

УДК 547.298.4

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТИОАМИДОВ

К. А. Петров и Л. Н. Андреев

В работе рассмотрены основные химические свойства тиоамидов: гидролиз, восстановление и окисление, реакции с неорганическими и органическими аминами, хлорангидридами, альдегидами и кетонами, галоидными алкилами, галоидаминами, кетонами и кислотами.

Библиография — 274 наименования.

ОСГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1014
II. Гидролиз тиоамидов	1014
III. Реакции тиоамидов с неорганическими и органическими аминами и азидом натрия	1018
IV. Реакции тиоамидов с хлорангидридами	1027
V. Восстановление тиоамидов	1030
VI. Окисление тиоамидов	1036
VII. Реакции тиоамидов с альдегидами и кетонами	1042
VIII. Реакции тиоамидов с галоидными алкилами, галоидаминами, кетонами и кислотами	1045

I. ВВЕДЕНИЕ

Тиоамиды являются реакционноспособными, хорошо изученными веществами. Превращения их при окислении, восстановлении, взаимодействии с неорганическими и органическими аминами, присоединение к галоидаминам, галоидкетонам, кислотам или эфирам широко используются при получении производных пиримидина, пурина, урацила, тиазолов, витамина В₁ и др.¹⁻¹⁶.

По химическим свойствам тиоамидов имеется обширная литература, которая до сих пор не систематизирована. Существующие обзоры¹⁷⁻²³ касаются главным образом синтеза тиоамидов; химические свойства рассматриваются недостаточно полно^{17, 18, 21-23}. В отечественной литературе нет обзоров, посвященных химическим свойствам тиоамидов. Это обстоятельство и послужило основанием для публикации данного обзора.

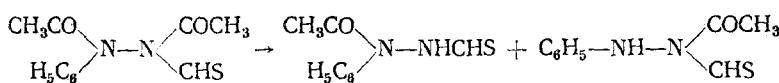
II. ГИДРОЛИЗ ТИОАМИДОВ

При действии воды, лучше в присутствии кислот или щелочей, тиоамиды, как и амиды карбоновых кислот, способны гидролизоваться. Продуктами обычно являются карбоновые кислоты, а иногда амиды и нитрилы. Сравнительно легко гидролизуются незамещенные тиоамиды, причем в кислой среде главным образом образуются карбоновые кислоты, а в присутствии щелочей ароматические тиоамиды дают карбоновые кислоты, нитрилы и амиды. Так, тиоацетамид при действии оснований или кислот гидролизуется до уксусной кислоты, сероводорода и аммиака²⁴, а тиобензамид с кипящей водой или горячей 1*N* соляной кислотой дает бензойную кислоту, сероводород и аммиак, но с едким кали он образует бензонитрил и сероводород (при нагревании с 1*N* едким кали образуется также аммиак)²⁵. Аналогично ведет себя фенилтиоацетамид: с разбав-

ленной соляной кислотой дает фенилуксусную кислоту, сероводород и аммиак, а при нагревании с едким кали — фенилацетонитрил и сероводород²⁶.

Тиоамиды гидролизуются труднее, чем соответствующие амиды²⁷. N-(Тиобензоил)морфолин гидролизуется в 10N растворе едкого кали в десять раз медленнее, чем N-(бензоил)морфолин²⁸.

N-замещенные тиоамиды гидролизуются значительно труднее, чем незамещенные. Так, N-бензилтиобензамид гидролизуется очень медленно даже при кипячении в 50%-ной серной кислоте, в то время как тиобензамид гидролизуется с образованием бензойной кислоты уже кипящей водой. Медленно гидролизуется серной кислотой N-тиокарбофенокситиобензанилид, $C_6H_5CSN(C_6H_5)CSO C_6H_5$, причем одним из продуктов гидролиза является тиобензанилид²⁹. При гидролизе N,N'-диацетил-N-фенил-N'-тиоформилгидразина в 10%-ном растворе едкого натра тиоформильная группа не затрагивается, а образуется N-ацетил-N-фенил-N'-тиоформилгидразин с примесью других веществ³⁰:



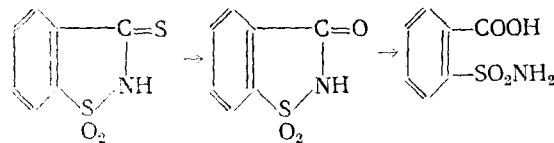
Большая устойчивость тиоанилидной группы по сравнению с тиоамидной³¹ наблюдается и при гидролизе N-фенилдитиооксамида; оказалось возможным подобрать такие условия, при которых гидролизуется только тиоамидная группа. При гидролизе тиоамидов — производных щавелевой и оксаминовой кислот связь C—C не разрывается, если существует тиоанилидная группа, но рвется при наличии незамещенных тиоамидных групп³¹.

При наличии эфирной группы в составе N-заместителя тиоамида ее можно омылить, не разрушая молекулы тиоамида. Тиобензоилглицин $C_6H_5CSNHCH_2COOH$, устойчивый к действию щелочи на холоду, можно получить омылением его этилового эфира на холоду спиртовым раствором едкого кали³², однако при кипячении тиобензоилглицина в кислоте или щелочи происходит отщепление серы³³ и образуются гиппуровая кислота, тиобензойная кислота, глицин и сероводород³⁴.

На гидролиз тиоамидов существенное влияние оказывает и характер радикала тиокарбамидной группы, связанной с углеродом. Так, N-(фенилацетилентиоацетил)морфолин $C_6H_5C\equiv C-CH_2-C(S)N\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}O$ не гидролизуется при кипячении в течение 10 часов с 20%-ным спиртовым раствором едкого кали и в растворе концентрированной соляной кислоты, в то время как N-(стиролтиоацетил)морфолин, $C_6H_5CH=CHCH_2C(S)N\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}O$ не гидролизуется при действии основания в аналогичных условиях, но гидролизуется при действии кислот^{35, 36}.

Сравнительно устойчивы к гидролизу циклические тиоамиды³⁷.

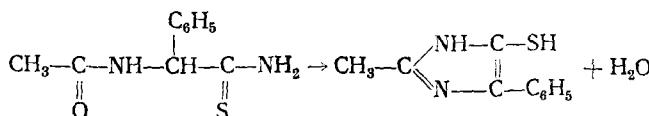
При обработке тиосахарина раствором соды на холоду гидролиз не идет, а образуется желтая растворимая натриевая соль тиосахарина. То же наблюдалось при действии раствора аммиака на холоду и при нагревании или при действии раствора едкого натра на холоду. При кипячении с раствором едкого натра тиосахарин гидролизуется до сахарины, а затем происходит расщепление кольца³⁸:



Те же продукты были получены при кислотном гидролизе.

Гидролиз 2-сульфамидотиобензенилда разбавленной щелочью при нагревании дает также 2-сульфамидобензойную кислоту.

Некоторые тиоамиды в процессе щелочного или кислотного гидролиза циклизуются. Например, α -ацетамидо- α -фенилтиоасетамид быстро циклизуется при нагревании с 10%-ным раствором едкого калия³³:

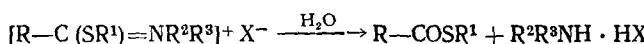


При нагревании 2-фенил-2-ацетамиidotиопропионамида с 20%-ной соляной кислотой или с разбавленным едкимカリ (с последующим подкислением) он также циклизуется в 2,4-диметил-4-фенил-5(4Н)-имидаэтион³³.

Изотиамиды сравнительно устойчивы к щелочному гидролизу, но легко гидролизуются в присутствии кислот *.

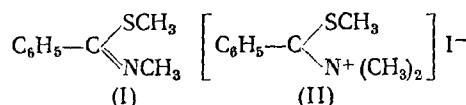
Бис-*N*-фенилбензимидилсульфид $C_6H_5-C(NC_6H_5)-S-C(NC_6H_5)C_6H_5$ стабилен в горячей концентрированной щелочи, но легко гидролизуется кислотами с образованием смеси бензанилида и тиобензанилида³⁹.

Значительно легче гидролизуются иммониевые соли изотиоамидов, причем обычно образуются с хорошим выходом тиоловые эфиры:



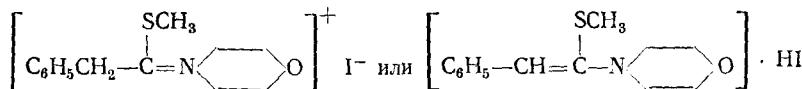
Эту реакцию используют для гидролиза устойчивых тиоамидов⁴⁰. Так, N-(фенилтиоацетил)морфолин гидролизуется с трудом; однако, если его обработать иодистым метилом в ацетоне, то образовавшийся продукт ** легко гидролизуется горячей водой до метилфенилтиоацетата, который далее превращается в фенилуксусную кислоту. При использовании вместо горячей воды аммиака конечным продуктом гидролиза является фенилтиоацетамид.

Различие в устойчивости к гидролизу изотиоамидов и продуктов их алкилирования — солей четвертичных аммониевых оснований — можно иллюстрировать и на других примерах. *S*-метил-*N*-метилтиобензимид (I) стабилен в концентрированном растворе KOH, а его четвертичная соль (II) — нет⁴³:



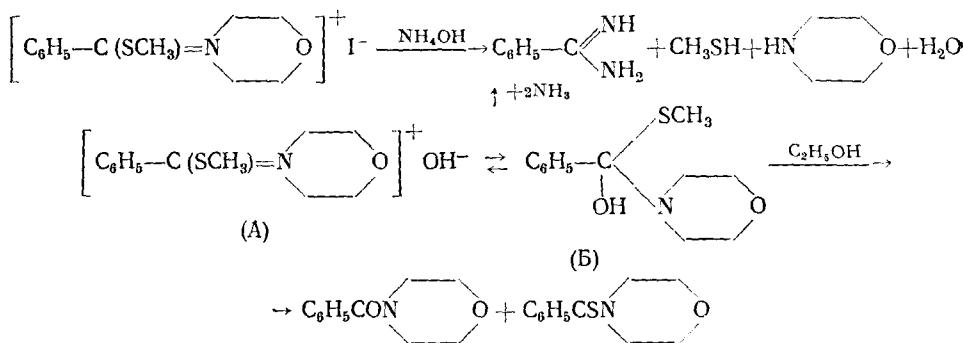
* Будучи сильными основаниями, изотиоамиды дают соли с сильными минеральными кислотами, однако избыток кислоты гидролизует их до тиоловых эфиров и хлористого аммония. В этом отношении дibenзольное производное тиобензоксамовой кислоты $C_6H_5C-(SCOC_6H_5)=NCOOCOC_6H_5$ является исключением: оно стабильно к гидролизу в кипящей разбавленной соляной кислоте, но гидролизуется спиртовым раствором едкого кали. Продукты гидролиза — бензоксамовая и тиобензойная кислоты с примесью тиобензоксамовой и бензойной кислот ⁴¹.

** Возможны две структуры продукта присоединения иодистого метила к N-(фенилтиоацетил)морфолину:



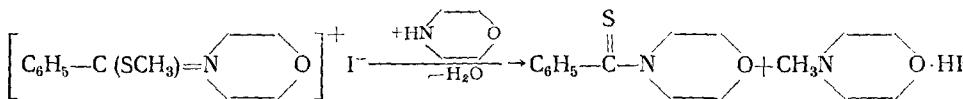
причем последняя структура, по-видимому, более вероятна⁴².

При обработке **II** сильными щелочами отщепляется группа CH_3S и образуется N,N -диметилбензамид. Предполагается, что промежуточным продуктом при этом является катион $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{OH})=\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$. Отмечено, что группа CH_3S при атоме углерода, связанного с четвертичным атомом азота, весьма реакционноспособна⁴². Аналогично ведут себя по отношению к щелочному гидролизу и гомологи **(I)** и **(II)**⁴². Четвертичная соль — продукт присоединения иодистого метила к N -тиобензоилморфолину, $[\text{C}_6\text{H}_5=\text{C}(\text{SCH}_3)=\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_4\text{O})\text{I}]^-$, растворяется в растворе аммиака (21° Боме)⁴⁴, причем образуется бензамидин. Промежуточным веществом является, по-видимому, псевдооснование **(Б)**, соответствующее гипотетической гидроокиси четвертичного основания **(А)**:

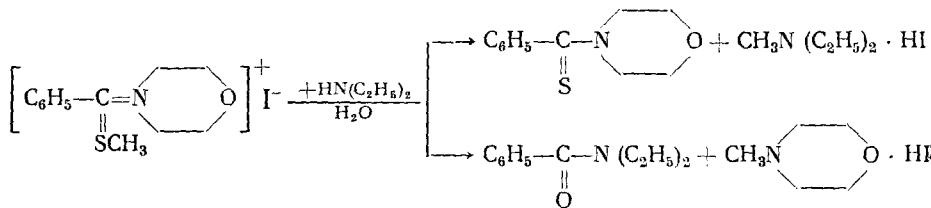


Псевдооснование **(Б)** было выделено⁴⁴, но его не удалось проанализировать, однако имеются другие косвенные доказательства его строения. При кипячении в спирте оно превращается в смесь N -бензоилморфолина и N -тиобензоилморфолина с выделением CH_3SH или CH_3OH . С иодистым водородом была получена четвертичная соль. При обработке водным раствором аммиака псевдооснование **(Б)** дает бензамидин⁴⁴.

Аналогично идет реакция четвертичной соли с первичными аминами⁴⁴. При действии метиламина был получен N,N' -диметилбензамидин. Однако гидролиз водным раствором вторичного амина идет по-иному. четвертичная соль в этом случае действует как метилирующий агент. При реакции с морфолином был получен N -(тиобензоил)морфолин и N -метилморфолин:



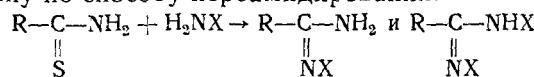
При действии диэтиламина наряду с N -(тиобензоил)морфолином (основной продукт) образовалось небольшое количество N,N -диэтилбензамида, т. е. нормального продукта гидролиза четвертичной соли:



N,N-Диэтилбензамид образуется также при реакции этилтиобензоата с диэтиламином. В присутствии третичных аминов гидролиз соли приводит только к тиоловым эфирам⁴⁴. Известны и другие примеры гидролиза незамещенных и замещенных тиоамидов и изотиоамидов⁴⁵⁻⁴⁷.

III. РЕАКЦИИ ТИОАМИДОВ С НЕОРГАНИЧЕСКИМИ И ОРГАНИЧЕСКИМИ АМИНАМИ И АЗИДОМ НАТРИЯ

Реакция тиоамидов с неорганическими аминами (гидроксиламин и гидразин) сопровождаются замещением серы на остаток амина, а иногда и аминогруппу по способу переамидирования:

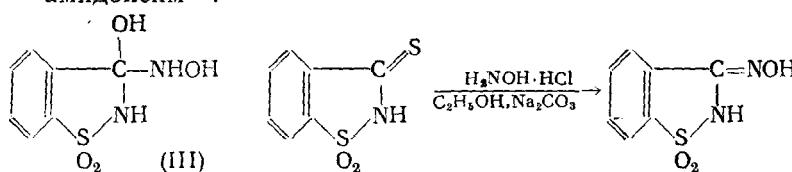


где X=OH, NH₂, NHR¹, NR¹R².

Тиобензамид при кипячении со спиртовым раствором гидроксиламина дает бензоксимамид^{48, 49}. При обработке гидроксиламином N,N'-ди-

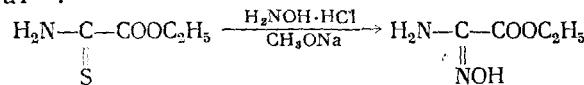
фенилдитиооксамида (C₆H₅—NH—C—)₂ образуется N,N'-дифениламинооксим щавелевой кислоты (C₆H₅—NH—C—)₂⁴⁹. Рубеановодородная

кислота реагирует с солянокислым гидроксиламином в спиртовом растворе соды с образованием амидоксима щавелевой кислоты⁵⁰. В этих же условиях сахарин дает стабильный продукт присоединения (III); а тиосахарин — амидоксим⁵¹:

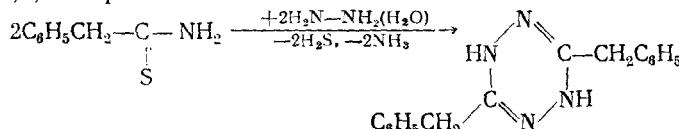


Предполагают, что и в случае тиосахарина вначале образуется продукт присоединения, от которого отщепляется сероводород⁵¹.

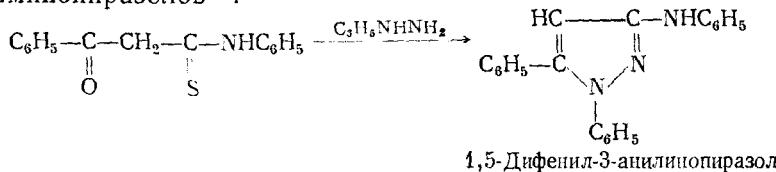
Монотиоамидэтилоксалат при взаимодействии с солянокислым гидроксиламином в спиртовом растворе метилата натрия даетmonoамидооксиэтилоксалат⁵²:



С водными растворами гидразина тиоамиды реагируют по типу замещения серы и переамидирования с образованием 3,6-дизамещенных 1,2-дигидро-1,2,4,5-тетразинов⁵³:

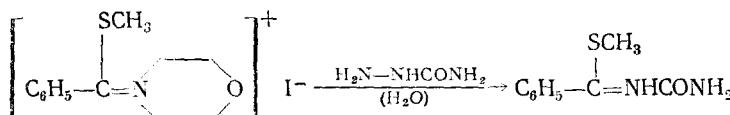


β-Карбонилтиоамиды (или продукты присоединения енаминов к изотиоцианатам) реагируют с гидразином или фенилгидразином с образованием аминопиразолов⁵⁴:

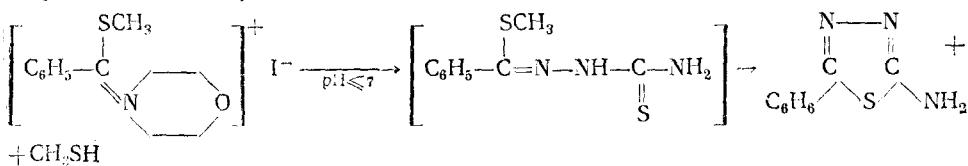


Таким способом (кипячение 1,5—2 часа соответствующих тиоамидов с гидразином в этиловом спирте) были получены 3-анилино-4-этилтиазол и 3-анилино-5-фенилтиазол. Аналогично гидразин реагирует и с другими тиоамидами⁵⁵. При действии гидразина на производные моно- и дитиооксамидов сера замещается на остаток гидразина^{56—58}.

Изотиоамид, иодистый N-(S-метилтиобензилиден) морфолиний $\left[\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{SCH}_3)=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5 \right]^+ \text{I}^-$ реагирует с избытком гидразина и дает с хорошим выходом 3,6-дифенил-1,2-дигидро-1,2,4,5-тетразин⁴⁴. Это же соединение образуется при действии гидразина на тиобензамид⁵³. Иодистый N-(S-метилтиобензилиден) морфолиний с семикарбазидом в водном растворе не дает циклического продукта⁵⁹:

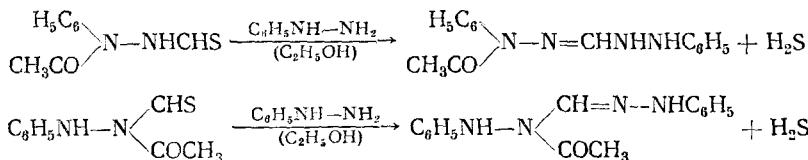


но с тиосемикарбазидом в кислой или нейтральной среде идет циклизация в 2-амино-5-фенил-1,3,4-тиадиазол. Предполагается, что и в случае тиосемикарбазида вначале образуется продукт, аналогичный продукту реакции с семикарбазидом, однако затем происходит отщепление метилмеркаптана и получается тиадиазол⁶⁰:

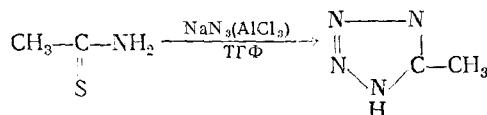


Если эти реагенты взаимодействуют в присутствии слабых или сильных оснований в водных растворах или в неводных растворителях, то циклизация не происходит, а образуется 1-(α -морфолинбензилиден)тиосемикарбазид. Это соединение в разбавленной кислоте циклизуется с образованием 1,3,4-тиадиазола⁶⁰.

