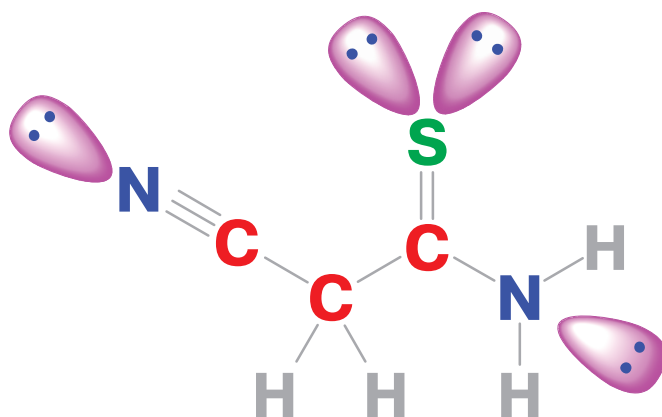




М И Р Х И М И И

А.М. МАГЕРРАМОВ, Н.Г. ШИХАЛИЕВ,
В.Д. ДЯЧЕНКО, И.В. ДЯЧЕНКО,
В.Г. НЕНАЙДЕНКО

α -ЦИАНОТИОАЦЕТАМИД



ТЕХНОСФЕРА
Москва
2018

*Данная работа выполнена при финансовой поддержке
Фонда развития науки при Президенте Азербайджанской Республики.
Грант № EIF-BGM-4-RFTF-1/2017-21/13/4 и грантов РФФИ 18-53-06006
Аз_а и 16-29-10669 офи_м*

УДК 547.461.3'052.1

ББК 24.4

A10

**A10 α -Цианотиоацетамид / А.М. Магеррамов, Н.Г. Шихалиев,
В.Д. Дяченко, И.В. Дяченко, В.Г. Ненайденко
Москва: ТЕХНОСФЕРА, 2018. – 224 с. ISBN 978-5-94836-510-7**

В монографии системно рассмотрены химические свойства α -цианотиоацетамида, собранные в литературе с момента его открытия. Материал систематизирован по ключевой стадии реакции для каждой из функциональных групп. Все разделы содержат методики синтеза определенных классов органических соединений, рассмотренных в ней.

Монография может быть полезна химикам-синтетикам-гетероциклистам, а также тем, кто ищет пути создания новых биологически активных органических соединений.

УДК 547.461.3'052.1

ББК 24.4

© 2018, Магеррамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д.,
Дяченко И.В., Ненайденко В.Г.

© 2018, АО «РИЦ «ТЕХНОСФЕРА», оригинал-макет, оформление

ISBN 978-5-94836-510-7

Содержание

Введение	5
Глава 1. Методы синтеза α-цианотиоацетамида	6
Глава 2. Нуклеофильные реакции метиленовой группы	8
2.1. Димеризация.....	8
2.2. Реакции с азотистой кислотой, нитрозосоединениями, солями имминия, диазония и азидами.....	12
2.3. Нуклеофильное замещение.....	17
2.3.1. Нуклеофильное винильное замещение (SNVin).....	22
2.3.1.1. Реакции с енаминами.....	22
2.3.1.2. Реакции с метилтиоацетальями.....	30
2.3.1.3. Реакции с 2-алкоксиэтиленами и 2-алкоксиазометинами.....	33
2.4. Конденсация с карбонильными соединениями.....	36
2.4.1. Реакция Кнёвенагеля.....	36
2.4.2. Многокомпонентные конденсации, инициируемые реакцией Кнёвенагеля.....	49
2.4.3. Реакция с изо(тио)цианатами.....	66
2.4.4. Реакция с натриевыми солями енолов.....	67
2.5. Реакция Михаэля.....	71
2.5.1. Взаимодействие с α,β -непредельными карбонильными соединениями.....	72
2.5.2. Взаимодействие с α,β -непредельными динитрилами.....	82
2.5.3. Взаимодействие с производными эфиров, амидов и тио(селено)амидов α -цианоакриловой кислоты.....	84
2.5.4. Реакция с α,β -непредельными нитросоединениями и N-оксидом хинолиния.....	92

2.5.5. Многокомпонентные синтезы, инициируемые реакцией Михаэля.....	93
2.5.6. Реакция Михаэля, протекающая по типу обмена метиленовыми компонентами.....	96
Глава 3. Нуклеофильные реакции тиокарбонильной группы.....	102
Глава 4. Нуклеофильные реакции аминогруппы.....	109
Глава 5. Электрофильные реакции тиокарбонильной группы.....	111
Глава 6. Электрофильные реакции нитрильной группы.....	113
Заключение.....	116
Список литературы.....	118

Введение

α -Цианотиоацетамид **1** с момента его синтеза показал себя как уникальный полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями. Этот реагент оказался удобным для получения многих N,S-содержащих соединений, преимущественно гетероциклического ряда. Полученные на его основе гетероциклы часто являются структурными фрагментами природных молекул, также среди них найдено большое количество биологически активных соединений. Несмотря на значительное количество обзорных работ по применению α -цианотиоацетамида и его производных в синтезе азотсодержащих гетероциклов [1–13], монография, суммирующая его синтетический потенциал, к настоящему времени отсутствует. Литературные данные систематизированы по ключевой стадии реакции.

Молекула α -цианотиоацетамида **1** содержит четыре нуклеофильных центра: это аминогруппа, атом серы, атом азота нитрильной группы и карбанион, образующийся из метиленовой группы, и 2 электрофильных центра: атом углерода нитрильной группы и атом углерода тиоамидного фрагмента. Большинство работ посвящено использованию данного реагента в качестве SN-кислоты, т.е. его первоначальной нуклеофильной атаке на электрофильные центры других молекул, преимущественно C-электрофилов. Участие атома азота нитрильной группы в качестве нуклеофила на ключевой стадии реакции неизвестно. Формально такой стадией можно считать присоединение протона, катализирующее электрофильные реакции нитрильной группы.

