

В. Н. Брицун, В. Н. Боднар, М. О. Лозинский

О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ N-R-2-ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДОВ  
С ЭТИЛ[(АРИЛ)ГИДРАЗОНО]ХЛОРАЦЕТАТАМИ

Циклизация N-R-2-цианотиоацетамидов с этил[(арил)гидразоно]хлорацетатами приводит, в зависимости от природы заместителей в исходных реагентах и от основности среды, к образованию 3-арил-2-цианометилиден-5-этоксикарбонил-1,3,4-тиадиазолов, 5-арилгидразоно-3-фенил-2-цианометилидентиазолидин-4-онов, ди(этоксикарбонил[(арил)гидразоно]-метил)сульфидов и 5-амино-2-фениламино-3-циано-4-(N-фениламинотиокарбонил)тиофена.

**Ключевые слова:** 1,3,4-тиадиазол, тиазолидин-4-он, тиофен, N-R-2-цианотиоацетамид, этил[(арил)гидразоно]хлорацетат, циклизация.

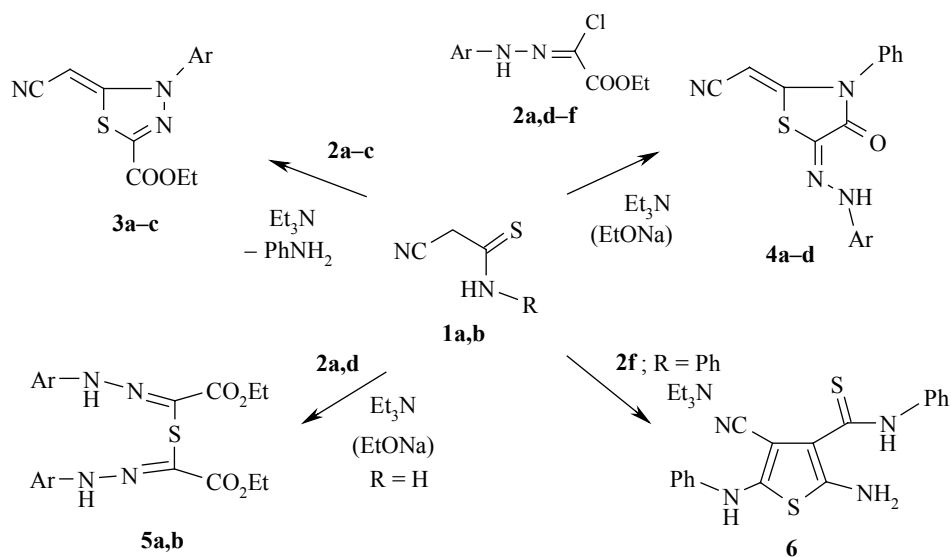
В последние 5 лет химия тиоамидов, содержащих активную метиленовую группу, интенсивно развивается [1–4]. Указанные тиоамиды имеют 4 реакционных центра и являются амбидентными субстратами, что делает их перспективными исходными соединениями для синтеза различных пяти- и шестичленных гетероциклов – тиопиран-4-онов [2, 3], пиперидин-2-тионов [3, 4], пирролов [5], 1,2,3-тиадиазолов [6], тиазолинов [7].

Известно, что эфиры [(арил)гидразоно]хлоруксусных кислот также проявляют двойственную реакционную способность и могут реагировать как с динуклеофилами [8, 9], так и с диполярфилами [8, 10, 11].

Целью данной работы являлось исследование циклоконденсации N-R-2-цианотиоацетамидов **1a,b** с эфирами [(арил)гидразоно]хлоруксусных кислот **2a–f** в присутствии оснований.

Установлено, что направление этой реакции зависит как от природы заместителей, находящихся у N-атома тиоамидов **1a,b** и в фенильном кольце гидразонов **2a–f**, так и от силы основания. Данное взаимодействие приводит к образованию 3-арил-2-цианометилиден-5-этоксикарбонил-1,3,4-тиадиазолов **3a–c**, 5-арилгидразоно-3-фенил-2-цианометилидентиазолидин-4-онов **4a–d**, ди[(арил)гидразоно](этоксикарбонилметил)сульфидов **5a,b** и 5-амино-2-фениламино-3-циано-4-(N-фениламинотиокарбонил)-тиофена (**6**) (табл. 1, 2).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3a–c** и **4a–d** (табл. 3) характеристическими являются сигналы метиленовых и ароматических протонов (соответственно 4.57–4.84 и 7.16–7.56 м. д.). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  1,3,4-тиадиазолов **3a–c** и тиоэфиров **5a,b** также проявляются сигналы протонов этоксильных групп (триплеты и квартеты соответственно 1.20–1.32 и 4.19–4.37 м. д.), а в спектрах тиазолидин-4-онов **4a–d**, сульфидов **5a,b**