Реакция ацилированных фенилтиоформилгидразинов с фенилгидразином сопровождается замещением серы на остаток фенилгидразина:



Тиоамиды при действии азота натрия образуют тетразолы. Реакцией тиоацетамида с избытком NaN_3 в присутствии хлористого алюминия в тетрагидрофуране (ТГФ) получен 5-метилтетразол (выход 55%)⁶¹:



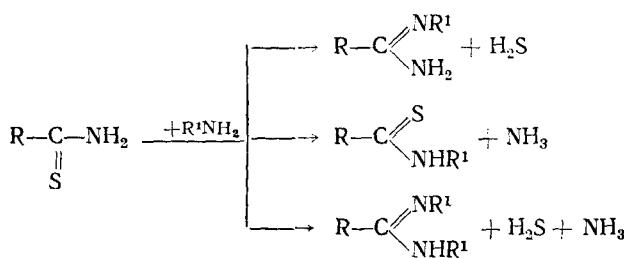
Аналогично из ϵ -капролактама получен пентаметилтетразол («кардиазол»). Так как нитрилы с азотом алюминия дают тоже тетразолы, то предполагается, что нитрилы в этих реакциях являются промежуточными продуктами.

Реакция тиоамидов и изотиоамидов с аминами происходит по-разному в зависимости от того, взят ли первичный, вторичный или третичный амины.

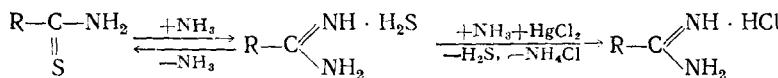
Третичные амины, являясь акцепторами сероводорода, разлагают тиоамиды на нитрил и сероводород. При кипячении тиоацетамида или тиобензамида в пиридине получаются соответствующие нитрилы и сероводород⁶². Пиридин инициирует эту реакцию, образуя пиридиниевую соль тиоамида.

Вторичные амины обычно переамидируют тиоамиды: тиоацетамид и пиперидин в эфирном растворе дают N-(тиоацетил)пиперидин⁶³; диэтиламин и тиоформамид-N,N-диэтилтиоформамид⁶⁴.

Первичные амины, как и неорганические амины, реагируют с тиоамидами по способу замещения серы на остаток амина и переамидирования с образованием N-замещенных амидинов, N-замещенных тиоамидов или смеси этих продуктов:

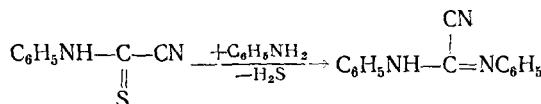


Образование солей амидинов при взаимодействии алифатических и ароматических тиоамидов с концентрированными растворами гидроокиси аммония было установлено еще в XIX веке^{65, 66}. Выход амидинов увеличивался при добавке хлористой ртути, которая сдвигает равновесие, образуя сернистую ртуть:

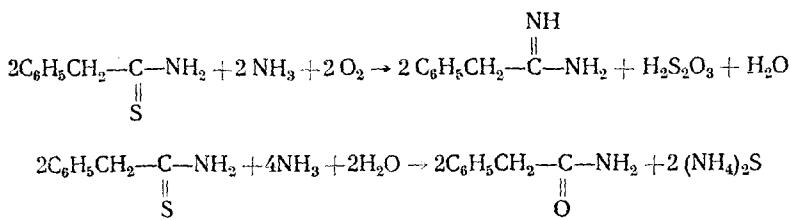


При действии первичных аминов в аналогичных условиях образуются N-замещенные амидины. Солянокислый анилин с фенилтиоацетамидом реагируют в абсолютном этиловом спирте с образованием N-фенилацетамидина⁶⁷, а с тиобензамидом — N-фенил- и N,N'-дифенилбензамидинов⁶⁸. Взаимодействием тиобензанилида с расплавленным солянокислым анилином получен N,N'-дифенилбензамидин⁶⁹.

Реакцией тиоксанилнитрила с анилином в кипящем бензole получен амидин с выходом 40%; нитрильная группа анилида при этом не затрагивается⁷⁰:



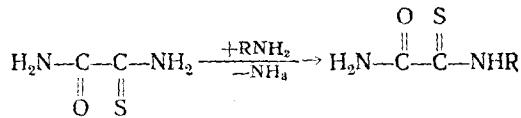
При изменении условий реакции происходит гидролиз амидина и образуется соответствующий амид. Фенилтиоацетамид реагирует с раствором гидроокиси аммония при комнатной температуре с образованием фенилацетамида и тиосульфата:



а при кипячении — фенилацетамида и сернистого аммония⁹⁵.

Первичные амины с N,N'-дизамещенными тиоамидами (например диметилтиоформамидом) образуют N,N',N'-тризамещенные амидины. Так, при кипячении смеси диметилтиоформамида, 1-нафтиламина и метилата натрия выделен в виде комплекса с тринитробензолом N-(1-нафтил)-N,N'-диметилформамидин⁷¹.

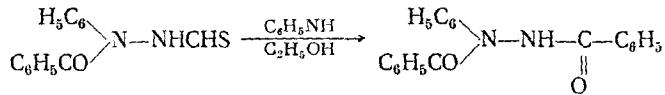
По типу переамидирования реагируют тиоамиды при нагревании с аминами. При кипячении тиоацетамида в бутиламине выделяется аммиак и образуется N-бутилтиоацетамид; выход близок количественному⁷⁰. Эта реакция была использована для получения ряда N-алкил- и N-арилтиоамидов, N,N'-диалкил- и N,N-диаралкилдитиооксамидов^{70, 72-74}. Следует отметить, что в этой реакции участвует только тиоамидная группа, а амидогруппа не затрагивается. При взаимодействии монотиооксамида с различными аминами образуются N-алкилмонаитиооксамиды⁷⁵:



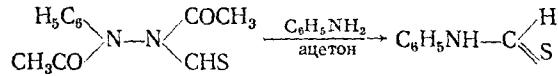
где $R = \text{CH}_3, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_{12}\text{H}_{25}$.

Вместо смеси тиоамида и амина можно брать смесь амида, пятисернистого фосфора и амина; получающийся вначале тиоамид реагирует с амином, образуя N-замещенные производные. В этой реакции использованы алифатические, ароматические, алкилароматические и гетероциклические амины и диамины 64, 76.

По иному реагирует с анилином N-бензоил-N'-фенил-N'-тиоформил-гидразин при кипячении в растворе водного спирта⁷⁷:



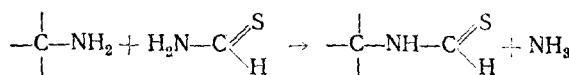
Диацетилфенилтиогидразид с анилином в ацетоне реагирует по следующей схеме³⁰:



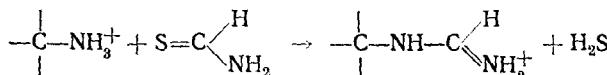
Реакцию тиоамидов с аминами изучали также на примере, тиоформамида и аминокислот⁶³. При этом углекислые соли аргинина и *l*-лизина, а также этиловый эфир глицина реагируют с тиоформамидом в метаноле при комнатной температуре с образованием кристаллических продуктов. Глицин, *l*-лейцин, *d*, *l*-аланин и гистидин дают с избытком тиоформамида подобные продукты только при нагревании до 60°.

С тиоформамидом легко реагируют только такие аминокислоты, которые имеют свободные аминогруппы, причем образуются тиоформиль-

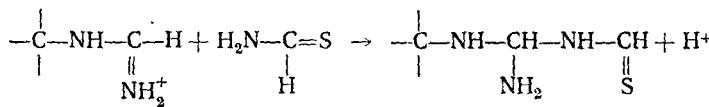
ные производные:



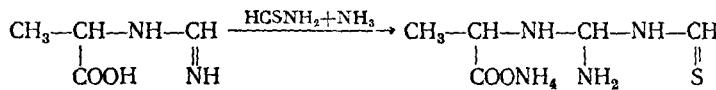
Аминогруппыmonoаминокислот (глицина, *d*, *l*-аланина, *l*-лейцина), конечная аминогруппа *l*-лизина и NH-группа имидазольного кольца гистидина, существующие в виде амфотерных ионов аммония, реагируют с тиоформамидом при 60° с отщеплением сероводорода и образованием формамидных производных:



Последние в случае *l*-лейцина, *d*, *l*-аланина и *l*-лизина взаимодействуют с другой молекулой тиоформамида:



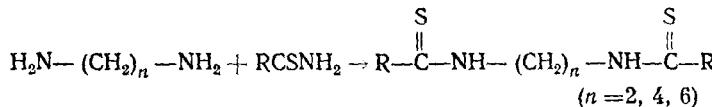
N-Формимидилаланин и N-формимидиллейцин реагируют с распавленным тиоформамидом и аммиаком и дают продукты, идентичные продуктам реакции аланина и лейцина с тиоформамидом при 60°⁷⁸:



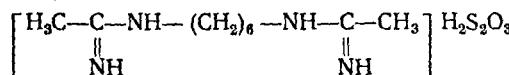
Тиоформамид реагирует на холода также и с протеинами; продукты реакции, «тиопротеины», по-видимому, аналогичны продуктам, полученным с аминокислотами^{63, 79, 80}.

Тиоамиды иногда не реагируют с аммиаком и первичным амином. Например, эфирная группа этилоксалилтиоамида H₂NCSOC₂H₅, по-видимому, превращается в амидную, а тиоамидная группа в реакции не участвует⁸¹. Реакцию проводили в спиртовых растворах аммиака или первичного амина. Обработка этилоксалилтиоамида или этилтиооксанилата C₆H₅NHCS—COOC₂H₅ анилином при 140° дает монотиооксанилид, C₆H₅NHCSCONHC₆H₅^{82, 83}.

Диамины (этилендиамин, 1,4-диаминобутан, 1,6-диаминогексан) реагируют с монотиоамидами в эфирном растворе с образованием N,N'-бис(тиоацил) производных⁶³:

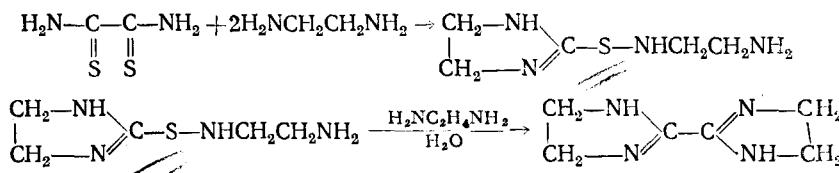


При *n*=6 одновременно образовывался тиосульфат гексаметилен-1,6-бис-(N-ацетамида)⁶³:

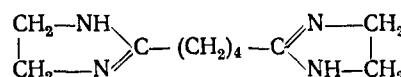


При действии дитиооксамида и гидрата этилендиамина в отсутствие растворителя реакция происходит по типу переамидирования и замещения серы на имидогруппу, при этом получается 2,2'-бис-(2-имидазолин)⁸⁴, а при реакции в горячем спиртовом растворе (молярное отношение дитиооксамида к диамину 1:2) в качестве промежуточного продукта вы-

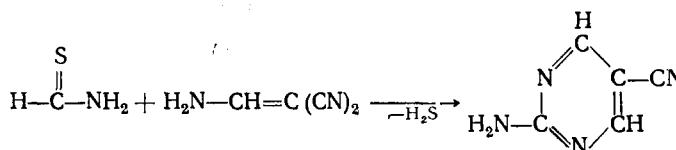
делен 2-имидазолил-2-[N-(2'-аминоэтил)]-карботиоамид⁸⁵. При нагревании с гидратом этилендиамина это соединение превращается в 2,2'-бис-(2-имидазолин):



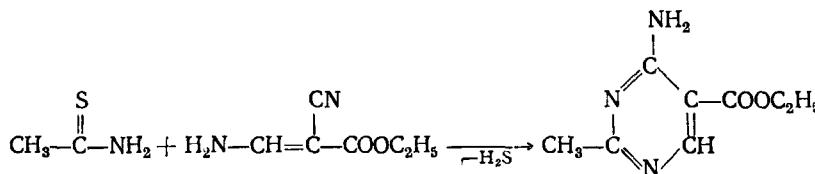
Гидрат этилендиамина реагирует с дитиоадипамидом как в отсутствие растворителя, так и в спирте, причем образуется также циклический амидинтетраметилен 2,2'-бис-(2-имидазолин):



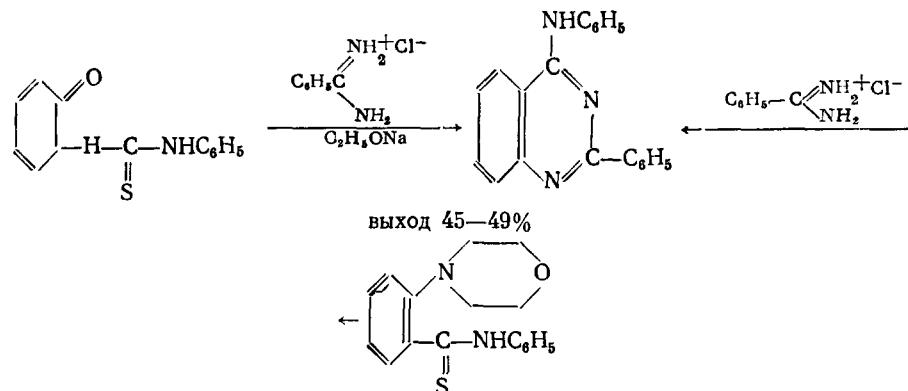
Реакции тиоамидов с аминами широко применяют для синтеза производных пиримидина и пурина. Тиоформамид реагирует с аминометиленмалононитрилом при кипячении со спиртовым раствором алкоголята натрия с образованием 2-амино-5-цианопиримидина⁸⁶:



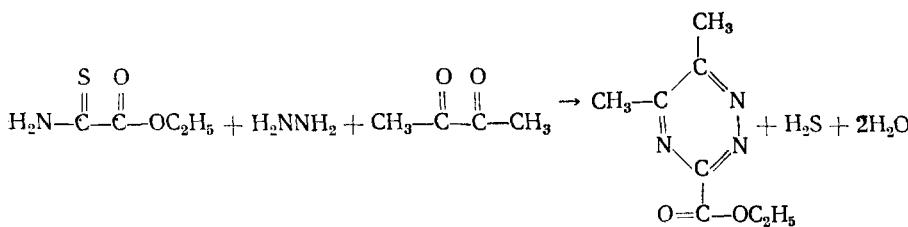
В аналогичных условиях тиоацетамид реагирует с 1-циан-2-аминоэтилакрилатом $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{COOC}_2\text{H}_5$ и получается 4-амино-5-карбоэтокси-2-метилпиримидин⁸⁷:



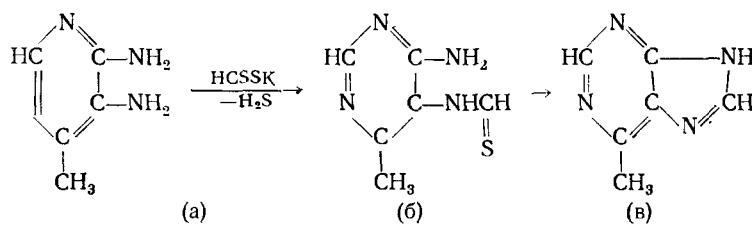
Производные пиримидина получаются и при взаимодействии β -карбонилтиоамидов с бензамидином в присутствии этилата натрия⁵⁴:



При действии этилоксалилтиоамида на гидразин и 2,3-бутандион с хорошим выходом образуется 3-карбэтокси-5,6-диметилтриазин⁸⁸:

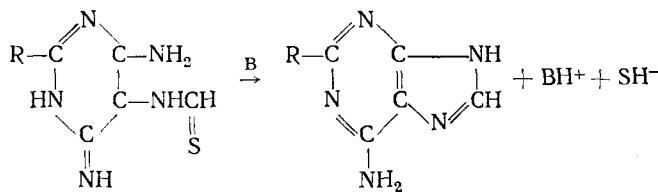


Реакция 4,5,6-метилдiamинопиrimидина (а) с солью дитиомуравьиной кислоты дает 4-амино-5-тиоформамило-6-метилпиrimидин (б), который циклизуется в производное пурина (в) в результате реакции амино- и тиоамидной группы:



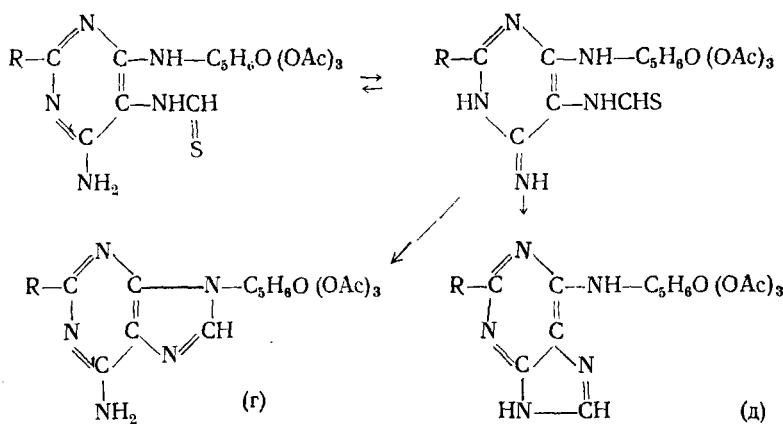
Реакцию ведут в горячем растворе пиридина, хинолина или в растворе алкоголя натрия в безводном спирте. В водных растворах выход часто снижается из-за гидролиза тиоформамида. Лучшей средой для этой реакции являются спиртовые растворы алкоголя натрия, хотя в этом случае реакция идет медленнее, чем в избытке пиридина или хинолина, но выходы значительно выше. Молярное отношение производного пиридинина к алкоголю при этом равно 1 : 1⁸⁹.

Наиболее легко циклизуются такие производные пиримидины, которые содержат 2-метилтиогруппу (например, 4,6-диамино-2-метилтиотиоформамидопиримидин) ⁸⁹. В этом случае предполагается, что замыкание кольца происходит при действии основания на тautомерную форму пиримидина ^{83, 89}:

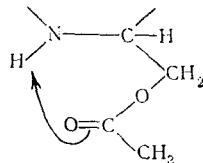


где $R = H, CH_3, CH_3S$.