ГЛАВА I

МЕТОДЫ СИНТЕЗА α -ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА

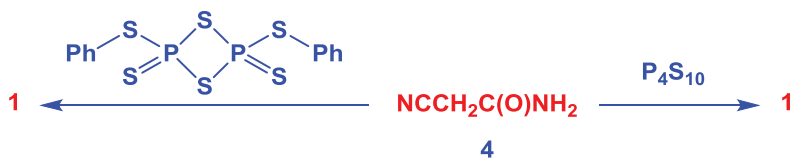
Впервые α -цианотиоацетамид **1** был получен Е. Говардом в 1956 г. при взаимодействии малононитрила **2** с сероводородом при комнатной температуре в абсолютном этаноле при использовании в качестве катализатора триэтаноламина. Кроме метода синтеза патентовалось также его свойство проявлять фунгицидную активность против фитофтороза томатов при отсутствии токсичности [14]. В дальнейшем У. Шмидт и Г. Кубичек в качестве растворителя и катализатора в этой реакции использовали пиколин-этанольную смесь [15]. М. МакКалл в 1962 г. предложил способ синтеза этого соединения из замещенного 2-(1-этоксипропен-2-ил)малононитрила **3** и сероводорода в этаноле при использовании в качестве катализатора триэтиламина. Выход составил 65%. Он же получил α -цианотиоацетамид **1** из малононитрила **2** и сероводорода в этаноле при наличии каталитического количества триэтиламина с выходом 45% [16].

Схема 1



При замене атома кислорода в молекуле цианоацетамида **4** на атом серы, источником которого может быть реагент Лависсона **5** [17] в THF при 20 °С, или P_4S_{10} в этаноле при четырехчасовом кипячении [18] также получается α -цианотиоацетамид **1** с выходом 71 и 30% соответственно.

Схема 2



α -Цианотиоацетамид **1** [15]. В 1 л этанола растворяют 100 мл пиколиновой смеси (можно взять чистый α -пиколин) и 200 г малононитрила. Через капилляр с краном в реакционную смесь подают H_2S , собранный в большом аппарате Киппа под давлением с такой скоростью, чтобы проскакивал один газовый пузырь в 2–3 с. Барбатер должен быть погружен в реакционную смесь по меньшей мере на 2 см. Через 1–2 дня образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, а к маточному раствору прибавляют 200 г малононитрила и продолжают барботировать H_2S . Всего можно загружать за пять раз 1000 г малононитрила в один и тот же раствор. Получают 1400 г (79%) неочищенного α -цианотиоацетамида **1**, пригодного для различных конденсаций. Желтые кристаллы, т. пл. 119 °С (EtOH).

ГЛАВА 2

НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ МЕТИЛЕНОВОЙ ГРУППЫ

Преимущественно α -цианотиоацетамид **1** используется в химических трансформациях в качестве С-нуклеофила. В основном это реакция Торпа, Кневенагеля, Михаэля и нуклеофильного замещения.

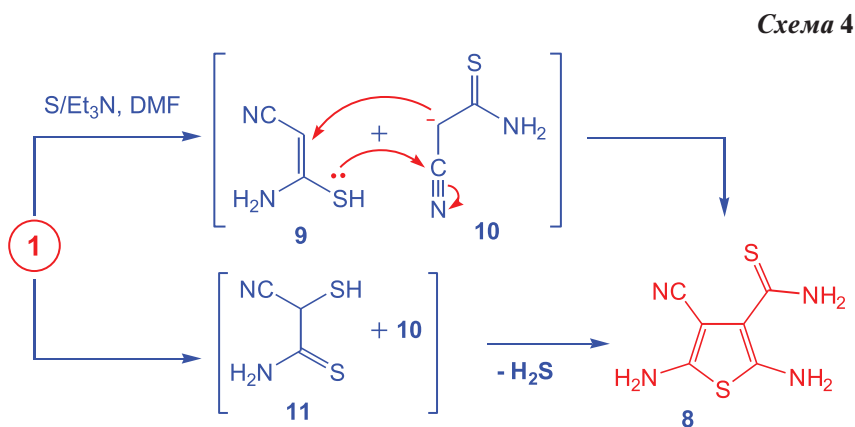
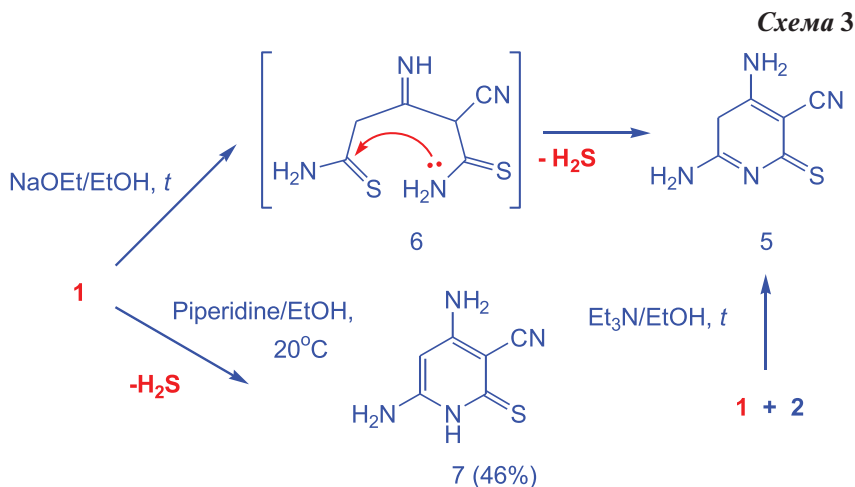
2.1. Димеризация

В основной среде α -цианотиоацетамид **1** подвергается димеризации по Торпу с образованием 2,5-дигидропиридин-2-тиона **5** [19, 20]. Такой результат получен и при взаимодействии α -цианотиоацетамида **1** с малононитрилом **2** [19]. Путь реакции включает, по-видимому, стадию образования имина **6**.

Применение в данной реакции в качестве катализатора пиперидина позволяет получить 4,6-диамино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил **7** [21, 22].

