

**ИНСТИТУТ ХИМИИ ИМ. В. И. НИКИТИНА
АКАДЕМИИ НАУК РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАНА**

На правах рукописи

ПУЛАТОВ
Элмурод Холикулович

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ТИАЗОЛИДИНОВ И 1,3,4-ТИАДИАЗИНОВ
НА ОСНОВЕ АЦЕТИЛЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертации на соискание учёной степени
доктора химических наук

Душанбе, 2018 г

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТИАЗОЛИДИНОВЫХ, ТИАДИАЗИНОВЫХ И ТРИАЗИНОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ (Обзор литературы).....	15
1.1. Основные пути построения тиазолидиновых гетероциклов, химические превращения и структурная особенность.....	15
1.2. Синтез и структурные особенности 1,3-тиазолидин-2-тионов.....	33
1.3. Биологическая активность тиазолидиновых гетероциклов.....	37
1.4. Синтез и особенности 1,3,4-тиадиазинов.....	41
1.4.1. Синтез и свойства 1,3,4-тиадиазинов.....	41
1.4.2. Биологическая активность 1,3,4-тиадиазинов.....	57
1.5. Синтетические аспекты и биологические активности 1,2,4-триазиновых гетероциклов.....	59
1.5.1. Синтез незамещённых 1,2,4-триазинов.....	61
1.5.2. Синтез замещённых 1,2,4-триазинов.....	62
1.5.3. Способы построения 1,2,4-триазинового цикла, путём расширения пятичленного гетероцикла.....	74
1.5.4. Применение	76
ГЛАВА 2. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ АЦЕТИЛЕНОВЫХ СПИРТОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ (Обсуждение результатов).....	78
2.1. Взаимодействие ацетиленовых аминов с фенилизотиоцианатом и исследование структурных особенностей продуктов реакции.....	78
2. 2. Исследование нуклеофильной реакционной способности 1,3- тиазолидинов.....	81

2.2.1. Взаимодействие 2-Фенилимино-4,4-диалкил-5-метилентиазолидина с ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот.....	81
2.2.2. Реакция 2-Фенилимино-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина с толуольсульфохлоридом.....	85
2.2.3. Взаимодействие 2-Фенилимино-4,4-диалкил-5-метилентиазолидина с эфирами хлоругольных кислот.....	87
2.3. Функционализации экзоциклических групп 2-Фенилимино-тиазолидиновых и тиазолидин-2-тионовых гетероциклов.....	91
2.3.1. Особенности реакции нитрования 2-Фенилимино-4,4-диалкил-5-метилентиазолидина.....	91
2.3.2. Тион-тиольная таутомерия и синтез бром- и аминопроизводные 4,4-диалкил-5-метилентиазолидин-2-тиона.....	94
2.4. Синтез 2-Гидразино-5,5-диметил-4-метилен-1,3-тиазолидина.....	103
2.5. Синтез 5-Иминозамещённых тиазолидин-2-тионов и их конденсированных производных.....	106
2.5.1 Синтез Амино- и этоксиаминонитрилов и аминоксетаниминов.....	106
2.5.2. Синтез имино-тиазолидинтионов и аминоксетантиазолидинтионов.....	108

ГЛАВА 3. α -ГИДРОКСИКЕТОНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ В СИНТЕЗЕ

1,3,4-ТИАДИАЗИНОВ.....	112
3.1. Применение тиосемикарбазида, гидразид дитиоугольной кислоты и тиокарбогидразида в синтезе 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов.....	112
3.2. Сравнительная реакционная способность оксикетонов и их производных с N, S-нуклеофилами.....	118
3.3. Синтез 2-Ацил- и сульфамидозамещённых 1,3,4-тиадиазинов.....	122

ГЛАВА 4. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ТРИАЗИНОВЫХ

ГЕТЕРОЦИКЛОВ.....	127
4.1. Синтез триазинтионовых гетероциклов и их производных.....	127

4.2. Синтез 6-Аминозамещённых производных 1,3,4-триазинтионов.....	135
4.3. Альтернативные пути построения триазинтионовых гетероциклов.....	138
4.4. Биологическая активность некоторых производных 1,3-тиазолидиновых и 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов.....	141
ГЛАВА 5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	143
5.1. Синтез исходных соединений.....	144
5.2. Синтез производных 2-Фенилимино-5-метилтиазолидинов (3-6).....	145
5.2.1. Синтез (4,4-Диалкил-5-метилен-2-(фенилимино)-1,3-тиазолидин-3-ил) - R-1-она (3а-ж)	145
5.2.2. Синтез 3-R-Сульфонил-4-этил-4-метил-5-метилен-N-фенил-1,3-тиазолидин-2-имина (4а-г).....	148
5.2.3. Синтез 4-Этил-4-метил-5-метилен-2-(фенилимино)-1,3-тиазолидин-3-R-карбоксилата (5а-г).....	150
5.2.4. Синтез 4,4-Диалкил-2-((4-нитрофенил) имино)-1,3-тиазолидин-5-карбоновой кислоты (6а-б).....	152
5.3. Синтез 5-X замещённых 1,3-тиазолидин-2-тионов (7-9).....	153
5.3.1. Синтез 5-Бром-5-(бромметил)-4,4-диалкил-1,3-тиазолидин-2-тиона (7а-в).....	153
5.3.2. Синтез 5-Аминометил-5-бром- 4,4-диалкил-1,3-тиазолидин-2-тиона (8а-в).....	155
5.3.3. Синтез 5-Амино -4,4,5-триалкил-1,3-тиазолидин-2-тиона (9а-в).....	156
5.4. Синтез 2-Гидразоно-5,5-диметил-4-метилен-1,3-тиазолидин (10).....	157
5.5. Синтез Аминонитрилов (11-12) и 5-имино-1,3-тиазолидин-2-тионов и их конденсированных производных (13-14).....	158
5.5.1. Иминооксетан-3-амины (11а-в).....	158
5.5.2. 2-Амино-2-R-нитрилы (12а-в).....	159
5.5.3. 4-R-5-Имино-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тионы (13а-в).....	160

5.5.4. 5-Аминооксо-4-тиа-2-азабицикло-[3.2.0]-R-3-тионы (14а-в).....	161
5.6. Синтез нитроэфира α -гидроксикетона и его бромпроизводного (15а-б).....	163
5.7. Тиосемикарбазоны ацетиленовых производных (16а-в).....	164
5.8. Синтез 2-Аминотиадиазиновых гетероциклов (17-18).....	165
5.9. Синтез 2-Амино-, 2-тиол-, и 2-гидразинил-5-R-6Н-1,3,4-тиадиазинов (18а-в и 19-21).....	167
5.10. Синтез 2-Ациламино- и сульфамино-1,3,4-тиадиазинов (22-23).....	169
5.11. Новые пути построения триазинтионовых гетероциклов (24а-д).....	170
5.12. Синтез триазинтионовых гетероциклов на основе 4-R-5-Имино-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тионов (25-26).....	173
5.13. Гидразоны ацетиленовых амидокетонов (27а-в).....	174
5.14. Альтернативные пути построения триазин-3-тионовых гетероциклов (24а-в) на основе аминогидразонов	175
Выводы.....	176
Литература.....	177

Список сокращений

- БАВ -биологически активных веществ
- ДМСО -диметилсульфоксид
- ДМФА -диметилформаид
- ТСК-тиосемикарбазид
- ТКГ –тиокарбогидразид
- ДТКК –дитиокарбаминовая кислота
- НГБ -неферментативное гликозилирование белков
- СВ -системного воспаления
- ТГФ -тетрагидрофуран
- РСА –рентгеноструктурный анализ
- ТСХ-тонкослойная хроматография
- КССВ-константы спин-спинового взаимодействия
- ИПМК -изопронилметилкетон
- ДМАК -диметилацетилкарбинол
- AcONO₂ -ацетилнитрат
- AcOH –уксусная кислота
- ТФУК –трифторуксусная кислота
- ТМС -тетраметилсилан
- ГМДС- гексаметилдисилоксан
- ДЭБМ -диэтилброммалонат
- Насыщенные углеводородные радикалы:
- Me**-метил
- Et**-этил
- Pr**-пропил
- i-Pr**-*изо*-пропил
- Bu**-бутил
- Циклические углеводородные радикалы:
- Cy**-циклогексил

Ароматические углеводородные радикалы:

Ph-фенил

Bn-бензил

Tol-толил

Гетероциклические углеводородные радикалы:

Pu-пиридил

Сульфонилы:

Ms-метилсульфонил (мезил)

Ts-Толлилсульфонил (тозил)

Карбонилы:

Ac-ацетил

Acyl-ацил

Bz-бензоил

Cbz-бензилоксикарбонил

Cbm-карбамоил

Pp-пропионил

Ft-фталоил

Символы:

Δ -нагревание

ВВЕДЕНИЕ

Данная работа посвящена развитию концепции органического синтеза на базе ацетиленовых производных, в основе которой лежит взаимодействие их с электрофильными и бинуклеофильными реагентами, в целях синтеза гетероциклических соединений тиазолидинового, тиадиазинового и триазинового ряда, а также выявления биологической активности полученных соединений.

Синтетический потенциал ацетиленовых производных, исследованных в настоящей работе, обусловлен возможностью конструирования на их основе гетероциклических структур, благодаря активным функциональным группам (ОН, Cl, NH₂, CN, CH₂Br) и тройной связи. В взаимодействие с электрофильными и моно- и бинуклеофильными реагентами, в плане возможности проявления вторичных реакций имеет важное значение для развития концепции органического синтеза.

Следует отметить, что отдельные производные ацетиленовых спиртов типа α -гидроксикетонов и их бромпроизводные, аминонитрилы, моно-, дибромзамещенные производные, а также их эфиры могут быть использованы для синтеза функциональнозамещённых гетероциклов, которые остаются малоизученной областью данного направления.

Актуальность работы. Анализ литературных данных показал, что используемые в настоящее время способы получения гетероциклических соединений требует доработки в направлении повышения выхода и стереоселективности конечных продуктов. Так при синтезе тиазолидинов на основе ацетиленового спирта реакция включает ряд последовательных стадий и использования концентрированной соляной кислоты, амида натрия и других труднодоступных соединений.

Аналогично при синтезе гетероциклических соединений тиадиазинового ряда основные проблемы возникают в связи возможностью образования смеси пяти- и шестичленных изомеров.

Актуальность диссертационной работы обусловлена необходимостью расширения теоретической и экспериментальной базы, связанной с синтезом гетероциклических систем с упором на высокую стереонаправленностью, сокращения промежуточных стадий и исследования характера изменения электронного строения 5 и 6 членных гетероциклических соединений.

При создании лекарственных средств важным является разработка условий, позволяющих направить реакцию в сторону одного из изомеров.

Актуальность выполненных исследований подтверждена включением их в государственные Программы: «Стратегия Республики Таджикистан в области науки и технологий на 2007-2015 гг» (Пост. Правительства РТ №362 от 01.08.2006 г); В «Перечень приоритетных направлений научных исследований в РТ на 2010-2012 гг», (Пост. Правительства РТ №167 от 30.03.2010 г); «Программа инновационного развития РТ на 2011-2020 гг» (Пост. Правительства РТ №227 от 30.04.2011 г).

Данная работа, выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института химии им. В. И. Никитина АН РТ по темам НИР: «Синтез соединений со смешанными функциями на основе ацетилена, изучение их внутримолекулярного взаимодействия, комплексообразующих свойств и фармакологии с целью получения практически полезных веществ для нужд медицины и сельского хозяйства» Гос. рег. №81022963, «Синтез структурных аналогов химических веществ, выделенных из углеводородных источников Таджикистана» Гос. рег. № 0102ТД928, «Разработка научных основ технологий глубокой переработки углей Таджикской депрессии и синтез полезных органических продуктов» Гос. рег. № 0116ЕО00547.

Целью диссертационной работы является разработка новых подходов к синтезу 5 и 6 членных гетероциклов, изучение стереонаправленности реакций ацетиленовых окси-, оксо-, галогено- и нитрилопроизводных с S-, N-содержащими нуклеофилами.

При этом решались следующие **задачи**:

-проведение исследовательских работ в направлении изучения реакционной способности ацетиленовых спиртов и их производных с электрофилами: фенилизотиоцианатом, сероуглеродом, нитрующей смесью, ангидридами и хлорангидридами насыщенных и ароматических кислот; и бинуклеофилами: гидразингидратом, гидроксиламином, тиосемикарбазидом, дитиокарбаминовой кислотой и тиокарбогидразидом.

-изучение влияния ОН, Cl, этокси-, нитрокси-, нитрило- и бромметиленовой групп в ацетиленсодержащих соединениях на направление реакции образования гетероциклических соединений.

-изучение нуклеофильности эндоциклического атома азота тиазолидинов и функционализации экзоциклической части гетероциклов.

-анализ условия расширения пятичленных гетероциклов, конформационной стабильности и биологической активности.

Научная новизна работы.

Установлены закономерности протекания нуклеофильных реакций при наличии N-эндо- и N-экзоциклических реакционных центров тиазолидинового цикла с электрофильными реагентами.

Показано, что в случае N-фенилзамещенных тиазолидинов нитрование протекает с окислением метиленовой группы в 5 положении цикла и нитрованием фенильного кольца.

Определено соотношение тион-тиольных таутомеров и влияние внешних факторов на данное равновесие в тиазолидиновых гетероциклах.

Показана возможность синтеза имино-тиазазолидинов и их конденсированных аналогов на основе α -гидроксикетонов.

Разработан способ синтеза тиадиазинов путём взаимодействия этокси-, нитрокси- и бромпроизводных α -гидроксикетонов с бинуклеофильными реагентами.

На основе данных одно и двухмерного ЯМР ^1H и ^{15}N , ^1H и ^{13}C , а также ИК спектроскопии показано, что реакция расширения тиазолидинтионов при взаимодействии с гидразингидратом приводит к шестичленному триазинтиону.

Практическая значимость работы. Полученные результаты представляют практический интерес для теоретической органической химии, так как расширяют наши представления о характере взаимодействия полифункциональных реагентов с ацетиленовыми соединениями.

Полученные гетероциклы с различными функциональными группами расширяют набор потенциальных БАВ, которые представляют интерес для дальнейших фармакологических исследований.

Тиазолидины с N(3) ацильными, сульфанильными и карбамоилными группами обладают бактерицидной активностью, превышающей эталонный образец (метиленовая синь).

Фармакологический скрининг амидов тиадиазина показал антираковую и антикоагулянтную активность по отношению к крови животных.

Полученные данные по спектрам ЯМР могут быть внесены в банк данных по физико-химическим свойствам гетероциклических соединений.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Результаты исследования реакционной активности N-фенилзамещенных тиазолидинов в условиях амино-иминного таутомерного равновесия при наличии экзо- и эндо- азотных реакционных центров и в условиях конкурирующих реакций нитрования.

2. Разработка условия синтеза иминотиазолидинов и их конденсированных аналогов и тиадиазинов с использованием в качестве основного реагента α -гидроксикетона.

3. Данные, касающиеся условий расширения тиазолидинтионового цикла до шестичленного триазинтиона.

4. Результаты исследования бактерицидной и противораковой активности тиазолидиновых и тиадiazиновых гетероциклов.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов подтверждается ЯМР- и ИК-, УФ-спектрами, данными элементного анализа и физико-химических методов, встречным синтезом, воспроизводимостью экспериментальных данных.

Результаты работы были представлены на 19 Всероссийской конференции по химии и технология органических соединений серы (Казань, 1995), научной конференции, посвящённой 50-летию Института химии им. В. И. Никитина АН Республики Таджикистан (Душанбе, 1996), 1 конференции Центральной Азии «Здоровье, болезни и экология» (Худжанд, 1996), 1 международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алколоидов» (Москва, 2001), международной конференции «Современная химическая наука и ее прикладные аспекты» (Душанбе, 2006), семинаре «Chemical Toxicology New trends in chemical Toxicology, 11-th SAC Seminar, (Moscow, Russian Federation), международной конференции «Токсикологические и нормативные аспекты производства и применения наноматериалов в России» (Москва, 2009), II Всероссийской научной конференции с международным участием “Успехи синтеза и комплексообразования”, посвящённой 95-летию со дня рождения Н. С. Простакова, «4-th International Symposium on Edible Plant Resources and Bioactive Ingredients» (Dushanbe, 2014), республиканской конференции посвящённой 25-летию независимости Республики Таджикистана, 70-летию Института химии им. В.И. Никитина АН РТ (Душанбе, 2016), республиканской конференции посвящённой «Году молодёжи» (Душанбе, 2017).

Публикации. Основные результаты отражены в 28 научных работах, в том числе 11 статьях рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК

Минобрнауки РФ, 17 работах в материалах международных и республиканских конференций.

Личный вклад автора состоит в постановке темы исследования; непосредственном выполнении экспериментов, обработке и анализе экспериментального материала; формулировке выводов работы.

Объем и структура работы. Диссертация представляет собой рукопись объёмом 217 страниц компьютерного набора, состоит из введения и 5 глав, посвящённых обзору литературы, результатам собственных исследований и их обсуждению, экспериментальной части, выводов и приложения, включающего биологический акт испытаний некоторых гетероциклов тиазолидинового и тиadiaзинового ряда. Иллюстрирована 25 рисунками и 2 таблицами. Список использованной литературы включает 336 наименований.

Во введении обосновывается актуальность работы, изложены цели и задачи, научная новизна диссертации, практическая ценность и ее структура.

Первая глава посвящена анализу и обобщению отечественных и зарубежных работ, посвящённых синтезу и биологической активности тиазолидиновых, тиadiaзиновых и триазиновых гетероциклов, а также их химическим превращениям и применению. Проведен детальный анализ существующих методов построения указанных гетероциклов, обобщены структурные особенности, направление реакции в зависимости от выбранных условий.

Во второй главе обсуждаются основные направления синтеза и химической модификации соединений тиазолидинового ряда. Обсуждены данные квантовохимических расчётов по минимуму энергии отдельных форм таутомеров и биологическая активность этих соединений.

В третьей главе приводятся данные исследований касающиеся реакций ацетиленовых спиртов и их производных с бифункциональными реагентами (тиосемикарбазидом, дитиокарбаминовой кислотой и тиокарбогидразидом),

схемы синтеза тиадiazиновых гетероциклов и их спектральные и физико-химические характеристики.

Четвертая глава посвящена синтезу триазинов и их замещенных по 6 положению цикла аналогов. Показано, что при взаимодействии тиазолидинтиона с гидразингидратом происходит расширение тиазолидинового цикла до шестичленного. Доказательства данного процесса получены по данным ИК- и ЯМР-спектров и встречного синтеза.

Пятая глава посвящена экспериментальной части.

Работа выполнена в лаборатории органического синтеза Института химии им. В.И. Никитина АН РТ.

Автор искренне признателен своим коллегам, принимавшим участие в этой работе на всех ее этапах: академику У. М. Мирсаидову, научным сотрудникам Т.Х.Абдуллаеву, С. Сафарову, Б. Г. Мавлонову и Ш. Мингбаеву.

Особая благодарность научному консультанту - доктору химических наук, профессору Исобаеву Музаффару Джумаевичу, за всестороннюю и постоянную помощь, и поддержку на всех этапах выполнения данной работы.

ГЛАВА 1. СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТИАЗОЛИДИНОВЫХ, ТИАДИАЗИНОВЫХ И ТРИАЗИНОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ (Обзор литературы)

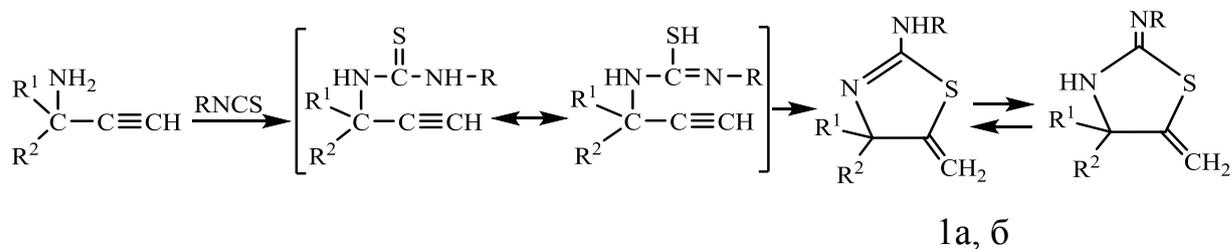
В настоящем разделе приводятся данные литературных источников по синтезу и превращениям соединений 1,3-тиазолидинового, 1,3,4-тиадиазинового и 1,2,4-триазинового ряда и их модифицированных производных.

Рассматриваются вопросы касающиеся характера внутримолекулярных взаимодействий, таутомерия, конфигурационной и конформационной особенности.

1.1. Основные пути построения тиазолидиновых гетероциклов, структурные изменения и химические превращения

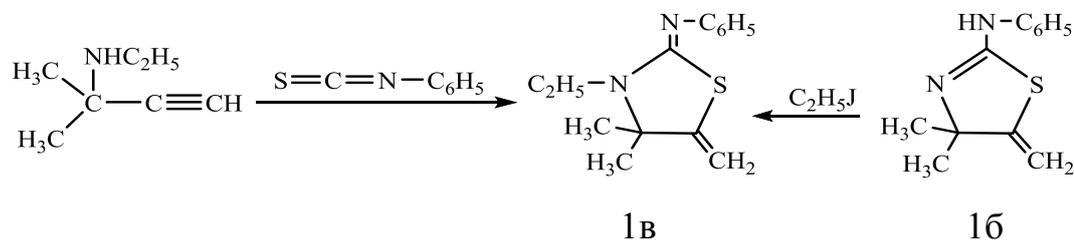
Анализ литературных источников показывает, что существуют несколько способов получения 2-аминотиазолинов и 2-иминотиазолидинов, самым доступным из которых оказались [1] реакция циклизации ацетиленовых аминов с изотиоцианатами, выход целевого продукта при этом составляет до 97%.

Промежуточно образующиеся этинилтиомочевины удалось выделить в работе [1] и определить их физико-химические константы.

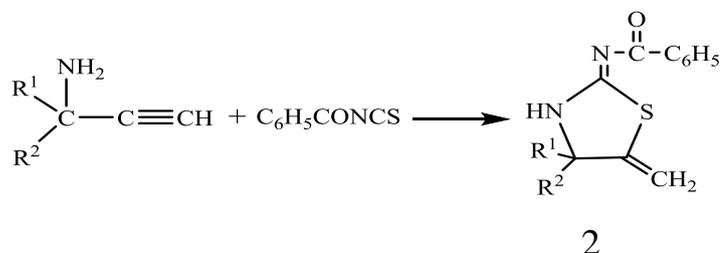


где, $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Alk}$ (1а), $R^3 = \text{Ar}$ (1б).

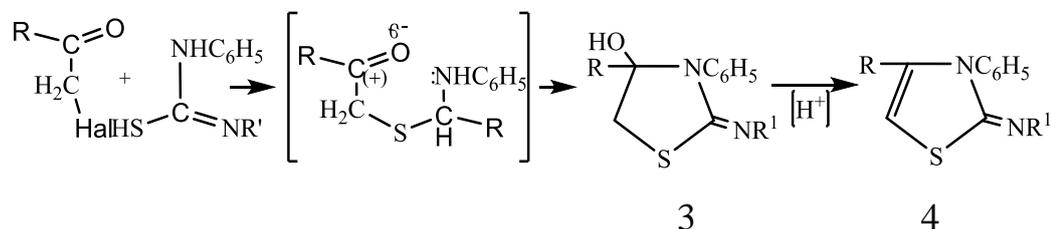
При взаимодействии вторичных ацетиленовых аминов с изотиоцианатами образуются 2-иминотиазолидины (1в), строение которых доказывались встречным синтезом.



Ацетиленовые амины реагируют с бензоилизотиоцианатом энергичнее, чем с алкилизотиоцианатом [2-3] и лучшими выходами получены 2-бензамидтиазолидины (2), которые являются слабыми основаниями.

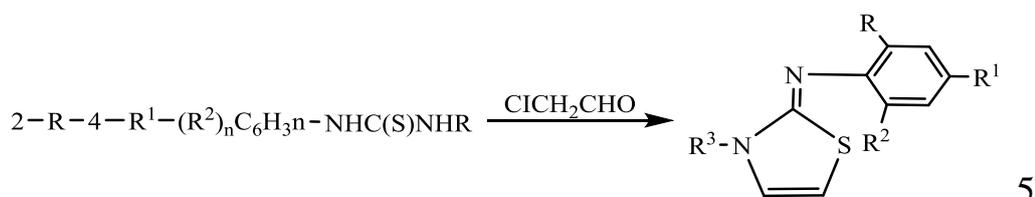


В работе [4] изучено образование тиазолидинового кольца (4) на примере конденсации хлорацетона с N, N'-диарил- и N-арил-N'-ацетилтиамочевинами. Направление реакции зависит от присутствия ионов водорода в реакционной среде. Если образующийся HCl связывать алколюлятом натрия или триэтанололамином, то реакция останавливается на стадии 4-окситиазолидиновых производных (3).

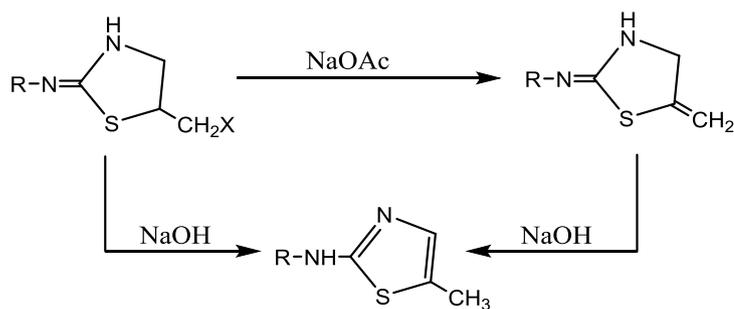
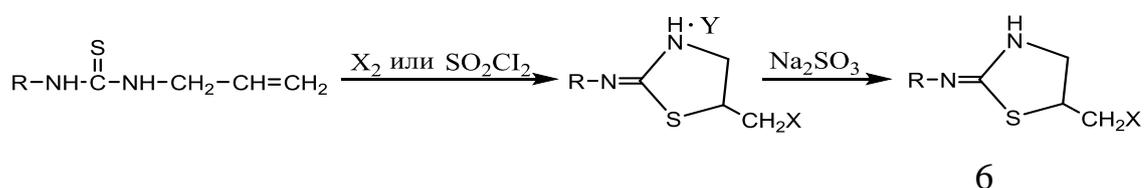


где, R=H, CH₃, C₂H₅; R'= ацил.

Описан [5] способ получения иминотиазолидинов (5) исходя из тиомочевин и хлорацетальдегида, которые обладают бактерицидными свойствами.

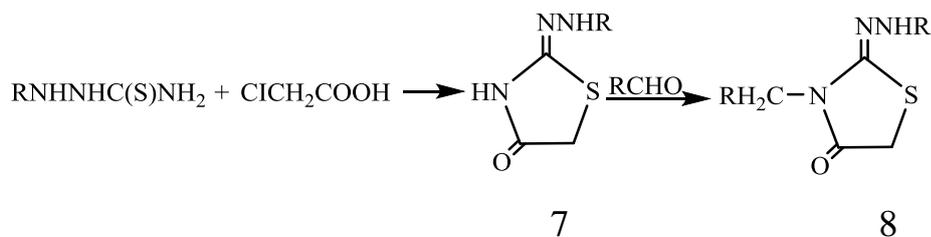


В работе [6], путём электрофильной гетероциклизации N-гетерил-N'-(2-пропенил) тиомочевины с циклизующими реагентами получены комплексные соли (6), которые после перевода их в соответствующие основания и дальнейшие обработки с избытком ацетата натрия или щелочным катализатором превращаются в продукты изомеризации (6а, б).



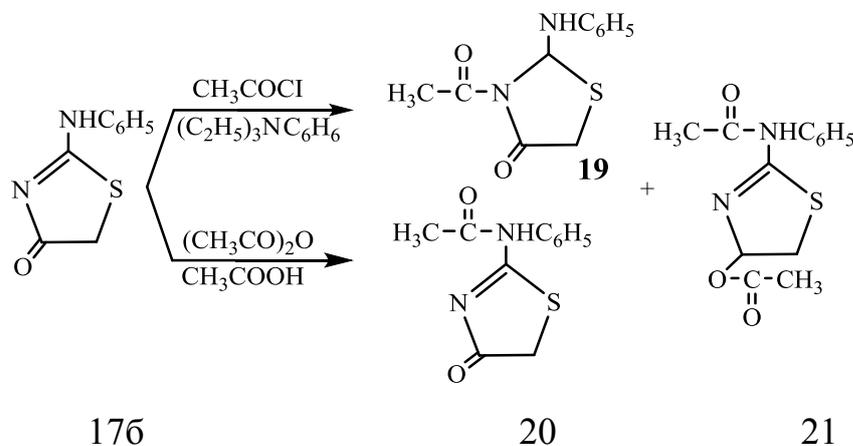
6 а, б

В работах [7] представлены способы получения тиазолинов и тиазолидиновс экзоциклической атомом кислорода в четвёртом положении цикла. Конденсацией тиосемикарбазида с галоидкарбоновыми кислотами получено 2-гидрозидимино-4-оксотиазолидина (7), по реакции Манниха, что позволяет получить N(3)- замещенные тиазолидин-4-оны (8) [7].

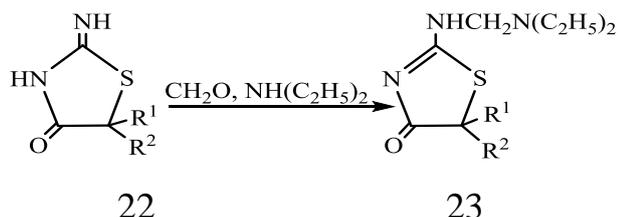


где, R=N-морфолил-, N-пиперидил-.

(19) и 2-ацетилфениламино-2-тиазолин-4-он (20). В обоих случаях как побочный продукт образуются диацетильные производные 2-фенилимино-3-ацетил-4-ацетокси-2-тиазолина (21).



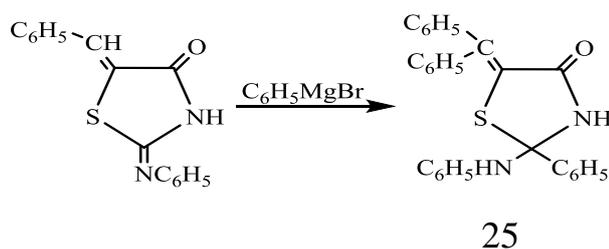
Аминометилирование [12] 2-иминотиазолидин-4-она (22) водным формальдегидом и диэтиламином приводит к образованию 2-аминометилдиэтиламинопроизводных (23)



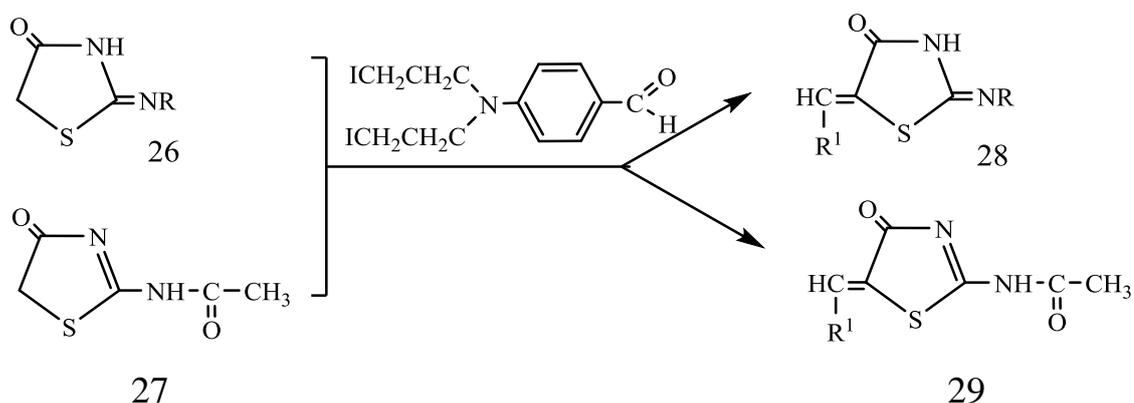
где, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = -\text{CH}_2$, -пиперидил.