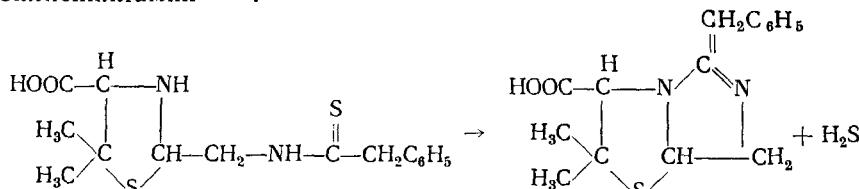
Осуществлена также циклизация 4-глюкозидамино-5-тиоформамидо-6-аминоспиримидина, его 4-триацетильного производного и многих других соединений⁸⁹:



При циклизации в спиртовом растворе алкоголята натрия во всех случаях получены только 9-глюкозидоаминопурины (г); изомерные 6-глюкозидоаминопурины (д) не образовывались. Так как 4-триацетилглюкозидоаминопиридин легко деацетилируется, его циклизуют в пиридине или в растворе ацетата калия и уксусной кислоты в безводном ацетонитриле. В этих случаях образуются не только 9-триацетилглюкозидоаминопурин, но и со значительным выходом 6-триацетилглюкозидоаминопурин (д)⁹⁰. Предполагается, что циклизация протекает через стадию образования промежуточного продукта за счет водородной связи между 2-ацетильной группой остатка сахара и водородом глюкозидной NH-группы. Такое замыкание кольца индуцирует отрицательный заряд на глюкозидном азоте и тем самым повышает реакционную способность 4-аминогруппы:

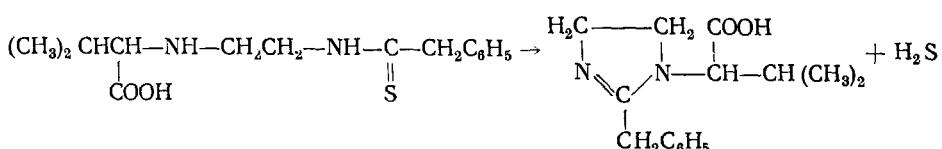


Кроме производных пурина аналогично получены и другие гетероциклические системы. Так, при кипячении 2-[*(фенилтиоацетамидо)-метил]-5,5-диметилтиозолидин-4-карбоновой кислоты в хинолине получен бензилпенилламин^{91, 92}:*

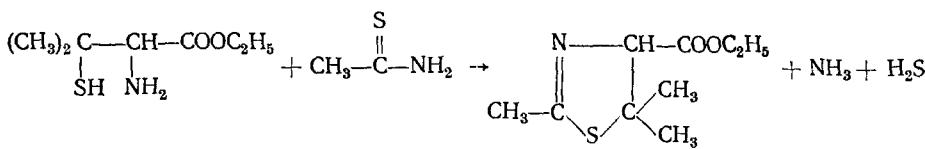


Вовлечь в реакцию этиловый эфир этой кислоты не удалось⁹³.

Следующим примером получения гетероциклов является синтез производных имидазолина⁹⁴:



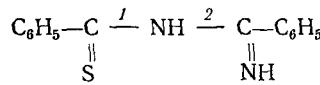
Этиловый эфир пеницилламина с тиоацетамидом образует 4-карбэтокси-2,5,5-триметил-2-тиазолин⁹⁵:



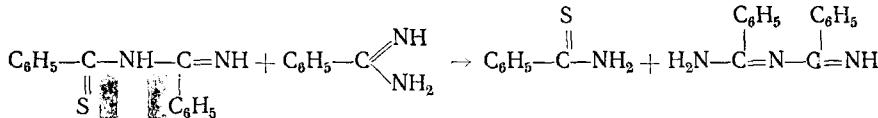
Были исследованы реакции N-бензимидоилтиобензамида, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CSN} = = \text{C}(\text{NH}_2)\text{C}_6\text{H}_5$ с аммиаком, аминами и амидинами⁸¹. При этом оказалось, что этот тиоамид устойчив в спиртовом растворе анилина в течение нескольких дней. Однако при добавке окиси ртути быстро образовывался 1,2,4-трифенил-1,3,5-триазапента-1,3-диен, $\text{H}_2\text{N} \text{---} \text{C}(\text{C}_6\text{H}_5) \text{---} \text{N} = = \text{C}(\text{C}_6\text{H}_5) = \text{NC}_6\text{H}_5$ ⁹⁶. В спиртовом растворе аммиака и в отсутствие десульфирующего агента N-бензимидоилтиобензамид быстро расщепляется на бензамидин, тиобензамид, трифенилтриазин, 3,5-дифенил-1,2,4-тиадиазол и азот- и серусодержащие вещества основного характера, структура которых не была установлена⁹⁶. Дизамещенный 1,2,4-тиадиазол образуется, по-видимому, за счет окисления тиобензамида⁹⁷ и N-бензимидоилтиобензамида⁹⁸.

Взаимодействием N-бензимидоилтиобензамида с бензиламином при комнатной температуре получены тиобензамид (58,5%), N-бензилбензамидин (78%, в виде пикрата), N-бензилтиобензамид (3,5%) и бензамидин (1,2% в виде пикрата). N-Бензилбензамидин и N-бензилтиобензамид образовывались, по-видимому, за счет вторичных реакций бензиламина с бензамидином и тиобензамидом соответственно.

Предполагается, что N-бензимидоилтиобензамид как аммиаком, так и бензиламином расщепляется главным образом по связи (2):

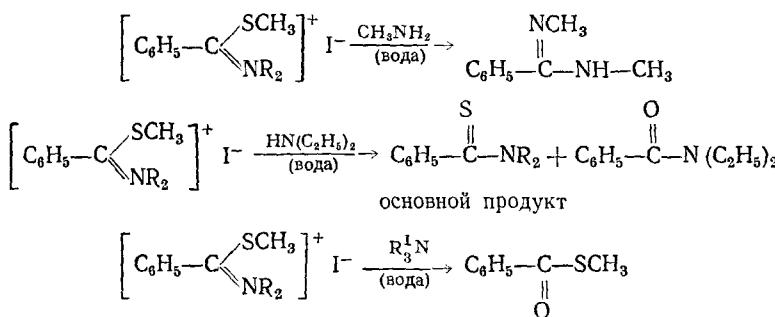


При взаимодействии с бензамидином расщепление N-бензимидоилтиобензамида шло также по связи (2), причем основными продуктами реакции являлись тиобензамид и 2,4-дифенил-1,3,5-триазапента-1,3-диен:

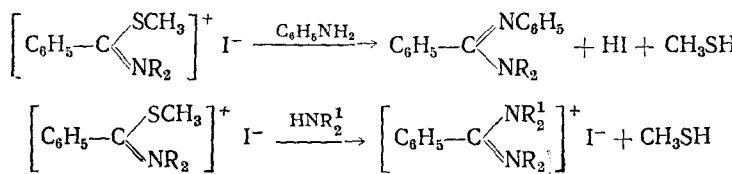


В отличие от бензамидина замещенные амидины, N-фенилбензамидин и N-бензилбензамидин, не реагируют с N-бензимидоилтиобензамидом при комнатной температуре. Однако в кипящем бензоле N-фенилбензамидин образует небольшие количества трифенилтриазина и 1,2,4,5-тетрафенил-1,3,5-триазапента-1,3-диена, $\text{HN}(\text{C}_6\text{H}_5) \text{---} \text{C}(\text{C}_6\text{H}_5) \text{---} \text{N} = = \text{C}(\text{C}_6\text{H}_5) = \text{NC}_6\text{H}_5$. Последний продукт является результатом либо диспропорционирования трифенилдиамина, либо вторичной реакцией с бензамидином.

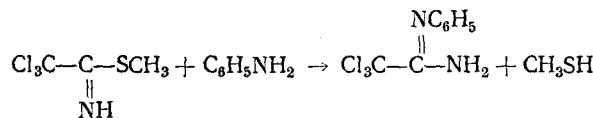
Реакции S- и N-замещенных тиоамидов и их солей с первичными, вторичными и третичными аминами в водных растворах идет следующим образом⁶⁰:



В безводных средах эти соли реагируют с первичными и вторичными аминами по иному^{40, 48}:



Действие алкилтиоамидов на анилин является общим методом получения N-фениламидинов^{46, 99, 100}:



Термостабильность солянокислых алкилтиоимидатов увеличивается с ростом алкильной группы.

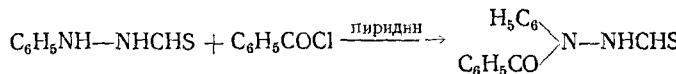
IV. РЕАКЦИИ ТИОАМИДОВ С ХЛОРАНГИДРИДАМИ

Реакции тиоамидов с хлорангидридами изучали на примерах хлорангидридов карбоновых кислот, имидилхлоридов, одно-, двуххлористой серы, тионилхлорида, хлористого сульфурила и бензосульфохлорида, причем с хлорангидридами карбоновых кислот происходит в основном ацилирование тиоамидов, с имидилхлоридами образуются N-замещенные тиоамиды, а с остальными реагентами образуются N-имидоилтиоамиды и продукты их окисления.

При взаимодействии тиоацетамида с хлористым ацетилом получен весьма нестабильный кристаллический продукт¹⁰¹.

Описано несколько случаев бензоилирования. При действии бензоилхлорида на теплый раствор тиокамфоримида, иодистого этила и магния происходит бензоилирование имидогруппы дитиокамфоримида¹⁰².

Ацилирование 2-фенил-1-тиоформилгидразина хлористым бензоилом в пиридине приводит к образованию 2-бензиол-2-фенил-1-тиоформилгидразина:

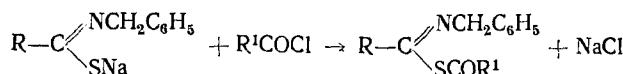


Этот продукт растворим в щелочах. Если в реакцию берут 2 эквивалента хлористого бензоила, то продукт реакции не растворяется в щелочах. Аналогично протекает реакция и с хлористым ацетилом.

Хлористый бензоил также реагирует с S-бензилтиобензоксаматом в пиридине⁴¹:

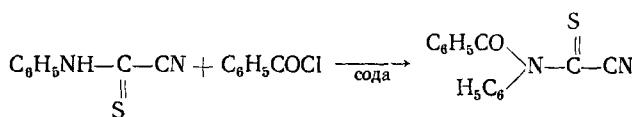


Соли N-бензилтиоацетамида и N-бензилтиобензамида легко ацилируются хлористым ацетилом и хлористым бензоилом¹⁰³:



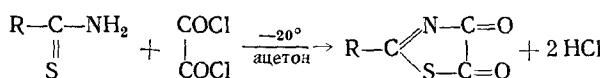
где $\text{R}' = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$.

При бензоилировании тиооксанилнитрила в водном растворе соды получался бензоилтиооксанилнитрил¹⁰⁴:



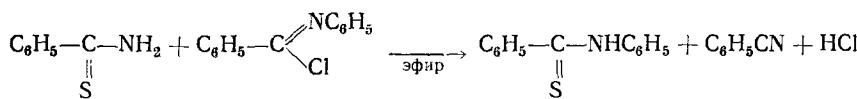
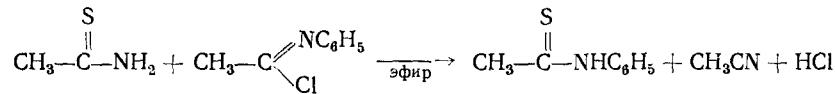
а в растворе едкого натра — амид $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NCSCONH}_2$.

При действии тиоамидов на оксалилхлорид (в отсутствие оснований или в присутствии, например, пиридина) образуются производные тиазолин-диона (4,5):¹⁰⁵

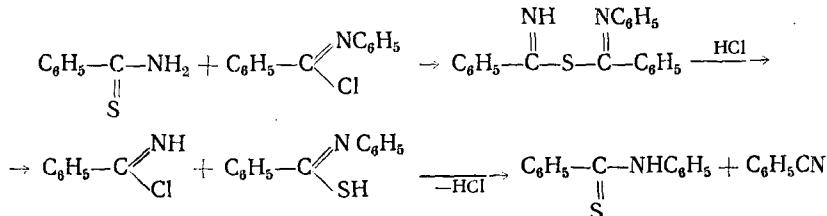


В случае циклогексилтиоамида в отсутствие основания происходит катализируемое кислотой отщепление циклогексена¹⁰⁵.

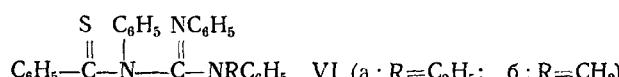
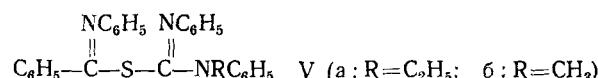
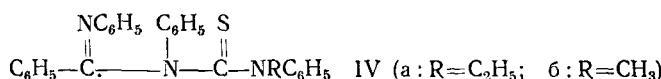
Незамещенные тиобензамид и тиоацетамид реагируют с хлористыми N-фенилимилилами в растворе эфира с образованием тиоанилидов¹⁰⁶:



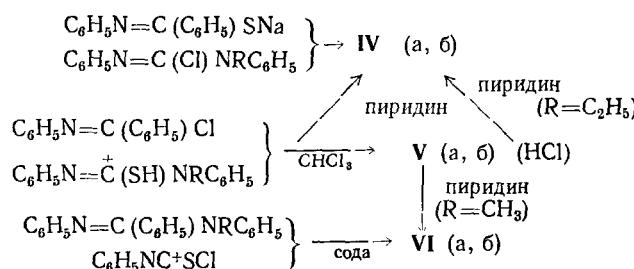
Эта реакция, как и реакция нитрилов с тиоамидами, протекает через стадию образования промежуточного продукта, который при действии хлористого водорода расщепляется на тиобензанилид и бензонитрил:



Три изомерных производных тиоамидов (IV) – (VI) (а, б)

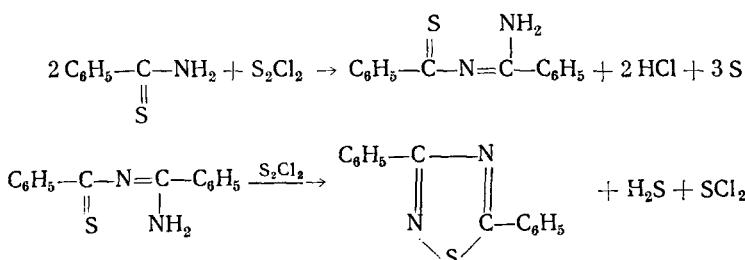


были получены при взаимодействии тиоамидов с имидилхлоридом по следующей схеме¹⁰⁷ *.



При взаимодействии натриевой соли тиобензанилида с имидилхлоридом $C_6H_5N=C(Cl)NRC_6H_5$ ($R=C_2H_5$ или CH_3) ожидаемый продукт (V) не выделен, а образовался продукт (IV). Обработка хлористоводородных солей (Va) и (Vb) пиридином приводит к (IVa) и (VIb) соответственно; основным продуктом в обоих случаях является свободное основание (V). При нагревании **VIa** он превращается в **IVa**, а **IVb** в **VIb**. В этих случаях также промежуточным продуктом является **V**.

При медленном добавлении однохлористой серы к раствору тиобензамина в эфире на холода^{104, 108} образуются N-бензимидоилтиобензамид и 3,5-дифенил-1,2,4-тиадиазол, причем второй является продуктом окисления первого¹⁰⁹:

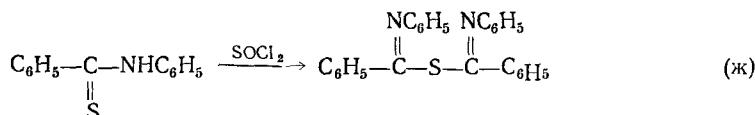
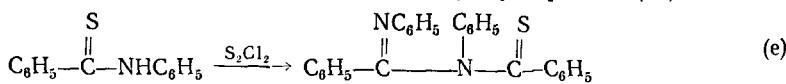


Н-Бензимидоилтиобензамид выделяется также при проведении реакции в спиртовом растворе поташа. Эти же продукты получаются при взаимодействии тиобензамида с тионилхлоридом в эфире на холода, кроме того выделялись сера, двуокись серы и хлористый водород³⁹. Аналогично реагируют тиобензамид и другие тиоамиды с хлористым сульфурилом и бензсульфохлоридом; в последнем случае основными продуктами реакции являются 3,5-дифенил-1,2,4-тиадиазол и сера³⁹, а в первом Н-бензимидоилтиобензамил.

* Схема цитируется по¹⁸.

При реакции тиоацетамида с тионилхлоридом выделяются тиоацетамид, сера, SO_2 и HCl . Это же наблюдается при действии тионилхлорида на тиоацетанилид.

Однохлористая сера и хлористый тионил реагируют с одним и тем же тиоамидом с образованием различных продуктов. С тиобензанилидом первая дает $\text{N}(\text{N}'\text{-фенилбензимидоил})$ тиобензанилид (е), а второй — изомерный продукт *бис*- $(\text{N}\text{-фенилбензимидоил})$ сульфид (ж):

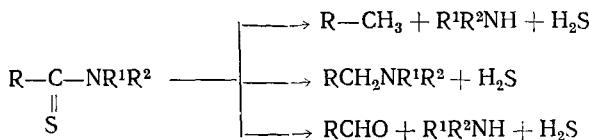


Однако строение продуктов (е) и (ж) не было доказано. В обоих случаях выделялись сера, солянокислый анилин и бензанилид *.

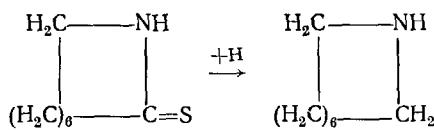
Тиобензанилид с бензсульфохлоридом образует небольшое количество $\text{N}(\text{N}'\text{фенилбензимидоил})$ тиобензанилида; выход увеличивается при использовании натриевой соли тиобензанилида. Другим продуктом реакции была бензотиосульфокислота $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{SH}$ ³⁹. Замещенные тиоформамиды HCSNR_2 реагируют с S_2Cl_2 , SCl_2 или SOCl_2 в хлористом метилене в присутствии пиридина с образованием ClCSNR_2 (т. е. хлорируют-ся)¹¹¹.

V. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ТИОАМИДОВ

Тиоамиды восстанавливаются в присутствии никеля Ренея в нейтральных растворителях, при действии металлов в кислой среде, амальгамой металлов и электролитически^{112, 113}. Продуктами восстановления в зависимости от способа являются углеводороды, амины, альдегиды и другие вещества:



Способы восстановления существенно различаются по эффективности. Например, лактам тиоамида ω -аминокаприловой кислоты (2-тиооктаметиленимин) не восстанавливается амальгамой магния во влажном эфире амальгамой алюминия в водном спирте или цинковой пылью в уксусной кислоте³⁸, в то время как при действии натрия в ледяной уксусной кислоте образуется небольшое количество октаметиленамина, а при электролитическом восстановлении в 55%-ной серной кислоте со свинцовым катодом при 30° — октаметиленимин с выходом 85%³⁸:



Ниже мы рассмотрим все перечисленные методы восстановления тиоамидов.

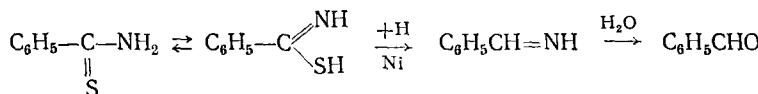
* Бензанилид, по-видимому, образуется при разложении сульфида $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}-]_2\text{S}$ (или его изомера); показано, что если этот сульфид обработать сначала хлористым водородом в абсолютном эфире, а затем разбавленным раствором каустической соды, то он расщепляется до бензанилида и тиобензанилида¹¹⁰.

1. Восстановление тиоамидов в присутствии никеля Ренея¹¹⁴

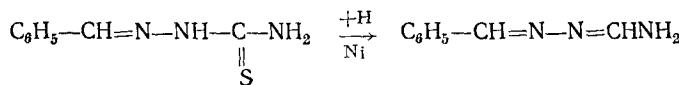
В зависимости от природы никеля Ренея восстановление тиоамидов может идти по разному. В присутствии никеля Ренея, частично дезактивированного в кипящем ацетоне, тиоамид восстанавливается в альдегид с хорошим выходом¹¹⁵:



Таким способом при восстановлении тиобензамида и тио-*p*-толуиламида в этиловом спирте в течение нескольких дней при комнатной температуре были получены соответствующие альдегиды¹¹⁶:



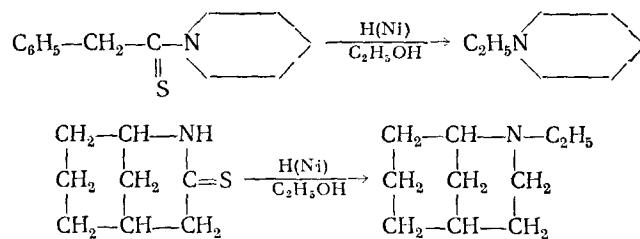
Десульфирование тиоамида и образование C—N-связи наблюдается и в других случаях. Тиомочевина и ее производные восстанавливаются в формамидины^{117, 118}; аналогично идет восстановление тиосемикарбазонов¹¹⁹:



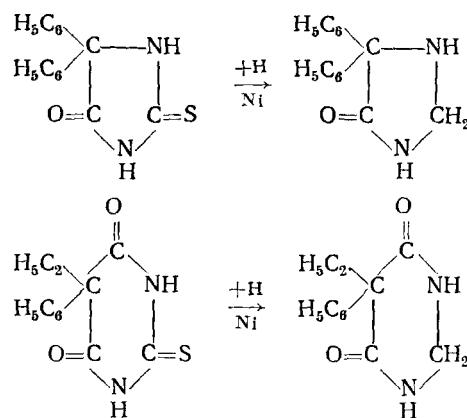
При восстановлении на никеле Ренея, приготовленном обычным способом, тиокарбонильные группы превращаются в метиленовые¹²⁰.

