

УДК 547.298.4

СИНТЕЗ ТИОАМИДОВ

К. А. Петров и Л. Н. Андреев

В обзоре приводятся исчерпывающие данные по методам синтеза тиоамидов, нашедших в настоящее время широкое применение в синтетической практике, в медицине, биологии, в аналитической химии, пищевой и металлургической промышленности и в других областях. Основное внимание уделено способам получения тиоамидов из нитрилов, амидов и реакцией Вильгеродта — Киндлера. Обзор по синтезу тиоамидов в советской литературе публикуется впервые. Библиография — 378 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	41
1. Получение тиоамидов реакцией нитрилов с сероводородом	42
2. Получение тиоамидов реакцией амидинов, амидоксимов и иминоэфиров с сероводородом	46
3. Получение тиоамидов реакцией нитрилов с тиофосфорными кислотами и тиоамидами	46
4. Получение тиоамидов реакцией имидилхлоридов с сероводородом и тиокислотами	47
5. Получение тиоамидов реакцией амидов с пентасернистым фосфором	50
6. Получение тиоамидов реакцией с сульфидами алюминия или железа	53
7. Получение тиоамидов реакцией Вильгеродта — Киндлера	53
8. Получение тиоамидов тиоацилированием аминов	56
9. Получение тиоамидов реакцией изотиоцианатов с металлоорганическими соединениями, C—H кислотами и енаминами	59
10. Получение тиоамидов расщеплением гетероциклов	63
11. Превращение бензолсульфонатов кетоксимов в тиоамиды	65

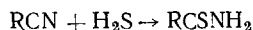
ВВЕДЕНИЕ

Тиоамиды являются реакционноспособными соединениями и благодаря многообразию химических свойств находят широкое применение в технике¹⁻⁶, сельском хозяйстве⁷⁻¹², в синтетической практике и медицине. Они используются в качестве ускорителей вулканизации¹³⁻¹⁵, присадок к смазочным маслам, ингибиторов коррозии металлов¹⁶⁻¹⁹, флотационных агентов¹⁻⁶, инсектофунгицидов, консервирующих веществ²⁰⁻²⁶, медикаментов при лечении отравлений солями тяжелых металлов, исходных веществ для получения некоторых витаминов (например В₁) и других фармацевтических препаратов²⁶⁻³⁸.

Тиоамиды изучены подробно: синтезировано более четырехсот представителей, опубликовано около пятисот статей и патентов. Однако эти данные разпылены во многих журналах и трудно доступны. В отечественной литературе отсутствуют обзорные статьи по химии тиоамидов, если не считать работы, посвященной применению тиоацетамидов в качестве заменителя сероводорода³⁹ при анализе металлов. В зарубежной печати имеются публикации обзорного характера⁴⁰⁻⁴⁵, но они или устарели, или страдают отсутствием должной полноты. Эти обстоятельства и послужили основанием для опубликования настоящего обзора.

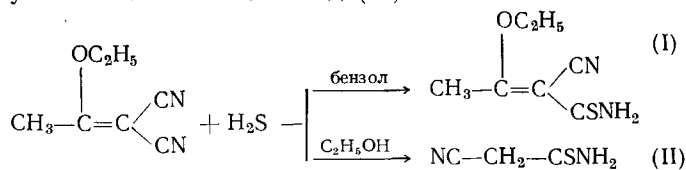
1. Получение тиаамидов реакцией нитрилов с сероводородом

Для тиаамидов предложены разнообразные способы получения. Из них наиболее удобен способ, основанный на реакции нитрилов с сероводородом, так как в нем используются доступные материалы и реакция протекает практически без выделения побочных продуктов⁴⁶⁻⁷⁰:

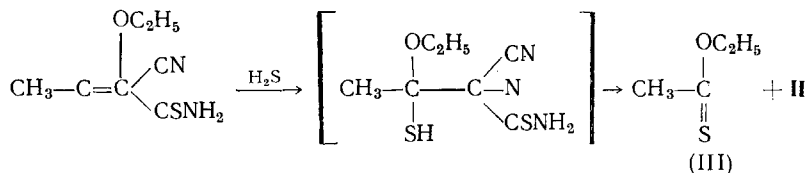


Этим способом еще в 1841 г. был получен первый представитель тиаамидов — тиобензамид⁷¹. Реакцию нитрилов с сероводородом обычно проводят в различных растворителях и в присутствии аминов, причем как первые, так и вторые оказывают влияние на выход тиаамидов. В качестве растворителей применяли: этиловый спирт (водный или абсолютный)⁷²⁻⁷⁹, ароматические углеводороды, диоксан, ацетон^{51-53, 80}, хлороформ⁸¹, пиридин^{82, 83} и, в некоторых случаях, воду⁸⁰. Насыщение раствора нитрила сероводородом проводили обычно при 0° или при комнатной температуре (иногда при 60°⁷³), причем высокая концентрация сероводорода способствует лучшему образованию тиаамидов⁷³. После насыщения реакционную смесь или оставляют на несколько дней при комнатной температуре или нагревают в течение 6—10 часов при 80—100°^{84, 85}, а иногда при 100—150°.

В отдельных случаях растворитель оказывает существенное влияние на характер образующихся продуктов. Так, динитрил 1-этоксипропен-2-карбоновой кислоты может давать с сероводородом различные продукты реакции в зависимости от растворителя⁸⁶: в бензоле образуется амид 3-этоксипропен-2-карбоновой кислоты (I), в то время как в этиловом спирте получается тиоамид (II):



Различное течение реакции объясняется различной растворимостью продукта (I) (сначала образующегося в обоих случаях), который в бензоле не растворим и выпадает, в то время как в горячем спирте он немного растворяется и реагирует с сероводородом:



В качестве катализаторов используются аммиак, диэтиламин, триэтиламин, триэтаноламин, гидросульфиды щелочных металлов и аммиака^{84, 87, 88}. При применении первичных или вторичных аминов образуются моно- или дизамещенные тиаамиды^{49, 50, 89, 90}. Особенно легко присоединяется сероводород к нитрилам в присутствии пиридина и триэтиламина^{82, 83}.

Выход тиаамида зависит, при прочих равных условиях*, от природы нитрила: обычно алифатические нитрилы присоединяют сероводород труднее, чем ароматические. С целью увеличения выхода алифатических

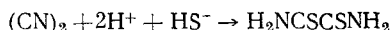
* На течение реакции большое влияние оказывает, например, степень осушки реагентов и растворителей.

тиоамидов реакцию проводят при повышенных температуре и давлении. В случае ароматических нитрилов на выход тиамидов сильно влияют заместители в ароматическом ядре. Так, в одинаковых условиях выход тиамидов составлял: *o*-хлортиобензамида 100%; фенилтиоацетамида 95%; тиобензамида 94%; *p*-метокситиобензамида 90%; тионикотинамида 86%; *p*-аминотиобензамида 81,5%; *p*-ацетаминотиобензамида 80%; *p*-этилсульфонилтиобензамида 70%; 3,4-диметокситиобензамида 70%; тиопиколинамида 65,5%; дитиотерефаламида 60,5% и *p*-хлортиобензамида 48,5%⁹¹.

От природы нитрила зависит не только выход тиамидов, но и скорость реакции. При получении ароматических тиамидов из нитрилов с различными заместителями в ядре при 60° и 1,75 атм были установлены следующие относительные скорости реакции (скорость присоединения сероводорода к бензонитрилу принята за 100): *m*-бромбензонитрил — 831; *p*-иодбензонитрил — 518; *p*-хлорбензонитрил — 493; *p*-бромбензонитрил — 451; *p*-метилбензонитрил — 51,9; *p*-метоксibenзонитрил — 41,6⁹².

При действии на динитрилы сероводорода в тех же условиях получают дитиодиамиды. Дициан реагирует с сероводородом в присутствии оснований с образованием дитиооксамида (рубeаново-водородная кислота $C_2H_4N_2S_2$)^{58, 92–100}. Реакцию ведут насыщая газообразными исходными компонентами спирт или смешивая дициан с жидким сероводородом^{27, 58, 92, 100}, причем в обоих случаях последний применяют в избытке. Промежуточным продуктом реакции является 1-циантиоформамид⁵⁸, который был выделен при проведении реакции в растворе спирта при избытке дициана⁹⁷. Иногда вместо сероводорода используют гидросульфид калия⁹⁶ или натрия^{93, 94, 100}.

Дитиооксамид был получен также при взаимодействии этилцианформимидата $NCC(:NH)OC_2H_5$ или диэтилоксалилдиимидата $\{—C(:NH)—OC_2H_5\}_2$ с сероводородом в присутствии оснований¹⁰¹. В промышленном масштабе рубeаново-водородную кислоту предложено получать пропусканием смеси дициана и хлористого водорода при перемешивании в водно-щелочной раствор (рН 7—9) гидросульфида натрия при температуре ниже 50°⁹³.

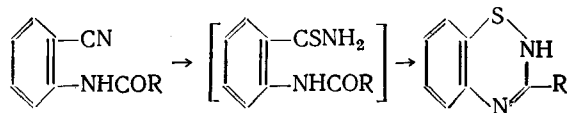


В этом случае, в отличие от рассмотренного ранее, не образуются побочные продукты. Исходную смесь дициана и хлористого водорода получают взаимодействием хлора и цианистого водорода при высокой температуре в трубках, наполненных древесным углем⁹³.

Реакцию между нитрилом и сероводородом можно вести и без растворителя, при этом используют жидкие нитрил и сероводород, и процесс ведут под давлением^{85, 102}. В данном случае в качестве катализаторов берут, кроме аминов, галоидоводородные кислоты¹⁰³ или алюмосиликат¹⁰². При употреблении жидких сероводорода и нитрила реакцию ведут при 50—60°, причем тиамид получается с высоким выходом. Реакция нитрилов с сероводородом в присутствии алюмосиликатного катализатора протекает в значительно более жестких условиях (249—260°)^{102, 104}.

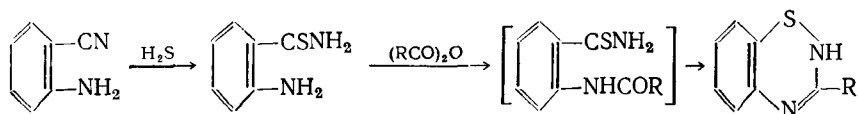
Сероводород при давлении ~8500 атм присоединяется к нитрилам при 80—100° и в отсутствие катализаторов⁸⁵. Таким способом из ацетонитрила и сероводорода при 80° получается тиацетамид (83%) и некоторое количество побочных продуктов, главным образом диэтилтрисульфида. Температуру реакции необходимо тщательно контролировать, так как уже при 125—150° сероводород действует как восстановитель.

Некоторые нитрилы, например, нитрилы аланина, глицина или N-ацилантраниловой кислоты при попытке получения из них тиамидов склонны циклизироваться¹⁰⁵. При обработке сероводородом нитрила N-ацилантраниловой кислоты идет циклизация с образованием тиодиазолов¹⁰⁵:



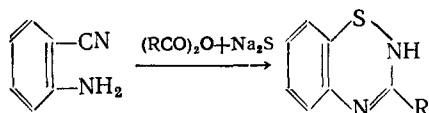
где R = —CH₃, —C₂H₅, —(CH₃)₂CH или —C₄H₉

Этот же гетероцикл можно получить из нитрила неацилированной антраниловой кислоты, если продукт его реакции с сероводородом (тиоамид антраниловой кислоты) обработать ангидридом карбоновой кислоты:

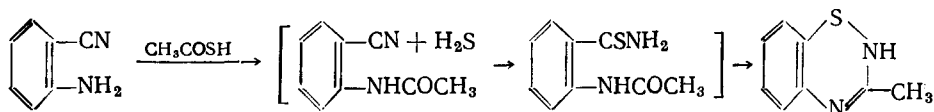


При проведении реакции в спиртово-аммиачном растворе тоже образуются циклические продукты. Если реакцию проводить в присутствии не аммиака, а аминов, то в некоторых случаях удается выделить нециклический продукт. Так, при взаимодействии нитрила N-ацетилантраниловой кислоты с сероводородом в присутствии триэтанолamina из реакционной массы выделено небольшое количество нециклического тиамида — N-ацетилантраниловой кислоты; однако и в этом случае основным продуктом реакции был циклический тиамид.

При действии на аминонитрил сульфида натрия и ангидрида карбоновой кислоты с хорошим выходом образуется также соответствующий тиадиазол¹⁰⁵:

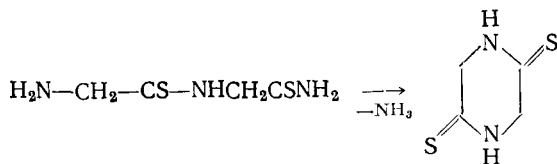
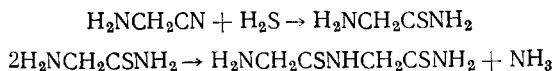


Реакцию ведут в запаянных трубках при 100°. Циклические тиамиды были получены и при взаимодействии o-аминонитрилов и тиоловых кислот под давлением в кислой среде¹⁰⁵:

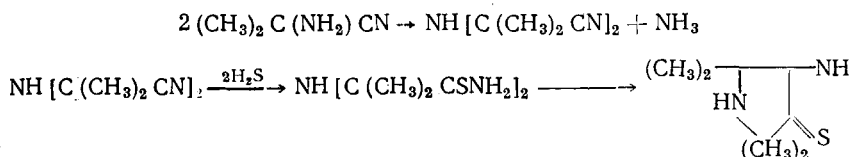


При действии сероводорода на аминаоацетонитрил или 2-аминопропионитрил в аммиачном спиртовом растворе, содержащем сульфат аммония, также идет циклизация и образуются соответственно 2,5-дитиопиперазин и 3,6-диметил-2,5-дитиопиперазин, однако выход в обоих случаях мал. Предполагается, что при этом сначала образуется нормальный тиамид, из двух молекул которого выделяется аммиак и происходит замыкание кольца*:

* Известно, что при взаимодействии тиамидов с первичными аминами выделяется аммиак и идет замыкание кольца; в данном случае одна молекула тиамида реагирует как первичный амин, а другая — как тиамид.

