

**В. Н. Брицун, М. О. Лозинский**

**ЦИКЛОАЦИЛИРОВАНИЕ  
ТИОАМИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ СОЕДИНЕНИЯМИ,  
СОДЕРЖАЩИМИ АКТИВИРОВАННУЮ КРАТНУЮ СВЯЗЬ**

**(ОБЗОР)**

Проанализированы и обобщены реакции циклоацилирования тиаамидов и их производных соединениями, содержащими активированную кратную связь.

**Ключевые слова:** дитиокарбаматы, 1,3-тиазин-4-оны, тиазолидин-4-оны, тиаамиды, тиомочевины, тиосемикарбазиды, тиосемикарбазоны, кратная связь, циклоацилирование.

Циклоацилирование тиаамидов и их производных соединениями, содержащими активированную кратную связь, является доступным и удобным методом синтеза пяти- и шестичленных серу- и азотсодержащих гетероциклов – в первую очередь – 4Н-1,3-тиазин-4-онов [1] и тиазолидин-4-онов [2], а также 2-тиоксопиперидинов [3], тиопиран-4-онов [4], пиримидин-4-онов [5]. Данные классы гетероциклических соединений обладают широким спектром биологической активности и имеют обширное практическое применение [1, 2, 6].

Указанная группа реакций представляет интерес и с теоретической точки зрения, так как позволяет изучить, проанализировать и прогнозировать зависимость реакционной способности субстратов, содержащих амбидентную группу  $\text{NH}-\text{C}=\text{S}$ , от их строения, условий проведения реакции и природы заместителей, находящихся у гетероатомов. Поэтому, несмотря на то, что первые работы в данном направлении были опубликованы 50 и более лет назад [7, 8], синтетические исследования в этой области продолжаются и в настоящее время [9–12].

Тем не менее в литературе отсутствуют обзорные статьи, посвященные данному направлению. Следует отметить, что в обзорах по синтезу 1,3-тиазинов [1] и тиазолидин-4-онов [2, 13], реакций N-аминоазолинтионов и N-аминоазинтионов [14], тиаамидов [15–17] и недоокиси углерода [18] проанализированы некоторые методы циклоацилирования тиаамидов производными непредельных карбоновых кислот. Однако информация по данной тематике, рассмотренная в этих публикациях, не является обобщенной и исчерпывающей.

В последнее время появились новые публикации по циклоацилированию тиаамидов, в которых был расширен круг как реагентов, так и субстратов. Были применены современные физические методы установления строения синтезированных продуктов, что позволило однозначно доказать их структуру.

В связи с этим мы попытались заполнить этот пробел и обобщить информацию, касающуюся циклоацилирования ациклических и циклических тиамидов соединениями, содержащими активированную кратную связь. В настоящий обзор включены статьи, не рассмотренные в [1, 2, 13–18], а также работы, появившиеся в печати позже.

## 1. Циклоацилирование тиамидов и их производных соединениями, содержащими активированную тройную связь

Данный круг реакций достаточно обстоятельно проанализирован в недавно опубликованном обзоре [17]. Тем не менее мы считаем необходимым сообщить следующее.

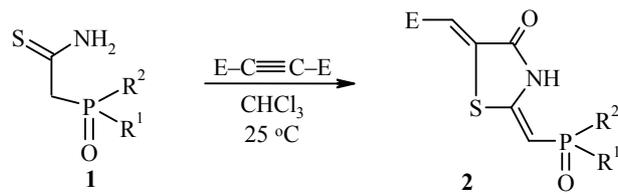
Как известно, реагентами, пригодными для циклоацилирования тиамидов, являются ацетилендикарбоновая и 3-*R*-пропиоловые кислоты ( $R = H, Alk, Ar$ ), а также их хлорангидриды, эфиры и нитрилы. Особенностью протекания реакций 3-*R*-пропиоловых кислот и их производных с тиамидами является избирательность и предсказуемость, поскольку они, как правило, осуществляются исключительно по схеме [3+3]циклоконденсации и приводят к образованию 1,3-тиазин-4-онов [17].

Ацетилендикарбоновая кислота и ее эфиры являются амбидентными диэлектрофилами, поэтому: 1. В зависимости от строения субстрата и условий взаимодействия, реакции с соединениями, содержащими тиаамидный фрагмент, могут осуществляться по схемам [3+3]-, [2+3]-, [2+4]- и [4+1]-циклоприсоединения [17]; 2. Зачастую невозможно однозначно идентифицировать продукты этих превращений с помощью таких тривиальных (на сегодняшний день) методов исследования, как спектроскопия ЯМР  $^1H$  и ИК; 3. Исследование этих реакций предъявляет повышенные требования к способам установления строения синтезированных соединений. Следует отметить, что наиболее точными, информативными и достоверными физическими методами, способными однозначно идентифицировать структуру продуктов таких трансформаций, являются спектроскопия ЯМР  $^{13}C$  (с подавлением и без подавления ССВ С–Н) [17, 19, 20] и рентгеноструктурный анализ [21, 22].

Что касается схемы протекания рассматриваемых реакций, то на основании данных экспериментальных работ [17] можно сделать вывод, что первой стадией, очевидно, является присоединение активированной тройной связи реагента по тиоксогруппе субстрата, а затем следует внутримолекулярная атака карбонильной группы по N-атому тиаамидного фрагмента. Следует отметить, что ни в одной работе не были синтезированы продукты *S*-ацилирования [17], что, по-видимому, объясняется их меньшей устойчивостью по сравнению с *N*-ацильными производными [23].

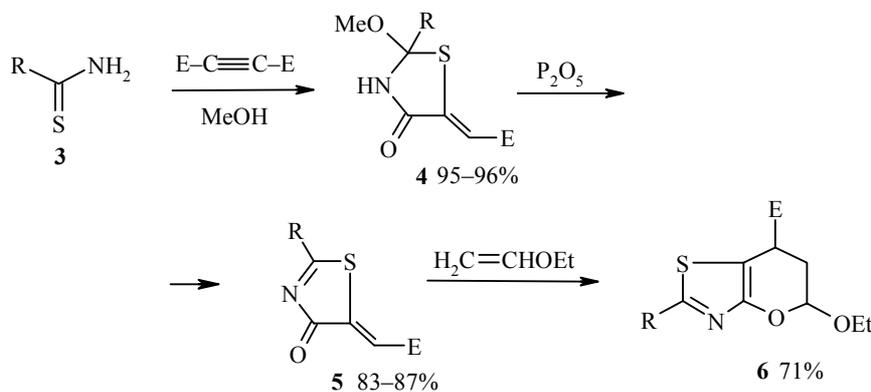
### 1.1. Реакции с ацетилендикарбоновым эфиром

Недавно было показано [9], что взаимодействие диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (DMAD) с тиамидами **1** является удобным методом синтеза фосфорилированных тиазолидин-4-онов **2**, имеющих *E,Z*-строение.



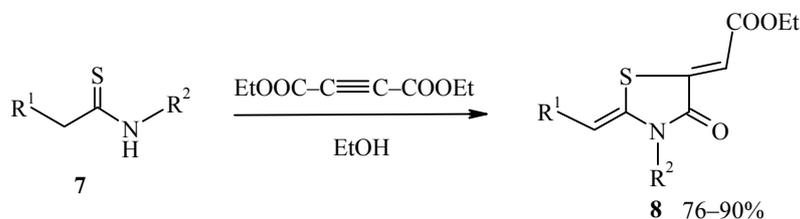
$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{OEt}, \text{Ph}, \text{E} = \text{CO}_2\text{Me}$

Реакции DMAD с тиамидами **3**, содержащими полифторалкильные заместители [11, 24], отличаются от циклоацилирования нефторированных субстратов. Вследствие сильного электроакцепторного эффекта полифторалкильных групп в этой реакции образуются не тиазолидин-4-оны, а 2-метокси-2-*R*-5-метоксикарбонилметилендифтазолин-4-оны **4**. Их производные **5** легко реагируют с диенофилами (винилэтиловым эфиром) и 1,3-диенами (изопреном и 2,3-диметил-1,3-бутадиеном), превращаясь при этом в 5Н-пирано[2,3-*d*]тиазолины **6** и 4-оксо-1-тиа-3-азаспиро[4,5]-дека-2,8-диены [24].



$\text{R} = \text{CF}_3, \text{H}(\text{CF}_2)_4; \text{E} = \text{CO}_2\text{Me}$

В работах [25, 26] было установлено, что тиамиды **7**, содержащие активную метиленовую группу, гладко взаимодействуют с ацетилендикарбонным эфиром. Реакция осуществляется избирательно, с образованием 2-(*R*<sup>1</sup>-метилен)-5-этоксикарбонилметилен-3-*R*<sup>2</sup>-1,3-тиазолидин-4-онов **8**. Их структура была однозначно доказана с помощью спектров ЯМР <sup>13</sup>C, зарегистрированных с подавлением и без СВВ С–Н:

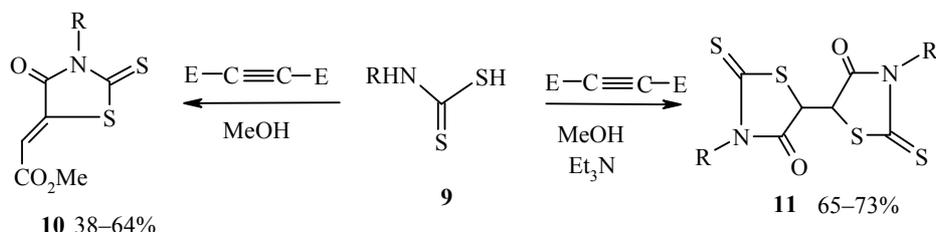


$\text{R}^1 = \text{MeCO}, \text{PhCO}, \text{PhSO}_2; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4$

Реакции соединений, содержащих активированную тройную связь, с

дитиокарбаматами несколько отличаются от аналогичных циклоконденсаций с тиоамидами и тиомочевинами, что объясняется высокой нуклеофильностью дитиокарбаматов.

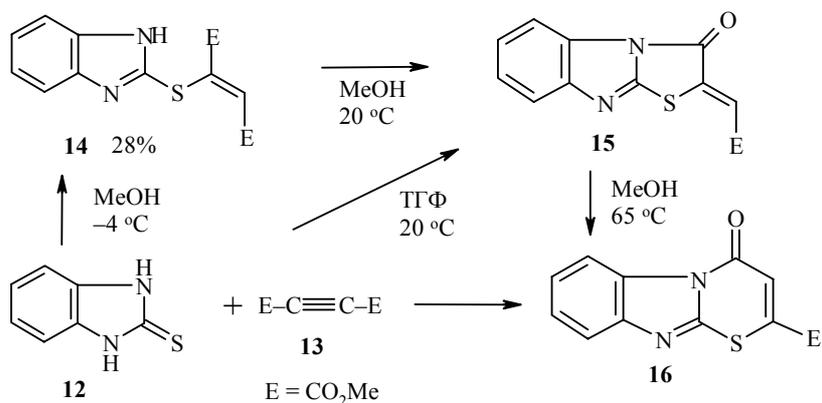
Н. Nagase [27] исследовал взаимодействие DMAD с дитиокарбамидной кислотой **9** и выяснил, что при эквимолярном соотношении реагентов образуются тиазолидин-4-оны **10**, а при избытке дитиокарбамата – ди(тиазолидин-4-оны) **11**:



Этот же автор показал, что соединения **10** могут использоваться как диенофилы в реакции Дильса–Альдера [28], а также вступают в реакцию с *o*-аминотиофенолом, образуя при этом (3-оксо-4Н-1,4-бензотиазинил-2)-тиазолидиноны [29].

Циклические тиоамиды могут реагировать с ацетилендикарбонным эфиром с образованием двух бициклов – производных тиазол-4-она и 1,3-тиазин-4-она. Идентифицировать эти продукты можно с помощью спектроскопии ЯМР <sup>13</sup>C [17] или химических превращений [30].

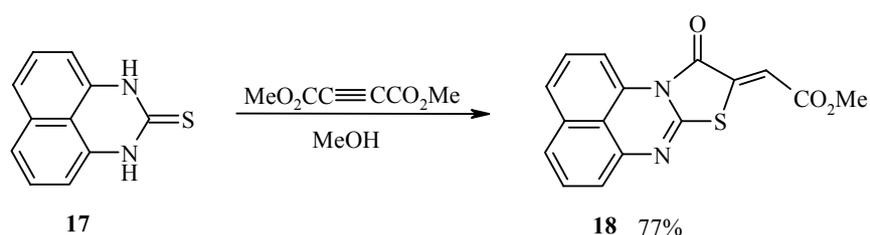
Весьма интересной является реакция бензимидазолин-2-тиона **12** с ацетилендикарбонным эфиром **13**, которая, в зависимости от природы применяемого растворителя и температурных условий, может осуществляться по нескольким направлениям [30]. Было установлено, что в случае проведения конденсации при 20 °С в ТГФ образуется смесь тиазоло[3,2-*a*]-бензимидазола **15** и [1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазола **16** в соотношении ~2:1, с суммарным выходом 62%, тогда как при кипячении в метаноле получается только тиазинон **16** с выходом 96%.