Существенное влияние на восстановление оказывает растворитель; при восстановлении N-фенилтиоацетилморфолина в 80%-ном спирте, в результате N-этилирования образуются с количественным выходом этилморфолин и этилбензол, а в диоксане — фенилдиметиленморфолин¹²⁰.

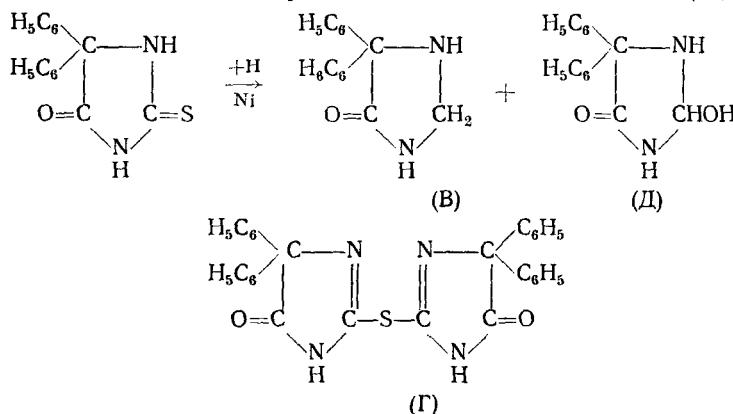
N-Этилирование при восстановлении в этиловом спирте происходит и в других случаях; например, из тиобензилпиперидина при этом образовывался с выходом 44% N-этилпиперидин^{120, 121}, а из тиолактама 3-аминоциклогексауксусной кислоты с выходом 76% — 2-этил-2-азо-бицикло-[3.3.1]нонан¹²²:



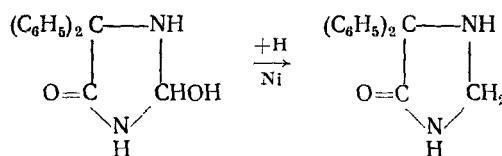
Восстановление гетероциклических тиоамидов изучено подробно на примере тиогидантоинов и тиобарбитуровых кислот. Восстановление этих веществ в растворе этилового спирта (кипячение 2—5 часов) приводит к замещению серы на водород и образованию нормальных продуктов восстановления. Примером может служить восстановление 5,5-дифенил-2-тиогидантоина^{123, 124} и 5-этил-5-фенил-2-тиобарбитуровой кислоты^{125—128}:



При восстановлении тиогидантоина в более мягких условиях (кипячение 30 мин., отношение тиогидантоина и никеля Ренея, равное 1 : 5 по весу) образуются примерно равные количества 5,5-дифенил-4-имидазолидина (В), ди-2-(4,4-дифенил-5-оксо-5-имидазолинид) сульфида (Г) и небольшое количество 5,5-дифенил-2-оксимиimidазолидона-4 (Д) ¹²⁹:

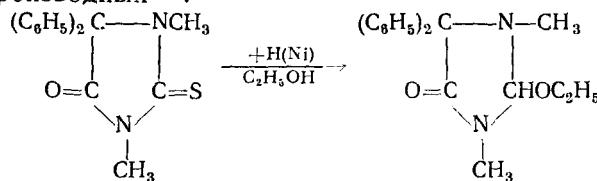


При дальнейшем восстановлении в течение 2 часов в кипящем этиловом спирте в присутствии никеля Ренея продукт (Д) превращается с хорошим выходом в имидозолидон ¹²⁹:



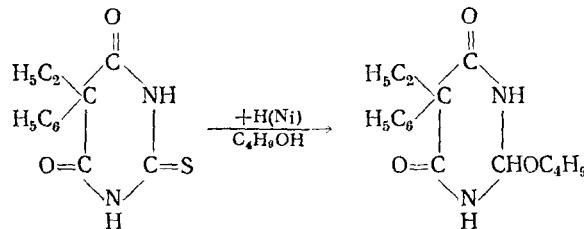
При восстановлении других производных тиогидантоина образуются также 2-оксипроизводные, аналогичные продукту (Д) ¹²³.

Тетразамещенные тиогидантоины при восстановлении в растворе этилового спирта, подобно N-алкилированию этоксилируются с образованием 2-этоксипроизводных ¹²⁹:



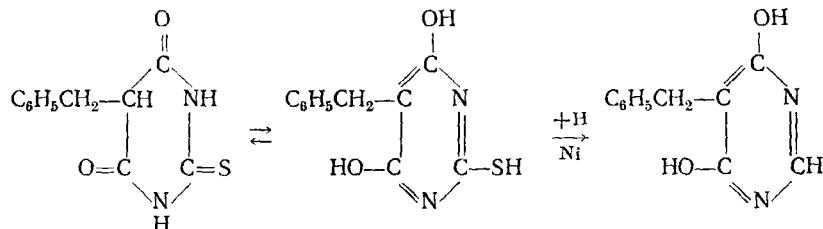
При замене этилового спирта на метиловый, *n*-пропиловый или циклогексиловый спирты образуются соответствующие 4-имидаэзолидоны¹²⁹.

При восстановлении производных тиобарбитуроевой кислоты получаются вначале 2-алкоксипроизводные тиобарбитуровых кислот¹²⁹:

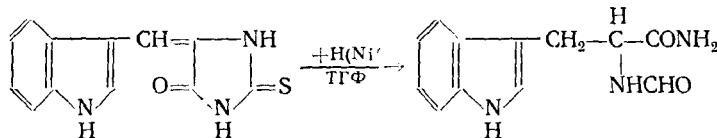


При дальнейшей обработке водородом алкоксипроизводные, как и оксипроизводные, с количественным выходом превращаются в нормальные продукты восстановления¹²⁹.

5-Монозамещенные 2-тиобарбитуровые кислоты реагируют при восстановлении в таутомерной форме 2-пиримидинтиола, поскольку продуктом реакции всегда является 4,6-диоксирипимидин¹²⁹:

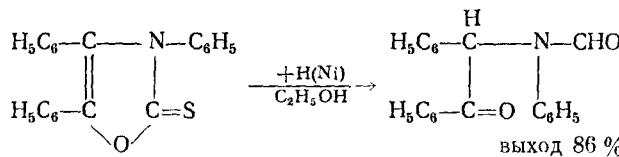


При восстановлении 5-алкилиден и 5-бензилиден-2-тиогидантоинов в растворе влажного ТГФ происходит расщепление тиогидантоинового цикла и образование амидов α -формиламинокислот:



Эту реакцию применяют для получения α -аминокислот¹²⁴.

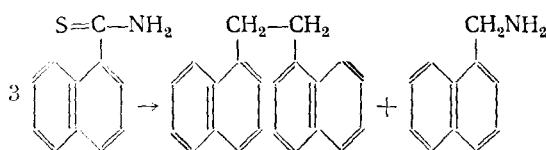
Аналогично восстанавливается 3,4,5-трифенилоксазол-2-тион в этиловом спирте¹³⁰:



Другие примеры восстановления с Ni Ренея см. ¹³¹⁻¹⁴².

2. Восстановление тиоамидов металлами в кислой среде и гидридами металлов

При восстановлении тиоамидов этим способом часто образуются углеводороды, амины¹⁴³ и альдегиды. При восстановлении тиоамида α -нафтоной кислоты получены 1,2-ди-(α -нафтил)этан и α -нафтилметиламин:



а при восстановлении тиобензамида — стильбен, бензиламин и дibenзил. При действии Zn и соляной кислоты на N -бензимидоилтиобензамид $C_6H_5CSNHC(=NH)C_6H_5$, образуется только N -бензиламидин, $C_6H_5CH_2NHC(C_6H_5)=NH$ ¹⁴⁴, а из 3-этоксиобензамида — 3-этоксибензиламин¹⁴⁵. При нагревании порошкообразного железа с тиобензамидом в 50%-ной кислоте в течение 4 дней получается бензальдегид с выходом 60%^{146*}. При действии олова в соляной кислоте N -бензил-*p*-нитротиобензамид превращается в N -бензил-*p*-аминотиобензамид (выход 95%); восстановления тиоамидной группы не происходит¹⁴⁸.

При восстановлении тиобензамида гидридом лития в эфире в течение 15 мин. при -60° выделены бензонитрил (30%) и бензиламин (8%)¹¹⁴, а из 2-тиогомофталимида и 5-метил-2-тиогомофталимида получены 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (40%, в виде пикрата), и 6-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (40%, в виде пикрата) соответственно³⁷.

3. Электролитическое восстановление тиоамидов

Таким способом тиоамиды восстанавливают в растворах соляной или серной кислот. При использовании сравнительно разбавленных кислот образуются обычно амины, а в концентрированных (80%-ная серная кислота) — преимущественно альдегиды.

Фенилтиоацетамид восстанавливается в растворе спирта и соляной кислоты в 2-фенилэтиламин, N , N -диметилтиобензамид в 60%-ной серной кислоте — в соответствующий третичный амин с выходом 75—100%, а N -алкилтиоамиды — во вторичные амины¹⁴⁶. Однако N,N -диметилтиобензамид при восстановлении в 80%-ной серной кислоте давал бензальдегид (40%) и небольшие количества диметиламина и бензилдиметиламина^{112, 113, 149}.

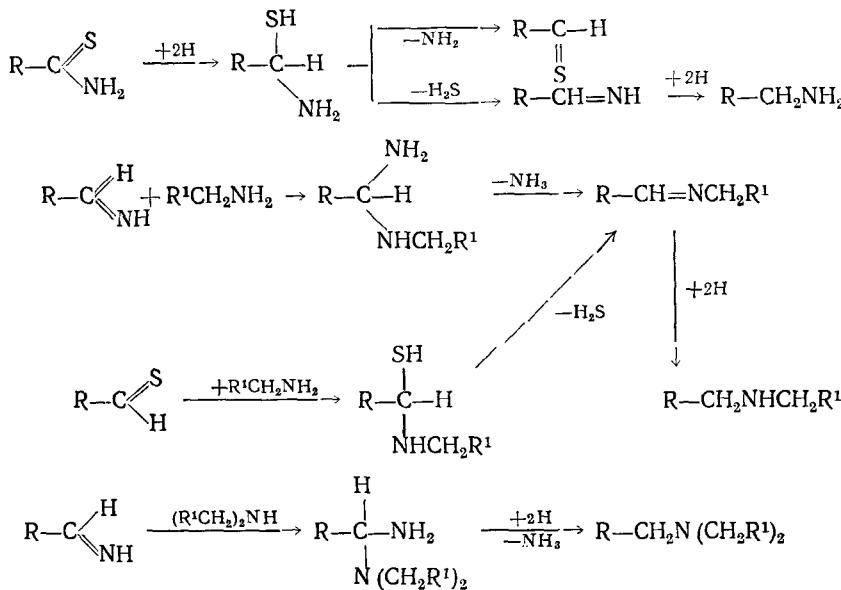
4. Восстановление тиоамидов амальгамами металлов

Для восстановления тиоамидов этим способом используют амальгамы алюминия или натрия, а в качестве растворителей — эфир либо этиловый спирт. Амальгамы в небольшом избытке медленно добавляют к реакционной смеси. Продуктами восстановления являются первичные и вторичные амины¹⁴⁶, относительные количества которых для разных тиоамидов различны. При восстановлении тиобензамида амальгамой во влажном эфире образуются бензиламин (85%) и дibenзиламин (8%), а при восстановлении фенилацетамида в этих условиях продуктами реакции были $C_6H_5CH_2CH_2NH_2$ и $(C_6H_5CH_2CH_2)_2NH$ с выходом 26 и 66% соответственно¹⁴⁹.

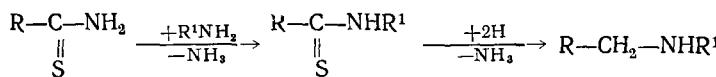
Если восстановление ведут в присутствии аминов, то образуются иные продукты¹⁴⁶. Например, фенилтиоацетамид в присутствии этиламина дает смесь 2-фенилэтиламина, *бис*-(2-фенилэтил)амина и этил-2-фенилэтиламина. По-видимому, тиоамиды сначала восстанавливаются до α -аминоцианола, от которого отщепляется сероводород с образованием альдиминов. Последние либо восстанавливаются далее в первичный амин, либо при

* Тиобензамид превращается в бензальдегид также при действии Zn и едкого кали, выход 42%¹⁴⁷.

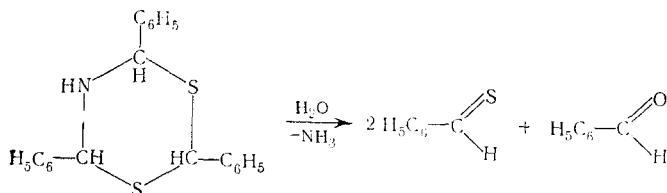
соединяются к первичному или вторичному амину с образованием вторичного или третичного амина соответственно. Образование различных продуктов выражают следующими схемами:



Образование вторичных аминов можно объяснить переамидированием тиоамида и восстановлением N-замещенного тиоамида:



Амальгамой натрия восстанавливали фенилтиоацетамид и тиобензамид в спиртовом растворе^{26, 150}. Фенилтиоацетамид дал при этом небольшое количество 2-фенилэтиламина, но основным продуктом реакции является твердое вещество, по-видимому, 2,4,6-трибензил-5-дигидро-1,3,5-дитиазин. Главным продуктом восстановления тиобензамида был тиобензальдегид; выделены также небольшие количества бензиламина, бензонитрила и бензальдегида. Предполагается, что в этом случае промежуточным продуктом восстановления является 2,4,6-трифенил-5,6-дигидро-1,3,5-дитиазин, при гидролизе которого образуются бензальдегид и тиобензальдегид¹⁵⁰:



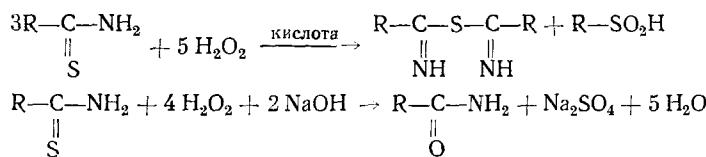
N-Замещенные тиоамиды восстанавливаются амальгамой натрия вначале в соответствующие амины, затем, как это показано выше, в результате вторичных реакций образуются и другие продукты¹⁴⁶.

VI. ОКИСЛЕНИЕ ТИОАМИДОВ

Для окисления тиоамидов используют самые разнообразные окислители: перекись водорода, гидроперекиси кислот, азотистую, азотную и серную кислоты, галогены, железосинеродистые соли, перманганат калия, озон, окиси металлов, окиси олефинов и другие окислители.

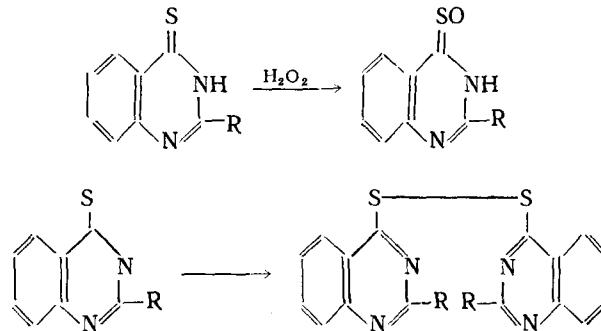
1. Окисление тиоамидов перекисью водорода и гидроперекисями кислот

Взаимодействие тиоамидов с перекисью водорода проводят в кислой, нейтральной или щелочной средах, причем в кислой и нейтральной средах в зависимости от структуры тиоамида образуются дисульфиды, сульфиновые кислоты и другие продукты, а в щелочной среде всегда соответствующие оксосоединения^{37, 151-155}:



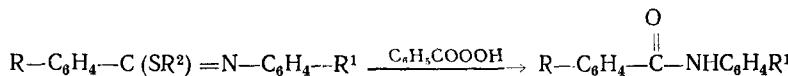
Например, тиобензамида окисляется перекисью водорода в водном растворе щелочи до бензамида¹⁵¹; дисульфиды при этом способе окисления не образуются¹⁵³. Окисление тиоамидов в щелочной среде идет при низкой температуре и скорость его зависит от концентрации ионов гидроксила. Реакция используется для количественного определения серы в тиоамидах^{151, 156, 157}. Окисление тиоамидов изучено подробно^{12, 97, 151-160}.

При окислении перекисью водорода в нейтральной среде из хиназолиниона-4 получаются сульфоксимид и дисульфид¹⁶¹:

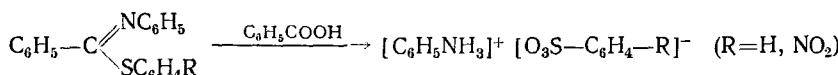


При окислении незамещенных, моно- и ди-N-замещенных тиоамидов перекисью водорода в нейтральной и слабощелочной средах (вода, метиловый спирт с добавкой пиридина или в пиридине) часто образуются S-окиси тиоамидов^{155, 162-171}, которые более стабильны, чем сами тиоамиды¹⁶².

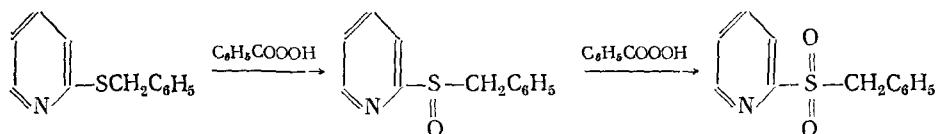
При окислении изотиоамидов надбензойной кислотой в хлороформе получены анилиды¹⁷²:



Иногда при этом образуются анилиновые соли сульфокислот¹⁷²:

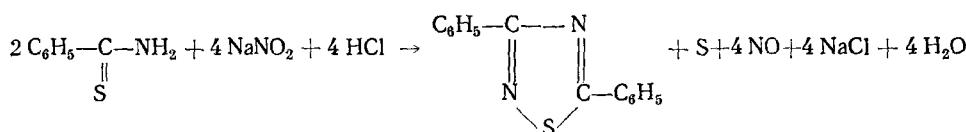


и сульфокиси¹⁷²:



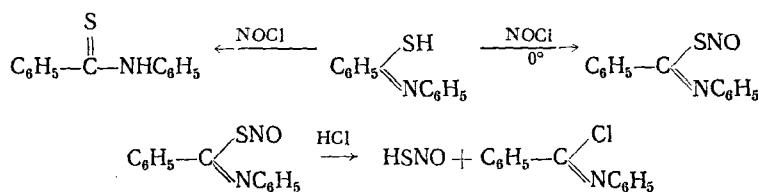
2. Окисление тиоамидов соединениями азота

Для окисления используются различные соединения азота (HNO_3 , HNO_2 , NOCl , NO_2 , $\text{C}_5\text{H}_11\text{ONO}$ и т. д.), причем характер образующихся продуктов зависит от взятого окислителя и тиоамида. Если к раствору тиобензамида в смеси этиловый спирт — соляная кислота добавлять раствор нитрита натрия, то тиобензамид окисляется в 3,5-дифенил-1,2,4-тиадиазол⁴⁵:

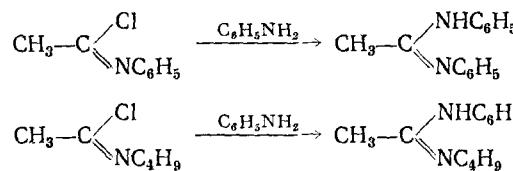


Этот же продукт образовывался при окислении тиобензамида азотной кислотой в кислой водной и неводной среде, выход 75%¹⁷³.