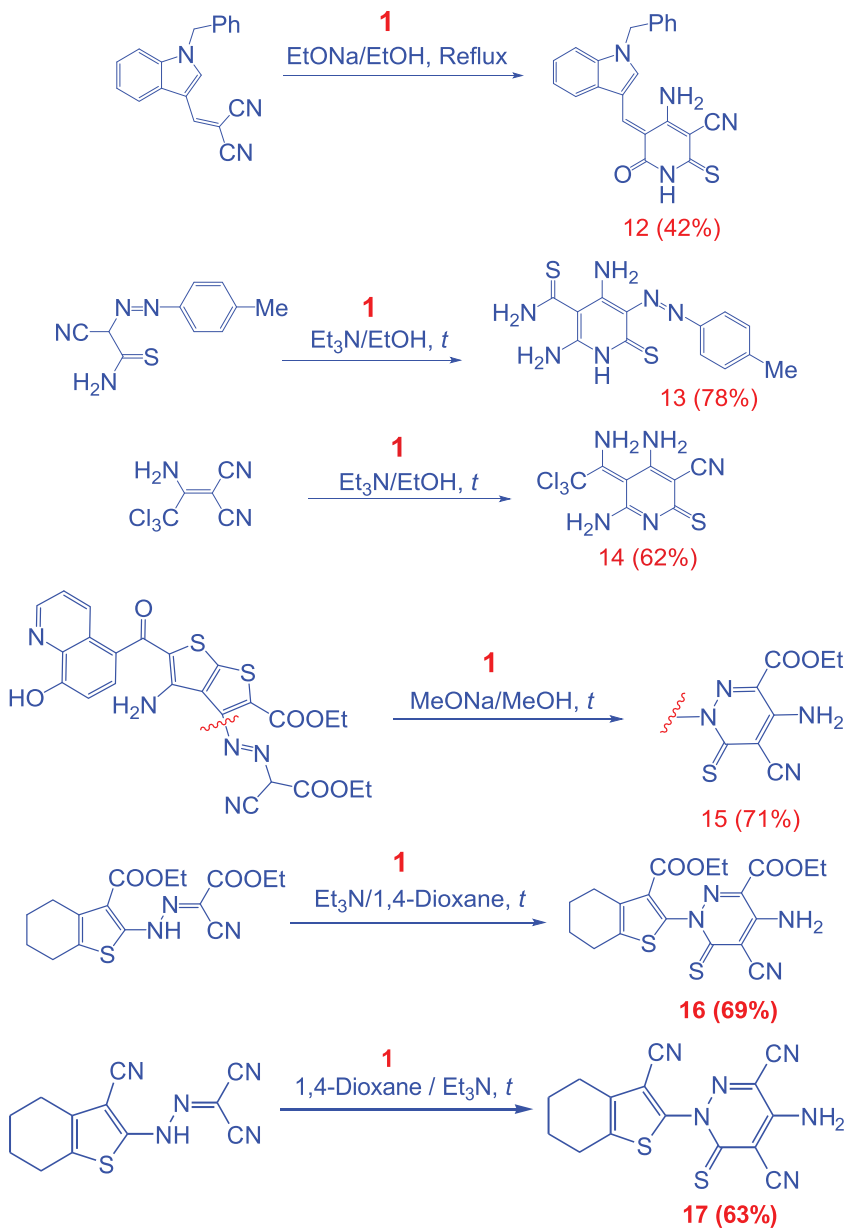
Самоконденсация α -цианотиоацетамида **1** при наличии S и Et₃N в растворе ДМФА при 0 °С заканчивается образованием замещенного тиофена **8** [23]. Образование его стало возможным, вероятно, в результате возникновения в реакционной среде ентиольной формы α -цианотиоацетамида **9**, к которой по Михаэлю присоединился карбанион **10**, после чего произошла внутримолекулярная циклизация в конечный продукт **8**. Нельзя исключать в таких условиях и альтернативный механизм образования тиофена **8**, состоящий в возникновении в реакционной среде меркаптана **11**, который атаковался

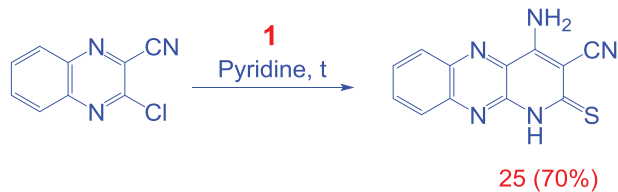
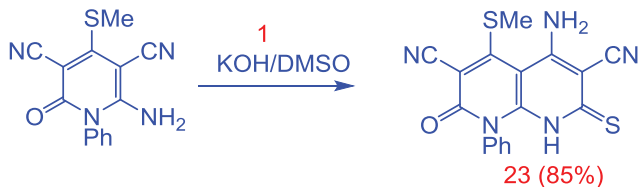
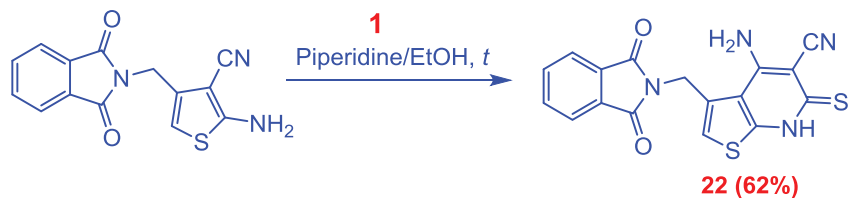
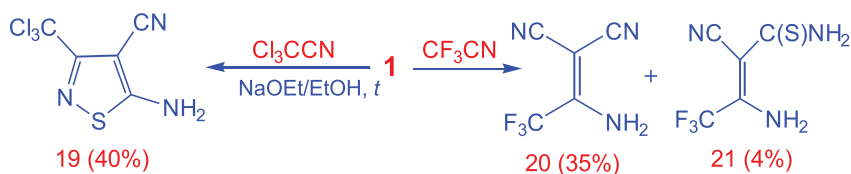
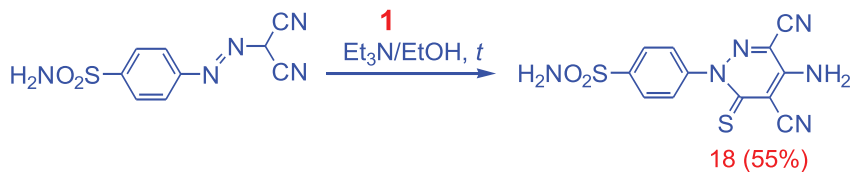
в дальнейшем карбанионом **10**. В пользу этого подхода служит выделяющийся в ходе реакции H_2S [23].