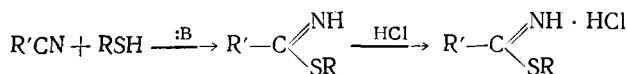


2-Аминопропионитрил реагирует в указанных условиях с сероводородом главным образом с образованием аминодипропионитрила. Другие α -аминонитрилы при взаимодействии с сероводородом совсем не дают дитиопиперазинов. Так, α -аминоизобутиронитрил в тех же условиях дает кристаллический продукт, $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$, для которого была предложена структура 2,2,4,4-тетраметил-1,3,5-тиадиазола:

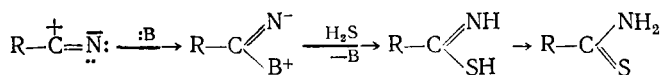


Эта схема подтверждается тем, что иминодиизобутиронитрил при действии на него сероводорода образует такой же циклический продукт. 2-(N-ацетилсульфаниламино)-бензонитрил при обработке его сероводородом в пиридине при 100° дает нормальный, нециклический тиамид¹⁰⁶.

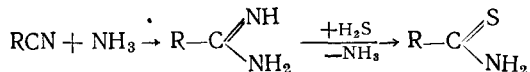
Интересным вариантом реакции сероводорода с нитрилами является реакция перфторалкилнитрилов с меркаптанами и сероводородом. Перфторнитрилы присоединяют меркаптаны в присутствии аминов с образованием перфтортиоимидов, из которых при действии сероводорода образуются перфторалкилтиоамиды и эфиры дитиокарбоновых кислот¹⁰⁷:



Механизм реакции нитрилов с сероводородом изучен недостаточно. Полагают, что эта реакция, если в качестве катализатора используется третичный амин, протекает по следующей схеме⁴⁴:



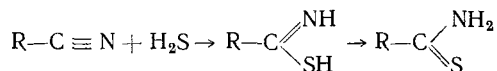
В том случае, если реакция катализируется первичными или вторичными аминами или аммиаком, считают, что вначале образуется амидин, при взаимодействии которого с сероводородом получается тиамид:



Имеется указание, что амидины удалось выделить⁸⁹ и что они при действии сероводорода (см. ниже) превращаются в тиамиды. Однако эти схемы, по-видимому, отражают только второстепенные направления реакций при взаимодействии сероводорода с нитрилами в присутствии аминов. К числу таких направлений можно отнести и образование эфи-

роимидов, когда в качестве растворителя употребляют спирты, тем более, что эфириимиды, как и имиды, при действии сероводорода превращаются в тиаимиды.

Можно допустить, что сероводород непосредственно присоединяется к нитрилам с образованием тиолоимидов с последующей изомеризацией их в тиаимиды:



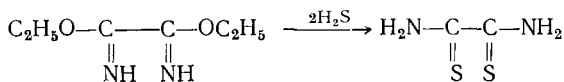
Такое допущение подтверждается тем, что реакция сероводорода с нитрилами при повышенных температурах и давлении протекает с образованием тиаимидов и в отсутствие аминов. Роль аминов как катализаторов проявляется в образовании с сероводородом гидросульфидов, которые вследствие большей полярности связи значительно легче, чем сероводород, присоединяются к нитрилам.

2. Получение тиаимидов реакцией амидинов, амидоксимов и иминоэфиров с сероводородом

Амидины и имидоэфиры*, как было показано ранее, являются промежуточными продуктами при получении тиаимидов из нитрилов и сероводорода. Поэтому рассматриваемые реакции можно считать вариантами реакции нитрилов с сероводородом. Реакции протекают через стадии присоединения сероводорода по кратной связи имидосоединений и образование неустойчивых продуктов, которые далее превращаются в тиаимиды.

Этим способом получены незамещенные^{117, 118} и замещенные^{119–123} тиаимиды. При насыщении сероводородом спиртовых растворов производных оксамидина были выделены следующие дитиооксамиды (в скобках выход в процентах): N,N'-дибутилдитиооксамид (70); N,N'-диэтилдитиооксамид (45); N,N'-бис-(3-метоксипропил)дитиооксамид (60); N,N'-бис-(2-оксиэтил)-дитиооксамид (8,5)¹²³; N-замещенные тиаимиды получают также нагреванием N-замещенных амидинов с сероуглеродом при 100°¹²⁴. Действием сероводорода на N,N-дифенилоксаниламидоксим (C₆H₅)₂NOCC(:NOH)NH₂ в аммиачном растворе был получен соответствующий тиаимид¹²⁵ (C₆H₅)₂NOC—CSNH₂.

Интересным примером использования иминоэфиров для получения тиаимидов является синтез дитиооксамидов реакцией сероводорода с имидоэфиром щавелевой кислоты, который легко образуется из хлорциана и этилового спирта. Выход тиамида составляет 90%¹⁰¹:

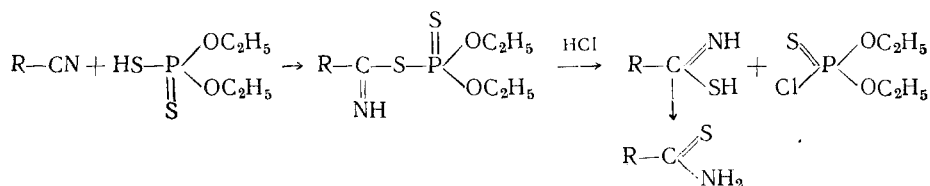


3. Получение тиаимидов реакцией нитрилов с тиофосфорными кислотами и тиаимидами

Вариантом реакции нитрилов с сероводородом является присоединение к нитрилам тиофосфорных кислот и тиаимидов. Последние два реагента являются в данном случае источниками сероводорода. В качестве

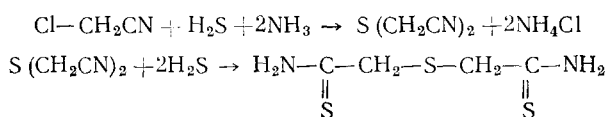
*Имидоэфиры легко получают при насыщении сухим хлористым водородом смеси эквимолекулярных количеств сухих нитрила и спирта^{108–116}.

тиофосфорных кислот употребляли О-О-диэтилдитиофосфорную кислоту*. Продукт присоединения расщепляется по связи S—P:

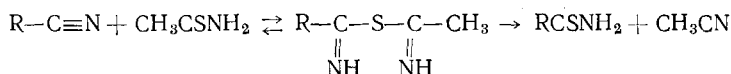


Выход тиаминов достигает 50—90%¹²⁸.

Рассмотренный метод^{44, 129} позволяет получать хлортиоацетамиды, недоступные другими способами. При их синтезе, например, присоединением сероводорода к хлорацетонитрилу в присутствии аммиака сначала образуется сульфид, который затем превращается в бис-тиоамид¹²⁸:

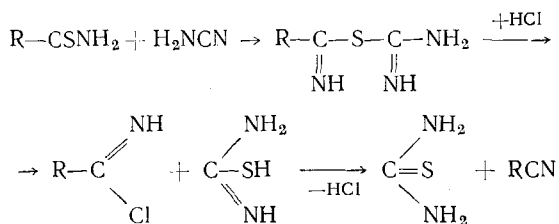


Реакция нитрилов с тиаоацетамидом протекает через стадию образования смешанных ангидридов имидотиолокарбоновых кислот¹³⁰⁻¹³⁴:



При отгонке низкокипящего ацетонитрила равновесие сдвигается вправо, и тиаоамид большего атомного состава, чем исходный, получается с хорошими выходами (63—87%). Реакция бензонитрила с N-замещенными тиобензамидами идет менее гладко.

Незамещенные тиамины реагируют с цианамидом в теплом спиртовом растворе, образуя с хорошим выходом тиомочевину:

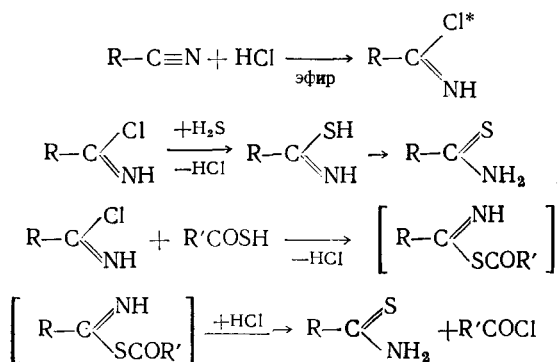


При взаимодействии этих реагентов в холодном спиртовом растворе в присутствии минеральных кислот с хорошим выходом образуется соль тиодиформамина $[\text{H}_2\text{NC}(\text{:NH})]_2\text{S}$. Этот же продукт можно получить при взаимодействии тиомочевины и цианамида.

4. Получение тиаминов реакцией имидилхлоридов с сероводородом и тиокислотами

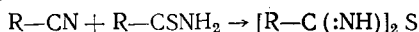
При взаимодействии нитрилов с хлористым водородом, сероводородом или тиокислотами образуются тиамины¹³⁵:

* Получение дитиофосфатов см. ^{126, 127}.



Эти реакции можно рассматривать так же как вариант реакции присоединения сероводорода к нитрилам с той лишь разницей, что в качестве катализатора в данном случае употребляется хлористый водород, а не аммиак. Взаимодействие сероводорода с нитрилами катализируют и другие галоидоводородные кислоты; так, при использовании в качестве катализаторов HI или HBr и при проведении реакции в запаянных трубках при 32—50° выход тиамидов составлял для различных нитрилов 51—93%¹⁰³.

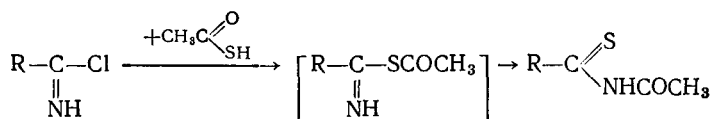
Другим продуктом реакции, кроме тех, которые приведены на схеме, является диимидилсульфид, который образуется, по-видимому, за счет взаимодействия нитрила с тиамидом:



Соотношение между тиамидом и диимидилсульфидом зависит от соотношения компонентов реакции: чем больше нитрила, тем больше выход диимидилсульфида.

При прочих равных условиях выход тиамидов зависит от характера тиоловой кислоты и нитрила. Выход тиобензамида составлял 75%, если брали тиоуксусную кислоту и 100% — при использовании тиобензойной кислоты; с другой стороны, при взаимодействии с ацетотиоловой кислотой *p*-нитро- и *m*-нитробензонитрила выход производных тиобензамида составлял 40 и 6% соответственно. Некоторые нитрилы например, *p*-толуилнитрил и нафтонитрил, в этих условиях почти не образуют тиамиды. Побочным продуктом при получении тиобензамида был дибензимидаилсульфид $[\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{:NH})]_2\text{S}$, который образуется с хорошим выходом при обработке бензонитрила тиоуксусной кислотой. Тиобензойная кислота дает меньше побочных продуктов, чем тиоуксусная кислота.

При применении тиоуксусной кислоты в качестве побочного продукта может образовываться *N*-ацетилтиоамид, вероятно, вследствие изомеризации промежуточного продукта^{137—139}:

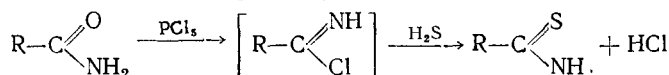


Этой перегруппировки можно избежать, если вести процесс при комнатной температуре.

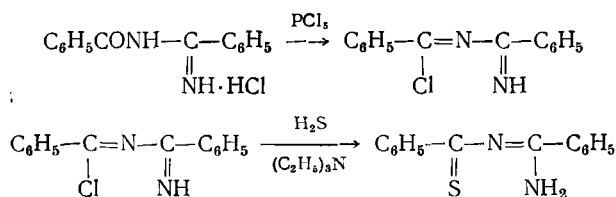
Некоторое сходство с рассмотренным способом имеет реакция амидов с пятихлористым фосфором и сероводородом в инертном растворите-

* Образование таким способом имидилхлоридов в последнее время ставится под сомнение; более вероятным считается образование комплекса нитрила с хлористым водородом¹³⁶.

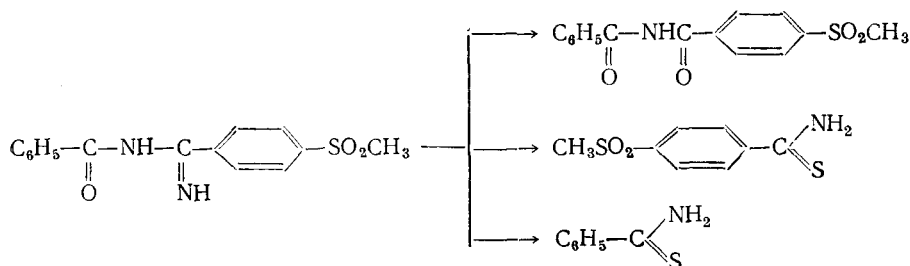
ле^{81, 140, 141}, протекающая с образованием тиаамидов. В этом случае также образуются в качестве промежуточных продуктов имидилхлориды:



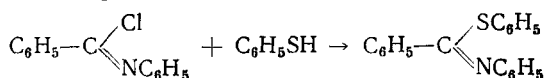
При использовании амидов, содержащих гидроксильные и аминогруппы, последние защищают обработкой толуолсульфохлоридом. Таким путем были получены тиафенацетин (4- $\text{C}_6\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{NHCSCH}_3$), *p*-ацетил-тиоацетанизидин (4- $\text{CH}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{NHCSCH}_3$, N,N'-*p*-фенилен-бис-тиоацетамид [1,4-(CH_3CSNH_2)₂ C_6H_4) и тиаоацетамид-триметил-пирогаллол. Из N-бензоилбензамидина был получен N-тиобензоилбензамидин⁸¹.



Таким же способом получены N-тиобензоиланизоиламидин и N-тиобензоил-*p*-хлорбензамидин, причем выход равнялся 48 и 26% соответственно⁸¹. Однако из N-бензоил-*p*-метансульфонилбензамидина вследствие расщепления и гидролиза получены три продукта:

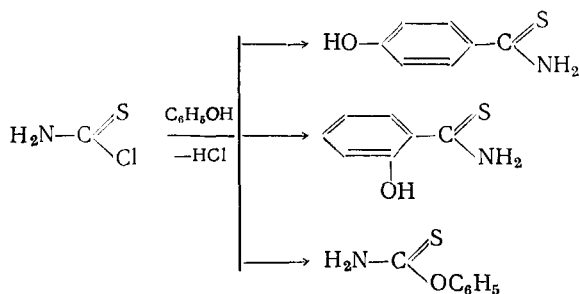


При действии на имидилхлориды тиофенолов образуются изотиаамиды (тиолимидиловые эфиры):



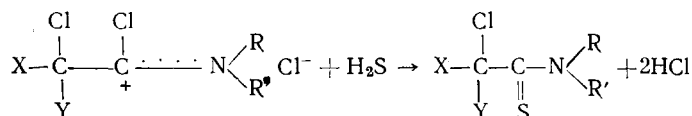
Из N-(*p*-толил)-бензимидаилхлорида и *p*-тиокрезолу получен *p*-толил-N-(*p*-толил)-тиобензимидаат¹⁴¹.

