

УДК 547.476.1 : 547.472.3 : 547.81

ТИОЛАКТОНЫ

М. Г. Линькова, Н. Д. Кулешова и И. Л. Кнуянец

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Насыщенные γ - и δ -тиолактоны	1153
2. Ненасыщенные γ -тиолактоны и γ -тиолактоны, конденсированные с бензольным ядром	1162
3. Ненасыщенные δ -тиолактоны и δ -тиолактоны, конденсированные с бензольным ядром	1174
4. β -Тиолактоны	1177

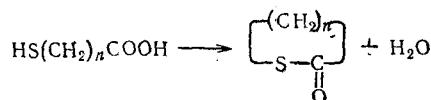
Тиолактоны являются внутренними сложными эфирами меркаптокислот. Первые представители этого класса циклических серусодержащих соединений были получены в конце прошлого века. До последнего времени были изучены лишь γ - и δ -тиолактоны. В 1955 г. впервые был получен β -пропиотиолактон. В этом же году появилось сообщение¹ о получении простейшего трехчленного α -тиолактона, в котором, однако, не приведено доказательства его строения. Тиолактоны с большим размером цикла, чем шестичленные, по-видимому, не известны.

Очень интересны последние данные о строении α -окситиофенов, которые фактически являются ненасыщенными γ -тиолактонами.

Реакционная способность различных тиолактонов представляет исключительный интерес в теоретическом и практическом отношении. При ее изучении сделаны важные заключения о прочности циклов, со пряжении связей и разработан ряд новых методов синтеза меркаптокислот, меркаптоаминокислот, полипептидов, содержащих сульфидильные группы, радиозащитных препаратов и новых серусодержащих полимеров. Многие из этих типов соединений играют важную роль в обмене веществ и обладают интересным физиологическим действием.

1. Насыщенные γ - и δ -тиолактоны

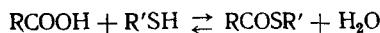
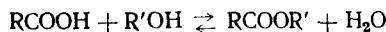
Все известные методы синтеза δ -тиолактонов применимы для получения γ -тиолактонов; однако последние часто получают и другими путями, не пригодными для δ -тиолактонов. В свойствах насыщенных γ - и δ -тиолактонов обнаруживается большое сходство, вследствие чего целесообразно их совместное рассмотрение. Наиболее распространенным методом получения насыщенных γ - и δ -тиолактонов является прямая лактонизация γ , соответственно δ -меркаптокислот:



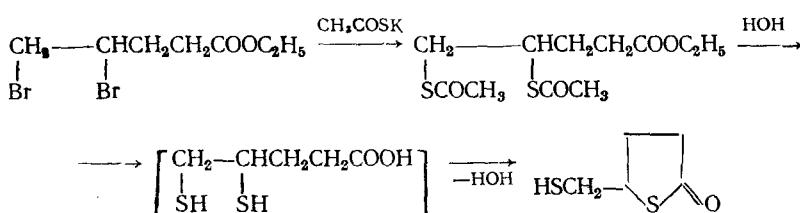
где $n=3,4$.

«Тиолактонизация» осуществляется с меньшей легкостью, чем лактонизация соответствующих оксикислот, обычно не существующих в

свободном виде из-за легкости циклизации. Это согласуется с известным фактом, что равновесие этерификации кислот спиртами в большей степени сдвинуто в сторону образования сложного эфира, чем равновесие этерификации кислот меркаптанами:

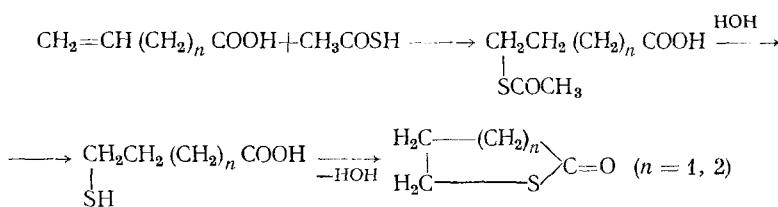


Лактонизация меркаптокислот ускоряется при нагревании и в присутствии кислот. Меркаптокислоты с разветвленной цепью лактонизируются легче, чем кислоты с прямой цепью. Пятичленные γ -тиолактоны образуются с большей легкостью, чем шестичленные δ -тиолактоны. Особенно наглядно это видно на примере γ , δ -димеркаптовалериановой кислоты, которую не удается выделить в свободном виде вследствие легкости замыкания ее в γ -тиолактон². В то же время получить из нее δ -тиолактон не удается:



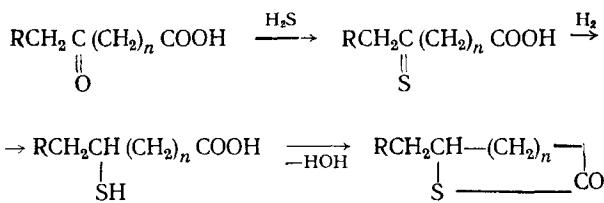
Известны и другие примеры частичной или полной лактонизации γ -меркаптокислот уже при их получении. В то время как для лактонизации δ -меркаптокислот необходимо длительное нагревание до высокой температуры ($\sim 270^\circ$), получение γ -тиолактонов нередко сводится к получению γ -меркаптокислот, медленная перегонка которых выше 100° приводит к лактонизации.

Наиболее распространенный общий метод получения γ - и δ -меркаптокислот, заключающийся в присоединении тиоуксусной кислоты к β , γ - и γ , δ -насыщенным кислотам в радикальных условиях, предложен Гольмбергом и Шьянбергом³. Образующиеся при этом γ - и δ -ацетилтиокислоты при щелочном гидролизе дают соответствующие меркаптокислоты, которые в дальнейшем могут быть лактонизированы, например:



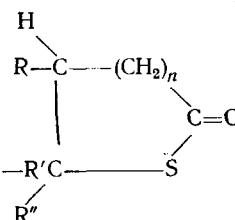
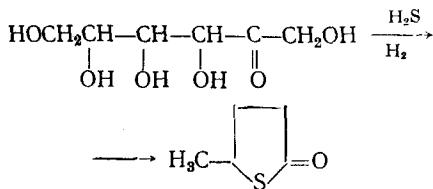
Полученные этим методом γ - и δ -тиолактоны приведены в таблице.

Фарлоу, Лазье и Синъяго¹⁰⁻¹² предложили удобный метод получения γ - и δ -меркаптокислот, заключающийся в гидрировании карбоновых кислот, содержащих в γ - или δ -положении тиокетонную группу, в присутствии катализаторов — сульфидов молибдена, железа и др. Обычно исходят из кетокислот и гидрируют их в присутствии сероводорода, сероуглерода или серы (восстановительное тиолирование). Этим методом из левулиновой, γ -кетопимелиновый и γ -ацетилмасляной кислот получены соответствующие меркаптокислоты, которые в условиях реакции почти полностью переходят в γ - и δ -тиолактоны:



где $n = 2$; $R = H$ или CH_2COOH ; $n = 3$; $R = H$.

Описано образование γ -метил- γ -бутиротиолактона при восстановительном тиолировании левулозы¹³:



ТАБЛИЦА

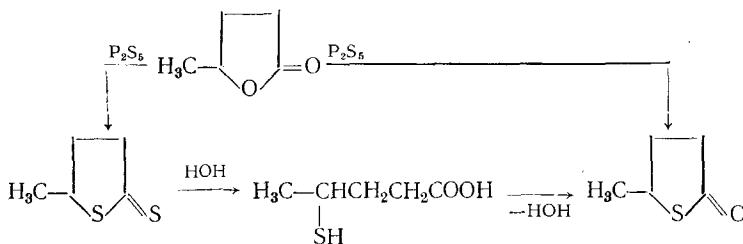
n	R	R'	R''	Ссылки на литературу
1	H	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	4
1	H	CH_3	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	4
1	H	H	CH_3	5
1	COOH	H	H	6
1	H	H	H	3,7
1	H	H	C_2H_5	8
2	H	H	H	5,8,9
2	CH_3	CH_3	CH_3	4

Механизм этой реакции неясен.

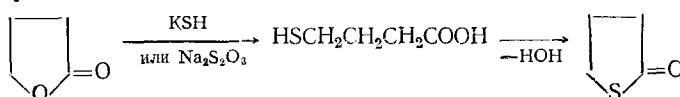
Предложен также метод превращения γ - и δ -лактонов в соответствующие тиолактоны при нагревании с сероводородом¹⁴ или производными тиоугольной кислоты¹⁵ [CS_2 , COS , $\text{CS}(\text{NH}_2)_2$ и др.], однако этот метод не всегда дает хорошие результаты^{16, 17}.

Юрьев¹⁸ осуществил взаимодействие γ -бутиролактона с сероводородом при 350° над окисью алюминия и получил γ -бутиротиолактон с высоким выходом.

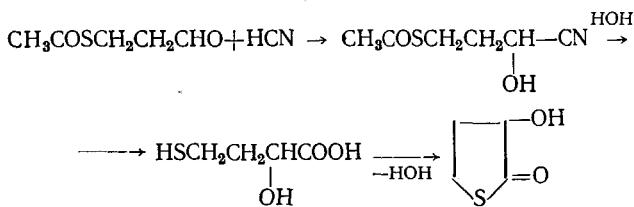
Описано также превращение γ -метил- γ -бутиролактона при нагревании с пятисернистым фосфором в смесь γ -метил- γ -бутиротиолактона и γ -метил- γ -бутиродитиолактона; последний при щелочном гидролизе дает γ -меркапто-валериановую кислоту, в свою очередь превращенную в γ -метил- γ -бутиротиолактон¹⁹:



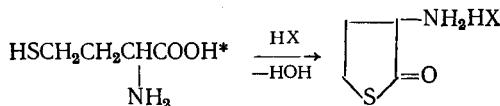
Реппе²⁰ при расщеплении γ -бутиролактона гидросульфидом калия выделил γ -меркаптомасляную кислоту и ее дегидратацией получил γ -бутиротиолактон. Карапш²¹ пришел к тому же результату при расщеплении γ -бутиролактона тиосульфатом натрия; в данном случае первой стадией является образование соли Бунте:



Еще легче, чем дегидратация γ -меркаптомасляной кислоты, происходит лактонизация замещенных γ -меркаптокислот. Уже отмечалось, что γ , δ -димеркаптовалериановая кислота самопроизвольно циклизуется в γ -меркаптометил- γ -бутириолактон (стр. 1154). Так же легко циклизуется α -окси- γ -меркаптомасляная кислота ²²:

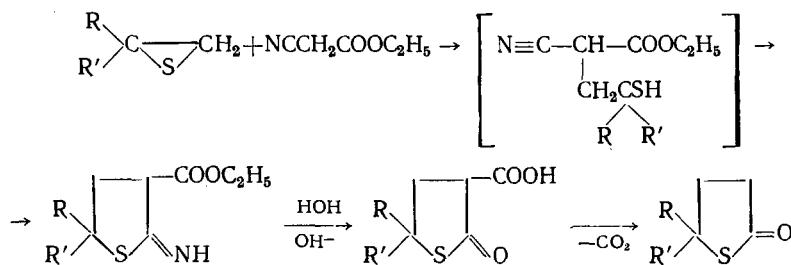


Гомоцистеин в присутствии кислот легко образует α -амино- γ -бутиро-тиолактон^{23,24}:



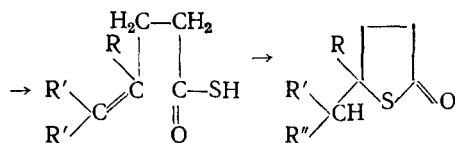
Аналогично получают N-ацилированный гомоцистеинтиолактон, образующийся также при ацилировании гомоцистеинтиолактона²⁵.

Снайдер и Александр²⁸ предложили оригинальный метод получения γ -тиолактонов из тиоокисей и циануксусного эфира:



где $R = R' = H$; $R = H, R' = CH_3$; $R = R' = CH_3$ ²⁹.

Корте и Кристофф⁴ нашли, что γ , δ -ненасыщенные кислоты самопроизвольно циклизуются в γ -тиолактоны: тиолкарбоновые

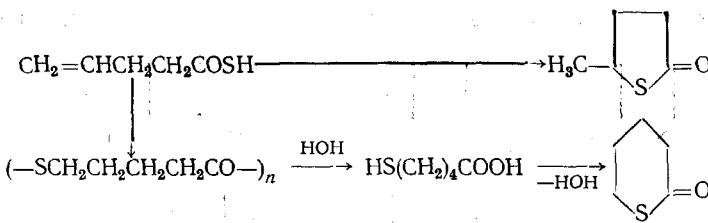


$R = H, R' = R'' = CH_3; R = R' = R'' = CH_3; R = R' = R'' = H.$

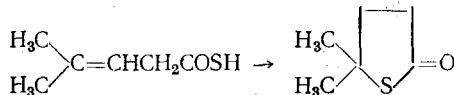
Аналогичная изомеризация непредельных карбоновых кислот осуществляется в более жестких условиях, тогда как обычно лактоны образуются легче, чем тиолактоны. δ -Тиолактоны этим способом не получаются.