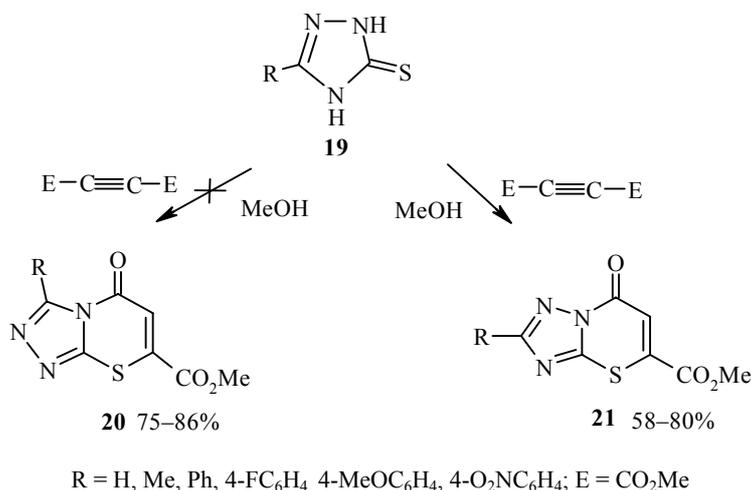
J. J. Wade также выделил из реакционной среды 2-(бензимидазолил-

2-тио)фумарат **14** и показал, что он является промежуточным продуктом при получении тиазолидинона **15** [30]. Этот же исследователь разделил хроматографически соединения **15** и **16**, а затем охарактеризовал их с помощью ЯМР  $^1\text{H}$ , ИК и масс-спектрологии. Было также выяснено, что тиазолидинон **15** является метастабильным соединением – он превращается в тиазинон **16** при длительном (17 ч) кипячении в метаноле или при выдерживании в течение нескольких минут в метанольном растворе метилата натрия. Структура продуктов реакции была доказана встречным синтезом [30].

Взаимодействие DMAD с 2-тиоксоперимидином **17** позволяет с препаративным выходом синтезировать 2-метоксикарбонилметилен-1Н-перимидо[2,1-*b*]тиазолидин-3-он **18**, структура которого была доказана ЯМР  $^1\text{H}$ , ИК и УФ спектрами [31].



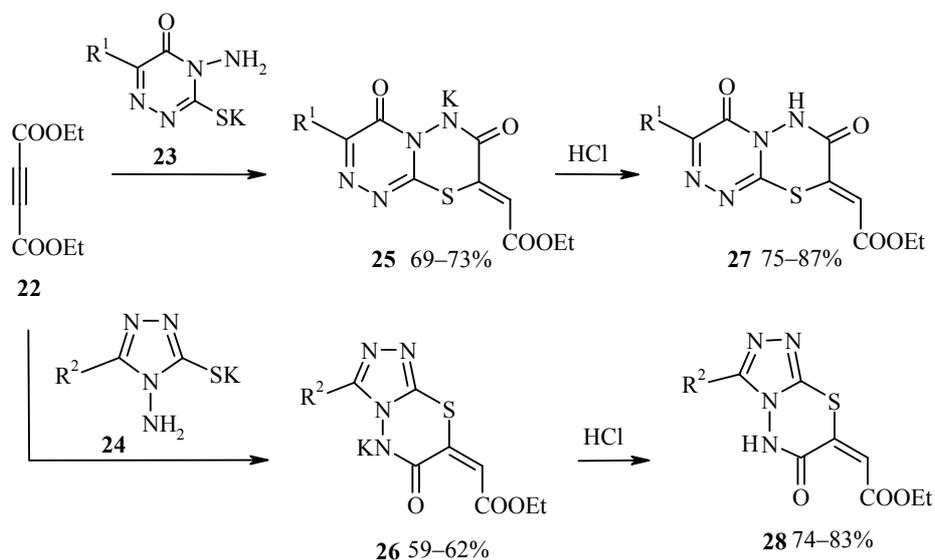
Продуктами конденсации 4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тионов **19** с DMAD в метаноле, по мнению индийских исследователей [32], являются 5-метоксикарбонил-2-фенил-7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-оны **21**, тогда авторы работ [33, 34] полагают, что эти соединения имеют структуру 7-метоксикарбонил-3-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазин-5-онов **20**.



В работе [22] с помощью РСА было однозначно доказано, что в этой реакции получают [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-оны **21**.

4-Амино-6-*R*-2,3,4,5-тетрагидро-3-тиоксо-1,2,4-триазин-5-оны и 4-ами-

но-3-*R*-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-5-тионы реагируют с ацетилендикарбоновым эфиром только в виде тиолятов **23** и **24** [35]. При этом после подкисления реакционного раствора были выделены 8-этоксикарбонилметилиден-3-*R*-7,8-дигидро-4*H*,6*H*-[1,2,4]триазино[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-4,7-дионы **27** и 7-этоксикарбонилметилиден(3-*R*-6-оксо-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины **28**.

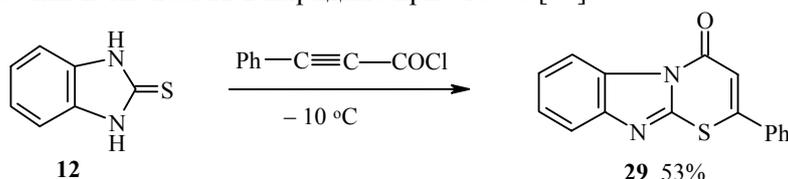


Низкая реакционная способность 4-амино-6-*R*-2,3,4,5-тетрагидро-3-тио-оксо-1,2,4-триазин-5-онов и 4-амино-3-*R*-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-5-тионов, вероятно, объясняется тем, что они находятся исключительно в тионной форме [36].

Таким образом, в реакциях ацетилендикарбонового эфира с ациклическими тиоамидами, как правило, образуются производные тиазолидин-4-она, тогда как при взаимодействии его с циклическими тиомочевинами обычно получают термодинамически более устойчивые производные 1,3-тиазин-4-она.

## 1.2. Циклоконденсации с производными 3-*R*-пропиоловых кислот

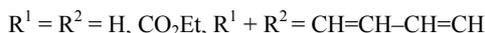
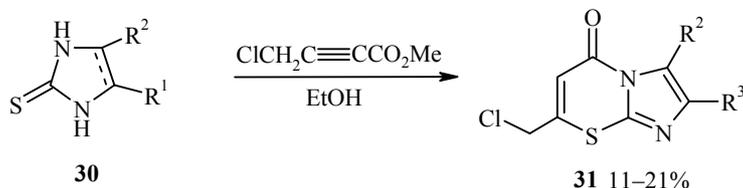
2-Фенил-4*H*-[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазол-4-он **29** был синтезирован взаимодействием хлорангирида фенилпропиоловой кислоты с бензимидазолин-2-тионом **12** в пиридине при  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  [37].



Однако 3-фенил-2-пропиноилхлорид является термически неустойчи-

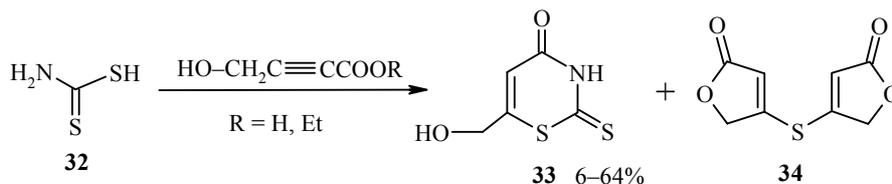
вым реагентом [38], что существенно снижает его синтетическую ценность.

Согласно данным работы [39], метил-4-хлортетролат конденсируется с имидазолин-2-тионом и бензимидазолин-2-тионом **30**, образуя при этом 5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазин-5-оны **31**.



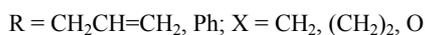
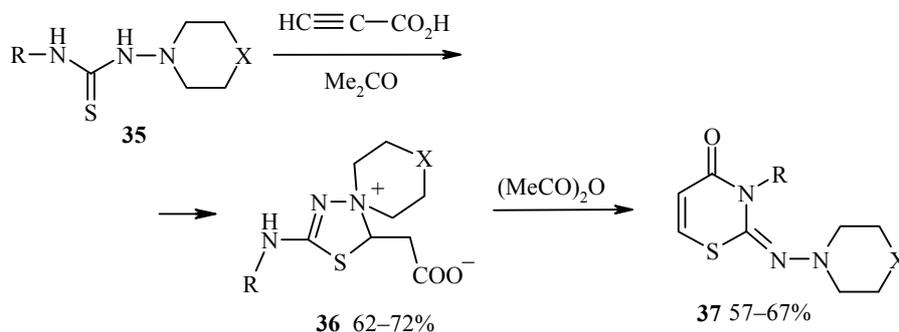
Но низкие выходы продуктов (11–21%) не позволяют использовать гетероциклы **31** в качестве "синтез-блоков" для дальнейших превращений.

Продуктами реакции дитиокарбаминовой кислоты **32** с  $\gamma$ -гидрокситетроловой кислотой (этил- $\gamma$ -гидрокситетролатом) в водном растворе при  $-5^\circ C$  являются 6-гидрокси-метил-2,3-дигидро-2-тиоксо-1,3-тиазин-4-он **33** и тиодилактон **34** [40].



Особенностью тиосемикарбазида и его производных является наличие 4 реакционных центров, на избирательность участия которых в реакциях с циклоацилирующими реагентами, как правило, оказывает заметное влияние как строение субстратов, так и природа применяемого растворителя.

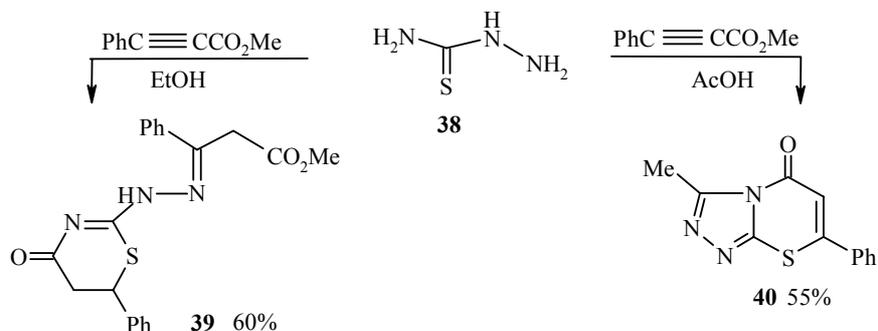
С пропиоловой кислотой тиосемикарбазида **35** взаимодействуют необычным образом [41]:



Промежуточными продуктами этой реакции являются цвиттер-ионные

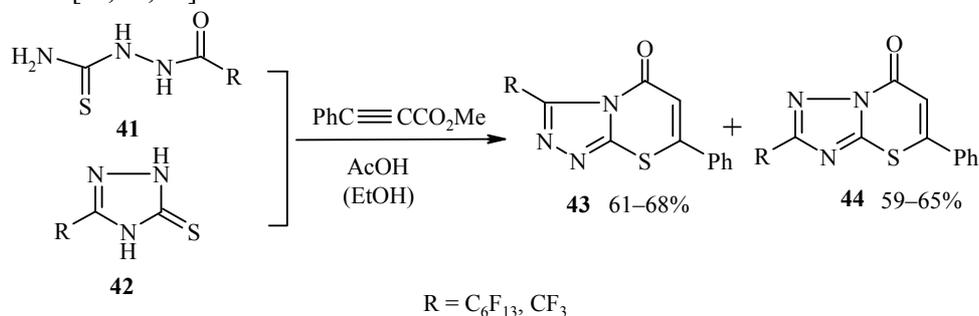
соединения **36**, которые при действии водоотнимающего реагента рециклируются в 2,3-дигидро-4Н-1,3-тиазин-4-оны **37**.

Направление реакции тиосемикарбазида **38** с метил-3-фенилпропиолатом также зависит от природы растворителя – в этаноле получается метил-3-[(4-оксо-6-фенил-4Н-1,3-тиазин-2-ил)гидразоно]-3-фенилпропаноат **39**, а в уксусной кислоте – 3-метил-7-фенил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]-тиазин-5-он **40** [10]:



Однако авторами [10] не рассматривалась возможность образования изомерного продукта – 2-метил-5-фенил[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-она – при проведении реакции в уксусной кислоте. Так как строение указанных региоизомеров может быть выяснено только рентгеноструктурным методом, то вопрос установления структуры соединения **40** остается открытым.

В работе [42] показано, что продуктами взаимодействия 3-*R*-1,2,4-триазолин-5-тиона **42** и 3-трифторацетил(перфторгексаноил)тиосемикарбазида **41** с метил-3-фенилпропиолатом в AcOH (EtOH) является смесь двух изомерных бициклов – 3-*R*-7-фенил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазин-5-онов **43** и 2-*R*-5-фенил[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-онов **44**, которые получают с суммарным выходом 70–80% и в соотношении 10 : 1. Так как данные спектроскопии ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и масс-спектров не позволяют однозначно идентифицировать структуру соединений **43** и **44**, поэтому до получения результатов рентгеноструктурного исследования определение изомеров, проведенное авторами [42], является условным. Следует заметить, что в подавляющем большинстве случаев реакции производных 1,2,4-триазола с электрофильными реагентами осуществляются избирательно, в положение N-1 триазольного кольца, что подтверждено данными РСА [21, 22, 43].



## 2. Циклоацилирование тиоамидов и их производных

## соединениями, содержащими активированную двойную связь

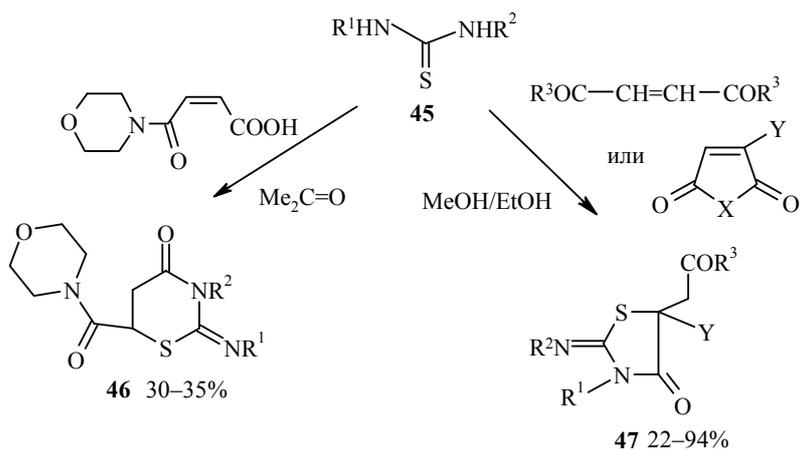
В отличие от вышеописанных реакций, данная группа циклоконденсаций отличается большим разнообразием реагентов. В качестве таковых применяются малеиновый ангидрид и малеинимиды, 2- $R^1$ -3- $R^2$ -пропеновые и 3-ароилакриловые кислоты,  $\alpha$ -непредельные нитрилы, недоокись углерода, кетен, дикетен, 2,3-дифенилциклопропенон, 2-хлоркарбонил-2-арилкетены, этил[(арил)гидразоно]хлорацетаты.