При окислении тиобензанилида хлористым нитрозилом на холода в эфирном растворе в атмосфере азота образуются N-фенилбензимидоил-хлорид (выход 44%) и бензанилид¹⁷⁴. Предполагается, что промежуточным продуктом при этом является S-нитрозопроизводное:

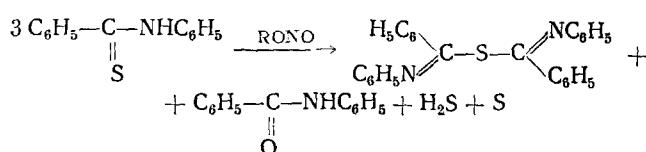


При такой же обработке хлористым нитрозилом тиоацетанилида и N-бутилтиоацетамида имидилхлориды выделить не удалось из-за их малой стабильности, однако образование их было доказано тем, что при действии на реакционную смесь избытка анилина получается соответственно N-фенил-N'-фенилацетамидин и N-бутил-N'-фенилацетамидин¹⁷⁴:



По иному идет окисление тиобензанилида хлористым нитрозилом в пиридине: продуктами окисления при этом являются бис-(N-фенилбензимидоил)сульфид $[\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{NC}_6\text{H}_5)-]_2\text{S}$ и маслянистый продукт, медленно разлагающийся на серу и сульфид¹⁷⁴. N-бутилтиоацетамид с окисью азота в эфире на холода дает N-бутил-N-нитрозоацетамид¹⁷⁴.

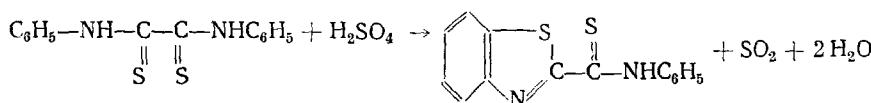
Реакцией тиобензанилида с амилнитритом и этилнитритом при 0° в течение 2 дней получены бензанилид и бис-(N-фенилбензимидоил)сульфид¹⁷⁴:



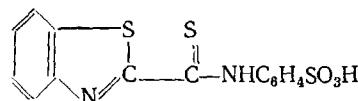
где $\text{R} = \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{C}_2\text{H}_5$.

3. Окисление тиоамидов серной кислотой

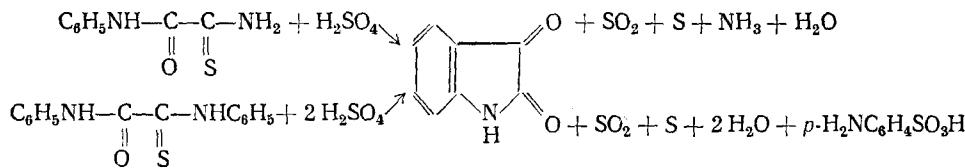
Окисление тиоамидов серной кислотой используют для получения производных бензотиазола, изатина и индола. При действии олеума или концентрированной серной кислоты на дитиооксанилд при комнатной температуре получаются с количественным выходом бензотиазол-2-карботиоанилид ³¹:



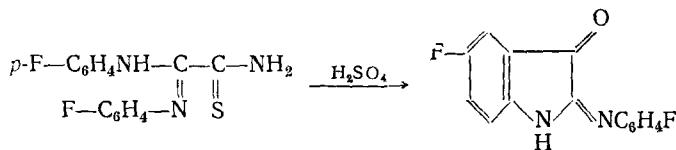
а при слабом нагревании с серной кислотой этот продукт сульфируется с образованием



При нагревании оксанилтиоамида или монотиооксанилда с 95%-ной серной кислотой до прекращения выделения сернистого ангидрида получен изатин, выход 25% ³¹:

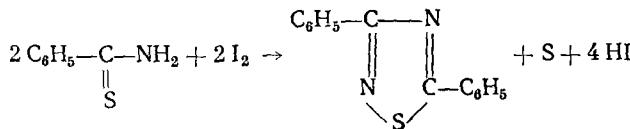


Аналогичное замыкание кольца происходит при окислении серной кислотой N,N' -ди-*p*-фторфенилформамидина-1-карботиоамида и образуется производное индола ¹⁷⁵:



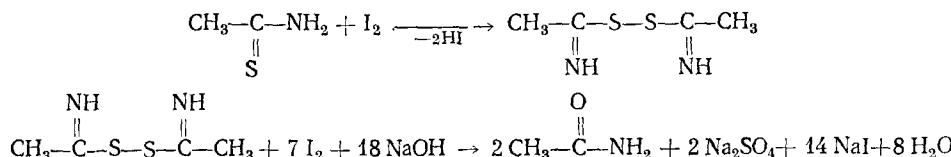
4. Окисление тиоамидов галогенами

Тиобензамид при обработке избытком иода в растворе спирта конденсируется с отщеплением атома серы и образованием 3,5-дифенил-1,2,4-тиадиазола ¹⁷⁶:



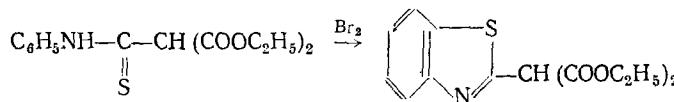
Раньше этому продукту приписывали строение изомерного 2,5-дифенил-1,3,4-тиадиазола²⁶. Рассмотренная реакция является, по-видимому, общей для N-незамещенных тиоамидов. Согласно более ранним данным, тиобензамид иодом не окисляется^{69, 174}.

В щелочном растворе тиоамиды окисляются иодом в амиды¹⁵⁷. Реакцию используют для количественного определения тиоамидов. В случае тиоацетамида реакцию выражают следующей схемой¹⁵⁷:

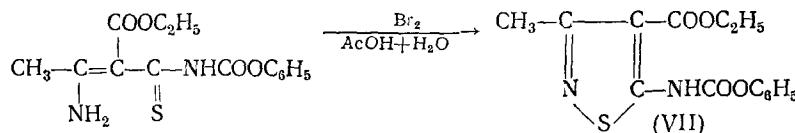


Промежуточный дисульфид был выделен только при окислении тиоамида иодом в растворе минеральной кислоты. В кислой среде вместо иода можно использовать также бром или смесь бромида и бромита калия. Дитиооксамиды окисляются иодом в кислой среде лучше, чем тиоацетамид.

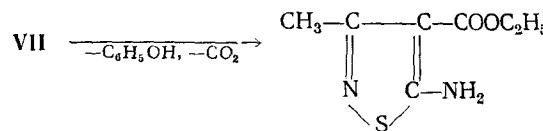
При окислении тиоанилидов бромом в муравьиной или уксусной кислотах получаются бентиазолы^{8, 177, 178}:



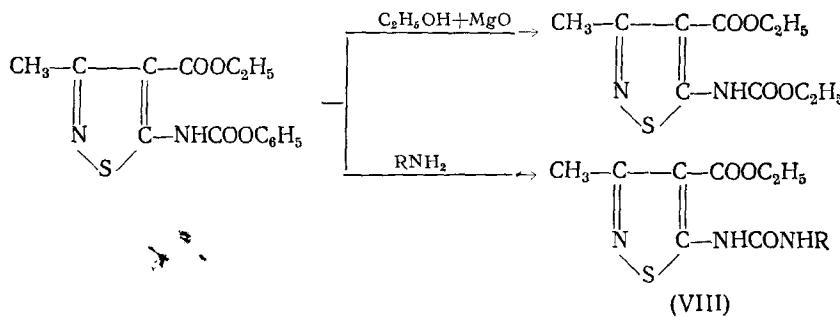
Таким путем получен 3-метил-4-карбоэтокси-5-карбеноксиаминоизотиазол (VII)¹⁷⁹:



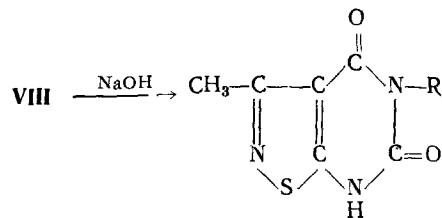
При действии на VII слабого основания или при длительном кипячении его в смеси диметилформамида с водой отщепляется фенол, CO₂ и образуется амин:



а при действии на VII других нуклеофильных реагентов можно отщепить только феноксигруппу:



последнее соединение способно циклизоваться при нагревании с образованием изотиазоло-(5,1-*d*) пиридинов:



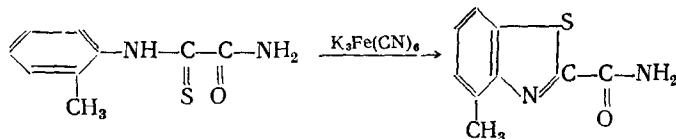
где R = H, CH₃, C₆H₅, OH, NH₂.

Изотиазолы были продуктами окисления тиоамидов бромом в уксусной кислоте и в других случаях^{8, 180-183}.

5. Окисление тиоамидов железосинеродистыми солями

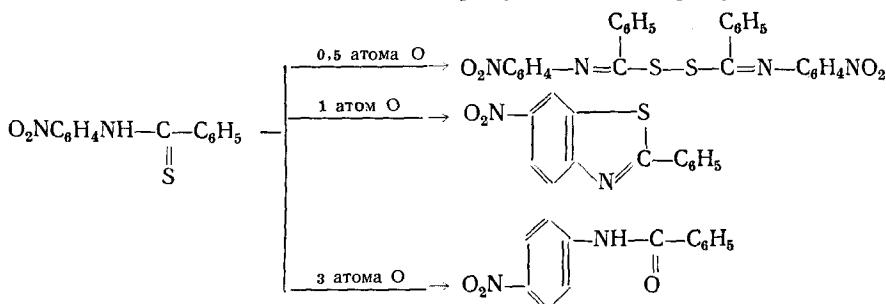
При окислении производных тиоацетанилида и тиобензанилида с помощью красной кровяной соли в водном растворе щелочи происходит циклизация и получаются производные бензтиазола (метод Якобсена)¹⁸⁴. При окислении производных тиоацетанилида образуются производные 2-метилбензтиазола, причем на легкость циклизации влияют природа заместителя (OCH₃, CH₃, Cl, NO₂), его положение в ядре анилида и растворимость окисляемого производного тиоацетанилида в растворе щелочи^{185-187 *}. Так, выход 2-метилтиазола растет по мере увеличения растворимости тиоацетанилида с повышением концентрации NaOH до 2 N, а затем заметно падает¹⁸⁶.

Легко циклизуются в бензтиазолы под действием красной кровяной соли различные производные тиоксаниловой кислоты:

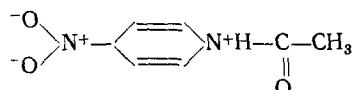


Реакция завершается за 10 мин., если взят большой избыток K₃Fe(CN)₆⁸².

При окислении тиоанилидов красной кровяной солью в растворе щелочи иногда циклизация не идет, а образуются иные продукты¹⁸⁸:



* *p*-Нитротиоацетанилиды не способны к образованию 2-метил-6-нитробензтиазола, что объясняют существованием изоструктуры



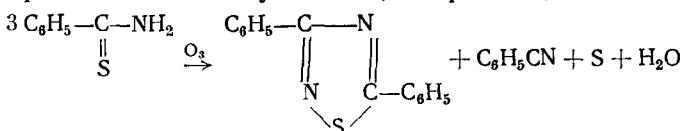
в которой затруднена тиол-енолизация и, следовательно, замыкание кольца. Окисление в этом случае идет с образованием *p*-нитроацетанилида с выходом 50%¹⁸⁶.

При окислении тиобензоил-*p*-нитроанилина в холодной водной щелочи главным продуктом окисления было производное дibenзимидоил-дисульфида¹⁸⁹, а в горячей щелочи — 4-нитробензанилид. Выход 6-нитро-2-фенилбензтиазола в обоих случаях был мал^{186, 189, 190}.

При действии красной кровяной соли в щелочном растворе иногда наблюдалось превращение тиоамида в нитрил и оксоамид⁸². Тиоксанилнитрил C_6H_5NHCSN и тиоксаниламид $C_6H_5NHCSCONH_2$ получены при обработке N-фенилдитиооксамида красной кровяной солью, взятой в количестве, соответствующем одному атому кислорода, причем 75% тиоамида переходит в нитрил, а 25% в оксоамид. Хотя тиоксаниламид можно получить нагреванием тиоксанилнитрила в щелочном растворе, более вероятно, что он образуется непосредственно из фенилдитиооксамида⁸².

6. Другие методы окисления тиоамидов

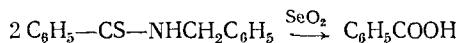
Тиамиды окисляются озоном в инертных безводных растворителях, например в бензole или четыреххлористом углероде. Тиобензамид при этом превращается в N-бензимидоилтиобензамид $\text{HN}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NHCS}\cdot\cdot\text{C}_6\text{H}_5$, который затем циклизуется в 3,5-дифенил-1,2,4-тиадиазол¹⁹¹:



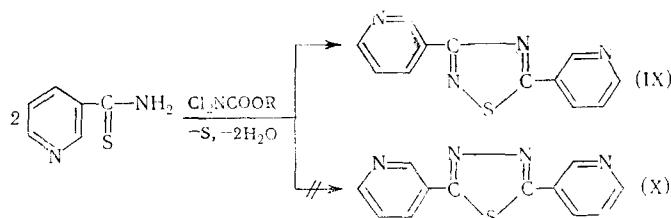
Другими продуктами реакции являются бензонитрил и сера¹⁹². Аналогично ведет себя *p*-толуилтиоамид, однако тиоацетанилид превращается в ацетанилид и смолистые продукты. Соответствующие амиды и нитрилы были получены также при действии озона на незамещенный тиобензамид в водной среде. Напротив, при взаимодействии тиоацетамида с озоном в бензole или воде получаются уксусная и серная кислоты, аммиак и сера.

Дитиокамфоримид окисляется перманганатом калия в камфоримид¹⁰².

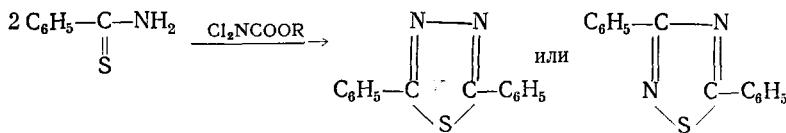
При окислении тиоамидов двуокисью селена образуются соответствующие амиды и трехсернистый селен^{159, 193-195}, окисление ведут в спиртовых растворах. При окислении N-бензилтиобензамида амид образуется только тогда, когда берут больше двух молей тиоамида на моль двуокиси селена. При эквимолекулярном отношении реагентов окисление идет с расщеплением связи C—N¹⁹⁴:



N_2N -Дихлоркарбаматы Cl_2NCOOR окисляют тиоамиды подобно иоду^{17, 196, 197}. Обычно окисление ведут в водной суспензии реагентов, применяя небольшой избыток дихлоркарбаматов. Продуктом окисления никотинтиоамида является 3,5-(3'-пиридинил)-1,2,4-тиадиазол (IX), а не изомерный 1,3,4-тиадиазол (X)¹⁹⁵.



В случае окисления тиобензамида не установлено, является ли продукт окисления 2,5-дизамещенным 1,3,4-тиадиазолом или 3,5-дизамещенным 1,2,4-тиадиазолом¹⁹⁵:

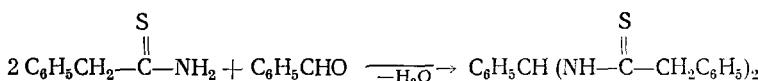


Тиомиды способны окисляться также окисями олефинов и некоторыми эфирами. Так, при кипячении раствора тиоацетамида в метиловом спирте с окисью циклогексена в течение 5 часов были получены ацетамид (85%) и серусодержащий остаток¹⁹⁸. При окислении тиобензамида этиловым эфиром фенилглицина $C_6H_5NHCH_2COOC_2H_5$ продуктами реакции были бензамид, этиловый эфир коричной кислоты и сера.

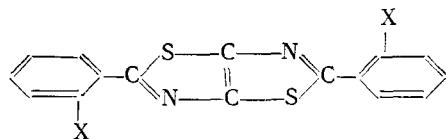
Окисление тиоамидов *o*-оксимеркубензоатом натрия $\text{HOHgC}_6\text{H}_4\text{-COONa}$ используют для аналитического определения тиоамидов^{199, 200}, некоторые N-моноарилтиоамиды этим методом не определяются²⁰⁰.

VII. РЕАКЦИИ ТИОАМИДОВ С АЛЬДЕГИДАМИ И КЕТОНАМИ

При взаимодействии фенилтиоцетамида с бензальдегидом образуется маслянистый продукт, дающий с хлористой платиной твердую соль¹⁵⁰:

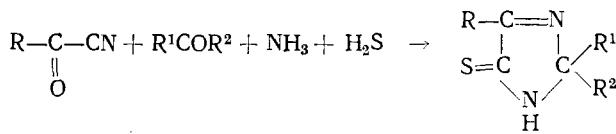


Реакция дитиооксамида с бензальдегидом и салициловым альдегидом²⁶¹ сопровождается дегидрогенизацией и образованием производных тиазолтиазола²⁶²:



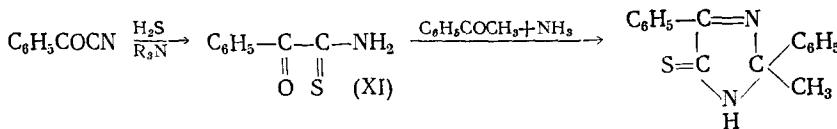
где $X = \text{H, OH}$.

В случае *o*-нитробензальдегида реакция не идет²⁰². Не удалось выделить индивидуальные продукты и при взаимодействии тиоамидов с алифатическими альдегидами и арилметилкетонами. При взаимодействии ацилнитрилов (ароматических или алифатических) с кетонами в присутствии H_2S и NH_3 образуются замещенные имидазолин- Δ^3 -тионы-5^{203, 204}.



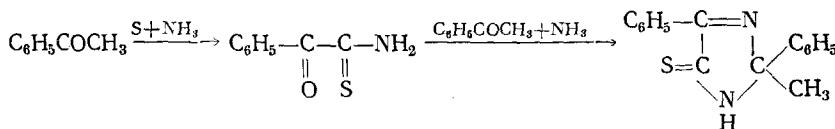
причем промежуточными продуктами являются α -оксотиоамиды образующиеся из ацилнитрила. При действии H_2S на бензоилцианид в присутствии третичного амина в аprotонном растворителе с прекрасным выходом образуется тиоамид фенилглиоксалевой кислоты (XI), который при реакции с ацетофеноном и аммиаком в течение нескольких минут коли-

чественно превращается в 2-метил-2,4-дифенилимидазолин- Δ^3 -тион-5:



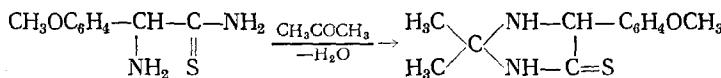
Производные имидазолинтиона-(5) образуются также при действии на кетоны элементарной серы и аммиака²⁰⁵.

Предполагается, что реакция тиоамида с кетоном лежит в основе синтеза имидазолин- Δ^3 -тиона-(5) действием избытка аммиака и серы на ацетофенон^{204, 206}:

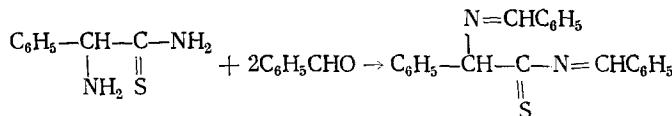


Аналогично были получены и другие имидазолин- Δ^3 -тионы-(5).