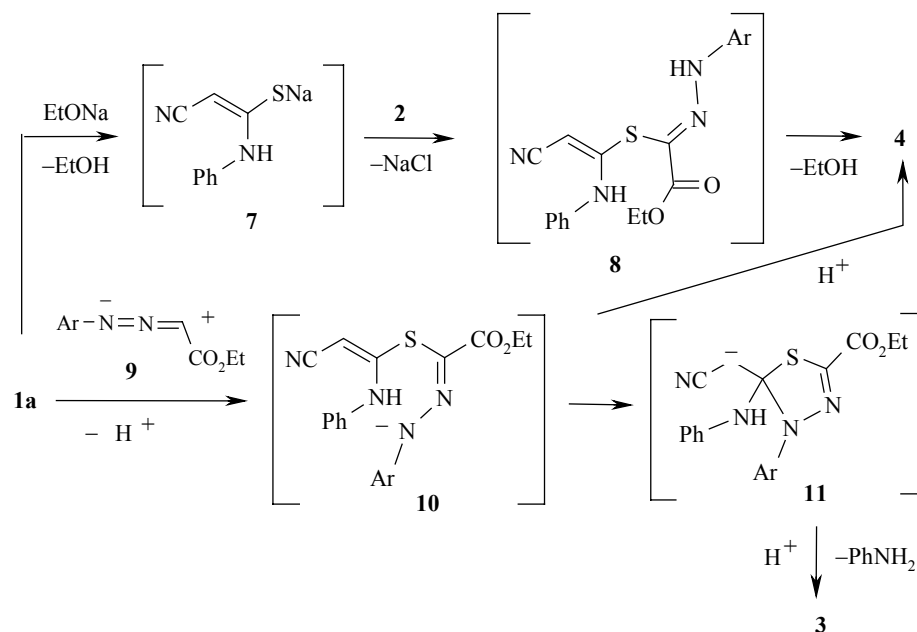
**1 a** R = Ph; **b** R = H; **2a, 3a, 4c, 5a** Ar = Ph; **2b, 3b** Ar = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**2c, 3c** Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **2d, 4a, 5b** Ar = 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **2e, 4b** Ar = 4-CHF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**2f, 4d** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

и тиофена **6** – сигналы протонов групп NH (10.47–11.32 м. д.). В ИК спектрах соединений **3a–c**, **4a–d** и **6** наблюдаются полосы поглощения групп Ar, C≡N и C=C (соответственно, 3100–3000, 2220–2200 и 1610–1570 см<sup>-1</sup>). ИК спектры продуктов **3a–c**, **4a–d** и **5a,b** характеризуются также наличием колебаний групп C=O (1720–1680 см<sup>-1</sup>), а спектры соединений **4a–d** и **5** – групп NH (3400–3200 см<sup>-1</sup>).

Образование различных продуктов при реакции тиоацетамидов **1a,b** с [(арил)гидразо]хлорацетатами **2a–f** объясняется тем, что это взаимодействие, по-видимому, осуществляется по различным механизмам.

При действии этилата натрия тиоацетамид **1a** превращается в тиолят **7**, который реагирует с хлорацетатами **2a,e,f** как с 1,2-диэлектрофилами по типу [3+2]-циклоконденсации. Вероятно, интермедиатами данной реакции являются сульфиды **8**, которые элиминируют этанол и превращаются в тиазолидин-4-оны **4b–d**. Следует отметить, что природа заместителей, находящихся в фенильных кольцах исходных [(арил)гидразо]хлорацетатов **2a,e,f**, в данном случае не влияет на направление протекания циклоконденсации.