Путём микроволнового нагрева проведены циклоконденсация N-арил- N¹-ацилтиомочевины с ацетиленовыми эфирами, в результате чего получены новые серии 1,3-тиазолидин-4-оновых гетероциклов (24) [13].

Реактив Гриньяра взаимодействует с 2-иминотиазолидин-4-оном, не затрагивая гетероатома цикла [14], при этом наблюдается одновременно реакция замещения и присоединения по экзоциклической части молекулы тиазолидина с образованием тетрафенилзамещенных тиазолидинов (25).

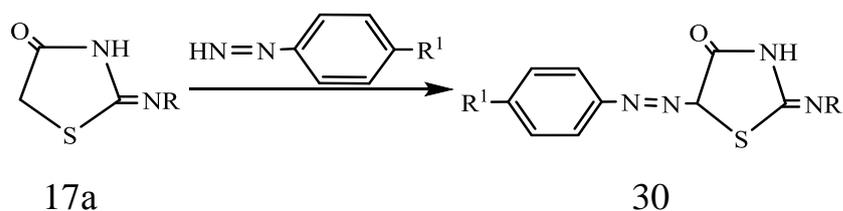


Известно, что водородные атомы метиленовой группы тиазолидин-4-она, находящиеся в α -положении по отношению к карбонильной группе, подвижны. Используя это свойство, был синтезирован [15] ряд 2-имино-2-тиазолидин-4-онов (28-29) посредством реакций (26) и (27) с *n*-N,N-ди(2-хлорэтил)аминобензальдегидом.



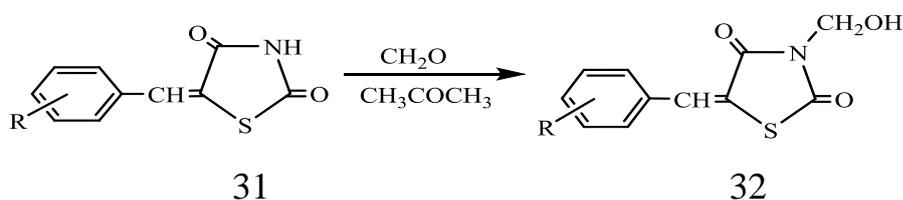
где, R = C₆H₅-; *n*-CH₃ C₆H₄; R¹ = *n*-(CH₂-CH₂Cl)₂N C₆H₄.

В случае взаимодействия 17а с диазосоединениями анилина, *p*-нитроанилина, *p*-сульфамидоанилина и её производными в ледяной уксусной кислоте в присутствии уксуснокислого натрия [16] при pH=4,5-5,0, через стадии азосочетания образуется соединения (30).

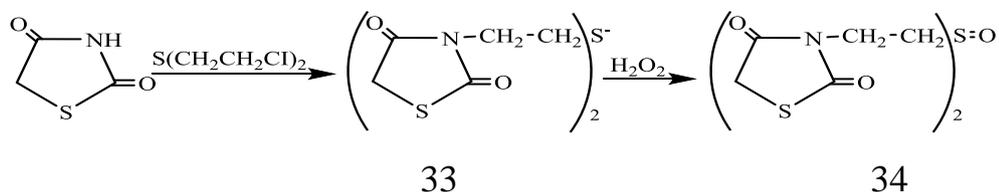


R¹ = *p*-NO₂C₆H₄-; *n*-CH₃ C₆H₄; R¹ = *p*-H₂N-SO₂-C₆H₄.

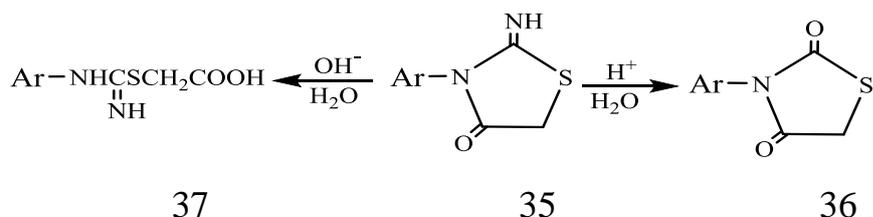
Реакция алкилирования 5-бензилиден-2,4-тиазолидиндионов (31) формальдегидом протекает с образованием 3-оксиметил-5-бензилиден-2,4-тиазолидиндионов (32) с 80%-ным выходом. На скорость реакции существенное влияние оказывает полярность растворителя.



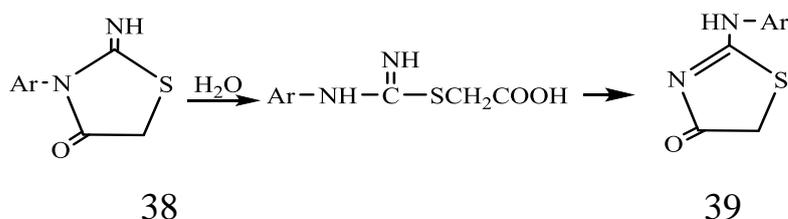
Конденсацией тиазолидиндиона-2,4 с ипритом в ДМФА получен 58% β -ди(тиазолидиндион-2,4-ил-3) -диэтилсульфид (33) [17], окисление которого пергидролем в растворе диоксана при 16⁰С приводит с 60%-ным выходом, β -бис(тиазолидин-2,4-ил-3) -диэтилсульфоксида (34).



Иминотиазолидиноны (35) легко подвергаются кислотнo-основному гидролизу [17]. В кислой среде иминогруппа гидролизуется до кетогруппы (36). В щелочных растворах происходит разрыв тиазолидинового цикла с образованием N-фенилпсевдотиогидантоиновых кислот (37):

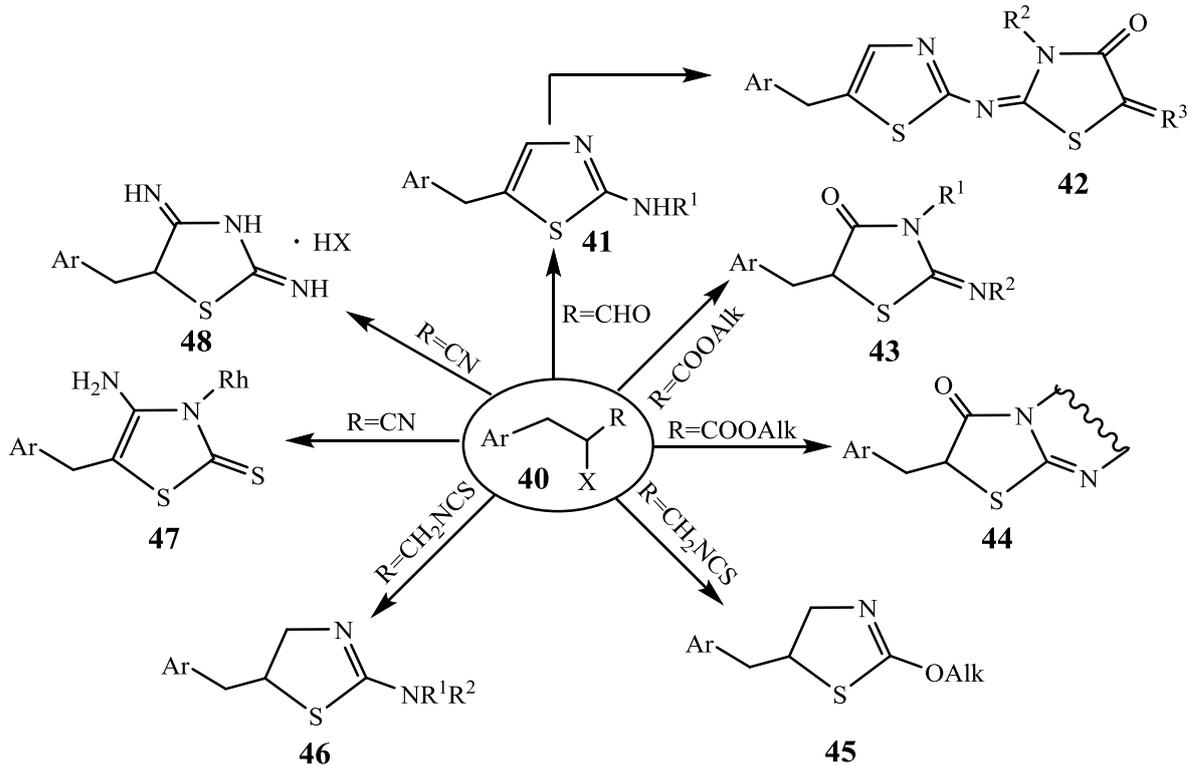


При гидролизе 2-иминотиазолидин-4-онов (38) образуются 2-иминотиазолин-4-оны (39) [18].

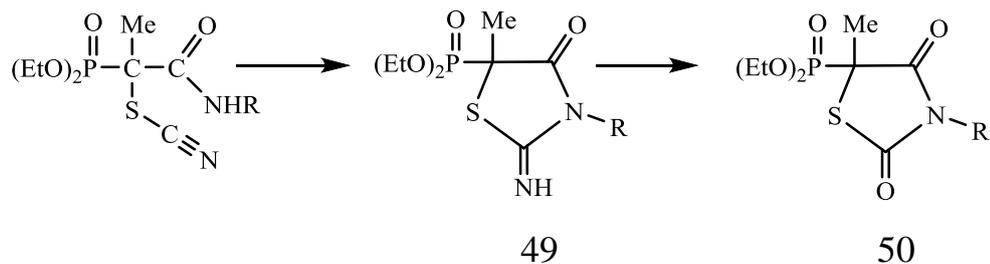


для, Ar = C₆H₅-; n-CH₃ C₆H₄; и = n-CH₃O-C₆H₄ -константы скорости гидролиза зависит от природы заместителей в бензольном кольце.

Автором [19] синтезированы и предложены полифункциональные реагенты (40), которые успешно используются для синтеза различных производных тиазолидинов по схеме:

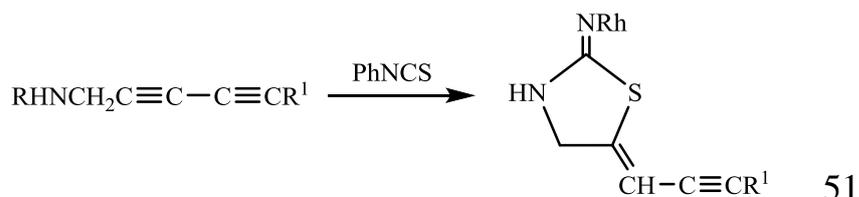


В условиях основного катализа (триэтиламина) авторами [20] проведены циклизации амидов α -диэтоксифосфорил- и -тиоцианатопропионовой кислоты в соответствующие 2-аминотиазолидин-4-оны (49), которые при нагревании в растворе 10 %-ной соляной кислоты и этанола гидролизуются в соответствующие тиазолидиндионы (50).



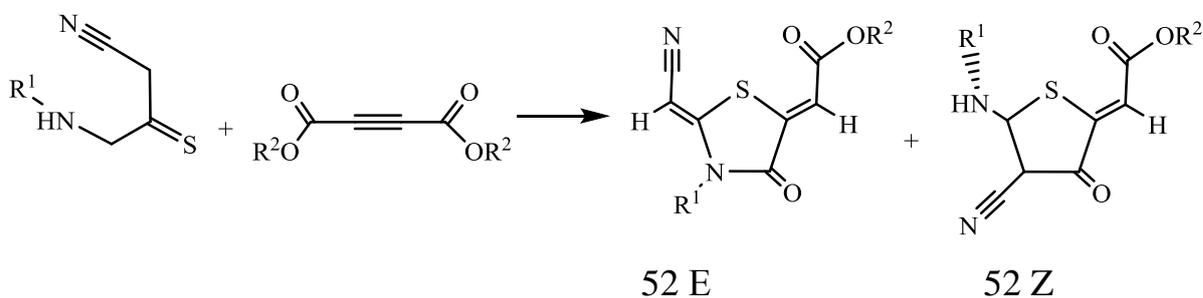
где, $R= Me, Ph$

Авторами [21] показано, что 5-инилметилдензамещённые тиазолидины (51) образуются в реакциях 2,4-диинилзамещённых вторичных аминов с фенилизотиоцианатом, которые в условиях реакции и при хранении подвергаются автоокислению, давая соответствующие 4-тиазолидиноны.



где R=Alk, Ar, Bu; R₁= Alk, Ar

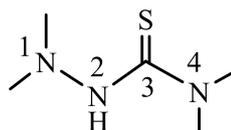
Предложен [22] эффективный подход к синтезу тиазолидинонов (80), содержащих две экзоциклические C=C связи, с E и Z изомерами, показано, что в отличие от незамещенных по атому азота, N-замещенные производные 4-оксотиазолидина образуются только в виде одного Z-изомера.



(52) E: R = CH(CH₂)₂, R² = Et (а), R¹ = C₆H₁₃, R² = Et (б), R¹ = Bn, R² = Me (в), R¹ = Tz, R² = Me (г), R¹ = C₆H₃ Me₂-2,6, R² = Me (д), R¹ = C₆H₃ Me₂-3,4, R² = Me (е), R¹ = Cy, R² = Me (ж), R¹ = i-Pr, R² = H (з);

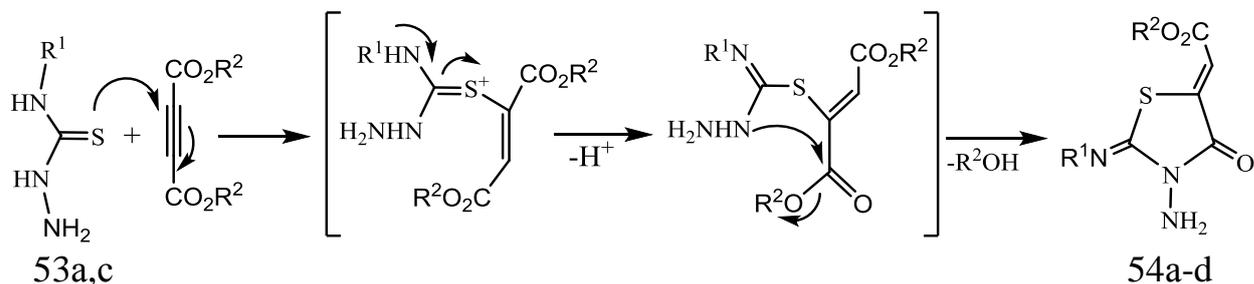
(52) Z: R¹ = Cy, R² = Me (ж), R¹ = Cy, R² = Et (и).

Для синтеза тиазолидиновых гетероциклов применены тиосемикарбазиды (ТСК), в качестве исходного N и S-динуклефила [23]. Разнообразие азот и серосодержащих гетероциклов, полученных из тиосемикарбазидов, определяется, прежде тем, что эти гетероциклы могут проявлять свойства N(1), N(2) -, N(1), N(4) -, N(2), N(4) -, N(1), S-, N(2), S- и N(4), S-динуклеофилов.



При взаимодействии тиосемикарбазидов (ТСК) (53а, с) с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты в сухом дихлорэтаноле получены эфиры (3-

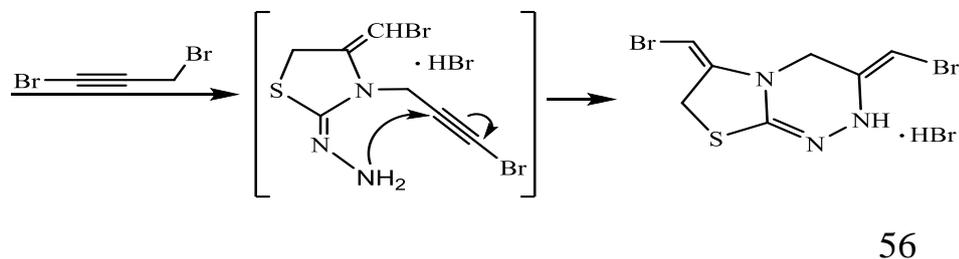
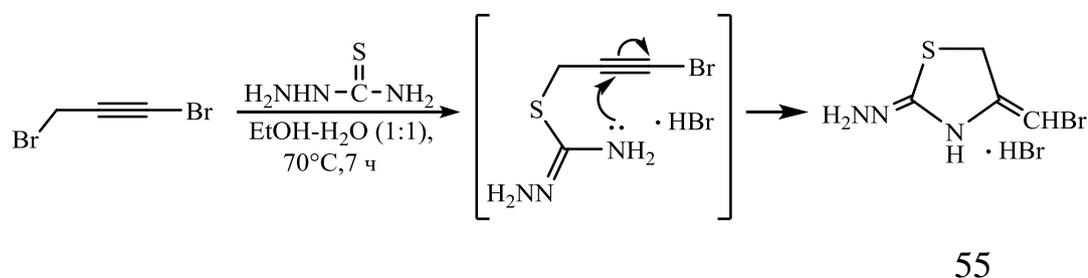
амино-2-имино-4-оксотиазолидин-5-илиден) уксусной кислоты (54 a-d) с выходом 89-98 % [24].



$\text{R}^1=\text{H}$ (53a): $\text{R}^2=\text{Me}$ (54a), Et (54b); $\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{Me}$ (54c), Et (54d).

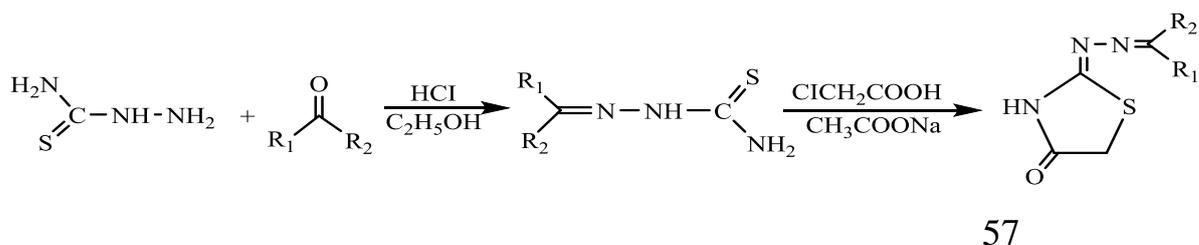
Авторы предполагают, что на начальном этапе атом серы (ТСК), атакуя тройной связи присоединяется к молекуле ацетилену, а затем происходит циклоконденсация.

Гетероциклизация (ТСК) с 1,3-дибромпропином также инициируется с алкилирования по атому серы, далее происходит внутримолекулярное присоединение N(4) H_2 -группы к тройной связи, что приводит к образованию гидробромида (4-бромметилен-1,3-тиазолидин-2-илиден) гидразина (55) [25].

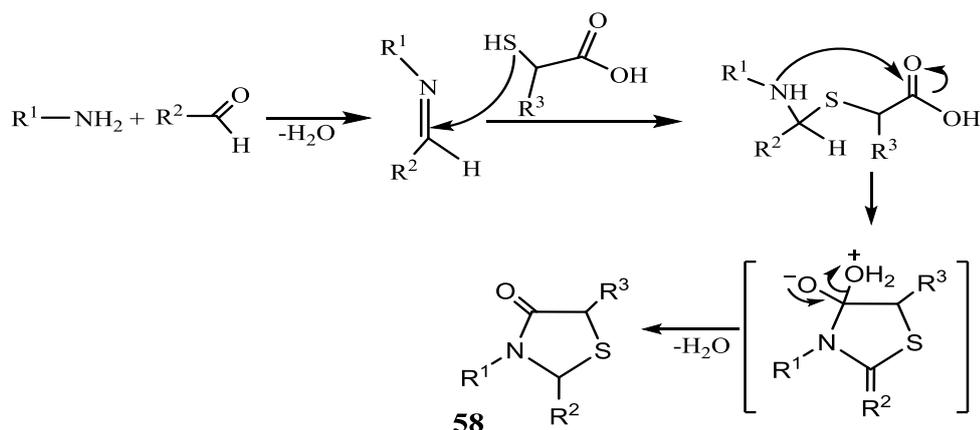


В случае с двумя эквивалентами 1,3-дибромпропина, реакция не останавливается на стадии образования 1,3-тиазолидина (55), а происходит конденсация со второй молекулой 1,3-дибромпропина в пользу образования бициклического тиазолтриазина (56).

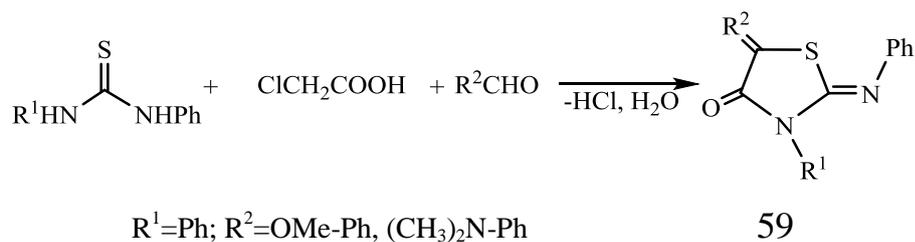
Авторами работ [26] представлен путь построения 4-тиазолидинона (57) основными стадиями которого является взаимодействия бензальдегида, либо ацетофенона с тиосемикарбазидом, до образования соответствующих Шиффовых оснований на первой стадии. На второй стадии Шиффовы основания взаимодействуют с монохлоруксусной кислотой в присутствии ацетата натрия.

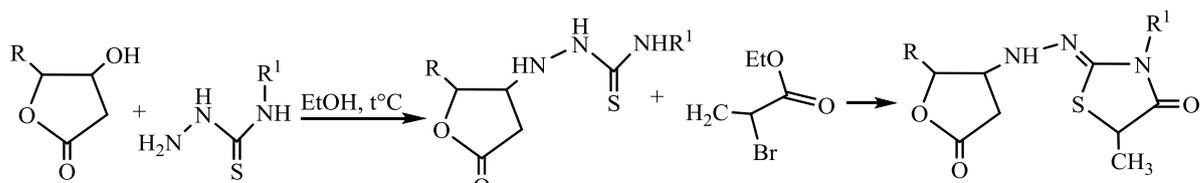


В работах [27-29] описан метод получения 4-тиазолидинонов (58), включающий посредством альдегидов (или кетонов), аминов и меркаптоуксусной кислоты, как указано на схеме.



Другое направление синтеза 4-тиазолидинонов (59-60) связано с использованием трехкомпонентной смеси альдегида, тиомочевины и триэтиламина в хлороформе, либо с участием производных тиомочевина и монохлоруксусной кислоты [30-32].





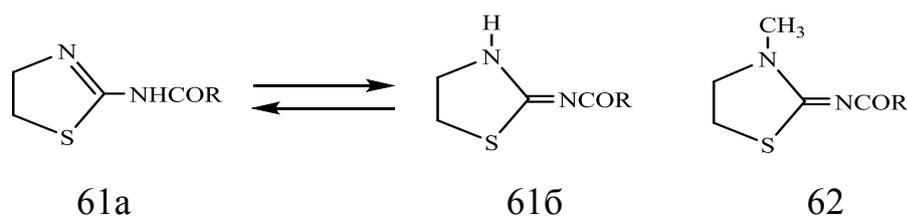
60

Синтез и модификация азот и серосодержащих пяти- и шестичленных гетероциклов на основе электрофильных и нуклеофильных реакций чаще всего сопровождаются динамическими процессами связанными с таутомерной изомеризацией.

Решающую роль в установлении структуры и обнаружения, указанных таутомерных равновесий, а также тиазолидин-тиазиновой изомеризации играют ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопия и масс-спектрометрия [33-40].

В работах [33, 41-48] обсуждается, что в зависимости от заместителя при экзоциклическом атоме азота и природы растворителя, 2-аминотиазолины могут существовать в виде отдельной amino- и иминной таутомерной форме, либо в виде смеси обоих таутомеров [44].

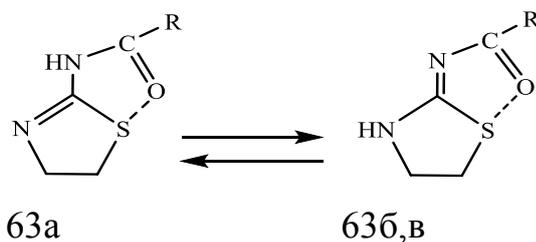
С помощью ИК- и УФ-спектров изучена [41] структурные особенности 2-ациламинотиазолина типа (61a) и 2-ацилиминитиазолидина (61б) и (62).



Спектроскопически установлено, что при R = -CH₃, -CH₂C₆H₅, -CH(C₆H₅)₂, -CH₂Cl, -C₆H₅, -CHCl₂ и -CCl₃ в кристаллическом состоянии существует преимущественно иминоформа (1б).

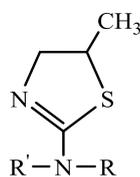
Для соединений (63а,б,в) имеющих высокую фармакологическую активность, проведен рентгеноструктурный анализ [43] и установлено, что для (63а) характерна amino-, а для (63б,в)-иминоформа. Короткое внутримолекулярное расстояние S...O (около 2.70 Å⁰ во всех трёх

соединениях), по-видимому, свидетельствует о наличии очень слабого взаимодействия, которое согласуются с данными ЯМР-спектрами.

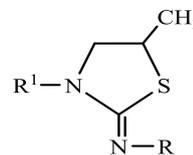


где, R=Cy (63а), R=C₆H₅ (63б), R=C₆H₄-p-NO₂ (63в).

В работе [49] проведен синтез соединений с заведомо амино- (64), либо иминостроением (65), путём циклизации аллилттиомочевин:



64



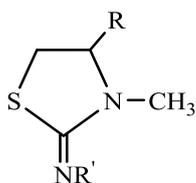
65

где, R= CH₃-, C₆H₅-, n-H₃C-C₆H₄-, n-Cl-C₆H₄-, C₆H₅CH₂-; R¹=H-, CH₃-, C₂H₅-.

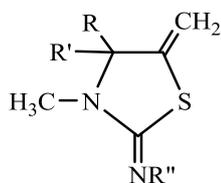
Изучение таутомерных форм гетероциклов проведено по ИК- и ПРМ-спектрам. В ИК-спектрах частота валентных колебаний кольцевой двойной связи C=N у аминомоделей всегда проявляется на 20-30 см⁻¹ ниже, чем у иминосоединений. Положение этой частоты в арилпроизводных тиазолина (64) совпадает с поглощением полосы экзоциклической C=N связи у иминомоделей (65) 1630-1640 см⁻¹, что позволяет отнести указанные соединения к производным 2-иминотиазолидина.

В спектрах ПМР N-арильных производных 2-аминотиазолина резонансный сигнал протона NH-группы кольцевого атома азота в иминосоединениях находится в области более слабых полей по сравнению с сигналом протона экзоциклического атома азота в аминосоединениях [6]. У иминосоединений протон NH-группы проявляется в виде широкой полосы в области 6.0-8.5 м. д., а у аминосоединений синглетным сигналом при 5.0-6.0 м. д.

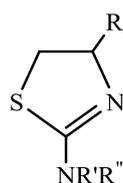
В работах [50-52] авторам не удалось за счёт введения алкильных заместителей и влияния, таким образом, на таутомерное равновесие получить спектральные характеристики одного из таутомеров (66-69). В более поздних работах [38-39, 41-42, 45] сообщалось, что метилирование 2-аминотиазолинов приводит к структурам типа (68-69).



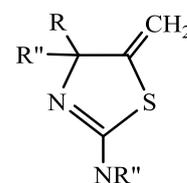
66



67



68



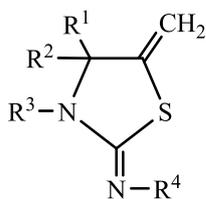
69

где, (66) $R = C_6H_5-, CH_3-, H-$; $R^1 = H-$; (67, 69) $R = R^1 = CH_3-, C_2H_5-, C_3H_7-, R'' = CH_3-, C_2H_5-, C_3H_7-, C_6H_5-, C_6H_5CH_2-; n-H_3C-C_6H_4-$. (68) $R = n-H_3CO-C_6H_4-, R^1 = H-$;

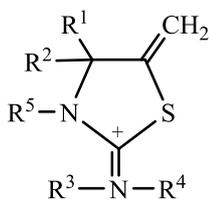
Несмотря на многочисленные работы [38-39, 41-42, 45] в вопросе о таутомерии 2-ариламинотиазолинов имеются противоречивые сведения [41]. Так, Рамш и соавторы показали [53], что 2-фениламинотиазолидон-4 находится в смеси двух таутомерных форм, тогда как ранее в работе [54] этому соединению приписывали иминостроение.

Автором [44] проведен рентгеноструктурный анализ для 2-п-толилимино-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина и определено, что соединение (71а,б) в кристаллическом состоянии имеет иминостроение.

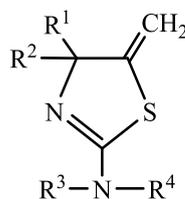
В работе [55] рассматриваются вопросы строения йодметилатов алкил-, арилпроизводных 2-амино-4,4-диалкил-5-метилентиазолидина-1,3 (70а,б).



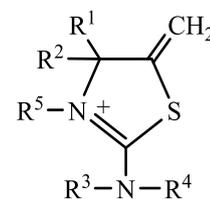
71а



71б



70а



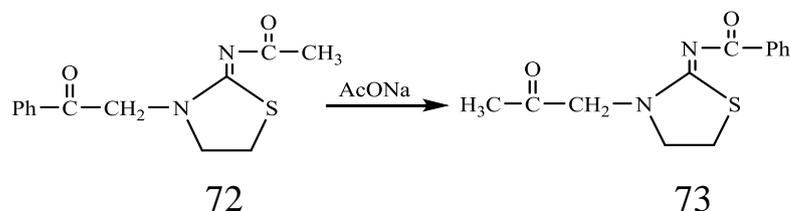
70б

Термическое разложение йодидов тиазолиния (70б), (71б) приводит к смеси оснований amino- (71а) и иминостроения (70а) в соотношении 2:1. Идентификация продуктов термолиза производилась по спектрам ЯМР¹³С.

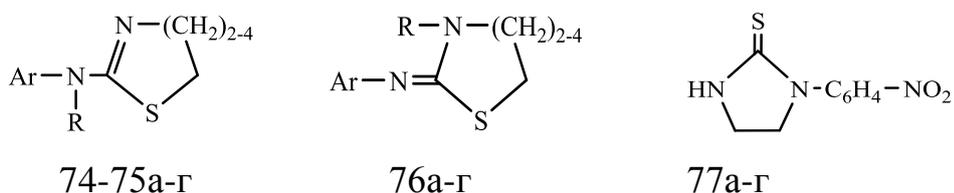
Резонансные сигналы алкильных радикалов аминосоединений (71а) в спектрах ЯМР ^{13}C смещены в слабое поле относительно сигналов аминосоединения (70а).

Процентный состав изомеров рассчитывался по соотношению сигналов группы ($=\text{CH}_2$), значения химических сдвигов ЯМР ^{13}C , которые для иминоформ равны 104.0-104.7 м. д., и аминоформ 101,5-101,7 м. д., во всех исследованных соединениях типа (70а, б -71а,б).

Некоторые производные 2-иминотиазолидина способны изомеризоваться при обработке их основными катализаторами [56]. Так, 2-ацетилимино-3-фенацетилтиазолидин (72) при кипячении с AcONa в спирте количественно превращается в изомерный (73).



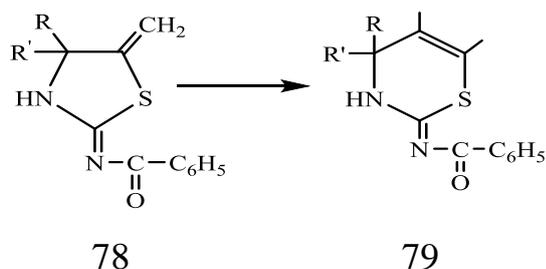
В работе [57] сообщалось о синтезе соединений (74-77), идентификация которых проведена по ИК спектрам.