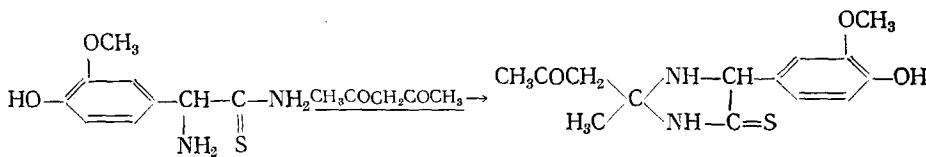
При кипячении в абсолютном спирте эквимолекулярных количеств α -аминотиоамидов и алифатических²⁰⁷ или ароматических²⁰⁸ альдегидов, кетонов²⁰⁹ и α, γ -дикарбонильных соединений²¹⁰ с хорошим выходом образуются 2,4-дизамещенные 4-тионимидазолины:



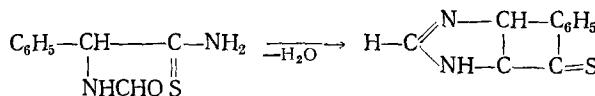
Если используют два эквивалента карбонильного соединения, то гетероциклы не образуются²⁰⁷:



При взаимодействии эквимолекулярных количеств тиоамида и ацетилацетона в реакции участвует, по-видимому, только одна карбонильная группа, так как образуются 4-тионимидазолидоны, а не метилен-2,2-бис-4-тионимидазолидон²¹¹:

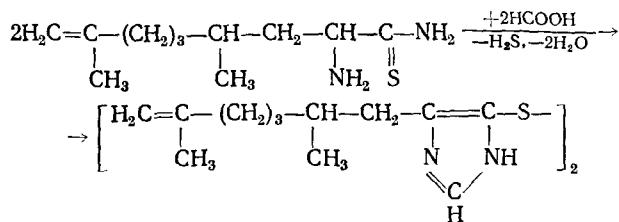


4-Тионимидазолидоны получены также путем циклизации α -амидотиоамидов* при кипячении спиртовых растворов их в присутствии либо кислот, либо оснований²¹²⁻²¹⁴:



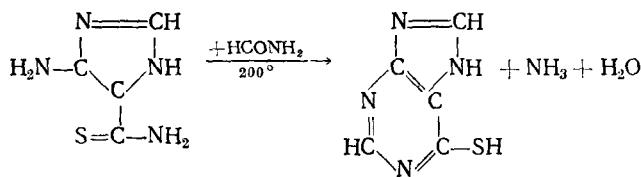
* Промежуточные α -амидотиоамиды получали обработкой α -аминотиоамидов муриной кислотой в отсутствие растворителя²⁰⁷, действием уксусного ангидрида (1-2 эквивалента) хлористого бензоила на α -аминотиоамид^{208, 209}. При этом образуются α -формамидные, α -ацетамидные или α -бензамидные производные; выход последних был небольшим.

При нагревании 2-амино-3,8-диметил-8-нонен-1-карботиоамида с муравьиной кислотой происходит окисление образующегося 4-тионимидазолидона в дисульфид²¹³:



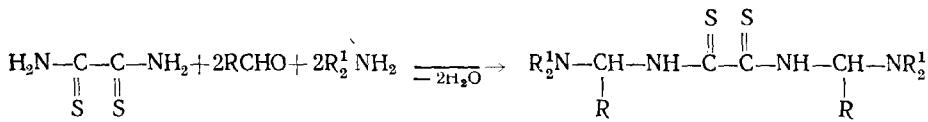
Дисульфиды образуются также при окислении 4-тионимиазолов либо перекисью водорода, либо иодом.

С альдегидами реагируют и циклические аминотиоамиды. Так, реакцией 4-аминоимидазол-5-карботиамида и формамида был получен 6-меркаптопурин²¹⁵:



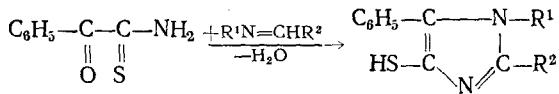
В такую же реакцию вступает фенантрахинон.

При взаимодействии дитиооксамида и N,N'-диалкилдитиооксамида с раствором альдегида и вторичного амина в хлороформе идет конденсация дитиооксамида, альдегида и амина²¹⁶:



В этой реакции использовали бензальдегид и ряд алифатических альдегидов, диалкиламины, пиперидин, алкилариламины.

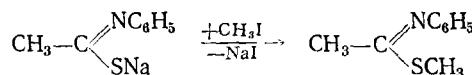
При реакции тиоамида фенилглиоксиловой кислоты с альдиминами (в бензоле, 2 часа при 45°) образуются 4-меркапто-5-фенилимидазолы⁶:



Первичные амины не вступают в эту реакцию, так как продукт присоединения первичного амина к альдегиду немедленно отщепляет воду, а образующиеся при этом основания Шиффа не реагируют с дитиооксами-дом. Не вступают в реакцию также дитиоксанилиды; тетразамещенные дитиооксамиды образуют в результате реакции нестабильные соедине-ния, разлагающиеся на компоненты²¹⁶. В случае реакции тетразамещен-ных дитиооксамидов с формамидом и низкомолекулярными диалкил-аминами эти продукты представляют собой масла, в других — твердые кристаллические вещества.

VIII. РЕАКЦИИ ТИОАМИДОВ С ГАЛОИДНЫМИ АЛКИЛАМИ, ГАЛОИДИРОВАННЫМИ АМИНАМИ, КЕТОНАМИ И КИСЛОТАМИ

При действии на натриевые соли тиоамидов галоидных алкилов или арилов с галоидом в цепи образуются изотиоамиды, которые обычно таким способом и получаются. Так, метилированный (N-фенил) тиоацетамид $\text{CH}_3-\text{C}(\text{NC}_6\text{H}_5)\text{SCH}_3$ впервые был получен при действии иодистого метила на натриевую соль тиоацетанида²¹⁷:

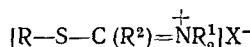


Растворителем является этиловый спирт. При нагревании N-бензилтиоацетамида в иодистом метиле образуется с количественным выходом иодистоводородная соль S-метил-N-бензилтиоацетимида²¹⁸, при обработке которой едким калием было выделено свободное основание $\text{CH}_3-\text{C}(\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{SCH}_3$ с выходом 64% *.

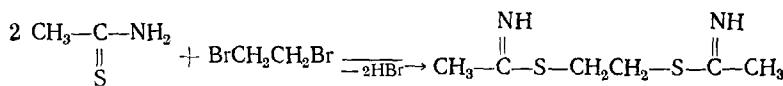
С низшими галоидными алкилами реагируют также незамещенные тиоамиды с образованием солей изотиоамидов²¹⁹. Обычно берут эквимолекулярные количества галоидного алкила и тиоамида и реакцию ведут в сухом ацетоне. $\text{C}_3\text{M}_7\text{I}$ и $\text{C}_4\text{H}_9\text{I}$ почти не вступают в реакцию даже при кипячении в течение 2 часов.

Натриевая и калиевая соли N-бензилтиоамида реагируют с галоидными алкилами в растворе ксилола с образованием продуктов состава $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{SR})=\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, выход 45—65%¹⁵⁹.

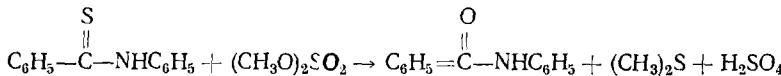
При действии галоидных алкилов на N,N'-дизамещенные тиоамиды образуются соли, которым придают следующую структуру⁶⁰:



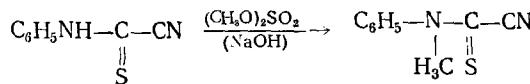
При взаимодействии дигалогеналканов с тиоамидами происходит циклизация и образование 2-тиазолов¹⁸⁴, а с N-арилтиоамидами — солей N-арил-2-тиазола. Одновременно с циклизацией идет и бис-S-алкилирование. Существенное влияние на направление реакции оказывает температура. Так, тиоацетамид реагирует с дигалогеналканом при 100° с образованием этилендитиоацетамида⁴⁷:



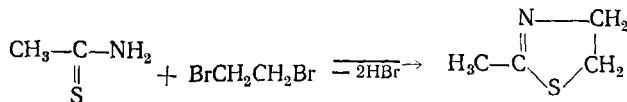
* По иному реагируют с тиоамидами диалкилсульфаты. Реакция диметилсульфата с тиоамидами в сухих инертных растворителях не идет. В присутствии малых количеств воды процесс происходит по следующей схеме¹⁰³:



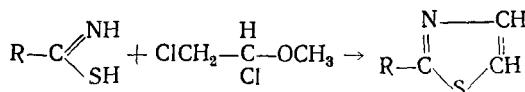
Однако при алкилировании в водной щелочи образуются N-алкилированные тиоамиды. Например, тиооксанилнитрил с диметилсульфатом в 20%-ном растворе щелочи реагируют с образованием N-метилированного продукта¹⁰⁴:



а при температуре кипения дибромэтана (131°) с небольшим выходом образуется 2-метил-2-тиазолин²²⁰:

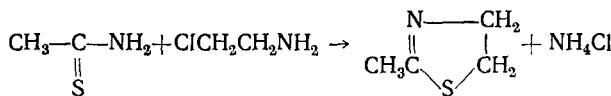


Тиазол и 2-метилтиазол были получены с хорошим выходом при обработке тиоформамида и тиоацетамида соответственно водным раствором 1,2-дихлорэтилметилового эфира при 60° ²²¹:

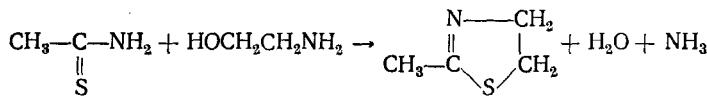


где $\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3$.

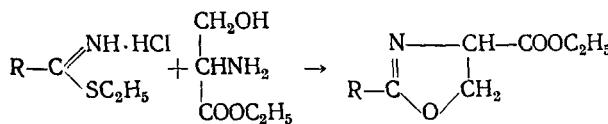
Другим общим методом получения 2-тиазолинов является взаимодействие тиоамидов с β -галоидированными аминами. Например, при кипячении тиоацетамида с β -хлорамином в течение 2 часов получен 2-метил-2-тиазолин²²² с выходом 32,3%:



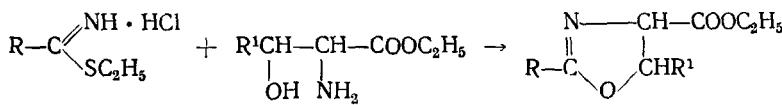
Аналогично реагирует и β -оксиэтиламин:



Эфиры β -оксиаминокислот реагируют с солями изотиоамидов с образованием оксазолинов. Так, реакцией солей изотиоамида с этиловым эфиром серина легко получаются 2-алкил- или 2-арил-4-карбетоксиксазолины:

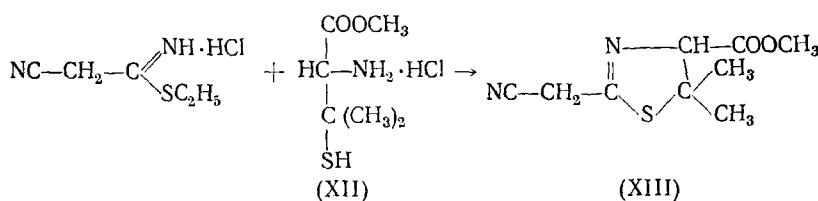


При использовании в этой реакции замещенных серина образуются 5-замещенные производные оксазолина^{223, 224}:

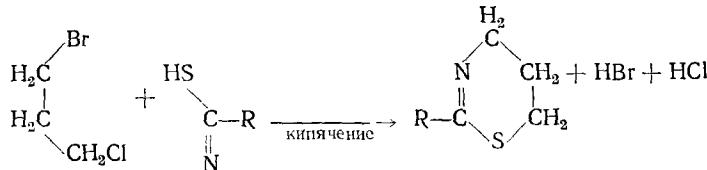


Выход оксазолинов существенно улучшается при возрастании молекулярного веса эфирной группы серина от CH_3 до C_3H_7 ²²³.

Эфиры β -меркапто- α -аминокарбоновых кислот, в отличие от эфиров β -окси- α -аминокарбоновых кислот, реагируют с тиоимидами^{225, 226} с образованием тиазолов. Так, эфир пеницилламина (XII) и хлористоводородная соль этилциантиоацетимида реагируют в сухом хлороформе с образованием 2-цианметил-5,5-диметилтиазолин-4-карбоксилата (XIII)^{227, 228}:

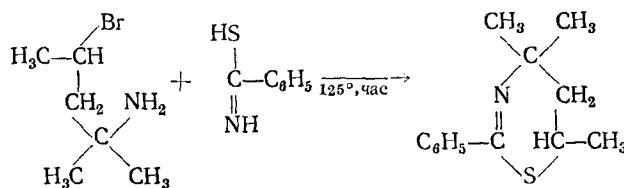


При взаимодействии 3-хлор-1-бромпропана с тиоамидами образуются замещенные в положении 2,5,6-дигидро-1,3-тиазины:

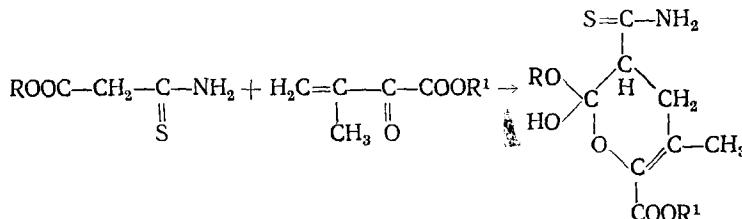


Выходы часто количественные, но в случае тиоацетамида только 10%.

Реакциями тиоамидов с γ -галогенаминами получаются 5,6-дигидро-1,3-тиазины:



Δ^2 -Дигидротиазины образуются также реакцией α -алкоксикарбонил-тиоацетамида с винилкетоэфирами:

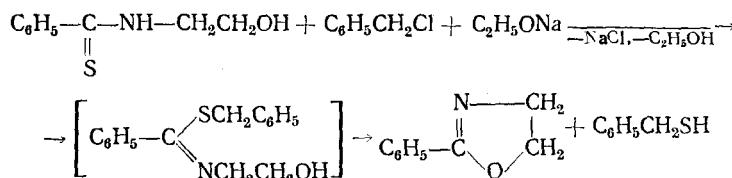


где $\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ или *трет*- Bu

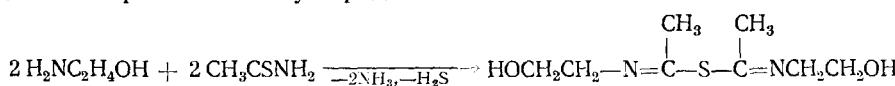
Реакция идет гладко при комнатной температуре в нейтральной среде²²⁹.

Синтезу тиазолов, 2-тиазолинов и 5,6-дигидро-1,3,4-тиазинов в том числе и этим методом посвящены обзоры^{184, 230, 231}. Видоизменением этого метода является метод синтеза 2-тиазолинов, основанный на обработке N -(2-оксиалкил)амидов пятивалентным фосфором^{184, 232}. Так, реакцией N -(2-оксиэтил)бензамида с P_2S_5 получается 2-фенил-2-тиазолин с выходом 68%²³³⁻²³⁷. Предполагается, что промежуточными продуктами реакции являются тиоамиды (см. также²³⁸).

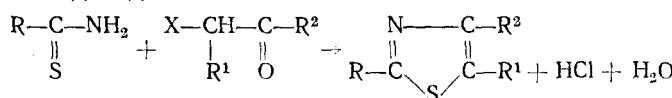
При кипячении тиоамида $\text{C}_6\text{H}_5\text{CSNHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ в этиловом спирте с с алкоголятом натрия и хлористым бензилом (эти условия обычны для S-алкилирования тиоамидов) получается 2-фенил¹¹¹-оксазолин и бензил-меркаптан⁵⁹:



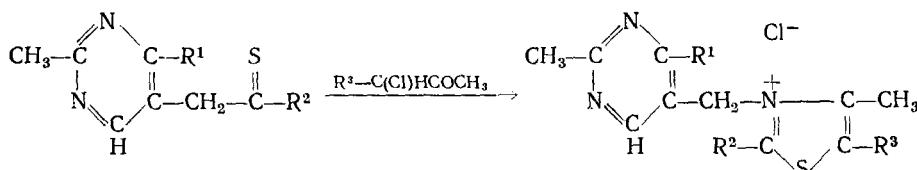
Предполагается, что сначала образуется S-бензил-N-(2-оксиэтил)тиобензимидат (на схеме он показан в квадратных скобках), который затем циклизуется. Моноэтаноламин может реагировать с тиоамидами и иначе, чем указано выше⁷⁰. При нагревании эквимолекулярной смеси этого амина и тиоацетамида при 75° происходит конденсация двух молей каждого реагента с выделением 2 молекул аммиака, 1 молекулы сероводорода и с образованием сульфида:



Тиазолы могут получаться и взаимодействием тиоамидов с α -галоидкетонами и альдегидами^{9, 184, 239, 240}:

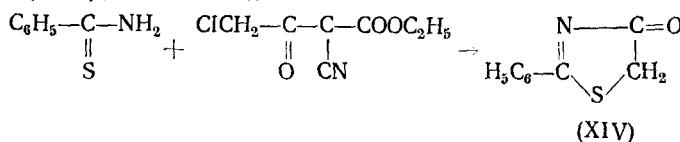


N-Замещенные тиоамиды, например, 5-тиоформамидолипирамидин²⁴¹, превращаются при этом в соответствующие N-замещенные тиазолы^{76, 242-251}:

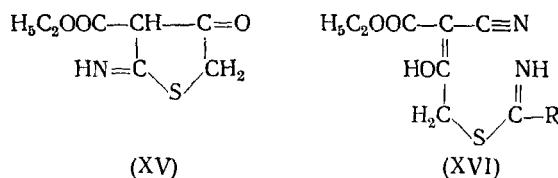


где $\text{R}^1=\text{NH}_2$; $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$.

При нагревании тиобензамида с γ -хлор- α -цианацетоуксусным эфиром в водном этиловом спирте в течение нескольких дней образуется 2-фенил-4-тиазолон (XIV), выход 75%²⁵²:

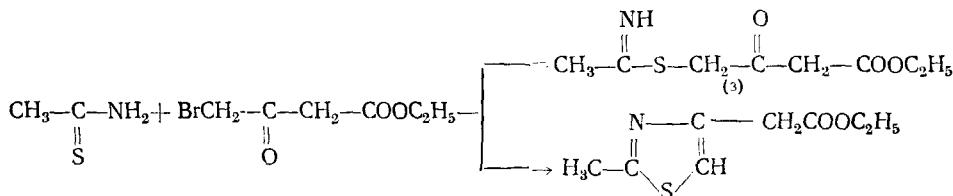


В этих условиях с тиоацетамидом получались два продукта: этил-4-оксо-2-иминотетрагидротиофен-3-карбоксилат (XV) и небольшое количество вещества ($\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$), структура которого не была установлена:



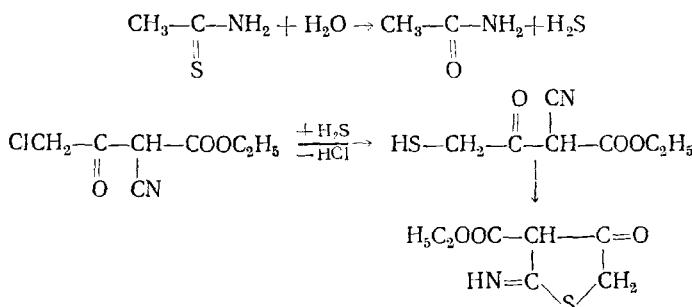
Предполагают, что XV образуется при циклизации промежуточного продукта (XVI) ($\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$). Это предположение основано на том, что реакцией тиоацетамида с этиловым эфиром γ -бромацетоуксусной кислоты

при кипячении в течение 30 минут и длительном стоянии образуется 2-метил-4-карбетоксиметилтиазол²⁵³:

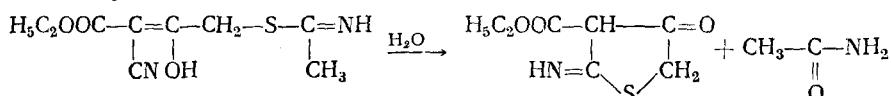


Если реакцию прервать и быстро провести кристаллизацию, то с количественным выходом образуется этил- γ -(ацетимидилтио) ацетоуксусный эфир (3)²⁵³. Последний после его выделения не дает производных тиазола при различных условиях реакции. Если в XVI $R=C_6H_5$, то увеличивается подвижность протона у иминогруппы и создаются благоприятные условия для замыкания кольца и образования XIV²⁵². Однако, если $R=CH_3$, то связь H—N становится более прочной и циклизация не идет.