Данные превращения могут осуществляться по разным механизмам и происходить по схемам [3+3]-, [3+2]- и [4+2]конденсаций. В зависимости от строения циклоацилирующего реагента, первой стадией может быть как присоединение его активированной двойной связи по тиоксогруппе субстрата [44, 45], так и N-ацилирование субстрата [46–48]. Продукты S-ацилирования соединений, содержащих тиоамидную группу, образуются гораздо реже, и они менее устойчивы, чем продукты N-ацилирования. Тем не менее при циклоацилировании дитиокарбаматов реализуется механизм S,N-трансацилирования [49, 50], в котором S-ацилдитиокарбаматы являются промежуточными продуктами (интермедиатами).

### 2.1. Реакции с малеиновым ангидридом и его производными

В течение 1900–2005 гг. реакции с малеиновым ангидридом и его производными интенсивно исследовались, что нашло свое отражение в обзорных статьях [2, 13] и работах [51–55]. С малеиновым ангидридом и малеинамидами циклоацилирование осуществляется по схемам [3+2]- и [3+3]конденсаций.

В работе [51] взаимодействием N- $R^1$ -N'- $R^2$ -тиомочевин **45** и фумаровой (маленовой) кислот, диэтилмалеата и N-алкилмалеинимидов получены 2-имино-4-оксотиазолидин-5-уксусные кислоты, их эфиры и амиды **47**:

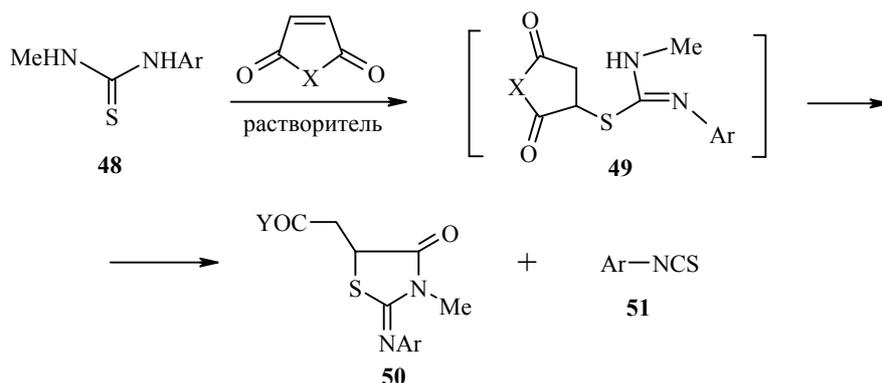


$R^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2, n\text{-Bu}, \text{Ph}$ ;  $R^2 = \text{H}, \text{Me}, i\text{-C}_3\text{H}_7, \text{циклогексил}, n\text{-Bu}, \text{Ph}, 4\text{-PhOC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-F-3-MeC}_6\text{H}_3$ ;  $R^3 = \text{OH}, \text{OEt}, \text{MeN}, n\text{-BuNH}, n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{NH}, n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{NH}, n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{NH}, \text{PhNH}$ ;  $\text{X} = \text{O}, n\text{-BuN}, n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{N}, n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}, n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}$ ;  $\text{Y} = \text{H}, \text{Br}$

4-Оксотиазолидин-5-уксусные кислоты **47** образуются также при сплавлении N-арил-3-оксобутантиоамидов [52] и тиомочевин [53] с (бром)малеи-

новым ангидридом, тогда как продуктами циклоацилирования тиомочевин морфолидом малеиновой кислоты являются 1,3-тиазин-4-оны **46** [53].

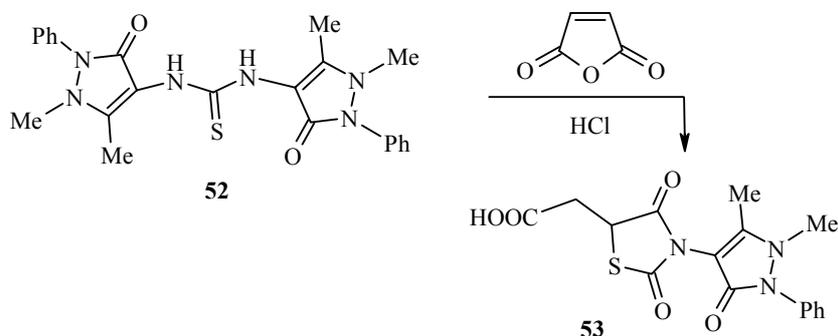
В работе [54] весьма обстоятельно изучена реакция малеинового ангидрида и N-R-малеимидов с N-метил-N'-арилтиомочевинами **48**, в которой получают 2-имино-4-оксотиазолидин-5-уксусные кислоты **50**. В случае применения высококипящих растворителей (толуол, ксилол) наблюдается также пиролиз исходных тиомочевин **48** и образование арилизоцианатов **51**.



Ar = Ph, 2,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-PhOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-F-3-MeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  
3,4-метилендиоксифенил; X = O; NMe, NPh; Y = OH, NHMe, NHPH

Конденсация проводилась в отсутствие добавок основного характера, поэтому ацилирование N-метил-N'-арилтиомочевин осуществлялось селективно, по более основной группе. Авторы [54] предполагают, что первой стадией реакции является присоединение тиоксогруппы субстрата по активированной двойной связи малеинового ангидрида (малеинимида). Структура тиазолидин-5-уксусных кислот **50** доказана как спектрами ЯМР <sup>1</sup>H, так и данными РСА.

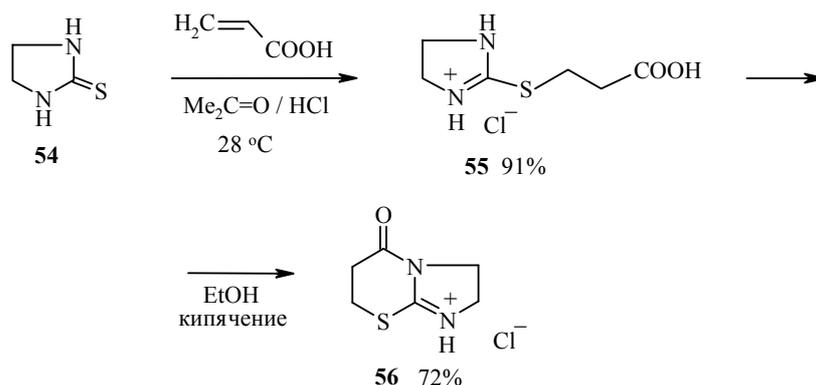
В качестве растворителя для конденсаций такого типа может применяться и концентрированная соляная кислота [55]. Этот подход позволил синтезировать из диантипирилтиомочевины **52** 5-карбоксиметил-3-(антипирил-4)-тиазолидин-2,4-дион **53**.



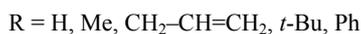
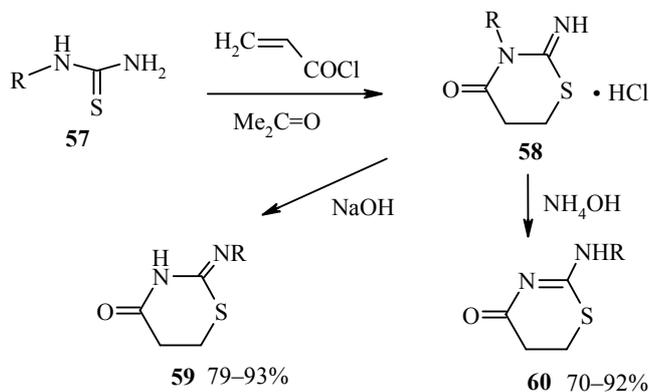
## 2.2. Циклизации с 2-R-пропеновыми кислотами, их эфирами и хлорангидридами

Циклоацилирование тиоамидов акриловой кислотой и акрилоилхлоридом, протекающее по схеме [3+3]конденсации, является одним из самых доступных методов синтеза производных 5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин-4-она.

В работе [45] было показано, что первой стадией таких конденсаций является атака активированной двойной связи реагента по тиоксогруппе субстрата **54**, которая сопровождается образованием 2-(имидазолинил)-тиопропионовой кислоты **55**. Последняя при нагревании гладко циклизуется в 2,3,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[2,1-*b*]-1,3-тиазин-5-он **56**.



В работах [56–58] было установлено, что продуктами циклоацилирования N-R-тиомочевин **57** акрилоилхлоридом в ацетоне при 0–5 °С являются гидрохлориды 2-имино-3-R-2,3,5,6-тетрагидро-1,3-тиазин-4-онов **58**. Последние при действии оснований претерпевают перегруппировку Димрота в 2-(R-амино)-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин-4-оны **59** и 2-R-имино-2,3,5,6-тетрагидро-4Н-1,3-тиазин-4-оны **60** [56, 58].

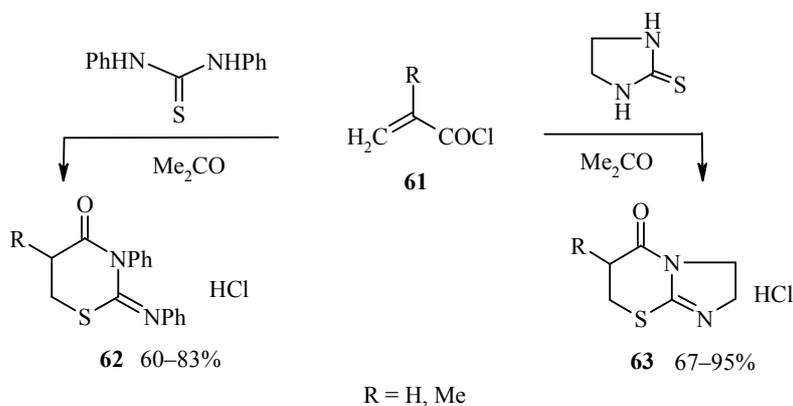


Однако строение весьма близких по структуре соединений **58–60** доказано только УФ, ЯМР <sup>1</sup>Н и ИК спектроскопией [56, 57].

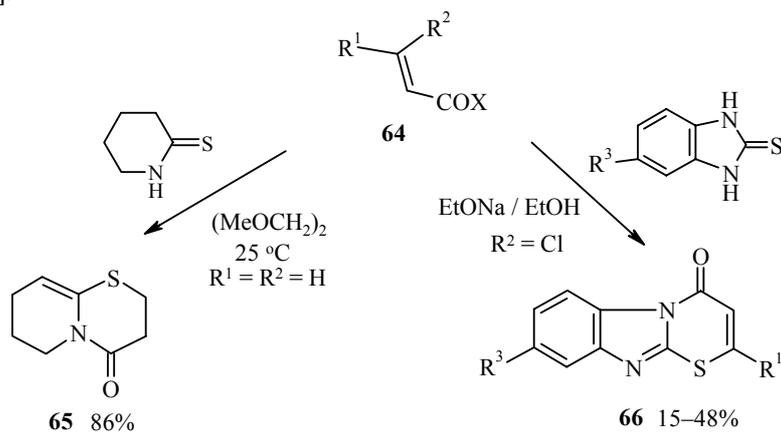
Взаимодействие акрилоилхлорида с N-фенилтиомочевинной в диоксане и с тиомочевинной в уксусной кислоте исследовалось также в работах [59, 60]. С помощью ЯМР <sup>1</sup>Н и ИК спектроскопии было показано, что продуктами этих реакций являются, гидрохлориды 2-имино-3-R-2,3,5,6-

тетрагидротиазин-4-она **58**.

В случае циклоконденсаций  $N,N'$ -дифенилтиомочевины и имидазолин-2-тиона с 2- $R$ -акрилоилхлоридами **61** образуются, соответственно, гидрохлориды 5- $R$ -2,3,5,6-тетрагидро-2-фенилимино-3-фенил-4 $H$ -1,3-тиазин-4-онов **62** и 6- $R$ -2,3,6,7-тетрагидро-5 $H$ -имидазо[2,1- $b$ ]-1,3-тиазин-5-онов **63** [61].



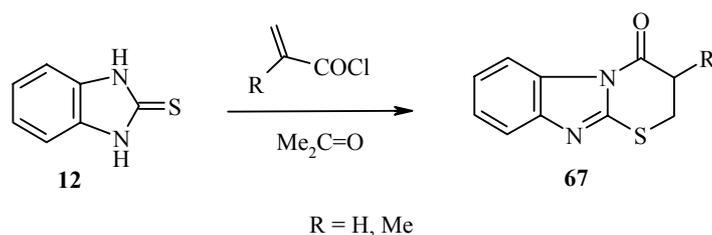
А. Padwa с сотр. осуществили конденсацию акрилоилхлорида **64** ( $R^1 = R^2 = H$ ) с 2-тиоксопиперидином в 1,2-диметоксиэтаноле и с препаративным выходом выделили тетрагидро-2 $H$ -пиперидо[2,1- $b$ ][1,3]тиазин-4-он **65** [62].