где $\text{R}=\text{H}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHC}_6\text{H}_4$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $-\text{C}_6\text{H}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{CHCl}_2$

В ИК- спектрах, помимо полосы поглощения при 1625 см^{-1} , соответствующей $\text{C}=\text{N}$ связи, обнаружено поглощение с максимумом при $1405\text{-}1425\text{ см}^{-1}$, которое приписано $\text{C}=\text{S}$ связи (структура типа 77).

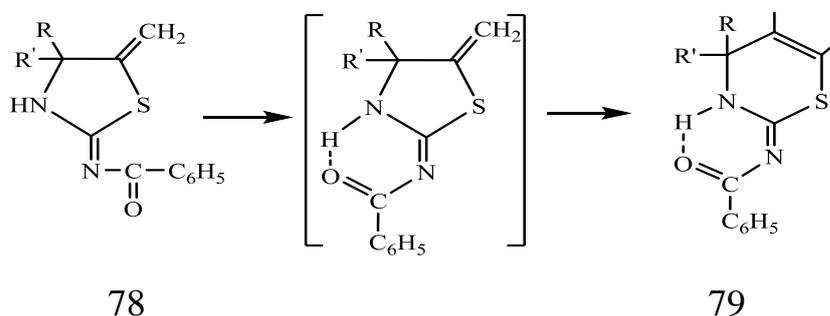
Реакцией ацетиленовых аминов с бензоилизотиоцианатом получены производные 2-бензамидотиазолидина (78) [40, 58]. Наличие в 2-бензамидо-4,4-диалкил-5-метилентиазолидинах амидной и метиленовой группы делает неустойчивыми названные соединения, которые в дальнейшем изомеризуются в 2-бензамидотиазин-1,3 (79).



где, $R = R^1 = \text{CH}_3^-$; C_2H_5^- , C_3H_7^- , $(\text{CH}_2)_5^-$, $(\text{CH}_2)_4^-$.

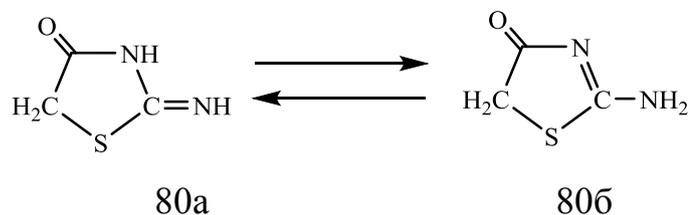
Для спектров ПМР исходных 2-бензамидотиазолидинов (78) характерно наличие сигналов геминальных протонов (два дублета с 4.95-5.05 м. д. и $J=2$ Гц); в спектре 2-бензамидотиазина-1,3 (79) наблюдались два дублетных сигнала в области 5.5-6.0 м. д., с константой спин-спинового взаимодействия $J=10$ Гц. Аналогичный случай отмечен в работе [59] для вицинальных протонов у двойной связи.

Для выяснения причин тиазолидин-тиазиновой изомеризации проведён анализ ИК спектров растворов вещества в CCl_4 . Отмечено отсутствие полосы поглощения в области 1640-1700 см^{-1} , характерного для карбонильных групп амидов, наблюдается интенсивные полосы поглощения в области 1550-1600 см^{-1} [58-60]. Такое значительное понижение полосы поглощения $\text{C}=\text{O}$ группы можно объяснить сопряжением двойных связей $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{N}$ 2-Бензамидотиазолидинов (78), а также участием $\text{C}=\text{O}$ групп в образовании водородных связей $\text{C}=\text{O} \dots \text{H}-\text{N}$.

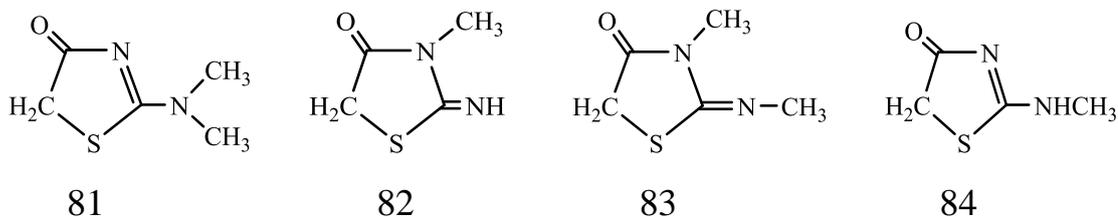


Таутомерные равновесия имеют место в соединениях типа (80a) и (80б), отличия которых, ранее рассмотренных состоит в том, что в пятичленный цикл введена группа с отрицательным индуктивным эффектом [34-37, 61, 64-67].

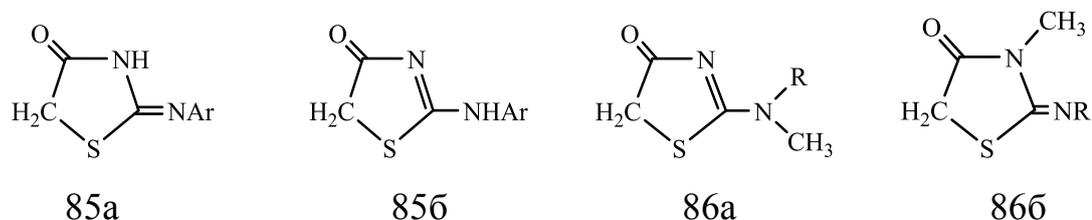
Относительно структуры 2-иминотиазолидин-4-она, потенциально способного к amino-иминной таутомерии, мнения довольно противоречивы, одни авторы [63, 65, 67] склонны приписывать ему иминоформу (80a), другие [34, 62, 65]- аминформу (80б).



Авторы [34] для 2-аминотиазолинона (81, 84) и 2-иминтиазолидин-4-она (82-83), имеющих моно- и диалкильные радикалы у N(экзо)- и N(эндо)-атомов в водных и эфирных растворах, приписывают строение типа (82, 84).



2-(Ариламино)-тиазолидин-4-оны (85а,б) и (86а-б) являются потенциально таутомерными веществами [61-69].



где, R=H, n-(CH₃)₂-C₆H₄-, n-OH-C₆H₄-, n-CH₃O-C₆H₄-, n-CH₃-C₆H₄-, -C₆H₅- n-Br-C₆H₄-, m-O₂N-C₆H₄-.

Содержание аминформы OH содержащих в растворителях больше, чем малополярных апротонных растворителях [61-62]. Такое преобладание аминформы (85б) в OH содержащих растворителях обусловлено более эффективной по сравнению с иминоформой (85а), а (86б) сольватацией, стабилизирующей её путём образования водородных связей с растворителем.

При этом заместитель в бензольном ядре оказывает влияние на положение таутомерного равновесия соединений типа (85а). ИК

спектроскопическими исследованиями показано, что количество аминформы увеличивается с усилением электродонорных свойств заместителя в бензольном ядре.

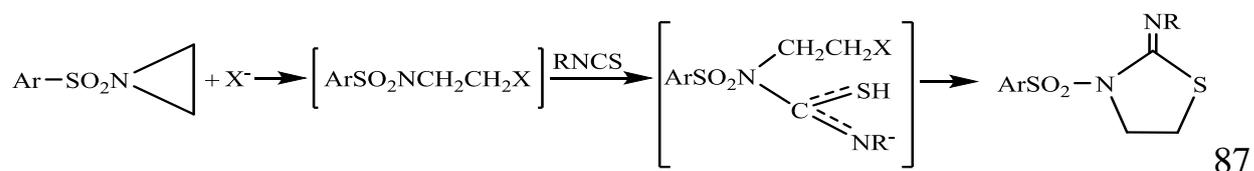
В случае электроноакцепторных заместителей в ароматическом ядре этому соединению в работе [63] приписывают до 96,5-99,7% иминоформы.

Предполагается [66], что существование бензильного производного в аминформе связано с более высокой электроотрицательности экзоциклического атома азота, обусловленной - сопряжением, которое в связи с меньшей поляризуемостью δ -связи по сравнению с π -связью ($\rho\pi$ -сопряжение для 2-фенил- и 2- *n*-толилиминопроизводного) выражено менее ярко. Последнее способствует переходу протона положения 3 в положение 2 тиазолидинового кольца, сопровождающемуся перегруппировкой двойных связей с образованием аминформы.

При наличии кетонной группы в 4 положении цикла обнаружены изомеры с ацильной группой у эндо- и экзоциклического атома азота [68].

Проведены спектроскопические исследования [70-73, 74-76] таутомерного равновесия 2-амино-5-бензилиден-4-тиазолинона изучались двумя группами авторов, Японские исследователи [70] по данным ИК и ПМР-спектров для исследованных соединений, как в твёрдом состоянии, так и в растворах приписывают иминоформу, а авторы работы [71] напротив, в растворе ДМСО предполагают аминформу.

При выдерживании смеси аренсульфонилазеридина с алкил (арил) изотиоцианатами в присутствии NaI в ацетоновом растворе в течение суток наблюдается [74] расширение 1-аренсульфонилазеридинового цикла с образованием 3-арилсульфопроизводных тиазолидина (87a).



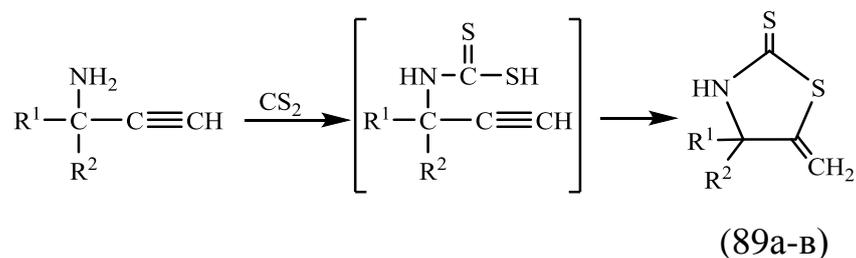
где, R = Alk, Ar; X=Hal.

Направление замыкания цикла определяется нуклеофильностью атомов, несущих отрицательный заряд, так, в анионе $-C(SH)NR^-X$ замещается более нуклеофильным атомом серы.

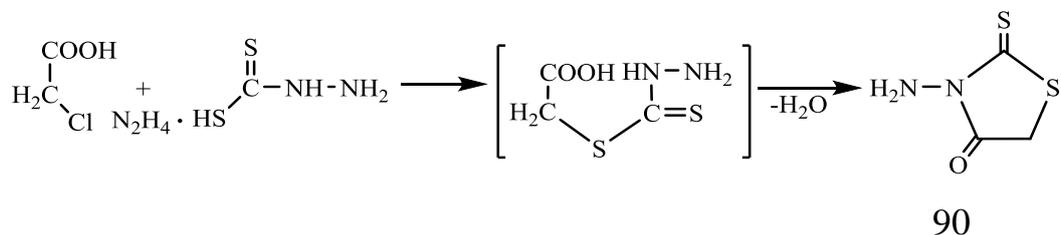
Установлено [77], что 2-иминозамещенные производные тиазолидин-4-карбоновой кислоты (88) в растворе ДМСО находится двух диастомерных пар равновесные смеси.

1.2. Синтез и структурные особенности 1,3-тиазолидин-2-тионов

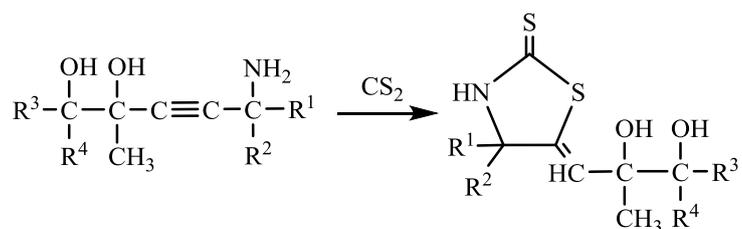
Хеннионом и Тич опубликован [78] синтез 5-метилентиазолидин-2-тионовых гетероциклов (89), путем взаимодействия ацетиленовых аминов с сероуглеродом.



Авторами работ [79] путем взаимодействия гидразиновой соли моногидрида дитиоугольной кислоты с монохлоруксусной кислотой получено 3-амино-2-тио-1,3-тиазолидин-2,4-тион (90).

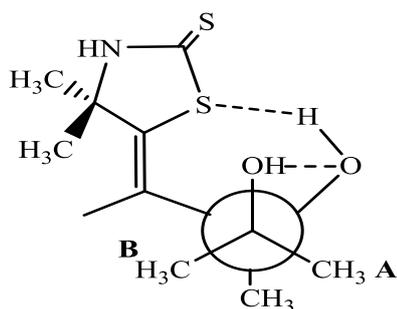


Авторами работ [78, 80] путем взаимодействия первичных аминокликолей ацетиленового ряда с сероуглеродом получено 5-метиленгликолизпроизводные тиазолидин-2-тиона (91).

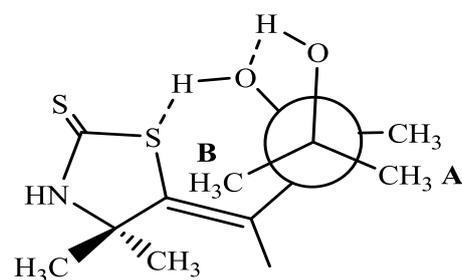


91

Для соединения (91) спектроскопически обнаружены [81] внутримолекулярные водородные связи между атомам серы и протоном гидроксильной группы, как это указано в конформациях (91в) и (91г), а также между соседними ОН-группами. Например, в полярных растворителях появляется различие метильных групп ($\text{CH}_3^{\text{A}}, \text{CH}_3^{\text{B}}$) = 1,0 Гц в растворе $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ и $(\text{CH}_3^{\text{A}}, \text{CH}_3^{\text{B}})$ = 2,0 Гц в растворе CD_3OD , обусловленное разрывом внутримолекулярной водородной связи, в образовании которой принимает участие атом серы и ОН-группы.

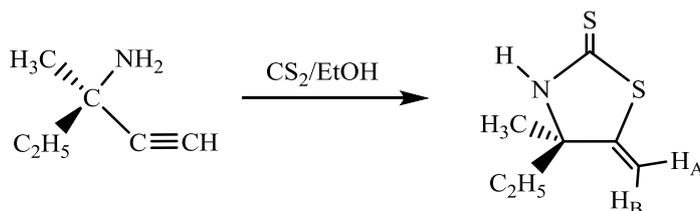


91в



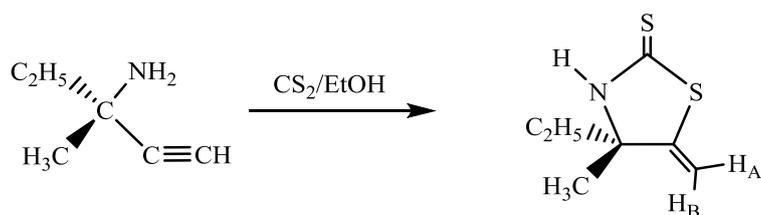
91г

Оптически активные формы 5-метилтиазиолидин-2-тиона (92-R,S) получены [82] путем взаимодействия оптически активных первичных ацетиленовых аминов с избытком сероуглерода в спирте по методу [78] с выходом 85-90% по схеме:



(R) $[\alpha]_D^{25} = +2,65^0$ (с.3,10; хлф)

(92 R) $[\alpha]_D^{25} = +3,80^0$ (с.2,11; хлф)

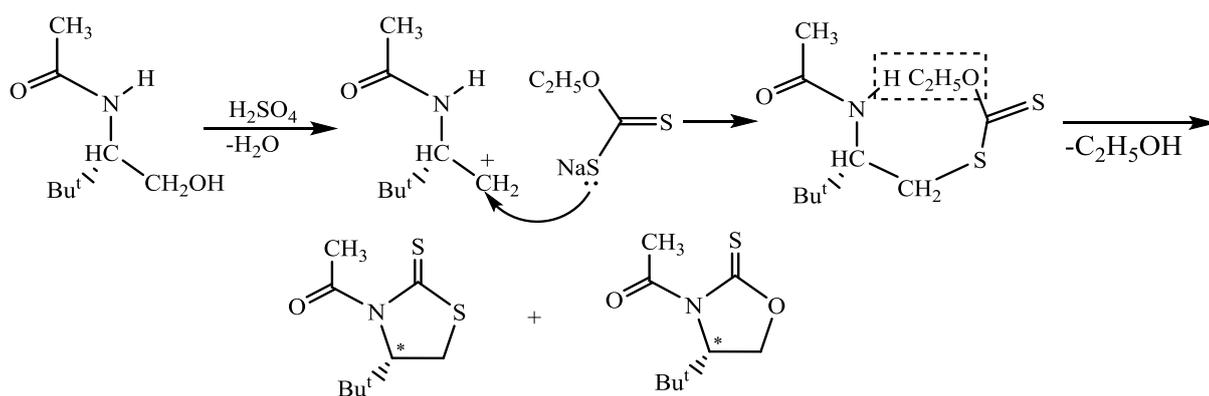


(S) $[\alpha]_D^{25} = -2,60^0$ (с.2,40; хлф)

(92 S) $[\alpha]_D^{25} = +4,17$ (с.1,99; хлф)

Удельные углы вращения $[\alpha]$ измерены на поляриметре с натриевой лампой. Авторы [82] также установили, для получения оптически активных форм 5-метилтиазолидин-2-тионов (92) большая антимикробная активность, которая проявляется при использовании левовращающей формы (92S). Нужно отметить, что антимикробная активность метиленовой сини, взятой в качестве эталона, значительно ниже по сравнению с испытуемыми препаратами.

Другими авторами [83-84] также синтезированы оптически активные (4S) тиазолидин-2-тионы (93) и (4S) оксазолидин-2-тионы (94) с асимметрическим центром в 4 положении цикла, путем протонирования α -лейцинола с концентрированной серной кислотой и дальнейшим взаимодействием этилового эфира натриевой соли дитиокарбаминой кислоты (ДТКК).



93(S) 54%. Т.пл.=143-4°C.

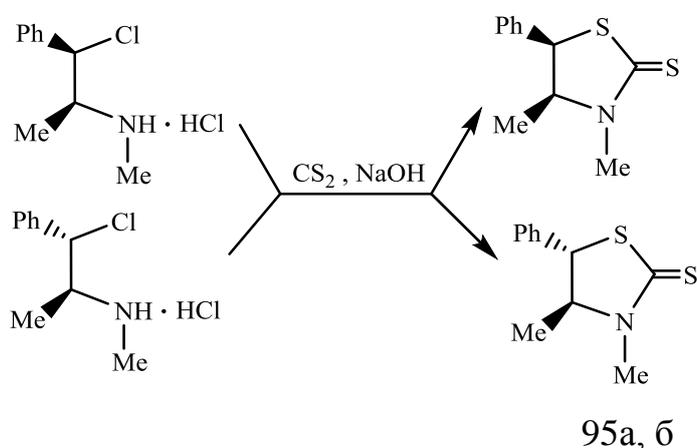
$[\alpha]_D^{27} = -33,2^0$ (с.1.03. CHCl₃);

94(S) 7%. Т.пл.=153-6°C.

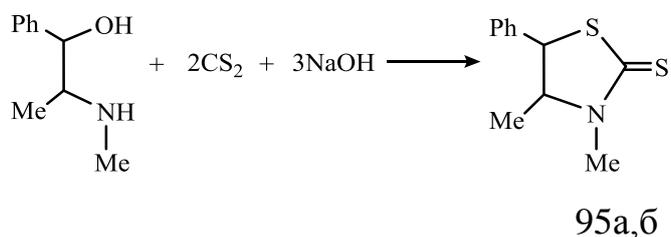
$[\alpha]_D^{27} = -18,8^0$ (с.0.982. CHCl₃);

Полученные оптически активные тиазолидин-2-тионы (93-94S) используются для селективного ацилирования рацемических спиртов или мезодиолов.

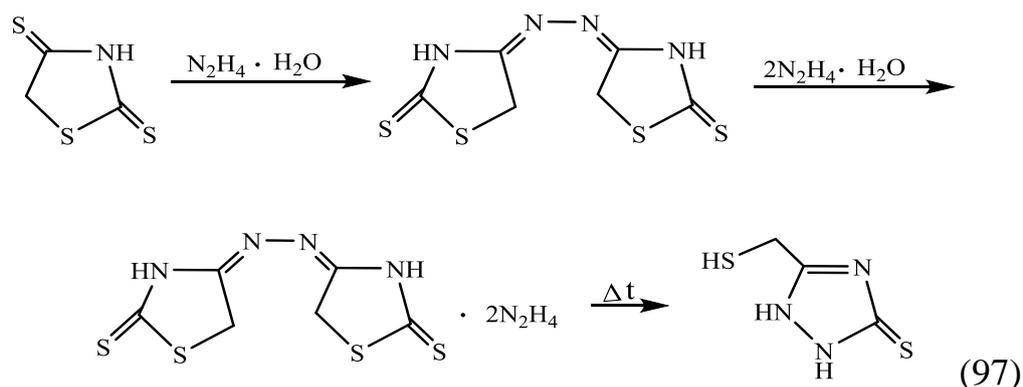
Авторами [85] осуществлен двухстадийный синтез 1,3-тиазолидин-2-тионов (95 а,б), путём взаимодействия хлоргидрата 1-фенил-1-хлор-2-метиламинопропана с сероуглеродом в присутствии щелочи в спиртовой среде. При этом выход целевых продуктов (95а,б) составил 40-45 % соответственно.



С целью доказательства строения продуктов (95а,б) тиазолидинтионы были получены также встречным синтезом. Преимуществом этого способа является одностадийность, так как исключается стадия получения хлорпроизводные, которое указаны на предыдущей схеме.

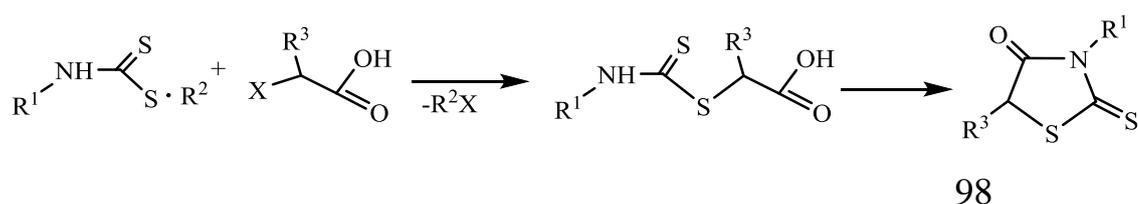


В обзоре [86] в разделе II описывается, что тиазолидинтионовые гетероциклы (96) активированные экзоциклическими атомами серы в положениях 2 и 4 подвергаются рециклизации во взаимодействии с гидразингидратом, образуя пятичленные триазолтионовые гетероциклы (97)



Установлено, что наличие реакционноспособной 4-тионной группы в кольце способствует к образованию азина, далее в избытке гидразина при нагревании происходит превращение последнего в триазолтион (97).

Дитиокарбаматный синтез [87] является другим способом получения тиазолидин-4-он-2-тионов (98), который основан на взаимодействии вторичного амина, сероуглерода и галогенкарбоновой кислоты.



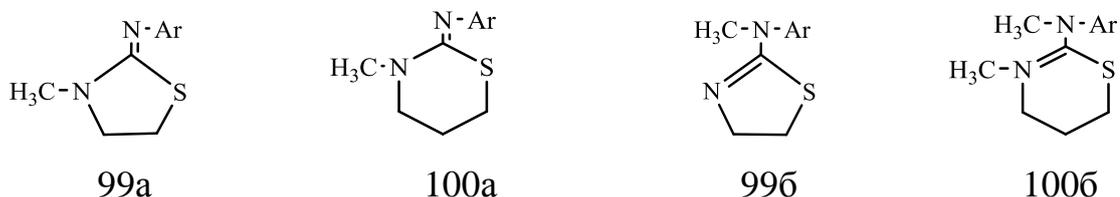
1.3. Биологическая активность тиазолидиновых гетероциклов

Синтез биологически активных веществ является актуальной задачей органической химии.

Основным фармакофорным сегментом среди антибактериальных, противовирусных, пестицидных, а также биологически активных препаратов является пятичленный тиазолидиновый фрагмент [88], где дано обобщение достижений в этой области. На разных стадиях клинических исследований тиазолидиновые фрагменты находятся как потенциальные противовоспалительные, антибактериальные, тиромиметические противоопухолевые, противоишемические, сердечнососудистые и тромболитические средства [88-90].

В более поздних работах [91] сообщалось о выявлении васкулярной активности 2-(2,6-диметилфенилимино) тиазолидина (99а, б) и различных

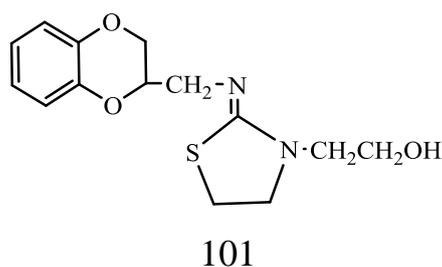
типах биологической активности его тиазинового аналога (100а, б). Одно из соединений этого ряда под названием «рампун» нашло применение как анальгетик в ветеринарии.



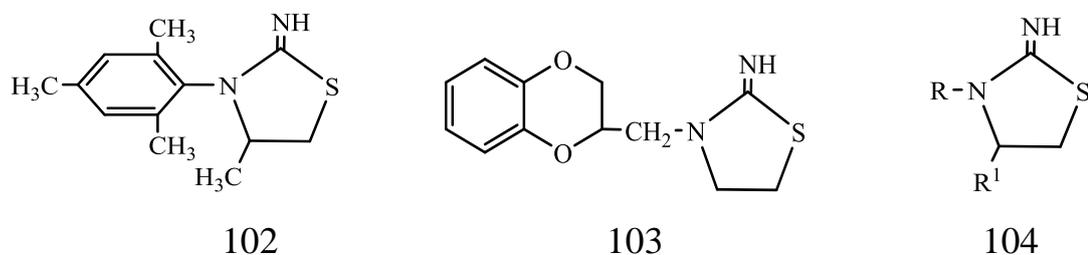
У (99а) и (100а) обнаружено диуретическая активность, подобная активности дигидрохлортиазида.

Для изомеров, различающихся положением метильной группы (99б, 100б), характерной является седатогипнотическая активность.

Интерес представляет соединение (101), которое активизирует центры, передающие раздражение в мозгу с помощью норадреналина.



2-(R-амино) тиазолины (102-104) [91] за исключением R= C₆H₅, обладают местноанестезирующей активностью, приближающейся к активности кокаина. Это соединение обладает в меньшей степени сосудорасширяющим и болеутоляющим действием сравнительно с аналогичными оксазолинами [95].

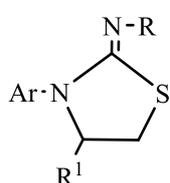


Обнаружен новый тип [18] соединений (104) с антигипертензивной активностью. Эти соединения обладали также активностью стрихнина, что ограничивает их фармакологический спектр действия. В этом плане

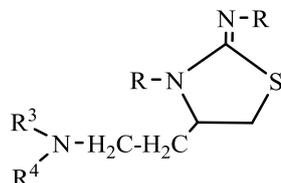
углубленное исследование проведено для соединений (105-106), способных защищать мускульную релаксацию, вызванную депрессантами ЦНС и усиливать полисинаптические рефлексy спинного мозга.

2-Аминотиазолидины (107а-г), имеющие и экзо- и эндоциклические атомы азота, низшие алкильные заместители в 4-положении N, N-диалкиламиноэтильные радикалы [92], проявили ганглиоблокирующие свойства.

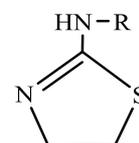
Сообщалось, что 2-аминоацилтиазолины (108а, б) обладают биологической активностью против ряда микроорганизмов [93].



105-106



107а-г

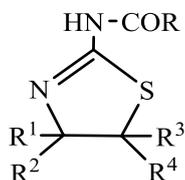


108а-б

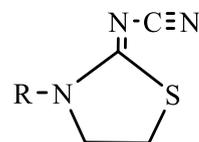
где (105) $R = R^1 = -CH_3-$, $Ar = 2,6$ -дихлорфенил; (106) $R = H$, $R^1 = -CH_2OH$, $Ar = 2,6$ -дихлорфенил; (107а-г) $R^1 = R^2$ $R^3 = R^4 = Alk$; (108а-б) $R = N$ -фталоиламиноацил (ФТ-АА) или N-тозиламиноацил (ТОЗ-АА).

Ряд производных 2-ациламино-4,4- R^1 R^2 -5,5- R^3 R^4 -тиазолинов (109а-ж) [94] обладает противовоспалительными и болеутоляющими действиями.

Производные N-цианиминотиазолидинов 110а-д могут быть рекомендованы в качестве инсектицидов [95].



109а-ж



110а-д

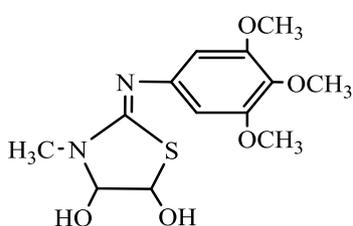
где $R = \text{фенил}$, который может быть замещён C_1 - C_4 -алкилом, CF_3 , Hal и др.; $R^1 = R^2$ $R^3 = R^4 = H$ или алкил и их соли с кислотами (109а-ж); $R^1 = CH_3-$, C_2H_5- , C_6H_5- , C_6H_5- SO_2 - n - $C(O)-CH_3$ (110а-д).

Авторы [96-98] предлагают средства с инсектицидной и акарицидной активностью в единичной дозе, в которых в качестве активного ингредиента

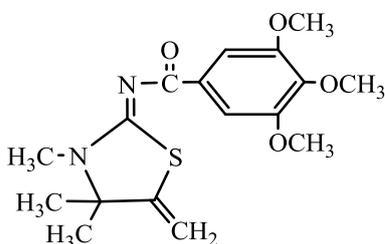
(энцефалита) содержится 1-3 г/л 2-(3,4,5-триметоксифенилимино) -3-метил-4,5-дигидротиазолидин (111).

Для 2-(3,4,5-триметоксибензоилимино) -3,4,4-триметил-5-метилентиазолидина (112) установлена [99] анальгетическая, бактерицидная и противогрибковая активность, при применении перорально в дозе 50-215 мг/кг.

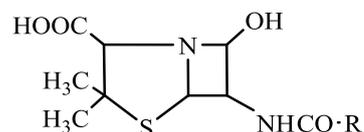
Тиазолидиновое кольцо (113) с конденсированным β -лактамным кольцом является основой структуры *Penicillium notatum*, известного антибиотика, имеющего широкое применение в медицинской практике [100].



111



112



113

В обзоре [101] отмечена, что 2-пирозолил-5-индолинидентиазолидин-4-он (114) проявляет высокую антипролиферативную активность против линий клеток рака лёгких HOP-92 ($ИК_{50} < 0,01$ мкмоль/л⁻¹)

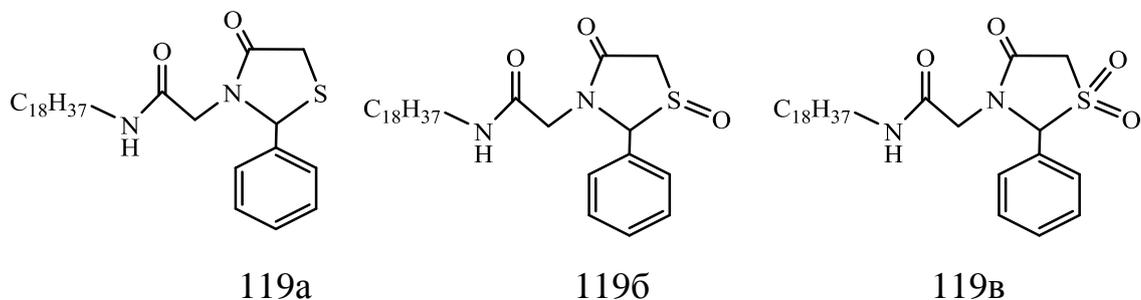
Для 3-(*n*-бромбензоил) -1,3-тиазолидин-2-тиона (115) [102] и 2-(2,6-*R*-хинолинил) -3-(4-*R*-фенил) -тиазолидин-4-онов (116), [103] выявлена антибактериальная активность.