Из аллилтиоуксусной кислоты, кроме γ -метил- γ -бутиротиолактона, образуется линейный политиоэфир; гидролиз последнего приводит к δ -меркапто-масляной кислоте, которая лактонизируется в δ -валеротиолактон ⁴:

* Исходный гомоцистеин получают деметилированием метионина при действии иодистоводородной кислоты, дебензилированием S-бензилгомоцистеина натрием в жидким аммиаке²³⁻²⁶ или восстановлением гомоцистина^{23, 27}.



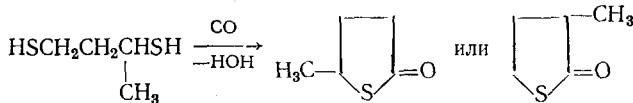
Циклизация β , γ -непредельных тиолкарбоновых кислот изучена лишь на одном примере. При этом, как и в случае γ , δ -непредельных тиолкарбоновых кислот, получен γ -тиолактон ⁴:



Описано получение γ -бутиротиолактона из хлорангидрида γ -хлормасляной кислоты и сернистого натрия с выходом 71% ^{30,31}:

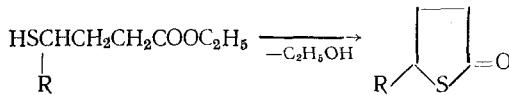


При взаимодействии 1,3-бутандитиола с окисью углерода в присутствии карбоната кобальта образуется α (или γ)-метил- γ -бутиротиолактон с выходом 15% ³²:



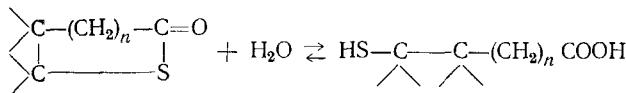
Положение метильной группы не установлено.

Описаны два случая образования γ -тиолактонов при перегонке сложных эфиров γ -меркаптокарбоновых кислот.



где $\text{R}=\text{H}^7$; $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5^{11}$

Из химических свойств γ - и δ -тиолактонов полнее всего изучен гидролиз. При гидролизе γ - и δ -тиолактонов цикл всегда расщепляется по S -ацильной связи и образуются соответствующие меркаптокислоты. Гидролиз γ -тиолактонов обратим, δ -тиолактоны гидролизуются практически нацело.

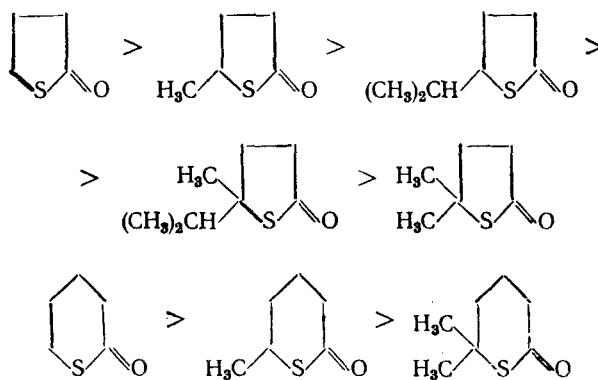


где $n=1, 2$.

Гидролиз γ - и δ -тиолактонов ускоряется кислотами и особенно основаниями ^{5,6,33}.

Расщепление замещенных тиолактонов, в том числе гидролитическое расщепление, происходит труднее, чем в случае незамещенных тиолактонов, то есть стабильность цикла растет с ростом числа заместителей (стр. 1154). Так, Корте

и Кристофф⁴ нашли, что скорость щелочного гидролиза убывает в рядах:

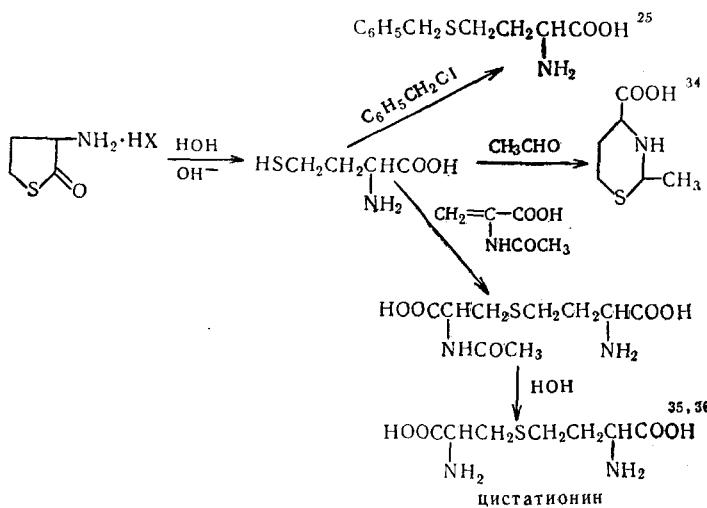


Стивенс и Тарбелл²⁹ нашли, что скорости щелочного гидролиза γ - и δ -тиолактонов и их кислородных аналогов менее чувствительны к изменению в структуре, чем скорость гидролиза сложных эфиров и тиоэфиров с открытой целью. Так, этилацетат гидролизуется в 100 раз быстрее, чем трет.-бутиловый эфир уксусной кислоты. В то же время γ -бутиrolактон гидролизуется лишь в 8 раз быстрее, чем γ , γ -диметил- γ -бутиrolактон. Такое же соотношение скоростей щелочного гидролиза сохраняется для сложных тиоэфиров и тиолактонов.

Авторы объясняют этот факт тем, что циклическая структура обеспечивает относительно фиксированное положение карбонильной группы, поэтому возможность нуклеофильной атаки на карбонильную группу мало изменяется от введения заместителей вблизи реакционного центра; в то же время в сложных эфирах и тиоэфирах введение заместителей создает пространственные препятствия и затрудняет атаку нуклеофильного реагента на карбонильную группу.

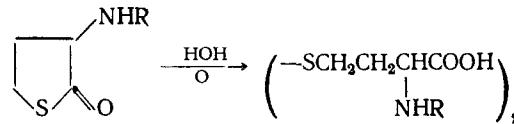
При гидролизе замещенных γ -тиолактонов в ряде случаев не удается выделить соответствующие γ -меркаптокислоты, так как при подкислении они вновь легко циклизуются в тиолактоны^{4, 20, 22, 29}. Так, выделить гомоцистеин при гидролизе гомоцистеинтиолактона практически невозможно.

Легкость щелочного гидролиза гомоцистеинтиолактона позволяет использовать его как источник трудно доступного гомоцистеина:



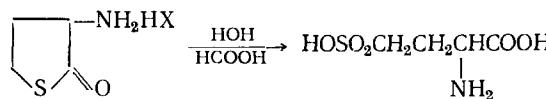
Гомоцистеинтиолактон и его N-ацетильное производное являются активными противолучевыми средствами*, поэтому изучение гидролиза гомоцистеинтиолактона связано с проблемой зависимости протективной активности веществ от их строения^{34, 37-41}.

Гидролиз γ -тиолактонов в присутствии окислителей приводит к дисульфидам γ -меркаптокислот^{28, 42, 43}. Так, щелочной гидролиз гомоцистеинтиолактона в присутствии кислорода воздуха дает гомоцистин²⁵:



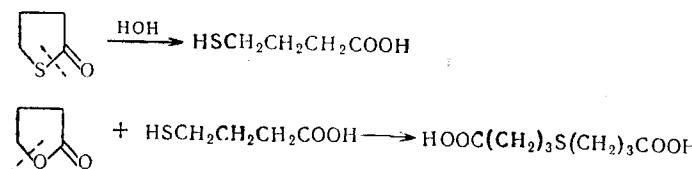
где $\text{R} = \text{H}$ или COCH_3 .

Гидролиз гомоцистеинтиолактона в присутствии соляной и надмуртавиной кислот дает гомоцистеиновую кислоту⁴⁴:

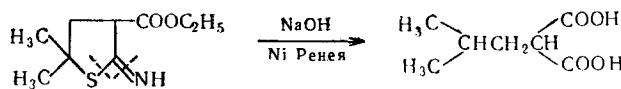


Некоторые реакции γ -тиолактонов и их производных можно понять только допуская в качестве первой стадии реакции гидролитическое раскрытие тиолактонного цикла по S-ацильной связи.

Реппе с сотрудниками^{20, 45, 46} описали реакцию тиолактонов с лактонами в присутствии щелочей. Авторы явно ошибочно объясняют эту реакцию как расщепление тиолактона солью оксикислоты, образующейся при расщеплении лактона щелочью. Очевидно, что щелочью расщепляется тиолактон, и образовавшаяся при этом соль меркаптокислоты расщепляет лактон по O-ацильной связи:

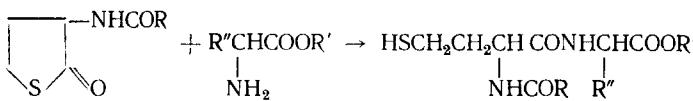


Обессеривание 2-имино-3-карбэтокси-5,5-диметилтиофана никелем Ренея в присутствии щелочи²⁸ привело к изобутилмалоновой кислоте:



Такой результат мог получиться только после предварительного гидролитического раскрытия тиолактонного цикла по S-ацильной связи. В противном случае обессеривание должно было привести к образованию альдегидной группы.

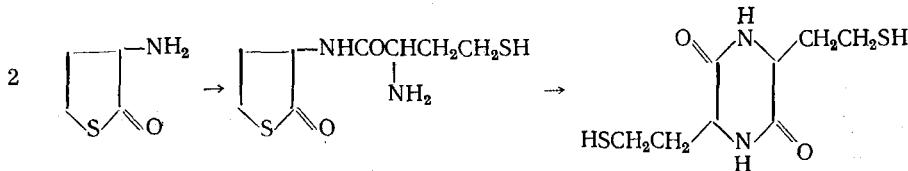
Аминолиз γ -тиолактонов изучен на примере гомоцистеинтиолактона. N-Ацилгомоцистеинтиолактон в мягких условиях расщепляется эфирами α -аминокислот⁴²:



* N-Карбамидогомоцистеинтиолактон не обладает защитными противолучевыми свойствами³⁴.

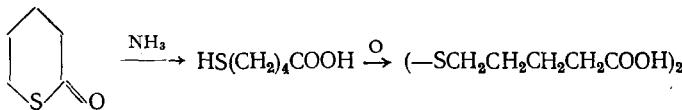
Описан аминолиз N-ацетилгомоцистеинтиолактона глицилглицином и ϵ -аминокапроновой кислотой⁴⁴. Ацилирующая способность N-ацилгомоцистеинтиолактона используется в пептидном синтезе и для введения серы в протеины⁴⁷⁻⁴⁹.

Гомоцистеинтиолактон существует только в виде галоидгидрата или N-ацильного производного. При попытке получения гомоцистеинтиолактона со свободной амино-группой происходит взаимный аминолиз двух молекул гомоцистеинтиолактона с образованием 3,6-ди- β -меркаптоэтил-2,5-дикетопиперазина²⁴:

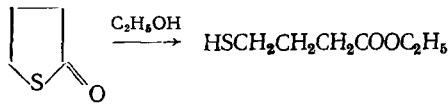


Последний легко окисляется, причем получается полимерный продукт.

Аминолиз δ -тиолактонов описан на единственном примере: при расщеплении δ -валеротиолактона получен амид δ -меркаптовалериановой кислоты, легко окисляющийся в соответствующий дисульфид³³:



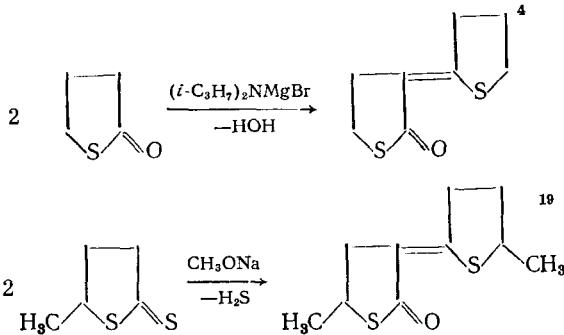
Алкоголиз δ -тиолактонов не изучен. Описано расщепление γ -бутиротиолактона этиловым спиртом в присутствии этилата натрия:



Таким образом, при гидролизе, аминолизе и алкоголизе δ - и γ -тиолактоны расщепляются по S-ацильной связи.

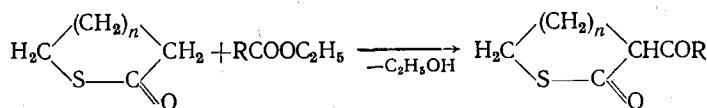
Описанное Юрьевым¹⁸ восстановление γ -бутиротиолактона в тиофан амальгамой цинка в разбавленной соляной кислоте характеризует реакционную способность карбонильной группы.

Подобно γ -лактонам, γ -тиолактоны и γ -дитиолактоны в присутствии щелочных катализаторов вступают в самоконденсацию:



Благодаря наличию активной метиленовой группы, γ - и δ -тиолактоны, подобно их кислородным аналогам, способны вступать в сложноэфирную

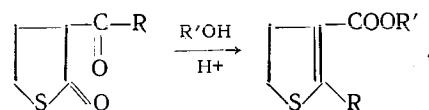
конденсацию в присутствии основных катализаторов:



где $n = 1$ или 2 .