$R^1 = H, Me; R^2 = H, Cl; R^3 = H, Me, Cl, NO_2, COOH; X = Cl, OH, OEt$

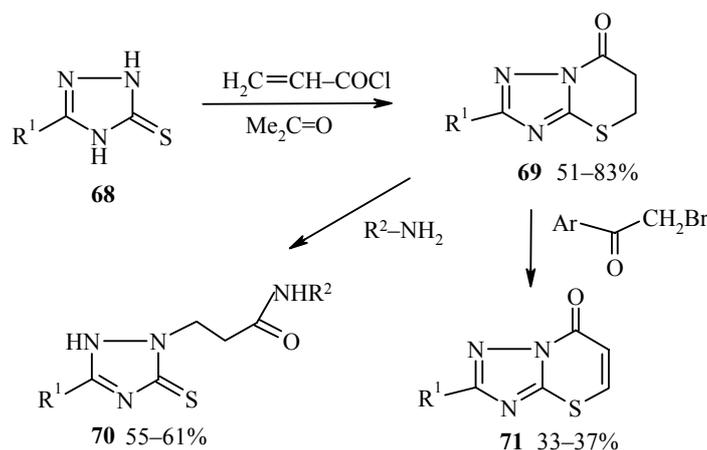
4 $H$ -[1,3]-Тиазино[3,2- $a$ ]бензимидазол-4-оны **66** получают и при взаимодействии *cis*-3-хлоракриловой кислоты [63] или *cis*-этил-3-хлоркротоната [64] с 6- $R^3$ -бензимидазолин-2-тионами. В первом случае реакцию проводили в ксилоле, во втором – в этаноле в присутствии этилата натрия, однако невысокие выходы продуктов (15–48%) не позволяют использовать эти методы для препаративных целей.

Удобным методом синтеза 2- $R$ -2,3-дигидро-4 $H$ -[1,3]тиазино[3,2- $a$ ]-бензимидазол-4-онов **67** является взаимодействие 2- $R$ -пропеноилхлоридов ( $R = H, Me, Et$ ) с бензимидазолин-2-тионом **12** в ацетоне [65, 66]. Выходы продуктов **67** при этом составляют от 53% до количественных.



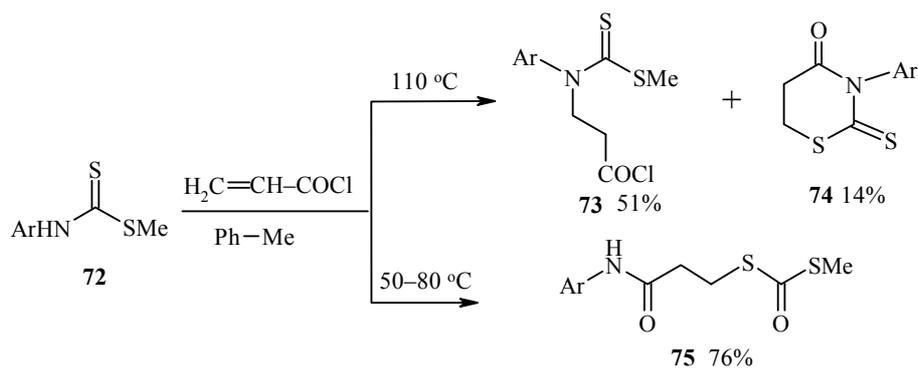
[1,3]-Тиазино[3,2-*a*]бензимидазол-4-оны **67** были также синтезированы из 6-*R*-бензимидазолин-2-тионов двухстадийным способом, который заключается в получении β-(6-*R*-бензимидазолил-2-тио)пропионовых кислот и последующей их дегидратации уксусным ангидридом [67, 68] или дициклогексилкарбодиимидом [69].

В работе [70] показано, что взаимодействие акрилоилхлорида с 3-*R*-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тионами **68** является препаративным методом синтеза 2-*R*<sup>1</sup>-5-*R*<sup>2</sup>-5,6-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-онов **69**.



Этими же авторами было установлено, что триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-оны **69** при нагревании с анилином (бензиламином) претерпевают S,N-перегруппировку, превращаясь в 3-(3-арил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропанамиды **70** [71], а при сплавлении с α-галогенкетонами — дегидрируются [72]. Последний метод, в отличие от работ [73, 74], позволяет синтезировать триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-оны **71** без использования дорогих и труднодоступных ацетиленовых соединений.

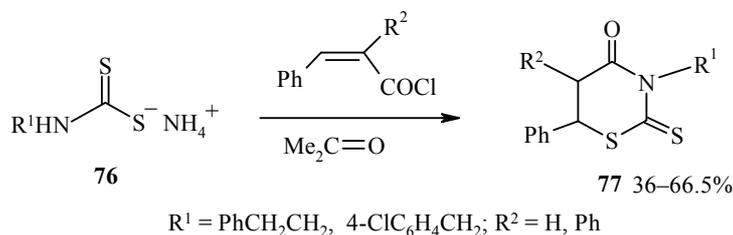
В работе [75] было выяснено, что при взаимодействии S-метил-N-арилдитиокарбаматов **72** с акрилоилхлоридом, в зависимости от температурных условий процесса, образуются соединения ациклического **73**, **75** и циклического строения **74**.



### 2.3. Реакции с хлорангидами 3-арил-2-пропеновых кислот

Ранее сообщалось [2, 8, 13], что 3-арил-2-пропеновые кислоты и их эфиры реагируют с тиоамидами по схеме [3+3]конденсации в очень жестких условиях, что отрицательно сказывается на выходах целевых продуктов. 3-Арил-2-пропеноилхлориды вследствие большей реакционной способности являются удобными реагентами для циклоацилирования как дитиокарбаматов [49, 50, 76], так и тиоамидов различной структуры [4, 47, 48, 77]. 3-Арил-2-пропеноилхлориды, в отличие от акрилоилхлорида, не полимеризуются при нагревании и в присутствии оснований. Кроме того, их применение позволяет осуществить синтез 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-онов, содержащих различные арильные заместители в положении 6 тиазинового кольца. Такой подход расширяет границы метода и имеет существенное значение для получения биологически активных соединений.

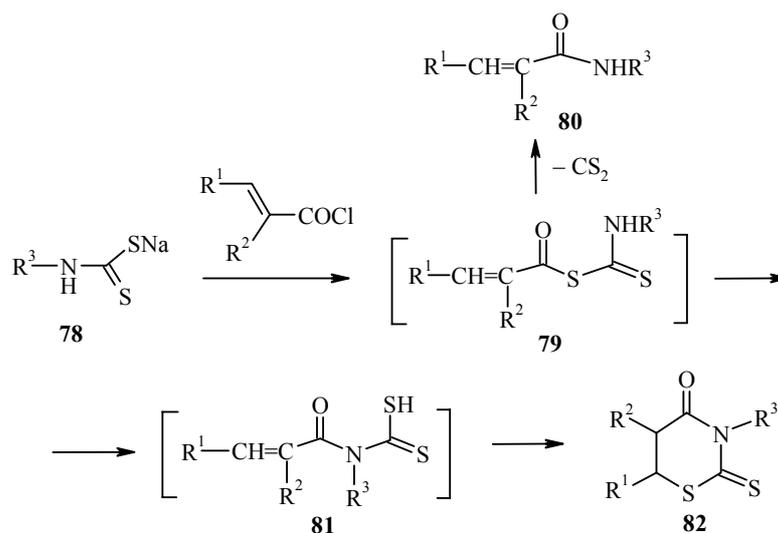
В патенте [76] конденсация дитиокарбаматов **76** с 3-фенил-2-R-пропеноилхлоридом в ацетоне (или диэтиловом эфире) в интервале температур  $-15-0$  °C была предложена в качестве препаративного способа синтеза 2,3,5,6-тетрагидро-4Н-1,3-тиазин-4-онов **77**, запатентованных как компоненты косметических составов.



Более подробно взаимодействие солей дитиокарбаминовой кислоты **78** с хлорангидами  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кислот изучалось в работах [49, 50].

Реакция проводилась в смеси ацетон-вода [49] в диапазоне температур  $-5$  –  $+3$  °C или в диэтиловом эфире при  $-10$  °C [50]. Было замечено [49], что добавка в реакционную смесь кислоты замедляет циклизацию, тогда

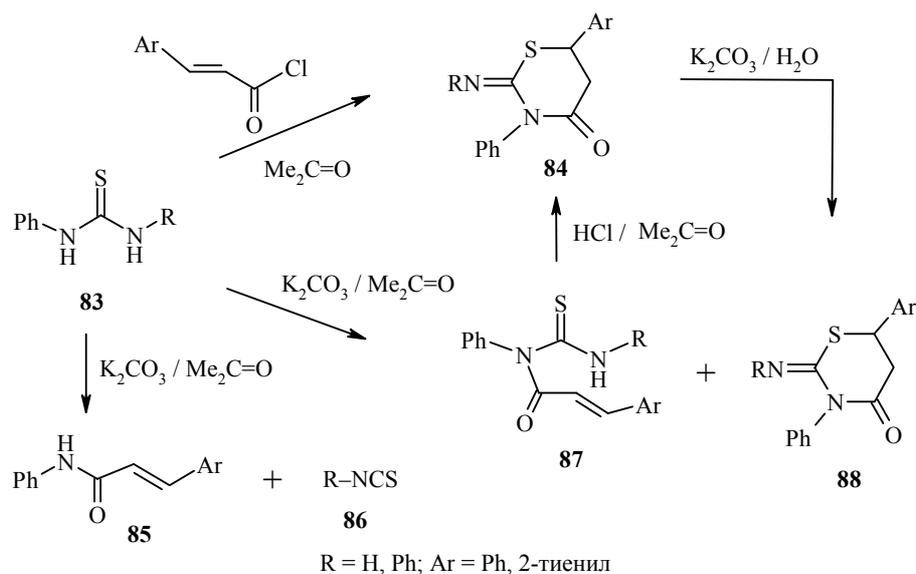
как присутствие оснований ее ускоряет. Предполагается [49, 50], что первой стадией процесса является образование S-ацилдитиокарбаматов **79**. После этого, в зависимости от природы заместителей в дитиокарбамате и хлорангидриде, а также от условий реакции, происходят либо элиминирование сероуглерода и получение амидов пропеновых кислот **80**, либо S,N-трансацилирование, продукты которого – N-ацилдитиокарбаматы **81** – сразу же циклизируются в 2,3,5,6-тетрагидро-4Н-1,3-тиазин-4-оны **82**. Выходы 1,3-тиазин-4-онов **82** колеблются от умеренных (28%) до количественных (91%) [49, 50].



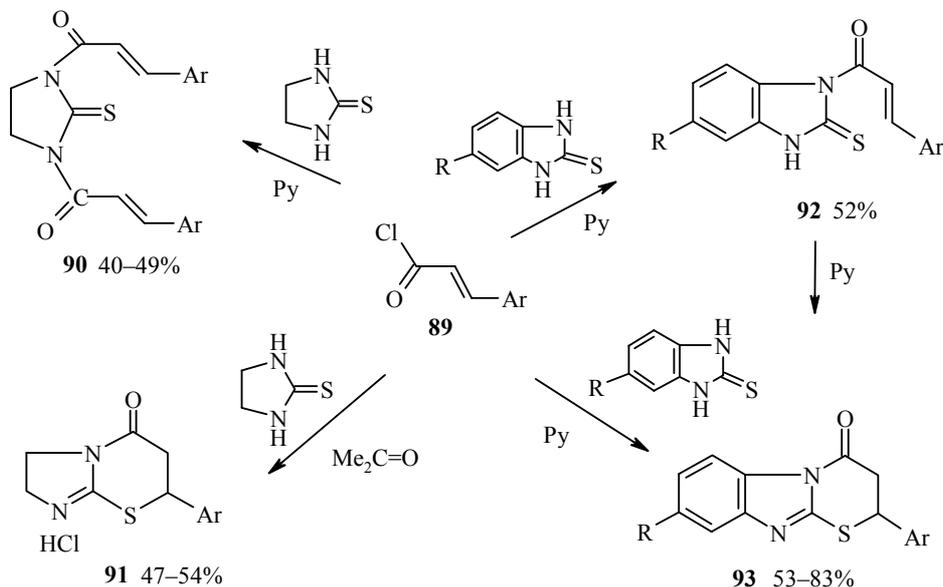
$\text{R}^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 2\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 2\text{-фурил}, \text{H}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, n\text{-Pr}, n\text{-Bu}, \text{Ph}, \text{PhCH}_2, \text{PhCH}_2\text{CH}_2, 4\text{-HOOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

Циклоацилирование N-R-N'-фенилтиомочевин **83** 3-арил-2-пропеноилхлоридами изучалось в работе [77]. Особенностью этого взаимодействия является возможность образования как 2,3,5,6-тетрагидро-4Н-1,3-тиазин-4-онов, так и 1,2,3,5,6-пентагидро-2-тиоксо-4Н-пиримидин-4-онов, причем в случае реакции с несимметричной N-фенилтиомочевинной **83** вероятно образование двух 4Н-1,3-тиазин-4-онов и двух 2-тиоксо-4Н-пиримидин-4-онов. Было выяснено, что направление этой конденсации зависит от наличия в реакционной среде основания ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ).

В отсутствие основания продуктами реакции являются гидрохлориды 2,3,5,6-тетрагидро-4Н-1,3-тиазин-4-онов **84**, тогда как в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  получается смесь продуктов N-ацилирования **87**, циклоацилирования **88** и деструкции **85**, **86**. Следует отметить, что в случае циклоацилирования несимметричной N-фенилтиомочевинной **83** реакция протекает по более кислому N-атому.



В работах [47, 48] разработан одностадийный метод получения 2-арил-2,3-дигидро-4Н-[1,3]тиазино[3,2-а]бензимидазол-4-онов **93**, который заключается во взаимодействии 5-*R*-бензимидазолин-2-тионов с 3-арил-2-пропеноилхлоридами **89** в пиридине. При использовании 3-арил-2-пропеноилхлоридов **89**, содержащих в *орто*-положении заместители (MeO, Cl), которые затрудняют протекание циклизации, из реакционного раствора удалось выделить промежуточные продукты *N*-ацилирования **92**.