Содимеризация α -цианотиоацетамида **1** с другими нитрилами также не останавливается на стадии соответствующих аддуктов типа **6**, а заканчивается образованием различных замещенных гетероциклов — пиридинов **12** [24], **13** [25], **14** [26], пиридазинов **15** [27], **16** [28], **17** [29], **18** [30], изотиазола **19** [31], енаминонитрилов **20** и **21** [32], тиено-[2,3-*b*]пиридина **22** [33], 1,8-нафтиридинов **23** [34] и **24** [35] и пиридохиноксалина **25** [36].

Схема 5





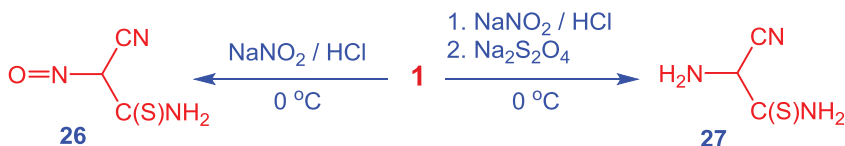
4,6-Диамино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил 7 [21].
К раствору 1 г (10 ммоль) α-цианотиоацетамида **1** в 20 мл этанола при

перемешивании при 20 °С прибавляют 1 мл (10 ммоль) пиперидина, перемешивают четыре часа и оставляют на двое суток. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Выход 0,76 г (46 %), желтый порошок, т. пл. 310 °С (разл., BuOH), при 250 °С сублимирует.

2.2. Реакции с азотистой кислотой, нитрозосоединениями, солями имминия, диазония и азидами

В условиях реакции диазотирования α -цианотиоацетамида **1** подвергается нитрозированию с образованием α -нитрозо- α -цианотиоацетамида **26**. Тиосульфат натрия способен *in situ* восстановить нитрозо-группу до соответствующего α -амино- α -цианотиоацетамида **27** [37].

Схема 6

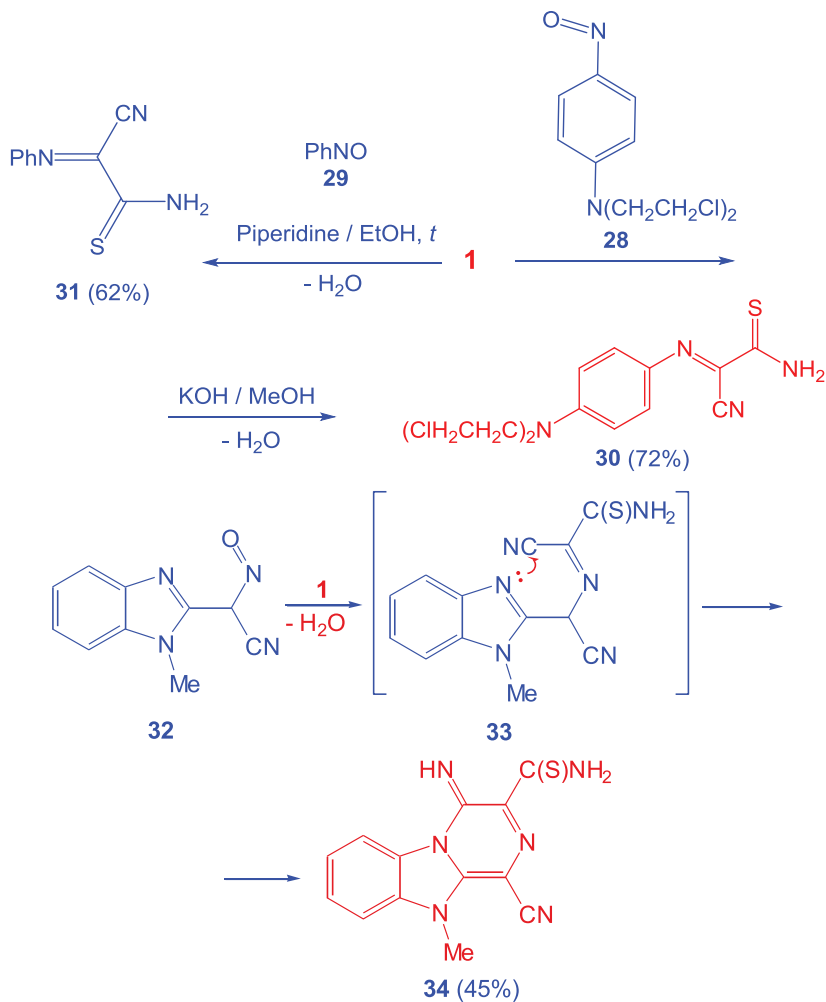


Нитрозоарены **28** и **29** реагируют с α -цианотиоацетамидом **1** с образованием соответственно азометинов **30** [38] и **31** [39].

Производное бензимидазола **32** конденсируется с СН-кислотой **1** в кипящем этаноле при наличии Et_3N с образованием промежуточного азометина **33**, внутримолекулярно циклизующегося в гетероциклическую систему **34** [40].

Соль имминия **35** реагирует с α -цианотиоацетамидом **1** при нагревании в уксусной кислоте при наличии Et_3N с образованием замещенного тиоамида пент-2,4-диеновой кислоты **36** [41], а соль **37** при наличии MeONa реагирует с СН-кислотой **1** в пиридине с образованием производного бипиридина **38** [42].

Схема 7



α -Цианотиоацетамид **1** в качестве азосоставляющей легко вступает в реакцию азосочетания с солями диазония с образованием соответствующих гидразонов **39** [43], **40** [44–47], **41** [48], **42** [49], **43** [50] и **44** [51].