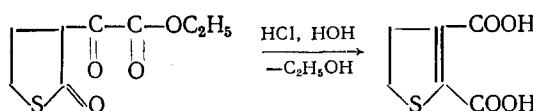
Так как γ - и δ -тиолактоны легко расщепляются щелочными реагентами, применение обычных катализаторов конденсации Кляйзена ($\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$, NaH , Na) дает низкие выходы продуктов конденсации. Лучшим катализатором конденсации Кляйзена с участием γ - и δ -тиолактонов является диизопропиламиномагнийбромид $(i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NMgBr}$ ^{7,9,16}.

Полученные таким образом α -ацил- γ - и δ -тиолактоны в присутствии хлористого водорода претерпевают так называемую ациллактонную перегруппировку^{4,16,17}. Так, α -ацил- γ -тиолактоны в спирте, насыщенном хлористым водородом, на холода с хорошими выходами образуют эфиры дигидротиофенкарбоновой-3 кислоты.

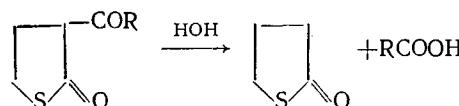


где $R = H$, $R' = \text{CH}_3$; $R = R' = \text{CH}_3$; $R = \text{COOC}_2\text{H}_5$, $R' = \text{C}_2\text{H}_5$.

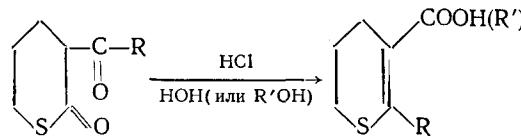
В случае $R = \text{COOC}_2\text{H}_5$ перегруппировка происходит и в присутствии соляной кислоты:



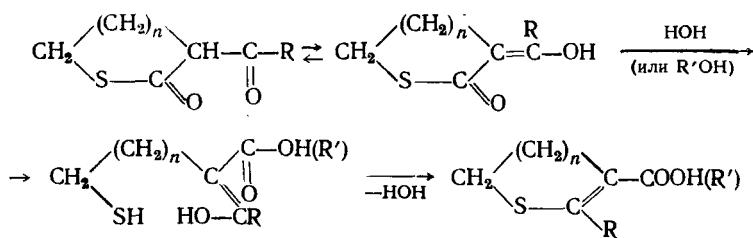
Однако в случае $R = H$ или CH_3 соляная кислота вызывает кислотное расщепление, характерное для β -кетоэфиров:



α -Ацил- δ -тиолактоны перегруппировываются с еще большей легкостью, чем α -ацил- γ -тиолактоны. При этом в присутствии соляной кислоты образуются дигидротиопиранкарбоновые-3 кислоты, а в присутствии спирта, насыщенного хлористым водородом — эфиры этих кислот¹⁶:

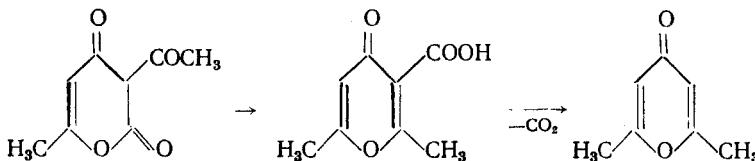


Ациллактонная перегруппировка является удобным методом получения труднодоступных дигидротиофен- и тиопиранкарбоновых кислот. Перегруппировка включает енолизацию α -ацилтиолактона, свойственную β -кетоэфиром, и сольволитическое расщепление цикла тиолактона по S -ацильной связи (гидролиз или алкоголиз) с последующим отщеплением воды^{4,17}:

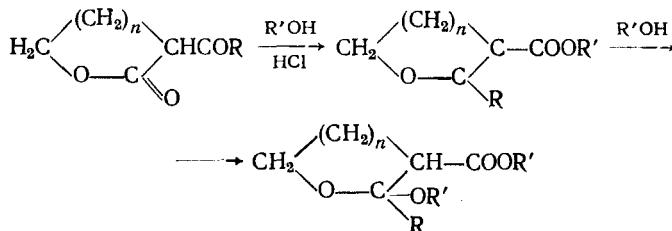


($n = 1, 2$).

Ациллактонная перегруппировка подробно изучена также на γ - и δ -лактонах. Общеизвестным примером перегруппировки δ -лактона является превращение дегидрацетовой кислоты в α , α' -диметил- γ -пиран:



Перегруппировка α -ацил- γ - и δ -лактонов в спирте приводит обычно к насыщенным системам вследствие присоединения спирта по двойной связи:



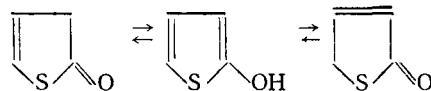
($n = 1, 2$).

В то же время к продуктам ациллактонной перегруппировки тиолактонов спирт не присоединяется не только в условиях перегруппировки, но и в более жестких условиях.

Это различие Корте и сотрудники объясняют тем, что свободная электронная пара атома серы более склонна к сопряжению с π -электронами двойной связи, чем электронная пара атома кислорода.

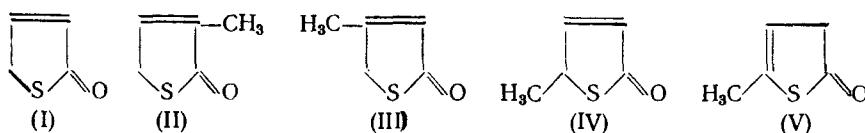
2. Ненасыщенные γ -тиолактоны и γ -тиолактоны, конденсированные с бензольным ядром

Ненасыщенные γ -тиолактоны. Непредельные γ -тиолактоны являются таутомерными формами α -окситиофена:



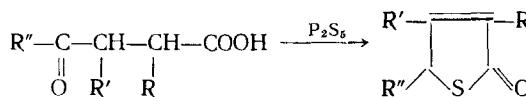
Изучение ИК спектров и спектров ЯМР показало, что α -окситиоферен и его производные в окси-форме практически не существуют⁵⁰. Так, незамещенный α -окситиоферен существует исключительно как тиолактон (I), 3-метил-2-окситиоферен представляет собой почти чистый тиолактон (II), 4-метил-2-окситиоферен существует лишь как ненасыщенный тиолактон с двойной связью также, по-видимому, в положении 3, 4 (III)⁵¹. В случае 5-метил-2-окситиоферена выделены обе тиолактонные формы (IV) и (V) и осуществлено их взаимное превращение. Выделить

α -окситиоfen в окси-форме ни на одном из изученных примеров не удалось.



Только в случае 5-фенил-2-окситиофена спектрально доказано наличие в спиртовом растворе окси-формы⁵². Очевидно, причиной устойчивости окси-формы в этом случае является образование сопряженной системы с участием бензольного ядра и высокая полярность растворителя. Однако в хлороформном растворе 5-фенил-2-окситиофена уже не обнаруживается гидроксильная группа, а обнаруживается карбонильная группа. Вероятно, в случае 5-фенил-2-окситиофена существует тautомерное равновесие, которое в полярных растворителях сдвинуто в сторону окси-формы. Таким образом, 5-фенил-2-окситиоfen является единственным α -окситиоfenом, общепринятое название которого в какой-то степени соответствует его строению. Во всех остальных случаях следует говорить не об α -окситиофенах, а о ненасыщенных γ -тиолактонах. Именно неспособностью « α -окситиофенов» существовать в окси-форме объясняется глубокое различие в свойствах между « α -окситиофенами» и фенолами. В то время как α -метокситиоfen и анизол по своим физическим свойствам столь же схожи, как тиоfen и бензол, « α -окситиоfen» и фенол резко отличаются друг от друга по физическим и химическим свойствам⁵³. В противоположность фенолам, « α -окситиофены» являются веществами трудно доступными и неустойчивыми.

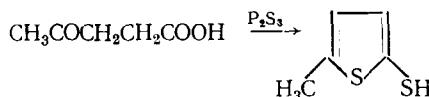
Первые попытки получения производных « α -окситиофена» относятся к 80-м годам прошлого века. Кьюз и Пааль⁵⁴⁻⁵⁷ применили для получения производных « α -окситиофена» метод, аналогичный классическому синтезу тиофена из янтарной кислоты и трехсернистого фосфора. Взаимодействием γ -кетокарбоновых кислот с пятисернистым фосфором при нагревании авторы получили с небольшими выходами замещенные « α -окситиофены»*:

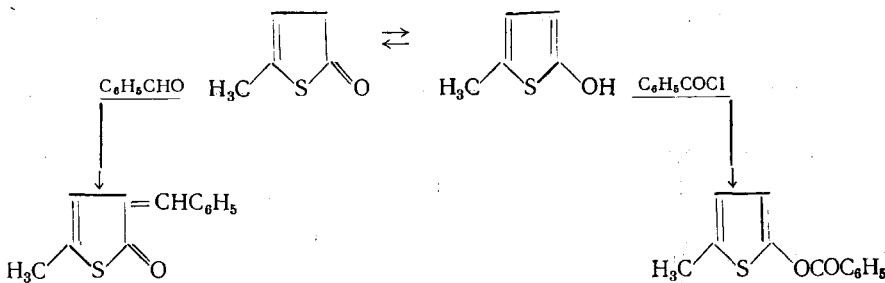


где $\text{R}=\text{R}'=\text{H}$; $\text{R}''=\text{CH}_3$; $\text{R}=\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}''=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{R}''=\text{CH}_3$; $\text{R}=\text{R}''=\text{CH}_3$; $\text{R}'=\text{H}$. Однако более поздние попытки повторить эти синтезы не всегда удавались⁵².

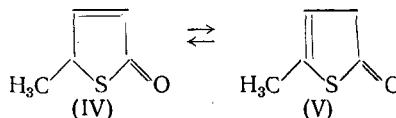
В 1939 г. Штейнкопф и Торманн⁵⁸ при получении «5-метил-2-окситиофена» по методу Кьюза и Пааля внесли в их методику небольшое изменение и получили вещество с иной температурой кипения, чем у «5-метил-2-окситиофена» Кьюза и Пааля. Вещество, полученное Штейнкопфом и Торманном, имело температуру кипения, близкую к температуре кипения ρ -крезола, и давало бензольное производное. Поэтому авторы решили, что ими впервые получен 5-метил-2-окситиоfen. Образование бензилиденового производного при взаимодействии с бензальдегидом авторы объяснили существованием тautомерного равновесия:

* При взаимодействии левулиновой кислоты с трехсернистым фосфором образуется 2-меркапто-5-метилтиоfen, существующий преимущественно в тиольной форме⁵⁰:





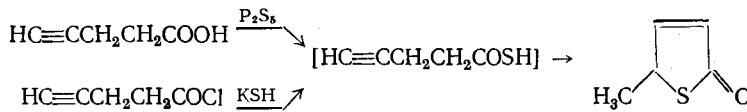
Только в 1960 г. Гроновитцу⁵⁰ удалось повторить опыты Кьюза и Паала и установить строение «5-метил-2-окситиофена» (тиотенола). Гроновитц показал, что «5-метил-2-окситиофен» при обычных условиях представляет собой равновесную смесь двух тиолактонных форм: 85 % IV и 15 % V:



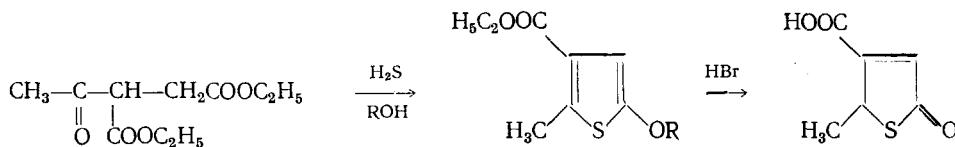
V представляет собой менее устойчивую из этих двух форм *.

Кьюзом и Паалем был получен тиолактон (V), тогда как Штейнкопф и Торманн получили изомерный тиолактон (IV), однако некритическое использование химических реакций для установления строения «5-метил-2-окситиофена» привело их к ошибочному выводу **.

«5-Метил-2-окситиофен» (IV) был получен также изомеризацией бутил-3-тиолкарбоновой кислоты по схеме⁶⁰:

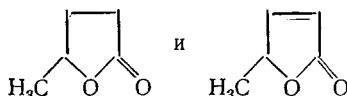


«4-Карбокси-5-метил-2-окситиофен» был получен при действии сероводорода на эфир β -карбетоксилевулиновой кислоты⁶¹:



Рассмотренные выше методы получения замещенных « α -окситиофенов» исходили из соединений с открытой цепью. Были разработаны также мето-

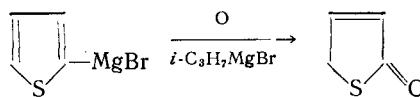
* Кислородный аналог «5-метил-2-окситиофена» также существует в виде двух лактонных форм:



Из них первая (α -ангеликалактон) менее устойчива, чем вторая (β -ангеликалактон).

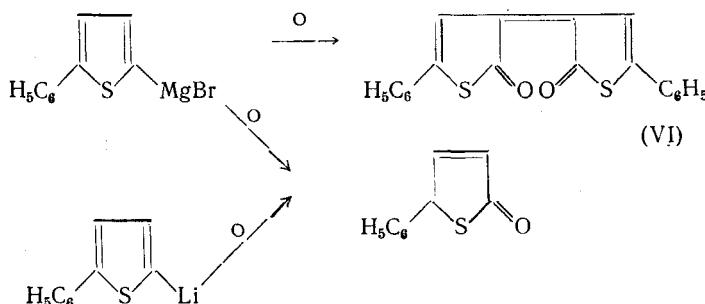
** Демерсман с сотрудниками⁵⁹ утверждают, что «5-метил-2-окситиофен» содержит более 90 % ненасыщенного тиолактона с двойной связью в положении 4,5 (V), при этом вторую тиолактонную форму авторы вообще не рассматривают.