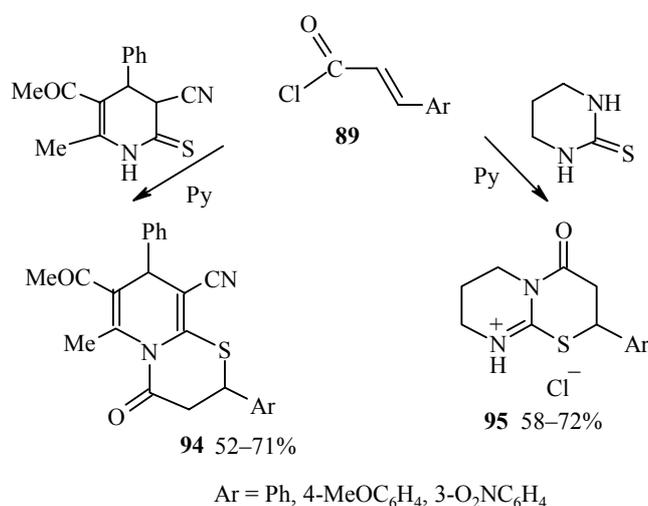


R = H, EtO; Ar = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 2-тиенил, 2-фурил, 1-(3,4-метилендиокси)фенил

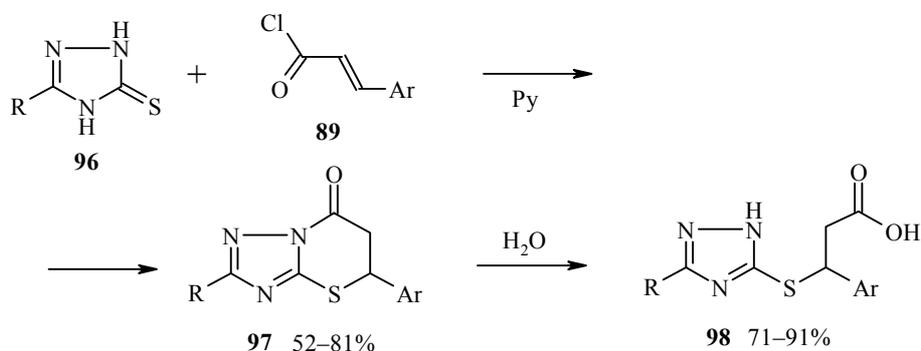
Направление конденсации 3-арил-2-пропеноилхлоридов **89** с 2-имидазолидин-2-тионом существенно зависит от основности применяемого растворителя: при проведении реакции в пиридине образуется лишь продукт N-ацилирования **90**, тогда как в ацетоне гладко протекает гетероциклизация с образованием гидрохлоридов 7-арил-2,3,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[2,1-*b*]-1,3-тиазин-5-онов **91** [47].

Следует отметить высокую гербицидную активность 2-арил-2,3-дигидро-4Н-[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазол-4-онов **93** [78].

Разработаны также методы синтеза 2-арил-2,3,6,7,8-пентагидро-4Н-пиримидо[2,1-*b*]-1,3-тиазин-4-онов **95** [79] и 7-ацетил-6-метил-9-циан-2,8-диарил-3,4-дигидро-2Н,8Н-пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазин-4-онов **94** [80], которые заключаются во взаимодействии 1Н-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-тиона и 5-ацетил-6-метил-4-фенил-3-циано-1,4-дигидропиримидин-2(3Н)-тиона с 3-арил-2-пропеноилхлоридами **89** в пиридине.

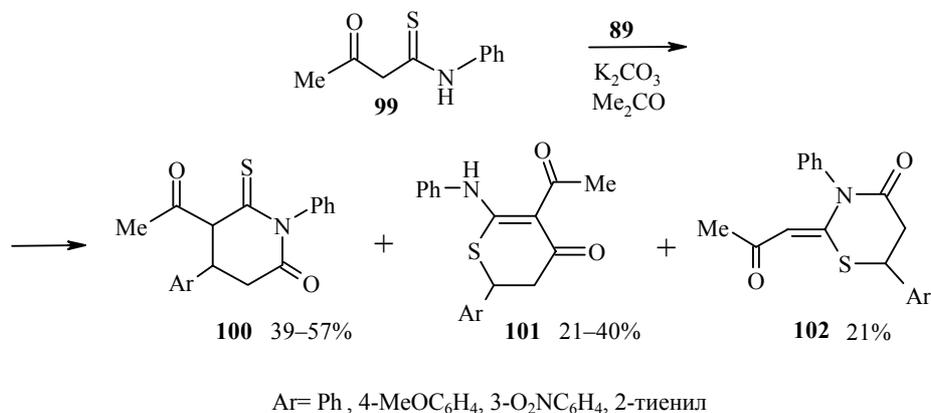


Аналогичным образом были получены 2-*R*-5-арил-5,6-дигидро-7Н-[1,2,4]-триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-оны **97** [81, 82]. Однако амидная связь в этих соединениях является непрочной, вследствие чего они легко гидролизуются водой до соответствующих 3-арил-3-(5-тио-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пропановых кислот **98** [82].



R = H, Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1-нафтил, 1-адамантил, дифенилметил; Ar = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-тиенил, 2-фурил

При использовании в качестве субстрата соединения, содержащего активную метиленовую группу – N-фенил-3-оксобутантиоамида **99** – реакция протекает неселективно, с образованием трех групп соединений – тиоксопиперидин-2-онов **100**, 2,3-дигидро-4Н-тиопиран-4-онов **101** и 5,6-дигидро-ро-4Н-1,3-тиазин-4-онов **102** [4, 83].

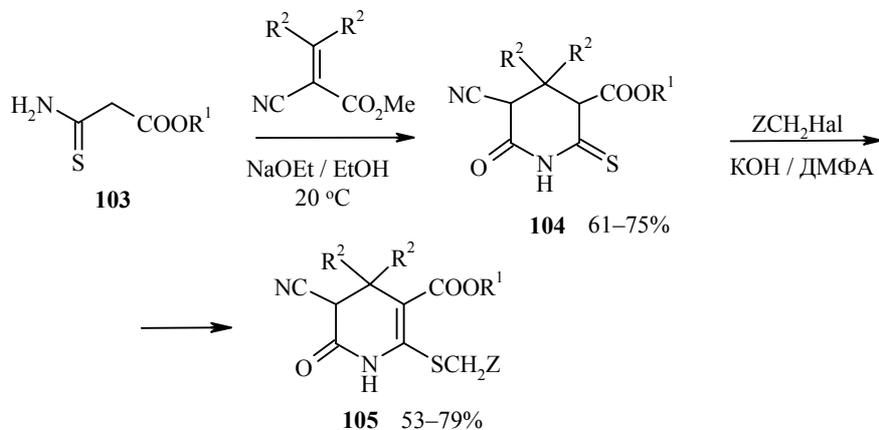


Тип гетероциклов, их соотношение и выходы зависят от природы заместителей, находящихся в фенильном кольце исходных 3-арил-2-пропеноилхлоридов. Там же [4, 83] показано, что тиоксопиперидин-2-оны **100** являются перспективными исходными для синтеза конденсированных гетероциклов – 6Н-тиено[2,3-*b*]пиридин-6-онов и пироло[3,4-*b*]пиридин-6-онов.

Циклоацилирование фенилсульфонил-N-R-тиоацетамидов 3-арил-2-пропеноилхлоридами позволяет синтезировать исключительно производные 1,3-тиазин-4-она [25]. Вероятно, это можно объяснить пониженной кислотностью и, соответственно, невысокой реакционной способностью активной метиленовой группы фенилсульфонил-N-R-тиоацетамидов [84].

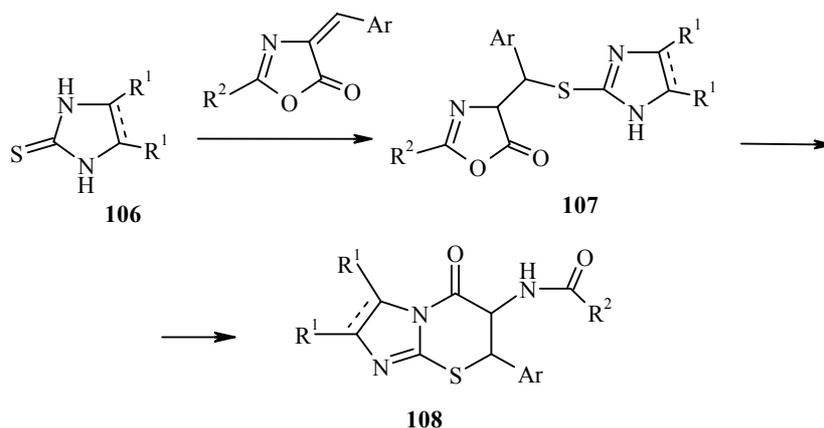
В качестве циклизующего реагента были также применены структурно близкие к производным 3-арил-2-пропеновых кислот метил-2-циано-2-циклогексиденацетат [3] и 2-R-4-арилиден-5-оксазолон [44].

В работе [3] было изучено взаимодействие этокси(метокси)карбонилтиоацетамида **103** с метил-2-циано-2-циклогексиденацетатом, которое осуществлялось в безводном этаноле в присутствии этилата натрия.



Продуктами этой реакции являются 6-оксо-4-спироциклогексан-5-циано-3-этокси(метокси)карбонилпиперидин-2-тионы **104**, которые в щелочной среде алкилируются с образованием пиперидонов **105**.

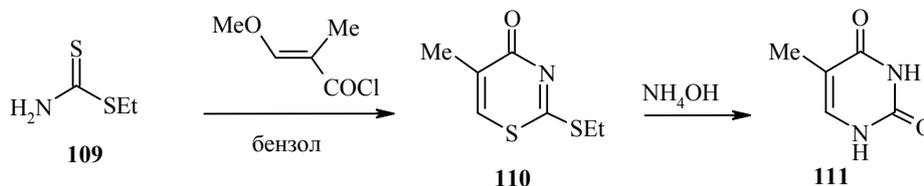
2-R-4-Арилиден-5-оксазолы, реагируя с бензимидазолин-2-тионом и имидазолидин-2-тионом **106**, рециклизуются в 4H-[1,3]тиазино[3,2-a]имидазол-4-оны **108** [44]. Авторы [44] выяснили, что эта реакция осуществляется через аддукты **107** и показали, что соединения **108** обладают фунгицидной активностью.



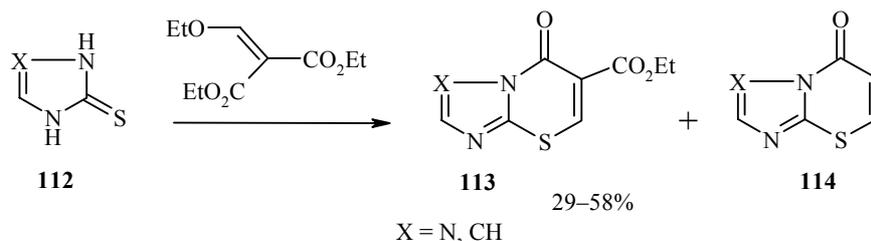
#### 2.4. Циклизации с хлорангидридами и эфирами 3-алкокси-2-R-пропеновых кислот

Алкоксильная группа в хлорангидридах (эфирах) 3-алкокси-2-R-пропеновых кислот является хорошим нуклеофугом. Тем не менее известны всего 3 работы, посвященные циклоацилированию тиоамидов и их производных этими реагентами.

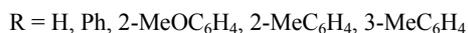
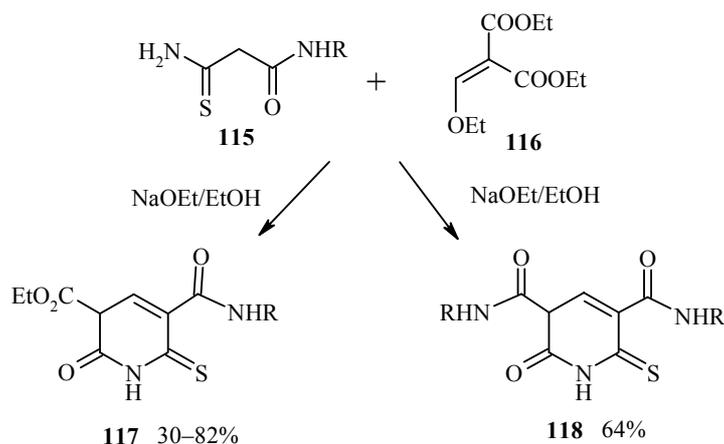
Взаимодействию S-этилдитиокарбамата **109** с 2-метил-3-метоксипропеноилхлоридом посвящена работа [5]. Было выяснено, что продуктом этой конденсации является 2-этилтио-5-метил-1,3-тиазинон-4-он **110**, который при действии водного раствора аммиака изомеризуется в 5-метилпиримидин-2,4-дион **111**.



В работе [21] исследовались циклоконденсации азолтионов **112** с диэтилэтоксиметиленмалонатом. Отмечалась низкая реакционная способность этого соединения, для повышения которой синтез проводили в высококипящих растворителях – в 1,2,4-трихлорбензоле и ксилоле – в течение 24 ч. Циклизация осложняется побочным процессом – декарбоксилированием, что приводит к образованию двух продуктов – **113** и **114** [21]. Строение [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-она **114** (X = N) доказано с помощью РСА, а также встречным синтезом – взаимодействием соответствующего тиона **112** с этилпропиолатом в уксусной кислоте.



Недавно было показано, что в щелочной среде [12] диэтилэтоксиметиленмалонат **116** реагирует с 2-тиокарбамоил-N-арилацетамидами **115** по двум конкурентным направлениям, с образованием 1,2-дигидропиридин-6-тионов **117** и **118**, выход которых зависит от избытка тиоамида **115**.

