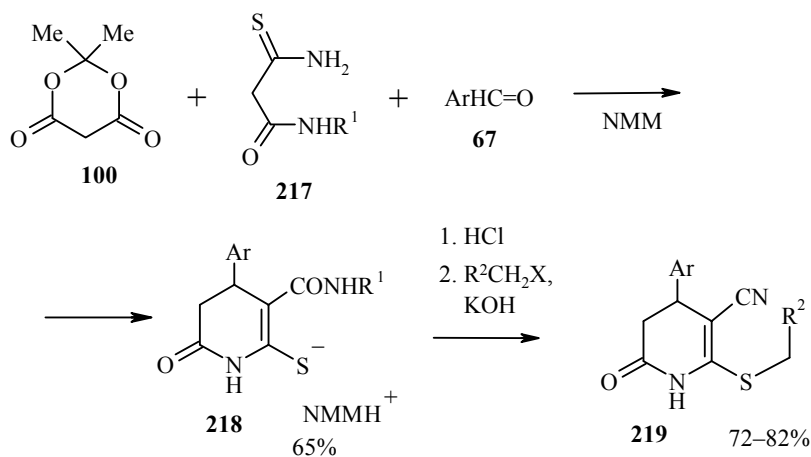


### 2.3.5. Рециклизации с участием малон(ди)тиоамидов

В отличие от гетероциклизаций рециклизациям с участием малон(ди)-тиоамидов уделялось мало внимания [107, 108]. Найдено, что 1-метил-1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазин-2,4-дионы **215** при действии этокси(тио)карбонилтиоацетамидов трансформируются в 3-тиокарбамоилхинолины **216** [107].



Можно отнести к рециклизациям и конденсацию кислоты Мельдрума **100** с 1-амино-N-(4-бромфенил)-1-тиомалонамидом **217** и 2-хлорбензальдегидом **67** [108]. Ее продукты – 1,2,3,4-тетрагидропиридины **218** – в щелочной среде региоспецифически превращаются в S-алкильные производные **219**.

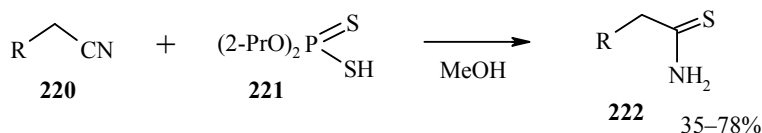


### 2.4. Гетероциклизации фосфонилтиоацетамидов

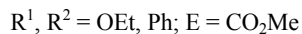
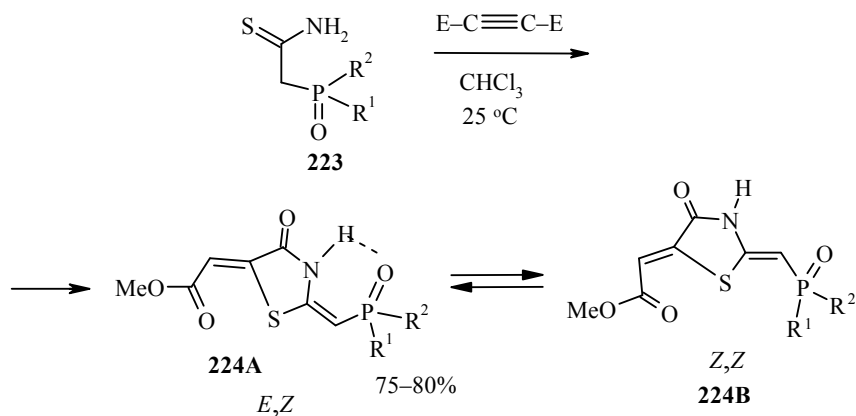
В отличие от рассмотренных тиоамидов с активной метиленовой группой, 2-фосфонилтиоацетамиды менее доступны, а их превращения – слабо изучены. Но вместе с тем фосфорсодержащим веществам присущи определенные виды биологической активности [109–111], поэтому недавно разработанный новый препаративный метод синтеза 2-фосфонилтиоацетамидов [112] стимулировал развитие химии этих соединений [113, 114].