ды внедрения окси-группы в цикл тиофена. Так, в 1950 г. Хурд и Крейц⁵³ впервые получили незамещенный « α -окситиофен» окислением 2-тиенилмагнийбромида кислородом в присутствии более чем эквивалентного количества изопропилмагнийбромида:

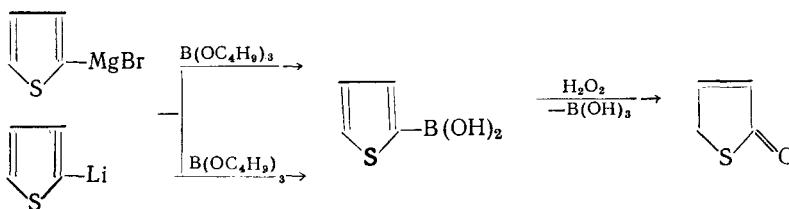


Использование в качестве окислителей перекисей ведет к снижению выхода « α -окситиофена»⁶².

Окислением 5-фенилтиенил-2-магнийбромида и 5-фенилтиенил-2-лития в тех же условиях получен «5-фенил-2-окситиофен» с выходом 30%⁶³. Из 5-фенилтиенил-2-магнийбромида побочно образуется бис-тиолактон (VI):

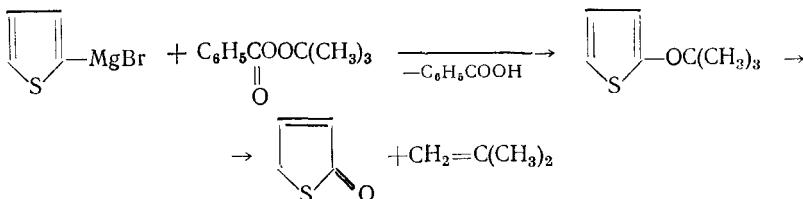


Взаимодействие металлизированного в α -положение тиофена с трибутилборатом при -70° приводит к α -тиенилборной кислоте, окисление которой перекисью водорода представляет собой удобный метод получения « α -окситиофена»⁵¹:



Этим методом, кроме « α -окситиофена», получены с хорошими выходами «5-метил-2-окситиофен» и ранее неизвестные «3-метил-2-окситиофен» и «4-метил-2-окситиофен».

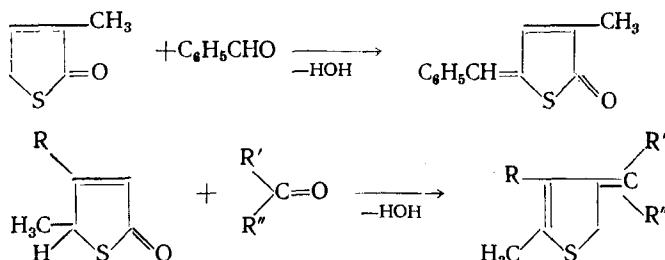
Лучшим методом получения « α -окситиофена» (выход 70%) является пиrolиз α -трет.-бутилокситиофена в присутствии *p*-толуолсульфокислоты⁶³:



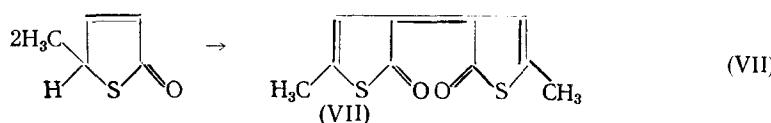
« α -Окситиофены» — крайне неустойчивые соединения. Они легко осмоляются при хранении на воздухе и особенно быстро разлагаются в присутствии щелочей, спиртов и аминов. В то же время кипячение «2-окситиофена» при 219° в токе азота практически не изменяет его⁵³. « α -Окситиофены» вступают в конденсацию с карбонильными соединениями. Так, « α -тиенол» с бензальдегидом дает бензилиденовое производное:



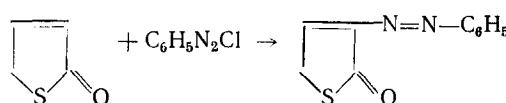
Аналогично реагируют с альдегидами и кетонами замещенные « α -окситиофены»:



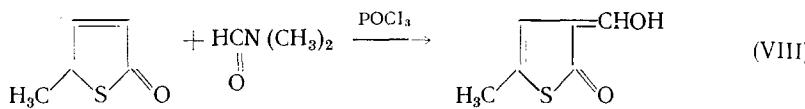
Описано окисление «5-метил-2-окситиофена» хлорным железом в бис-тиолактон (VII)⁵⁸:



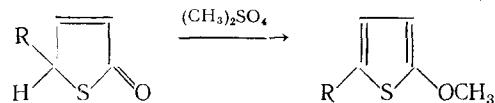
« α -Окситиофен» вступает в реакцию азосочетания⁵³:



«5-Метил-2-окситиофен» реагирует с диметилформамидом в присутствии хлорокиси фосфора с образованием «3-формил-5-метил-2-окситиофена», в последнем альдегидная группа не обнаруживается, что, видимо, говорит в пользу его строения как тиолактона (VIII)⁵⁹:

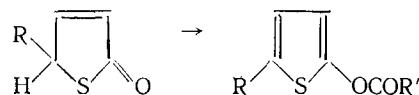


« α -Окситиофены» не удается проалкилировать действием галоидных алкилов или диазометана^{52,53,59}, однако при действии диметилсульфата из « α -окситиофена» и «5-метил-2-окситиофена» получены соответствующие 2-метоксипроизводные^{53,59}



где $R = H$ или CH_3 .

При действии ацилирующих агентов (уксусный ангидрид, хлористый бензоил) « α -окситиофены» дают продукты ацилирования^{52,55,58,60}:



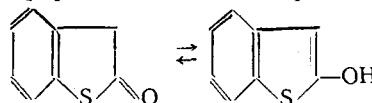
где $R = H, CH_3, C_6H_5$; $R' = CH_3$ или C_6H_5 .

« α -Окситиофены» дают окраску с хлорным железом и растворяются

в щелочах на холода. Из щелочного раствора « α -окситиофены» регенерируются при пропускании CO_2 , однако при этом $\sim 50\%$ вещества теряется, видимо, за счет расщепления цикла.

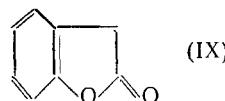
Таким образом, для « α -окситиофенов» известны реакции, соответствующие окси-форме и обеим тиолактонным формам. В то же время, как правило, физические методы исследования не подтверждают предположение о таутомерии « α -окситиофенов». Очевидно, двойственная реакционная способность « α -окситиофенов» объясняется переносом реакционного центра.

γ -Тиолактоны, конденсированные с бензольным ядром. Тиооксиндол является таутомерной формой 2-окситиоафтенена.

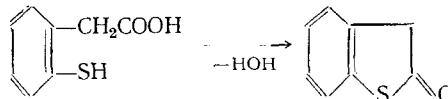


Из-за отсутствия спектральных данных вопрос о строении тиооксиндола до сих пор не вполне ясен. Описаны⁶⁴ две кристаллические формы тиооксиндола с т. пл. 33—34 и 44—45°*. Сведения о взаимных переходах этих форм очень противоречивы. Известно, однако, что внесением кристаллов в расплавленный тиооксиндол можно получить тиооксиндол с желаемой температурой плавления⁶⁵. Поэтому предположение⁶⁶, что одна из форм представляет собой α -окситиоафтен, а другая — тиооксиндол, кажется мало основательным.

Вероятнее всего, две формы тиооксиндола представляют собой различные кристаллические модификации. Известно, что кислородный аналог тиооксиндола изокумаранон (IX) существует в двух кристаллических модификациях.

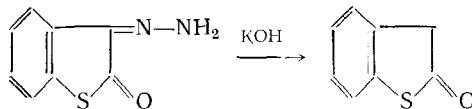


Незамещенный тиооксиндол получил впервые Маршалл⁶⁷ при дегидратации α -меркаптофенилуксусной кислоты.

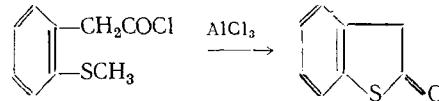


Лактонизация осуществляется при нагревании или при действии водотнимающих средств⁶⁷ **.

Тиооксиндол образуется также при превращении β -гидразона тионафтенхинона по Кижнеру^{64,65}:



Компа⁶⁸ получил тиооксиндол из хлорангидрида α -метилтиофенилуксусной кислоты при нагревании последнего с хлористым алюминием в ксиоле

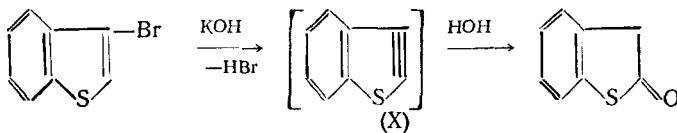


Этот же автор^{68,69} описал образование тиооксиндола при взаимодействии 3-бромтиоафтена с едким кали в спирте при $\sim 200^\circ$ и давлении 50 а.т.

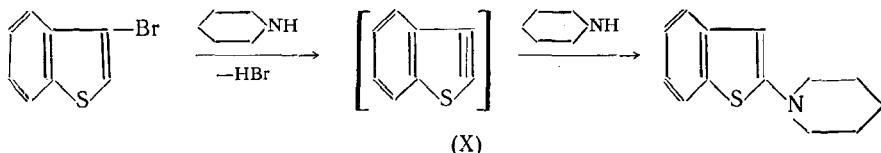
* 6-Этокситиооксиндол также известен в виде двух форм с т. пл. 39—40 и 47—48°⁶⁵.

** α -Оксифенилуксусная кислота из-за легкой лактонизации не существует в свободном виде⁶⁷.

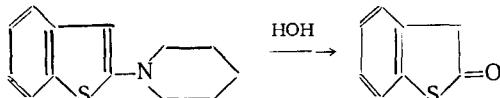
Реакция осуществляется через промежуточное образование соответствующего «бензина» (X) ⁷⁰:



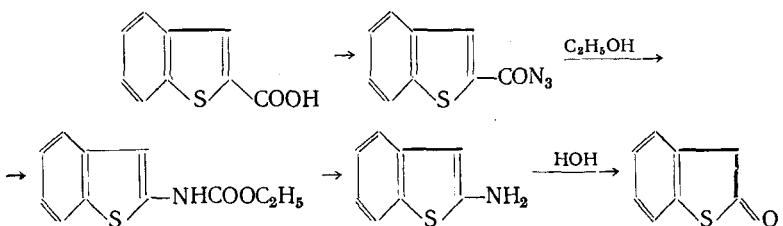
С образованием этого же промежуточного продукта (X) реагирует 3-бромотионафтен с пиперидином ⁷⁰:



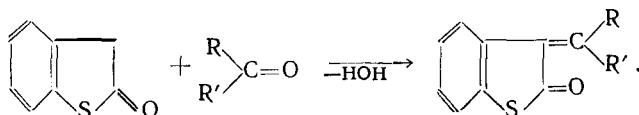
При гидролизе образующегося 2-пиперидинотиоанфтенена получается тиоксиндол ⁷¹:



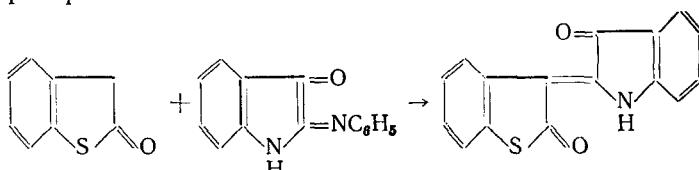
Тиоксиндол получен также из тионафтенкарбоновой-2 кислоты реакцией Курциуса с последующим гидролизом образовавшегося амина ⁷²:



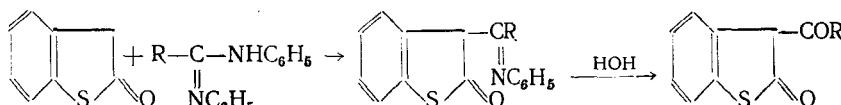
Многочисленные реакции тиоксиндола характеризуют подвижность атома водорода в положении 3 ^{73, 74}. Тиоксиндол легко реагирует с карбонильными соединениями ^{64, 67, 75}:



Еще легче тиоксиндол конденсируется с анилами карбонильных соединений ^{67, 76, 78}, например:

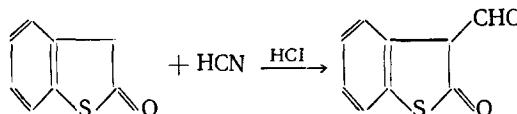


N, N'-Дифениламины ацилируют тиоксиндол в положение 3 ⁶⁵:

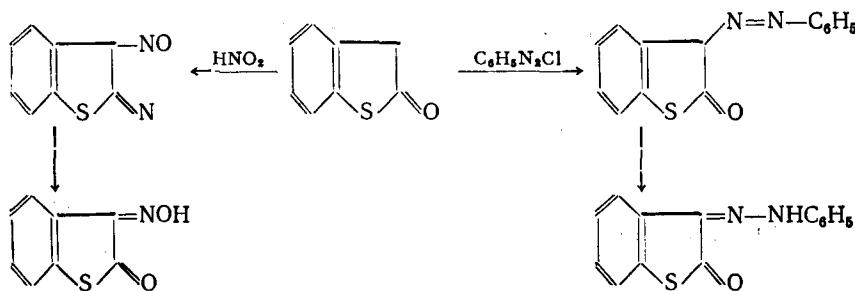


где R=H, CH₃.