В качестве противоизносных присадок к синтетическим эфирным маслам [104] предложен 5-алкоксикарбонилметил-1,3-тиазолидин-4-он-2-тион (117).

Авторами работ [105] установлено, что N_3 -замещенных тиазолидинтионы (118), при взаимодействия с соответствующими реагентами могут превращать его в оптически активные формы, которое могут быть использованы в синтезе 1- β -метилкарбапенимным антибиотикам.

В работе [106] описан синтез ряд новых 2-арил-4-оксотиазолидин-3-ил-амидов (119а, б, в), для которых установлены противоопухолевые свойства в

ингибировании клеток рака простаты (DU-145, Pс-3, LNCaP, PPC-1, TSU), что показали превосходящую эффективность по сравнению с известным амидофосфатом серина в уничтожении клеток рака простаты.



1.4. Синтез и особенности 1,3,4-тиадиазинов

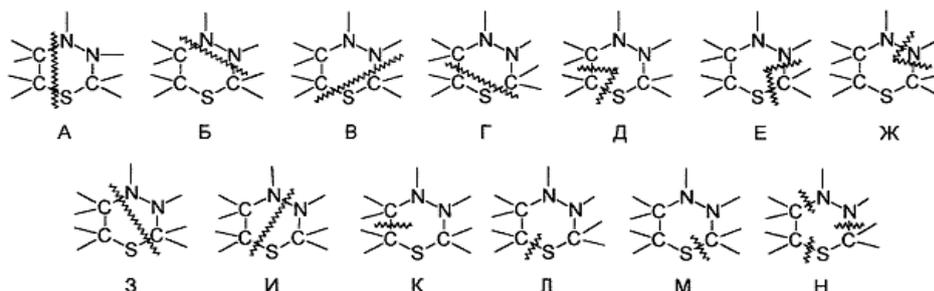
В отдельных главах диссертации представлены данные касающиеся синтеза и свойств 1,3,4-тиадиазинов. Для лучшего понимания уровня наших работ и новых направлений синтеза соединений этого класса описанных в литературе мы считали целесообразным обсудит данные вопросы в этом разделе.

1.4.1. Синтез и свойство 1,3,4-тиадиазинов

Ретросинтетический анализ [107-109] показывает, что из шести типов теоретически возможных (1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, 1,2,6-, 1,3,4- и 1,3,5-тиадиазинов, только 1,3,4-тиадиазины является наиболее интересным в синтетическом плане. На их основе могут быть получены производные тиазола и пиразола. 1,3,4-тиадиазины являются потенциально фармакологически активными соединениями с широким спектром действия [167-181].

Анализ литературных источников показывает, что до 1991 года достижения в области химии 1,3,4-тиадиазинов оказались малоизученными и далеко не полными, лишь имеется всего четыре обзорные статьи [110-113], которые посвящены только синтезу и реакционной способности.

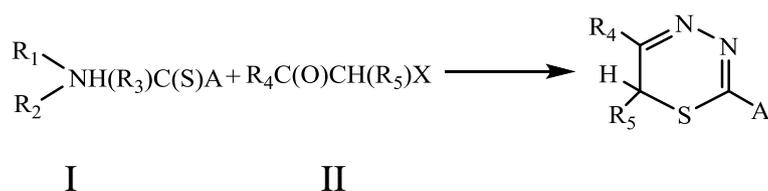
Ретросинтетический анализ структуры тиадiazинов [107-109] позволяет классифицировать этот класс соединений на основе типов синтонов*, для дизайна (конструирования) этой системы, как минимум 24 видам синтонов:



Примером синтеза 1,3,4-тиадiazинов со структурой типа А с использованием синтоны $N_4^-N_3-C_2-S^-$ (I) и $C_6^+-C_5^+$ (II) служит реакция циклизация тиосемикарбазидов с α -галогенкарбонильными соединениями.

В качестве синтетического эквивалента синтона I в реакцию вместе с α -галогенкетонам вводят соответствующие производные тиосемикарбазида [109], тиодикарбазона [115-116], 1,2,4-тиазола [121] и 1,3,4-тиадiazинона [123].

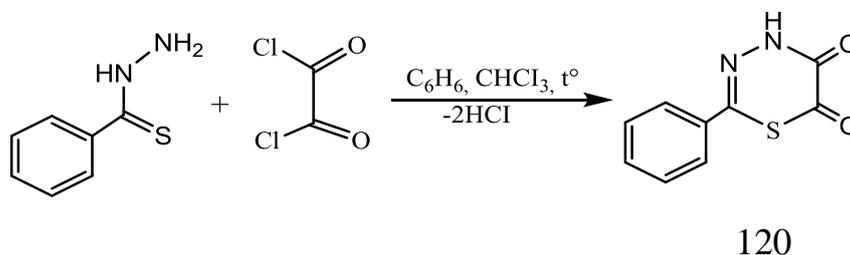
Примером синтетического эквивалента синтона II, служит α -галогенкарбонильных соединений.



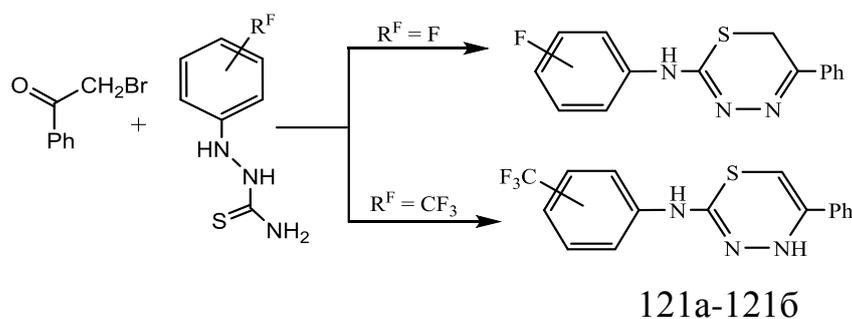
Эквивалент синтона I	Эквивалент синтона II	Ссылка
$A=NH R'$	$R_4=COOC_2H_5, R_5=H; X=Br$	[114],
$R_1=R_2=R_3=R'=H$	$R_4=CH_2COOC_2H_5, R_5=H;$	[116]
	$X=Cl$	[117]
	$R_4=C_6H_5, n-C_6H_5-C_6H_4, n-$	[119]
	$ClC_6H_4, n-O_2N-C_6H_4, n-OH-C_6H_4,$	
	пирид-2-(3-,4-)-илы; $R_5=H; X=Br$	

$R_1=R_2=R_3=H, R' = NH_2$	$R_4=3,4\text{-диокси}, 2,5\text{-диокси}, 2,3,4\text{-триоксифенил}; R_5=H; X=Cl$	[118]
$R_1=R_2=R_3=H, 4\text{-фтор-}, 3\text{-хлорфенил-}$	$R_4=COOC_2H_5, R_5=CH_3, COOC_2H_5, X=Cl$	[114]
$R_1=\text{морфолино, пиперидино-}, \text{гексаметилен-имино-N-ил-}, R_2=R_3=A=H$	$R_4=NH_2, R_5=H;$	[115]
$R_1=A=Ph, R_2=R_3=H$	$C_6H_5CH_2C(O)Cl, HOOCCH_2Br$	[120]

Авторами работ [125-126], путем взаимодействия тиобензгидразида с оксалилхлоридом получены не описанные в литературе 2-фенил-4*H*-1,3,4-тиадиазин-5,6-дион (120) с выходом до 90%. Реакция проводилась при концентрации реагентов 4-6% и избытке оксалилхлорида 10% в среде бензола при перемешивании (1,5 ч), кипячении (0,5ч) в среде хлороформа. Выход 83% и 90%.

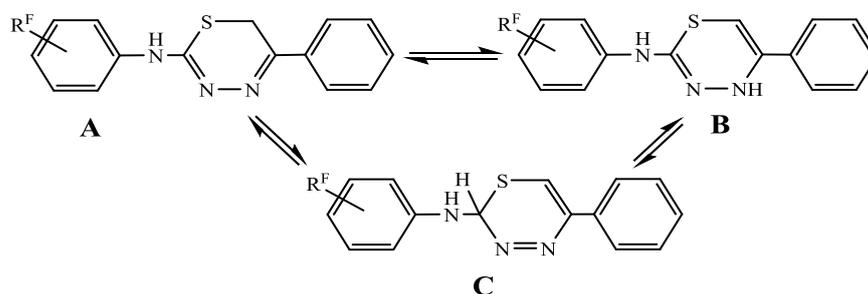


В работе [127] продемонстрированы схемы получения фторсодержащие 2-амино-5-фенил-1,3,4-тиадиазины (121 а, б), путём циклоконденсации α -бромацетофенонов с 4-замещёнными тиосемикарбазидами со схемой.

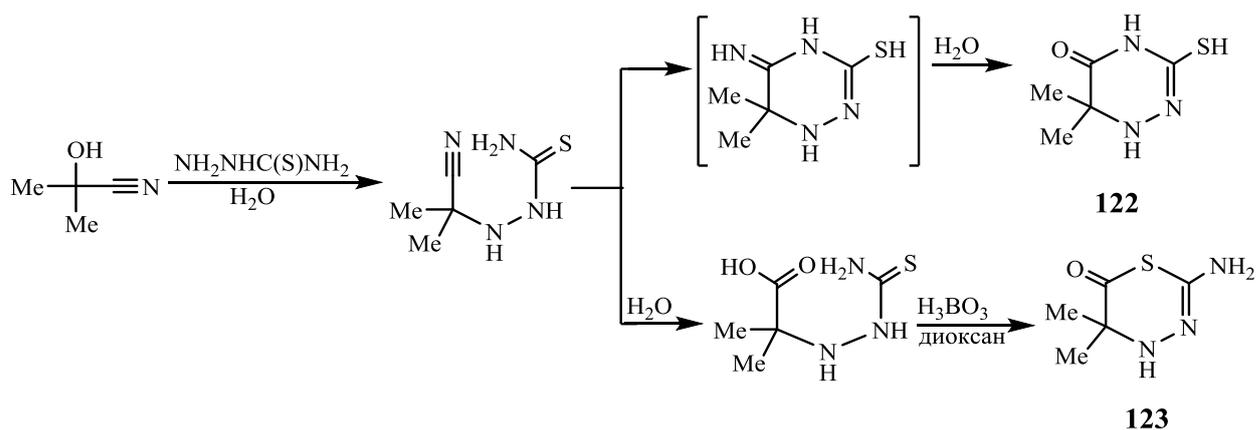


Изучено их таутомерное строение в растворах, которое в твердом состоянии трифторметиларилзамещенные 1,3,4-тиадиазины существуют в

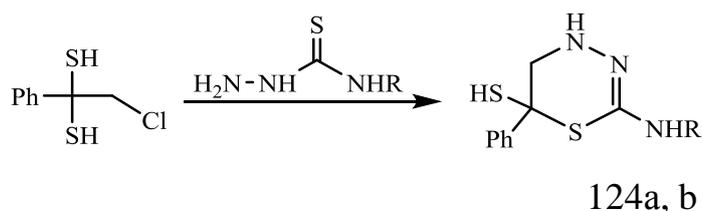
форме 4*H*-таутомера (**B**), а их монофторарильные аналоги представляют собой 6*H*-таутомеры (**A**).



При взаимодействии циангидрин ацетона с ТСК в водной среде при нагревании на первом этапе образуются нитрил 2-метил-2-тиосемикарбазидопропановой кислоты. По предположению авторов, последний либо сначала циклизуется в 5-имино-6,6-диметил-3-сульфанил-1,2,4-триазин с последующей гидролизом образуются 6,6-диметил-3-меркапто-1,2,4-триазин-5-он (**122**) (выход 20%), либо сразу гидролизуются с образованием 2-метил-2-тиосемикарбазидопропановой кислоты (выход 55%). Циклизация последнего в водной среде автором не удалась, однако при нагревании диоксане с борной кислотой привело к образованию 2-амино-5,5-диметил-1,3,4-тиадиазин-6-ону (**123**) с выходом 60% [128].

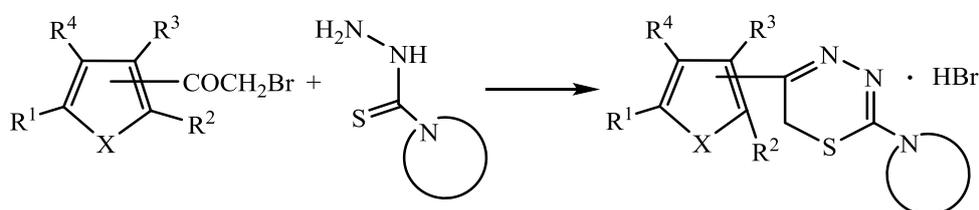


Производные ТСК в некоторых случаях выступает в роли N(1), S-динуклеофила, например, при взаимодействии с 1-фенил-2-хлорэтан-1,1-дитиолом в безводном метаноле при -5°C , образуются 2-амино-6-меркапто-6-фенил-5,6-дигидро-4*H*-1,3,4-тиадиазины (**124**) [129].



R=H(a, 59%), Me (b, 64%)

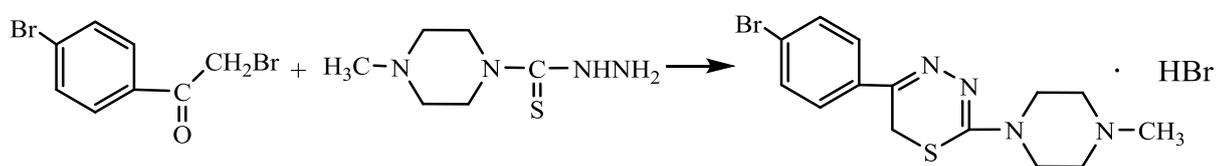
Учитывая этот факт, авторами работ [24] целенаправленно синтезированы 5-замещённые производные 1,3,4-тиадиазины, путём циклоконденсации α -бромацетилтиофенов и α -бром-2-ацетилфуранов с 4-замещёнными тиосемикарбазидами.



125

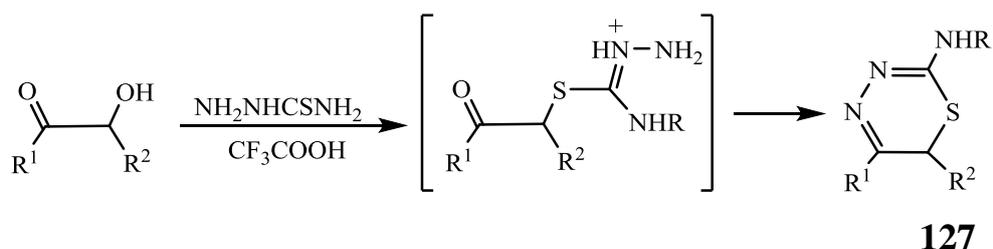
X = S, O; R¹ = H, CH₃, Br, Cl, R² = H, Cl, R³ = R⁴ = H

Синтезирован [131] также 2-(N-метилпиперазин) -5-(4-бромфенил) -6Н-1,3,4-тиадиазин дигидробромид (126), путем взаимодействия 4-бром- α -бромацетофенона с N-метилпиперазинида тиокарбазиновой кислоты в этаноле в присутствии HBr с выходом 90%. Он обладает антиритмическим действием.

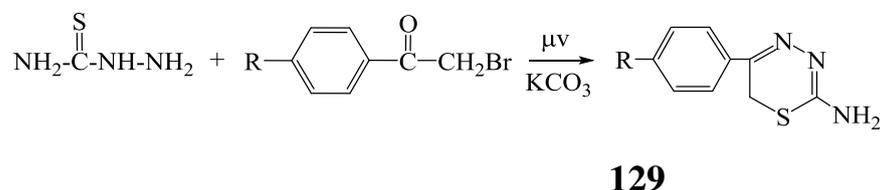
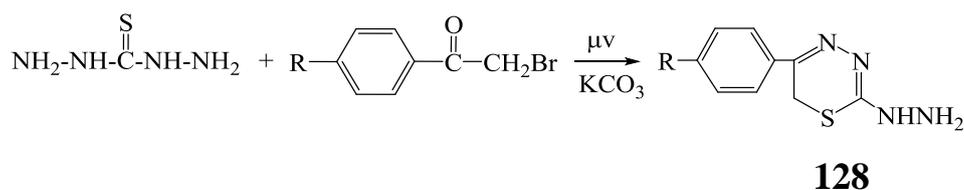


126

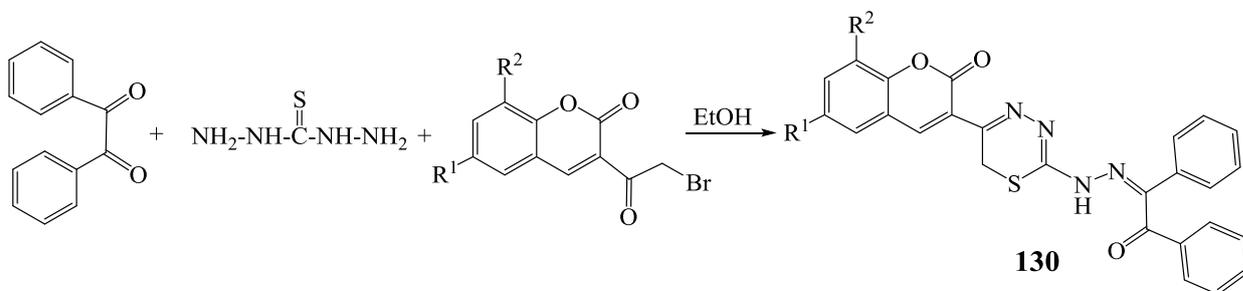
В работе [132] предложен новый метод синтеза замещенных 1,3,4-тиадиазинов (127), на основе реакции ацилоинов с тиосемикарбазидами в растворе трифторуксусной кислоте.



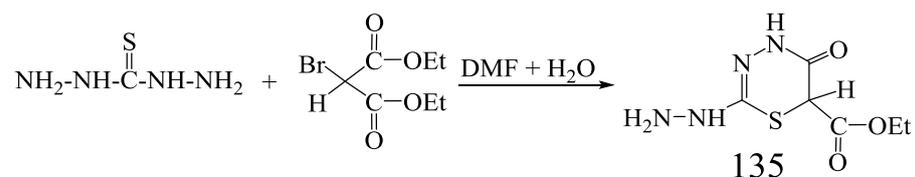
Микроволновый метод построения 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов всё глубже используются в органическом синтезе. Бинуклеофилы, такие как тиосемикарбазид и тиокарбогидразиды являются ценными исходными соединениями для этих целей. Например, авторами работ [133] посредством микроволновой обработки указанных нуклеофилов в смеси с замещенными бромацетофенонами в среде K_2CO_3 всего за 1-3 минуты с удовлетворительными выходами получены 2-амино- и гидразино-1,3,4-тиадиазины (128-129), соответственно.



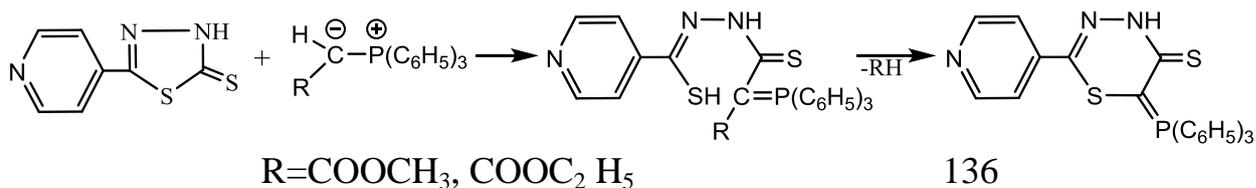
Другими авторами [134] развит этот тип реакции, путём трёхкомпонентного синтеза 2,5-замещенного 1,3,4-тиадиазина (130), со схемой:



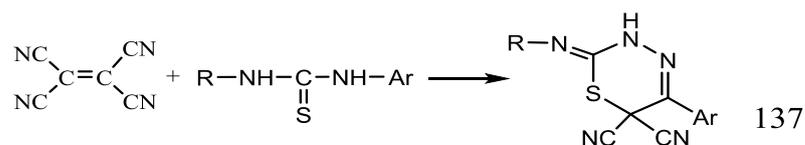
Однако, авторами работ [124], утверждается, что в случае использования альдегидов в указанном трёхкомпонентном синтезе вместо кетона



Циклизации синтонов $\text{S}^-\text{C-N-N-C}^-$ (IX) и C^{2+} (X) могут служить примером синтеза 1,3,4-тиадиазинов (136), путем конденсации производных тиа- и оксадиазолов с реагентом Виттига [138].



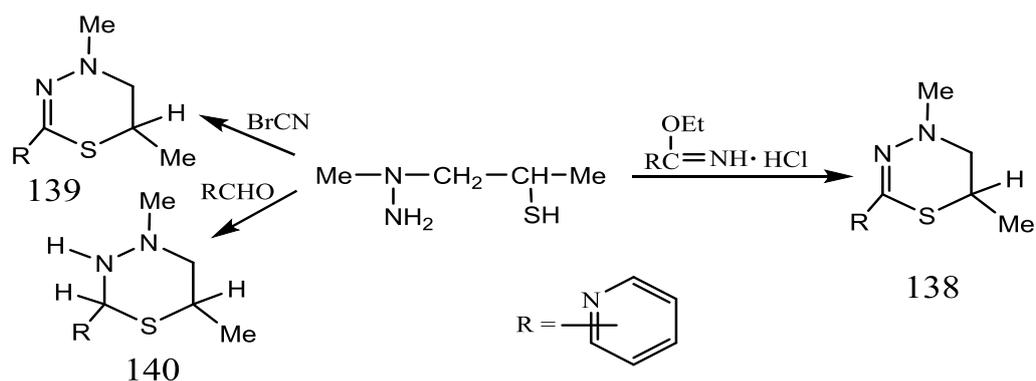
Синтез 1,3,4-тиадиазина (137) по реакции дитиокарбазонов с π -акцепторами, такими как тетрацианоэтилена, дицианометиленопентан-1,3-диона можно отнести к этому же типу [139].



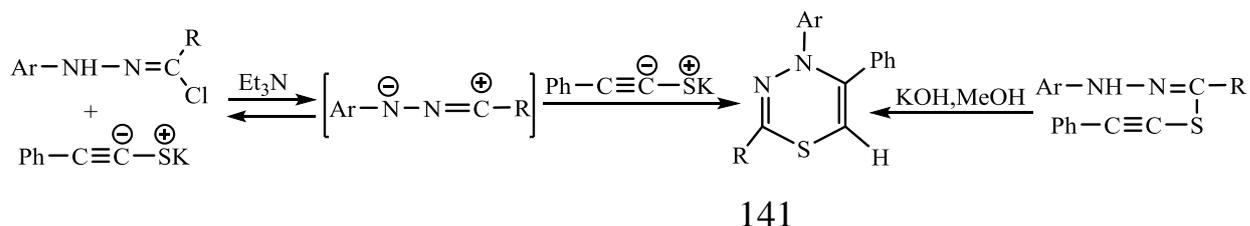
$\text{R} = \text{-NH}_2, \text{Ar-CH=N-}; \text{Ar} = \text{-C}_6\text{H}_5, \text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3, \text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3, \text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl (n)}$.

Этот метод удобен как для синтеза 1,3,4-тиадиазинов (137), так и для получения тиазолов, тиadiaзолов и тиadiaзепинов, путем региорегулирования промежуточно образующего интермедиата.

Синтоны $\text{N}^-\text{-N-C-C-S}^-$ с источниками одноуглеродного фрагмента, также используются для синтеза ди- и тетрагидротиадиазинов. Например, путем конденсации β -гидразиноалкилтиолов с иминоэфиром и нитрилами получен 5,6-дигидро-4Н-тиадиазин (138). В случае использования бромциана по этому методу позволяет получить 2-R-1,3,4-тиадиазины (139), а с альдегидами приводит к образованию тетрагидро-1,3,4-тиадиазинов (140) [140].

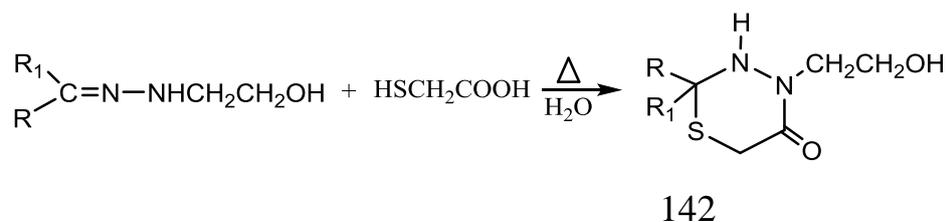


Реакция присоединения N-арил-C-хлоргидразонов альдегидов к непредельным соединениям в присутствии основания приводящие к синтезу 4-арил-1,3,4-тиадиазинов (141), является примером использования синтетических эквивалентов синтонов (XV) и (XIV) [141-143]. В случае отсутствия основания, получают N-арил-C-(2-фенилэтинилтио) -гидразоны альдегидов, при обработке которого сильными основаниями, через внутримолекулярную циклизацию образуются тиадиазины типа (141) [141].



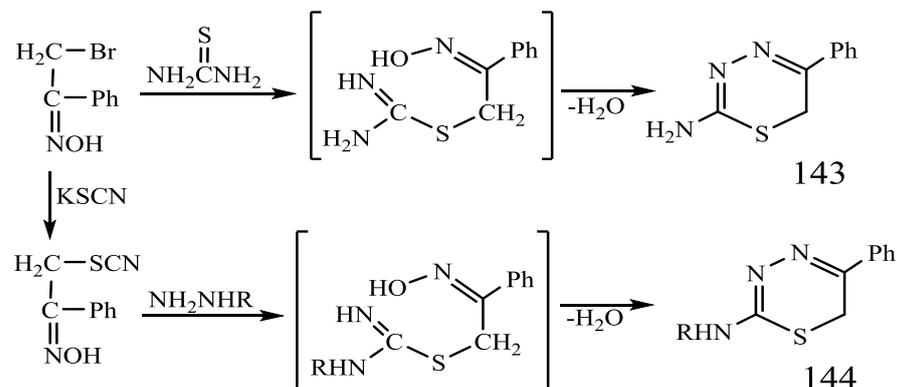
R = Ph, n-MeC₆H₄, n-O₂NC₆H₄, COMe, COOEt, Ar = Ph, n-MeC₆H₄, BrC₆H₄.

2-гидроксиэтанолгидразоны и тиогликолевая кислота, являются эквивалентными синтонами C⁺-N-N⁻ и S⁻-C-C⁺ соответственно, при взаимодействии которых образуются 2,2-диалкил-(фенил)-4-(2-оксиэтил) -тиадиазин-5-оны (142) [144].

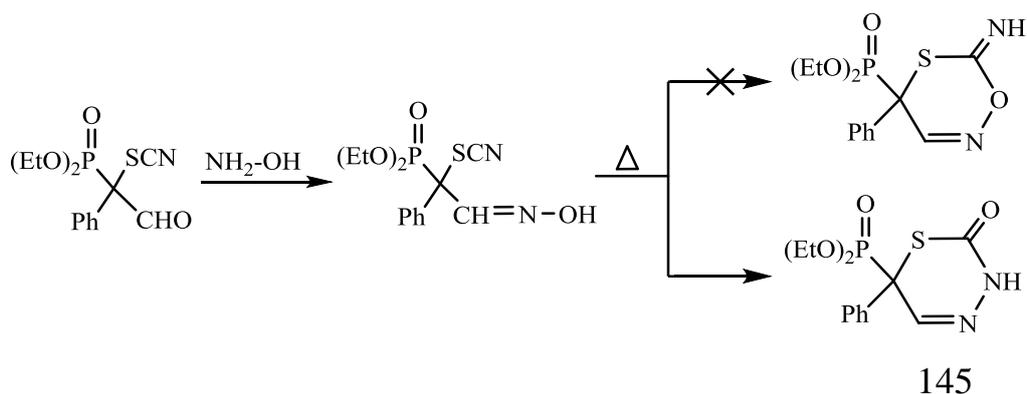


R=Ph, CH₃, C₃H₇, (CH₂)₄-, C₂H₄-CH(OH)C₂H₄-; R₁=H, CH₃, C₂H₅, C₄H₉, C₆H₅, C₆H₄CH₃, C₆H₁₃.

Фрагмент $N_4^+-C_5-C_6^+$ 1,3,4-тиадиазинового цикла создается с помощью оксимов α -галогенкарбонильных соединений по этому типу синтеза. Например, при взаимодействии ω -бромацетофеноксида с тиомочевинной образуются 2-амино-1,3,4-тиадиазин (143), а с тиоцианатом калия и гидразином можно получить 2-гидразино-1,3,4-тиадиазин (144) [145].

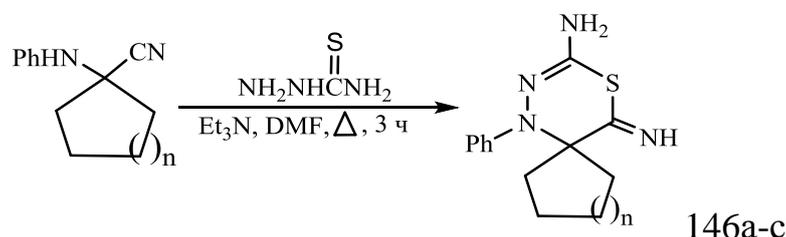


Реакция α -тиоцианатокарбонильных соединений для построения 1,3,4-тиадиазинового цикла, также базируется на реакциях соединений, этим типам синтонам. Например, авторами работ [146-147] обнаружено, что конденсация фосфорил- α -тиоцианатофенилацетальдегида с гидросиламином в растворе орта-ксилола протекает с образованием линейного α -тиоцианатооксида, циклизация которого приводит к формированию 2-оксо-6,6-дизамещенных 1,3,4-тиадиазин (145) по схеме:



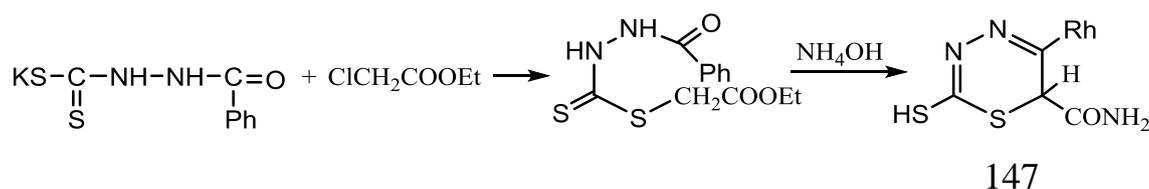
Строение 2-оксо-6,6-дизамещенных 1,3,4-тиадиазин (145) доказано ИК- и ПМР спектрами.

Спироциклические циклоалкантиадиазины (146а-с) получены путём циклоконденсации соответствующих циклоалканкарбонитрилов с незамещённым ТСК [148].

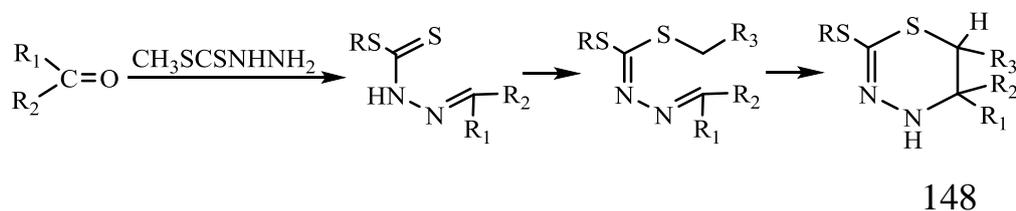


146: n= 1 (a), 2 (b), 3 (c)

Реакцией калиевой соли бензоилдитиокарбогидрида с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты был получен 2-меркапто-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазин-6-карбоксамид (147), который может служить примером реакции синтетического эквивалента промежуточного синтона (XIX) [149-153].