Для синтеза подобных соединений в некоторых случаях используют тиокарбамоилхлориды. Так, при реакции тиокарбамоилхлорида с фенолом получены тиосалициламид, *p*-оксибензтиоамид- и фенилтиокарбамаат¹⁴¹:

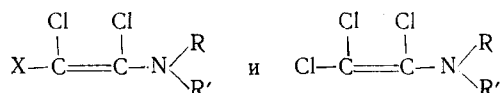


Аналогичными способами получены эфиры N-(тиоацил)-тиокарба-ниловых кислот ¹⁴², диимидилсульфиды ^{143, 144} и некоторые другие производные ¹⁴⁵.

Реакция имидилхлоридов с сероводородом во многих случаях позволяет получать тиамины, труднодоступные другими способами. Так, при взаимодействии α-хлориммонийхлоридов с сероводородом получают α-хлортиоацетамиды ¹⁴⁶:

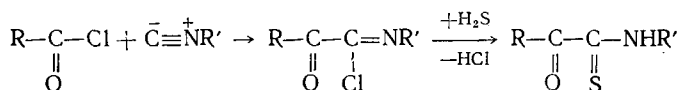


Иммонийхлориды были получены присоединением хлористого водорода к 1,2-дихлор- и 1,2,2-трихлорвиниламину:



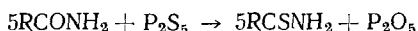
Иммонийхлориды, использованные для получения трихлортиоацетамидов, образовывались присоединением хлора к упомянутым выше хлорвиниламинам. Иммонийхлориды получают также и при действии фосгена на N,N-дизамещенные амиды карбоновых кислот.

Реакцией имидилхлоридов были получены и труднодоступные N-замещенные α-оксотиамины ^{147, 148}:

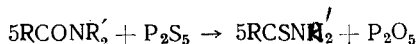


5. Получение тиаминов реакцией амидов с пятисернистым фосфором

При взаимодействии амидов карбоновых кислот с пятисернистым фосфором происходит обмен кислорода на серу и образуются тиамины:

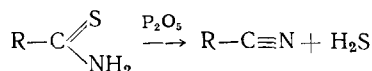


Этот способ, предложенный впервые в 1878 г., является одним из наиболее часто используемых способов получения незамещенных и замещенных тиаминов ^{149, 150}. В последнем случае надо брать замещенные амиды:



где R и R' = H, алкил или арил.

При использовании незамещенных амидов в качестве побочного продукта получают нитрилы, по-видимому, вследствие разложения образующегося тиамида под действием пятиоксида фосфора ^{151, 152}:

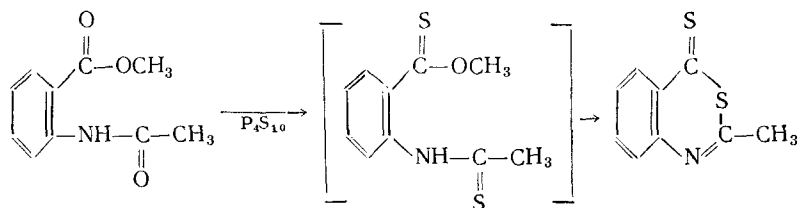


Эта побочная реакция иногда идет с такой скоростью, что амид превращается не в тиамин, а в нитрил с хорошим выходом ¹⁵³. Менее интенсивно идут побочные реакции в случае вторичных ^{48, 153-156} и третичных ⁷³ амидов; ароматические амиды реагируют более гладко, чем али-

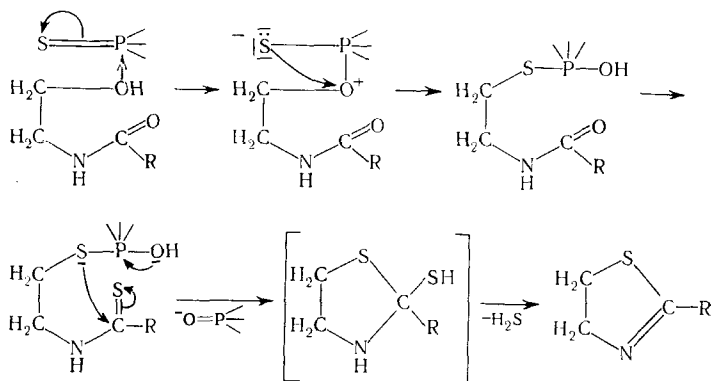
фатические. Этим способом получены различные тиамины^{157–179}. Процесс ведут при нагревании, чаще всего в бензоле, толуоле, ксилоле и тетралине; кроме того, в качестве растворителей употребляют тетрагидрофуран, диоксан и другие эфиры. Реакции пятисернистого фосфора с амидами идут очень быстро и заканчиваются в несколько минут¹⁵⁰.

Если реакцию амида с пятисернистым фосфором проводят в присутствии первичных или вторичных аминов, то в подходящих условиях можно получить моно- или ди-N-замещенные тиамины. Таким способом из формамида в одну стадию были получены N-замещенный и N,N-дизамещенный тиаформамид¹⁸⁰.

Диамины, в зависимости от количества взятого пятисернистого фосфора, могут образовывать моно- или дитиамины. Так, например, при молярном отношении 2,4-диацетамидотолуола к пятисернистому фосфору ~2:1 образуется смесь моно- и дитиаминов (7:2 соответственно)¹⁸¹. Аналогично из N-фенилоксиамида образуются оксантиамина ($C_6H_5NHCOSNH_2$) и N-фенилдитиамина ($C_6H_5NHCSCSNH_2$)¹⁵⁴, причем если оксантиамин обработать пятисернистым фосфором еще раз, то он переходит в N-фенилдитиамина. Так же ведут себя диоксантилиды $C_6H_5NH-CO-CONHC_6H_5$. На примере получения этилтиамина $C_6H_5NHCSCCOOC_2H_5$ было показано, что эфирная группа не влияет на результаты реакции^{154, 182, 183}. Исключением из этого правила является реакция метилового эфира N-ацетилантралиновой кислоты с пятисернистым фосфором, сопровождающаяся замещением кислорода на серу как в амидной, так и в эфирной группах и циклизацией образовавшегося продукта в 2-метил-5,6-бензотиазин-4-тион:



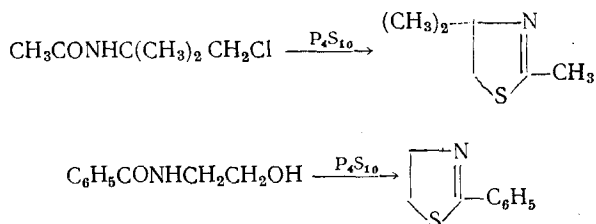
Реакцию образования тиамина при действии пятисернистого фосфора на N-β-оксипропанамид выражают следующей схемой^{184, 185}:



При обработке пятисернистым фосфором замещенных бензамидов большое влияние на выход тиаминов оказывает характер заместителей. Так, при взаимодействии пятисернистого фосфора в кипящем ксилоле с *m*- и *p*-нитробензанилидами выход соответствующих тиаминов состав-

лял 70—90%; в одинаковых условиях эти аминобензанилиды образуют тиоамиды с выходом только 5%¹⁶⁹. В толуоле реакция шла так же: быстро с нитропроизводными и медленно с аминопроизводными. При обработке пятисернистым фосфором 4,4'-динитрооксанилида в ксилоле в течение 7 часов тиоамид не образуется, а вместо этого идет восстановление нитрогрупп исходного анилида в аминогруппы¹⁸⁶. Однако систематического изучения влияния заместителей на выход тиоамидов до сих пор не проводили.

Реакция пятисернистого фосфора с некоторыми N-замещенными амидами (содержащими функциональную группу в β-положении к атому N) иногда сопровождается циклизацией^{184, 187}:



В этом примере наряду с 2-фенилтиазолом образуется производное цист-амина ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{—S—})_2$ ¹⁸⁴.

Действием пятисернистого фосфора на гидантоины получают тиогидантоины, которые обладают более слабым и менее продолжительным снотворным действием, чем соответствующие им производные барбитуровой кислоты¹⁸⁸.

Выход тиоамидов при взаимодействии амидов с пятисернистым фосфором заметно повышается в присутствии окисей или карбонатов щелочноземельных металлов¹⁸⁹; положительное влияние оказывает также добавка сульфида калия¹⁶⁵. В последнем случае суспензию или раствор амида в ксилоле обрабатывали тщательно смешанными тонкораздробленными пятисернистым фосфором и сульфидом калия, взятыми в количествах, достаточных для образования калиевой соли тиофосфорной кислоты: $\text{P}_2\text{S}_5 + 3\text{K}_2\text{S} \rightarrow 2\text{K}_3\text{PS}_4$ (иногда берут небольшой избыток K_2S). Особенно хорошо эта реакция идет в пиридине¹⁹⁰.

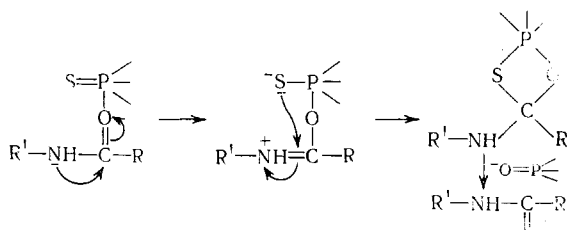
С целью устранения неудобства работы со смесью двух твердых веществ (K_2S и P_2S_5) на амиды стали действовать солями тиофосфорной кислоты. Выход тиоацетамида при получении его этим способом ~80%^{191, 192}. При взаимодействии ацетамида со смесью пятисернистого фосфора с сульфидом калия (молярное отношение 1,5 : 5 соответственно) выход тиоацетамида составлял также 80%¹⁰³.

Выход тиоамидов зависит от природы исходного амида; например, при обработке смесью $\text{P}_2\text{S}_5 + \text{K}_2\text{S}$ ацетамида в бензоле выход тиоацетамида составлял 80%, а амида изовалерьяновой кислоты — 0,4% (в основном получался нитрил)¹⁰³.

Получение тиоамидов действием пятисернистого фосфора на амиды можно вести и без растворителей^{149, 153—156, 162—164}. В этом случае сплавляют эквимолекулярные количества амида и пятисернистого фосфора, и из полученной смолообразной массы экстрагируют тиоамид подходящим растворителем. Выход тиоформамида при синтезе таким способом составляет ~50%¹²¹.

Механизм взаимодействия амидов с пятисернистым фосфором точно не установлен.

Предположительно реакцию амидов с пентасернистым фосфором выражают следующей схемой¹⁹³:



6. Получение тиаамидов реакцией с сульфидами алюминия или железа

При взаимодействии сернистого алюминия с амидами, нитрилами или аммониевыми солями образуются тиаамиды^{194–196}; причем если в реакцию берут амид или нитрил, то в смесь вводят 1 или 2 моля воды. Обычно воду добавляют в виде кристаллизационной (например $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). Процесс ведут в запаянных трубках или автоклаве при $200\text{--}250^\circ$ ~ 90 мин. При употреблении аммониевых солей воды не требуется.

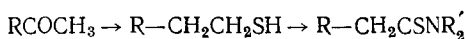
По этому способу с хорошими выходами получают ароматические и алифатические тиаамиды¹⁹⁴.

Кроме сульфида алюминия можно применять сульфиды других металлов, например железа¹⁹⁵.

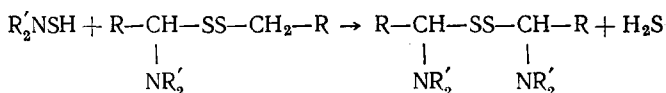
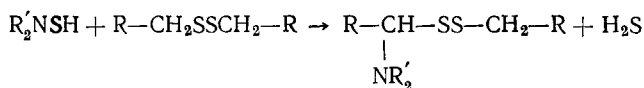
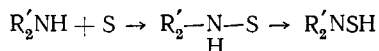
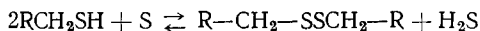
7. Получение тиаамидов реакцией Вильгердта—Киндлера

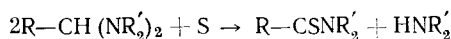
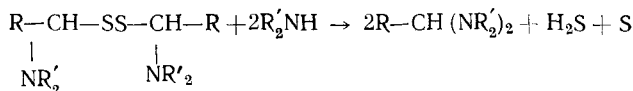
Существуют несколько вариантов получения тиаамидов по этому способу: а) реакцией серы с кетонами или альдегидами в присутствии эквимолекулярного количества амина^{165, 197–200}; б) непосредственным окислением амина серой^{201, 202} и в) взаимодействием серы с ацетиленовыми углеводородами и аммиаком^{203–206}. Эти три варианта объединены под названием реакции Вильгердта—Киндлера^{207–227}.

Этой реакции посвящено несколько обзоров^{207–209, 228, 229} и специальных статей, рассматривающих ее механизм^{209, 230–232}. Однако до сих пор механизм реакции Вильгердта еще не ясен. Промежуточными продуктами реакции являются, по-видимому, тиолы, которые превращаются в тиаамиды²²⁸:

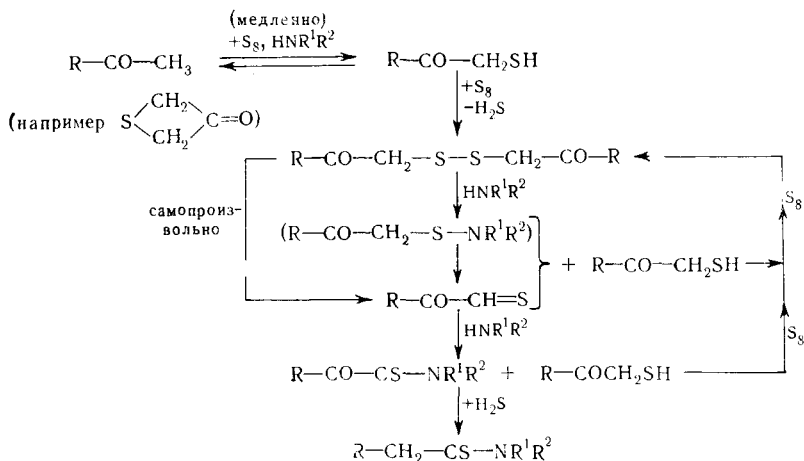


Превращение тиолов в тиаамиды происходит при одновременном присутствии серы и амина. Процесс образования тиаамидов выражают следующей схемой:





В последнее время при исследовании образования тиамида из тиа-циклобутан-3-она, вторичного амина и серы было высказано несколько отличное суждение о механизме реакции Вильгердта — Киндлера ²²⁴:

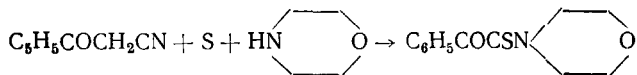


где $\text{R} = -\text{CH}_3$.