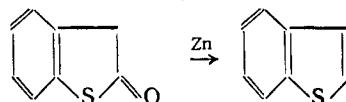
3-Формилтиооксиндол получен формилированием тиооксиндола по Гаттерману — Коху⁶⁵.



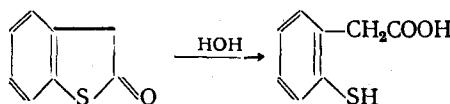
Описано нитрование тиооксиндола и азосочетание с хлористым фенилдиазонием⁶⁴:



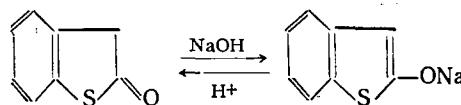
Восстановление тиооксиндола цинковой пылью приводит к тионафтену⁶⁴:



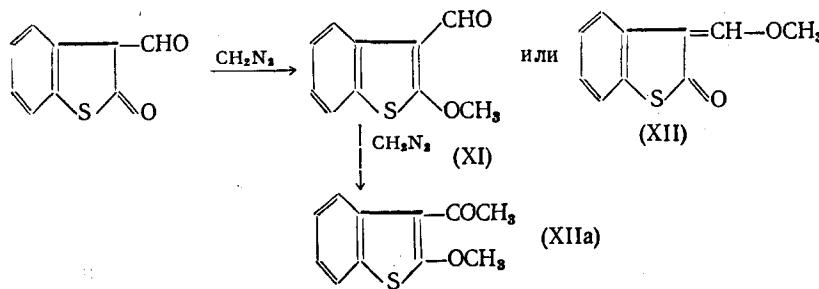
Щелочной гидролиз тиооксиндола при нагревании дает *o*-меркаптофенилуксусную кислоту^{67, 68, 71}:



тогда как при растворении в холодной щелочи при последующем подкислении регенерируется тиооксиндол⁶⁴:

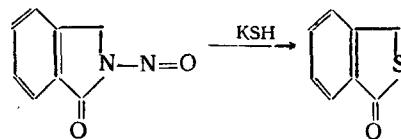


3-Формилтиооксиндол не удалось алкилировать иодистым метилом и диметилсульфатом. Действие диазометана привело к продукту, имеющему строение (XI) или (XII). Побочно образуется продукт бисметилирования, которому приписано строение (XII a)⁶⁵:

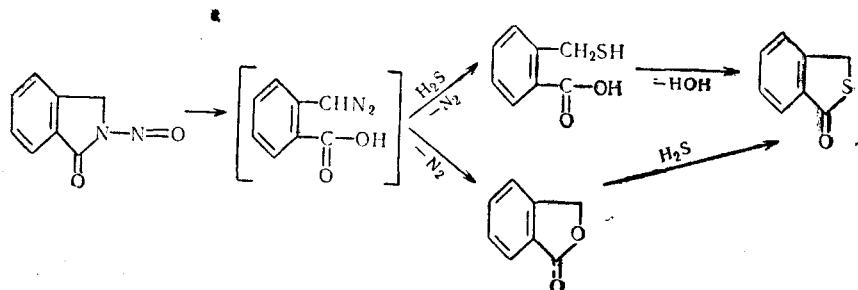


2-Тиофталид. Изомерный тиооксингидолу γ -тиолактон, конденсированный с бензольным ядром, из-за отсутствия атома водорода в α -положении к карбонильной группе не проявляет двойственной реакционной способности. Он представляет собой обычный тиолактон, известный в литературе под названием 2-тиофталида, и является первым описанным γ -тиолактоном.

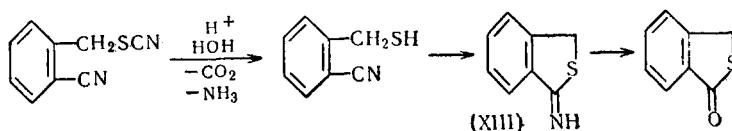
2-Тиофталид впервые получил Гребе⁷⁷ при обработке N-нитрозофталимицина гидросульфидом калия или натрия:



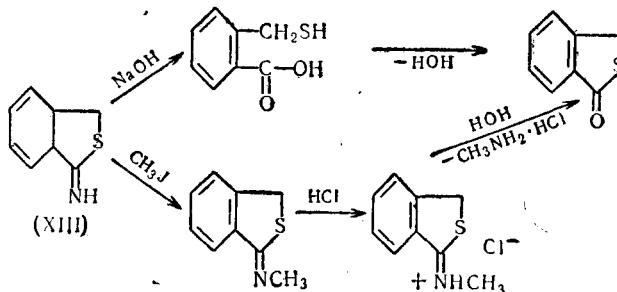
Можно предположить, что реакция идет с промежуточным образованием диазосоединения:



Дэй и Габриэль⁷⁸ получили 2-тиофталид при действии концентрированной соляной кислоты на нитрил *o*-роданометилбензойной кислоты; при этом промежуточно образуется 1-имино-2-тиофталид (XIII):

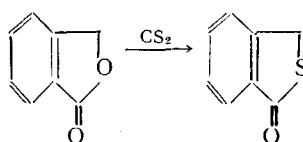


Эти же авторы⁷⁸ получили 2-тиофталид из 1-имино-2-тиофталида (XIII) другими путями:

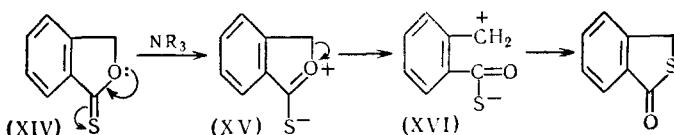


В патенте¹⁵ описан синтез 2-тиофталида нагреванием фталида, с производными тиоугольной кислоты [CS₂, HSCN, CS(NH₂)₂ и др.].

в щелочной среде:



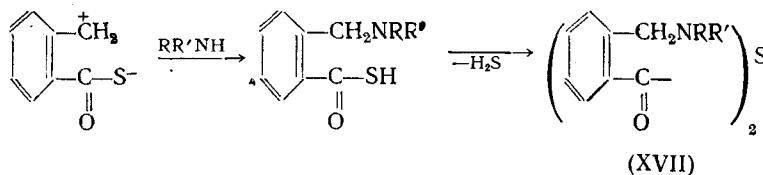
Прэй с сотрудниками^{79, 80} получили 2-тиофталид с высоким выходом при перегруппировке 1-тиофталида (XIV) в присутствии аминов. Авторы предлагают следующий механизм перегруппировки:



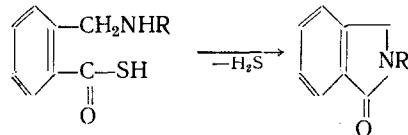
Амин благодаря наличию свободной пары электронов усиливает поляризацию 1-тиофталида и способствует стабилизации биполярного иона (XV), который термически раскрывается с образованием бетаиновой структуры (XVI); последняя стабилизируется с образованием 2-тиофталида.

Стадия термического образования бетаина (XVI) подтверждена измерением электропроводности 1-тиофталида в пиридине. При температурах ниже 100° электропроводность раствора не изменялась и был выделен исходный 1-тиофталид. При 100° наблюдалось повышение электропроводности, после чего из раствора был выделен 2-тиофталид.

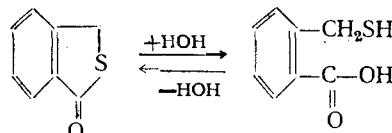
В случае использования вторичных аминов бетаин (XVI) может стабилизироваться присоединением амина, образовавшаяся при этом тиоловая кислота дает диацилсульфид (XVII):



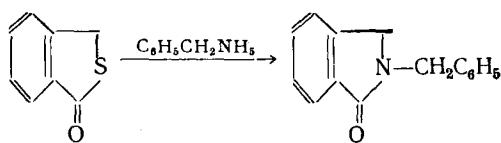
Последний в ряде случаев выделен как побочный продукт. При использовании первичного амина или аммиака, помимо диацилсульфида, выделяют N-замещенный фталимидин, продукт внутримолекулярного ацилирования амино-группы тиоловой кислотой:



Свойства 2-тиофталида изучены очень мало. Щелочной гидролиз его приводит к γ -меркаптокислоте⁷⁷, которая при нагревании вновь дает 2-тиофталид:

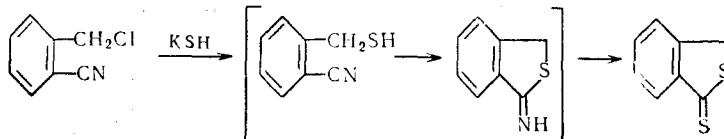


Нагреванием 2-тиофталида с бензиламином под давлением получен N-бензилфталимидин⁷⁸:

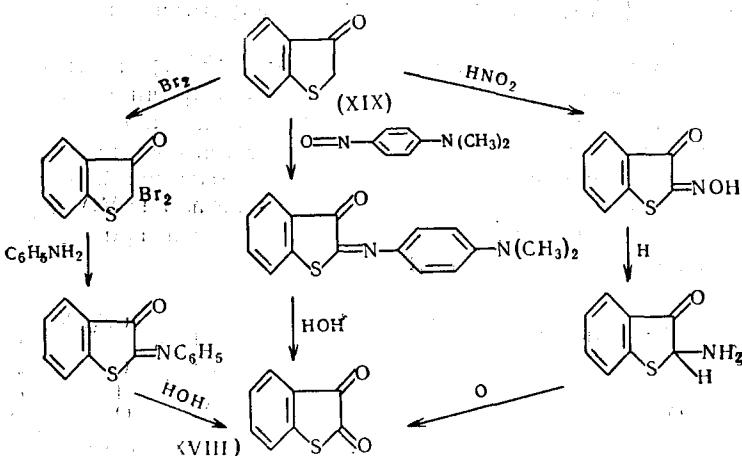


Механизм реакции не изучен.

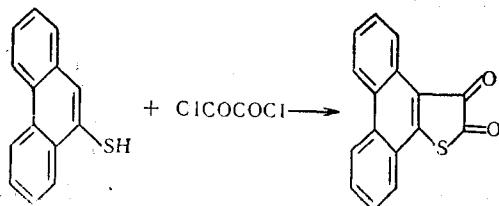
При попытке получить 2-тиофталид из *o*-цианбензилхлорида и гидросульфида калия Габриэль и Лейпольд⁸¹ получили 1,2-дитиофталид:



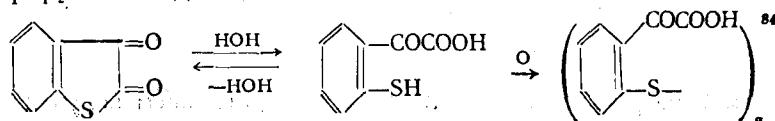
Тионафтенхинон (XVIII) представляет собой *α*-кето- γ -бутироциклический лактон, конденсированный с бензольным ядром. Обычно тионафтенхинон и его производные получают непрямым окислением тиониндоксила (XIX)⁸²:

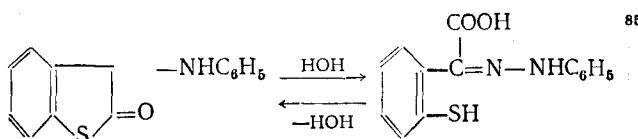


Описано получение производных тионафтенхинона из оксалилхлорида и производных тиофенола⁸³, например:

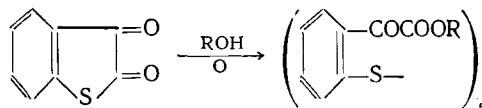


Гидролиз тионафтенхинона и его производных идет с ращеплением цикла по S-ацильной связи. Образующиеся при этом γ -меркаптокислоты легко окисляются в соответствующие дисульфиды, а при нагревании регенерируют исходный тиолактон:



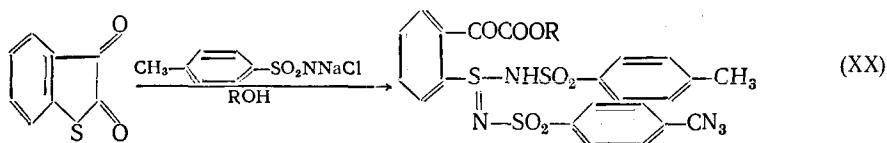


Алкоголиз тиоафтенхинона, как и гидролиз, идет с расщеплением цикла по S-ацильной связи. Так, при нагревании тиоафтенхинонов, содержащих в ядре различные заместители, со спиртами в присутствии хлорамина-Т получены дисульфины соответствующих меркаптоэфиров⁸⁶:

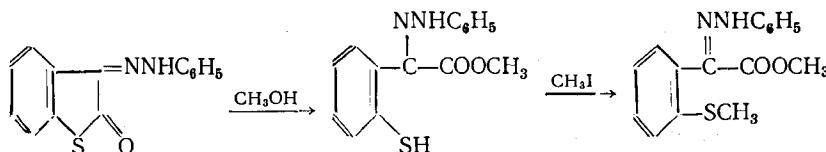


где R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇.