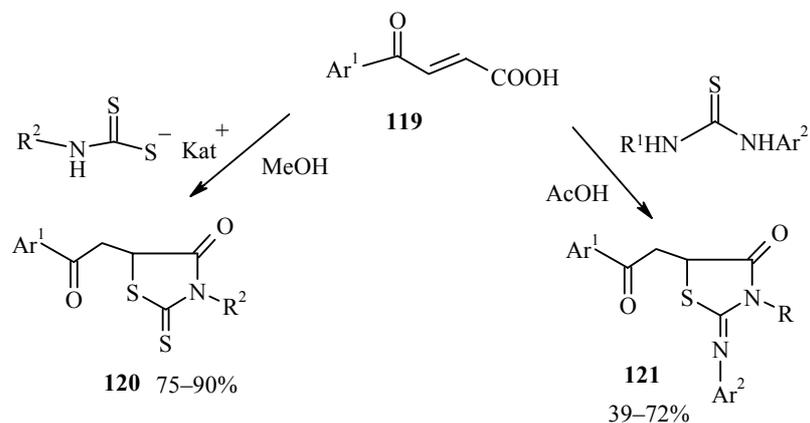


## 2.5. Циклоконденсации с 3-ароилакриловыми кислотами

3-Ароил-2-акриловые кислоты, в отличие от 3-R-пропиоловых, 2-R<sup>1</sup>-3-R<sup>2</sup>-пропеновых кислот, их эфиров и хлорангидридов, реагируют с соединениями, содержащими тиоамидный фрагмент, исключительно по схеме [3+2]циклоприсоединения. Это объясняется влиянием кислорода ароильной группы, который понижает электронную плотность на атоме С-2, тем самым активируя его для нуклеофильной атаки.

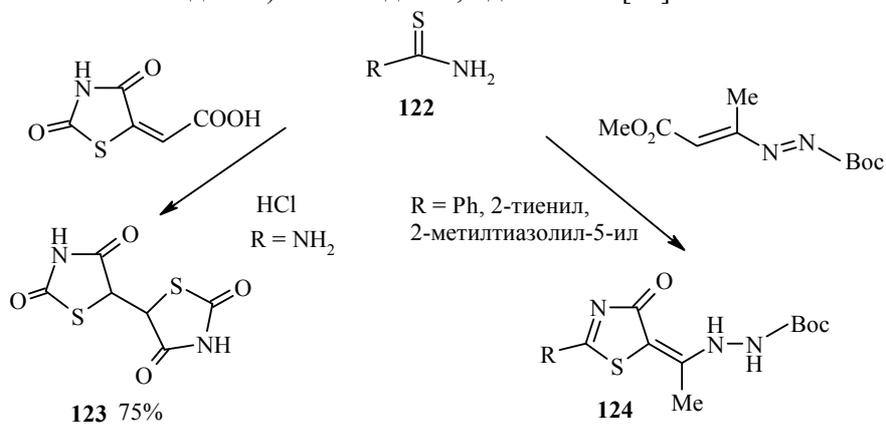
3-Ароил-2-акриловые кислоты **119** взаимодействуют с тиомочевинами

при кипячении в уксусной кислоте [85, 86]. Реакция протекает региоселективно, с образованием тиазолидин-4-онов **121**, которые являются продуктами ацилирования по более основной аминогруппе. Аналогичным образом 3-ароил-2-акриловые кислоты взаимодействуют с дитиокарбама-тами при 20 °С в метаноле [87–89]. Продукты этой конденсации – 5-(ароил-метил)-2-тиоксотиазолидин-4-оны **120**.



$\text{Ar}^1 = \text{Ph}, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2,5\text{-Br}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-HO-5-Br-C}_6\text{H}_3, 2\text{-нафтил}; \text{Ar}^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-HOC}_6\text{H}_4; \text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_2=\text{CHCH}_2; \text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{PhCH}_2, \text{H}; \text{Kat} = \text{Na}, \text{NH}_4, \text{NH}_3\text{CH}_2\text{Ph}$

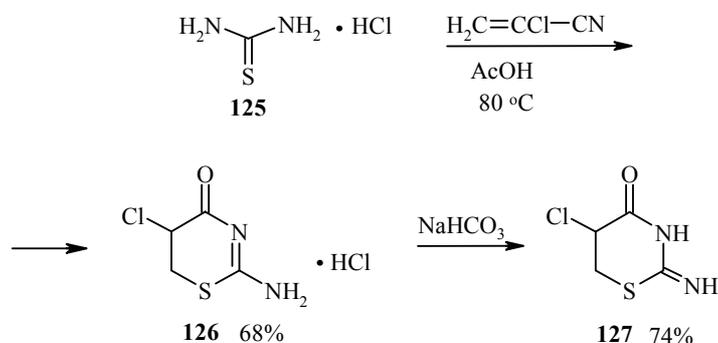
Реакция циклического аналога 3-ароилакриловых кислот – 5-(карбоксиметилден)тиазолидин-2,4-диона – с тиомочевиной **122** в концентрированной соляной кислоте приводит к образованию 5-(2,4-диоксо-5-тиазолидинил)-тиазолидин-2,4-диона **123** [90].



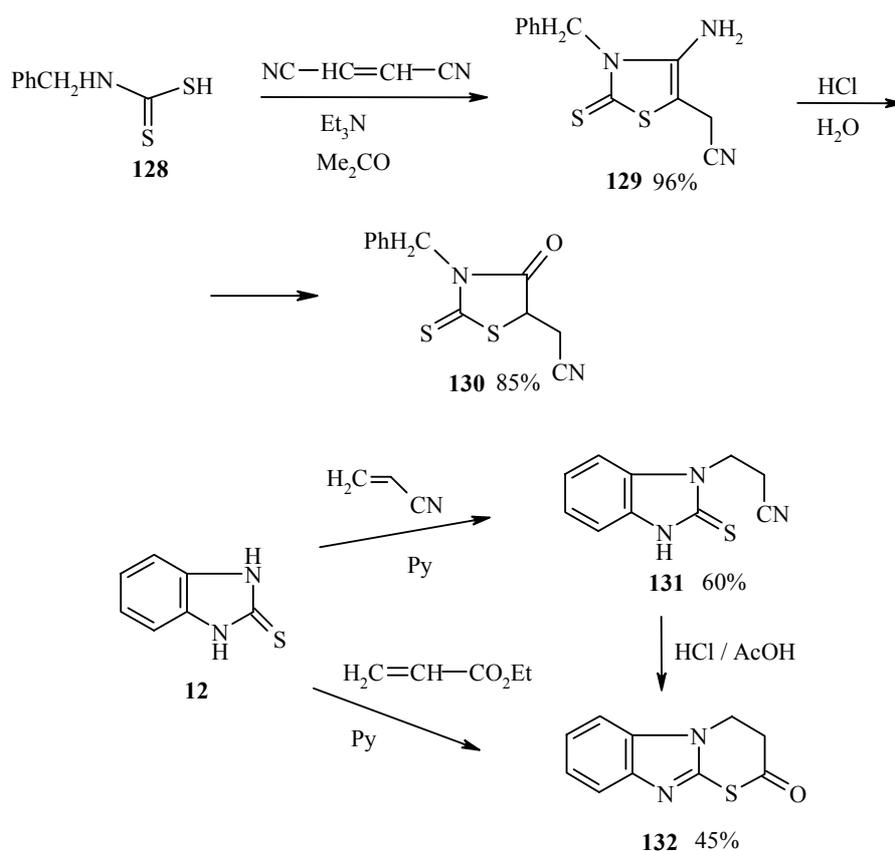
Аналогичным образом, при взаимодействии *трет*-бутил(3-метокси-1-метил-3-оксопроп-1-енил)дiazенкарбоксилата с арилтиоамидами **122** были получены 2-тиазолин-4-оны **124**, которые использовались как "синтез-блоки" для получения биологически активных соединений [91].

## 2.6. Реакции с $\alpha$ -непредельными нитрилами

2-Хлоракрилонитрил легко реагирует с гидрохлоридом тиомочевины **125** по схеме [3+3]конденсации с образованием гидрохлорида **126**. Последний при обработке водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  превращается в 2-имино-5-хлор-4Н-5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-он **127** [92].



В работе [93] показано, что взаимодействие фумаро(малеино)динитрила с дитиокарбаматом **128** с последующим гидролизом промежуточного продукта **129** является препаративным двустадийным методом синтеза 2-тиоксотиазолидин-4-она **130**.



Примером N-цианэтилирования является работа [94], в которой реак-

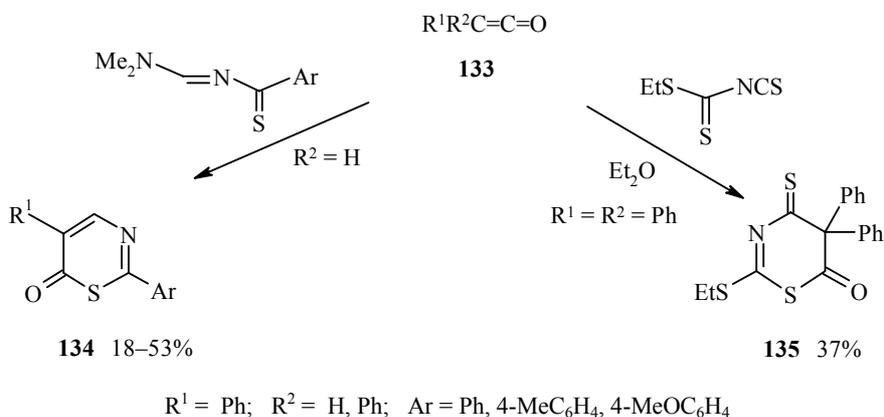
ция бензимидазолин-2-тиона **12** с акрилонитрилом осуществлялась в водном пиридине, а циклизация аддукта **131** – в соляно-уксуснокислом растворе. [1,3]-Тиазино[3,2-*a*]бензимидазол-2-он **132** был также получен одностадийным методом – циклоконденсацией бензимидазолин-2-тиона **12** с этилакрилатом в водном пиридине. Следует заметить, что строение соединения **132** доказано лишь данными ИК спектра и элементного анализа.

Очень близки к рассмотренным выше реакциям конденсации 1-фенил-2-цианацетилена и третичных цианацетиленовых спиртов с циклическими тиоамидами (1,2,4-триазолин-4-тионом, имидазолидин-2-тионом и бензимидазолидин-2-тионом), продуктами которых являются производные 1,3-тиазин-4-имина [95–100]. Однако гидролиз последних в 1,3-тиазин-4-оны в указанных работах не проводился.

## 2.7. Циклизации с 2-R<sup>1</sup>-2-R<sup>2</sup>-кетеном

Особенностью этого реагента является способность реагировать с тиоамидами по схеме [4+2]циклоконденсации, которая осуществляется как циклоацилирование по S-атому субстрата с образованием производных 1,3-тиазин-6-она.

Взаимодействие (2-фенил)кетена **133** с N,N-диметил-N'-тиоароилформамидами осуществляется по схеме [4+2]. Строение продуктов реакции – 1,3-тиазин-6-онов **134** – доказано данными спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и элементного анализа [101].



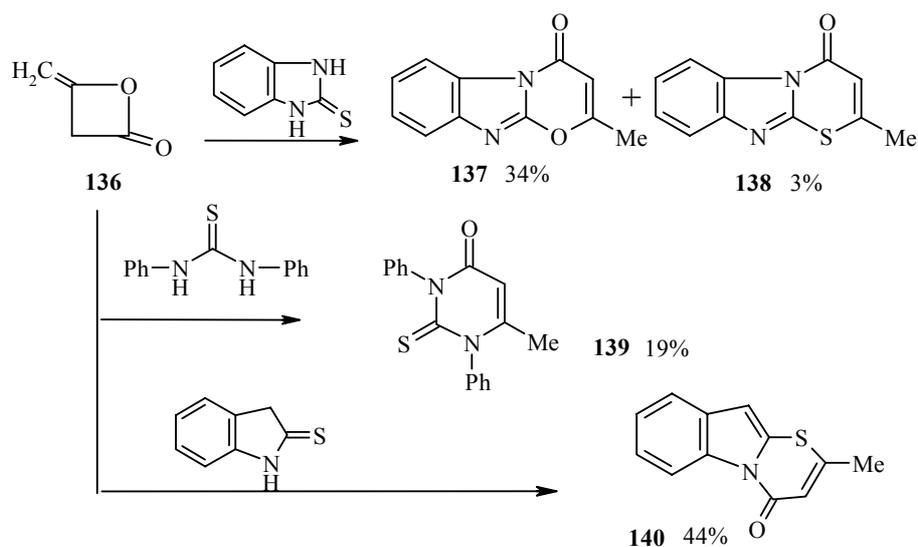
Реакция 2,2-дифенилкетена (**133**) с (этилтио)тиокарбонилзотиоцианатом приводит к получению 5,5-дифенил-4-тиоксо-2-этилтио-5,6-дигидро-1,3-тиазина **135** [102].

## 2.8. Циклоацилирование дикетеном, 2-хлоркарбонил-2-арилкетенами,

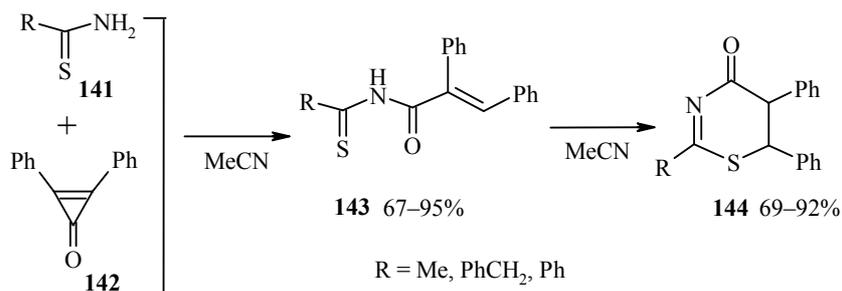
### 2,3-дифенилциклопропеноном и недоокисью углерода

Эту группу реагентов объединяет способность взаимодействовать с тиоамидами и их производными по схеме [3+3]циклоконденсации.

Конденсации дикетена **136** с ациклическими и циклическими тиомочевинами изучались в работе [103]. Было выяснено, что при взаимодействии дикетена с бензимидазолин-2-тионом образуются два продукта – **137** и **138**, из которых доминирующим является 4Н-[1,3]оксазино[3,2-а]-бензимидазол-4-он **137**. Реакция дикетена **136** с N,N'-дифенилтиомочевинной и 2-тиоксоиндолином осуществляется избирательно, как N-ацилирование, и приводит к получению, соответственно, 2-тиоксо-1,3-дифенилурацила **139** и 4Н-[1,3]тиазино[3,2-а]индол-4-она **140**.