По схеме реакция начинается с образования α -меркаптокетона. Эта стадия определяет скорость реакции. Дисульфид, образующийся очень легко, переходит в оксотиаальдегид через амид оксосульфеновой кислоты. Оксотиаальдегид в присутствии амина подвергается диспропорционированию по реакции Канинцаро, в результате чего образуется α -меркаптокетон и амид- α -оксотиакарбоновой кислоты, который далее восстанавливается в тиаамид.

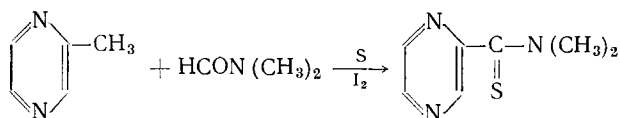
Кроме приведенных, имеются и другие толкования механизма реакции Вильгердта — Киндлера. В связи с этим необходимо согласиться с мнением некоторых авторов ^{165, 182}, что реакция Вильгердта — Киндлера, отличаясь большим разнообразием по используемому сырью и условиям проведения, не укладывается в рамки одного механизма.

N,N-Дизамещенные тиамиды можно получать с хорошим выходом из ароматических альдегидов ²¹². Дикетоны в условиях этой реакции восстанавливаются в монокетоны, которые дают затем тиамиды ²¹⁵. α -Цианкетоны образуют тиамиды α -оксокарбоновых кислот с потерей одного атома углерода ²¹⁶:

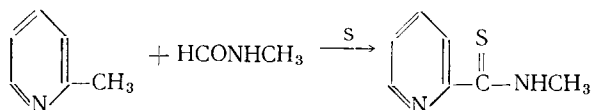


Описаны варианты реакции Вильгердта — Киндлера, когда в реакцию вовлекают некоторые гетероциклические соединения, диметилформамид и иод ^{209, 217, 218}. Так, из метилпиразина, диметилформамида и серы в присутствии иода получен N,N-диметилтиоамид пиразинкарбоно-

вой кислоты ²¹⁹:

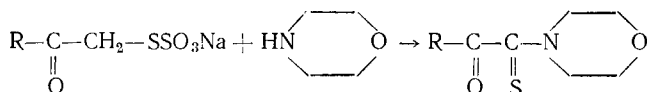


а при использовании α -пиколина и метилформамида — N-метиламид пиридин-2-тиокарбоновой кислоты ²²⁰:



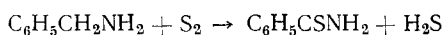
Таким путем хинальдин превращается в амид хинальдин-2-тиокарбоновой кислоты. Реакция не идет, когда в качестве аминной компоненты употребляют антраниловую кислоту, *o*-аминофенол, сульфаниловую кислоту, 2-аминотиазол, 2-амино-1,3,4-тиадиазол и 2-аминопиридин ²²¹.

S-ацилметилтиосульфат с аминами с хорошим выходом образует N,N-дизамещенные α -оксотиамида ^{233, 234}:

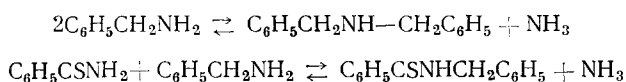


В дальнейшем в реакцию с серой удалось вовлечь вторичные и третичные спирты, тиолы, дисульфиды, имины, олефины ²⁰⁶, диазокетоны ²⁰⁰, основания Шиффа ²¹⁰, а также α,β -ненасыщенные кислоты ²³² (в последнем случае получают тиамида, имеющие на один атом углерода меньше, чем исходная кислота) ^{235–242}.

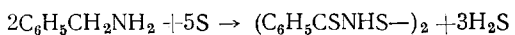
Нагревание аминов с серой даже в отсутствие карбонильных соединений приводит к образованию тиамидов ^{210, 243–253}. При нагревании бензиламина с серой в запаянной трубке при 180° получен с выходом 91% тиобензамид:



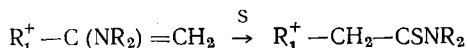
При проведении этой реакции в открытом сосуде обильно выделяется аммиак ²⁰⁷:



При взаимодействии бензиламина, серы и окиси свинца в бензоле при 20° образуется бис-(тиобензамид)-дисульфид:



Практически интерес представляет вариант реакции Вильгеродта — Киндлера, когда в качестве одной из компонентов употребляют енамин и процесс ведут при комнатной температуре в полярном растворителе. При этом образуются тиамида с выходом ~75% ^{222, 223}:

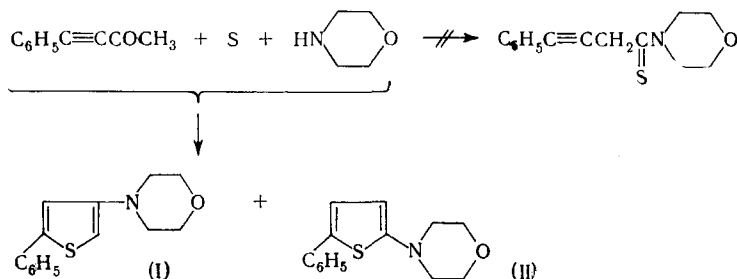


При действии серы на ненасыщенные углеводороды в присутствии аммиака или аминов образуются тиамида. Реакции проводят при 50—300° в сухих растворителях, при использовании газообразного аммиака или низкокипящего амина (например метиламина) под давлением. Та-

ким способом при взаимодействии ацетилена, серы и аммиака (или амина) при 50—100° в диоксане или пиридине был получен тиаоацетамид²⁴⁹, дитиооксамиды и другие тиаомиды^{203, 204, 250–253}.

При взаимодействии стирола и серы в присутствии морфолина получается фенилтиоацетморфолид, с выходом 52%¹⁹⁰, а в присутствии бензиламина основным продуктом была фенилуксусная кислота с примесью N-бензилтиобензамида. Фенилтиоацетморфолид получается с выходом 20% также при действии серы на фенилацетилен и морфолин^{232, 254}.

Недавно было показано, что реакция кетонов ацетиленового ряда приводит не к тиаоамидам — как это до сих пор считалось, а к изомерным производным тиаофена²¹¹:



Отношение изомеров (I) и (II), получающихся при этом, составляет 9 : 1.

8. Получение тиаомидов тиаоацилированием аминов

Реакция тиаоацилирования аминов, аналогичная ацилированию, часто приводит к образованию тиаомидов с очень хорошими выходами. В качестве ацилирующих реагентов употребляются дитиокарбоновые кислоты^{255–257}, их соли^{258–264}, эфиры, хлорангидриды, а также О-эфиры тионкарбоновых кислот^{261, 265–268}. В этой реакции наряду с тиаоамидами выделяются, в зависимости от тиаоацилирующего реагента, сероводород, меркаптаны, хлористый водород или спирты. В качестве аминов используют аммиак, первичные и вторичные амины.

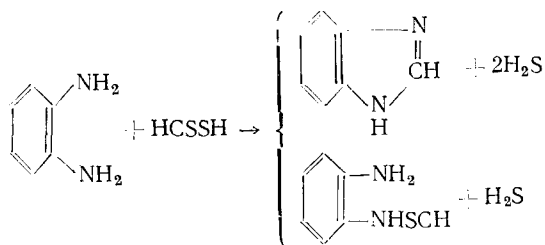
Примером тиаоацилирования с помощью хлорангидридов тиокарбоновых кислот служит реакция тиобензоилхлорида с анилином, протекающая с образованием тиобензанилида²⁶⁹. Этот метод не имеет практического значения из-за трудной доступности хлорангидридов тиокислот²⁷⁰. Значительно чаще применяются дитиокарбоновые кислоты и их соли*. Например, циандитиоформиат натрия, образующийся из сероуглерода и цианистого натрия, дает с диэтил- и диметиламином N,N-диалкиламид циантиоумравьиной кислоты²⁷³.

При взаимодействии дитиоформата* калия с водным раствором амина при комнатной температуре образуется N-замещенный тиоформамид; при использовании аминов, нерастворимых в воде, реакцию ведут в органических растворителях (эфир, хлороформ, диоксан^{262, 274}). Выход тиоформамида, полученного при действии на дитиоумравьиную кислоту аммиака, достигал 30% и был выше, чем при синтезе его из формамида и пентасернистого фосфора²⁶². С анилином и 6-аминохинолином получены соответствующие замещенные тиоформамиды с количественными

* Получение исходных дитиокарбоновых кислот и их производных изучено очень подробно; см., например^{228, 229, 271, 272}.

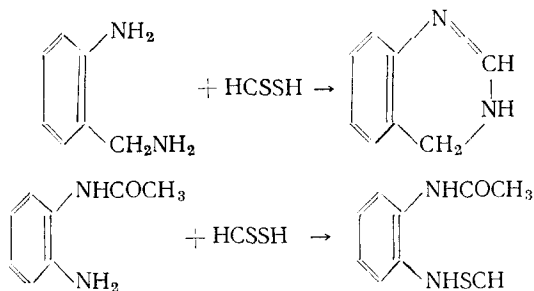
выходами, с индолом, дифениламино и N-метиланилином реакция не идет ²⁶².

Диамины с тиокарбоновыми кислотами образуют нестабильные соединения, которые легко циклизируются. Так, *o*-фенилендиамин в водном растворе при 0° дает неустойчивый продукт, который при комнатной температуре быстро превращается в бензимидазол ²⁶². По другим данным, в этом случае образуется N-(2-аминофенил)-тиоформамид ^{271, 272}:



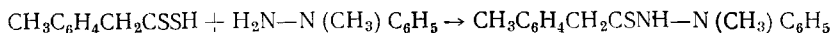
При действии дитиоумравьиной кислоты на 5,6-диамино-4-метилпиримидин ²⁶² и 4-амино-5-аминометил-2-метилпиримидин ^{275–277} циклизация не идет из-за слабой основности аминогрупп в исходных реагентах.

o-Аминобензиламин и моноацетил-*o*-фенилендиамин с дитиоумравьиной кислотой дают с количественным выходом: первый — дигидро-бензопиримидин, а второй — стабильный N-(2-ацетиламинофенил)-тиоформамид ²⁶²:

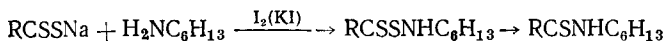


Этим методом легко получают 5-тиоацилпиримидины, не образующиеся при взаимодействии 5-ацилпиримидинов с P_2S_5 ^{262, 274–291}.

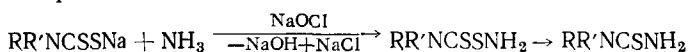
3-Метилфенилдитиоуксусная кислота с 1-метил-1-фенилгидразином образует соответствующий гидразид ²⁹²:



При действии водных растворов солей дитиокислот на амины в присутствии водного раствора иода и иодистого калия образуются N-замещенные тиамины с выходом 95–100% ^{258, 293}. Предполагается, что в начале образуются тиацисульфенамиды, которые отщепляют серу и переходят в тиамины:

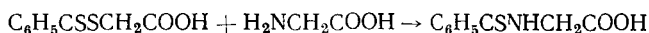


Так, при добавлении раствора N-замещенных дитиокарбаматов и иода или 10%-ного раствора гипохлорита натрия (в эквимолекулярных количествах) к избытку концентрированного аммиака образуются N,N-диалкилтиоацилсульфенамиды, которые при длительном стоянии или при нагревании переходят в N-замещенные тиомочевины ²⁹⁴:



N-Хлорпиперидин с солями дитиокислот дает с количественным выходом N-(2-тиофурил)-пиперидин и N-(тиобензоил)-пиперидин; промежуточными продуктами при этом, по-видимому, являются также сульфенамиды^{258, 295}.

Эфиры дитиокарбоновых кислот^{255, 256, 296} часто применяют для тиацилирования аминокислот^{229, 255, 297–299}*, синтеза производных пурина²⁸⁶, витамина В₁²⁷⁴ и других биологически-активных веществ. При взаимодействии эквимолекулярных количеств карбоксиметилдитиобензоата и гликокола в водном растворе основания при комнатной температуре получается тиобензоилглицин с выходом 90%²⁹⁹:



Аналогично при взаимодействии карбоксиметилдитиобензоата с антралиновой кислотой с хорошим выходом образуется тиобензоил-антралиновая кислота²⁹⁹.

DL-лизин при взаимодействии с карбоксиметилфенилдитиоацетатом дает моноацилированное производное, по-видимому, $C_6H_5CH_2CSNH-(CH_2)_4-CH(NH_2)COOH$ (продукт дает положительную нингидринную реакцию**). При тиобензоилировании L-стереоизомеров аланина, валина, изолейцина и лейцина рацемизация не наблюдалась²⁵⁶. Тиобензоилирование диэтиламиноацетата более удобно проводить в пиридине, с добавкой триэтиламина²⁹⁷. Тиобензоилированием диаминов получены с хорошими выходами алкилен-бис-тиобензамиды:

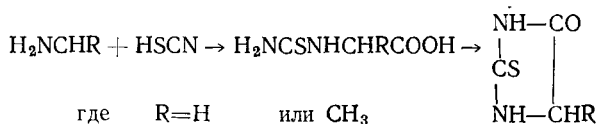


Тиобензоилирование α-аминоизобутирата не идет, по-видимому, из-за стерических затруднений^{255, 256}.

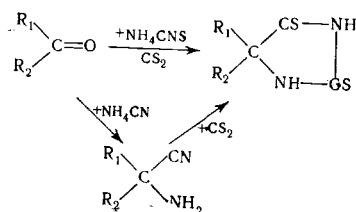
При тиацилировании карбоксиметилдитиоацетатом его берут в избытке (10%) и добавляют к раствору натриевой соли аминокислоты в спирте^{303–305}. Этим методом получен N-(2-арилэтил)тиоамид ($C_6H_5CH_2-CH_2NHCSR$) с выходом 86–99%³⁰⁶.

С хорошими выходами образуются тиобензамиды при взаимодействии дитиоэфиров с морфолином и анилином²⁵⁶. Аналогично реагируют с аминами и тионовые эфиры $RCSOR$ ^{256, 307, 308}. Таким путем из фенил-

* Аминокислоты тиацилируются также при действии роданистого аммония или калия в уксусном ангидриде при 60–80°, причем образуются 1-ацетил-2-тиогидантоины, из которых можно выделить свободные 2-тиогидантоины действием избытка концентрированной соляной кислоты³⁰⁰:



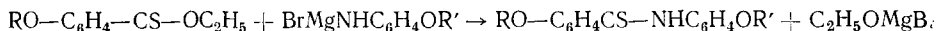
При действии роданистого аммония на кетоны в сероуглероде образуются дитиогидантоины^{301, 302}:



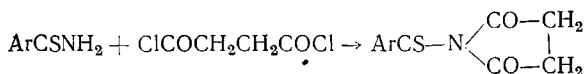
** При кипячении аминокислот с водным раствором нингидрина (трикетогидрин-денгидрата) образуется синяя окраска.