При этом побочно образуется продукт более глубокого окисления (XX):

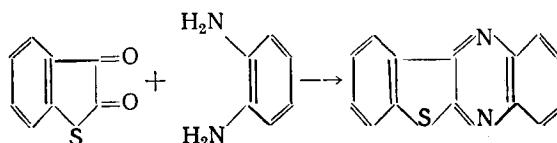


β-Фенилгидразон тиоафтенхинона в присутствии метилата натрия также расщепляется метанолом по S-ацильной связи, после обработки иодистым метилом выделен фенилгидразон метилового эфира o-метилтиофенилглиоксиловой кислоты⁸⁵:

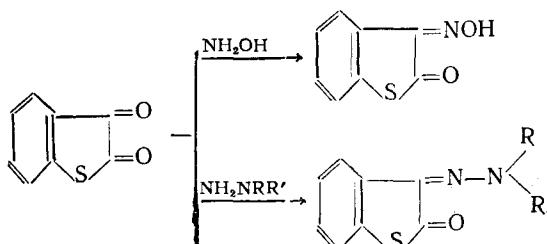


Аминолиз тиоафтенхинона не изучен.

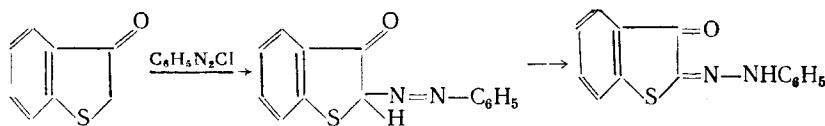
o-Фенилендиамин не расщепляет тиолактонный цикл, а образует хиноксантиловое производное тиоафтенхинона⁸²:



Обычные реагенты на карбонильную группу дают производные только по β-карбонильной группе тиоафтенхинона:



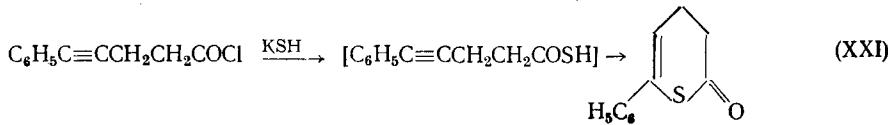
Соответствующие производные по α-карбонильной группе можно получить лишь обходными путями из тионидоксила⁸⁵ (ср. стр. 1172), например:



Тиоафтенхинон легко реагирует с соединениями, содержащими активную метиленовую группу^{65,87,88}. При этом в реакцию вступает α - или β -карбонильная группа тиоафтенхиона^{89,90}.

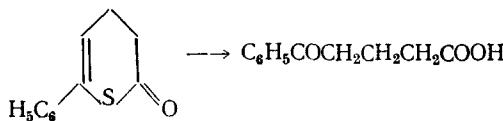
3. Ненасыщенные δ -тиолактоны и δ -тиолактоны, конденсированные с бензольным ядром

Ненасыщенные δ -тиолактоны. δ -Фенил- δ -валеротиолактон (XXI) с двойной связью в γ , δ -положении получен при взаимодействии хлорангидрида 4-фенилбутин-3-карбоновой кислоты с гидросульфидом калия. Очевидно, промежуточно образуется 4-фенилбутин-3-тиолкарбоновая кислота⁶⁰:

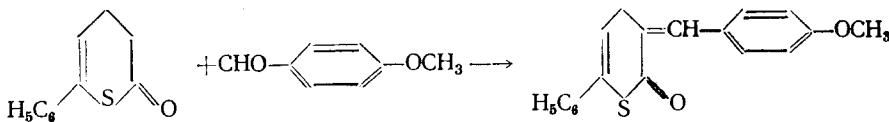


Интересно, что в этих же условиях из хлорангидрида незамещенной бутин-3-карбоновой кислоты образуется ненасыщенный γ -тиолактон⁶⁰ (см. стр. 1165).

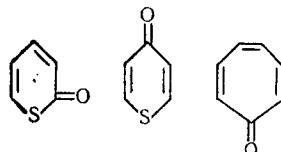
Строение δ -фенил- δ -валеротиолактона (XXI) подтверждено гидролизом его 50%-ной серной кислотой в γ -бензоилмаслянную кислоту.



Описана конденсация δ -фенил- δ -валеротиолактона (XXI) с аниловым альдегидом



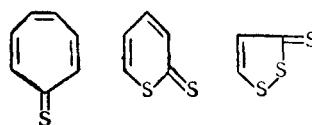
С введением второй двойной связи в цикл непредельного δ -тиолактона его тиолактонные свойства отступают на второй план. На первый план выступают свойства, вызванные сопряжением свободной электронной пары серы с π -электронами двойных связей. Так, α -тиопирон по физическим и химическим свойствам напоминает изомерный ему γ -тиопирон:



Распределение электронов в α - и γ -тиопиронах соответствует электронному распределению в тропоне. Эти три изоэлектронных соединения должны иметь сходные физические свойства, что обычно наблюдается при замене группы $-\text{CH}=\text{CH}-$ на $-\text{S}-$.

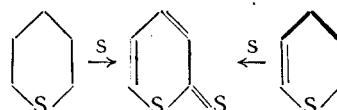
Квантово-механические расчеты и изучение химических свойств α -тиопирона подтвердили, что он является псевдотропоном. Сказанное

относится и к α -дитиопирону, который должен занимать промежуточное положение между гипотетическим троптионом и «тритионом», обладающим ароматическим характером.

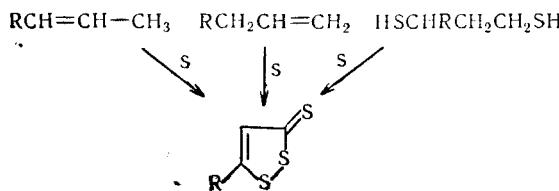


Изучение α -тио- и α -дитиопиронов начато недавно Р. Майером и сотрудниками. Имеющиеся сведения позволяют сделать вывод об ароматическом характере этих соединений.

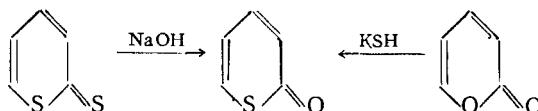
α -Дитиопирон получен при взаимодействии тиациклогексана или тиациклогексена с серой при высокой температуре ($\sim 200^\circ$)⁹¹⁻⁹³:



Этот метод напоминает методы получения «тритионов» при взаимодействии некоторых олефинов и меркаптанов с серой в жестких условиях^{94, 95}:

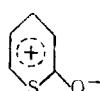


α -Дитиопирон получен также из α -пирона последовательным действием пятисернистого фосфора с гидросульфида калия⁹³. Обработка α -дитиопирона щелочью приводит к α -тиопирону⁹³, полученному также при взаимодействии α -пирона с гидросульфидом калия⁹⁶:



Об ароматическом характере α -тио- и α -дитиопиронов свидетельствует прежде всего их необычайная термическая устойчивость. При бромировании α -тиопирона идет замещение, а не присоединение⁹².

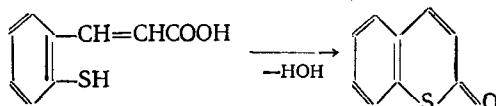
α -Тиопирон растворим в воде, что свидетельствует о полярном характере этого соединения. Его физические и химические свойства как псевдотропона лучше выражаются формулой:



Однако окислить α -тиопирон в соответствующий псевдопрополон не удается, так как действие окислителей направляется прежде всего на двух-

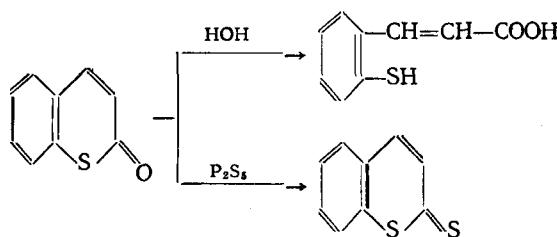
валентную серу. С образованием сульфона свободная электронная пара атома серы выходит из сопряжения, благодаря чему соединение теряет ароматический характер⁹⁷.

Ненасыщенные δ -тиолактоны, конденсированные с бензольным ядром, не обладают ароматическим характером. Один из таких тиолактонов — тиокумарин — образуется при лактонизации α -меркаптокоричной кислоты⁹⁸:

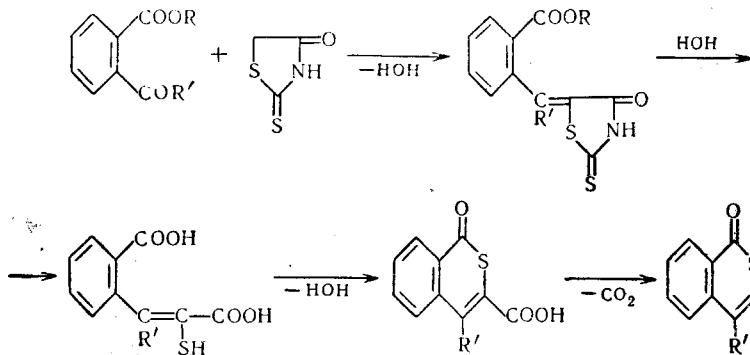


Цис-кислота лактонизируется самопроизвольно, для лактонизации транс-кислоты необходимо ее нагревание с водоотнимающими средствами. Описано получение тиокумарина из кумарина при нагревании с различными производными тиоугольной кислоты $[\text{CS}_2, \text{CS}(\text{NH}_2)_2$ и др.]¹⁵.

Щелочной гидролиз тиокумарина приводит к *цис*-*о*-меркаптокоричной кислоте⁹⁸, а взаимодействие с пятисернистым фосфором — к дитиокумарину⁹⁹:

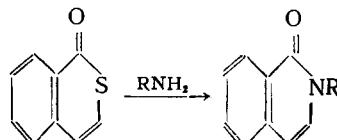


Изомерный тиокумарину δ -тиолактон (1,2-дигидро-1-кето-2-тианафталин) образуется при щелочном гидролизе продуктов конденсации α -ацилбензойной кислоты или ее эфиров с роданином^{100, 101} по схеме:



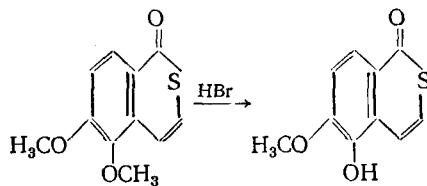
где $R'' = H, CH_3$.

Аммиак и первичные амины реагируют с 1,2-дигидро-1-кето-2-тионафталином, причем образуются соответствующие производные изохинолина¹⁰¹:

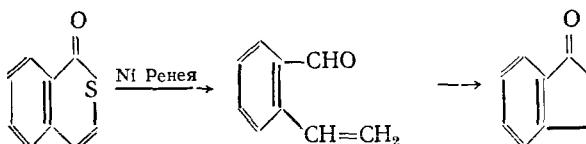


где $R = H$, алкил. Механизм этой реакции не изучен.

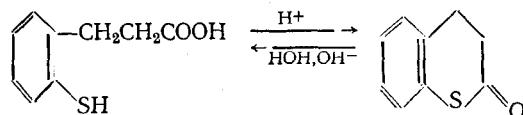
5,6-Диметокси-1,2-дигидро-1-кето-2-тианафталин растворяется в щелочи при нагревании, однако продукт гидролиза не исследован. Кипящая бромистоводородная кислота не затрагивает цикла и приводит лишь к деметилированию 5-метокси-группы¹⁰¹:



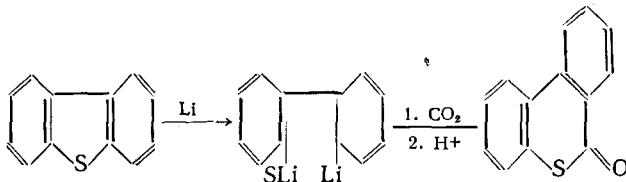
Десульфирование 1,2-дигидро-1-кето-2-тианафталина никелем Ренея приводит к инданону-1 с промежуточным образованием *o*-формилстирола¹⁰², изомеризация которого в инданон-1 известна:



Насыщенные δ -тиолактоны, конденсированные с бензольными ядрами. Лактонизацией *o*-меркаптогидрокоричной кислоты получен дигидротиокумарин, щелочной гидролиз которого приводит к исходной кислоте⁹⁸:



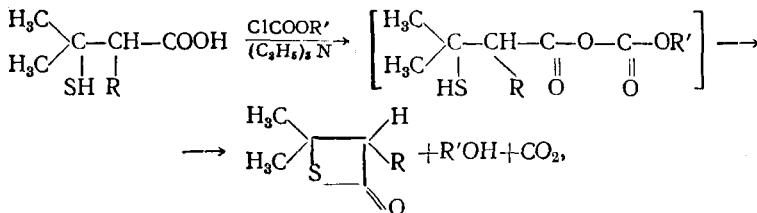
δ -Тиолактон, конденсированный с двумя бензольными ядрами, 3,4-бензотиокумарин, получен при расщеплении дibenзтиофена литием с последующим карбоксилированием¹⁰³:



В этих же условиях из дibenзофурана образуется 3,4-бензокумарин.