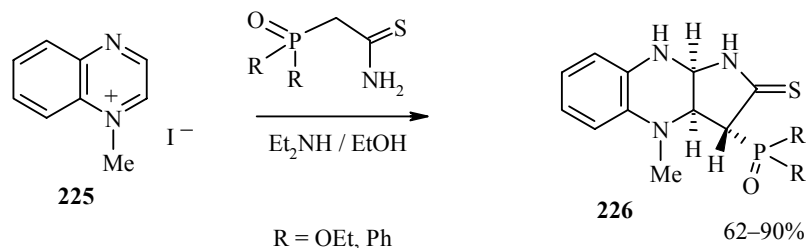
В основе нового способа получения 2-фосфонилтиоацетамидов **222** лежит реакция нитрилов **220** с О,О-диизопропиловым эфиром дитиофосфорной кислоты **221**, позволившая легко и эффективно сульфогидрировать нитрилы **220** в тиоамиды **222** [112].



Циклизация фосфонилсодержащих соединений **223** с ацетилендикарбонным эфиром [113] оказалась удобным региоспецифическим методом синтеза фосфорилированных тиазолидин-4-онов **224А**, структура которых подтверждена методом РСА. В растворах последние, вероятно, через иминную конфигурацию подвергаются изомеризации в *Z,Z*-тиазолидин-4-оны **224В**. Положение равновесия зависит от полярности растворителя – при переходе от  $\text{CCl}_4$  к  $\text{DMCO-d}_6$  (т. е. при увеличении полярности) возрастает содержание *Z,Z*-формы **224В**, что, вероятно, обусловлено разрывом внутримолекулярных водородных связей  $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{P}$  за счет сольватации тиазолидин-4-онов **224А** растворителем. В соответствии с квантово-химическими расчетами, выполненными в базе ВЗРw91/6-31G\*, для N(3)-незамещенных тиазолидин-4-онов *E,Z*-структура является несколько более выгодной, чем *Z,Z*.



Работа [114] на сегодняшний день является единственным примером использования 2-фосфонилтиоацетамидов как N,C,C-компонента. Так, гетероциклизация их с иодидом метилхиноксалиния **225** происходит стереоселективно, с образованием тиолактамов – *цис*-1,3,3а,4,9,9а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-*b*]хиноксалин-2-тионов **226**.



## 2.5. Гетероциклизации 2-алкил(арил)сульфонилтиоацетамидов

2-Алкил(арил)сульфонилтиоацетамиды характеризуются высокой прочностью связи  $\text{SO}_2\text{-CH}_2$ , многостадийностью получения [115], химической инертностью сульфонильной группы и низкой кислотностью [12]. Поэтому указанные тиоамиды были применены только как N,C,S-компоненты для синтеза тиазолов по Ганчу [116, 117]. Последние использовались для создания комбинаторных библиотек соединений – ингибиторов ферментов CDK5 [116] и PARP-1 [117].

\* \*  
\*

Таким образом, нами обобщены и систематизированы литературные сведения по гетероциклизациям тиоамидов с активной метиленовой группой. Приведенная информация свидетельствует о том, что такие тиоамиды служат ценными исходными реагентами для селективного синтеза пяти- и шестичленных моно- и полициклических гетеросистем разнообразного строения. Особо перспективными соединениями для экспериментальных исследований являются 2-цианотиоацетамиды, 3-оксопропантиоамиды и малано(ди)тиоамиды, что связано с их доступностью и высокой реакционной способностью их метиленовой группы.

Проанализированные нами данные позволяют сделать вывод, что в ближайшее время химия этих тиоамидов продолжит динамичное развитие, в основе которого будут находиться как новые подходы, так и новые реакции (например, одnoreакторный и "зеленый" синтезы, получение новых гетеросистем, рециклизационные превращения).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. S. Jagodzinski, *Chem. Rev.*, **103**, 197 (2003).
2. В. Н. Брицун, М. О. Лозинский, *XTC*, 1283 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1083 (2007)].
3. А. М. Борисевич, В. Н. Брицун, М. О. Лозинский, *Журн. орг. и фарм. химии.*, **4**, № 3, 3 (2006).
4. Н. А. Данилкина, Л. Е. Михайлов, Б. А. Ивин, *ЖОрХ*, **42**, 807 (2006).
5. В. П. Литвинов, *Успехи химии*, **75**, 645 (2006).
6. В. П. Литвинов, *Успехи химии*, **68**, 817 (1999).
7. В. П. Литвинов, С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, *XTC*, 579 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 509 (1999)].
8. В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2123 (1998).