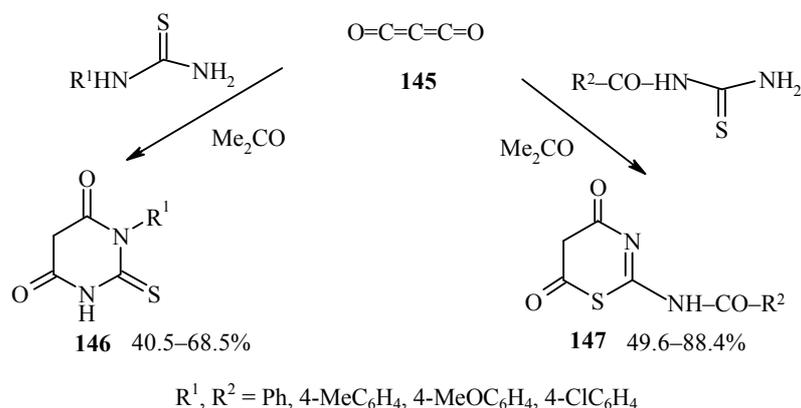
Тиоамиды **141** с 2,3-дифенилциклопропеноном **142** образуют N-(2,3-дифенилпропеноил)тиоамиды **143**, которые при нагревании циклизируются в 1,3-тиазин-4-оны **144** [46]:



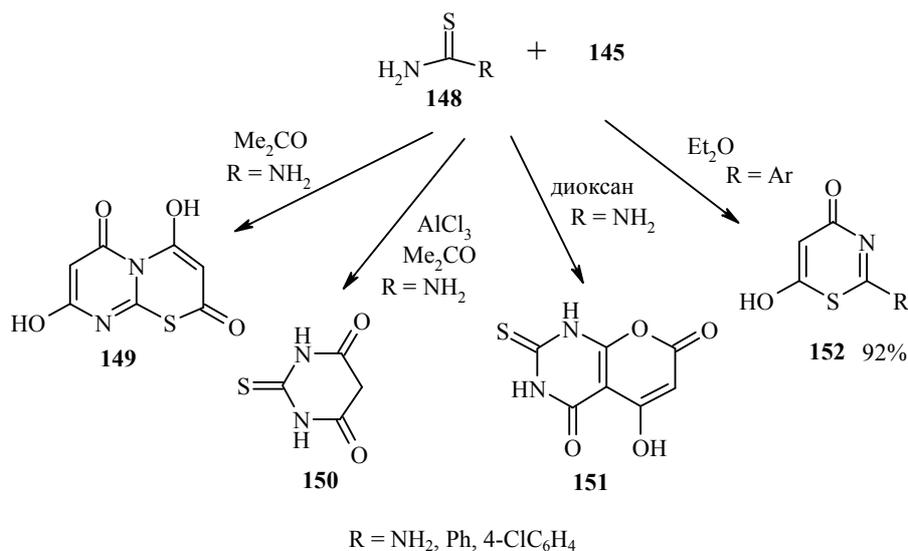
Реакции недоокиси углерода **145** с N-арилтиомочевинами и N-арилтиомочевинами подробно изучены в работе [104]. В первом случае получают производные тиобарбитуровой кислоты **146**, а во втором – 1,3-тиазин-4,6-дионы **147**. По всей видимости, наличие арильной группы в N-арил-

тиомочевинах уменьшает электронную плотность на N-атоме, связанном с этой группой, что приводит к образованию продуктов S-ацилирования

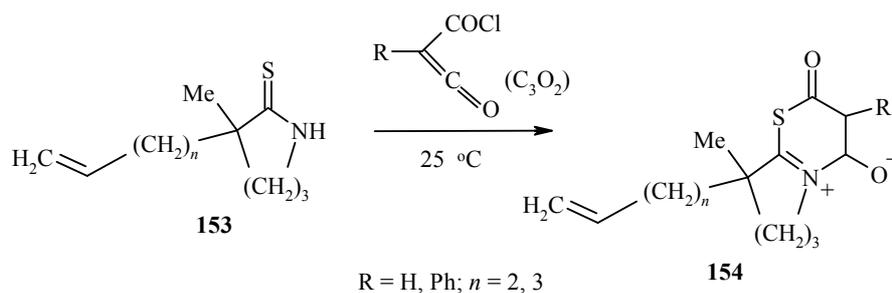
вания **147**.



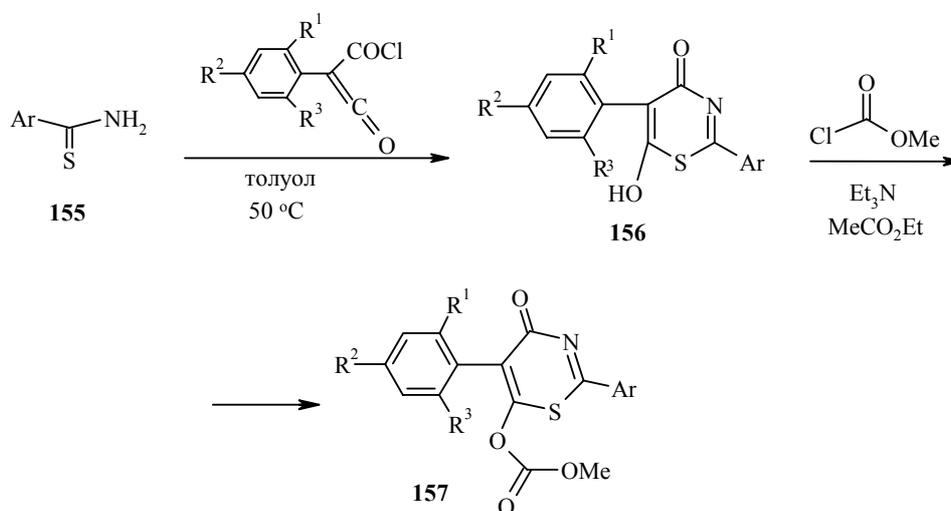
Взаимодействие недоокиси углерода **145** с тиобензамидами **148** приводит к образованию 6-гидрокси-2-арил-1,3-тиазин-4-онов **152**, тогда как направление реакции с тиомочевинной зависит от природы растворителя и каталитических добавок [105]. Продуктами этих превращений являются тиобарбитуровая кислота **150**, 2Н,6Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-2,6-дион **149** и 7Н-пирано[2,3-*d*]пиримидин-4,7-дион **151**.



2-Хлоркарбонил-2-*R*-кетен и недоокись углерода легко реагируют с 3-(2-*R*-1-бутен-4-ил)-3-метил-2-тиоксопиперидином **153** в дихлорметане (бензоле) [106] с образованием бетаинов 1,3-тиазиния **154**. Последние были использованы как исходные для внутримолекулярного 1,4-диполярного циклоприсоединения с целью получения трехъядерных каркасных соединений [106].



Данные о реакции 2-хлоркарбонил-2-арилкетенов с арилтиоамидами **155** приведены в патенте [107]. Установлено, что продуктами указанного взаимодействия являются 5-арил-6-гидрокси-4Н-1,3-тиазин-4-оны **156**.



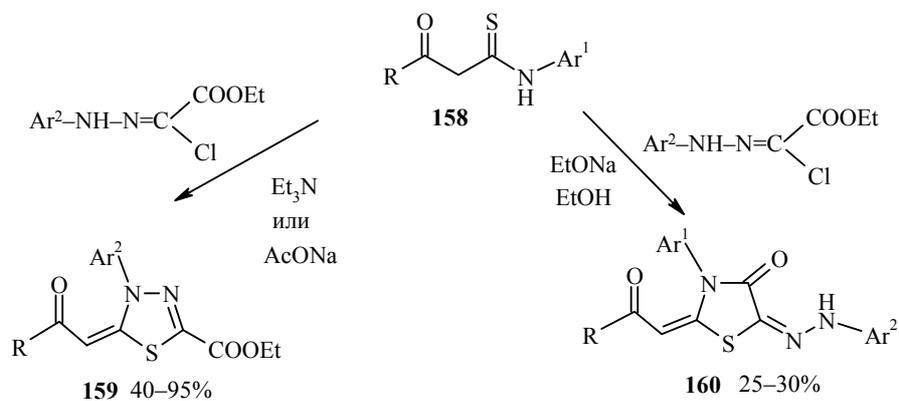
$R^1 = \text{Me, Cl}; R^2 = \text{H, Cl, Me}; R^3 = \text{H, Me}; \text{Ar} = \text{Me, CHMe}_2, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-Cl-4-FC}_6\text{H}_3, 2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2,6\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{PhO}$

Синтезированные 1,3-тиазин-4-оны **156**, а также продукты их O-ацилирования **157** обладают широким спектром пестицидной активности (гербицидной, инсектицидной, акарицидной) [107].

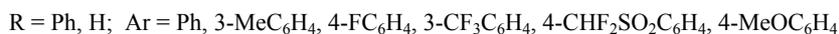
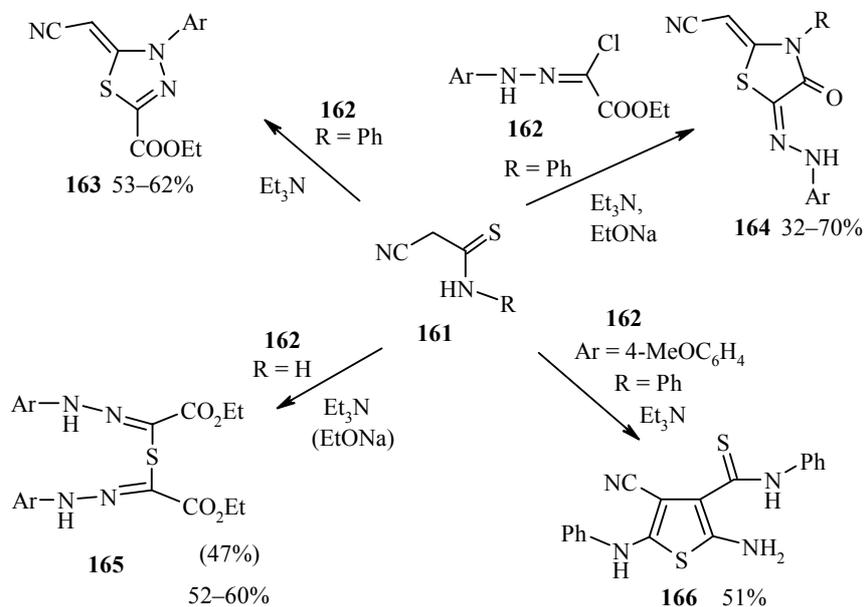
## 2.9. Конденсации с этил[(арил)гидразоно]хлоруксусными

Известно, что эфиры [(арил)гидразоно]хлоруксусных кислот проявляют двойственную реакционную способность и могут реагировать как с дипольнофилами, так и с динуклеофилами [108, 109]. В качестве последних могут использоваться и тиоамиды [110, 111]. Направление этих циклоконденсаций, осуществляющихся по схеме [3+2], зависит от силы оснований [110, 111], строения исходного субстрата и природы заместителей в фенильном кольце реагентов [111].

Продуктами реакции 3-оксо-3- $R^1$ - $N$ - $R^2$ -пропантиоамидов **158** с эфирами [(арил)гидразоно]хлоруксусных кислот в присутствии  $Et_3N$  ( $AcONa$ ) являются 2-этоксикарбонил-3-арил-5-(2-оксо-2- $R$ -этилиден)-1,3,4-тиадиазолины **159**, тогда как в присутствии  $EtONa$  получают 3-арил(2-оксо-2- $R$ -этилиден)-5-(арилгидразоно)тиазолин-4-оны **160** [110].



На направление взаимодействия  $N$ - $R$ -2-циантиоацетамидов **161** с эфирами [(арил)гидразоно]хлоруксусных кислот **162**, помимо силы основания, влияет также строение тиоамида и природа заместителей, находящихся в фенильном кольце эфиров **162** [111].



Эта циклоконденсация приводит к образованию 3-арил-5-этоксикарбо-

нил-2-цианометилиден-1,3,4-тиадиазолов **163**, 5-арилгидразоно-3-фенил-2-цианометилидентиазолидин-4-онов **164** и ди(этоксикарбонил[(арил)гидразоно]метил)сульфидов **165**. При использовании такого малореакционного реагента, как этил[(4-метоксифенил)гидразоно]хлорацетат, происходит автоконденсация N-фенил-2-циантоацетамида **161** в 5-амино-2-фениламино-3-циан-4-(N-фениламинотиокарбонил)тиофен **166**.

Таким образом, циклоацилирование тиамидов производными непредельных карбоновых кислот является важным методом получения пяти- и шестичленных гетероциклов. Что касается закономерностей этих процессов, то на основании анализа вышеприведенной информации можно сделать вывод, что циклоацилирование тиамидов в большинстве случаев происходит с образованием продуктов, содержащих амидную группу и эндоциклическую серу. Продукты, включающие группу O=C-S, были выделены гораздо реже, к тому же они в большинстве случаев являются неустойчивыми. В случае таких амбидентных субстратов, как тиамиды, содержащие активную метиленовую группу, структура продуктов зависит от основности реакционной среды: в отсутствие оснований активная метиленовая группа не является реакционным центром, тогда как в щелочной среде осуществляется N,C-циклоацилирование, затрагивающее метиленовую группу. Продуктами его являются гетероциклы, содержащие экзоциклическую (тионную) серу.