гидразина и тионового эфира был получен фенилтиогидразид²⁶³. Реакцию ведут в эфире или избытке фенилгидразина; при взаимодействии этилтиобензоата с избытком 2-оксиэтиламина или изопропиламина получены N-(2-оксиэтил)-тиобензамид и N-изопропилтиобензамид с выходом 53 и 63% соответственно²⁶¹.

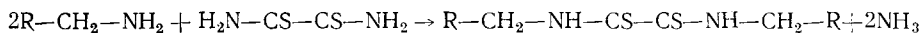
Хорошие результаты тиаоцилирования получены при взаимодействии эфиров тионкарбоновых кислот с замещенным магниланилидбромидом^{309, 310}:



Удобным тиаоцилирующим реагентом служит тиаоцилсукцинимид, получающийся с хорошим выходом реакцией незамещенных амидов ароматических тиокарбоновых кислот с дихлорангидридом янтарной кислоты³¹¹:



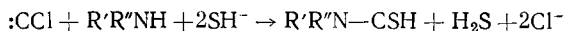
Незамещенные тиаоамиды являются также тиаоцилирующими агентами. Они при умеренных условиях по способу переамидирования реагируют с первичными алифатическими аминами, образуя N-алкил-замещенные тиаоамиды. Эта реакция получила название реакции Валлаха³¹². Таким образом получен ряд производных дитиооксамида. В реакцию вовлекаются две незамещенные тиаоамидные группы дитиооксамида³¹³:



где $\text{R}=\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$.

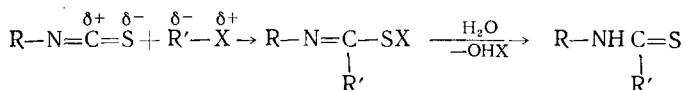
В реакции монотиооксамида с алифатическими аминами реагирует только тиаоамидная группа^{143, 312}. При взаимодействии морфолина с дитиооксамидом получен N-морфолино-дитиооксамид^{44, 313}; этим же методом были получены недавно и другие тиооксамиды³¹⁴. Аминокислоты также могут тиаоцилироваться дитиооксамидом³¹⁵. N,N-Диметилтиоформамид с аминами образует амидины³¹⁶.

Замещенные тиоформамиды получают с хорошим выходом при взаимодействии в щелочном растворе хлороформа, амина и сероводорода³¹⁷. При этом предполагается, что из хлороформа сначала образуется дихлоркарбен (в результате α -элиминирования), который реагирует дальше по уравнению:



9. Получение тиаамидов реакцией изотиоцианатов с металлоорганическими соединениями, C—H кислотами и енаминами

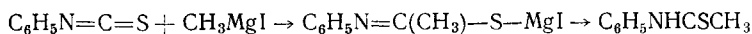
Эти реакции применяют для синтеза тиаамидов значительно реже, чем рассмотренные ранее. Они основаны на присоединении нуклеофильных реагентов по кратной связи изотиоцианата и в этом смысле имеют большое сходство с подобными реакциями изоцианатов:



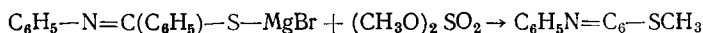
где $\text{X}=\text{M}$, H .

При употреблении металлоорганических соединений^{318–333} и C—H кислот в виде натриевых или литиевых солей X равен металлу, а в случае енаминов — водороду.

Впервые реакцию изотиоцианатов с металлоорганическими соединениями изучали на примере использования реактивов Гриньяра. Действием на фенилизотиоцианат реактивов Гриньяра и гидролизом продуктов присоединения с хорошим выходом получают тиамиды^{258, 318-320}:



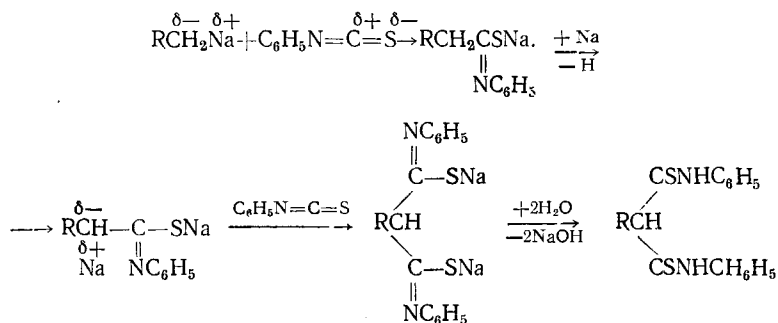
Действием диметилсульфата на продукт присоединения $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ к фенилизотиоцианату получено S-метильное производное изотиоамида³²¹:



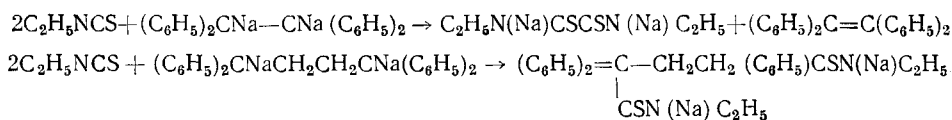
Реакцией *n*-бутилмагнийбромида с изотиоцианатами получены N-замещенные тиамиды валерьяновой кислоты (выход 90%)³²²; а фенилмагнийбромида с фенилизотиоцианатом — тиобензамид (выход 88%)²⁸⁸.

Изотиоцианаты с избытком реактива Гриньяра реагируют при повышенной температуре с образованием других продуктов. Так, из фенилизотиоцианата и фенилмагнийбромида был получен с выходом 45% *o*-фенилбензгидриланилин³²³.

При взаимодействии натрийалкилов с фенилизотиоцианатом образуются бифункциональные тиамиды³²⁵⁻³²⁸:



Продукты 1,2-присоединения натрия к олефинам реагируют с изотиоцианатами с образованием динатриевых производных, гидролиз которых приводит к дитиамидам^{327, 334}:

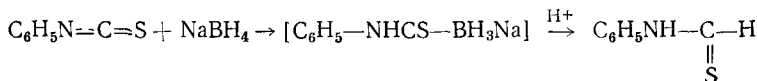


В качестве металлоорганических соединений можно употреблять также литийорганические соединения. Так, после реакции литийорганического соединения, полученного из соответствующего олефина и лития, с фенилизотиоцианатом выделен 3-метил-2,2-дифенил-3-бутентиаанилид³²⁷; с трифенилсилилизотиоцианатом, с выходом 57% — тиобензамид³²⁹; а при использовании фенилизотиоцианата — N-фенилтиобензамид³³⁰:

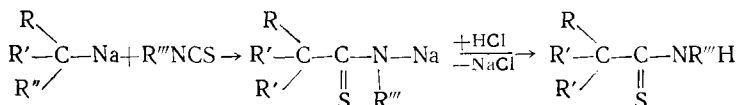


При взаимодействии триэтилалюминия [и смеси $\text{C}_2\text{H}_5\text{AlCl}_2$ с

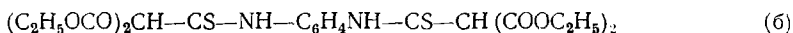
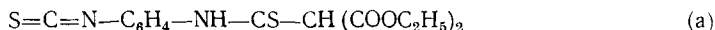
Фенилизотиоцианат реагирует с боргидридом натрия с образованием тиоформанилида^{333, 335}:



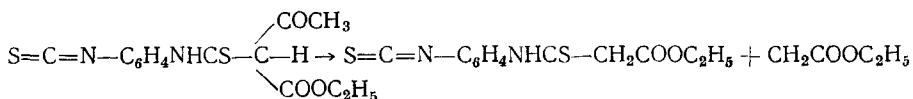
Реакция изотиоцианатов с C—N кислотами практически не отличается от реакции с магниорганическими соединениями, так как C—N кислоты употребляются обычно в форме их щелочных солей^{324, 336-350}.



Натрмалоновый эфир дает с *p*-фенилендиизотиоцианатом в абсолютном спирте натриевые соли моно- и дипродуктов присоединения, из которых при подкислении получены диэтиловый эфир N-(*p*-изотиоцианатофенил)-тиокарбамоилмалоновой кислоты (а) и диэтиловый эфир N,N-(*p*-фенилен)-бис-тиокарбамоилмалоновой кислоты (б) ³⁴⁸:

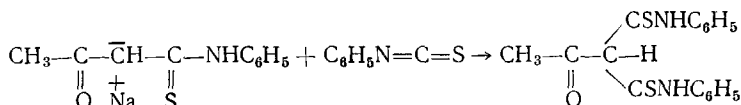


Натрацетоуксусный эфир при этом образует только продукт моноприсоединения, который в спиртовом растворе при комнатной температуре распадается на этиловый эфир уксусной кислоты и этиловый эфир N-(*p*-изотиоцианатофенил)-тиокарбамоилуксусной кислоты^{349, 350}:



Ацетилацетонат натрия с арилизоцианатами в абсолютном спирте реагирует с образованием N,N'-диарилзамещенных дитиодиаминов малоновой кислоты³⁴⁹.

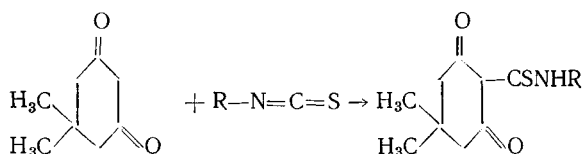
Взаимодействием натриевой соли ацетилтиоацетанилида с фенилизотиоцианатом получен дианилид ацетилдителиомалоновой кислоты³⁵⁰:



При применении замещенных фенилизотиоцианатов в тех же условиях получены и другие производные дитиомалоновой кислоты.

Циклические С—N кислоты также реагируют с изотиоцианатами с образованием тиамидов. Таким способом при использовании пиррола получены с хорошим выходом различным образом замещенные анилиды пирролтиокарбоновой кислоты³⁵¹.

Присоединение изотиоцианатов к димедону в ацетонитриле в присутствии небольшого количества щелочи³⁵² приводит к образованию тиамида с выходом 60%, а в этиловом спирте реакция не идет³⁵³:

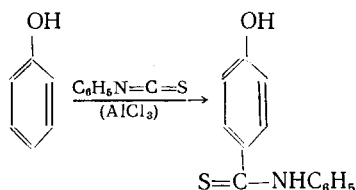


где $\text{R} = -\text{C}_6\text{H}_5$, $p\text{-Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$, $p\text{-NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$, α -нафтил.

Цианиды щелочных металлов дают с изотиоцианатами N-замещенные циантиоформамиды, которые реагируют с сероводородом, образуя N-замещенные дитиооксамиды³⁵⁴. Лучшие выходы тиамидов получают с цианистым калием:

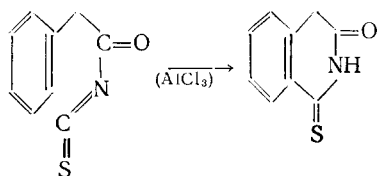


Алкоксифенилизотиоцианаты с цианистым натрием образуют алкоксизамещенные циантиоформамиды, которые при действии сероводорода превращаются в алкоксифенилдитиооксамиды³⁵⁵. Изотиоцианаты реагируют с фенолами в присутствии хлористого алюминия³⁵⁶⁻³⁵⁹, при этом образуются не тионуретаны, а тиамиды:



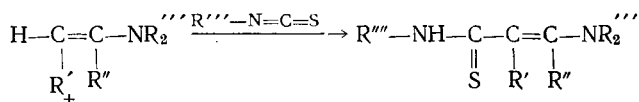
С фениловыми эфирами (а также фенилэтилсульфидом) и фенилизотиоцианатом образуются тиамиды³⁶⁰.

В результате внутримолекулярной перегруппировки из фенацетилизотиоцианата в присутствии AlCl_3 получен гомомонотиофталимид, с выходом 40—70%³⁶¹:

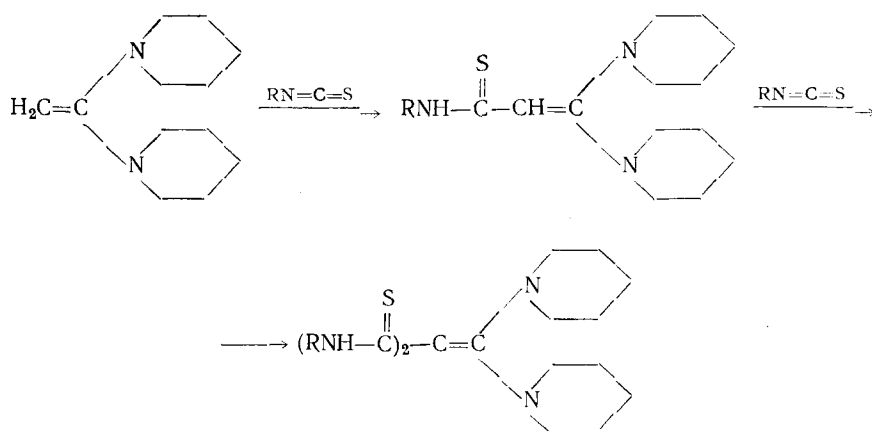


Изотиоцианаты реагируют в присутствии AlCl_3 и с ароматическими углеводородами³⁶².

Енамины реагируют с арилизотиоцианатами, образуя амиды β -аминоциклоалкентииокарбоновых кислот, которые легко омыляются в тиамиды β -оксокарбоновых кислот³⁶³⁻³⁶⁵:

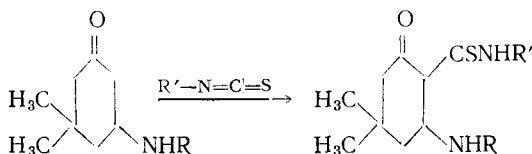


Енамин 1,1-ди(1-пиперидил)этилен присоединяет две молекулы изотиоцианата³⁶⁶:



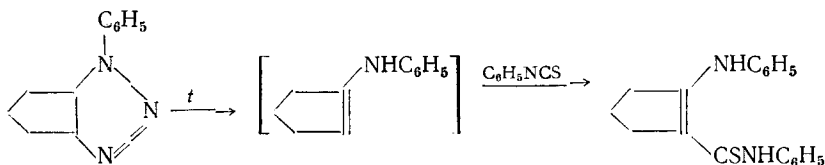
где R — арил, алкил.