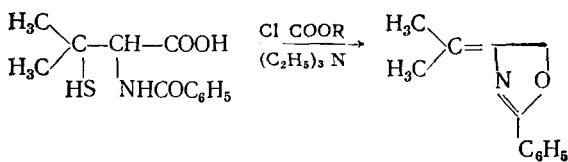
4. β -Тиолактоны

β -Тиолактоны изучены в меньшей степени, чем γ - и δ -тиолактоны. Попытки получения четырехчленных тиолактонов были предприняты в 1948 г. Зюсом¹⁰⁴, однако первые представители класса β -тиолактонов получены Кнуянцем и сотрудниками в 1955 г.^{105,106} ангидратизацией β -меркаптокислот хлоругольным эфиrom в присутствии триэтиламина:



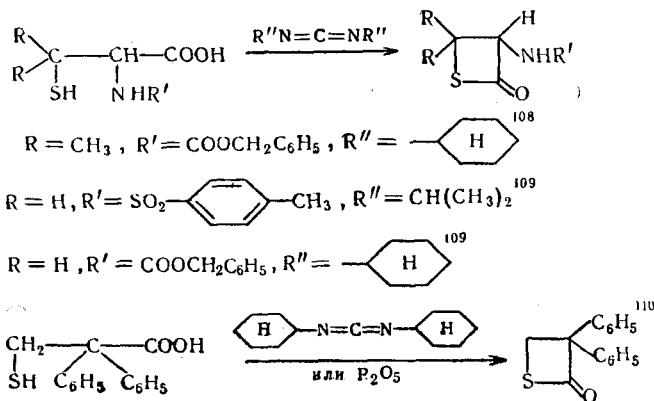
где R = H, NHCOCH₃, NHCOCH₂C₆H₅, NHCOCH₂NHCOCH₂C₆H₅.

Ангидратизация N-бензоил-3,β-диметилцистеина привела к ненасыщенному оксазолону:



В случае же других α -ациламино- β -меркаптокислот не наблюдалось даже побочного образования оксазолона, и единственными продуктами реакции были приведенные выше β -тиолактоны. Таким образом, ангидратизация N -ацил- β,β -диметилицистеина при действии хлоругольного эфира, как правило, приводит не к образованию пятичленного цикла оксазолона, а к образованию четырехчленного цикла β -тиолактона^{106, 107}.

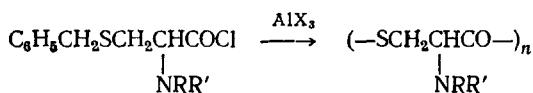
В качестве водоотнимающих средств при получении β -тиолактонов из β -меркаптокислот можно также использовать карбодиимииды и фосфорный ангидрид:



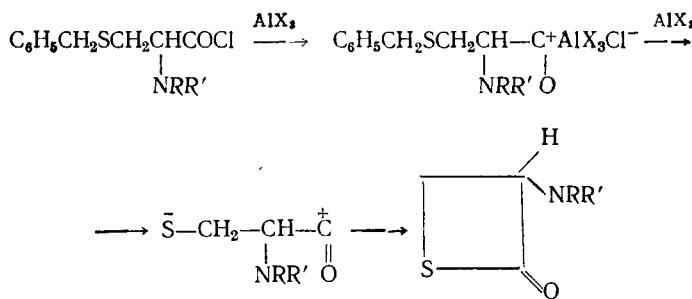
Надо отметить, что ангидратизация β -оксикислот, как правило, не ведет к β -лактонам.

Флеш с сотрудниками^{47, 111} получили α -ациламино- β -пропиотиолактоны из хлорангидридов N-ацил-S-бензилцистеина при действии хлористого или бромистого алюминия.

Этот метод аналогичен способу получения тиооксиндола из хлорангидрида α -метилтиофенилуксусной кислоты (стр. 1167), применение его ограничено β -тиолактонами, не содержащими заместителей, чувствительных к действию галоидного алюминия и выделяющегося при реакции хлористого водорода. При получении β -тиолактонов по методу Флеша требуется 2 моля галоидного алюминия на 1 моль исходного хлорангидрида. Действие 1 моля AlX_3 на хлорангидрид N -ацил- S -бензилцистеина приводит к образованию линейного политиоэфира:

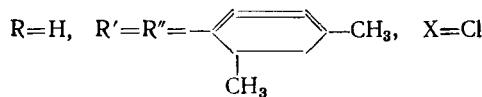
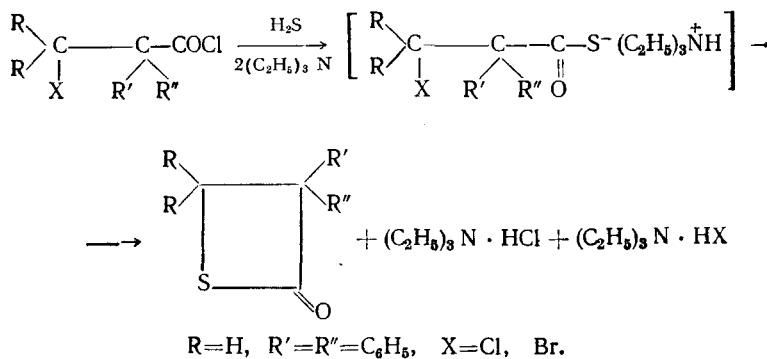


Различное поведение хлорангидрида N-ацил-S-бензилцистеина в присутствии одного и двух молей AlX_3 Ингольд объясняет следующим механизмом реакции (см. 47):

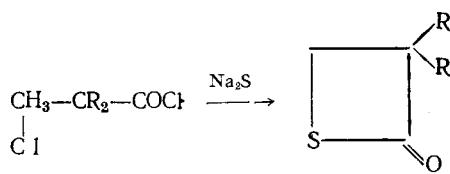


Первый моль AlX_3 ионизирует ковалентную Cl -ацильную связь. Образовавшийся катион из-за пространственных препятствий не способен к внутримолекулярному дебензилированию, но может дебензилировать другой такой же катион или молекулу — в результате образуется политиоэфир. Второй моль AlX_3 дебензилирует катион ацилия. В образовавшейся бетаиновой структуре реакционные центры с противоположными зарядами легко сближаются, и в результате образуется четырехчленный цикл β -тиолактона.

Наиболее простой и удобный метод получения β -тиолактонов состоит во взаимодействии хлорангидридов β -галоидкарбоновых кислот с сероводородом в присутствии триэтиламина¹¹⁰ или с сульфидами металлов^{30, 31, 110}:

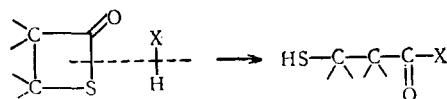


$\text{R}=\text{H}, \text{ R}'=\text{CH}_3, \text{ R}''=\text{SC}_2\text{H}_5, \text{ X}=\text{Cl}$
 $\text{R}=\text{H}, \text{ R}'=\text{CH}_3, \text{ R}''=\text{SCH}_3, \text{ X}=\text{Cl}$
 $\text{R}=\text{R}'=\text{H}, \text{ R}''=\text{CH}_3, \text{ X}=\text{Br}$
 $\text{R}=\text{H}, \text{ R}'=\text{CH}_3, \text{ R}''=\text{X}=\text{Cl}$
 $\text{R}=\text{H}, \text{ R}'=\text{CH}_3, \text{ R}''=\text{X}=\text{Br}$
 $\text{R}=\text{CH}_3, \text{ R}'=\text{R}''=\text{H}, \text{ X}=\text{Br}$



Выходы β -тиолактонов связаны с их устойчивостью, которая зависит от характера заместителей. Как и в случае γ - и δ -тиолактонов, стабильность β -тиолактонного цикла растет с ростом числа заместителей.

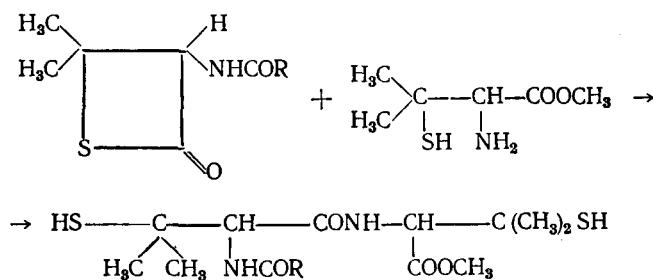
β -Тиолактоны легко реагируют с различными нуклеофильными реагентами, причем β -тиолактонный цикл всегда раскрывается по S-ацильной связи:



где $X = OH, OR, NRR'$.

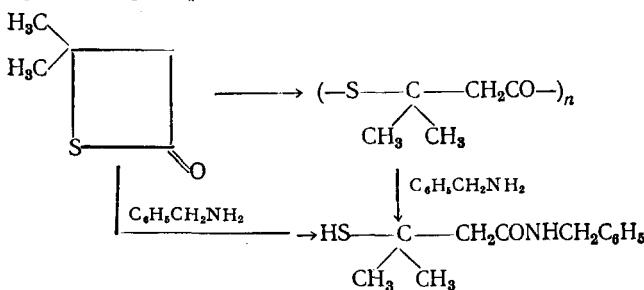
Гидролиз β -тиолактонов в присутствии кислот и щелочей приводит к β -меркаптокислотам, алкоголиз в присутствии кислот или алкоголятов приводит к эфирам β -меркаптокислот, аммиак¹¹², а также ароматические^{105, 106, 113} и алифатические амины^{105, 112, 113} расщепляют β -тиолактоны с образованием амидов β -меркаптокислот.

Расщепление α -ациламино- β -тиолактонов α -аминокислотами¹¹³, их солями^{105, 112} и эфирами¹¹⁴ может быть использовано для синтеза пептидов, например:

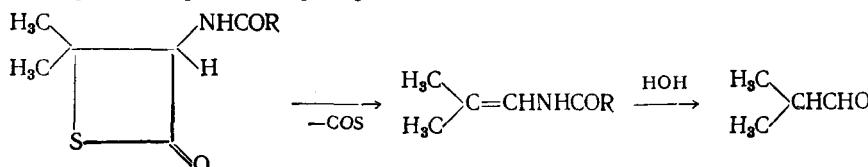


Пептидный синтез с использованием β -тиолактонов впервые осуществили Кнунянц и сотрудники¹¹⁴, позднее этот метод использовали Шихан¹¹⁸ и Флеш^{109, 111}, и другие авторы распространяли на γ -тиолактоны (стр. 1160).

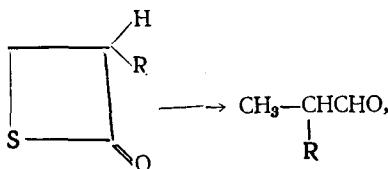
β -Тиолактоны легко полимеризуются^{105, 111, 113}, образующиеся при этом политиоэфиры являются ацилирующими агентами^{111, 115}, подобно циклическим мономерам, например:



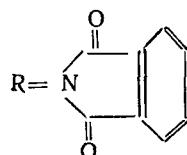
Кроме реакций β -тиолактонов с нуклеофильными реагентами и полимеризации описан пиролиз α -фенацетуриламино- β , β -диметил- β -пропиотиолактона с выбросом сероокиси углерода¹⁰⁶:



где $R = \text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, а также восстановительное обессеривание α -фталимино- β -пропиотиолактона никелем Ренея⁴⁷:



где



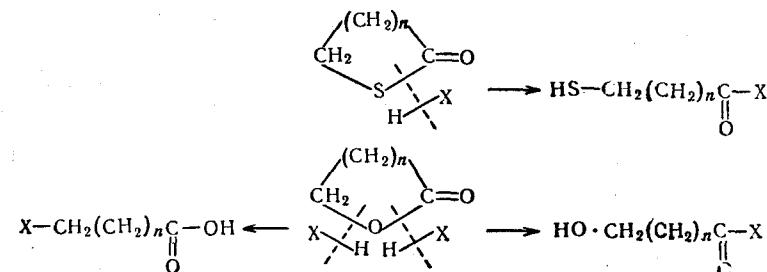
Действие HBr в уксусной кислоте на α -карбобензилоксиамино- β , β -диметил- β -пропиотиолактон не привело к раскрытию цикла. В этих условиях Шихан¹⁰⁸ получил бромгидрат α -амино- β , β -диметил- β -пропиотиолактона.

β -Тиолактоны образуются легче и расщепляются труднее, чем их кислородные аналоги — β -лактоны. Этим β -тиолактоны отличаются от γ - и δ -тиолактонов, которые образуются труднее, а расщепляются легче, чем γ - и δ -лактоны. Сложные эфиры тиоловых кислот также менее доступны и более реакционноспособны, чем их кислородные аналоги — сложные эфиры карбоновых кислот. Таким образом, из соединений с группировкой $-\text{C}-\text{S}-$

только β -тиолактоны оказываются устойчивее, чем их кислородные аналоги с группировкой $-\text{C}-\text{O}-$. По-видимому, это связано с тем, что цикл

β -тиолактона менее напряжен, чем цикл β -лактона, так как валентный угол серы весьма близок к прямому*. В случае же γ - и δ -тиолактонов и эфиров тиоловых кислот решающим фактором является меньшая прочность $\text{C}-\text{S}$ -связи по сравнению с $\text{C}-\text{O}$ -связью.