Схема 8

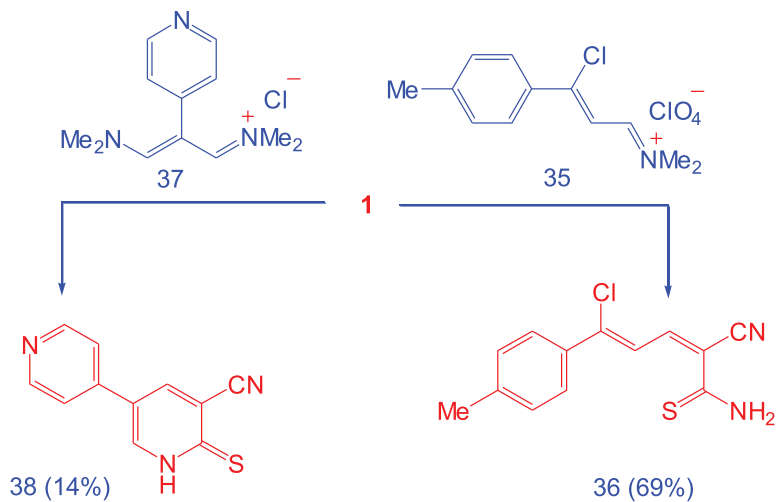
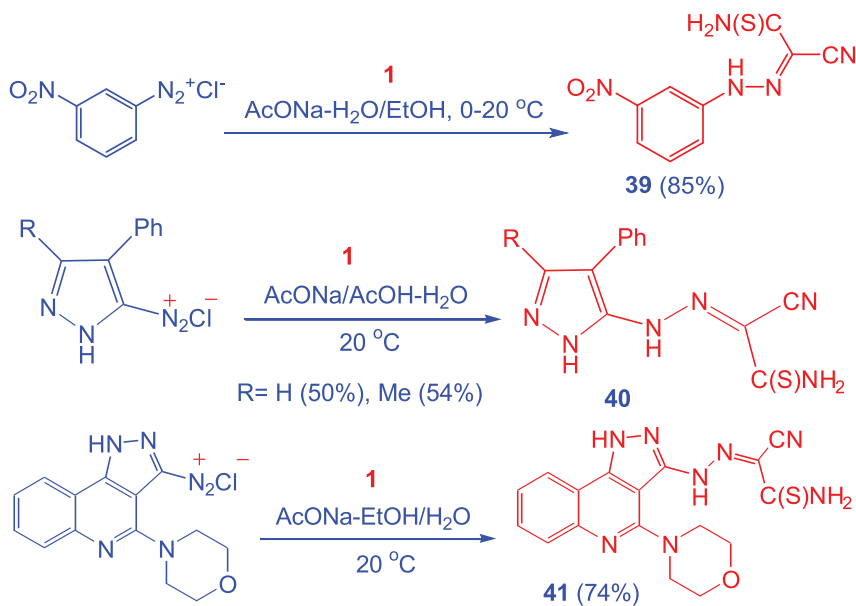
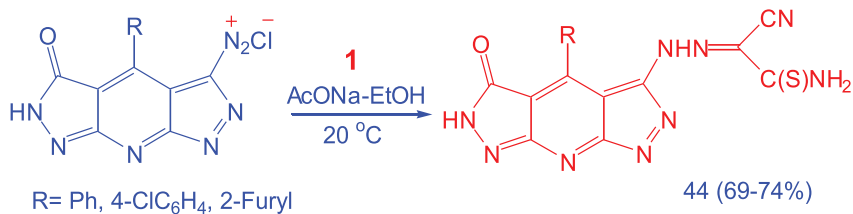
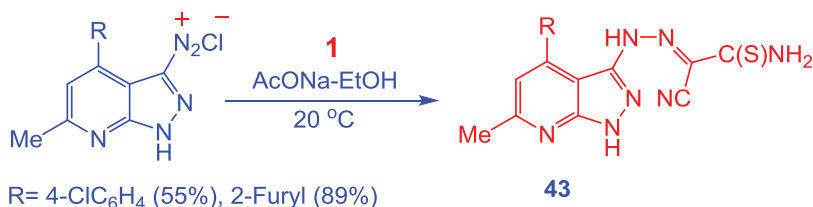
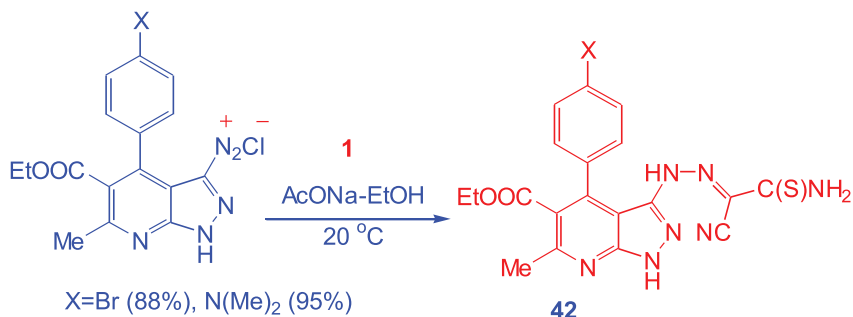