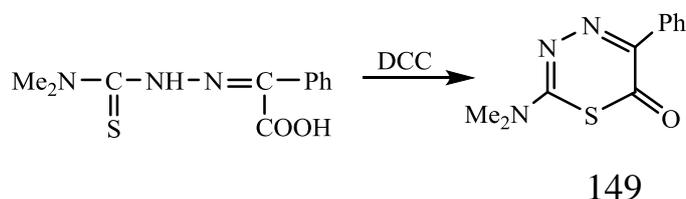
Для получения 2-метилсульфенил-5,6-дигидро-4Н-1,3,4-тиадиазинов (148), также использовались реакции присоединения и нуклеофильного замещения альдегиды и кетоны с N-алкилиден-N'-бис-(алкилтио)-метиленгидразидами [144-145].



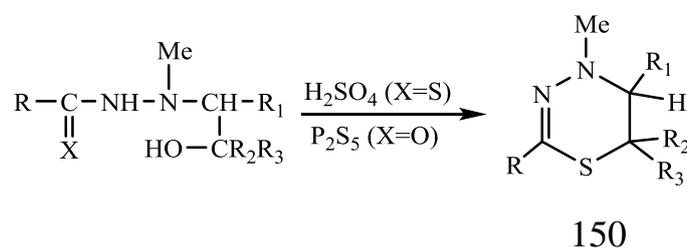
$R_1 = C_6H_5, CH_3, CN, (CH_2)_5; R_2 = H, (CH_2)_5; R_3 = COOC_2H_5, CN, CH_3COO$

За счёт внутримолекулярной циклогидратации, создание связи S-C₆, можно отнести к данному типу синтеза 1,3,4-тиадиазинов. Так, например, из тиосемикарбазона оксофенилуксусной кислоты под действием

дициклокарбодиимида получен 2- (N, N-диметил) амино-5-фенил-1,3,4-тиадиазин-6-он (149) [154].

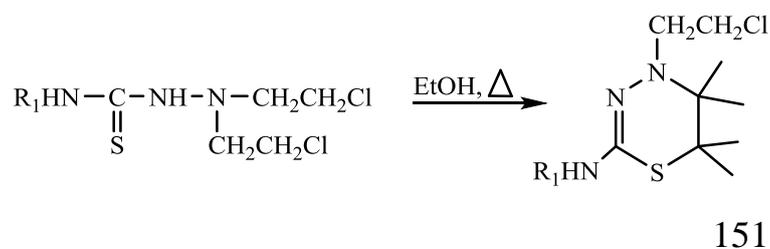


Циклоконденсацией 1-тиоацил-2-(β-гидроксиалкил) -гидразида в конц. H₂SO₄ или при обработке их 1-ациланалогов с P₂S₅ синтезирован 5,6-дигидро-4Н-тиадиазин (150) [155].



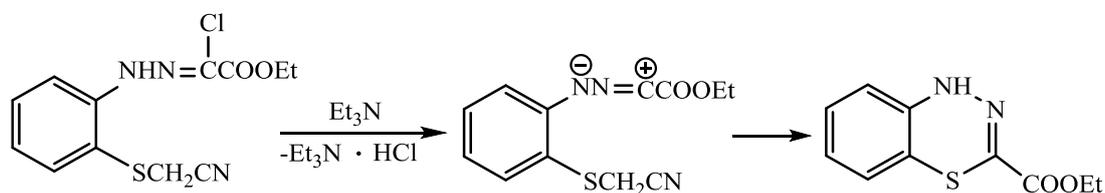
R = Ph, Ar, PhCH₂; R₁=R₂=H, Me; R₃=H, Me, Ph.

К этому типу синтеза тиадиазинов также можно отнести синтез 4-замещенного тиадиазина (151) внутримолекулярным алкилированием 4-R₁-1,1-бис-(β-хлорэтил) -тиосемикарбазида [156].



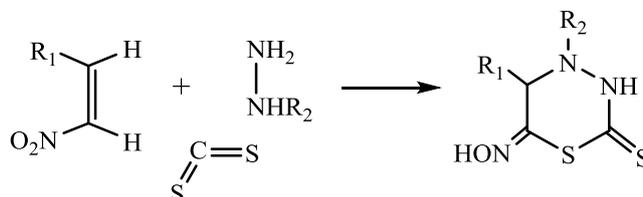
R₁=Me; аллил, Ph, α-C₁₀H₇.

Формирование 1,3,4-тиадиазинового цикла (152) авторы [157] объясняют, как внутримолекулярной нуклеофильной атакой тиоэфирной группы по электронодефицитному атому углерода последующей 1,3-диполярным циклоприсоединением и уходом CH₂ CN группы.



152

В качестве синтетических эквивалентов синтонов (XXIV, XXII и XXIII) замещенные гидразины, сероуглерод и нитростиролы использовались для получения 6-гидроксииминотиадиазин-2-тиона (153) [158].



153

Литературные обзоры показывают, что синтез 1,3,4-тиадиазинового цикла, главным образом, базируется на реакциях соединений синтонов C^+-C^+ и $\text{S}^--\text{C}-\text{N}-\text{N}^-$, которые впервые были отражены в реакциях Бозе, где были введены в реакцию α -галогенкетон и подходящие производные тиосемикарбида, а также α -галогенгидрины и π -акцепторы.

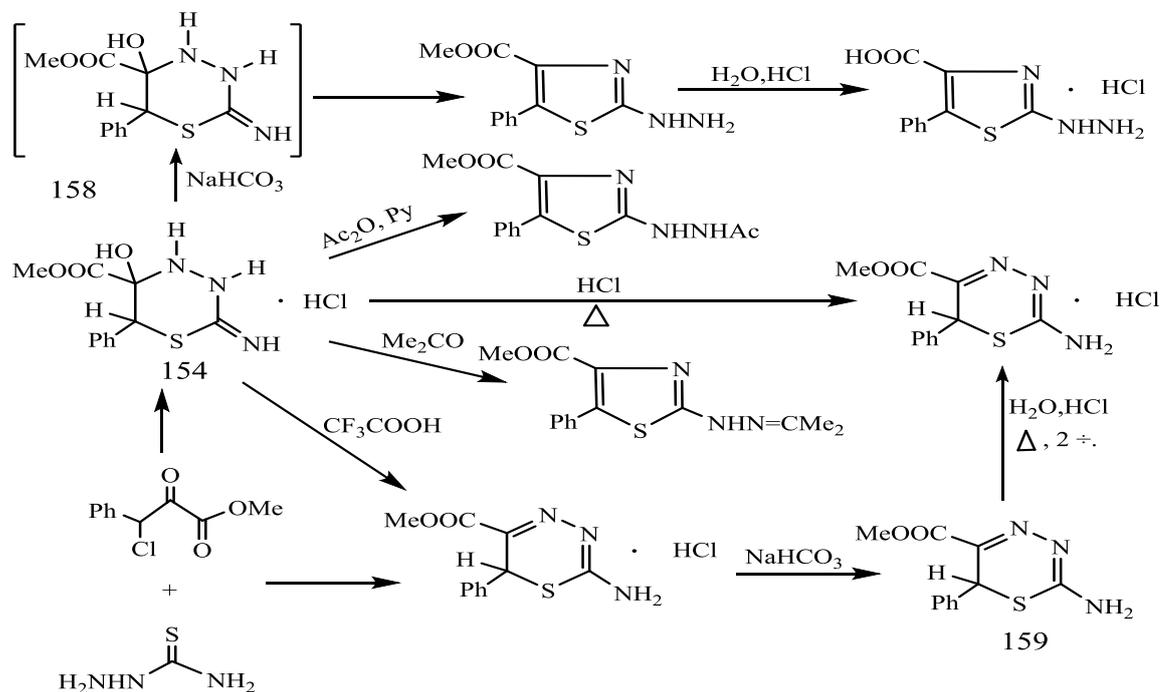
Однако, многочисленные литературные источники [110-113, 161-164] показывают, что продуктами подобных реакций в зависимости от природы заместителей в α -галогенкарбонильном соединении и условий проведения реакции (температура, среда, порядок прибавления реагентов и т.д.) могут быть тиадиазины [118], тиазолы [119], тиазолины [159], пиразолы [160] и другие соединения [110-113].

Для получения функционализированных представителей 1,3,4-тиадиазинов, разработан [161-165] эффективный метод на основе реакции тиосемикарбазида и α -галогенкарбонильных соединений, по Дарзану.

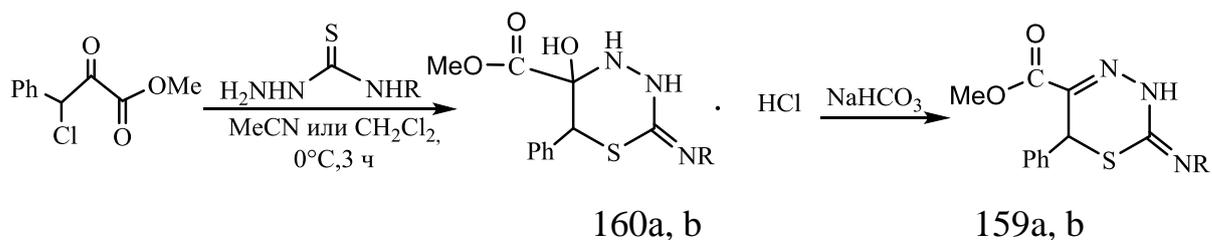
До исследования [163], в литературах отсутствовали данные о выделении в качестве промежуточных продуктов шестичленного полутиадиазина, что может быть причиной нестабильности этих соединений.

Однако, путем изменения природы заместителя, в α -галогенкарбонильном соединении в реакциях с ТСК в ацетонитриле автором [163-165] удалось на основании спектральных и химических данных

этому соединению приписать структуры шестичленного полугидразиналя (154) схема:



Например, конденсацией метилового эфира 2-оксо-3-фенил-3-хлорпропионовой кислоты с ТСК 2а, с получен 1,3,4-тиадиазины (159а, б), а в случае отсутствия кислот или оснований выделены стабильные интермедиаты-5-гидрокси-1,3,4-тиадиазин-2-имины (160 а, б) [164].



R = H (а, 85%), Ph (b, 100%); а-1) CF₃CO₂H, MeCN, 55-60°C, 1ч;

В случае использования его ближайшего структурного аналога- этилового эфира бромпирииноградной кислоты в конц. HCl [117], не приводит к циклическому полугидразиналю (160), а приводит к его дегидратированному продукту- тиадиазину (161).

При двухчасовом кипячении соединений 160, 161 и 162 в конц. HCl в данном случае не наблюдается, рециклизации в производные 2-имино-3-амино-тиазолина [110, 112-113] или же 2-гидразинотиазола [112, 117] не

происходит, а имеет место лишь дегидратация соединения (160) и гидролиз сложноэфирной группы с сохранением тиadiaзинового цикла, приводящее к соединению (158). Из схемы видно, что при попытке авторов [110, 112-113, 117] выделить свободные основания (159), из его гидрохлорида, даже при очень мягких условиях привело к образованию его изомера-гидразинотиазола, то есть происходит значительно быстрее рециклизация в нейтральных условиях, чем в кислых, так как, соединение (157) в использованных условиях более стабильно.

Сужения шестичленного промежуточного полугидразиналя (160) с образованием гидразона в ацетоне и ацетилгидразина при действии уксусного ангидрида в пиридине [163, 165], является другим примером рециклизации. Авторы полагают, что причиной такого рода рециклизации могут быть наличие в тиadiaзинах (161-162) двух электроноакцепторных групп (Ph, COOMe или COOH), что затрудняет депротонирование гетероцикла, вследствие чего уменьшает скорость трансанулярной атаки позитивированного в дикатионе атома C₅ на атом N₃, являющуюся ключевой при образовании 2-имино-3-аминотиазолинов [113, 122].

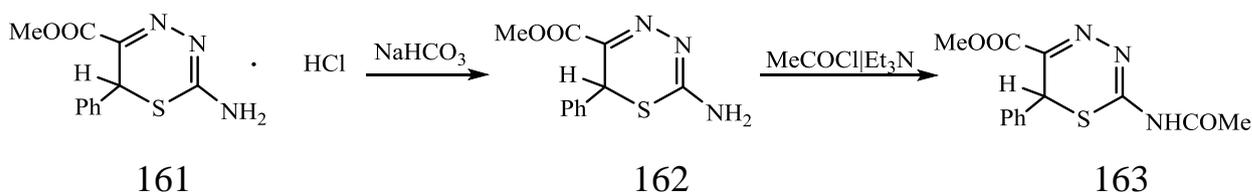
Таким образом, подводя итог вышеизложенного литературного обобщения, отметим, что реакция взаимодействия метилового эфира фенилхлорпировиноградной кислоты с ТСК приводит к образованию соответствующего 1,3,4-тиadiaзина, изомерного ему гидразинатиазола, либо соответствующих карбоновых кислот. Промежуточным на пути образования тиadiaзина является ковалентный 4,5-гидрат тиadiaзина. Эти реакции подчиняются термодинамическому контролю.

Реакции ацетилирование указанного тиadiaзина проходит либо с сохранением 1,3,4-тиadiaзинового цикла, либо экструзией серы в пользу образования соответствующего пиразола [163].

В продолжении исследования в работе [165] с соавторами показано, что в реакциях изомерных метиловых эфиров арилхлорпировиноградной и арил-

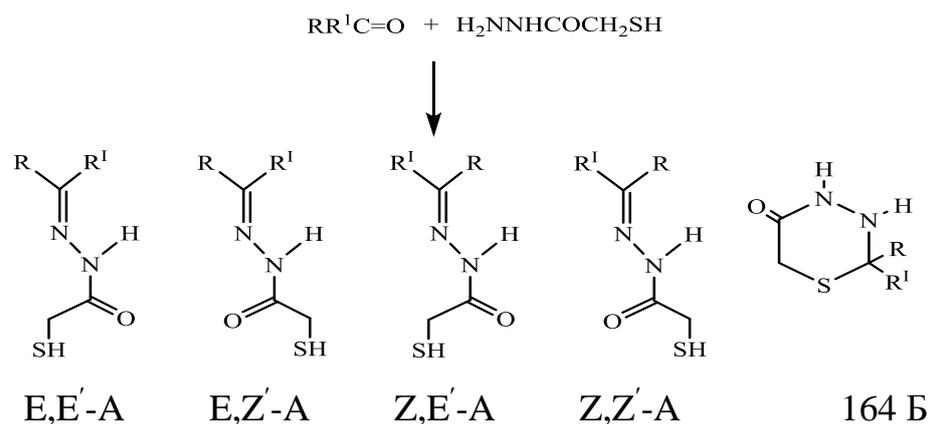
2-хлорглицидной кислот с ТСК протекает через функциональнозамещенных циклических полугиразиналей (155) -ранее не известных интермедиатов реакции Бозе, которое является полезным ключевым исходным в синтезе 1,3,4-тиадиазинов, тиазолов и пиразолов.

Известно, что в зависимости от строения 1,3,4-тиадиазина и их 2-аминопроизводных, природы ацелирующего агента и условий реакции ацелирование идет по разным атомам азота, либо экструзией атома серы [112-113] (с сужением цикла). Однако, автором [165] показана, что тиадиазин (162) и его гидрохлорид (161) в присутствии триэтиламина реагирует с ацетилхлоридом с образованием моноацетил 1,3,4-тиадиазину (163) по экзоциклическому атому азота- без потери атома серы.



Установлено, что в спектре ПМР у соединений (163) синглет при 5,33 м. д. соответствующего метинового протона звена PhCH сохраняется при ацелирования. Этот фрагмент не может присутствовать тиазольных или тиазолиновых структурах, т.е. указывает, что в данных условиях рециклизация не происходит и конечным продуктом реакции могут быть только соединения (163).

Методам ЯМР ^1H спектроскопии обнаружена [166] способность к конформационной и конфигурационной видам изомерии исходного гидразона, а также кольчато-цепная таутомерия типа меркаптоацетилгидразон-1,3,4-тиадиазина (164), по схеме:



$R^1=H$, $R=Me$ (2), Et (3), Pr (4), Bu (5), изо- Pr (6), изо- Bu (7).

По данным анализов спектроскопических исследований установлено, что в котором тиадиазиновой форме (93%) противостоят три стереоизомерные модификации линейной формы А (суммарное содержание 7%).

1.4.2. Биологические активности 1,3,4-тиадиазинов

Синтез и исследование 1,3,4-тиадиазинов, прежде всего, связаны с широким спектром фармакологического действия этого класса соединений.

Известно, что агрегация тромбоцитов крови является одним из этиологических факторов в патогенезе нарушений капиллярного, конорарного, мозгового кровообращения, в связи с этой модуляция агрегационной способности тромбоцитов является один из главных направлений в коррекции нарушений системы гемостаза [167].

В лаборатории патологии и фармакологии гемостаза Гематологического научного центра РАМН г. Москва показано, что для 1,3,4-тиадиазинов характерным является антиагрегационная активность.

Установлено, что введение тиенильного радикала в 5 положение 1,3,4-тиадиазина в место фенильного радикала [168-170], сокращает начало действия препарата «ex vivo» от часа до 3-х ч. Для сравнения действие известного препарата «Клопидогрелема» начинает действие по истечению 2 суток. Среди синтезированных производных 1, 3, 4-тиадиазинов наиболее

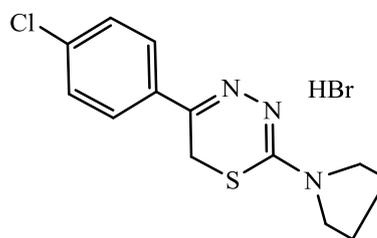
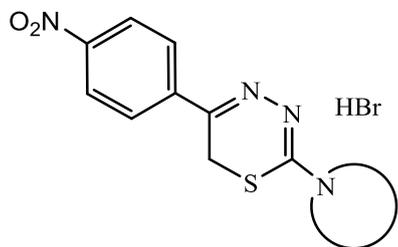
активные 5-(тиенил-2)-замещённые 1,3,4-тиадиазины ингибировали индуцированную АДФ и арахидоновой кислотой агрегацию тромбоцитов крови человека, что открывает возможность приготовить на их основе потенциальные лекарства скорой помощи при лечении и профилактики инфарктов и инсультов.

В патенте [168-170] описан способ получения 2-R¹-5-R²-6Н-1,3,4-тиадиазина гидробромида и его антикоагулянтные и антиагрегатные свойства.

Экспериментально установлено [169], что 2-морфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазин, также обладает гиполипидимическими и гипергликемическими свойствами, т.е. избирательно активирует элиминации из кровяного русла жирных кислот.

Определено, что самые сильные ингибиторы тромбоцитарного взаимодействия являются среди изученных производных 1,3,4-тиадиазинов Н-29 с остатком морфолина во 2-ом положении и тиенилом-3 в 5-ом положении и 4'-этоксифенил в 5-ом положении тиадиазинового кольца [171-175].

Авторами работ [176-177], установлено, что 2-Циклоалкиламино-5-(4-нитрофенил) -1,3,4-тиадиазины обладают высокой биологической активностью против вирусов оспы и нейрорпсихотропной активности 2-пирролидино-5-(4-хлорфенил)-1,3,4-тиадиазинов.

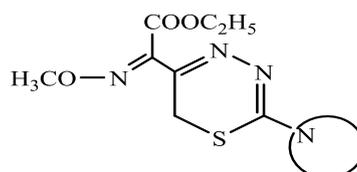


Известно, что неферментативное гликозилирование белков (НГБ)-это спонтанная химическая реакция между карбонильными группами моносахаридов и аминогруппами белков. Современными медицинскими достижениями доказано, участия НГБ в патогенезе сахарного диабета,

атеросклероза и ряда других заболеваний. С целью поиска блокирования этого процесса авторами работ [178] проведен скрининг ингибирования реакции НГБ *in vitro* для 5-R¹-6R²-1,3,4-тиадиазин-2-аминов. При этом продемонстрировано ингибировать накопление начального продукта НГБ фруктозамина при инкубации бычьего сывороточного альбумина с глюкозой, которое могут позволить уточнить механизм их действия и показать взаимосвязь между структурой и противогликозирующей активностью.

Авторами [179] доказана способность соединения L-17 из групп замещенных 5-R-6R²-1,3,4-тиадиазин-2-аминов снижать или предотвращать развитие проявлений системного воспаления (СВ).

Синтезирован 5-этил-(1-метоксиимино) ацетатных производных 6H-1,3,4-тиадиазин-2-аминов [180], путем конденсацией этил γ -бром- α -метоксииминоацетоацетатов с соответствующими 4-замещенными тиосемикарбазидами при нагревании в этаноле, для которых описывает о применении их в качестве анестезирующих, сердечно-сосудистых и гипометоболических средств, используемых в медицине и ветеринарии, и к содержащим их фармацевтическим композициям.



Для 2-гексаметиленимино-5-(4-бромфенил) -6H-1,3,4-тиадиазин гидроиодида установлены [181] контрацептивные активности превосходящей известную аубазидама.

1.5. Синтетические аспекты и биологические активности 1,2,4-триазиновых гетероциклов

Обобщение литературных источников по химии 1,2,4-триазиновых гетероциклов в данной диссертационной работе, прежде всего, связано с результатом исследований автора, реакционной способности тиазолидин-2-

тионовых (1г-е) гетероциклов в реакциях с гидразингидратом (4 глава), что привело к выявлению нового типа реакций [182, 332], которое составляет весомую часть научную ценность и практической значимости данного исследования.

Заинтересованности ученых к химии 1,2,4-триазиновым гетероциклам в 60-70 годы прошлого века связаны с синтезом биологически активного производного 4-амино-1,2,4-триазина, которые нашли практическое применение в качестве химической защиты растений в сельском хозяйстве. Однако, конце XX века заметно ухудшилась обеспеченность сельского хозяйства к химической защите растений, и в ближайшей перспективе (20-50 лет) нет альтернативного химического средства защиты растений [183].

Очень важно, чтобы новые производства создавались в соответствии с рекомендациями науки, тем более, что основой могут стать разработки отечественных ученых, которые базируются на исследованиях научных учреждений. Создание новых производств, конкурентноспособных на мировом уровне, способно послужить решению не только экономических, но и экологических проблем [184].

В связи с этим в задачи данного раздела ставилось в значительной мере традиционное обобщение материалов, которое могло стать удобным и полезным в обращении синтетикам-органикам, биологам, исследующим физиологическую активность и структурную особенность этого класса соединений.

Химия 1,2,4-триазинов в настоящее время относительно широко изученная область в органической химии классе гетероциклических соединений, основные исследования [185-188] проведены в 50-60 годы XX века.

1.5.1. Синтез незамещенных 1,2,4-тиразинов

Получение незамещенного 1,2,4-триазина осуществлен еще в 1966 году и его строение выражено мезомерными структурными формулами [189].

Незамещенный 1,2,4-триазин и его низшие алкилзамещенные аналоги являются как правило, жидкими и нестойкими веществами [185]. При наличии ароматических и гетероциклических заместителей наблюдается переход в твердое состояние и стабильность при хранении [185-190]. Труднорастворимые алкиларилзамещенные 1,2,4-триазины хорошо растворяется в разбавленных минеральных кислотах и легко выделяется в щелочной среде, что позволяет использовать эти свойство при их очистке. Малая стабильность незамещенных 1,2,4-триазинов обусловлена, электронодефицитностью триазинового кольца в сочетании с асимметрией в распределении заряда. В связи с чем, наиболее обеднено электронами положении 5 кольца, которое имеет положительный конец диполя, а отрицательный конец диполя- атом азота в положении 4 кольца. Стабилизация указанных недостатков, достигается с переводением их в гидрохлориды, так как при образовании солей протонируется нуклеофильный центр, самопроизвольная полимеризация по ионному механизму становится невозможной.

Неустойчивость 1,2,4-триазинов в щелочной среде также, связана с высокой полярностью молекулы, которые возникают атакой гидроксид-иона в положение 5 кольца по анионному механизму. По этой причине реакционная способность 1,2,4-триазины в щелочной среде ниже, которой гидролизуется полностью в течение 10 мин уже в 10%-ном водном растворе [185].

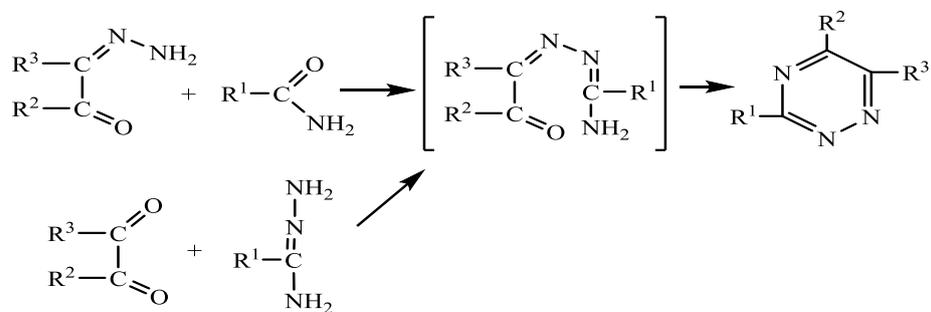
Классификация 1,2,4-триазинов протекает в следующей последовательности с учётом главенства заместителей: алкил(арил)-, галоген-, amino-1,2,4-триазины. Асимметрические триазины, с заместителем в положении 4 кольца описаны в работе [190].

1.5.2. Синтез замещенных 1,2,4-триазинов

Методом рентгеноструктурного анализа определено [191-195, 187] строение некоторых 1,2,4-триазинов и показано, что все атомы кольца находятся в одной плоскости, а электроны делокализованы.

Более позднее исследование [196-198] показали, что плоскость почти компланарно фенильному кольцу в положении 3 гетероцикла, образующим 57° углом с фенильным кольцом в положении 1 триазинового кольца, которое указывает не совсем плоскости триазинового гетероцикла [196]. Рентгеноструктурным анализом 3,5-диаминозамещенного триазина показано [199], что имеют место две независимые структуры молекул, существенно отличающиеся взаимным углом поворота фенильного и триазинового колец ($50,5$ и $125,0^\circ$) подтверждающего неплоскости указанного триазина.

Классический метод синтеза незамещенных и алкил(арил)замещенных 1,2,4-триазинов (165) заключается в конденсации моногидразонов α -дикетонильных соединений с амидами и амидразами при кипячении в спиртовой среде [185, 200-202].

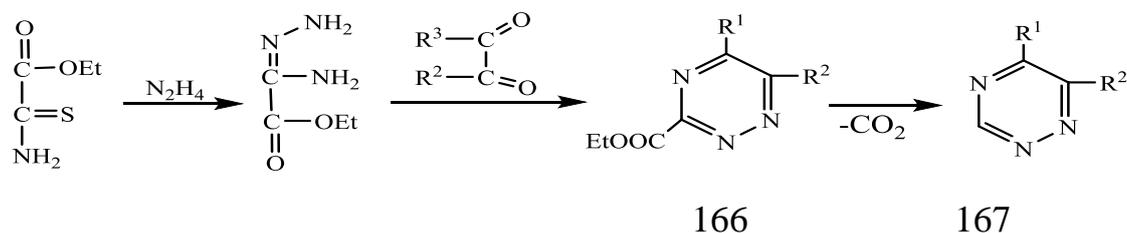


165

$R^1, R^2, R^3 = H, \text{Alk}, \text{Ph}, \text{Ar}$.

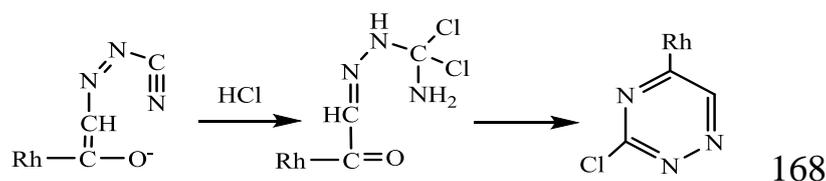
Для получения этилового эфира алкил(арил)замещенного 1,2,4-триазин-3-карбоновой кислоты (166) проведена [191, 203] реакция взаимодействия гидразина с этиловым эфиром тиамидокарбоновой кислоты, которые при нагревании в спирте получают гидразид. Причем замещается меркаптогруппа, а не более подвижная эфирная группа. Полученный амидразон циклизуется при взаимодействии с α -дикетоном. Далее эфир

легко гидролизуется и декарбоксилируется с образованием замещенных 1,2,4-триазинов (167), не имеющих заместителей в положении 3 кольца.



Путём конденсации моноацилгидразонов α -дикарбонильных соединений с аммиаком или ацетатом аммония также получены 3,5,6-триалкил(арил)-1,2,4-триазины [204]. Указанные триазины аналогично получают в спиртовом растворе взаимодействием производных гидразина на тиациламинозамещенные соединения в присутствии уксусной кислоты или его соли [205].

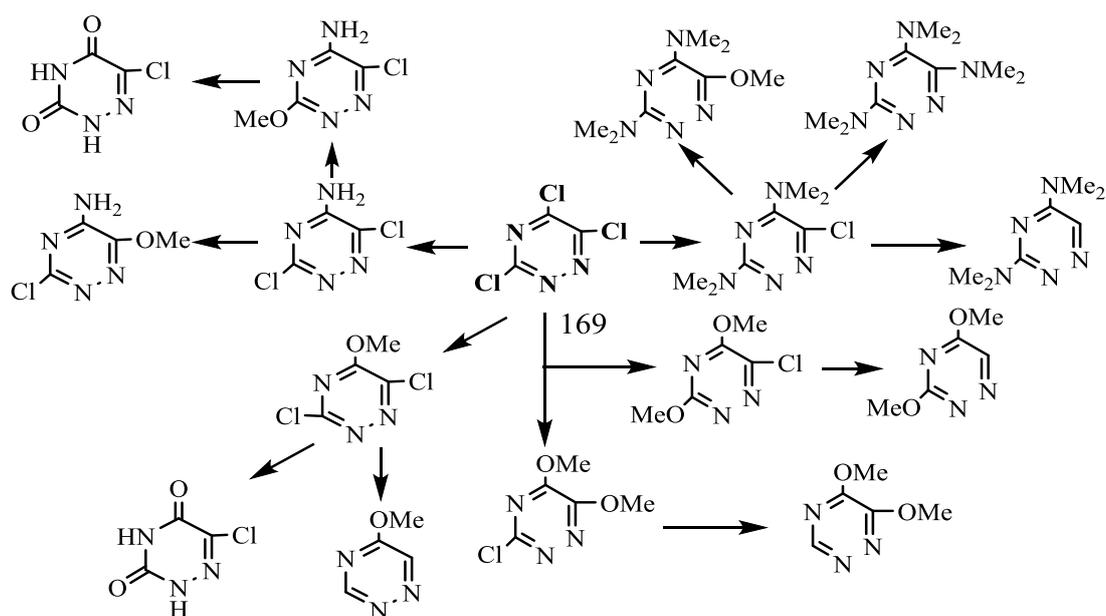
Среди галогенпроизводных 1,2,4-триазинов известны моно- и полигалогенпроизводные. Моногалогенпроизводные, в основном твердые и стабильные вещества и чаще встречается. Полигалогенпроизводные твердые или жидкие, нестабильные при хранении вещества. Например, ди- и трихлорпроизводные 1,2,4-триазины разлагаются при хранении течение нескольких дней на холоде, а при нагревании до высоких температур 2,4-дихлор-1,2,4-триазина процесс завершился взрывом [189]. По причине малой стабильности галогентриазинов, получить их путем прямого замыкания цикла редко удаётся. Имеются сведения о получения 3-хлор-5-фенил-1,2,4-триазина (168), через ацетофенон-азоцианид с соляной кислотой и циклизацией образовавшегося ацетофеноназоформаидхлорида при нагревании.



Установлено, что в присутствии основного катализатора (триэтиламина) 3-R-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны и 5-R-6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-оны имеющие в положении 3 или 5 триазинового кольца оксогруппы легко замещается на хлор при кипячении с POCl_3 , а в случае на бром с галогенирующим агентом POBr_3 [206-207].