Судя по количеству публикаций, данное направление продолжает успешно развиваться. Улучшаются и совершенствуются методы синтеза, появляются новые подходы. Расширяется круг гетероциклических систем, на которые позволяет выйти это направление. Однако химические свойства синтезированных гетероциклов (например, рециклизационные превращения и использование их в качестве синтез-блоков), за небольшими исключениями, мало изучены и ждут своего исследователя.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky (Ed.), AP, San-Diego, New-York, 1990, vol. 50, p. 85.
2. Sh. P. Singh, S. Parmar, K. Raman, V. I. Stenberg, *Chem. Rev.*, **81**, 175 (1981).
3. А. Д. Дяченко, С. М. Десенко, В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега, *XTC*, 1171 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1009 (2004)].
4. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, Л. С. Самойленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **41**, 292 (2005).
5. R. N. Warriner, E. N. Cain, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3225 (1966).
6. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Торсинг, Харьков, 1998, т. 2, с. 244.
7. Л. К. Мушкало, Г. Я. Янголь, *Укр. хим. журн.*, **21**, 732 (1955).
8. R. G. Taborsky, *J. Org. Chem.*, **23**, 1779 (1958).
9. V. A. Kozlov, I. L. Odinets, K. A. Lyssenko, S. G. Churusova, *Heteroatom Chem.*, **16**, 159 (2005).
10. М. А. Данилкина, Л. Е. Михайлов, М. Б. Ганина, Б. А. Ивин, *ЖОХ*, **74**, 161 (2004).
11. A. V. Rudnichenko, V. M. Timoshenko, Yu. G. Shermolovich, *J. Fluor. Chem.*, **125**, 439 (2004).
12. Р. П. Ткачев, О. С. Битюкова, В. Д. Дяченко, В. П. Ткачева, А. Д. Дяченко, *ЖОХ*, **77**, 125 (2007).
13. F. C. Brown, *Chem. Rev.*, **61**, 463 (1961).
14. О. В. Дябло, А. Ф. Пожарский, *XTC*, 1155 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 1003

- (1997)].
15. К. А. Петров, Л. Н. Андреев, *Усп. химии*, **40**, 1014 (1971).
  16. T. S. Jagodzinski, *Chem. Rev.*, **103**, 197 (2003).
  17. Н. А. Данилкина, Л. Е. Михайлов, Б. А. Ивин, *ЖОрХ*, **42**, 807 (2006).
  18. T. Karpe, E. Ziegler, *Angew. Chem.*, **86**, 529 (1974).
  19. U. Vogeli, W. Von Philipsborn, K. Nagarajan, M. D. Nair, *Helv. Chim. Acta.*, **61**, 607 (1978).
  20. H. Nagase, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 270 (1973); *Chem. Abstr.*, **78**, 136147 (1973).
  21. J. P. Clayton, P. J. O'Hanlon, T. J. King, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **7**, 1352 (1980).
  22. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **41**, 109 (2005).
  23. S. Patai, *The Chemistry of the Thiol Group*, Pt 1, J. Wiley & Sons, London, 1974, p. 160.
  24. A. V. Rudnichenko, V. M. Timoshenko, A. N. Chernega, A. M. Nesterenko, Yu. G. Shermolovich, *J. Fluor. Chem.*, **125**, 1351 (2004).
  25. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1702 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1437 (2005)].
  26. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, В. В. Пироженко, М. О. Лозинский, *Укр. хим. журн.*, **72** (5), 50 (2006).
  27. H. Nagase, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1132 (1973); *Chem. Abstr.*, **79**, 78671 (1973).
  28. H. Nagase, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1661 (1974); *Chem. Abstr.*, **81**, 120525 (1974).
  29. H. Nagase, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 42 (1974).
  30. J. J. Wade, *J. Org. Chem.*, **44**, 1816 (1979).
  31. K. C. Liu, J. Y. Tuan, B. J. Shih, *Arch. Pharm.*, **309**, 928 (1976).
  32. V. P. Upadhyaya, V. R. Srinivasan, *Indian J. Chem., B.*, **16B**, 737 (1978).
  33. G. Giammona, M. Neri, B. Carlisi, A. Palazzo, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 325 (1991).
  34. M. M. Heravi, Y. Sh. Beheshtiha, H. A. Oskooie, N. Nami, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 245 (1999).
  35. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, И. Ф. Цимбал, М. О. Лозинский, *Журн. орг. и фарм. хим.*, **3**, 34 (2005).
  36. Е. Д. Штефан, В. Ю. Введенский, *Усп. химии*, **65**, 326 (1996).
  37. И. И. Попов, А. А. Зубенко, *ХГС*, 348 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 293 (1997)].
  38. A. Yokoyama, H. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 683 (1964).
  39. W. D. Rudolf, D. Janietz, V. Goldmann, *Ger. Pat.* 247 220 (1987); *Chem. Abstr.*, **108**, 112472 (1988).
  40. R. N. Wargener, E. N. Cain, *Aust. J. Chem.*, **24**, 785 (1971); *Chem. Abstr.*, **74**, 125608 (1971).
  41. В. Я. Каусс, И. Я. Калвиньш, *ХГС*, 263 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 231 (1993)].
  42. М. А. Данилкина, С. В. Вершилов, М. Б. Ганина, Л. Е. Михайлов, Б. А. Ивин, *ЖОХ*, **74**, 520 (2004).
  43. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, Л. С. Самойленко, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **42**, 1529 (2006).
  44. L. D. Yadav, A. Vaish, *J. Agric. Food. Chem.*, **40**, 294 (1992); *Chem. Abstr.*, **116**, 83611 (1992).
  45. E. Campaigne, M. C. Wani, *J. Org. Chem.*, **29**, 1715 (1964).
  46. W. Walter, J. Krohn, *Liebigs Ann.*, **752**, 136 (1971).
  47. В. Н. Брицун, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1103 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 960 (2003)].
  48. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, В. Н. Боднар, М. О. Лозинский, *Укр. хим. журн.*, **11**, 52 (2002).
  49. С. Круз, А. Масияс, И. П. Белецкая, *ЖОрХ*, **24**, 2019 (1988).
  50. W. Hanefeld, G. Glaeske, *Liebigs Ann.*, 1388 (1981).
  51. A. N. Arakelian, H. J. Dunn, L. L. Grieshammer, L. E. Coleman, *J. Org. Chem.*, **25**, 465 (1960).
  52. А. Н. Борисевич, П. С. Пелькис, *ХГС*, 1001 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **7**, 940 (1971)].
  53. T. Zavisza, E. Wagner, *Polish. J. Chem.*, **59**, 149 (1985).
  54. H. Hoh-Guy, D. N. Kee, M. Heduck, *Heterocycles*, **55**, 1283 (2001).
  55. R. Lesyk, O. Vladzimirska, B. Zimenkovsky, *Bull. Chim. Farm.*, **144**, 197 (2002).
  56. С. Ахмедова, Н. К. Рожкова, Я. В. Рашкес, Деп. ВИНТИ, 6033-73 (1973); *Chem.*

- Abstr.*, **85**, 94295 (1976).
57. Я. В. Рашкес, Н. К. Рожкова, С. Ахмедова, *ЖОрХ*, **10**, 917 (1974).
  58. С. Ахмедова, Н. К. Рожкова, Р. Ф. Амбарцумова, *Узб. хим. журн.*, **2**, 59 (1977); *Chem. Abstr.*, **87**, 68266 (1977).
  59. W. Hanefeld, *Arch. Pharm.*, **310**, 273 (1977); *Chem. Abstr.*, **87**, 102248 (1977).
  60. M. Nomura, *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **30**, 971 (1972); *Chem. Abstr.*, **78**, 84342 (1973).
  61. C. G. Overberger, H. A. Friedman, *J. Org. Chem.*, **29**, 1720 (1964).
  62. A. Padwa, Z. J. Zhang, *Heterocycles*, **37**, 441 (1994).
  63. Л. В. Завьялова, Н. К. Рожкова, *ХГС*, **47** (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 38 (1975)].
  64. K. Ch. Liu, J. Y. Tuan, B. J. Shih, L. Ch. Lee, *Arch. Pharm.*, **310**, 522 (1977); *Chem. Abstr.*, **87**, 167956 (1977).
  65. К. В. Ананьева, Н. К. Рожкова, *Узб. хим. журн.*, **17**, 56 (1973); *Chem. Abstr.*, **80**, 47905 (1974).
  66. K. Endo, M. Tanaka, T. Otsu, *Chem. Express*, **6**, 515 (1991); *Chem. Abstr.*, **115**, 114446 (1991).
  67. M. D. Nair, K. Nagarajan, J. A. Desai, *Ind. J. Chem.*, **18B**, 479 (1979).
  68. L. Misra, *J. Org. Chem.*, **23**, 897 (1958).
  69. И. И. Чижевская, Н. Н. Ховратович, М. М. Грабовская, *ХГС*, **443** (1968). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **4**, 329 (1968)].
  70. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, А. А. Кудрявцев, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **40**, 260 (2004).
  71. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, В. В. Пироженко, М. О. Лозинский, *ХГС*, **1587** (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1334 (2005)].
  72. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ХГС*, **905** (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 782 (2005)].
  73. N. D. Heindel, J. R. Reid, *J. Org. Chem.*, **45**, 2479 (1980).
  74. M. M. Heravi, N. Montazeri, M. Rahimizaden, M. Bakavoli, *Monatsh. Chem.*, **132**, 1225 (2001).
  75. К. В. Ананьева, Н. К. Рожкова, *Узб. хим. журн.*, **3**, 24 (1976); *Chem. Abstr.*, **86**, 16622 (1977).
  76. R. Roethlisberger, W. Hanefeld, *Ger. Offen.* 2,938,418 (1981); *Chem. Abstr.*, **95**, 43148, (1981).
  77. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **42**, 1731 (2006).
  78. В. Н. Брицун, В. В. Швартау, В. С. Петренко, М. О. Лозинский, *Фізіологічно. активні речовини*, **2**, 30 (2002).
  79. В. Н. Брицун, М. О. Лозинский, *ХГС*, **853** (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 791 (2001)].
  80. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ХГС*, **856** (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 761 (2002)].
  81. В. Н. Брицун, В. В. Пироженко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **37**, 1102 (2001).
  82. В. Н. Брицун, М. О. Лозинский, *ХГС*, **1256** (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1092 (2004)].
  83. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский, *ХГС*, **623** (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 546 (2006)].
  84. В. Н. Брицун, В. О. Дорошук, Н. В. Богдан, В. М. Зайцев, М. О. Лозинский, *Укр. хим. журн.*, **73**, 40 (2007).
  85. Р. Д. Хачикян, Р. Т. Григорян, Г. А. Паносян, С. М. Агашан, *Арм. хим. журн.*, **37**, 237 (1984); *Chem. Abstr.*, **101**, 110823 (1984).
  86. С. М. Голога, О. В. Владимирська, Р. Б. Лесик, *Фарм. журн.*, **2**, 71 (2005).
  87. A. K. Kamal, S. A. Ahmed, *Molecules*, **6**, 510 (2001).
  88. M. T. Omar, K. A. Kandeel, A. S. Youssef, *Monatsh. Chem.*, **126**, 439 (1995).
  89. M. T. Omar, N. K. El-Aasar, K. F. Saied, *Synthesis*, **3**, 413 (2001).
  90. Б. В. Зименковский, Р. Б. Лесик, *Журн. орг. и фарм. хим.*, **1**, 24 (2003).
  91. A. Arcadi, O. A. Attanasi, P. Filippone, F. R. Perruli, E. Rossi, *Synlett.*, **15**, 2681 (2004).
  92. T. Ohhashi, M. Ohnishi, H. Fukumitsu, K. Yoneda, *Jpn. Pat.* 77,113,980 (1977); *Chem. Abstr.*, **88**, 105373 (1978).
  93. H. Nagase, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 505 (1974); *Chem. Abstr.*, **80**, 146067 (1974).
  94. M. A. Khalifa, E. M. Zayed, A. A. Elbanany, G. H. Tammam, *Chem. Ind.*, **1**, 35 (1981);

- Chem. Abstr.*, **95**, 7144 (1981).
95. Н. Д. Абрамова, Б. В. Тржцинская, Л. Ф. Тетерина, Г. Г. Скворцова, *Пат. СССР*, 649,719 (1979); *Chem. Abstr.*, **91**, 5231 (1979).
96. Н. Д. Абрамова, Б. В. Тржцинская, Ю. М. Скворцов, А. Г. Малькина, *XГС*, 1051 (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 800 (1982)].
97. Н. Д. Абрамова, Л. В. Андриянкова, Ю. М. Скворцов, А. Г. Малькина, *XГС*, 1412 (1986). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **22**, 1145 (1986)].
98. Л. В. Андриянкова, Н. Д. Абрамова, Б. З. Перциков, Б. З. Афонин, *ЖОрХ*, **22**, 2455 (1986).
99. Г. Г. Скворцова, Н. Д. Абрамова, А. Г. Малькина, Ю. М. Скворцов, *XГС*, 963 (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 736 (1982)].
100. Г. Г. Скворцова, Л. В. Андриянкова, Н. Д. Абрамова, Ю. М. Скворцов, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1903 (1984).
101. J. C. Meslin, H. Quiniou, *Synthesis*, **4**, 298 (1974); *Chem. Abstr.* **80**, 146096 (1974).
102. J. Goerdeler, H. Hohage, *Chem. Ber.*, **106**, 1487 (1973).
103. M. Sakamoto, T. Akimoto, K. Fukutomi, K. Ishii, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2516 (1984); *Chem. Abstr.*, **101**, 211090 (1984).
104. Н. А. Баранова, В. Г. Бейлин, Л. В. Дашкевич, *ЖОрХ*, **6**, 1734 (1970).
105. T. H. Karpe, G. Lang, E. Ziegler, *Z. Naturforsch.*, **29**, 258 (1974).
106. K. T. Potts, T. Rochanapruk, S. J. Coats, L. Hadjiarapoglou, A. Padwa, *J. Org. Chem.*, **58**, 5040 (1993).
107. R. Fisher, F. Lieb, M. Ruther, J. Stetter, Ch. Erdelen, *DE* 4,243,818 (1994); *Chem. Abstr.*, **121**, 134136 (1994).
108. S. Kohra, Y. Tominace, *Trends Heterocycl. Chem.*, **7**, 143 (2001).
109. A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, J.Wiley & Sons, N.-York, 1984, vol. 1, p. 291.
110. D. Pocar, L. M. Rossi, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 401 (1975).
111. В. Н. Брицун, В. Н. Боднар, М. О. Лозинский, *XГС*, 109 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 93 (2007)].

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

Поступило 22.05.2006  
После доработки 19.04.2007