9. П. Сайкс, *Механизмы органических реакций*, Химия, Москва, 1991, 448 с.
10. W. Walter, H. W. Meyer, A. Lehmann, *Liebigs Ann.*, 765 (1974).
11. B. N. Barsoum, M. M. Naoum, *Indian J. Chem.*, **24A**, 533 (1985).
12. В. Н. Брицун, В. О. Дорошук, Н. В. Богдан, В. М. Зайцев, М. О. Лозинский, *Укр. хим. журн.*, **73**, № 5, 40 (2007).
13. А. Альберт, Е. Сергент, *Константы ионизации кислот и оснований*, Химия, Москва, Ленинград, 1964, 179 с.
14. R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, N. D. Sonawane, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 333 (1999).
15. F. M. Abdel-Galil, Sh. M. Sherif, M. H. Elnagdi, *Heterocycles*, **24**, 2023 (1986).
16. B. Y. Riad, M. N. Abdallah, E. A. Sadek, H. A. Daboun, *Heterocycles*, **26**, 205 (1987).
17. В. Д. Дяченко, Р. П. Ткачев, *ЖОрХ*, **39**, 807 (2003).
18. В. Д. Дяченко, *ХГС*, 1351 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1147 (2005)].
19. М. М. Краюшкин, Б. В. Личицкий, А. П. Михалев, Б. В. Набатов, *ЖОрХ*, **42**, 882 (2006).
20. В. Н. Брицун, В. Н. Боднар, М. О. Лозинский, *ХГС*, 109 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 93 (2007)].
21. R. Adhikari, D. A. Jones, A. J. Liepa, R. H. Nearn, *Austr. J. Chem.*, **58**, 882 (2005).
22. Т. Г. Дерябина, Н. П. Бельская, М. И. Кодесс, В. А. Бакулев, *ХГС*, 22 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 18 (2007)].
23. F. A. Attaby, S. M. Eldin, M. A. Elneairy, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **179**, 2205 (2004).
24. M. A. Khalil, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **180**, 85 (2005).
25. E. A. Bakhite, A. E. Abdel-Rahman, O. S. Mohamed, E. A. Thabet, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **179**, 1983 (2004).
26. T. M. A. Elmaati, *J. Heterocycl. Chem.*, **41**, 947 (2004).
27. К. С. Чунихин, Л. А. Родиновская, А. М. Шестопапов, *Изв. АН, Сер. хим.*, **2**, 428 (2003).
28. B. Al-Saleh, M. A. El-Apasery, R. S. Abdel-Aziz, *J. Heterocycl. Chem.*, **42**, 563 (2005).
29. В. Д. Дяченко, А. А. Никишин, А. Н. Чернега, *ХГС*, 1316 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1153 (2003)].
30. В. Д. Дяченко, Р. П. Ткачев, А. Н. Чернега, *ХГС*, 589 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 503 (2005)].
31. В. А. Сукач, Н. Г. Чубарук, М. В. Вовк, *ЖОрХ*, **43**, 555 (2007).
32. F. Al-Omran, A. A. El-Khair, *J. Heterocycl. Chem.*, **41**, 909 (2004).
33. F. A. Al-Omran, A. A. El-Khair, *J. Heterocycl. Chem.*, **44**, 561 (2007).
34. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ХГС*, 737 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 635 (2005)].
35. A. S. Girgis, N. Mishriky, M. Ellithey, H. M. Hosni, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 2403 (2007).
36. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, А. Н. Чернега, *ХГС*, 716 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 599 (2007)].
37. В. Д. Дяченко, *ЖОрХ*, **42**, 791 (2006).
38. R. M. Mohareb, S. M. Sherif, H. M. Gaber, *Heteroatom Chem.*, **15**, 300 (2004).
39. A. Z. A. Elassar, *Heteroatom Chem.*, **15**, 293 (2004).
40. В. Д. Дяченко, Э. Б. Русанов, *ХГС*, 745 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 645 (2003)].
41. В. Д. Дяченко, *ХГС*, 1271 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1117 (2003)].
42. N. H. Metwally, F. M. Abdelrazek, *Synth. Commun.*, **35**, 2481 (2005).

43. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1142 (2003).
44. В. Д. Дяченко, Э. Б. Русанов, *ЖОрХ*, **42**, 1390 (2006).
45. Q. Y. Zhuang, J. N. Xu, S. I. Tu, R. H. Jia, *Chin. J. Chem.*, **25**, 1568 (2007).
46. A. Krauze, L. Chernova, M. Vilums, L. Sile, *Heterocycl. Commun.*, **12**, 281 (2006).
47. Л. Баумане, А. Краузе, Л. Чернова, Л. Силе, Г. Дубурс, Я. Страдынь, *ХГС*, 1808 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1591 (2003)].
48. А. Краузе, Л. Баумане, Л. Силе, Л. Чернова, М. Вилюмс, Р. Витолиня, Г. Дубурс, Я. Страдынь, *ХГС*, 1022 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 876 (2004)].
49. Л. Баумане, А. Краузе, С. Беляков, Л. Силе, *ХГС*, 416 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 362 (2004)].
50. В. Д. Дяченко, *ЖОрХ*, **43**, 278 (2007).
51. V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, V. P. Litvinov, *Monatsh. Chem.*, **138**, 607 (2007).
52. В. Д. Дяченко, *ЖОХ*, **76**, 299 (2006).
53. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1379 (2007).
54. В. Д. Дяченко, *ЖОХ*, **75**, 1612 (2005).
55. В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега, *ЖОрХ*, **42**, 585 (2006).
56. В. Д. Дяченко, *ЖОрХ*, **42**, 1101 (2006).
57. В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега, *ХГС*, 1053 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 890 (2005)].
58. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1014 (2007).
59. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 918 (2003).
60. V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, V. P. Litvinov, *Mendeleev Commun.*, **6**, 267 (2003).
61. А. А. Шестопапов, А. В. Громова, Л. А. Родиновская, К. Г. Никишин, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2252 (2004).
62. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1420 (2007).
63. Z. Yao, X. Du, H. Liu, K. Jiang, *J. Chem. Res.*, 3 (2006).
64. F. A. Ataby, A. Alim, A. H. Elghandour, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **181**, 1 (2006).
65. F. A. Abu-Shanab, A. M. Hessen, S. A. S. Mousa, *J. Heterocycl. Chem.*, **44**, 787 (2007).
66. G. H. Elgemeie, A. H. Elghandour, G. W. A. Elaziz, *Synth. Commun.*, **37**, 2827 (2007).
67. F. Liang, Y. Li, D. Li, X. Cheng, Q. Liu, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 7938 (2007).
68. L. Gros, S. Westerlich, A. Weselowska, T. S. Jagodzinski, *ХГС*, 201 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 176 (2006)].
69. L. Gros, A. Weselowska, S. Westerlich, T. S. Jagodzinski, *J. Heterocycl. Chem.*, **44**, 167 (2007).
70. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, Л. С. Самойленко, М. О. Лозинский, *Укр. хим. журн.*, **71**, № 8, 111 (2005).
71. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, В. В. Пироженок, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **43**, 283 (2007).
72. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, М. О. Лозинский, *Укр. хим. журн.*, **73**, № 6, 119 (2007).

73. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, Л. С. Самойленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **41**, 759 (2005).
74. В. Н. Брицун, И. М. Базавова, В. Н. Боднар, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский, *ХГС*, 120 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 105 (2005)].
75. И. Б. Дзвинчук, С. А. Карташов, А. В. Выпирайленко, У. Доллер, М. О. Лозинский, *ХГС*, 679 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 570 (2004)].
76. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **42**, 1529 (2006).
77. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **43**, 99 (2007).
78. В. Н. Брицун, *ХГС*, 1550 (2008).
79. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **43**, 1552 (2007).
80. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **43**, 908 (2007).
81. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, Л. С. Самойленко, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский, *Изв. АН, Сер. хим.*, 757 (2005).
82. S. T. Jagodzinski, J. Sosnicki, A. Weselowska, *Tetrahedron*, **59**, 4183 (2003).
83. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, Л. С. Самойленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **41**, 292 (2005).
84. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 623 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 546 (2006)].
85. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1702 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1437 (2005)].
86. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *Журн. орг. и фарм. химии*, **5**, № 3, 46 (2007).
87. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, А. Н. Чернега, Э. Б. Русанов, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1660 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1411 (2007)].
88. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, В. В. Пирожено, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1216 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 979 (2008)].
89. В. Д. Дяченко, Р. П. Ткачев, *ЖОрХ*, **42**, 167 (2006).
90. В. Н. Брицун, Е. И. Майборода, М. О. Лозинский, *ХГС*, 472 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 366 (2008)].
91. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1089 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 876 (2008)].
92. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *Укр. хим. журн.*, **73**, № 4, 114 (2007).
93. V. S. Berseneva, A. V. Tkachev, Y. Y. Morzherin, W. Dehaen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **14**, 2133 (1998).
94. Ю. Ю. Моржерин, М. Ф. Костерина, В. С. Берсенева, В. Дехаен, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1194 (2002).
95. A. Krauze, M. Vilums, L. Sile, G. Duburs, *ХГС*, 777 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 653 (2007)].
96. E. Abdel-Latif, S. Bondock, *Heteroatom Chem.*, **17**, 299 (2006).
97. Р. П. Ткачев, О. С. Битюкова, В. Д. Дяченко, В. П. Ткачева, *ЖОХ*, **77**, 125 (2007).
98. А. Д. Дяченко, С. М. Десенко, В. Д. Дяченко, *ХГС*, 1179 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1017 (2004)].
99. А. Д. Дяченко, С. М. Десенко, В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега, *ХГС*, 1171 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1009 (2004)].
100. Т. В. Низовцева, Т. Н. Комарова, А. С. Нахманович, В. А. Лопырев, *ХГС*, 1293 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 1134 (2002)].
101. В. Н. Елохина, Т. И. Ярошенко, А. С. Нахманович, Л. И. Ларина, *ЖОХ*, **76**, 2005 (2006).

102. Т. В. Низовцева, Т. Н. Комарова, А. С. Нахманович, Л. И. Ларина, *ЖОрХ*, **38**, 1256 (2002).
103. Т. В. Низовцева, Т. Н. Комарова, А. С. Нахманович, В. А. Лопырев, *ХГС*, 1293 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 1134 (2002)].
104. Т. В. Низовцева, Т. Н. Комарова, А. С. Нахманович, *ЖОрХ*, **43**, 142 (2007).
105. К. А. Волкова, А. С. Нахманович, В. Н. Елохина, Т. И. Ярошенко, *ЖОрХ*, **43**, 770 (2007).
106. V. S. Berseneva, V. A. Bakulev, W. Dehaen, S. Toppet, *Tetrahedron*, **63**, 4491 (2007).
107. T. Toio, G. W. Spears, K. Tsuji, H. Nishimura, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 2427 (2002).
108. К. А. Фролов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1297 (2005).
109. Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, С. Р. Белан, *Пестициды и регуляторы роста растений*, Химия, Москва, 1995, 576 с.
110. В. Н. Александров, В. И. Емельянов, *Отравляющие вещества*, Воениздат, Москва, 1990, 271 с.
111. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Торсинг, Харьков, 1998, т. 2, 244 с.
112. В. А. Козлов, И. Л. Одинец, К. А. Лысенко, С. Г. Чурусова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 887 (2004).
113. V. A. Kozlov, I. L. Odinets, K. A. Lyssenko, S. G. Churusova, *Heteroatom Chem.*, **16**, 159 (2005).
114. Д. В. Алексанян, В. А. Козлов, И. Л. Одинец, П. В. Петровский, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1010 (2007).
115. В. М. Неплюев, М. Г. Лекарь, Р. Г. Дубенко, П. С. Пелькис, *ЖОрХ*, **7**, 2352 (1971).
116. S. D. Larsen, C. F. Stachew, P. Clare, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 3491 (2003).
117. D. Dunn, J. Husten, M. A. Ator, S. Chatterjee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 542 (2007).

Институт органической химии  
НАН Украины, Киев 02660  
e-mail: bvn1967@rambler.ru

Поступило 21.08.2008