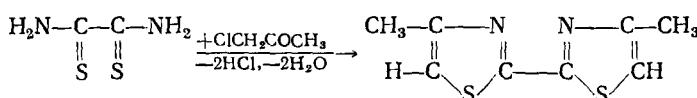
Вследствии того, что эта гипотеза не объясняет образования **XV**, предложена следующая схема реакции:



Другим объяснением образования **XV** является гидролиз **XVI**, где $R = \text{CH}_3$:

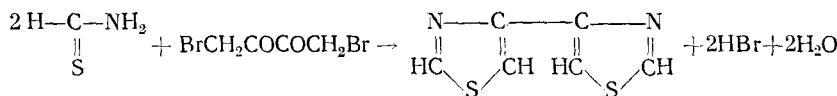


Дитиооксамиды реагируют с α -галогенкетонами с образованием дитиазолов. Так, при взаимодействии дитиооксамида с хлорацетоном в спиртовом растворе легко образуется 4,4'-диметил-2,2'-дитиазолил ²⁵⁴:

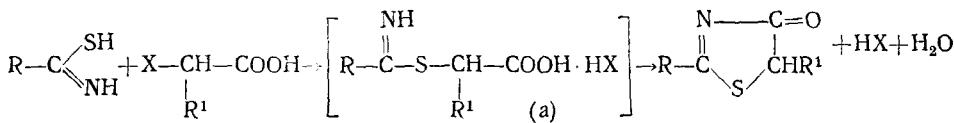


При действии дитиооксамида на 1,4-дигалогенациетил быстро образуются коричневые высокоплавкие полимерные продукты, практически нерастворимые почти во всех растворителях (по-видимому, политиазолины²⁵⁴). Полимерные продукты получены и при реакции 1,4-дигалогенациетила с дитиотерефталимидом и дитиомалонамидом^{255, 256}.

Тиоформамид с 1,4-дигромдиацетилом при слабом нагревании в спирте дает 4',4-дитиазолил²⁵⁷:



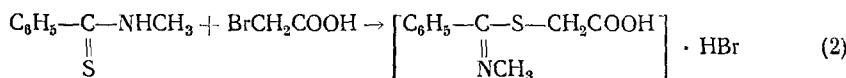
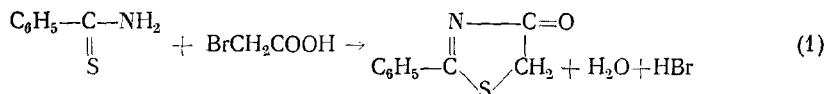
α -Галоидкарбоновые кислоты реагируют с тиоамидами с образованием 4-тиазолонов^{184, 258}. Для получения 2-алкил- и 2-арил-4-тиазолонов берут алифатические и ароматические тиоамиды¹⁹⁶:



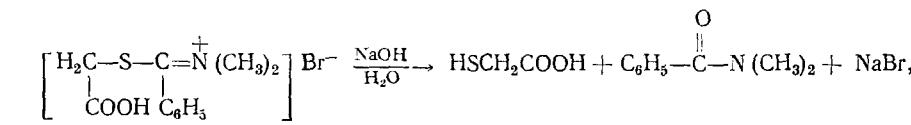
где R-алкил или арил.

Обычно эквимолекулярные количества реагентов кипятят в воде или толуоле. Реакция идет медленно. Первой стадией является образование соли изотиоамида (a)¹⁹⁶. В некоторых случаях (например, с α -бромизомасляной кислотой промежуточные изотиоамиды не циклизуются).

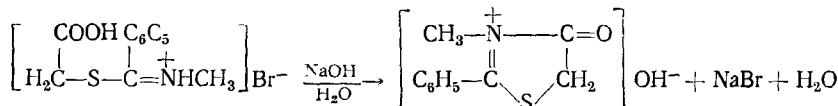
N-Незамещенные тиоамиды реагируют с бромуксусной кислотой с образованием 4-тиазолонов, а N-замещенные тиоамиды — не циклических «изотиоамидов»⁷⁷:



N-Метилтиобензамид дает бромистоводородную соль карбоксиметил-N-метилтиобензимидата (уравнение 2). Ряд других N-замещенных и N,N'-дизамещенных тиоамидов реагирует аналогично. Карбоксиметилтиобензимидат гидролизуется в щелочной среде, но если имидогруппа замещена не полностью, то идет циклизация:

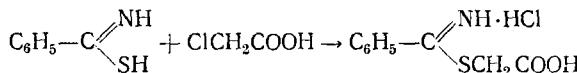


но

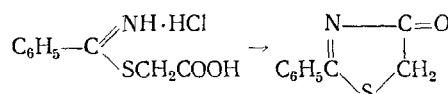


В кислых средах N-монозамещенные тиобензимидаты также дают 4-тиазолоны, а N,N'-дизамещенные тиобензимидаты — изотиоамиды.

С хлоруксусной кислотой тиобензамид образует сначала продукт алкилирования^{197, 259}:

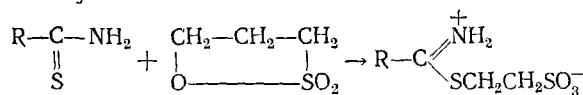


который при нагревании до 100° или в присутствии конденсирующих средств, например уксусного ангидрида, дает тиазолон-4²⁵⁸:



Как правило, эта реакция идет с большей скоростью и в более умеренных условиях также с производными алифатических тиоамидов.

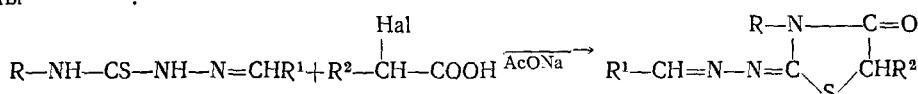
Алкилирование тиоамидов по атому серы наблюдается также при взаимодействии их с сульфонами²⁵⁹:



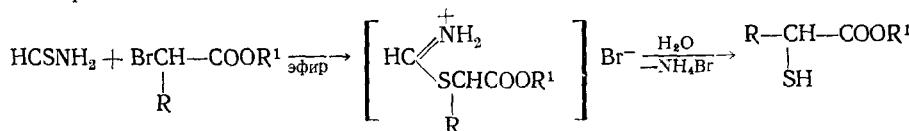
где $\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (ортого- и пара-)

Реакцию ведут при кипячении в бензоле 1 час; с ароматическими тиоамидами выход достигал $\sim 80\%$.

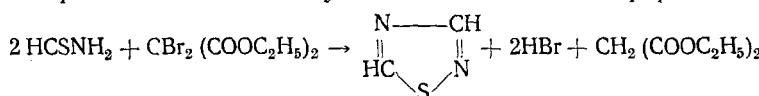
α -Галогенкарбоновые кислоты реагируют также с тиосемикарбазонами в присутствии плавленного ацетата натрия; при этом идет циклизация и образуются 4-оксо-3-арил-5-алкил(арил)тиазолин-2-илгидразоны^{260, 261, 262}:



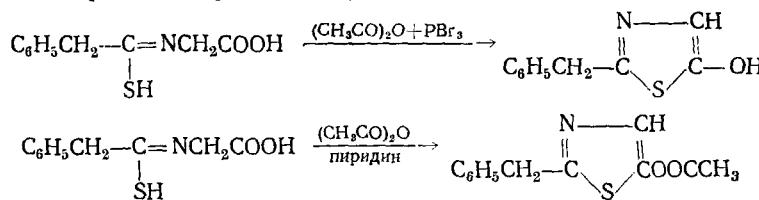
Тиоформамид, в отличие от других тиоамидов, реагирует с α -галогенкарбоновыми кислотами иначе²⁶³. Так, при взаимодействии тиоформамида с эфирами α -галогенкарбоновых кислот получаются эфиры α -меркаптокарбоновых кислот с выходом 50—80%. При проведении этой реакции в эфире сначала образуются соли эфиров α -формимида и карбоновой кислоты, которые легко гидролизуются в α -меркаптокарбоксилаты. Тиазолы при этом не выделены:



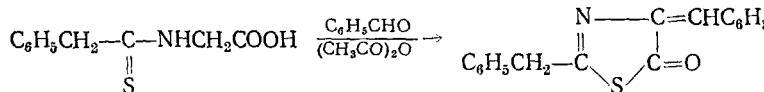
Диэтилброммалонат в этих условиях окисляет тиоформамид:



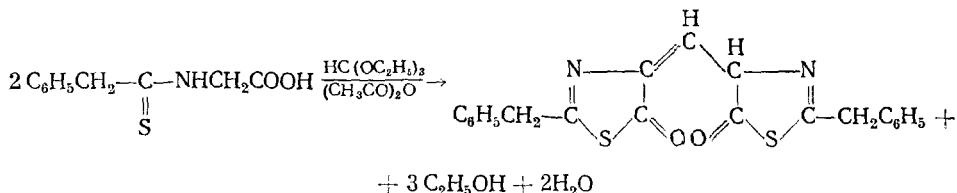
N-Карбоксиметилтиоамиды $\text{R}-\text{CS}-\text{NHCH}_2\text{COOH}$ либо как таковые, либо как промежуточные продукты в момент выделения, используют для получения производных тиазола и оксазола. Например, при действии на N-карбоксиметилфенилтиоамид уксусного ангидрида и трехбромистого фосфора образуется 2-бензил-5-окситиазол²⁶⁴. При применении уксусного ангидрида и пиридиния образуется 2-бензил-5-ацетокситиазол;



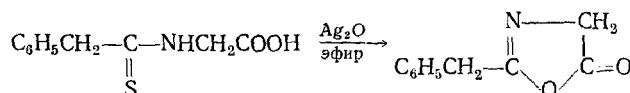
Аналогично, при нагревании этилового эфира N-ацетилглицина с P_2S_5 получен 2-метил-5-этокситиазол²⁶⁵. 2-Бензил-4-бензилиден-5-тиазолон образуется при обработке тиофенацетуровой кислоты уксусным ангидридом в присутствии бензальдегида²⁶⁶:



При замене бензальдегида этилортотоформиатом идет межмолекулярная конденсация²⁶⁶:



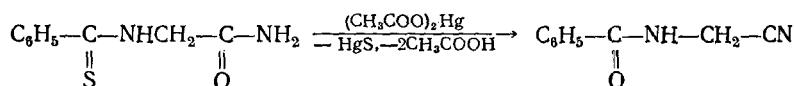
При обработке N-карбоксиметилтиоамида солью или окисью серебра образуются 5-оксазолоны²⁶⁷. В сухом эфире с окисью серебра тиофен-ацетовая кислота циклизуется в 2-бензил-5-оксазолон^{264, 267, 268}:



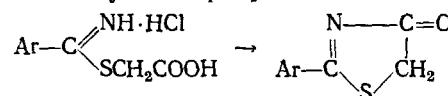
При обработке этилтиофенацетурата бензолсульфокислым серебром в холодном пиридине образуется 2-бензил-5-этоксиоксазол²⁶⁹:



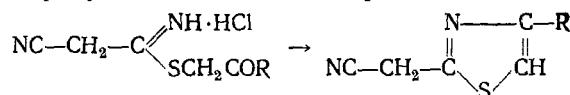
Аналогично реагирует и свободная кислота^{61, 270}. N-Незамещенные тиоамиды реагируют с солями или окисью серебра, обычно с образованием соответствующего нитрила и осаждением Ag_2S . При смешении эквимолекулярных количеств тиоамида гиппуровой кислоты с ацетатом ртути осаждается сернистая ртуть, и в растворе остается нитрил гиппуровой кислоты²⁷⁰:



Арилимиидаты, производные тиогликолевой кислоты²⁷¹ или ее эфиров²⁷² при кипячении в толуоле образуют 2-замещенные 4-тиазолоны:

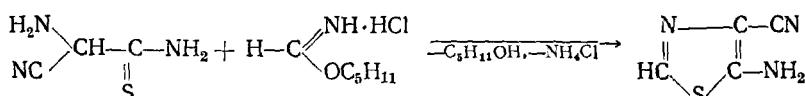


Аналогично образуются 4-метил- и 4-фенилтиазолоны²⁷²:



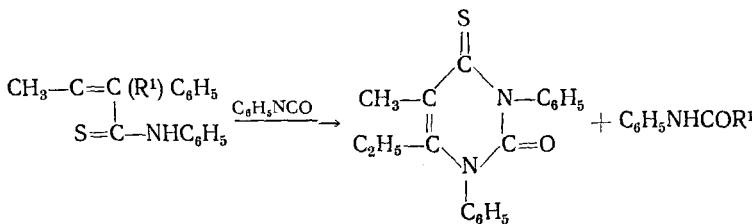
где $\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$.

Тиоамид α -цианглицина, реагирует с изоамилформимиатом с образованием аминотиазола:



но другие формимиаты и соли тиоформимиатов не дают определенных продуктов²⁷³.

Енаминотиоанилиды реагируют с фенилизоцианатами с образованием производных тиоурацила²⁷⁴:



При окислении этих производных перекисью водорода сера замещается на кислород.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. P. Martinez, W. W. Lee, *J. Med. Chem.*, **10**, 1192 (1967).
2. B. R. Baker, E. H. Erickson, *tam же*, **10**, 1123 (1967).
3. A. Giner-Sorolla, *Chem. Ber.*, **101**, 611 (1968).
4. A. Schönberg, E. Frese, *tam же*, **101**, 701 (1968).
5. Ю. В. Светкин, А. Н. Минлибаева, С. А. Васильева, *ЖОХ*, **38**, 116 (1968).
6. F. Asinger, H. Offermanns, P. Krings, *Ann.*, **719**, 145 (1969).
7. W. Walter, H. P. Kubersky, E. Schaumann, K. J. Reubke, *tam же*, **719**, 210 (1969).
8. H. Kunzek, G. Barnikow, *Chem. Ber.*, **102**, 351 (1969).
9. D. L. Garmaise, C. H. Chambers, R. C. McCrae, *J. Med. Chem.*, **11**, 1205 (1968).
10. A. Nedelhof, *Bull. soc. chim. Belg.*, **68**, 148 (1959).
11. B. Naiman, M. Bogert, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 1660 (1935).
12. D. L. Garmaise, C. H. Chambers, J. Komlossy, *J. Med. Chem.*, **10**, 897 (1967).
13. D. L. Garmaise, G. Y. Paris, *J. Komlossy*, *tam же*, **12**, 30 (1969).
14. G. Matolcsy, *Chem. Ber.*, **101**, 522 (1968).
15. J. Gante, *tam же*, **101**, 1195 (1968).
16. Л. С. Майофис, Химия и технология химико-фармацевтических препаратов, «Медицина», М., 1964, стр. 640.
17. P. Chabrier, S. H. Renard, *Bull. soc. chim. France* [5], **16**, D-272 (1949).
18. R. N. Hurd, G. Dela Mater, *Chem. Rev.*, **61**, 46 (1961).
19. К. А. Петров, Л. Н. Андреев, *Усп. хим.*, **38**, 41 (1969).
20. W. Walter, K. Bode, *Angew. Chem.*, **78**, 517 (1966).
21. E. E. Reid, *Organic Chemistry of Bivalent Sulphur*, Chem. Publish. Co., N. Y., 1962, стр. 14.
22. A. Schöberl, в книге Hoyben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, G. Thieme, Stuttgart, 1955, т. 9.
23. Е. Н. Зильберман, *Усп. хим.*, **31**, 1309 (1962).
24. A. Hantsch, *Ann.*, **250**, 257 (1889).
25. J. C. Porter, R. Robinson, W. Wyler, *J. Chem. Soc.*, **1941**, 620.
26. A. Berthsen, *Ann.*, **184**, 290 (1876).
27. R. Willstätter, T. Wirth, *Ber.*, **42**, 1911 (1909).
28. P. Chabrier, S. N. Renard, *C. r.*, **228**, 850 (1949).
29. H. Rivier, J. Schalch, *Helv. chim. acta*, **6**, 605 (1923).
30. A. Sato, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **27**, 624 (1954); *C. A.*, **50**, 213 (1956).
31. A. Reissert, *Ber.*, **37**, 3708 (1904).
32. E. S. Gatewood, T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **48**, 2903 (1926).
33. K. Abe, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect.*, **72**, 1036 (1951); *C. A.*, **47**, 5934 (1954).
34. A. Kjær, *Acta chem. scand.*, **4**, 1347 (1950).
35. D. Nightingale, R. A. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3560 (1949).
36. D. E. Worrall, *tam же*, **50**, 1456 (1928).
37. P. A. S. Smith, R. O. Kan, *J. Org. chem.*, **29**, 2261 (1964).
38. L. Ružicka, M. W. Goldberg, M. Hürbin, H. A. Bockenoogen, *Helv. chim. acta*, **16**, 1323 (1937).

39. S. Ishikawa, *Scient. Papers Inst. Phys. Chem. Res., Tokyo*, **7**, 293 (1927), *C. A.*, **22**, 1343 (1928).
40. M. Rogers, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 3350.
41. L. Cambi, *Atti accad. Lincei* [5], **18**, 689 (1909); *C. A.*, **4**, 1738 (1910).
42. B. Bottcher, F. Bauer, *Ann.*, **568**, 218 (1950).
43. L. Henry, *там же*, **152**, 148 (1869).
44. P. Chabrier, S. H. Renard, *C. r.*, **230**, 1673 (1950).
45. H. Krall, V. Sager, *J. Indian Chem. Soc.*, **17**, 475 (1940).
46. W. Steinkopf, S. Müller, *Ber.*, **56**, 1931 (1923).
47. S. Gabriel, P. Neumann, *там же*, **24**, 788 (1891).
48. F. Tiemann, *там же*, **19**, 1668 (1886).
49. A. F. Holleman, *Rec. trav. chem.*, **12**, 290 (1893).
50. F. Ephraim, *Ber.*, **22**, 2305 (1889).
51. A. Manessier-Mameli, *Gazz. chim. ital.*, **62**, 1067 (1932).
52. H. Modeen, *Ofers. Finsks Vetenskaps. Soc. Forth.*, **40**, 20 (1897). *Bl.*, II. 1 допл., стр. 244.
53. J. A. Junghahn, *Ber.*, **31**, 312 (1898).
54. S. Hunig, K. Hübner, *Chem. Ber.*, **95**, 926, 937 (1962).
55. W. Ried, W. Käppeler, *Ann.*, **673**, 132 (1964).
56. P. Schmidt, J. Druey, *Helv. chim. acta*, **38**, 1560 (1955).
57. R. Rätz, H. Schroeder, *J. Org. Chem.*, **23**, 1931 (1958).
58. G. Dedichen, Achandl, *Morsko Videnskamps. Acad. Oslo, I Mat. Naturv. Klasse*, **1936**, № 5, 42; *C. A.*, **31**, 4985 (1937).
59. A. A. Goldberg, W. Kelly, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1919.
60. D. Plak, F. Stensfield, *там же*, **1952**, 4067.
61. E. Wiberg, H. Michand, *Naturforsch.*, **96**, 496 (1954).
62. M. Raffo, G. Rossi, *Gazz. chim. ital.*, **44**, 1, 104 (1914).
63. F. Micheel, Z. Kraeminski, W. Himmelmann, A. Kühlkamp, *Ann.*, **575**, 90 (1952).
64. Герм. пат., 701901 (1938); *C. A.*, **1941**, 1, 3005.
65. A. Berntsen, *Ann.*, **184**, 321 (1876).
66. A. Berntsen, *там же*, **192**, 1 (1878).
67. A. Berntsen, *Ber.*, **9**, 429 (1876).
68. A. Berntsen, *Ann.*, **184**, 348 (1876).
69. H. Leo, *Ber.*, **10**, 2133 (1877).
70. M. J. Schlatter, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2722 (1942).
71. G. R. Pettit, L. R. Garson, *Canad. J. Chem.*, **43**, 2640 (1965).
72. G. Hagelloch, K. Liebermeister, *Ztschr. Naturforsch.*, **63**, 147 (1951).
73. O. Wallach, *Ann.*, **262**, 360 (1891).
74. H. M. Woodbury, C. E. Stoog, *J. Org. Chem.*, **17**, 371 (1952).
75. R. P. Welcher, M. E. Castellion, V. P. Wystrach, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2543 (1959).
76. Ам. пат. 2265212 (1941); *C. A.*, **36**, 1950 (1942).
77. B. Holmberg, *Arkiv. Kemi, Mineral. Geol.*, **17A**, N 23 (1944); *C. A.*, **39**, 4065 (1945).
78. F. Micheel, W. Flitsch, *Ann.*, **577**, 234 (1952).
79. F. Micheel, H. Ende, E. Schacke, M. Brüning, E. Hoffmann, J. Lankes, *Chem. Ber.*, **80**, 37 (1947).
80. F. Micheel, E. Istel, E. Schancke, *там же*, **82**, 131 (1949).
81. A. Weddige, *J. prakt. Chem.*, [2], **9**, 133 (1874).
82. A. Reissert, *Ber.*, **37**, 3721 (1904).
83. A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 647; *Ann. Repts. on Progr. Chem.*, **41**, 200 (1944), цит. по ¹⁸.
84. G. Forssel, *Ber.*, **24**, 1846 (1891).
85. H. Lehr, H. Erlenmeyer, *Helv. chim. acta*, **27**, 489 (1944).
86. J. Baddiley, B. Lythgoe, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, **1943**, 386.
87. Швейц. пат., 221819 (1948); *C. A.*, **43**, 3473 (1949).
88. P. Schmidt, J. Druey, *Helv. chim. acta*, **38**, 1560 (1955).
89. G. W. Kenner, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 852.
90. J. Baddiley, B. Lythgoe, A. R. Todd, *там же*, **1944**, 318.
91. E. P. Abrahams, W. Baker, E. Chain, R. Robinson, *Report 71 to the Committee for Penicillin Synthesis of the Medical Research Council*; цит. по ¹⁸.
92. A. H. Cook, J. A. Elvidge, J. M. Heilbron, *Report 77*; цит. по ¹⁸.
93. W. E. Bachmann, *Report 358*; цит. по ¹⁸.
94. Upjohn Co., *Reports 258* и 192; цит. по ¹⁸.
95. A. H. Cook, J. M. Heilbron, K. I. Reed, *J. Chem. Soc.*, **1945**, 182.
96. Д. А. Рек, *там же*, **1952**, 215.
97. A. W. Hoffmann, *Ber.*, **2**, 646 (1869).
98. M. Matsui, *Mem. Coll. Sci. Kyoto Imp. Univ.*, **2**, 401 (1910); *C. 1911*, I, 982.