Тиолактоны с различным размером цикла отличаются от соответствующих лактонов не только прочностью цикла, но и характером реакционной способности. β -, γ - и δ -тиолактоны расщепляются нуклеофильными реагентами только по S-ацильной связи, в то время как их кислородные аналоги теми же реагентами расщепляются по O-ацильной или O-алкильной связи.



где $n = 1, 2, 3$.

Таким образом, тиолактоны являются только ацилирующими агентами в отличие от лактонов, которые могут быть как ацилирующими, так и алкилирующими агентами. Эфиры тиоловых кислот также являются более активными ацилирующими агентами, чем сложные эфиры.

* Флеш¹¹¹ спектральными данными подтвердил явление понижения напряженности четырехчленного цикла в β -тиолактонах по сравнению с β -лактонами.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Heilingötter, Kosmetik — Parfum — Drogen — Runndschau, **1955**, 25; C. A., **49**, 15181 (1955).
2. R. M. Evans, L. N. Owen, J. Chem. Soc., **1949**, 244.
3. B. Holmberg, E. Schjänberg, Arkiv Kemi, Mineral. Geol., **14A**, № 7 (1940); C. A., **35**, 2113 (1941).
4. F. Korte, H. Christoph, Chem. Ber., **94**, 1966 (1961).
5. E. Schjänberg, Ber., **74**, 1751 (1941).
6. E. Schjänberg, Ber., **75B**, 468 (1942).
7. F. Korte, K. H. Löhmer, Chem. Ber., **90**, 1290 (1957).
8. E. Schjänberg, Svensk Kem. Tid., **53**, 282 (1941); C. A., **36**, 1902 (1942).
9. F. Korte, K. H. Büchel, Chem. Ber., **93**, 1021 (1960).
10. M. W. Farlow, K. H. Signaigo, Ам. пат. 2402613 (1946); C. A., **40**, 5758 (1946).
11. W. A. Lazier, F. Signaigo, Ам. пат. 2402639 (1946); C. A., **40**, 5764 (1946).
12. M. W. Farlow, W. A. Lazier, F. K. Signaigo, Ind. Eng. Chem., **42**, 2547 (1950).
13. W. A. Lazier, F. K. Signaigo, Ам. пат. 2402640 (1946); C. A., **40**, 5760 (1946).
14. K. Heintz, Пат. ФРГ 859456 (1952); C. A., **47**, 11233 (1953).
15. A. Tartter, Пат. ФРГ 809557 (1951); C. A., **1952**, 2257.
16. F. Korte, K. H. Löhmer, Chem. Ber., **91**, 1397 (1958).
17. F. Korte, K. H. Büchel, Angew. Chem., **71**, 709 (1959).
18. Ю. К. Юрьев, Е. Г. Вендельштейн, Л. А. Зиновьева, ЖОХ, **22**, 509 (1952).
19. K. Fries, H. Mengel, Ber., **45**, 3408 (1912).
20. W. Reppe и др., Ann., **596**, 170 (1955).
21. N. Kharasch, Organic Sulfur Compounds, Oxford, 1961, стр. 389.
22. C. E. Anagnostopoulos, R. J. Wineman, Ам. пат. 2946818 (1960); C. A., **54**, 22367 (1960).
23. H. D. Baernstein, J. Biol. Chem., **106**, 451 (1934).
24. B. Riegel, V. du Vigneaud, J. Biol. Chem., **112**, 149 (1935).
25. V. du Vigneaud, W. I. Patterson, M. Hunt, Там же, **126**, 217 (1938).
26. H. Wagner, Пат. ФРГ 1038863 (1958); C. A., **54**, 2238 (1960).
27. A. Schöberl, G. Täuber, Ann., **599**, 23 (1956).
28. H. R. Snyder, W. Alexander, J. Am. Chem. Soc., **70**, 217 (1948).
29. Ch. M. Stevens, D. S. Tarbell, J. Org. Chem., **19**, 1996 (1954).
30. B. F. Goodrich Co., Франц. пат. 1158590 (1958); C., **1959**, 15509.
31. B. F. Goodrich Co., Англ. пат. 840658 (1960); C. A., **55**, 1452 (1961).
32. H. E. Holmquist, J. E. Carnahan, J. Org. Chem., **25**, 2240 (1960).
33. T. C. Bruice, J. J. Bruno, J. Am. Chem. Soc., **84**, 2128 (1962).
34. V. Wolf, W. Braun, Arzneimittel-Forsch., **10**, 304 (1960).
35. A. Schöberl, A. Wagner, Naturwiss., **37**, 113 (1950).
36. A. Schöberl, A. Wagner, Пат. ФРГ 819403 (1950); C. A., **1952**, 3734.
37. R. Koch, W. Schwarze, Arzneimittel-Forsch., **7**, 576 (1957).
38. W. Braun, E. J. Kirnberger, G. Stille, V. Wolf, Strahlentherapie, **108**, 262 (1959); C. A., **53**, 17325 (1959).
39. M. Langendorf, R. Koch, Там же, **106**, 451 (1958); C. A., **52**, 18841 (1958).
40. W. Braun, G. Stille, V. Wolf, Arzneimittel-Forsch., **7**, 753 (1957).
41. J. Fränz, D. Klemm, E.-J. Kirnberger, V. Wolf, Там же, **10**, 301, (1960).
42. R. Benesch, R. E. Benesch, J. Am. Chem. Soc., **78**, 1597 (1956).
43. A. Tartter, Пат. ФРГ 803356 (1951); C. A., **45**, 8033 (1951).
44. D. M. Abodi, R. E. Wilcox, J. Biol. Chem., **235**, 396 (1960).
45. Badische Anilin Soda-Fabrik, Англ. пат. 735279 (1955); РЖХим., **1957**, 16822.
46. W. Reppe, H. Friedrich, H. Laib, Пат. ФРГ, 917247 (1954); C. A., **1955**, 3963.
47. D. Fles, A. Markovac-Prpic, V. Tomasić, J. Am. Chem. Soc., **80**, 4654 (1958).
48. R. Benesch, R. E. Benesch, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **44**, 848 (1958); C. A., **53**, 11260 (1959).
49. R. Benesch, R. E. Benesch, Sulfur in Proteins, Proc. Symposium, Falmouth, Mass. 15 (1959); C. A., **53**, 21696 (1959).
50. S. Gronowitz, R. A. Hoffman, Arkiv Kemi, **15**, 499 (1960).
51. A. B. Hornfeldt, S. Gronowitz, Acta Chem. Scand., **16**, 789 (1962).
52. A. I. Kosak, R. J. F. Palchak, W. A. Steele, Ch. M. Selwitz, J. Am. Chem. Soc., **76**, 4450 (1954).
53. C. D. Hurd, K. L. Kreuz, Там же, **72**, 5543 (1950).
54. C. Paal, Ber., **19**, 551 (1886).
55. W. Kues, C. Paal, Ber., **19**, 555 (1886).
56. W. Kues, C. Paal, Ber., **19**, 3141 (1886).
57. C. Paal, A. Püschel, Ber., **20**, 2557 (1887).
58. W. Steinkopf, F. Thormann, Ann., **540**, I (1939).
59. P. Demerseman, J.-P. Lechartier, A. Cheutin, M.-L. Desvoye, R. Royer, C. r., **254**, 1652 (1962).
60. K. E. Schulte, N. Jantos, Arch. Pharm., **292**, 221 (1959).

61. S. Mitra, N. K. Chakrabarty, S. K. Mitra, J. Chem. Soc., **1939**, 1116.
 62. C. D. Hurd, H. J. Anderson, J. Am. Chem. Soc., **75**, 5124 (1953).
 63. S.-O. Lawesson, Ch. Frisell, Arkiv Kemi, **17**, 393 (1961).
 64. Ch. Marschalk, J. prakt. Chem., [2], **88**, 227 (1913).
 65. R. H. Glauert, F. G. Mann, J. Chem. Soc., **1952**, 2127.
 66. R. H. Thomson, Quart. Rev., **10**, 27 (1956).
 67. Ch. Marschalk, Ber., **45**, 1481 (1912).
 68. G. Kommpa, E. Weckmann, J. prakt. Chem., [2], **138**, 109 (1933).
 69. G. Kommpa, Там же, [2], **122**, 319 (1929).
 70. H. Heaney, Chem. Rev., **62**, 89 (1962).
 71. R. Brower, E. D. Amstutz, J. Org. Chem., **19**, 411 (1954).
 72. R. Weissgerber, O. Kruber, Ber., **53**, 1551 (1920).
 73. R. H. Clauert, F. G. Mann, J. Chem. Soc., **1952**, 2135.
 74. R. H. Glauert, F. G. Mann, A. J. Wilkinson, Там же, **1955**, 28.
 75. R. H. Glauert, F. G. Mann, A. J. Wilkinson, Там же, **1955**, 30.
 76. R. H. Glauert, F. G. Mann, Англ. пат. 712651 (1954); C. A., **49**, 2913 (1955).
 77. C. Graebe, Ann., **247**, 288 (1888).
 78. A. W. Day, S. Gabriel, Ber., **23**, 2478 (1890).
 79. V. Prey, P. Kondler, Monats. Chemie, **89**, 505 (1958).
 80. V. Prey, B. Kerres, H. Bergbank, Там же, **91**, 319 (1960).
 81. S. Gabriel, E. Leupold, Ber., **31**, 2647 (1898).
 82. A. Bezdrik, P. Friedländer, P. Koeniger, Ber., **41**, 227 (1908).
 83. P. Ch. Dutta, J. Indian. Chem. Soc., **18**, 469 (1941).
 84. F. Mayer, Ann., **488**, 259 (1931).
 85. K. Auwers, K. Müller, Ann., **381**, 276 (1911).
 86. Ch. E. Dalgliesh, F. G. Mann, J. Chem. Soc., **1945**, 913.
 87. J. Harley-Mason, F. G. Mann, Там же, **1942**, 404.
 88. A. Bezdzig, P. Friedlaender, Monats. Chemie, **29**, 375, (1908).
 89. P. Friedlaender, Там же, **29**, 351 (1908).
 90. Ch. E. Dalgliesh, F. G. Mann, J. Chem. Soc., **1945**, 893.
 91. R. Mayer, Angew. Chem., **69**, 481 (1957).
 92. R. Mayer, Chem. Ber., **90**, 2362 (1957).
 93. R. Mayer, P. Fischer, Ber., **95**, 1307 (1962).
 94. R. Mayer, U. Kubasch, Angew. Chem., **73**, 220 (1961).
 95. B. Böttcher, A. Lüttringhaus, Ann., **557**, 89 (1947).
 96. F. Arnat, E. Aron, İstanbul Univ. Fen. Fak. Mecmuası, Ser. A **13**, 57 (1948).
 97. R. Mayer, Chem. Ber., **90**, 2369 (1957).
 98. Ch. Chmelewsky, P. Friedländer, Ber., **46**, 1903 (1913).
 99. H. Simonis, A. Elias, Ber., **49**, 763 (1916).
 100. A. Kamal, A. Robertson, E. Tittensor, J. Chem. Soc., **1950**, 3375.
 101. D. J. Dijksman, G. T. Newbold, Там же, **1951**, 1213.
 102. D. J. Dijksman, G. T. Newbold, Там же, **1952**, 13.
 103. H. Gilman, J. J. Dietrich, J. Org. Chem., **22**, 851 (1957).
 104. O. Süs, Ann., **561**, 31 (1948).
 105. М. Г. Линькова, О. В. Кильдишева, И. Л. Кнунианц, Изв. АН СССР, ОХН, **1955**, 569.
 106. И. Л. Кнунианц, О. В. Кильдишева, Е. Я. Первова, Там же, **1955**, 689.
 107. И. Л. Кнунианц, Б. Л. Дяткин, Н. П. Гамбарян, Усп. химии, **25**, 785 (1956).
 108. J. C. Sheehan, App. N. Y. Acad. Sci., **88**, 665 (1960).
 109. N. Dadić, D. Fleš, A. Markovac-Rgrić, Croat. Chem. Acta, **33**, 73 (1961).
 110. М. Г. Линькова, Н. Д. Патрина, И. Л. Кнунианц, ДАН, **127**, 564 (1959).
 111. D. Fleš, A. Markovac-Rgrić, V. Tomašić, M. Milohpoja, Croat. Chem. Acta, **30**, 167 (1958).
 112. М. Г. Линькова, Н. Д. Патрина, И. Л. Кнунианц, Изв. АН СССР, ОХН, **1960**, 1825.
 113. И. Л. Кнунианц, М. Г. Линькова, Н. Д. Кулешова, Там же, **1964**, 644.
 114. И. Л. Кнунианц, О. В. Кильдишева, Е. Я. Первова, Там же, **1955**, 696.
 115. И. Л. Кнунианц, Е. А. Первова, М. Г. Линькова, О. В. Кильдишева, Хим. наука и пром., **3**, 278 (1958).

Институт элементоорганических соединений АН СССР