При этом наличие заместители в положении 6 триазинового кольца не препятствуют на замещению оксогруппы на хлор и происходит под действием хлористого тионила в ДМФА или без растворителя, а в случае смеси $\text{PCl}_5 + \text{POCl}_3$ наблюдается увеличение выхода целевого продукта [208-209].

Установлено [210-211], что атом галогена в триазинового кольца довольно подвижен и легко замещается на амино-, метокси-, гидразин- и метилмеркаптогруппы. Подвижность галогена объясняется общей электронной дефицитностью триазинового кольца, обусловленную индуктивным эффектом, за счёт электроотрицательными атомами циклического азота. Легкость замещения атома галогена делает галогентриазины удобными полупродуктами для получения на их основе различные типы замещенных триазинов по схеме:

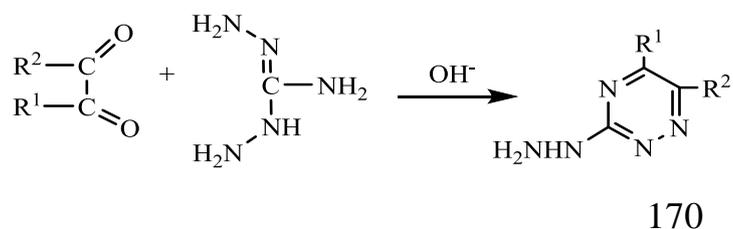


Галогенсодержащие 1,2,4-триазины (169) и их производные находят широкое применение в качестве лекарственных препаратов, а также проявляют пестицидную активность [188].

В реакциях 5-галоген-1,2,4-триазина с монозамещенным ацетиленом в растворе триэтиламина в присутствии иодида меди (I) происходит обмен галогена на алкинил при комнатной температуре. Галоген также легко замещается в 1,2,4-триазинах в реакциях с алициклическими фосфатами и трифенилфосфинами при нагревании в бензоле [212-214].

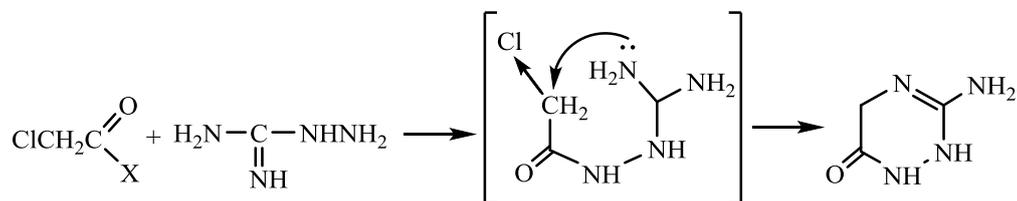
Было отмечено [188,190], что электронодефицитность 1,2,4-триазинового ядра, которая дестабилизировала галогенотриазины и вынудила их быть весьма реакционноспособными, увеличивает устойчивость аминотриазин. Электронная плотность в триазиновом кольце увеличивается за счёт сопряжения не поделённых пар электронов экзоциклического атома азота, вследствие чего на аминогруппе фиксируется положительный частичный заряд. Эти структурные особенности, в отличие от ароматических аминов увеличивают температуру плавления указанную аминотриазин и уменьшают их основность.

При взаимодействии диаминогуанидина с α -дикарбонильными соединениями в щелочной среде в спирте в присутствии ацетата натрия очень легко образуются 3-гидразино-5- R^1 -6- R^2 -1,2,4-триазины. В случае N-замещенного диаминогуанидина получен [215-216], замещенные триазины (170), по гидразиновой группе со схемой:



Авторами работ [217] проведен синтез 1,2,4-триазинов-5 и -6 (171) с аминогруппой в положениях-3; -4; -3,4 на основе взаимодействия

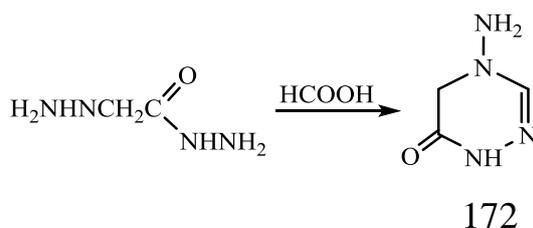
аминогуанидина с производными монохлоруксусной кислоты, α -кетокислотами, а также этилового эфира гидразинуксусной кислоты с гидразингидратом по схеме:



Где X=OH, OC₂H₅, Cl

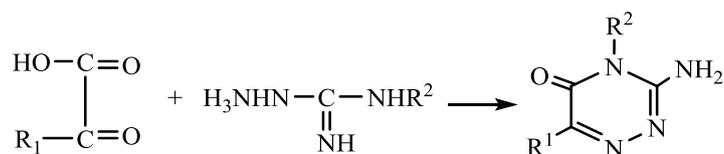
171

Также проведен синтез 4-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинона-5 (172), путем циклоконденсации гидразида гидразинуксусной кислоты с муравьиной кислотой, при этом установлено, что в апротонном полярном растворителе (ДМФА) выход целевого продукта максимален по схеме



172

Циклоконденсацией α -кетокислот с моно- и диаминогуанидинами получен 3-амино-6-п-метилбензил-1,2,4-триазинон-5 (173) с выходом 82%.

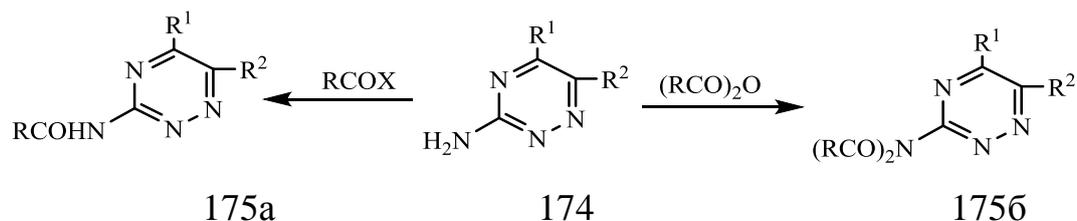


173а-и

где R¹ =CH₃, R² =H, (а); R¹ =C₂H₅, R² =H, (б); R¹ =C₃H₇, R² =H, (в); R¹ = Tz, R² =H, (г); R¹ =CH₃, R² =NH₂ (д); R¹ =C₂H₅, R² =NH₂ (е); R¹ =C₃H₇, R² =NH₂ (ж); R¹ = Tz, R² =NH₂ (и).

Полученные соединения (173а-и) обладают регулятором роста и развития растений.

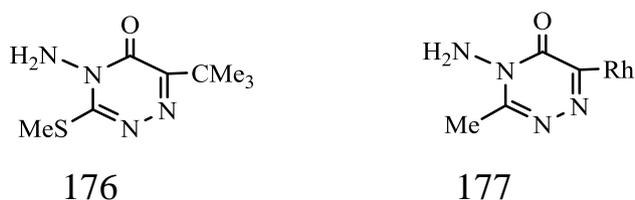
Установлено, что основности аминотриазинов и моноацилтриазинов близки, что обуславливает сходство условий при введении в аминотриазину одного или двух ацильных остатков [218].



R=Alk, Ph; R¹=H, OH, SH, Cl, Alk, Ph; R²= Alk, Ph; X=Cl, Br.

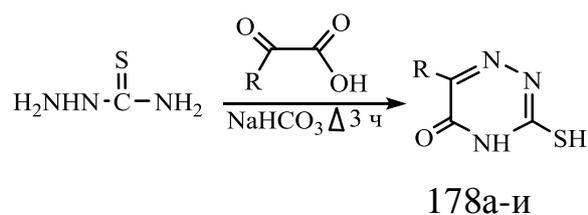
1,2,4-Триазины, как по связи C₍₅₎ -N₍₄₎ так и по связи C₍₆₎ -N₍₁₎ образуют стойкие аддукты с образованием стойких продуктов ковалентного присоединения [219]. Например, ацилирование 1,2,4-триазинов проходит путем функционализации промежуточных аддуктов, окислением гексацианоферратом (III) калия, в результате чего стабилизируются аддукт и ацилирование протекает по атому азота в положении 1 триазинового кольца [220-221].

В настоящее время во всех странах широком масштабе применяются 4-Амино-3-метилтио-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4Н) -он (176) (зенкор, торговое название метрибуцин, ВАУ 6159Н) и 4-Амино-3-метил-6-фенил-1,2,4-триазин-5(4Н) -он (177) (метамитрон, голтикс) [222] в сельском хозяйстве в качестве гербицидов со следующей структурой:



Конденсация тиосемикарбазида (ТСК) с α-дифункциональными соединениями один из классических методов получения 1,2,4-триазинов или 1,3,4-тиадиазинов и их производным, в зависимости от того в каком качестве ТСК участвует в реакции-N(1), N(4) - или N(1), S-динуклеофила [58].

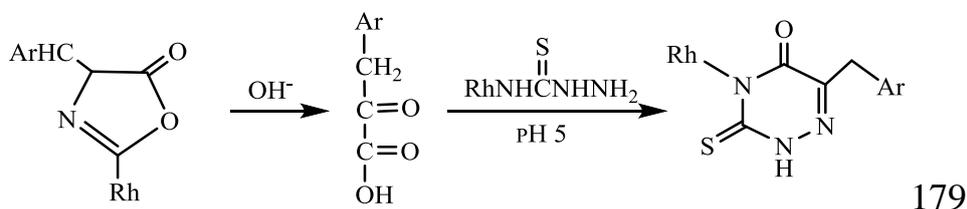
Например, авторы работ [223-226] получают 6-алкил(арил)-3-сульфонил(тиоксо)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-оны (178а-и с выходом 67-85 %, путем конденсации ТСК в щелочной среде с α-кетокарбонильной кислотой.



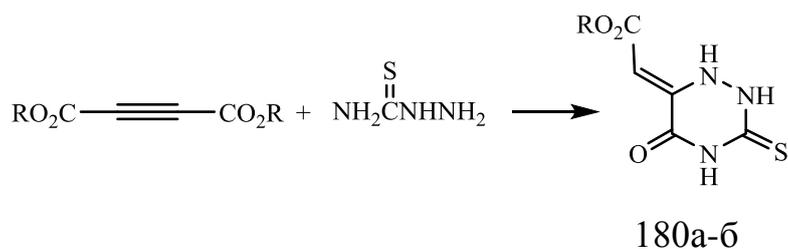
Путем гидролиза пивалоилцианида в щелочной среде до триметилпировиноградной кислоты или же до его амида, не выделяя из реакционной смеси взаимодействуя с ТСК получают 1,2,4-триазин-3(2Н), (4Н) -дионы (6 азаурацила) [227-229].

Путем кватернизации соответствующих оксазолов 1,3-пропансульфоном и последующей рециклизацией последнего выделены [230] 2,5-дигидро-1,2,4-триазино-4-пропансульфонаты.

4-фенил-3-меркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(4Н) -оны (179) получены [231], путём взаимодействия α -кетокислот, которые образовались при щелочном гидролизе замещенных азлактонов, с 4-фенилтиосесикарбазидом в этаноле кислой среде.

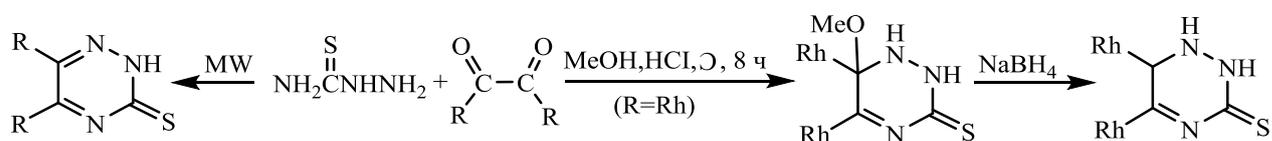


Применение метода микроволнового облучения реагентов в твердой фазе последнее время дало новый импульс изучению известных реакций и получению 1,2,4-триазиновых гетероциклов с хорошими выходами. Например, авторы работ [68, 232]), показали, что как в условиях микроволнового нагревания в отсутствии растворителя в течение 9 минут, так и при кипячении в низших спиртах в течение 30 мин ТСК взаимодействия с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты дает 6-алкоксикарбонилметилен-3-тиоксо-1,2,4-триазинан-5(4Н) -она (180а,б), тогда как в дихлорэтаноле при 0°C из указанных реагентов получают 1,3-тиазолидины (82 а-д) [59]. Причем выход (180а,б) в твердофазном нагревании составили 85-89%, а при кипячении в спирте-76-80%.



R = Me (a), Et (б).

Твердофазный микроволновый синтез 3-тиоксо-1,2,4-триазинов 181a-с из ТСК и α -дикетоннов уже в течение 6-7 мин обеспечивает выход целевого продукта 89-93%.



181: R = Ph (a), Me (б), H (c).

В работе [233] осуществлены новые подходы к синтезу замещенных 1,2,4-триазинов, т.е. исследованы реакции окисления, восстановления, а также гетероциклизации и функционализации, с целью расширения свойств и биологической активности существующих соединений этого класса. При этом установлены, что на реакции алкилирования оказывает влияние электроноакцепторный характер заместителя в положении 4 гетероцикла.

Представлен способ получения 1,2,4-триазин(2H) -она, путем взаимодействия тиосемикарбазида с 4-ацетиламино-2-гидроксииминопропиофенолом с слабо подкисленной уксусной кислотой в водно-метанолном растворе, кипячением которого в щелочной среде в присутствии хлорацетата натрия [234]. Конденсацией тиосемикарбазида с α -дикетонными соединениями или его монооксимом при кипячении в спирте в кислой среде также можно получить подобные триазины [235-237].

Также осуществлен синтез [238-241] замещенные 1,2,4-триазин-5-(2H) -оны, путем взаимодействуя амидразонов с α -кетокетонными кислотами.

Производные указанных триазинов также синтезируются реакцией 5-R-пиримидин-4,6-дионов с солями диазония паразамещенными ароматическими соединениями [242].

Производные изоцианаты взаимодействуют с N¹-ацетил-N²-бензилгидразином образуя промежуточные продукты в ТГФ, циклизацией которых под действием NaN и сульфонилзамещенными соединениями получают 1,2,4-триазин-3-(2H) -оновые аналоги [243].

Взаимодействием 2-метилзамещенного тиосемикарбазида с метилоксоаллилхлоридом в ТГФ с последующей разделением целевого продукта с катионитом-Амберлитом 1R 120(H) в хроматографической колонке получен высоким выходом тиоксизамещенные 1,2,4-триазин-5-(2H) -оны [244].

Реакцией гидразина с 2-изоцианоацетатами или же под действием калиевой соли этилизонитрилацетата на производные диазеридинона можно получить замещенные 1,2,4-триазин-6-(1H) -оны [245].

Взаимодействием эфиров α-аминокислот с нитрилами или кипячением 2-аминоацилгидразина с сложными эфирами в ДМФА получают хиральные 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-(1H) -оны [246-247].

Фенилизоцианат в присутствии триэтиламин в диоксане взаимодействует с фенилгидразоннитрилом ω-бромацетоуксусной кислоты с образованием 1,2,4-триазин-3-имино-5-тионов, а их 3-амино производные конденсацией гидрохлорида амингуанидина с замещенным амидам фенилуксусной кислоты [248-249].

Путем циклизации гидразонов кетомалоновой кислоты с о-фенилиндиамином получают замещенные 6-карбоксиэтил-3-тиоксо-1,2,4-триазины [250]. Другие производные 1,2,4-триазины-6-карбоновые кислоты получают нагреванием в щелочной среде гидразона малеиндиамида [251-253]. Для получения 6-циано производных 1,2,4-триазинов также использованы гидразоноцианацетилкарбаматы [254].

Солянокислый ацетогидразид-гидразон при кипячение в водной среде с продуктом взаимодействия глиоксаля и гидросульфита натрия образуют 4-амино-3-метил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-сульфоокислоты, которую получают подщелачиванием [255]. Гидразингидрат или его производные является базовыми источниками для получения 4,5-дигидро-1,2,4-триазиновым гетероциклом [256-258].

По реакции Дильса-Альдера циклоприсоединением неактивированных 2-аза-1,3-диенов к электронообедненному диенофилу (диизопропилазидикарбоксилат) в бензоле или ТГФ получено 1,2,3,6-тетрагидро-1,2,4-триазины [259].

Изучены реакции 3 и 5-меркапто или метилмеркапто-1,2,4-триазинов с гидразингидратом или его производным, для которых установлен механизм замещения серосодержащих групп на гидразин [260-261, 190].

Путем продолжительного кипячения 6-галоген замещенных 1,2,4-триазинов в спиртовом растворе с тиомочевинной получают промежуточный соль изотиурония, гидролиз которого приводит к производным 6-меркапто-1,2,4-триазинов [262].

Благодаря синтезу [263-264, 190] 4,5-дигидро-4-нитрозо-6-фенил-1,2,4-триазин-3(2Н) -тион-5-онов стал возможен получения труднодоступных 4-азосоединений триазинового ряда.

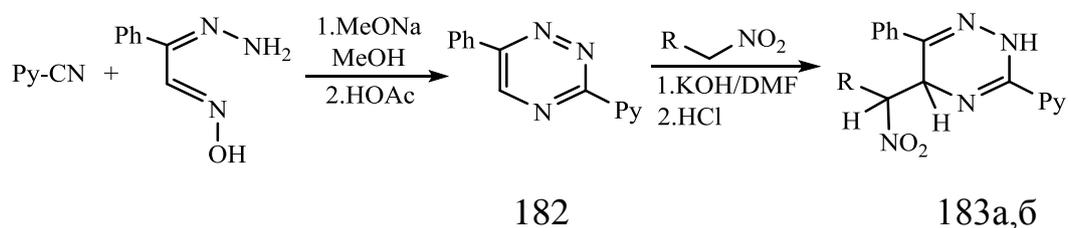
По данным ЯМР ^1H спектроскопии алкилирования 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазин-3(2Н) -тион-5(4Н) -онов по атому азота или серы подтверждается в пользу атома серы до 96 % -ной вероятности [265].

Авторы работ [266-268, 263] предлагают метилирование указанного триазина в водно-метанольном растворе NaOH. А в случае использования 0,4 н. NaOH при комнатной температуре реакция протекает по атому азота в положение $\text{N}_{(1)}$ и $\text{N}_{(2)}$ кольца, а $\text{N}_{(4)}$ -исключается [269].

Установлено, что окисление 6-метил-3-Х-1,2,4-триазин-5(4Н) -онов пероксидом водорода при 40-50°C в среде HCl протекает по метильному

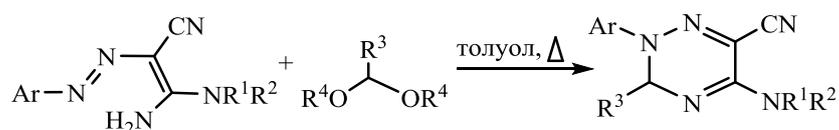
группу в положении 6 гетероцикла и при этом природа заместителя в положении 3 не влияет на выход продукта [270]. Тогда как метилмеркаптогруппа в молекуле 3-метилтио-1,2,4-триазине окисляется KMnO_4 в инертном растворителе в присутствии тетрабутиламмоний бромида [271].

Автором работ [272] разработан новый метод синтеза пиридилтриазинов, путем [4+2] конденсация, что позволяет замещать в 5 и 6 положениях 1,2,4-триазинового цикла. Авторы учитывали тот факт, что 1,2,4-триазины восприимчивы к атаке нуклеофилов, благодаря своей π -дефицитности [210, 202], проведена реакция взаимодействия полученного 1,2,4-триазина (182а, б) с нитрометаном в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии порошкообразного KOH с последующей подкислением. При этом нуклеофил (нитрометан) присоединяется по 5 положению 1,2,4-триазинового цикла с образованием 5-нитрометил-3-(пиридил-4)-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазина (183).



а) Py = 2-пиридил; б) Py = 4-пиридил а) R = H; б) R = C₂H₅

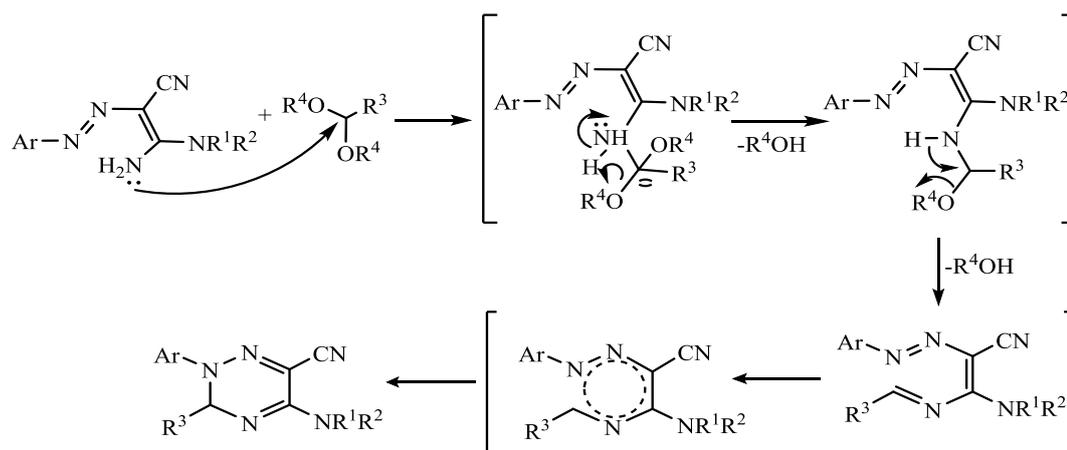
Благодаря наличию активных нуклефильных центров в молекуле гидразонов, автором работ [273] проведена реакция взаимодействия соответствующих гидразоноацетиамидинов с ацетальями, в результате чего получены новые 2,3-дигидро-1,2,4-триазины (184), содержащие различные электронным и пространственным эффектом заместителей.



184а-к

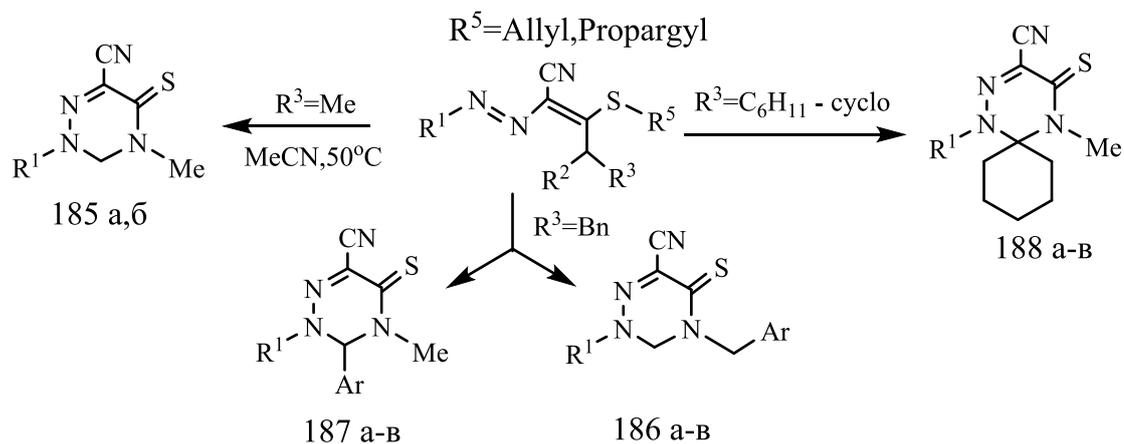
$R^3=Me$, $NR^1R^2=Py$, $Ar=4-MeOC_6H_4$ (**a**), $R^3=Me$, $NR^1R^2=$ morfalyl, $Ar=4-MeOC_6H_4$ (**б**), $R^3=Ph$, $NR^1R^2=NHMe$, $Ar=4-NO_2 C_6H_4$ (**в**), $NR^1R^2=Py$, $Ar=4-MeOC_6H_4$ (**г**), Ph (**д**), $4-ClOC_6H_4$ (**е**), $4-NO_2 C_6H_4$ (**ж**), $NR^1R^2=Py$, $Ar=Ph$ (**з**), $NR^1R^2=Het$, $Ar=4-MeC_6H_4$ (**и**), $4-FC_6H_4$ (**к**),

1,2,4-триазиновый цикл (184) формируется в результате 6- π электроциклизации, образование которого доказано ЯМР 1H спектром, а строение по данным РСА.



184а-к

Этими авторами [273-274] также проведена циклизация 3-аллил (пропаргил)сульфанил-3,3-диметиламиноарилазоакрилонитрилов в 2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазины (185а, б), с хорошим выходом в растворе ацетонитрила. При этом установлено, что циклизация исследуемых соединений, содержащих метильную и бензильную группу у атома азота аминогруппы, контролируется электронным эффектом заместителя в ароматическом фрагменте.



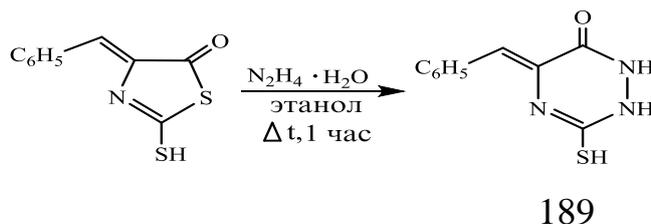
В ходе исследования выяснилось, что трансформация 3-аллил(пропаргил)сульфанил-3,3-диметиламиноарилазоакрилонитрилов, содержащих электроноакцепторных заместители циклизация протекает с участием бензильной группы и приводит к 4-метил-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазинам (186а-в), а в случае с электронодонорными группами в ароматическом цикле в пользу образования (187а-в). Внутримолекулярная циклизация в случае соединения N-метил-N-циклогексил содержащих групп у концевом атома углерода диизобуадиеновой системы, приводит к образованию спиросочлененных 1,2,4-триазинов (188а-в), строение которых подтвержден спектральными данными и данными рентгеноструктурного анализа (РСА).

1.5.3. Способы построения 1,2,4-триазинового цикла, путём расширения пятичленного гетероцикла

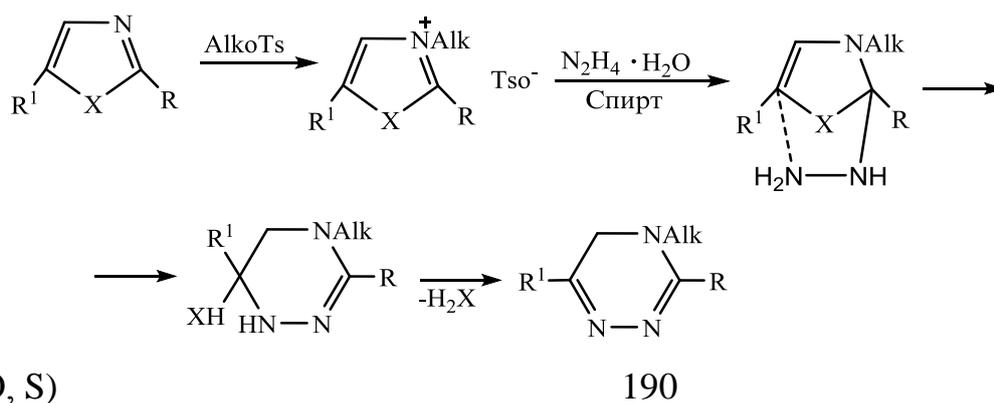
Одним из новых направлений в органической химии получения 1,2,4-триазиновых гетероциклов является расширение тиазолидинового цикла, т.е. реакция рециклизация пятичленного цикла с участием двуцентровых нуклеофильных реагентов: гидразина, гидроксиламина и их монозамещенных производных [86]. Реакция рециклизация протекает с перестройкой гетероциклического скелета, т.е. замена кольцевого гетероатома в сужении или расширении гетероядра или его изомеризации, позволяющей прийти к соединениям труднодоступным другими методами синтеза. Двуцентровым нуклеофилам, содержащими полярные двойные связи ($C=X$, где $X=O, S, NP$) присуща повышенная реакционная способность, так называемым α -эффект или супернуклеофилами [275]. Такая способность может играть важную роль на стадии, определяющей скорость реакции рециклизации и существенно влиять на направлении перестройки. Рециклизация гетероциклического соединения с участием гидразина

протекает не зависимо от полярности растворителя, или же в избытке гидразина в температурных пределах 0-250°.

Примером такого рода рециклизации служит реакция бензилиденмеркаптотиазолидона (189) при кипячении с гидразином в меркаптобензилидентриазинон сопровождающаяся расширением цикла, которые описаны в работе [190].



В реакциях рециклизации одним из важнейших мест занимает способ повышения реакционной способности азотистых гетероциклов, т.е. переводение их в катионное состояние, путём кватернизации кольцевого атома азота, в результате чего сильно возрастает электрофильность углеродных атомов кольца. Это в свою очередь способствует удобному превращению их в триазиновые гетероциклы, даже столь устойчивые пятичленные гетероциклические системы [86]. Примером такого рода механизма служить квази-1,2-присоединение гидразина к тиазольному кольцу (см. схема). В этом случае после первичной атаки гидразином азилиевого катиона, β-атом азота очень быстро взаимодействует с другим электрофильным центром, вслед за тем разрывается мостиковая связь C-X, которые приводит к внутримолекулярному отщеплению молекулы H₂O или H₂S с последующим формированием 1,2,4-триазинового кольца (190).



В заключении можно сказать, что рассмотренные литературные обзоры касаются только химии неконденсированных 1,2,4-триазинов и их различных производных, которые показывают многообразие химических превращений, претерпеваемых соединениями этого класса.

В зависимости от типа функциональных групп (алкил-, галоген-, amino-, оксо- и тиооксогруппами) меняется степень ароматичности триазинового кольца и его устойчивость к действию различных реагентов.

Следует отметить, что плохая растворимость этого класса соединений создает проблемы при их очистке и установлении строения синтезированных соединений, а также затрудняет изучение химии 1,2,4-триазинов.

Сведения о электрофильном замещении водорода и биологическая активность 1,2,4-триазинов не достаточно изучена, тем более это относится к проблеме взаимосвязи строения и активности в рассматриваемом ряду (за исключение 4-замещенных 1,2,4-триазинов).

Увеличение доступности производных 1,2,4-триазина также может привести к более широкому внедрению лекарственных веществ на их основе.

1.5.4. Применение

Функциональнозамещенные 1,2,4-триазины проявляет гербицидную и фунгицидную активность против различных видов злаков сельскохозяйственных культур. Например, триазинсульфонамиды и другие замещенные производные активно уничтожают сорняки после всходов, а также обладают рост регулирующим действием [276-281], тогда как кетопроизводные 1,2,4-триазины, гербицидную и фунгицидную активности против различных видов фузариозных заболеваний растений [282-283]. Среди производных 1,2,4-триазинов найдены также оригинальные соединения, обладающие инсектицидными и фунгицидными свойствами [284-289].

При алкилировании по атому серы (с введением остатка 7-АЦК) 1,2,5,6-Тетрагидро-2-метил-5,6-диоксо-3-меркапто-1,2,4-триазина появляется высокая фармацевтическая активность, например, Цефтриаксон обладает антибактериальным действием широкого спектра. Тогда как, 2,4-дизамещенные-1,2,4-триазин-3,5-дионы и 2,3-3,4 замещенные триазины обладают высокой антикокцидальной и противогрибковой активностью [290-291]. Среди 6-фенил и 3,5-диаминозамещенных представители триазина: Ламотригин: 6-(2,3-дихлор-фенил) -1,2,4-триазин-3,5-диамин также используются в качестве антиконвульсионного препарата при лечении болезни эпилепсии [292].

Замещенные триазинкарбоновые кислоты предложены для лечения гипертонической болезни и заболеваний центральной нервной системы [293].

Анализ литературных источников показывает, что азот и серасодержащие пяти- и шестичленные гетероциклы являются удобными и перспективными соединениями для изучения важнейших динамических процессов в органическом синтезе. Прежде всего, внутримолекулярные взаимодействия (нуклеофильные и электрофильные замещения, присоединение, циклоконденсация) и водородные связи, миграция протонов, элиминирование, а также таутомерных форм превращения, в том числе расширения цикла.