Схема 9

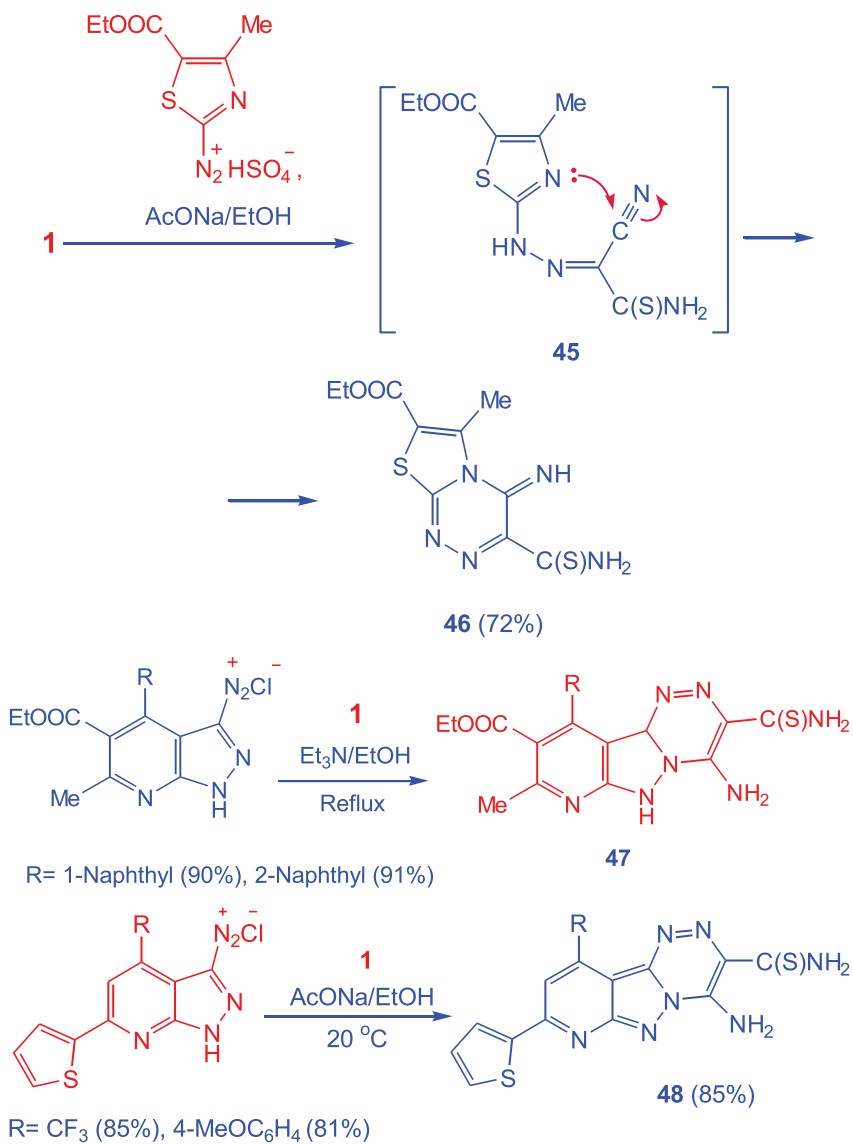


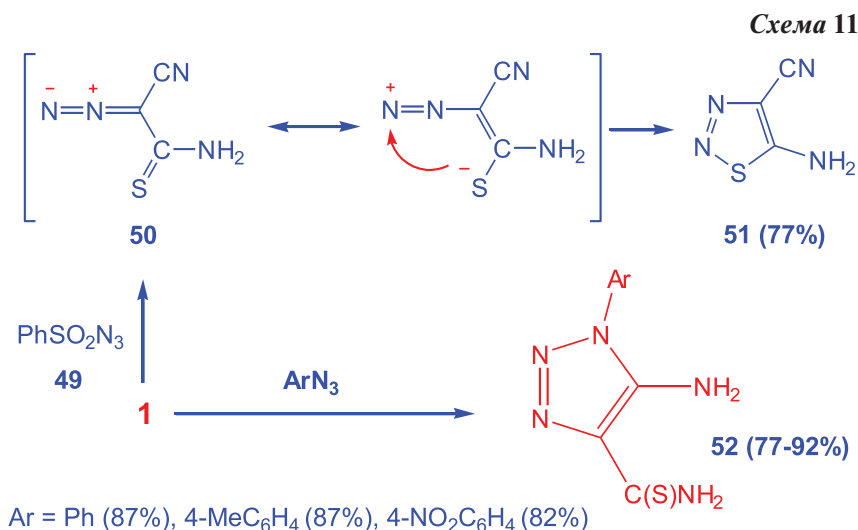


В некоторых случаях реакция протекает глубже. Образовавшиеся *in situ* гидразоны **45** внутримолекулярно циклизуются в различные азотсодержащие гетероциклы — 4*H*-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин **46** [52] и пиридопиразоло-1,2,4-триазины **47** [53] и **48** [54, 55].

Азид фенилсульфокислоты **49** реагирует с α -цианоацетамидом **1** в этаноле при 5 °С при наличии этилата натрия через стадию образования α -диазопроизводного **50**, внутримолекулярно циклизующегося в 5-амино-4-циано-1,2,3-тиадиазол **51** [56, 57]. При взаимодействии арилазидов с СН-кислотой **1** в метаноле при наличии метилата натрия получают замещенные 1,2,3-триазолы **52** [58].

Схема 10





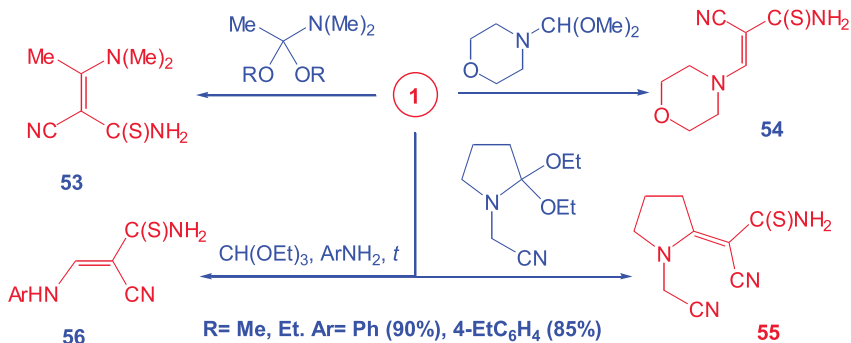
5-Амино-1,2,3-тиадиазол-4-карбонитрил 51 [58]. К свежеприготовленному из 23 мг (1,0 ммоль) Na и 4 мл абсолютного EtOH перемешиваемому раствору EtONa при 10 °С прибавляют 170 мг (1,0 ммоль) α -цианотиоацетамида **1** и перемешивают при этой температуре 10 мин. Затем реакционную смесь охлаждают до 0 °С и прибавляют 197 мг (1,0 ммоль) азида, после чего перемешивают при этой же температуре еще 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают холодным этанолом и диэтиловым эфиром, после чего сушат в эксикаторе над P₄O₁₀. Выход 124 мг (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 166–168 °С.