Циклические енамины также реагируют с изотиоцианатами ³⁵²:



где R=H, CH₃; R' = —C₆H₅, p-ClC₆H₄, p-NO₂C₆H₄.

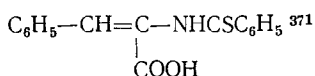
Замещенные Δ¹-триазолы реагируют с изотиоцианатами с образованием тиамидов (выход 50—99%) ^{367–370}:



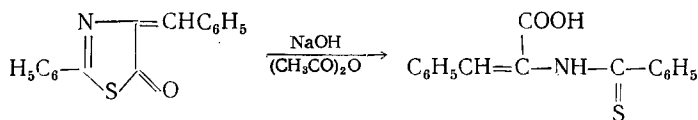
10. Получение тиамидов расщеплением гетероциклов

Некоторые гетероциклические соединения (производные тиазола и оксазола) при действии щелочных реагентов или сероводорода способны расщепляться с образованием тиамидов ^{371–374}.

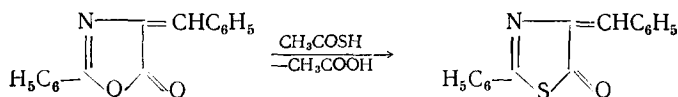
При кипячении 2-фенил-4-бензилидентиазолон-5 с разбавленным раствором едкого натра образуется α-тиобензамидокоричная кислота:



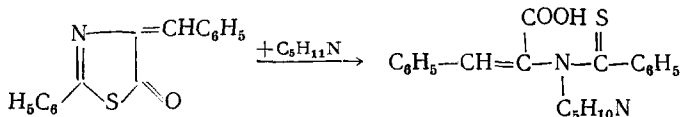
Эта реакция обратима: при нагревании полученного производного коричной кислоты с уксусным ангидридом с 85%-ным выходом образуется исходный тиазол ³⁷¹:



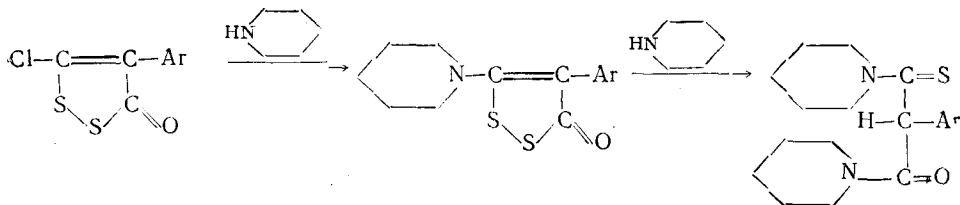
Исходный 2-фенил-4-бензилиден-тиазолон-5 получали реакцией 2-фенил-4-бензилиден-оксазолон-5 с тиоуксусной кислотой ³⁷¹:



При нагревании этого тиазолон-5 с пиперидином образуется N-пиперидиновое производное α -тиобензамидокоричной кислоты, выход составляет 60%:

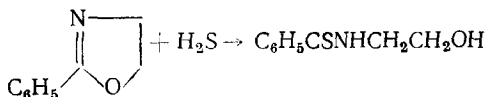


Диамиды арилмонотиомалоновой кислоты получают при действии аминов на 3-хлор-4-арил-1,2-дитиоциклопентен-5-он ³⁷³.

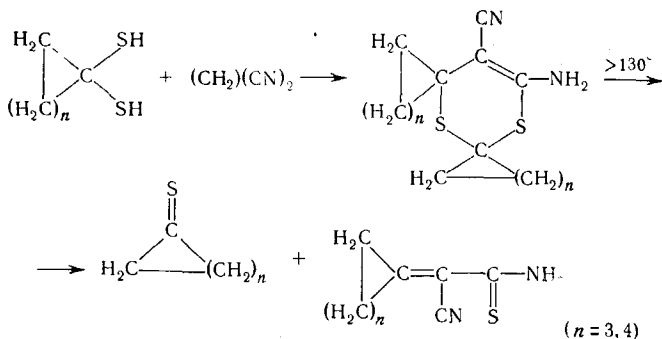


Аналогично из 4-бензил-2-фенилтиазолон-5 получают N[α -тиобензамидо)дегидроцианномойл α -пиперидин.

Тиамиды образуются также при расщеплении 2-оксазолинов сероводородом. Обработка раствора 2-фенил-2-оксазолина в метиловом спирте сульфидом аммония или NH_4OH и сероводородом приводила к N-(2-оксипропил)тиобензамиду (выход 77%) ²⁶¹:

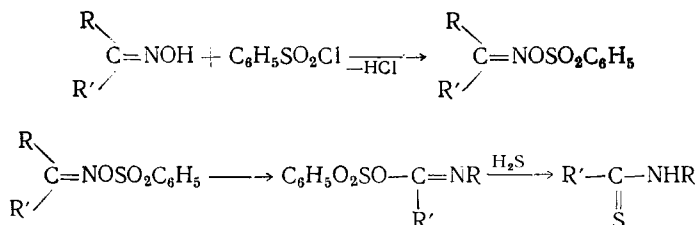


Замещенные 1,3-дитиоциклогексены, образующиеся из геминальных дитиолов с динитрилом малоновой кислоты, при нагревании распадаются на тиокетоны и тиамиды ³⁷⁴:



11. Превращение бензолсульфонатов кетоксимов в тиамиды

Бензолсульфонаты кетоксимов, образующиеся при действии бензолсульфохлорида на кетоксимы в пиридине, в результате спонтанной перегруппировки в имидосульфонаты (по Бекману) в присутствии сероводорода превращаются в N-замещенные тиамиды с хорошим выходом ³⁷⁵⁻³⁷⁸:



При использовании алифатических, циклических, ароматических и смешанных кетоксимов этим способом получено много разнообразных тиамидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Sübel, Erz, Kohle, Flotation, **26**, 243, 938 (1956).
2. S. R. Zimmerley, M. W. Wilson, Ам. пат., 2724500 (1955); С. А., 50, 3188 (1956).
3. Австр. пат., 208672 (1959); С., **1962**, 4711.
4. A. W. Ralston, Ам. пат. 2168848 (1939); С., **1940**, 1, 1605.
5. Франц. пат. 1235348 (1960); С., **1962**, 6202.
6. Франц. пат. 1232597 (1960); С., **1962**, 6203.
7. J. F. L. Childs, E. A. Siegler, Science, **102**, 68 (1945).
8. J. F. Childs, E. A. Siegler, Ind. Eng. Chem., **38**, 82 (1946).
9. Ch. D. Cothran, Ам. пат. 2604409 (1952); С. А., **46**, 1503b (1952).
10. M. A. McCall, Ам. пат. 3068274 (1962); С. А., **58**, 8914 (1963).
11. Англ. пат. 340319 (1929); С., **1931**, II, 1372.
12. F. E. Denny, Ам. пат. 2093865 (1937); С., **1938**, I, 209.
13. F. A. V. Sullivan, S. A. J. Westerback, Ам. пат. 2875202 (1959); С. А., **53**, 14122 (1959).
14. W. W. Wirth, Ам. пат. 2688014 (1954); С. А., **50**, 1076 (1956).
15. K. W. Powers, S. B. Robinson, Ам. пат. 3035029 (1959); С. А., **57**, 11358 (1962).
16. A. W. Lewis, Ам. пат. 2230691 (1941); С. А., **35**, 38107 (1941).
17. A. W. Lewis, E. W. Cock, Ам. пат. 2139086, 2139087, 2139088 (1936); 2139725, 2139725, 2139758 (1937); С., **1939**, I, 4865.
18. F. E. Cislak, Ам. пат. 2891958 (1959); С., **1962**, 10995.
19. R. A. Naplor, E. O. Hook, Ам. пат. 2723969 (1955); С. А., **50**, 4548 (1956).
20. Бельг. пат. 612252 (1962); С. А., **58**, 3362 (1963).
21. Бельг. пат. 626788 (1963); С. А., **60**, 6795 (1964).
22. I. Yates, S. E. Callander, Англ. пат. 955492 (1964); С. А., **61**, 5566 (1964).
23. W. Schaefer, R. Wegler, L. Eue, H. Hack, Бельг. пат. 639645 (1964); С. А., **62**, 15361 (1965).
24. W. M. Hoskins, H. P. Bloxham, M. W. Van Ess, J. Econ. Entomol., **33**, 878 (1940).
25. Франц. пат. 39013 (1930); С., **1931**, II, 3175.
26. H. L. J. Haller, W. F. Barthel, Ам. пат. 2358925 (1944); С. А., **39**, 1948 (1945).
27. E. Kieser, H. Augustiny, Arzenimittel Forsch., **4**, 423 (1954).
28. M. Edelmann, T. Lipice, Bull. Acad. polon. Sci., Classe II, **3**, 95 (1955).
29. T. Lipice, Premysl. Chem., **11**, 520 (1955).
30. P. Siegenthal, Praxis, **49**, 633 (1960).
31. J. F. Thompson, J. Savit, E. Goldwosser, J. Pharmacol., **89**, 1 (1947).
32. N. Kreutzkamp, Deutsch. Apotheker-Ztg., **102**, 1286 (1962).
33. D. Libermann, M. Moyeux, R. Rist, F. Grumbach, С. г., **242**, 2409 (1956).
34. K. J. Markow, E. V. Colowinsky, Naturwiss., **47**, 450 (1961).
35. Т. П. Сычева, И. В. Лебедева, ЖОХ, **29**, 1135, (1959).
36. G. Hagelloch, K. Liebermeister, Naturforsch., **5b**, 79 (1950).

37. J. G. Miller, M. B. Chenoweth, T. M. Brody, J. Pharmacol., **121**, 32 (1957).
38. V. Becker, W. Walter, Acta hepato-splenologica, **12**, 129 (1965).
39. П. Я. Яковлев, Г. П. Разумова, Тиацетамид — заменитель сероводорода в анализе металлов, Металлургиздат, М., 1963.
40. P. Chabries, S. H. Renard, Bull. soc. chim. France, [5] **16**, D-272 (1949).
41. R. N. Hurd, G. De La Mater, Chem. Rev., **61**, 46 (1961).
42. E. E. Reid, Organic Chemistry of Bivalent Sulfur, Chem. Publish. Co. N. Y., 1962, т. 4, стр. 45—58.
43. A. Schöberl, in Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, G. Thiema. Stuttgart, 1955, 4 изд., v. 9, стр. 741.
44. W. Walter, K. Bode, Angew. Chem., **78**, 517 (1966).
45. E. Roger, D. G. Nelson, Chem. Rev., **61**, 179 (1961).
46. Е. Н. Зильдерман, Усп. химии, **31**, 1309 (1962).
47. M. Erne, H. Erlenmeyer, Helv. chim. acta, **31**, 652 (1948).
48. K. Kindler, Ann., **450**, 1 (1926).
49. W. E. Hanford, Ам. пат. 2201 170 (1938); C. A., **34**, 6388 (1940).
50. W. E. Hanford, Ам. пат. 2201172 (1938); C. A., **34**, 6389 (1940).
51. H. D. K. Drew, D. B. Kelly, J. Chem. Soc., **1941**, 625.
52. H. Lehr, W. Grey, H. Erlenmeyer, Helv. chim. acta, **27**, 970 (1944).
53. J. C. Porter, R. Robinson, W. Wyler, J. Chem. Soc., **1941**, 620.
54. E. Erlenmeyer, G. Bischuff, Helv. chim. acta, **27**, 412 (1944).
55. H. W. Lewis, J. Biol. Chem., **14**, 255 (1913).
56. E. S. Gatewood, T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc., **48**, 2903 (1926).
57. A. H. Cook, J. M. Heilbron, The Chemistry of Penicillin, N. Jersey, 1949, стр. 921.
58. G. Jander, H. Schmidt, Wien Chem. Ztg., **46**, 49 (1943); C. A., **38**, 2870 (1944).
59. C. V. Jorgensen, J. prakt. Chem., [2], **66**, 28 (1902).
60. W. Walter, J. Curtis, Chem. Ber., **93**, 1511 (1960).
61. E. C. Stump, M. M. Guy, H. Sutton, G. Westmoreland, J. Chem. Eng. Data, **9**, 249 (1964).
62. S. H. Eggers, V. V. Kane, G. Lowe, J. Chem. Soc., **1965**, 1263.
63. F. W. Stacey, Ам. пат. 3179651 (1965); C. A., **63**, 1734 (1965).
64. F. Eiden, Arch. Pharmazie, **295**, 516 (1962).
65. P. Reynard, R. C. Moreau, V. J. Cohen, Bull. soc. chim France, **1964**, 3155.
66. P. Reynard, R. C. Moreau, Там же, **1965**, 2314.
67. P. Reynard, R. C. Moreau, Там же, **1966**, 73.
68. D. Eilhauer, W. Moeffing, G. Reckling, F. Andercas, Румынск. пат. 34198 (1965); C. A., **63**, 13222 (1965).
69. Англ. пат. 980997 (1965); C. A., **63**, 13221 (1965).
70. Франц. пат. 1352839 (1964); C. A., **61**, 4324 (1964).
71. A. Cahours, C. r., **27**, 239 (1848).
72. A. Bernthsen, Ann., **184** 290 (1876).
73. K. Kindler, Ann., **431**, 187 (1923).
74. J. Geordeler, H. Porrmann, Chem. Ber., **95**, 627 (1962).
75. A. Weddige, J. prakt. Chem., [2], **9**, 133 (1874).
76. H. Erfenmeyer, W. Büchler, H. Lehr, Helv. chim. acta, **27**, 969 (1944).
77. E. Wertheim, J. Am. Chem. Soc., **57**, 545 (1935).
78. H. S. Forrest, J. Wolker, J. Chem. Soc., **1948**, 1506.
79. D. S. Morris, S. D. Smith, Там же, **1954**, 1608.
80. R. P. Welcher, M. E. Castellon, V. P. Wystrach, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2543 (1959).
81. D. A. Peak, J. Chem Soc., **1952**, 215.
82. J. F. Olin, T. B. Johnson, Rec. trav. chim., **50**, 72 (1931).
83. A. E. E. Fairfull, J. L. Lowe, D. A. Peak, J. Chem. Soc., **1952**, 742.
84. S. Gabriel, P. Neymann, Ber., **23**, 137 (1890).
85. I. L. Cairas, A. W. Lashar, B. C. McKusick, J. Org. Chem., **18**, 748 (1953).
86. M. A. McCall, Там же, **27**, 2433 (1962).
87. A. Albert, Ber., **48**, 470 (1915).
88. A. Roe, C. E. Teague, J. Am. Chem. Soc., **71**, 4019 (1949).
89. J. Troger, E. Ewers, J. prakt. Chem., [2] **60**, 520 (1899); **2**, 7, 79 (1873).
90. F. Asinger, W. Schafer, E. Ch. Witte, Angew. Chem., **76**, 273 (1964).
91. R. W. Hurd, G. De La Mater, Chem. Rev., **61**, 50 (1961).
92. V. Ballista, Chem. Listy, **37**, 196 (1943).
93. G. De La Mater, Ам. пат. 2732401 (1957); C. A., **51**, 1255 (1957).
94. F. Ephraim, Ber., **22**, 2305 (1899).
95. J. Formanek, Ber., **22**, 2655 (1889).
96. P. Rây, R. M. Rây, J. Indian. chem. Soc., **3**, 118 (1926); C. A., **20**, 3690 (1926).
97. C. Volckel, Ann., **38**, 314 (1841).
98. D. Vorländer, F. Hoelkeskamp, P. Günther, Ber., **65B**, 359 (1932).