В связи с этим нами предпринято исследование реакционных способностей ацетиленовых спиртов и их производных с электрофильными и бинуклеофильными реагентами, пути построения пяти- и шестичленных гетероциклических соединений, с целью выяснения закономерности протекания вышеперечисленных процессов, что в целом предполагалось к развитию концепции органического синтеза.

ГЛАВА 2. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ АЦЕТИЛЕНОВЫХ СПИРТОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ (Обсуждение результатов)

Как было показано [78], ацетиленовые спирты и их производные при взаимодействии с CS_2 образуют пятичленные тиазолидинтиононовые гетероциклы. В более ранних работах данные реакции были проведены за счёт электрофильного реагента: фенилизотиоцианата [1].

В лаборатории органического синтеза Института химии им. В.И. Никитина получены аналогичные соединения на основе ацетиленовых аминокликолей и исследованы их характеры внутримолекулярных взаимодействий за счёт атома S цикла и OH -группы гликолевого фрагмента [80-81].

В данном и последующих разделах представлены результаты по синтезу новых гетероциклов на основе производных ацетиленовых спиртов, в частности, хлор-, бром-, этокси- и нитроксиэфиров и аминонитрилов более сложными реагентами: ТСК, ТКГ и гидразиновой солью дитиокарбаминовой кислоты ДТКК.

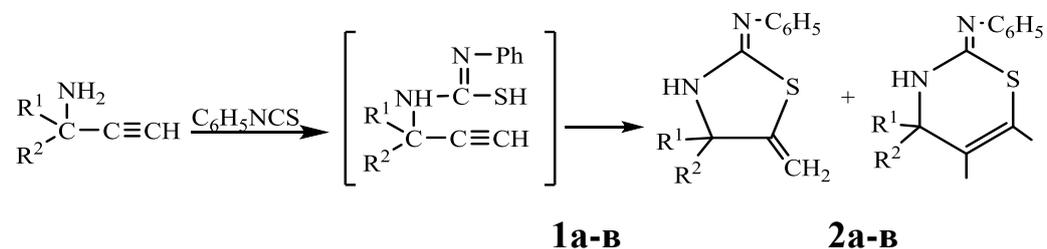
Также представлены результаты изучения таутомерных равновесий пятичленных гетероциклов, нуклеофильности эндоциклического атома азота, а также квантовохимических расчётов по конформационным особенностям.

2.1. Взаимодействие ацетиленовых аминов с фенилизотиоцианатом и исследование структурных особенностей продуктов реакции

Впервые реакция ацетиленовых аминов с фенилизотиоцианатом описана авторами работ [46], однако, здесь не учитывалась возможность образования побочных продуктов.

В данном разделе исследованы реакции образования гетероциклов с фенильным заместителем у экзоциклического атома азота. Оказалось, что в

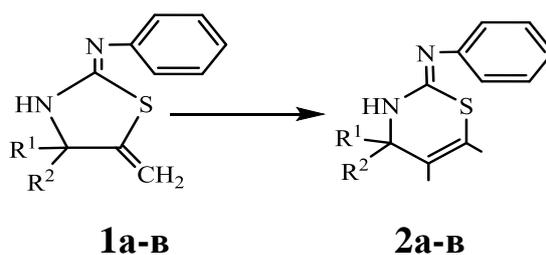
данном случае реакция протекает с образованием преимущественно пятичленных гетероциклов **1а-в** и минорных количеств их шестичленных тиазиновых изомеров **2а-в**, в соответствии со схемой.



где $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$ (**1-2a**); $\text{R}^1=\text{CH}_3$ $\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$ (**1-2б**); $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$ (**1-2в**).

Ход реакции контролировался тонкослойной хроматографией (ТСХ) и ИК спектроскопией по исчезновению тройной связи.

В принципе взаимодействие фенилизотиоцианата с ацетиленовыми аминами контролируется направлением атаки тиольной группы промежуточно образующейся этилтиомочевин на ацетиленовые С(1) и С(2) атомы углерода тройной связи. В случае С(2) следует ожидать образование пятичленных 2-фенилиминотиазолидиновых гетероциклов **1а-в**, а в случае С(1) - шестичленных тиазиновых изомеров **2а-в**. Соотношение продуктов циклизации и вероятность их образования отражено в спектрах ПМР. В области сигналов протонов метиленовой связи обнаружены два типа сигналов, соответствующих геминальным и вицинальным протонам двойной связи. Сигналы с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) $J=10$ Гц отнесены к вицинальным протонам шестичленных тиазиновых изомеров **2а-в**, а сигналы с (КССВ) $J=2.0$ Гц отнесены к геминальным протонам пятичленных тиазолидиновых гетероциклов **1а-в**.



По соотношению интегральной интенсивности протонов этиленовых групп определены соотношения продуктов реакции, которые составляют 95:5 процентов **1а-в:2а-в**, соответственно, в работах [4, 7-8, 46] эти данные отсутствуют (рис. 1).

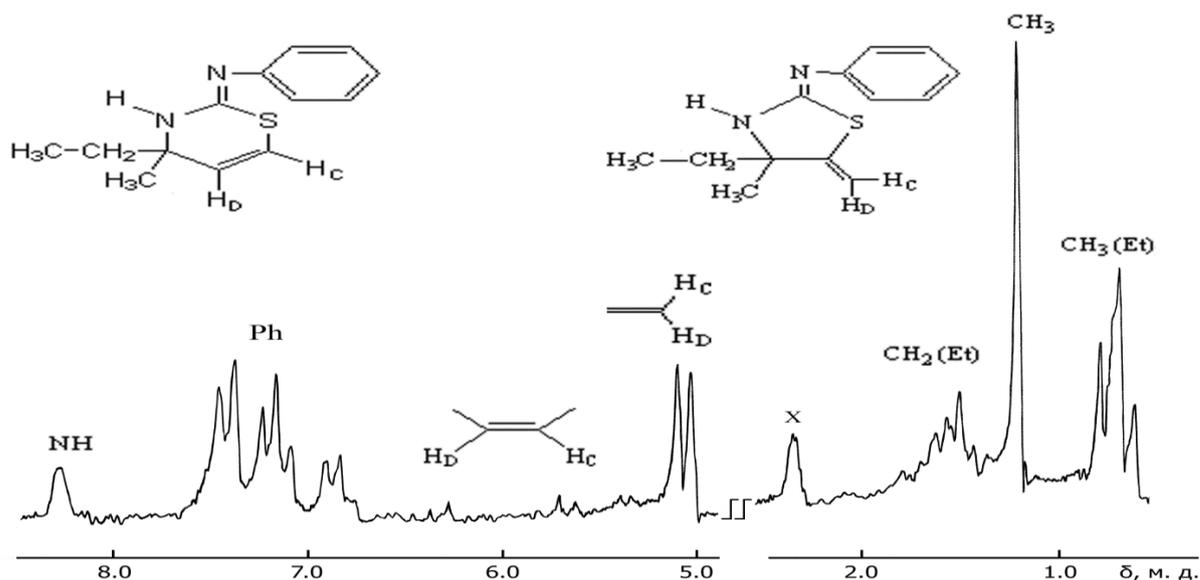
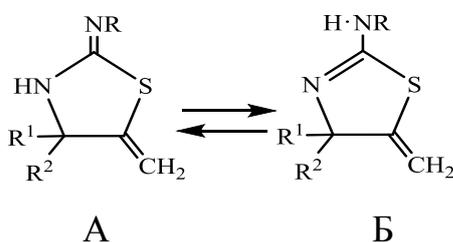
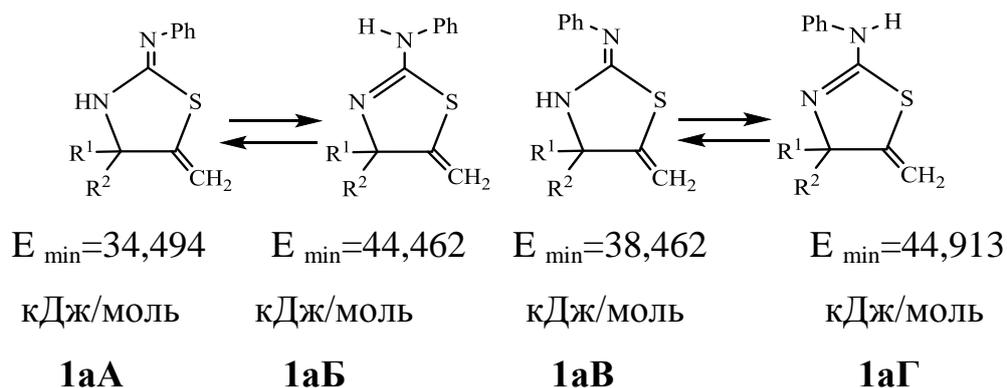


Рис. 1. ПМР ^1H спектр (100 МГц) 2-Фенилимино-4-метил-4-этил -5-метилтиазолидина (**16**) с минорным количеством шестичленного изомера **26** в растворе ДМСО- d_6 .

Для пятичленных структур типа тиазолидиновых гетероциклов возможно amino-иминное таутомерное равновесие, связанное с миграцией протона у эндоциклического атома азота. Как указано в работах [6-8, 12], данное равновесие зависит от заместителя у экзоциклического атома азота. В случае фенильного радикала с электроноакцепторными заместителями гетероцикла, представленные в виде структурной формулы типа (А) находятся преимущественно в виде 2-R-фенилиминотиазолидина, тогда как алкильные заместители у экзоциклического атома азота смещают равновесие в сторону таутомера (Б).



В качестве модельной структуры для изучения данного равновесия взят 2-фенилиминотиазолидиновый гетероцикл, для которого проведен квантовохимический расчёт минимума энергии по программе «Gaussian» [294-296]. Ниже представлен расчёт минимума энергии для структур: **1aA**, **1aБ**, **1aB** и **1aГ**, различающиеся различной ориентацией фенильного кольца относительно гетероцикла.



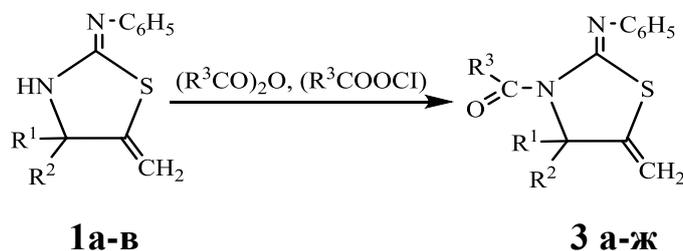
По данным квантовохимических расчётов установлено, что преимущественной в данном случае является 2-фенилиминотиазолидиновая форма **1aA**, а ориентация фенильного кольца **1aB** не оказывает существенного влияния на минимум энергии.

2. 2. Исследование нуклеофильной реакционной способности 1,3-тиазолидинов

2.2.1. Взаимодействие 2-фенилимино-4,4-диалкил-5-метилтиазолидина с ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот

В связи с неожиданно появившимися новыми данными о тиазолин-тиазиновой изомеризации встают в качестве первоочередных задач вопросы о путях стабилизации пятичленного гетероцикла, за счёт введения к азоту цикла группе сильным отрицательным индуктивным эффектом. Обнаруженные по спектрам ПМР тиазиновые изомеры **2a-в** выделены в чистом виде, путём разделения на колонке снабженной силикогелем.

Преобладание структуры типа **1а-в** подтверждается реакцией ацилирования. По данным спектров ПМР более реакционноспособным является атом азота цикла, со схемой:



где $R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$ (**3а**); $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**3б**); $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**3в**); $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-o-COOH}$ (**3г**); $R^1 = R^3 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**3д**); $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**3е**); $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-o-COOH}$ (**3ж**);

Данные о выходах, температуре плавления, элементном анализе, ИК- и ПМР-спектров соединений **3а-ж** подробно описаны в разделе 5 экспериментальной части.

Учитывая amino-иминное таутомерное равновесие, можно в принципе предполагать возможное течение реакции и по атому азота во втором положении цикла. Однако, данные спектров ПМР исключают такой вариант и свидетельствуют о большой реакционной способности атома азота в третьем положении.

Рассмотрим два варианта возможных структур с наличием ацильной группы в третьем и во втором положении цикла, с ориентированной магнитноанизотропной карбонильной группой в сторону алкильных групп цикла.



При этом относительно незамещённые гетероциклы **1а-в** алкильной группы в случае **3А** должны испытывать заметное изменение химических сдвигов. А в случае **3Б** вследствие удалённости карбонильной группы такое влияние незначительно.

Наблюдаемые в спектрах ПМР изменения химических сдвигов (δ) за исключением соединений **3г** с остатком фталевой кислоты находятся в пределах 0,10-0,24 м. д. (рис. 2).

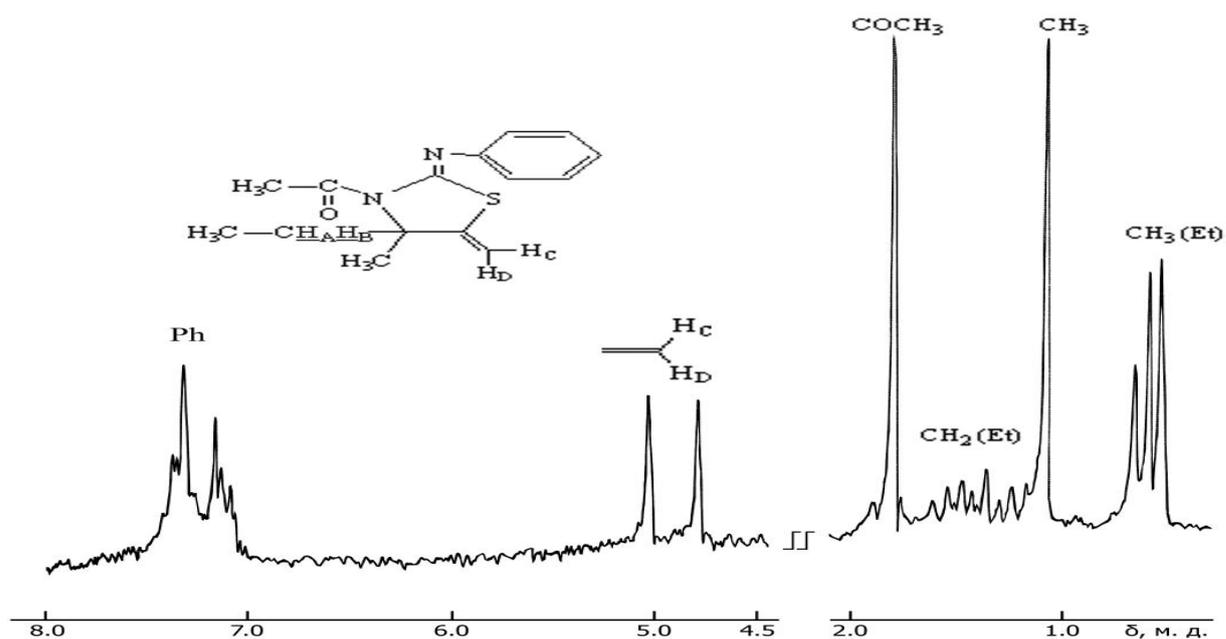
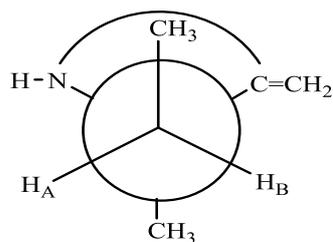


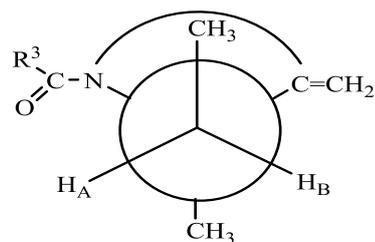
Рис. 2. ПМР ¹Н спектр (100 МГц) 1-(4-этил-4-метил-5-метилден-2-(фенилимино)тиазолидин-3-ил) этан-1-он (**3д**) в растворе ССl₄.

Для соединений **3д-е** при введении карбонильной группы наблюдается геминальная неэквивалентность метиленовых протонов этильной группы CH₃-CH_A-CH_B.

В исходном тиазолидине **1б** указанные протоны эквивалентны, следовательно, эффект асимметрии хирального С(4)-углеродного центра в данном случае не оказывает существенного влияния на магнитное окружение метиленовых протонов. Такое состояние можно представить в Ньюменовской проекции заторможенной конформации-А, Б.



(16) А



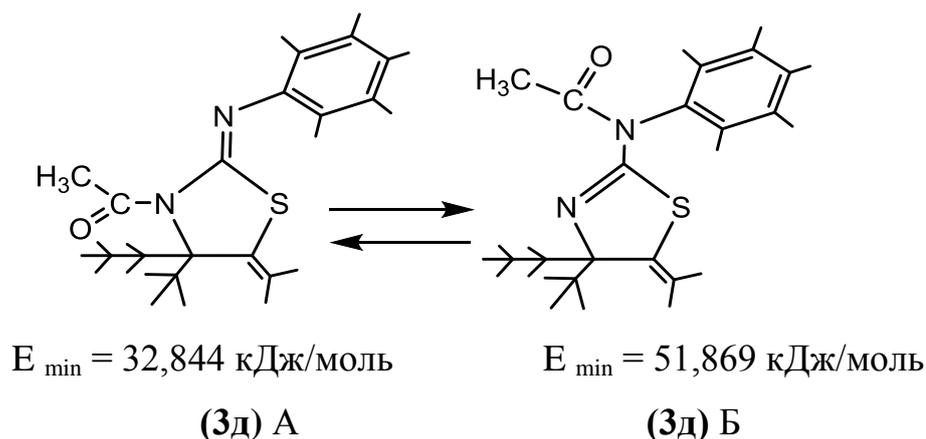
(3д-е) Б

Введение карбонильной группы, обладающей магнитной анизотропией, оказывает влияние на сближенный с ней протон (H_A), что и становится причиной гименальной неэквивалентности метиленовых протонов, как было отмечено ранее на примере амидо- и сульфамидокетонов в условиях ограничения конформационной свободы при образовании внутримолекулярной водородной связи [298-300].

Таким образом, данные по химическим сдвигам алкильных групп соединений **3а-г** и неэквивалентности метиленовых протонов этильных групп соединений **3д-е** свидетельствуют о том, что эндоциклический атом азота по сравнению с экзоциклическим является более реакционноспособным.

В ИК -спектрах для соединений **3а-ж** наблюдается появление новых полос поглощения при $1710-1700\text{ см}^{-1}$, характерных для валентных колебаний карбонильной группы, которые отсутствуют в ИК спектрах исходных соединений **1а-в**. Следует отметить, что полосы поглощения при $870-860\text{ см}^{-1}$ и $1670-1610\text{ см}^{-1}$, соответствующие $=\text{CH}_2$ и $\text{C}=\text{N}$ связям, у всех полученных N (3) амидотиазолидинов **3а-ж** сохраняются.

Компьютерный расчёт по программе «Gaussian» минимума энергии соединений (3д) А показал, что при наличии карбонильной группы у атома азота в положении 3 гетероцикла значительно ниже по сравнению с минимумом энергии (3д) Б изомера с карбонильной группой у экзоциклического атома азота:



Эти данные свидетельствуют, что введение карбонильной группы к атому азота в третьем положении приводит в целом к стабилизации пятичленного цикла.

Строение полученных N(3) -амидотиазолидинов **1а-ж** доказано методом ЯМР ^1H .

В спектре ПМР протоны ацетильных фрагментов, несущие алкильные радикалы проявляется в области от 0.7 до 2.0 м. д., в случае Ph, Bn, Tz радикалов обнаружены в области от 5.0 до 8.0 м. д. Протоны экзоциклической метиленовой группы проявляются при 4.80-5.00 м. д., а протоны ароматического кольца при 7.0-7.5 м. д.

Полученные данные по синтезу амидов тиазолидинов свидетельствуют о довольно высокой нуклеофильности эндоциклического атома азота, что обуславливает высокий выход конечных продуктов.

2.2.2. Реакция 2-фенилимино-4-метил-4-этил-5-метилтиазолидина с толуольсульфохлоридом

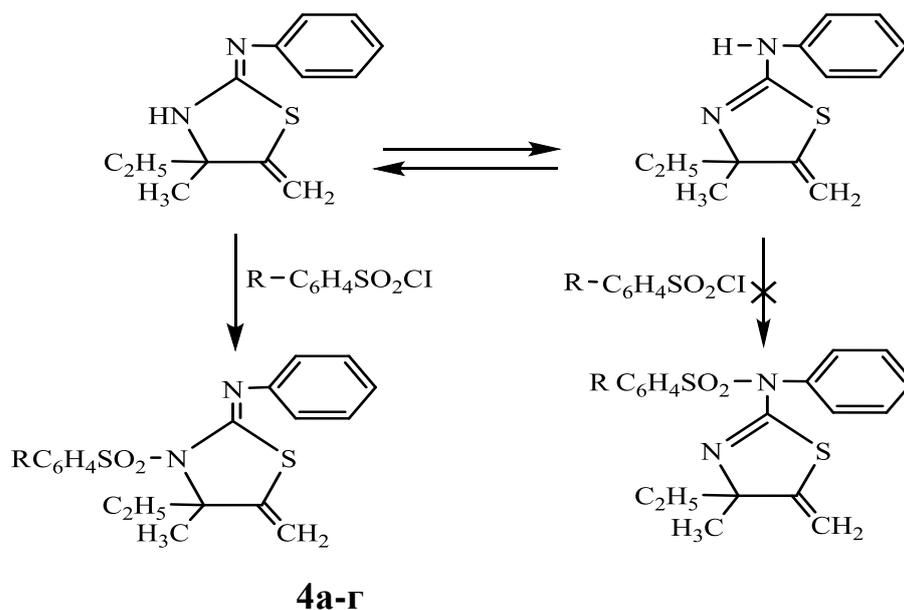
Сульфамиды в ряду лекарственных средств занимает важное место.

В связи с обнаружением высокой нуклеофильности эндоциклического атома азота тиазолидинов **1а-в**, показанное в предыдущем разделе [294-296] появляется возможность синтеза сульфамидных производных гетероциклов 2-фенилиминотиазолидинового ряда.

Со стереохимической точки зрения сульфамидопроизводные тиазолидины по сравнению с амидами этого ряда имеют более разветвленное строение и связи с этим следует ожидать определенные трудности в проведении синтеза и доказательство структуры полученных веществ требует определённых усилий.

В данном разделе приведены данные [297, 301], касающиеся синтеза сульфамидных производных и отнесение их конфигурации на основе ЯМР спектра.

Реакция исходного тиазолидина **16** с сульфохлоридами ароматических сульфокислот протекает при эквимолекулярном соотношении реагентов 1:1 при температуре 40-60⁰С в течение 3-4 часов. В качестве акцептора хлороводорода использовали пиридин, возможную реакцию можно представить схемой:



где, R=-H (**4а**), -n-CH₃ (**4б**), -n-Br (**4в**), -n-CH₃CONH (**4г**).

Выход по конечному продукту составляет 48-60%. Строение полученных N(3) -сульфамидотиазолидинов доказано с помощью методов ЯМР ¹H и ИК спектроскопией, а состав, элементным анализом. (Рис. 4-5).

В ИК -спектрах соединений **4а-г** появляются полосы поглощения при 1360-1180 см⁻¹, соответствующие колебаниям сульфогруппы, а полосы поглощения, отвечающие NH группе, не обнаружены.

Для соединений **4а-г** наблюдаются полосы поглощения при 1670-1640 см^{-1} , характерные для экзоциклической N=C связи, а полосы поглощения при 1575-1560 см^{-1} , характерные для эндоциклической N=C связи, которая присутствует в исходном соединении, не обнаружено.

Поэтому можно считать, на основе ИК спектров, что реакция образования сульфамидных производных тиазолидинов протекает за счёт взаимодействия эндоциклического атома азота, как в случае ацилирования [294-298].

Данные о направлении сульфогруппы к атому азота в положении 3 цикла получены также на основе спектров ПМР (рис. 3).

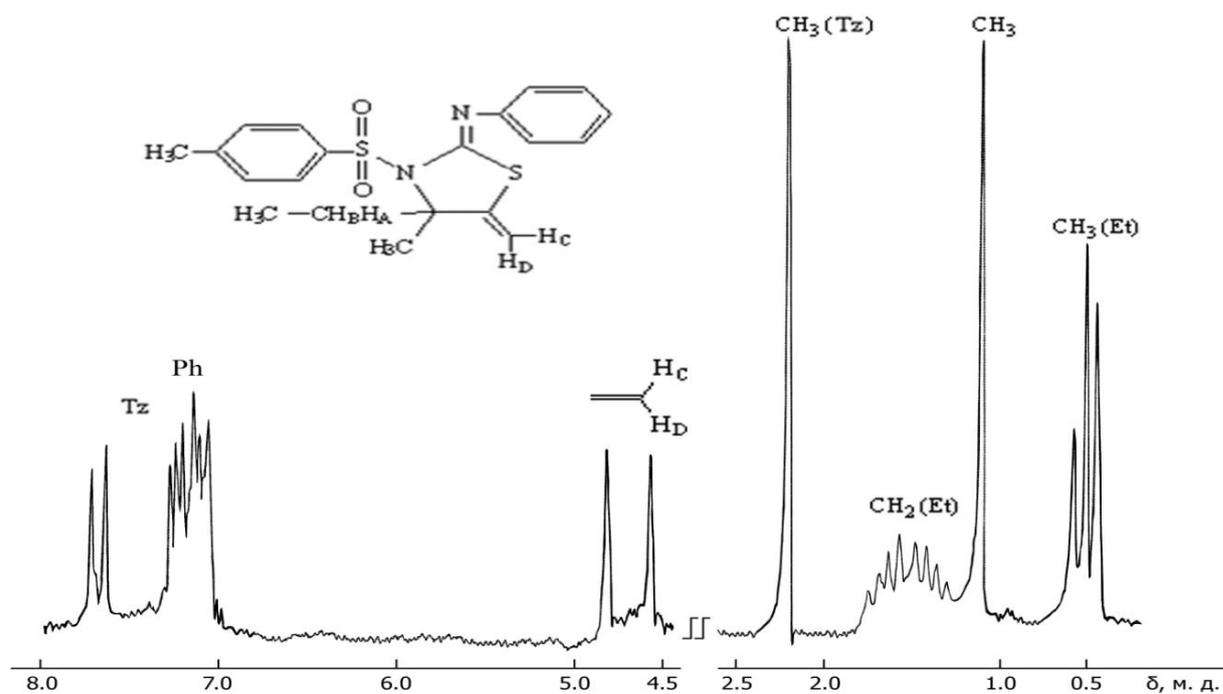
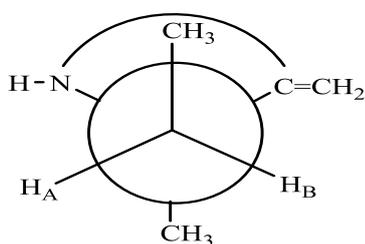
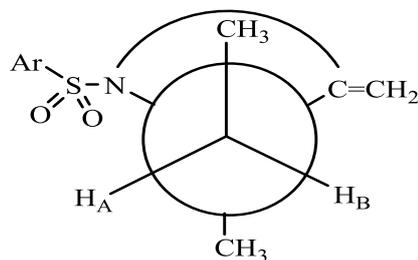


Рис. 3. ПМР ^1H спектр (100 МГц) -4-этил-4-метил-5-метилен-N-фенил-3-тозилтиазолидин-2-имин (**46**) в растворе CCl_4 .

Для соединений **4а-г** в спектре ПМР в области метиленовых протонов этильной группы, вместо наблюдаемого в исходном соединении **16** квартета, отмечено появление мультиплетного сигнала неэквивалентных протонов $\text{CH}_3\text{-CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ -. Такая ситуация может возникнуть в результате взаимодействия сближенной с ними магнитноанизатропной SO_2 на один из

метиленовых протонов, как это указано в Ньюменовских проекциях исходного тиазолидина (**16А**) и его сульфамида (**4аБ**).

**16А****4аБ**

В случае (**16 А**) асимметрия магнитного окружения протонов H_A и H_B недостаточна для проявления их неэквивалентности. В случае (**4а Б**) влияния магнитной анизотропии SO_2 оказывает решающее значение для проявления неэквивалентности протонов H_A и H_B , как и в случае, ранее наблюдавшемся для N(3)-амидотиазолидинов (**3а-ж**).

Для полученных N (3) -сульфамидотиазолидинов **4а-г** в ПМР спектре протоны экзоциклической метиленовой группы и N(2) -фенильного радикала сохраняются в соответствующих областях, как у исходного тиазолидина **16**. Протоны паразамещенной арилсульфамидогруппы проявляется при 7.6-8.0 м. д. в области сигналов протонов ароматического кольца.

Таким образом, данные ИК- и ПМР спектров свидетельствуют, что, как и в случае амидов (**3а-ж**) нуклеофильность эндоциклического атома азота оказывается достаточной для взаимодействия с сульфохлоридами.

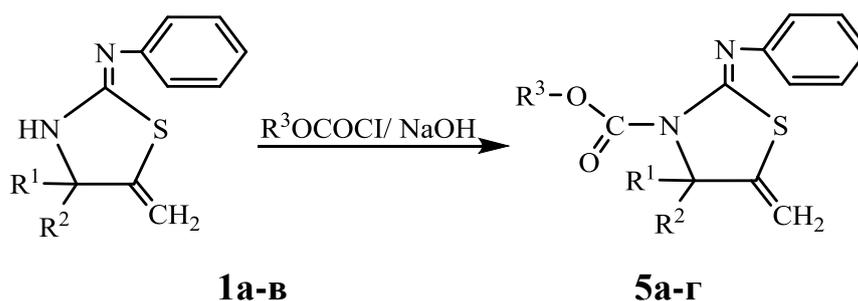
2.2.3. Взаимодействие 2-фенилимино-4,4-диалкил-5-метилентиазолидина с эфирами хлоругольных кислот

Ранее лабораторией органического синтеза проведен цикл исследований по синтезу карбаматов ацетиленового, фенилацетиленового ряда, а также карбаматы ацетиленовых глициринов и для них выявлены следующие типы биологической активности: снотворная, противосудорожная и противоэпилептическая [**303-304**].

Наиболее эффективным оказался препарат карбатин, рекомендованный фармкомитетом СССР в качестве лекарственного средства. Карбатин-представляет собой карбамоильный эфир диметилэтинилкарбинола, эффективность его подтверждена патентами [303-304].

Учитывая эти данные [18, 72-83, 303-304], целесообразно было рассмотреть вопрос о синтезе карбамоильных производных 2-фенилиминотиазолидинового ряда **1а-в** [302], которые в принципе являются циклическими продуктами ацетиленовых производных.

Поставленная в настоящей работе цель изучения продуктов взаимодействия тиазолидиновых гетероциклов типа **1а-в** с эфирами хлоругольной кислоты даёт возможность накопления экспериментального материала для теоритических обобщений, возможную реакцию можно представить со схемой:



где $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**5а**); $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**5б**); $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**5в**); $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$ (**5г**);

Выход продуктов взаимодействия составляет 65-80%. Строение доказано ИК и ПМР спектрами, а состав -элементным анализом.