99. O. Wallach, H. Bleibtreu. Ber., **12**, 1061 (1879).
 100. O. Wallach, M. Wusten, там же, **16**, 144 (1883).
 101. C. V. Jorgensen, J. prakt. Chem., [2], **66**, 28 (1902).
 102. G. Oddo, A. Manessier, Gazz. chim. ital., **40**, 1, 43 (1910).
 103. P. May, J. Chem. Soc., **103**, 2272 (1918).
 ✓ 104. A. Reissert, K. Brüggemann, Ber., **57**, 981 (1924).
 105. J. Goerdeler, K. Jonas, Chem. Ber., **99**, 3572 (1966).
 106. S. Ishikawa, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo), **2**, 229 (1925); C. A., **19**, 2476 (1925).
 ✓ 107. H. Rivier, M. Langer, Helv. chim. acta, **26**, 1722 (1943).
 ✓ 108. G. C. Chakravarti, J. Chem. Soc., **123**, 964 (1923).
 ✓ 109. S. Ishikawa, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo), **3**, 147 (1925); C. A., **19**, 3087 (1925).
 110. H. Rivier, G. Schneider, Helv. chim. acta, **3**, 115 (1920).
 111. U. Hasserodt, Chem. Ber., **101**, 113 (1968).
 112. H. Lund, Coll. Czech. Chem. Comm., **25**, 3313 (1960).
 113. E. L. Gregg, W. P. Tyler, J. Am. Chem. Soc., **72**, 4561 (1950).
 114. Д. Р. Петтит, Э. Ван-Темени, Органические реакции, «Мир», М., 1965, сб. 12, стр. 380.
 115. M. W. Gronoun, J. E. Goodrich, J. Am. Chem. Soc., **74**, 3936 (1952).
 116. M. Caramack, De Tar, F. Delos, там же, **68**, 2025, 2029, 2755 (1946).
 117. A. H. Cook, The Chemistry of Penicillin, Princeton Univ. Press., 1949, стр. 116.
 118. D. J. Brown, J. Appl. Chem., **2**, 202, 239 (1952).
 119. E. Hoggarth, J. Chem. Soc., **1951**, 2202.
 120. E. C. Kornfield, J. Org. Chem., **16**, 131 (1951).
 121. J. Badiley, J. Chem. Soc., **1950**, 3693.
 122. M. W. Cronyn, J. Org. Chem., **14**, 1013 (1949).
 123. H. C. Carrington, C. H. Vasey, W. S. Waring, J. Chem. Soc., **1953**, 3105.
 124. H. Behringer, K. Schmeidl, Chem. Ber., **90**, 2510 (1957).
 125. W. R. Boon, H. C. Carrington, N. Greenhalgh, C. H. Vasey, J. Chem. Soc., **1954**, 3264.
 126. A. Vysříčil, Chem. listy, **47**, 1795 (1952).
 127. J. Staněk, J. Sidlo, там же, **47**, 89 (1953).
 128. J. Staněk, там же, **45**, 459 (1951).
 129. W. B. Whalley, E. L. Anderson, F. Du Can, J. W. Wilson, G. E. Ulliyot, J. Am. Chem. Soc., **77**, 745 (1955).
 130. R. Gompper, Chem. Ber., **89**, 1762 (1956).
 131. J. Bougault, E. Gattelain, P. Chabrier, Bull. soc. chim. France, [5] **7**, 781 (1940).
 132. D. Brovet, Arkiv Kemi, **20**, 70 (1948); C. A., **44**, 6829 (1950).
 133. C. D. Hurd, B. Rudner, J. Am. Chem. Soc., **73**, 5157 (1951).
 134. W. Baker, W. D. Ollis, J. Chem. Soc., **1951**, 556.
 135. A. Burger, J. R. Rector, A. C. Schmalz, J. Am. Chem. Soc., **74**, 3175 (1952).
 136. V. Boekelheide, J. P. Lodge, там же, **73**, 3681 (1951).
 137. D. L. Turner, там же, **70**, 3961 (1948).
 138. J. T. Edward, E. F. Martlew, Chem. a. Ind., **1954**, 193.
 139. J. Staněk, J. Sidlo, Chem. listy, **47**, 470 (1953).
 140. J. Staněk, J. Sidlo, Ceskoslow. farm., **2**, 117 (1953).
 141. G. M. Badger, B. J. Chirstie, J. M. Pryka, W. H. F. Sasse, J. Chem. Soc., **1957**, 4417.
 142. E. C. Taylor, A. E. Martin, J. Am. Chem. Soc., **74**, 6295 (1952).
 143. E. Bamberger, W. Loder, Ber., **21**, 51 (1888).
 144. S. Ishikawa, J. Chem. Soc. Japan, **42**, 579 (1921); C. A., **16**, 1588 (1922).
 145. E. Wertheim, J. Am. Chem. Soc., **57**, 545 (1935).
 146. K. Kindler, Ann., **431**, 187 (1923).
 147. R. Ciusa, Atti reale acad. Lincei [5], **15**, 11, 381 (1901); C. 1907, I, 28.
 148. R. Boudet, C. r., **238**, 1327 (1954).
 149. K. Kindler, W. Peschke, W. Dehn, Ann., **485**, 113 (1931).
 150. A. Bernthsen, Ann., **192**, 39 (1878).
 151. R. Kitamura, J. Pharm. Soc. Japan, **54**, 1 (1934).
 152. R. Kitamura, там же, **55**, 300 (1935).
 153. R. Kitamura, там же, **58**, 86 (1938).
 154. W. Walter, G. Randa, Ann., **681**, 55 (1965).
 155. W. Walter, H. P. Kubersky, там же, **694**, 56, 70 (1966).
 156. J. Herrera, Anales soc. esp. fis. y quim., **33**, 877 (1935); C. A., **30**, 3349 (1936).
 157. H. Wojahn, E. Wenepe, Arch. Pharmazie, **285**, 375 (1952).
 158. B. Holmberg, The Svedberg Memorial Volume, **1944**, 299; цит. по ¹⁸.
 159. R. Roudet, Bull. soc. chim. France, **1951**, 377.

160. R. Roudet, там же, **1949**, 172.
161. W. Walter, J. Voss, Ann., **695**, 87 (1966).
162. W. Walter, J. Gurtz, Chem. Ber., **93**, 1511 (1960).
163. W. Walter, K. D. Bode, Ann., **692**, 108 (1966).
164. W. Walter, K. D. Bode, там же, **681**, 64 (1965).
165. G. Barnikow, H. Kunze, D. Richter, Там же, **695**, 49 (1966).
166. W. Walter, K. D. Bode, там же, **698**, 122, 131 (1966).
167. W. Walter, J. Voss, там же, **698**, 113 (1966).
168. W. Walter, там же, **633**, 35, 49 (1960).
169. W. Walter, J. Gurtz, H. Pawelzik, там же, **643**, 29 (1961).
170. W. Walter, G. Martin, там же, **712**, 46 (1968).
171. W. Walter, M. Steffen, там же, **712**, 53 (1968).
172. W. Walter, J. Voss, J. Gurtz, там же, **695**, 77 (1966).
173. K. Heyns, W. Babenburg, Chem. Ber., **89**, 1303 (1956).
174. M. W. Gronyn, T. W. Nakagawa, J. Am. Chem. Soc., **74**, 3693 (1952).
175. A. Roe, C. E. Teague, там же, **71**, 4019 (1949).
176. A. W. Hofmann, S. Gabriel, Ber., **25**, 1578 (1892).
177. D. E. Worrall, J. Am. Chem. Soc., **61**, 2966 (1939).
178. D. E. Worrall, A. W. Phillips, там же, **62**, 424 (1940).
179. J. Goerdeler, H. Horn, Chem. Ber., **96**, 1551 (1963).
180. J. Goerdeler, U. Keuser, Chem. Ber., **97**, 2209 (1964).
181. J. Goerdeler, H. W. Pohland, там же, **96**, 526 (1963).
182. J. Goerdeler, U. Keuser, там же, **97**, 3106 (1964).
183. J. Goerdeler, J. Gnadt, там же, **98**, 1531 (1965).
184. Д. М. Спрайг, А. Г. Ленд, Гетероциклические соединения, т. 5, гл. 8, ИЛ, М., 1961.
185. I. Mizuno, K. Adachi, Ann. Rept. Fac. Pharm. Kanazawa Univ., **1**, 8 (1951); C. A., **48**, 9365 (1954).
186. I. Mizuno, K. Watanabe, J. Pharm. Soc. Japan, **60**, 50 (1948); C. A., **48**, 4457 (1954).
187. T. Matsukawa, S. Gurugui, там же, **71**, 827 (1951).
188. C. Volckel, Ann., **38**, 314 (1841).
189. H. Rivier, J. Zeltner, Helv. chim. acta, **20**, 691 (1937).
190. K. Fries, A. Walter, Ann., **527**, 60 (1936).
191. K. J. M. Andrews, N. Anand, A. R. Todd, A. Topham, J. Chem. Soc., **1949**, 2490.
192. S. Ishikawa, I. Katon, Sci. Repts Tokyo Buurika Daigaku, **2A**, 17 (1934); C. A., **28**, 6128 (1934).
193. R. Boudet, C. r., **233**, 796 (1951).
194. R. Roudet, Bull. soc. chim. France, **1951**, 846.
195. R. Roudet, Ann. chim., **10**, 178 (1955).
196. P. Chabrier, S. H. Renard, C. r., **226**, 582 (1948).
197. P. Chabrier, S. H. Renard, K. Smarzewska, Bull. soc. chim. France, **1949**, 237.
198. C. C. Culvenor, W. Davies, N. S. Heath, J. Chem. Soc., **1949**, 282.
199. M. Wronski, Chem. Anal. (Варшава), **6**, 859 (1961); C. A., **57**, 54 (1963).
200. M. Wronski, там же, **11**, 1025 (1966); C. A., **66**, 121905 (1966).
201. F. Ephraim, Ber., **24**, 1027 (1891).
202. R. G. Ketcham, Ph. D. Thesis, Univ. of Michigan, 1956; C. A., **51**, 2739 (1957).
203. F. Asinger, W. Schäfer, A. Saus, Monats. Chem., **96**, 1272, 1278 (1965).
204. F. Asinger, A. Saus, H. Oeffermanns, H. D. Hahn, Ann., **691**, 92 (1966).
205. F. Asinger, W. Schäfer, G. Kribel, Monatsh. Chem., **96**, 69 (1965).
206. F. Asinger, W. Schäfer, G. Baumgarte, P. F. Müting, Ann., **661**, 95 (1963).
207. K. Abe, J. Chem. Soc. Japan, **70**, 7 (1949); C. A., **45**, 2936 (1951).
208. K. Abe, J. Chem. Soc. Japan, **69**, 113 (1948); C. A., **45**, 611 (1951).
209. K. Abe, J. Chem. Soc. Japan, **67**, 111 (1946); C. A., **45**, 611 (1951).
210. K. Abe, J. Chem. Soc. Japan, **72**, 192 (1951); C. A., **46**, 6642 (1952).
211. H. Rievier, S. Kunz, Helv. chim. acta, **15**, 376 (1932).
212. J. Staněk, J. Sídlo, Chem. listy, **47**, 471 (1953).
213. K. Abe, J. Chem. Soc. Japan, **72**, 1038 (1951); C. A., **47**, 5934 (1953).
214. K. Abe, там же, **74**, 840 (1959); C. A., **49**, 3893 (1955).
215. G. Barnikow, H. Kaufmann, Ztschr. chem., **5**, 156 (1965); цит. по ¹⁸.
216. O. Wallach, Ber., **13**, 527 (1880); **1899**, II, 1024.
217. O. Wallach, Ber., **11**, 1590 (1878).
218. И. Л. Куняин, Л. В. Разводовская, ЖОХ, **9**, 557 (1939).
219. R. P. Reupan, R. C. Moglea, Nyugen Hong Thu, C. r., **253**, 1968 (1961).
220. G. Pinkus, Ber., **26**, 1077 (1893).
221. Японск. пат., 177625 (1948); C. A., **45**, 7153 (1951).

222. S. Tatsuoka, J. Ueyanachi, S. Kimata, Ann. Repts. Takeda Research Lab., **9**, 15 (1950); C. A., **46**, 2538 (1952).
223. H. Bredereek, G. Schmöller, Ann., **600**, 95 (1956).
224. D. E. Elliott, J. Chem. Soc., **1949**, 589.
225. W. E. Cachtman, M. W. Gronyn, The Chemistry of Penicillin, N. Jersey, 1949, стр. 849, 858.
226. A. H. Cook, Quart. Revs., **2**, 234 (1948).
227. A. H. Cook, G. Harris, A. L. Levy, J. Chem. Soc., **1949**, 3227.
228. A. H. Cook, J. A. Elvidge, A. R. Graham, G. Harris, там же, **1949**, 3220.
229. S. H. Eggers, V. V. Kane, G. Lowe, там же, **1965**, 1262.
230. Р. С. Эльдер菲尔д, Е. Е. Гаррис, Гетероциклические соединения, т. 6, гл. 13, ИЛ, М., 1960.
231. F. Hübennett, F. H. Flock, W. Hansel, H. Heinze, H. D. Hoffmann, Angew. Chem., **75**, 1189 (1963).
232. Th. Ry, H. Gille, D. Nusch, Ann., **679**, 139 (1964).
233. J. C. Sheehan, E. L. Buhle, E. J. Corey, G. D. Laubach, J. J. Ryan, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3828 (1950).
234. J. C. Sheehan, H. W. Hill, E. L. Buhle, там же, **73**, 4373 (1951).
235. J. C. Sheehan, G. D. Laubach, там же, **73**, 4376 (1951).
236. J. C. Sheehan, J. J. Ryan, там же, **57**, 4367 (1951).
237. H. Wenker, там же, **57**, 1079 (1935).
238. J. Voss, W. Walter, Ann., **716**, 209 (1968).
239. Р. Х. Цили, Д. К. Циглэнд, Л. К. Бэр, Органические реакции, ИЛ, М., 1953, сб. 6, гл. 6, стр. 301.
240. M. Avgamooff, J. Med. Chem., **10**, 1138 (1967).
241. Ам. пат., 2220234 (1940); C. A., **35**, 1423 (1941).
242. A. R. Todd, F. Bergel, J. Chem. Soc., **1937**, 1504.
243. H. Andersag, K. Westphal, Ber., **70**, 2035 (1937).
244. F. Bergel, A. R. Todd, J. Chem. Soc., **1938**, 268.
245. H. T. Clarke, S. Gurin, J. Am. Chem. Soc., **57**, 1876 (1935).
246. T. Imai, K. Makino, Ztschr. physiol. Chem., **252**, 76 (1938).
247. C. C. Price, N. J. Leonard, R. H. Reitsema, J. Am. Chem. Soc., **68**, 766 (1946).
248. Я. М. Слободин, М. С. Зигель, М. В. Янишевская, ЖПХ, **16**, 280 (1943).
249. A. R. Todd, F. Bergel, J. Chem. Soc., **1936**, 1559.
250. A. R. Todd, F. Bergel, A. Jacob, там же, **1936**, 1555.
251. A. R. Todd, F. Bergel, Karimullah, Ber., **69**, 217 (1936).
252. H. Bayer, W. Lässig, Chem. Ber., **84**, 463 (1951).
253. H. Stande, Ann., **261**, 22 (1891).
254. P. Karrer, P. Leiser, W. Graf, Helv. chim. acta, **27**, 624 (1944).
255. H. Erlenmeyer, W. Büchler, H. Lehr, там же, **27**, 969 (1944).
256. H. Lehr, W. Grey, H. Erlenmeyer, там же, **27**, 970 (1944).
257. H. Erlenmeyer, H. Ueberwasser, там же, **22**, 938 (1939).
258. H. Behringer, D. Weber, Ann., **682**, 188, 196, 201 (1965).
259. W. Ried, E. Schmidt, там же, **676**, 114 (1964).
260. J. D. Shah, J. P. Trivedi, J. Indian Chem. Soc., **40**, 889 (1963).
261. О. Ф. Павленко, Фармацевтический журнал, **1959**, № 4, 3, № 5, 9.
262. G. Barnikow, H. Kunze, Ann., **700**, 36, 46 (1966).
263. J. C. Porter, R. Robinson, M. Wyler, J. Chem. Soc., **1941**, 620.
264. J. B. Jepson, Ph. D. Thesis, Oxford Univ., 1946; цит. по ¹⁸.
265. D. S. Tarbell, H. P. Hirschler, R. B. Carlton, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3138 (1950).
266. E. P. Abraham, W. Baker, E. Chain, R. Robinson, Rep. 74 to the Committee for Penicillin Synthesis of the Medical Research Council, цит. по ¹⁸.
267. E. P. Abraham, W. Baker, E. Chain, R. Robinson, The Chemistry of Penicillin, N. Jersey, стр. 695.
268. R. N. Hurd, G. Delamater, Chem. Rev., **61**, 74 (1969).
269. C. J. Broderick, D. A. Peak, F. F. Whitmont, The Chemistry of Penicillin, N. Jersey, стр. 695.
270. A. Kjaer, Acta chem. scand., **6**, 1374 (1952).
271. Ф. Н. Степанов, З. З. Моисеева, ЖХХ, **25**, 1170 (1955).
272. K. Miyataka, T. Yoshikawa, J. Pharm. Soc. Japan, **75**, 1054 (1955); C. A., **50**, 5633 (1956).
273. G. Shaw, D. N. Butler, J. Chem. Soc., **1959**, 4040.
274. G. Bianchetti, P. d'Alles Grace, D. Pocat, Gazz. chim. ital., **94**, 606 (1964).