2.3. Нуклеофильное замещение

В реакциях нуклеофильного замещения с участием α -цианотиоацетамида **1** нуклеофугами могут быть гидроксид(алкокси)-, амино(алкил, ариламино)-, меркапто(метилтио)группы и хлорид(бромид)анионы. Конечные продукты редко имеют линейное строение. В основном реакции такого типа приводят к разнообразным гетероциклам, среди которых доминируют производные пиридина.

Диэтилацеталь *N,N*-диметилацетамида при взаимодействии с α -цианотиоацетамидом **1** в ацетонитриле при 20 °С образует замещенный 2-бутентиоамид **53** с выходом 62 % [59, 60]. Использование в этой реакции в качестве растворителя метанола, а в качестве *S*-электрофила диметилацеталь *N,N*-диметилацетамида снижает выход соединения **53** до 50 % [61]. Диметилацеталь формамида в метаноле образует в этой реакции алкен **54** [62], а диэтилацеталь пирролидина при нагревании в этаноле — аминозамещенный пирролидин **55** [63]. Формилирование α -цианотиоацетамида **1** триэтилортоформиатом при наличии эквимолярного количества анилинов при нагревании без растворителя позволяет получать енаминотиоамиды **56** [64, 65].

Схема 12



Нуклеофильное замещение меркаптогруппы реализуется при осуществлении реакции Гевальда с участием α -цианотиоацетамида **1**, элементарной серы и диамидов **57** в кипящем этаноле при наличии EtONa . При этом получают замещенные 2,3-дигидропирролины **58** [66].

Подобно предыдущей реакции взаимодействует с α -цианотиоацетамидом **1** 3-(2-гидроксиэтилсульфанил)-1,3-дифенилпропан-1-он **59**: образующийся в ходе нуклеофильного замещения интермедиат не выделяется вследствие легкой внутримолекулярной циклизации в смесь частично гидрированных пиридин-2-тиолатов пиперидиния **60** и **61** [67].

Схема 13

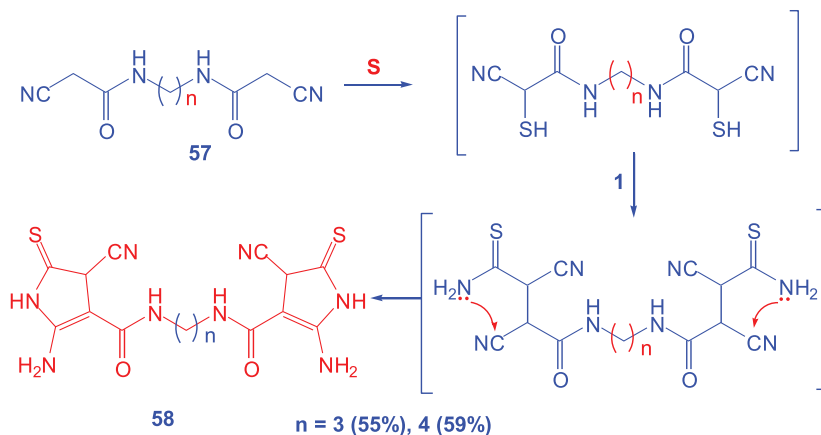
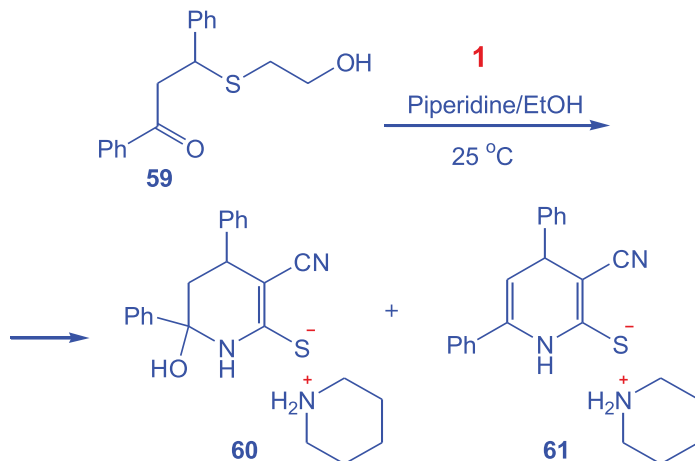
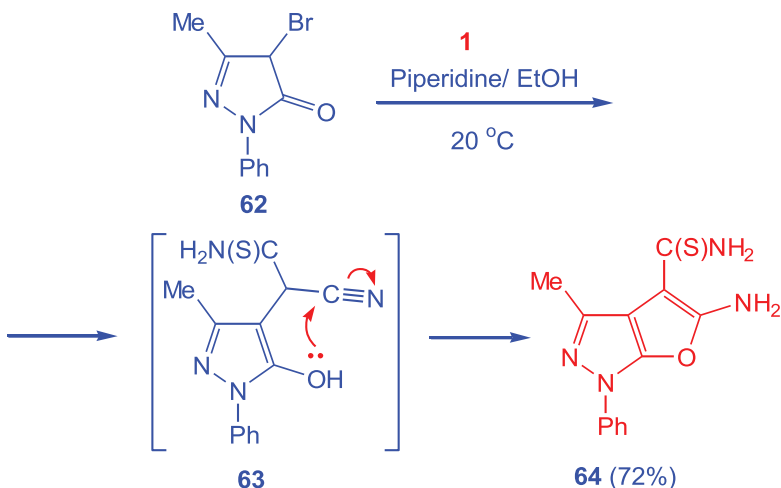


Схема 14



При взаимодействии замещенного 4-бромпиразол-3-она **62** с α -цианотиоацетамидом **1** при наличии пиперидина в этаноле при комнатной температуре реакция не останавливается на стадии образования продукта нуклеофильного замещения **63**, а происходит внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и OH-групп с образованием замещенного фуру[2,3-*c*]пиразола **64** [68].