99. F. Wohler, Ann. Phys., **24**, 167 (1831).
100. R. Wollner, J. prakt. Chem., **29**, 129 (1884).
101. E. Urbschat, Нем. пат. 868908 (1953); С. А., **50**, 2662 (1956).
102. J. E. Mahan, Ам. пат. 2421031 (1947); С. А., **41**, 55451 (1947).
103. O. E. Schultz, U. Ranke, Arch. Pharm., **294/66**, N 2, 82 (1961).
104. McKinnen, Ам. пат. 2142324, 2147985; цит. по ¹⁰².
105. M. T. Rogert, H. C. Breneman, W. F. Hand, J. Am. Chem. Soc., **25**, 372 (1903).
106. A. H. Cook, I. M. Heilbron, K. I. Reed, J. Chem. Soc., **1945**, 182.
107. H. C. Brown, R. Pater, J. Org. Chem., **27**, 2858 (1962).
108. A. Pinner, Imidoather und ihre Derivate, Berlin, 1892.
109. A. Pinner, Ber., **16**, 1654 (1883).
110. H. Reiter, G. Hess, Ber., **40**, 3022 (1907).
111. T. Gutiny, Bull. soc. chim. Brance, **1957**, 655.
112. A. J. Hill, I. Rabinovitz, J. Am. Chem. Soc., **48**, 732 (1926).
113. I. M. McElvan, J. M. Nelson, Там же, **64**, 1825 (1942).
114. F. C. Schaefer, J. A. Peters, J. Org. Chem., **26**, 2778 (1961).
115. А. И. Гравин, ЖПХ, **16**, 105 (1943).
116. Motooki Matsui, Met. Coll. Gnf. Kyoto, **1**, 285 (1908); С., **1909**, II, 423.
117. A. Bernthsen, Ann., **192**, 39 (1878).
118. A. Bernthsen, Ber., **10**, 1238 (1877).
119. A. Bernthsen, Ann., **192**, 29 (1878).
120. A. Bernthsen, Ber., **10**, 36 (1877).
121. D. Vorlander, Ber., **24**, 803 (1891).
122. A. W. Hofmann, Ber., **11**, 508 (1878).
123. H. M. Woodburn, W. Platek, E. L. Graminski, J. Org. Chem., **23**, 319 (1958).
124. E. V. Meyer, J. prakt. Chem., **82**, 521 (1911).
125. V. Muigrdichian, The Chemistry of Organic Cyahogen Compounds, Reinhold Publish, Corp., N 9, 1947, стр. 66.
126. T. W. Mastin, G. R. Norman, E. A. Weilmuenster, J. Am. Chem. Soc., **67**, 1662 (1945).
127. H. G. Schicke, G. Schrader, Пат. ФРГ, 1111172 (1962); С., **1963**, 291.
128. N. A. Meinhardt, S. Z. Gardon, P. W. Vogel, J. Org. Chem., **25**, 1991 (1960).
129. Бельг. пат. 612252 (1962); С. А., **58**, 3362 (1963).
130. J. Yates, S. E. Callander, Англ. пат., 955492 (1964) С. А., **61**, 5566 (1964).
131. W. Schaefer, R. Wegler, L. Eue, H. Hack, Бельг. пат. 639645 (1964); С. А., **62**, 15361 (1965).
132. E. C. Taylor, J. A. Zoltewicz, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2656 (1960).
133. Японск пат. 6684/64 (1964). С. А., **61**, 13289 (1964).
134. A. M. von Esch, W. R. Sherman, Ам. пат. 3158623 (1964); С. А., **62**, 4008 (1965).
135. S. Ishikawa, Scient Papers Inst. Phys. Chem. Research, Tokyo, **7**, 293 (1927); С. А., **22**, 1343 (1928).
136. Г. Беккер, Введение в электронную теорию органических реакций, «Мир», М., 1965, стр. 338.
137. H. Behringer, L. Hauser, K. Kohl, Chem. Ber., **92**, 910 (1959).
138. H. Behringer, D. Weber, Ann., **682**, 197 (1965).
139. H. Weidinger, H. Eilingsfeld, Патч ФРГ, 1168898 (1964); С. А., **61**, 6991 (1964).
140. J. Kendall, Англ. пат. 408638 (1933); С. А., **28**, 5470 (1934).
141. M. Battegay, E. Hegazi, Helv. chim. acta, **16**, 999 (1933).
142. H. Rivier, J. Schalch, Там же, **6**, 605 (1923).
143. H. Rivier, G. Schneider, Там же, **3**, 115 (1920).
144. H. Rivier, M. Langer, Там же, **26**, 1722 (1943).
145. G. S. Jamieson, J. Am. Chem. Soc., **26**, 177 (1904).
146. A. J. Speziale, L. R. Smith, J. Org. Chem., **28**, 3492 (1963).
147. W. Walter, K. D. Bode, Angew. Chem., **74**, 694 (1962).
148. F. Asinger, A. Saus, H. Offermans, H. D. Hahn, Ann., **691**, 92 (1966).
149. A. W. Hofmann, S. Gabriel, Ber., **25**, 1578 (1892).
150. A. W. Hofmann, Ber., **11**, 338 (1878).
151. L. Henry, C. r., **68**, 1273 (1869).
152. L. Henry, Ann., **152**, 148 (1869).
153. L. Henry, Ber., **2**, 305 (1869).
154. A. Reissert, Ber., **37**, 3708 (1904).
155. J. Stieglitz, Ber., **22**, 3159 (1889).
156. G. M. Dyson, R. F. Hunter, J. W. T. Jones, E. R. Styles, J. Indian chem. Soc., **8**, 147 (1931).
157. K. Kindler, Нем. пат., 385376 (1922); С., **1924**, I, 2633.
158. R. Boudet, Bull. soc. chim. France, **1949**, 172.
159. А. Г. Песина, ЖОХ, **9**, 804 (1939).

160. W. R. Schmitz, Ам. пат. 2682558 (1954); C. A., **49**, 9029 (1955).
161. K. Westphal, H. Andersag, Нем. пат. 701901 (1938); C., **1941**, 1, 3005.
162. R. Willstätter, T. Wirth, Бер., **42**, 1908 (1909).
163. A. Hantsch, Ann., **250**, 257 (1889).
164. A. Bernthsen, Бер., **11**, 503 (1878).
165. K. Kindler, Ann., **431**, 207 (1923).
166. K. Fries, H. Koch, H. Stucklenbrock, Ann., **468**, 162 (1929).
167. L. Ruzicka, M. W. Golberg, H. Hürbin, H. A. Boskenoegen, Helv., chim. acta, **16**, 1323 (1933).
168. B. Beilenson, F. M. Hamer, J. Chem. Soc., **1936**, 1225.
169. H. Rivier, J. Zeltner, Helv. chim. acta, **20**, 691 (1937).
170. H. Rivier, C. Schneider, Там же, **2**, 717 (1919).
171. A. Manessier, Gazz. chim. ital., **45**, 1, 546 (1915).
172. A. Manessier, Там же, **46**, 1, 231 (1916).
173. A. Manessier-Mameli, Там же, **65**, 69 (1935).
174. J. McOmie, Ann. Reports on Progr. Chem. (Chem. Soc. London), **45**, 207 (1948).
175. Heyden Chemical Corporation: Report 574 to the Committee for Penicillin Synthesis of the Medical Research Council; цит. по ⁴¹.
176. G. Pulvermacher, Бер., **25**, 308 (1892).
177. A. Reissert, Бер., **37**, 3721 (1904).
178. G. Oddo, A. Manessier, Gazz. chim. ital., **40**, 1, 43 (1910).
179. G. H. Hitchings, G. B. Elion, Ам. пат. 2756228 (1956); C. A., **51**, 2887 (1957).
180. K. Westphal, H. Andersag, Ам. пат. 2265212 (1941); C. A., **36**, 1950 (1942).
181. E. R. Edge, J. Chem. Soc., **123**, 153 (1923).
182. W. Walter, K. D. Bode, Ann., **660**, 74 (1962).
183. L. Legrand, Bull. soc. chim. France, **1960**, 337.
184. S. Tatsuka, S. Rin, K. Hireta, Ann. Rep. Takeda Res. Lab., **9**, 17 (1950); C. A., **46**, 2489 (1952).
185. J. Roggero, J. Metiger, Bull. soc. chim. France, **1963**, 2553.
186. C. C. Price, B. H. Welzen, J. Org. Chem., **12**, 386 (1947).
187. S. H. Bablock, R. Adams, J. Am. Chem. Soc., **59**, 2260 (1937).
188. J. Stanek, J. Sidlo, Chemické Listy, **47**, 470 (1953).
189. W. Dieterie, Нем. пат. 741109 (1943); C. A., **40**, 1880 (1946).
190. E. Klingsberg, D. Papa, J. Am. Chem. Soc., **73**, 4988 (1951).
191. E. Glatzel, Z. anorg. allg. Chem., **44**, 65 (1905).
192. R. Klement, Там же, **253**, 237 (1947).
193. A. G. Long, T. Tulley, J. Chem. Soc., **1964**, 1190.
194. K. Kindler, Ann., **452**, 90 (1927).
195. K. Kindler, F. Finndorf, Бер., **54**, 1079 (1921).
196. K. Kindler, Нем. пат. 370973 (1923).
197. K. Kindler, Arch. Pharmaz., **265**, 389 (1927).
198. K. Kindler, Нем. пат. 405675 (1924); C., **96**, 1, 1529 (1925).
199. R. Guepet, R. Piganivl, A. Carayon-Gentil, P. Chabrier, Bull. soc. chim. France, **1965**, 224.
200. G. Purello, Ann., **51**, 143 (1961).
201. T. G. Levi, Gazz. chim. ital., **61**, 294 (1931).
202. W. J. Harton, J. vanden Berghe, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2425 (1948).
203. Ch. L. Levesque, Ам. пат. 2525075 (1950); C. A., **45**, 2499c (1951).
204. Ch. L. Levesque, Ам. пат. 2525416 (1950); C. A., **45**, 1623f (1951).
205. W. G. Toland, J. Org. Chem., **27**, 869 (1962).
206. B. Brähler, J. Riese, R. Zimmermann, Angew. Chem., **74**, 468 (1962); Angew. chem. internat Edit., **1**, 401 (1962).
207. R. Wegler, E. Kühle, W. Schäfer, Angew. Chem., **70**, 351 (1958).
208. R. Wegler, E. Kühle, W. Schäfer, в кн. W. Foerst, Neuere Methoden der preparativen organischen Chemie. Verlag Chemie Weinheim/Bergstr., 1961, t. III, сmp. 1.
209. F. Asiuger, W. Schäfer, K. Haleour, A. Sans, E. Friem, Angew. Chem., **75**, 1050 (1963).
210. B. Böttcher, E. Bauer, Ann., **568**, 218 (1950).
211. T. Bacchetti, A. Alemagna, B. Danieli, Tetrahedron Letters, **1965**, 2001.
212. F. Asinger, A. Meyer, Angew. Chem., **77**, 812 (1965); Angew. Chem. internat Edit., **4**, 788 (1965).
213. F. Asiuger, W. Schäfer, G. Baumgarte, P. F. Müting, Ann., **661**, 95 (1963).
214. F. Asiuger, W. Schäfer, A. Saus, Monatsh. Chem., **96**, 1273, 1278 (1965).
215. F. Bottino, G. Purello, Gazz. chim. ital., **95**, 1062 (1965).
216. G. Purello, Там же, **95**, 1089 (1965).
217. A. Carayon-Gentil, M. Minot, P. Charbrier, Bull. soc. chim. France, **1964**, 1420.