Как известно [8, 10, 12], действие избытка триэтиламина на [(арил)гидразо]хлорацетаты **2** является методом получения *in situ* нитрилимину **9**, который, вероятно, электрофильно атакует тиоамид **1a** с образованием промежуточного продукта **10**. Направление циклизации сульфидов **10** зависит от природы заместителей в фенильных кольцах исходных хлорацетатов **2a–e**. Наличие электроноакцепторных заместителей понижает электронную плотность на отрицательно заряженном атоме N соединения **10**, дезактивирует его и способствует получению тиазолидин-4-онов **4a,b**.



В случае же электронодонорных заместителей ( $\text{Ar} = \text{Ph}, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ) интермедиат **10** подвергается внутримолекулярной нуклеофильной атаке по активированной двойной связи и превращается в промежуточный продукт **11**. Интермедиат **11** присоединяет протон и элиминирует ариламин с образованием 1,3,4-тиадиазолов **3a-c**.

Продуктами реакции тиоамида **1b** с хлорацетатами **2a,d** в присутствии как триэтиламина, так и этилата натрия являются сульфиды **5a,b**. Этот факт объясняется тем, что тиоамид **1b** в основной среде может разлагаться до малондинитрила и сероводорода [13]. Алкилирование последнего гидразонами **2a,d** и приводит к получению сульфидов **5a,b**.

Образование тиофена **6** объясняется низкой реакционной способностью этил[(4-метоксифенил)гидразо]хлорацетата (**2f**). Поэтому тиоамид **1a** при действии триэтиламина димеризуется по реакции Гевальда [14], как это было показано нами раньше [15]. Следует отметить, что хлорацетат **2f** не реагирует и с другими динуклеофилами, о чем сообщалось в работе [9].

Таким образом, варьируя заместители в исходных [(арил)гидразо]хлорацетатах и основность среды, можно реакцией с N-фенил-2-циано-тиоацетамидом целенаправленно и с препаративными выходами (51–70%) синтезировать гетероциклы – 3-арил-2-цианометилиден 5-этоксикарбонил-1,3,4-тиадиазолы и 5-арилгидразоно-3-фенил-2-цианометилидентиазолидин-4-оны. Взаимодействие [(арил)гидразо]хлорацетатов с 2-циано-тиоацетамидом является методом синтеза ди(этоксикарбонил[(арил)гидразо]метил)сульфидов (52–60%).

**Продукты реакций N-R-2-цианотиоацетамидов 1a,b  
с этил[(арил)гидразоно]хлорацетатами 2a–f в присутствии оснований**

Тио-амид	Осно-ваие	Гид-ра-зон	Про-дукт	Вы-ход, %	Тио-амид	Осно-ваие	Гид-ра-зон	Про-дукт	Вы-ход, %
<b>1a</b>	Et <sub>3</sub> N	<b>2a</b>	<b>3a</b>	53	<b>1b</b>	Et <sub>3</sub> N	<b>2d</b>	<b>5b</b>	52
<b>1a</b>	Et <sub>3</sub> N	<b>2b</b>	<b>3b</b>	57	<b>1a</b>	Et <sub>3</sub> N	<b>2f</b>	<b>6</b>	51
<b>1a</b>	Et <sub>3</sub> N	<b>2c</b>	<b>3c</b>	62	<b>1a</b>	EtONa	<b>2a</b>	<b>4c</b>	68
<b>1a</b>	Et <sub>3</sub> N	<b>2d</b>	<b>4a</b>	65	<b>1a</b>	EtONa	<b>2e</b>	<b>4b</b>	70
<b>1a</b>	Et <sub>3</sub> N	<b>2e</b>	<b>4b</b>	63	<b>1a</b>	EtONa	<b>2f</b>	<b>4d</b>	32
<b>1b</b>	Et <sub>3</sub> N	<b>2a</b>	<b>5a</b>	60	<b>1b</b>	EtONa	<b>2a</b>	<b>5a</b>	47