Схема 15



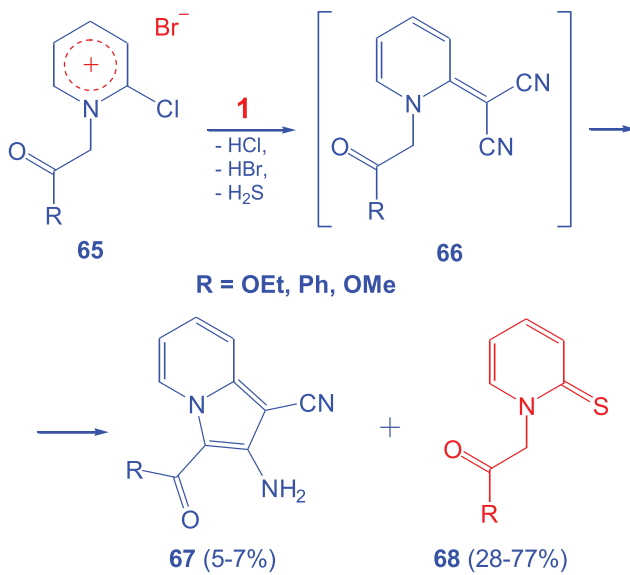
Бромиды N-ацил-2-хлорпиридиния **65** в реакции с α -цианотиоацетамидом **1** в этаноле при 20 °С при наличии двукратного избытка Et_3N образуют, по-видимому, через интермедиаты **66** смесь двух продуктов — замещенных индолизинов **67** и пиридинтионов **68** [69–71].

α -Цианотиоацетамид **1** легко ацилируется ацетилхлоридом с образованием 2-ацетилцианотиоацетамида **69** [72–75]. Хлоркарбонилизоцианат реагирует с СН-кислотой **1** на первой стадии подобно ацетилхлориду с образованием, вероятно, интермедиата **70**, который внутримолекулярно циклизуется в 5-цианотиобарбитуровую кислоту **71** [76]. α -Цианомонотиодиаמיד малоновой кислоты **72** синтезирован взаимодействием трихлорацетамида с α -цианотиоацетамидом **1** при нагревании в AcOH при наличии AcONa [77].

Ацилирование СН-кислоты **1** дикетеном в 1,4-диоксане при 0–10 °С приводит к образованию соли **73** [78–81].

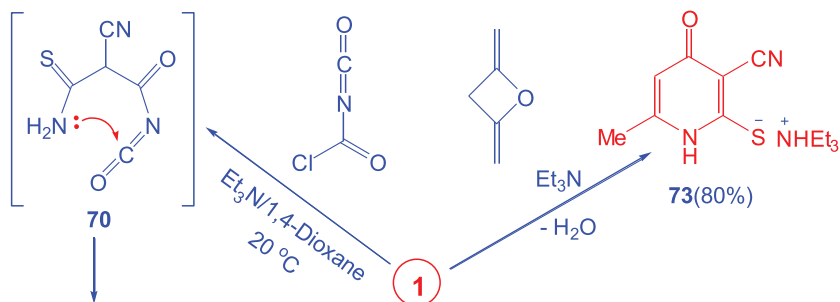
6-Метил-4-оксо-3-циано-1,4-дигидропиридин-3-тиолат триэтиламмония 73 [78]. Раствор 3,0 г (30 ммоль) α -цианотиоацетамида **1** в 20 мл абсолютного диоксана охлаждают до -10 °С и добавляют 6,3 мл (45 ммоль) сухого триэтиламина. К полученному раствору при интенсивном перемешивании и охлаждении льдом прикапывают 4,6 мл

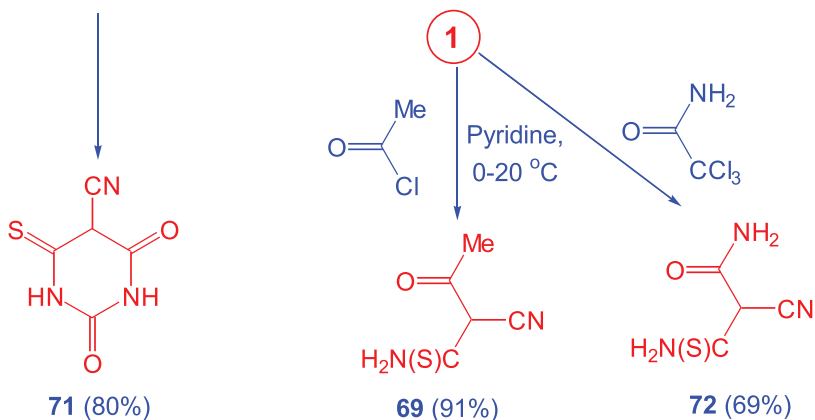
Схема 16



(60 ммоль) дикетена. По окончании экзотермической реакции образуется тяжелое красное масло. Реакционную смесь при перемешивании нагревают до кипения и до полной конверсии реагентов, перемешивают 8 ч при 20 °С и оставляют на ночь. При затирании маслообразный продукт затвердевает в виде светло-желтого мелкокристаллического порошка, который отфильтровывают и промывают ацетоном. Выход 6,4 г, т. пл. 204–206 °С (разл.).

Схема 17





2.3.1. Нуклеофильное винильное замещение (S_NVin)

α -Цианотиоацетамид **1** в качестве С-нуклеофила в реакции S_NVin вовлекается достаточно часто. Однако вследствие наличия в молекулах енаминов и α -цианотиоацетамида **1** различных функциональных групп реакция не останавливается на стадии образования нового алкена — продукта замещения амина в енаmine, в этих условиях происходит внутримолекулярная циклизация в азотсодержащие гетероциклы.

2.3.1.1. Реакции с енаминами

В литературе найден пример, когда амин не замещается, т. е. реализуется только первая стадия реакции — нуклеофильное присоединение α -цианотиоацетамида **1** к 3-аминокрононнитрилу **74** при кипячении в 1,4-диоксане. Фактически реализуется реакция Михаэля, после чего соответствующий аддукт **75** внутримолекулярно циклизуется в 3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-тион **76** [82].

Отметим, что эта же реакция при комнатной температуре при прочих равных условиях заканчивается образованием пиридин-2(1*H*)-тиона **77** [83].

Известны реакции, в которых из соли имминия **78** образовался именно продукт S_NVin — алкен **79**. Однако и в этом случае произошла внутримолекулярная циклизация интермедиата **80** вследствие