218. L. F. Fieser, G. W. Kilmer, J. Am. Chem. Soc., **62**, 1354 (1940).
219. T. Taguchi, K. Yoshira, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo), **11**, 1354 (1940);
цит. по ⁴⁴.
220. W. Schaeffer, R. Wegler, Пат. ФРГ, 1149356 (1963); С. А., **59**, 11441 (1963).
221. О. Н. Чупахин, З. В. Пушкарева, З. И. Кокошко, М. И. Подгорная,
ЖОрХ, **1**, 772 (1965).
222. E. Mayer, J. Wehl, Angew. Chem., **76**, 861 (1964).
223. R. Mayer, J. Wehl, Angew. Chem. internat. Edit., **3**, 705, (1964).
224. K. F. Funk, R. Mayer, J. prakt. Chem., [4], **21**, 65 (1963).
225. C. Willgerodt, Ber., **20**, 2467 (1887).
226. K. Kindler, W. Peschke, Arch. Pharmaz., **270**, 340 (1932).
227. K. Kindler, W. Peschke, Там же, **272**, 236 (1934).
228. М. Кармак, М. А. Шпильман, Органические реакции, ИЛ, М., 1951, т. 3.
229. J. F. W. McOmie, Ann. Repts. on Progr. Chem., **45**, 211 (1948).
230. J. A. King, F. McMillan, J. Am. Chem. Soc., **68**, 632, 2335 (1946).
231. J. A. King, F. McMillan, Там же, **70**, 4143 (1948).
232. M. Caramack, De Tar, F. De Los, Там же, **68**, 2025, 2029, 2755 (1946).
233. B. Milligan, J. M. Swan, J. Chem. Soc., **1959**, 2269.
234. B. Milligan, J. M. Swan, Там же, **1961**, 1194.
235. P. Chabrier, S. H. Renard, K. Smarzewski, Bull. soc. chim. France, **1950**,
1167.
236. K. Kindler, Ann., **431**, 193, 222 (1923).
237. Англ. пат., 558774; Brit. C. A., **B11**, 102 (1944).
238. E. Schwenk, E. Bloch, J. Am. chem. Soc., **64**, 3051 (1942).
239. H. L. J. Haller, W. F. Barthel, Am. пат. 2358925 (1943); С. А., **39**, 1948 (1945).
240. E. Baumann, E. Fromm, Ber., **28**, 891 (1895).
241. K. Kindler, T. Li, Ber., **74**, 321 (1941).
242. R. T. Arnold, E. Schultz, H. P. Klug, J. Am. Chem. Soc., **66**, 1606 (1944).
243. O. Wallach, Ann. **259**, 300 (1890).
244. F. H. McMillan, J. Am. Chem. Soc., **70**, 868 (1948).
245. H. D. Porter, Там же, **76**, 127 (1954).
246. R. W. Saville, J. Chem. Soc., **1958**, 2880.
247. B. Emmert, M. Groll, Chem. Ber., **86**, 205, 208 (1953).
248. H. J. Thayer, B. B. Corson, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2330 (1948).
249. Ch. L. Levesque, Ам. пат. 2116182 (1938); С. А., **33**, 2838 (1939).
250. Ch. L. Levesque, Ам. пат. 2489094 (1949); С. А., **44**, 6427 (1950).
251. Ch. L. Levesque, Ам. пат. 2514300 (1950); С. А., **44**, 8941 (1950).
252. Ch. L. Levesque, Ам. пат. 2531283 (1950); С. А., **45**, 3412 (1951).
253. Ch. L. Levesque, Ам. пат. 2560296 (1951); С. А., **46**, 3558 (1952).
254. M. Carmack, Ам. пат. 2495567 (1950); С. А., **44**, 8806 (1950).
255. A. Kjaer, Acta chem. scand., **4**, 1347 (1950).
256. A. Kjaer, Там же, **6**, 327 (1952).
257. H. Wuyts, L. Ch. Kuang, Bull. soc. chim. Belgique, **42**, 153 (1933).
258. G. Alliger, G. E. P. Smith, E. L. Carr, H. P. Stevens, J. Org. Chem., **14**,
962 (1949).
259. G. E. P. Smith, Ам. пат. 2647144 (1953); С. А., **48**, 7637 (1954).
260. H. B. König, W. Sifken, H. A. Offe, Chem. Ber., **87**, 825 (1954).
261. G. A. Goldberg, W. Kelly, J. Chem. Soc., **1948**, 1919.
262. A. R. Todd, F. Bergel, Karimullah, R. Keller, Там же, **1937**, 361.
263. Y. Sakurada, Bull. chem. Soc. (Japan), **2**, 307 (1927); С., **1928**, I, 683.
264. M. Malawski, H. Mogilnicki, W. Czerska, Польск. пат. 48359 (1964)
С. А., **62**, 7698 (1965).
265. P. Reynand, C. Moreau, Bull. soc. chim. France, **1964**, 2999.
266. W. Ried, W. von der Emden, Ann., **642**, 128 (1961).
267. Японск. пат., 30296/64 (1964); С. А., **62**, 11824 (1965).
268. O. Fuchs, A. Nemes, Венгер. пат. 151818 (1965); С. А., **62**, 13129 (1965).
269. H. Staudinger, J. Siegwart, Helv. chim. acta, **3**, 824 (1920).
270. K. Mayer, S. Scheithauer, Chem. Ber., **98**, 829 (1965).
271. T. G. Levi, Gazz. chim. ital., **54**, 395 (1924).
272. T. G. Levi, Atti reale accad. Lincei, **32**, 569 (1923); цит. по ⁴¹.
273. G. Bahr, Angew. Chem., **73**, 628 (1961).
274. A. R. Todd, F. Bergel, Karimullah, J. chem. Soc., **1936**, 1557.
275. F. Hoffman-La Roche Co., Франц. пат. 822533 (1937); С. А., **32**, 4175 (1938); Нем.
пат. 675851 (1939); С. А., **33**, 7046 (1939).
276. F. Hoffman-La Roche Co., Швейц. пат. 199650 (1938); С. А., **33**, 5130 (1939).
277. M. Hoffer, Ам. пат. 2220243 (1940); С. А., **35**, 1423 (1941).
278. A. R. Todd, F. Bergel, J. Chem. Soc., **1937**, 1504.
279. A. R. Todd, E. Bergel, Там же, **1937**, 364.
280. R. H. Reitsema, J. Am. Chem. Soc., **68**, 766 (1946).

281. T. Matsukawa, S. Yurugi, J. Pharm. Soc. Japan, **71**, 827 (1951).
282. T. Matsukawa, T. Matsuno, Там же, **63**, 145 (1944).
283. B. Lythygoe, A. R. Todd, Simposia, Soc. Exptl Biol. i Nucleic Acid, 1947, сmp. 15; C. A., **42**, 4142 (1948).
284. K. J. M. Andrews, N. Anand, A. R. Todd, A. Topham, J. Chem. Soc., **1949**, 2490.
285. K. J. M. Andrews, G. W. Kenner, A. R. Todd, Там же, **1949**, 2302.
286. J. Baddiley, B. Lythygoe, D. McNeil, A. R. Todd, Там же, **1943**, 383.
287. K. Kostic, Helv. chim. acta, **33**, 1482 (1950).
288. G. W. Kenner, H. J. Rodda, A. R. Todd, J. Chem. Soc., **1949**, 1613.
289. T. Imai, K. Makino, Ztschr. physiol. Chem., **252**, 76 (1938).
290. W. Huber, J. Am. Chem. Soc., **65**, 2222 (1943).
291. F. Hoffman — La Roche, Co., Швейц. пат. 199648 (1938); C. A., **33**, 5130 (1939).
292. H. Wuyt, A. Lagourt, Bull. sci. acad. roy. Belg., **21**, 736 (1935); C. A., **29**, 7952 (1935).
293. G. E. P. Smith, Ам. пат. 2647144 (1948); C. A., **48**, 7637 (1954).
294. G. E. P. Smith, мл., G. Alliger, E. L. Carr, K. C. Yong, J. Org. Chem., **14**, 935 (1949).
295. G. Alliger, Ам. пат. 2560046 (1951); C. A., **46**, 1587 (1952).
296. B. Holmberg, Arkiv. Kemi, Mineral. Geol., **17A**, N 23, 10 (1944); C. A., **39**, 4065 (1954).
297. I. C. Grawhall, D. F. Elliott, J. Chem. Soc., **1951**, 2071.
298. D. F. Elliott, Nature, **162**, 658 (1948).
299. B. Holmberg, The Svedberg Memorial Volume, 1944, сmp. 299 цит. по ⁴¹.
300. T. B. Johnson, B. N. Nicolet, J. Am. Chem. Soc., **33**, 1973 (1911).
301. H. Carrington, J. Chem. Soc., **1947**, 681.
302. H. T. Bucherer, W. Steiner, J. prakt. Chem., **140**, 291 (1934); **141**, 5 (1935).
303. Y. Sakurada, Bull. Chem. Japan, **2**, 307 (1927); C. A., **22**, 764 (1928).
304. W. Walter, J. Curtis, Ann., **649**, 88 (1961).
305. J. W. Corse, R. G. Jones, Q. E. Soper, C. W. Whitehead, O. K. Behrens, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2842 (1948).
306. S. Yamada, A. M. M. E. Omar, F. Hino, Chem. pharmac. Bull. (Japan) **12**, 244 (1964); C. A., **60**, 14426 (1964).
307. Y. Sakurada, Mem. coll. Sci. Kyoto Imp. Univ., **9**, 237 (1926); C. A., **21**, 2458 (1927).
308. M. Delépin, C. r., **153**, 279 (1911).
309. P. Reynard, R. C. Moreau, J. P. Samana, Bull. soc. chim. France, **1965**, 3623.
310. P. Reynard, R. C. Moreau, J. P. Samana, Там же, **1965**, 3628.
311. J. Goerdeler, H. Horstmann, Chem. Ber., **93**, 671 (1960).
312. R. P. Welcher, M. E. Gastelloon, W. P. Wystrach, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2541 (1959).
313. R. N. Hurd, G. De la Mater, G. C. McElheny, R. J. Turner, V. H. Wallingford, J. Org. Chem., **26**, 3980 (1961).
314. B. Persson, J. Sandström, Acta chem. scand., **18**, 1059 (1964).
315. V. H. Wallingford, Ам. пат. 3023232 (1962); C. A., **57**, 2082 (1962).
316. G. R. Pettit, L. R. Garson, Canad. J. Chem., **43**, 2640 (1965).
317. W. Walter, G. Maerten, Ann., **669**, 66 (1963).
318. F. Sachs, H. Loevy, Ber., **36**, 585 (1903).
319. F. Sachs, H. Loevy, Ber., **37**, 874 (1904).
320. N. B. Metha, J. Zupicich, Strilitz, J. Org. Chem., **27**, 4412 (1962).
321. H. Gilman, C. R. Kinney, J. Am. Chem. Soc., **46**, 493 (1924).
322. D. E. Worrall, Там же, **47**, 2974 (1925).
323. H. Gilman, J. E. Kirby, C. R. Kinney, Там же, **51**, 2252 (1929).
324. D. E. Worrall, Там же, **50**, 1456 (1928).
325. H. E. Morley, W. J. Saint, J. Chem. Soc., **43**, 400 (1883).
326. D. R. Morton, A. R. Olson, J. W. Blattenberger, J. Am. Chem. Soc., **63**, 314 (1941).
327. W. Schlenk, E. Bergmann, Ann., **463**, 1 (1928).
328. W. Schlenk, E. Bergmann, Там же, **464**, 1 (1928).
329. H. Gilman, B. Hofferth, H. W. Melvin, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3045 (1950).
330. H. Gilman, F. W. Breuer, Там же, **55**, 1262 (1933).
331. H. Reinheckel, D. Jahnke, Chem. Ber., **97**, 2661 (1964).
332. H. Reinheckel, D. Jahnke, G. Kretzschmar, Chem. Ber., **99**, 11 (1966).
333. S. E. Ellzey, C. H. Mack, J. Org. Chem., **28**, 1600 (1963).
334. H. Gilman, Organic chem. 2-nd edit., N. Y., 1943, t. 1, сmp. 527.
335. S. E. Ellzey, C. H. Mack, Ам. пат. 3180091 (1965); C. A., **63**, 1730 (1965).
336. J. Goerdeler, U. Keuser, Chem. Ber., **97**, 3106 (1964).

337. А. Д. Грабенко, Л. И. Кулаева, Т. С. Пелькис, ЖОХ, 33, 2227 (1963).
338. A. Michael, J. prakt. Chem., [2], 35, 449 (1887).
339. J. Ross, J. Am. Chem. Soc., 55, 3672 (1933).
340. S. Ruhemann, J. Chem. Soc., 93, 621 (1908).
341. А. Н. Борисевич, А. Д. Грабенко, П. С. Пелькис, ЖОХ, 33, 2223 (1963).
342. D. E. Worall, J. Am. Chem. Soc., 42, 1055 (1920).
343. D. E. Worall, Там же, 40, 415 (1918).
344. J. Goerdeler, H. W. Pohland, Chem. Ber., 96, 526 (1963).
345. J. Goerdeler, H. Horn, Там же, 96, 1551 (1963).
346. G. Barnikow, H. Kunzek, J. prakt. Chem., [4], 29, 323 (1963).
347. J. Goerdeler, J. Gnad, Chem. Ber., 98, 1531 (1965).
348. G. Barnikow, J. Böetius, Ztschr. Chem., 5, 104 (1965); C. A., 63, 5546 (1965).
349. G. Barnikow, V. Kath, D. Richter, J. prakt. Chem., [4], 30, 63 (1965).
350. А. Н. Борисевич, А. Д. Грабенко, Т. С. Пелькис, Авт. свид. СССР 170966 (1965).
351. E. Bullock, R. J. Abraham, Canad. J. Chem., 37, 1391 (1959).
352. J. Goerdeler, U. Kreuser, Chem. Ber., 97, 2209 (1964).
353. G. Barnikow, H. Kaufmann, Ztschr. Chem., 5, 156 (1965); C. A., 63, 37 (1965).
354. B. Kumely, M. Tisler, Veštnik sloven, kem. Društa, 5, 69 (1958); C., 1961, 12804.
355. А. Д. Грабенко, Т. С. Пелькис, ЖОХ, 30, 1222 (1960).
356. L. Gattermann, J. prakt. Chem., [2], 59, 3528 (1892).
357. K. K. Ginwals, J. P. Trivedi, J. Indian chem. Soc., 40, 897 (1963); C. A., 60, 4056 (1964).
358. F. Mayer, A. Mombour, Ber., 62, 1921 (1929).
359. H. Rievier, S. Kunz, Helv. chim. acta, 15, 376 (1932).
360. K. V. Answers, C. Berger, Ber., 27, 1735 (1894).
361. P. A. S. Smith, R. O. Kan, J. Org. Chem., 29, 2261 (1964).
362. F. Friedmann, L. Gattermann, Ber., 25, 3525 (1892).
363. S. Hunig, K. Hübner, E. Benzing, Chem. Ber., 95, 926, 937 (1962).
364. W. Ried, K. Käppeler, Ann., 673, 132 (1964).
365. G. Bianchetti, P. dalla Grace, D. Pocar, Gazz. chim. ital., 94, 606 (1964).
366. D. H. Glemens, A. J. Bell, J. L. O'Brien, J. Org. Chem., 29, 2932 (1964).
367. R. Huisgen, R. Grashey, J. M. Vernon, R. Kunz, Tetrahedron, 21, 3311 (1965).
368. J. E. Baldwin, G. V. Kaiser, J. A. Ramersberger, J. Am. Chem. Soc., 87, 4114 (1965).
369. P. Karrer, E. Weiss, Helv. chim. acta, 12, 554 (1929).
370. K. Tust, L. Gattermann, Ber., 25, 3528 (1892).
371. С. Лурье, Л. Гаценко, ЖОХ, 22, 262 (1952).
372. A. Albert, Chemie der Heterocyclen, Verlag chemie, Weinheim Gergstr., 1962.
373. F. Boberg, M. Marei, Ann., 666, 88 (1963).
374. R. Mayer, J. Jentzsch, Angew. Chem., 74, 292 (1962); Angew. Chem. internat. Edit., 1, 217 (1962).
375. R. Huisgen, J. Witte, Chem. Ber., 91, 972 (1958).
376. J. Witte, R. Huisgen, Там же, 91, 1129 (1958).
377. I. Kopecky, Chemie (Prag), 10, 901 (1958); C., 1964, 4—0791.
378. Kereszky, Wolf, Z. Foldi, Венг. пат., 135418 (1949); C. A., 48, 10060 (1954).