Т а б л и ц а 2

**Характеристики синтезированных соединений**

Соеди-нение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С
		С	Н	N	
<b>3a</b>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>56.92</u>	<u>3.81</u>	<u>15.20</u>	127–128
		57.13	4.06	15.37	
<b>3b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>58.80</u>	<u>4.87</u>	<u>14.35</u>	122–124
		58.52	4.56	14.62	
<b>3c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>53.81</u>	<u>3.27</u>	<u>14.22</u>	148–150
		53.60	3.46	14.43	
<b>4a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>55.90</u>	<u>3.04</u>	<u>14.65</u>	295–296
		55.67	2.85	14.43	
<b>4b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	<u>49.95</u>	<u>3.05</u>	<u>13.02</u>	278–280
		49.77	2.78	12.90	
<b>4c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>63.49</u>	<u>3.54</u>	<u>17.72</u>	265–267
		63.74	3.78	17.49	
<b>4d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>61.82</u>	<u>4.22</u>	<u>16.19</u>	238–240
		61.70	4.03	15.99	
<b>5a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	<u>58.24</u>	<u>5.12</u>	<u>13.77</u>	135–137
		57.96	5.35	13.52	
<b>5b</b>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	<u>47.88</u>	<u>3.42</u>	<u>9.91</u>	108–110
		48.00	3.66	10.18	
<b>6</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	<u>61.90</u>	<u>3.84</u>	<u>16.24</u>	255–258*
		61.69	4.03	15.99	

\* Т. пл. 234 °С [15].

Т а б л и ц а 3

**ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектры синтезированных соединений**

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м. д. (КССВ, $J$ , Гц)
<b>3a</b>	3080, 2210, 1700, 1580, 1530, 1500, 1450, 1410, 1395, 1360	1.32 (3H, т, $J = 6.9$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 4.37 (2H, кв, $J = 6.9$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 4.62 (1H, с, NC–CH=); 7.56 (5H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ )
<b>3b</b>	3050, 3000, 2200, 1710, 1610, 1565, 1490, 1450, 1400, 1380	1.33 (3H, т, $J = 6.6$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2.50 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 4.39 (2H, кв, $J = 6.6$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 4.62 (1H, с, NC–CH=); 7.35 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.46 (1H, м, $\text{H}_{\text{Ar}}$ )
<b>3c</b>	3100, 3000, 2210, 1710, 1570, 1510, 1490, 1405, 1380, 1320	1.33 (3H, т, $J = 6.9$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 4.38 (2H, кв, $J = 6.9$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 4.57 (1H, с, NC–CH=); 7.41 (2H, м, 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ ); 7.61 (2H, м, 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ )
<b>4a</b>	3230, 3100, 2220, 1720, 1590, 1500, 1430, 1405, 1380, 1340	4.79 (1H, с, NC–CH=); 7.27–7.72 (9H, м, $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 10.97 (1H, с, NH)
<b>4b</b>	3230, 3190, 3100, 2220, 1720, 1590, 1490, 1420, 1380, 1350	4.84 (1H, с, NC–CH=); 7.14 (1H, т, $J = 52.5$ , $\text{CHF}_2$ ); 7.45–7.61 (7H, м, $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.85 (2H, д, $J = 8.7$ , 4- $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 11.32 (1H, с, NH)
<b>4c</b>	3250, 3100, 2200, 1720, 1580, 1500, 1450, 1380, 1320, 1280	4.73 (1H, с, NC–CH=); 6.99 (1H, м, $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.29 (4H, м, $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.41 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.58 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 10.74 (1H, с, NH)
<b>4d</b>	3240, 3000, 2200, 1720, 1580, 1560, 1500, 1375, 1280, 1250	3.73 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.70 (1H, с, NC–CH=); 6.91 (2H, д, $J = 8.5$ , 4- $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.22 (2H, д, $J = 8.5$ , 4- $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.40 (2H, м, $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.59 (3H, м, $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 10.65 (1H, с, NH)
<b>5a</b>	3200, 3050, 3000, 1680, 1600, 1540, 1480, 1450, 1370, 1320	1.23 (3H, т, $J = 6.9$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 4.21 (2H, кв, $J = 6.9$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 7.04 (1H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.36 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 10.86 (1H, с, NH)
<b>5b</b>	3200, 3150, 3000, 1680, 1620, 1600, 1550, 1500, 1420, 1340	1.20 (3H, т, $J = 6.6$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 4.19 (2H, кв, $J = 6.6$ , $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 7.29 (1H, д, $J = 7.2$ , $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.55 (1H, м, $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.65 (1H, д, $J = 8.7$ , $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.70 (1H, с, $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 11.00 (1H, с, NH)
<b>6</b>	3400, 3050, 2220, 1600, 1500, 1480, 1380, 1330, 1280	7.16–7.37 (7H, м, $\text{H}_{\text{Ar}} + \text{NH}_2$ ); 7.57–7.72 (6H, м, $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 10.47 (1H, с, NH)

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H зарегистрированы на приборе Varian-300 (300 МГц) в ДМСO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках КВг.

**Взаимодействие N-R-2-цианотиоацетамидов 1a,b с этил[(арил)гидразоно]хлорацетатами 2a–f в присутствии триэтиламина.** К раствору 0.352 г (2 ммоль) тиоамида **1a,b** и 0.404 г (4 ммоль) триэтиламина в 30 мл этанола при 0 °С при перемешивании добавляют по каплям раствор 2 ммоль хлорацетата **2a–f** в 30 мл этанола. Реакционную массу перемешивают 5–6 ч при 0 °С и 5–6 ч при 20 °С. Этанол упаривают на ротаторном испарителе, кристаллический остаток промывают водой (5 × 40 мл), сушат и перекристаллизовывают из этанола.

**Взаимодействие N-R-2-цианотиоацетамидов 1a,b с этил[(арил)гидразоно]хлораце-**

татами **2a,e,f** в присутствии этилата натрия. К раствору 0.352 г (2 ммоль) тиамида **1a,b** и 0.136 г (2 ммоль) этилата натрия в 30 мл безводного этанола при 0 °С при перемешивании прибавляют по каплям раствор 2 ммоль хлорацетата **2a,e,f** в 30 мл безводного этанола. Реакционную массу перемешивают 3–4 ч при 20 °С до прекращения выделения осадка тиазолидин-4-она **4b–d** (тиоэфира **5a**), который отфильтровывают, промывают водой (2 × 30 мл), сушат и перекристаллизовывают из этанола.

**Синтез 5-амино-2-фениламино-3-циано-4-(N-фениламинокарбонил)тиофена (6).** К раствору 0.352 г (2 ммоль) тиамида **1a** и 0.404 г (4 ммоль) триэтиламина в 30 мл этанола при 0 °С при перемешивании прибавляют по каплям раствор 0.513 г (2 ммоль) хлорацетата **2f** в 30 мл этанола. Реакционную массу перемешивают 5–6 ч при 0 °С и 5–6 ч при 20 °С. Осадок промывают эфиром (2 × 5 мл), сушат и перекристаллизовывают из этанола.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. S. Jagodzinski, *Chem. Rev.*, **1**, 197 (2003).
2. L. Gros, S. Westerlich, A. Wesolowska, T. S. Jagodzinski, *XTC*, 201 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 176 (2006)].
3. В. Н. Брицун, А. Н. Борисевич, Л. С. Самойленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **41**, 292 (2005).
4. А. Д. Дяченко, С. М. Десенко, В. Д. Дяченко, А. Л. Чернега, *XTC*, 1171 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1009 (2004)].
5. R. Adhikari, D. Jones, A. J. Liepa, M. F. Mackay, *Aust. J. Chem.*, **52**, 63 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 252211 (1999).
6. V. A. Vaculev, A. T. Lebedev, E. F. Dankova, V. S. Mocrushin, *Tetrahedron*, **45**, 7329 (1989).
7. A. O. Abdelhamid, S. E. Abdou, F. H. El-Shiaty, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **88**, 217 (1994).
8. S. Kohra, Y. Tominase, *Trends Heterocycl. Chem.*, **7**, 143 (2001).
9. В. Н. Боднар, В. Н. Брицун, М. О. Лозинский, *XTC*, 918 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 790 (2003)].
10. A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, J. Wiley & Sons, New York, 1984, vol. 1, p. 291.
11. D. Pocar, L. M. Rossi, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 401 (1975).
12. A. S. Shawali, H. A. Albar, *Canad. J. Chem.*, **64**, 871 (1986).
13. К. А. Петров, Л. Н. Андреев, *Успехи химии*, 1971, **40**, с. 1014.
14. R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, N. D. Sonawane, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 333 (1999).
15. Л. Н. Кулаева, П. С. Пелькис, М. О. Лозинский, В. Н. Калинин, *ЖОрХ*, **20**, 118 (1984).

Институт органической химии  
НАН Украины, Киев 02660  
e-mail: ioch@bpci.kiev.ua

Поступило 05.07.2006