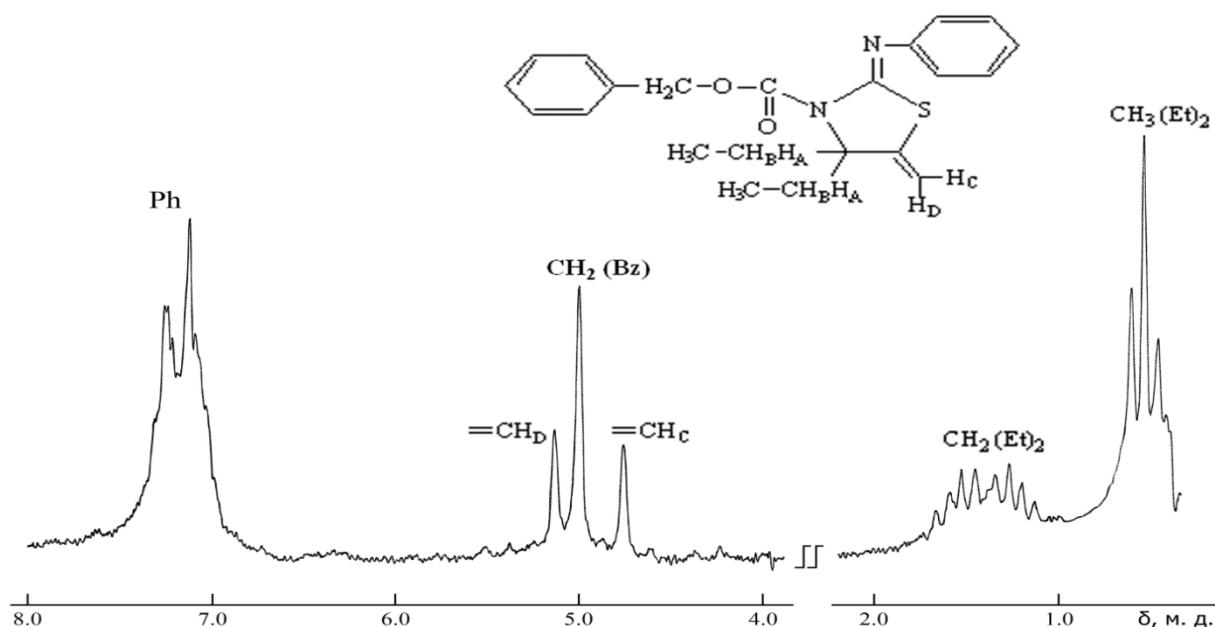


Рис. 4. ПМР ^1H спектр (100 МГц) Бензил-4,4-диэтил-5-метил-2-(фенилимино) тиазолидин-3-карбоксилат (**5в**) в растворе CCl_4 .

Так, при введении карбобензоксильной и карбометоксильной группы в молекулу гетероцикла в спектре ПМР соединений **5а-г** наблюдается геминальная неэквивалентность метиленовых протонов этильной групп (**рис. 4**).

Такое состояние не является следствием асимметрической индукции, так как в случае соединения (**5в**) углерод в положении 4 гетероцикла имеет в качестве заместителей две этильные группы и не может быть асимметрическим, однако метиленовые протоны в этом случае магнитнонеэквивалентны.

Наиболее вероятным объяснением наблюдаемой неэквивалентности протонов $\text{CH}_3\text{-CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ - группы следует считать близость магнитноанизотропной карбонильной группы, ориентированной в сторону алкильных заместителей С (4) -углеродного центра.

В ИК спектрах наблюдается появление интенсивных полос поглощения при 1750-1740 и 1630-1610 см^{-1} , первые из которых отнесены к валентным колебаниям, карбаматной C=O группы, а полосы поглощения при 1630 и

1610 cm^{-1} отнесены к колебаниям экзоциклической $=\text{CH}_2$ и $\text{C}=\text{N}$ двойной связи.

Таким образом, исходя из данных исследований, проведенных в разделах 2.2.1-2.2.3 можно констатировать, что взаимодействие тиазолидинов **1a-в** с анигидами, хлоранигидами, толуолсульфохлоридами и эфирами хлормуравьиной кислоты протекает без особых затруднений. Это в свою очередь свидетельствует о высокой нуклеофильности эндоциклического атом азота.

2.3. Функционализации экзоциклических групп

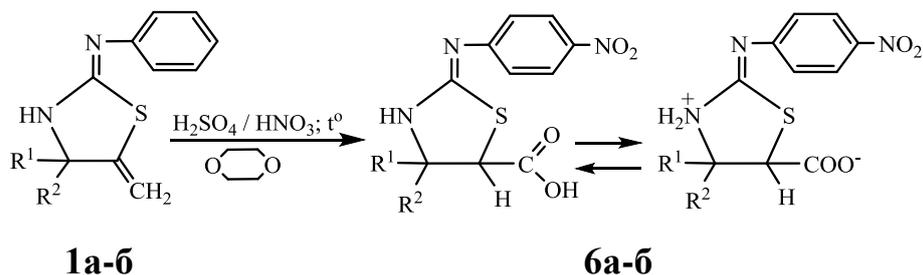
2-фенилимино-тиазолидиновых и тиазолидин-2-тионовых гетероциклов

2.3.1. Особенности реакции нитрования 2-фенилимино-4,4-диалкил-5-метилентиазолидина

Синтезированные 2-фенилимино-4,4-диалкил-5-метилентиазолидины, благодаря, наличию экзоциклической метиленовой связи имеют потенциальные возможности получения на их основе, новых функциональнозамещенных соединений в пятом положения гетероцикла, а также учитывая способность фенильного кольца к замещению электрофильными агентами, получить ряд интересных в фармакологическом плане - БАВ. Наличие в пятом положении экзоциклической метиленовой связи, даёт возможность путём окисления перевести в окси- и карбокси группы. Из широкого набора возможных реакций [305-308], нами исходя из доступных реагентов проведены следующие типы химических превращений: нитрование фенильного кольца; окисление метиленовой части молекулы тиазолидинов **1a-б** нитрирующей смесью.

Реакция проведена в диоксановом растворе при комнатной температуре в соотношении исследуемых тиазолидинов **1a-б** и нитрующей смеси (1:2).

Возможную схему реакции нитрования можно представить следующим образом:



где $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, (**6a**), $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, (**6b**).

Выход по конечному продукту составляет 78-90%. Строение нитропродуктов **6a-b** доказано ИК и ПМР спектрами, состав -элементным анализом.

Известно, что в молекуле исследуемых тиазолидинов **1a-b** имеется ряд реакционных центров: эндоциклический атом азота, метиленовая связь и ароматическая часть.

По данным спектра ПМР установлено, что нитрование в избытке нитрирующего агента электрофильная реакция протекает в ароматической части. Параллельно протекает окисление метиленовой части молекулы с образованием карбоксильной группы, аналогично [309]. Подобный случай наблюдалось в работе [14], при взаимодействии 2-иминотиазолидин-4-тиона с реактивом Гриньяра, одновременно замещением и присоединением по экзоциклической части молекулы.

Эти выводы следуют из анализа ИК и ПМР спектров. Так, в спектре ПМР продуктов нитрования наблюдаются два дублета с КССВ $J = 10$ Гц и химическими сдвигами 7.7-8.3 м. д., которые можно отнести к двум группам неэквивалентных ароматических протонов, что соответствует вхождению нитрогруппы в п-положение фенильного кольца. Доказательством окисления метиленовой части тиазолидинов **1a-b**, служит появление сигнала при 11.5 м. д., что соответствует образованию COOH группы, которого нами отнесены к протону карбоксильной группы.

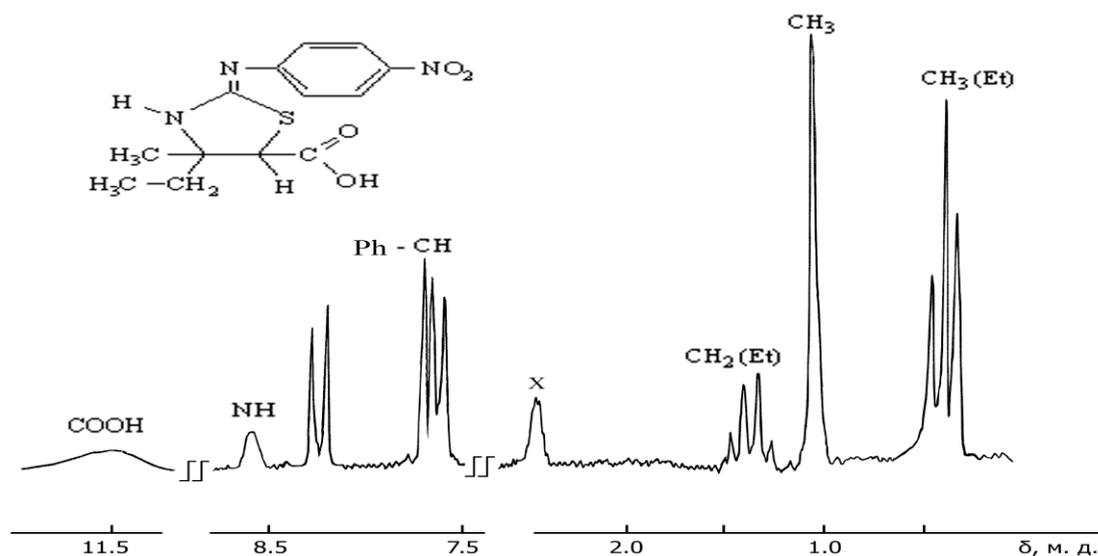


Рис. 5. ПМР ^1H спектр-4-этил-4-метил-2-((4-нитрофенил) имино) тиазолидин-5-карбоновая кислота (**66**) в растворе ДМСО- D_6 .

Помимо этого, обнаружен также сигнал при 7.8 м. д., который можно отнести к протону $-\text{CH}$ в положении 5 гетероцикла. При этом в ПМР спектре соединений **6a-6** не обнаружены сигналы геминальных протонов при 4.80-5.00 м. д., для экзоциклической $=\text{CH}_2$ группы, отнесенного исходных тиазолидинов 1a-б (**рис. 5**).

В ИК спектре наблюдаются полосы поглощения при 1700 и 1550 cm^{-1} соответствующие $\text{C}=\text{O}$ и NO_2 группам, соответственно, и широкая полоса при 2980-3380 cm^{-1} обусловленная четвертичным атомом азота. Поэтому мы приписываем возможность кватернизации за счёт внутреннего солеобразования, как в случае аминокислот. Соотношение кислоты и внутренней соли определённое по ИК спектрам находится в пределах 1:3 [310].

Таким образом, установлено, что нитрование в избыточном количестве нитрующей смеси в одну препаративную стадию реакции протекает в ароматической части гетероцикла, а именно, в пара- положении фенильного кольца с параллельным окислением экзоциклической метиленовой связи, до

карбокисильной группы, в результате чего получены N(2)- и C(5) - функционализированные представители тиазолидинового гетероцикла.

2.3.2. Тион-тиольная таутомерия и синтез бром- и аминопроизводные 4,4-диалкил-5-метилентиазолидин-2-тиона

В настоящем разделе приведены данные, касающиеся динамических процессов, связанные с миграцией протона в 4,4-диалкил-5-метилентиазолидин-2-тионовых гетероциклах (**1г-е**).

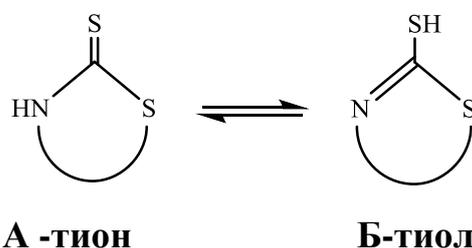
На молекулярном уровне большинство органических реакций инициируются лабильной группой в связи с чем, изучение особенностей протекания протонного обмена применительно к конкретной структурной модели имеет важное практическое значение.

Синтез необходимых гетероциклических соединений удобных для изучения равновесных процессов, связанных с миграцией протона осуществлен путем взаимодействия ацетиленовых аминов с сероуглеродом [**78, 311-314**].

Как показали исследования [**78**], взаимодействие ацетиленовых аминов с сероуглеродом приводит к образованию тиазолидинтионов с атомами азота и серы в цикле, причем экзоциклический атом серы, находящийся вне цикла обладает способностью принимать участие в таутомерных превращениях [**313**].

Установлено, что УФ спектроскопия является эффективным способом наблюдения за состоянием тион-тиольных равновесий в ряду 4,4-диалкил-5-метилентиазолидин-2-тионов (**1г-е**) и его производных. Исходя из этого, целью данной работы явилась идентификация и исследование отдельных таутомерных форм этого класса соединений и его производных в различных условиях, по данным УФ спектров.

Ниже представлена схема возможных таутомерных превращений для тиазолидинтионов, исследованных в настоящей работе.



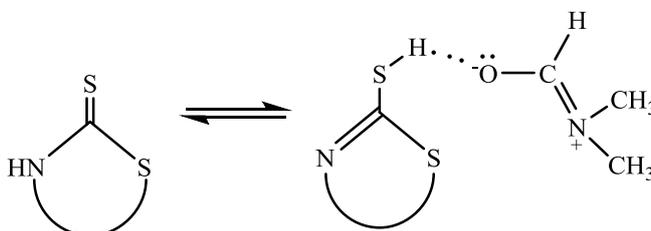
В литературе [35] имеются сведения о различии и реакционной способности, биологической активности и других характеристик таутомеров, однако, априори трудно предсказать их реакционную способность, в связи с чем, изучение различных свойств таутомеров является необходимым этапом исследования данного класса гетероциклических соединений.

N-фенилзамещенные тиазолидины, описанные в разделе 2.2.1-2.2.3 имеют близкое к исследованным в настоящем разделе соединениям строение и характерным является высокая нуклеофильная способность эндоциклического атома азота. Полученные результаты в разделе 2.2.1-2.2.3 свидетельствуют, что тиазолидины этого ряда являются конформационно стабильными, вследствие отсутствия подвижного атома водорода. Их спектральные данные, установленные в результате ИК- и ПМР спектроскопических исследований, могут быть использованы для идентификации отдельных таутомерных форм в 4,4-диалкил-5-метилентиазолидин-2-тионах, исследованных в настоящем разделе.

Как показали УФ спектральные исследования 4,4-диалкил-5-метилентиазолидин-2-тионов (**1г-е**) и их производные (**7-8а-в**), каждая из таутомерных форм имеет свой максимум поглощения и в большинстве случаев дистанцирование между этими максимумами находится в пределах 40-50 нм (**табл. 1**).

При переходе к раствору в диметилформамиде (ДМФА) максимумы поглощения наблюдаются при 240 и 280 нм. Очевидно, что в данном случае

основной механизм наблюдаемых спектральных изменений связан с возможным взаимодействием между тиольным таутомером и ДМФА по типу водородных связей, как это представлено ниже.



Некоторое влияние на положение максимумов имеет характер растворителя. Так, в растворе пропилового спирта поглощение тиольной формы **Б** проявляется при 230 нм, а тионной формы **А** при 280 нм, причем данные сигналы имеют различную интенсивность, что в свою очередь позволяет провести оценку содержания в смеси каждой из таутомерных форм (табл. 1 и рис. 6).

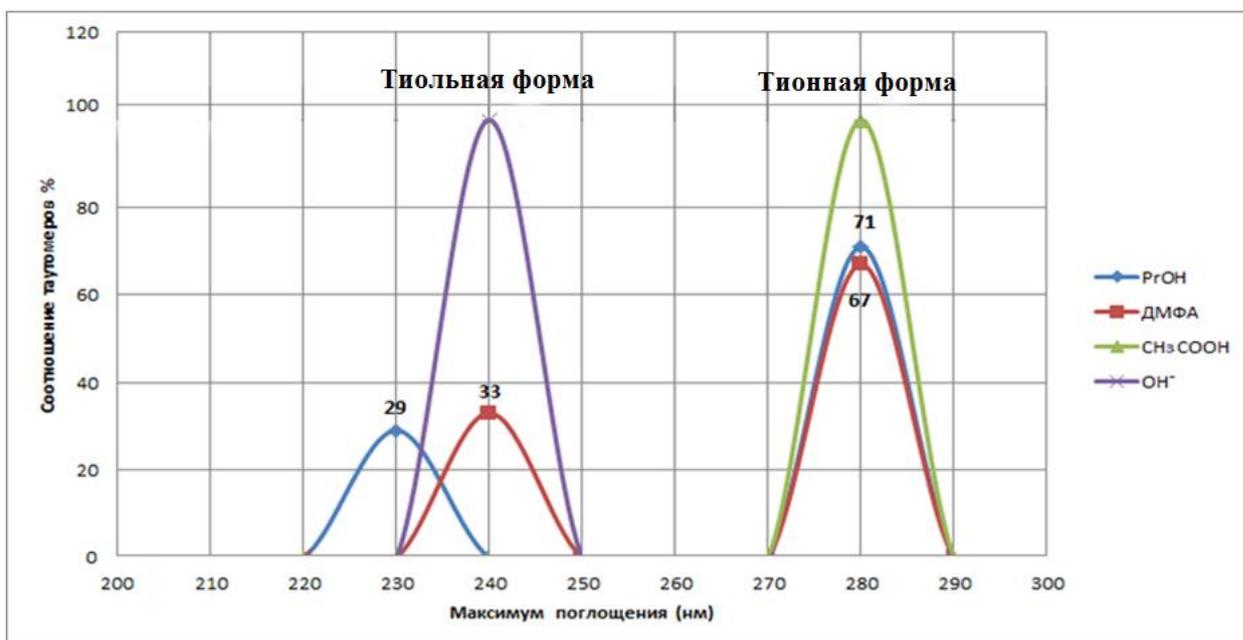
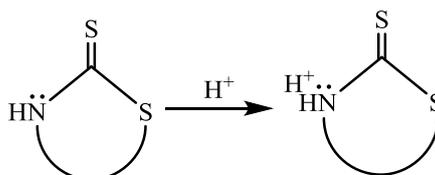


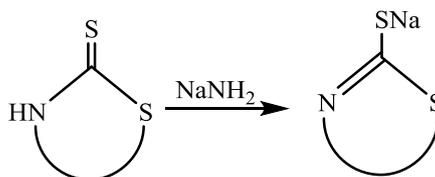
Рис. 6. УФ спектр соотношение таутомерных форм тиазолидинтионов в зависимости от растворителя.

В некоторых случаях нам удалось наблюдать большое количество проявление одной таутомерной формы, причем в зависимости от условий и воздействия химических реагентов возможно выделение как тиольных, так и тионных таутомерных форм.

В растворе уксусной кислоты отмечено проявления большие количество тионной формы, имеющее максимум поглощения при 280 нм. Такое положение можно объяснить тем, что в кислой среде при протонировании неподеленной электронной пары атома азота изменение его степени гибридизации становится маловероятным. Данное состояние проиллюстрировано ниже:



При воздействии на равновесную систему высокоосновными реагентами, таких как амид натрия в жидком аммиаке спектроскопически удалось обнаружить болшие количество тиольную форму в виде тиолята и провести, таким образом однозначное отнесение в УФ спектре по схеме.



Аналогично выше рассмотренным случаям, равновесие таутомерных форм, картина представлена двумя максимумами в УФ спектре, имеет место и для производных 4,4-диалкил-5-метилтиазолидин-2-тионов (**7а-в**), в частности, для 5-бром- 5-(бромметил) 4,4-диметил-1,3-тиазолидин-2-тиона (**7а**), имеющего максимумы при 230 и 280 нм. Как показали предварительные фармакологические исследования тиазолидинтионы и их производные обладают бактерицидными свойствами [311-312]. Это послужило толчком для поиска эффективных препаратов с ярко выраженными бактерицидными свойствами в этом ряду.

С этой целью начаты синтетические работы по функционализации тиазолидинтионов (**1г-е**) (рис. 7) в пятом положении цикла.

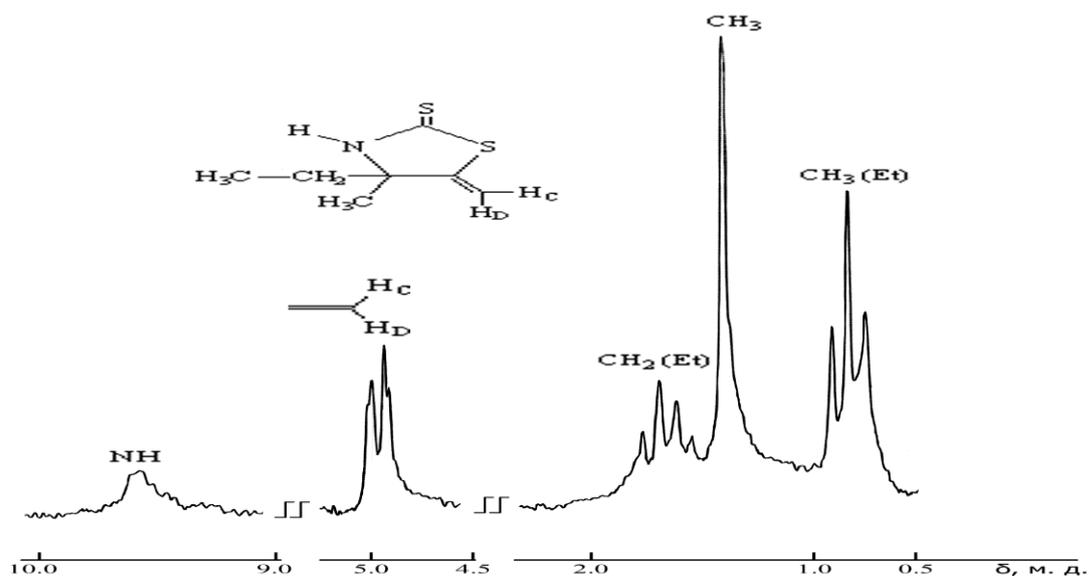
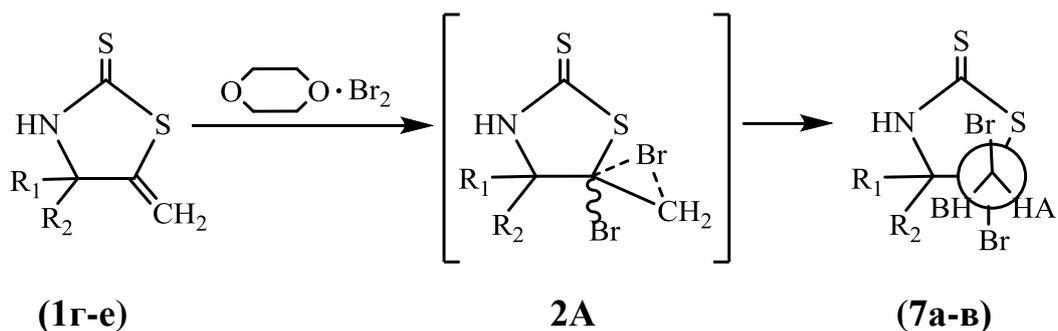


Рис. 7. ПМР ^1H спектр (100 МГц) 4-метил-4-этил -5-метилтиазолидин-2-тиона (**1д**) в растворе CCl_4 .

Особенностью строения тиазолидинтионов, синтезированных в рамках проведенных исследований, является наличие в пятом положении цикла метиленовой группы, которая активирована за счет электронного влияния ближайших к ней гетероатомов и может выступать в различных типах реакций, характерных для ненасыщенных групп.

Наиболее простым и эффективным способом функционализации тиазолидинтионов **1г-е**, является переход к галоидпроизводным, которые могут служить базовыми соединениями для изучения стереохимии данного класса гетероциклов. Так, при бромировании указанных тиазолидинтионов в молекулярном бромом в растворе диоксана, реакция протекает по активированной двойной связи с образованием рацемического продукта **7а-в** [314], со схемой:

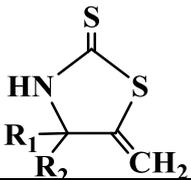
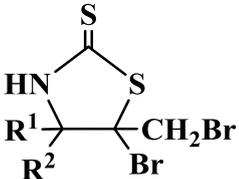
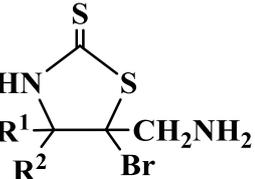


Где $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**7а**); $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$; (**7б**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**7в**);

Присоединение молекулы брома к метиленовой части молекулы исследуемых тиазолидинтионов протекает при комнатной температуре в растворе диоксана. В результате данной реакции образуются 5-бром-5-(бромметил) 4,4-диалкилтиазолидин-2-тионы (**7а-в**) с выходом не менее 85%.

В УФ спектре отмечено появление максимумов поглощения при 240 и 310 нм, при которых соотношение таутомеров во всех случаях соответствуют примерно двухкратному преобладанию одного из них (табл. 1).

Соотношение таутомеров в различных растворителях. Табл. 1

№ соединения	Растворитель	Максимум поглощения для форм, (нм)		Соотношение таутомеров, (%)	
		Тиол Б	Тион А	Тиол Б	Тион А
1г-е 	PrOH	230	280	28.5	71.5
	ДМФА	240	280	32.6	67.4
	CH ₃ COOH	-	280	4.0	96
7а-в 	PrOH	230	280	18	82
	ДМФА	230	280	29.6	70.4
	CH ₃ COOH	-	280	0.0	100
8а-в 	PrOH	240	310	37	63
	ДМФА	240	310	23.2	76.8
	ОН ⁻	240	-	95	5.0

В ПМР спектрах для соединений **7а-в** отмечены новые сигналы в виде синглета при 6.05 м.д., которые отнесены к протонам –CH₂Br группы и исчезновение сигналов в области 4.76 и 5.04 м.д., геминальных протонов С(5) метиленовой группы, наблюдавшихся у исходных тиазолидинтионов **1г-е** (рис. 8).

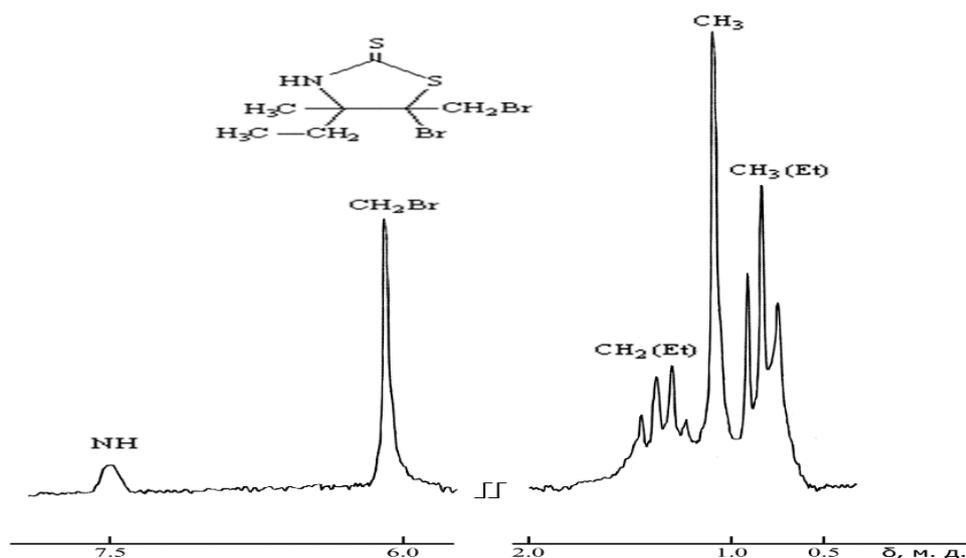
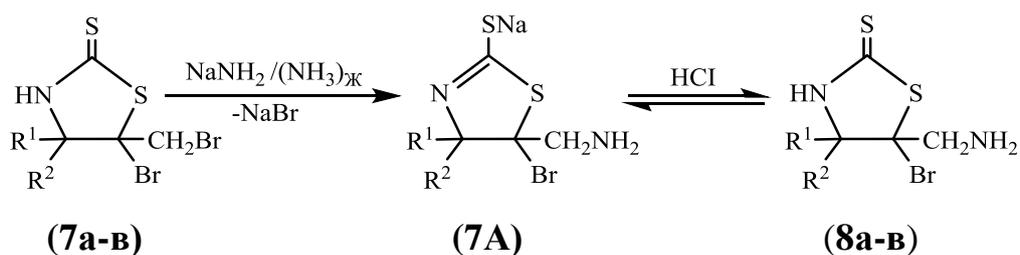


Рис. 8. ПМР ^1H спектр (100 МГц) 5-бром-5-(бромметил) 4-этил-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион (**76**) в растворе CCl_4 .

В ИК спектрах соединений **7а-в** отсутствуют полосы поглощения в области 1610 и 880 см^{-1} экзоциклической $\text{C}=\text{C}$ связи исходных тиазолидинтионов **1г-е** и проявляются новые полосы поглощения в области $640\text{-}500\text{ см}^{-1}$ для $\text{C}(5)\text{-Br}$ и $\text{C}(5^1)\text{-Br}$ дибромпроизводных.

На основе бромпроизводных удалось получить ряд аминопроводных. Попытка получения тиазолидинтионов, имеющих первичную аминогруппу в положении $\text{C}(5)$ цикла, путём замещения ациклического атома брома в тиазолидинтионах **7а-в** аммиаком не увенчалась успехом.

Указанные аминопроводные тиазолидинтионов получены при взаимодействии 5-бром-5-(бромметил) 4,4-диалкилтиазолидин-2-тионов **7а-в** с амидом натрия в жидком аммиаке, со схемой:



После нейтрализации искомые продукты **8a-v** выделены в кристаллическом состоянии. По данным ИК- спектров замещение экзоциклического атома серы на аминогруппу нами не обнаружено.

Так для соединений **8a-v** в ИК спектре сохраняется полоса поглощения в области 640 см^{-1} для $\text{C}(5) - \text{Br}$ и одновременно появляется полоса поглощения в области 3500 см^{-1} , которая нами отнесена для $\text{C}(5^1) - \text{NH}_2$ замещённой C-N связи. При этом сохраняется полоса поглощения в области 1205 см^{-1} для C=S связи.

В ПМР спектре для соединений **8a-v** обнаружены новые сигналы при 1.78 м. д. с интегральной интенсивностью двум протонам, которые отнесены к протонам $\text{C}(5^1) - \text{NH}_2$ группы. При этом сигналы протонов $\text{C}(5) \text{CH}_2$ сдвигается в более слабое поле, т.е. проявляется при 6.4 м. д. (рис.9).

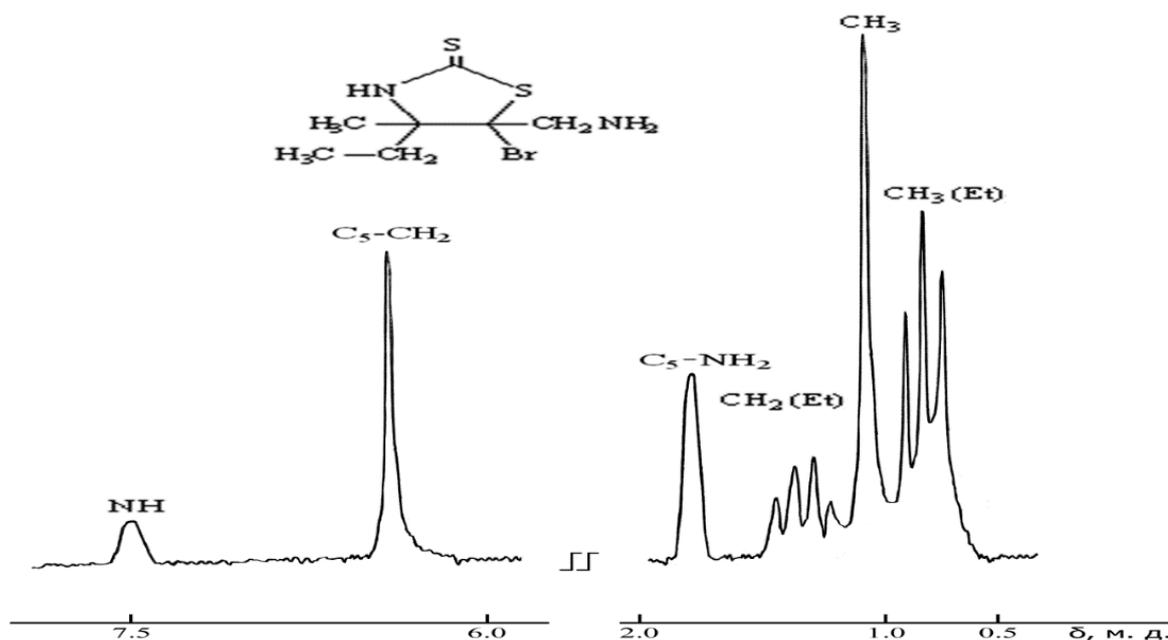
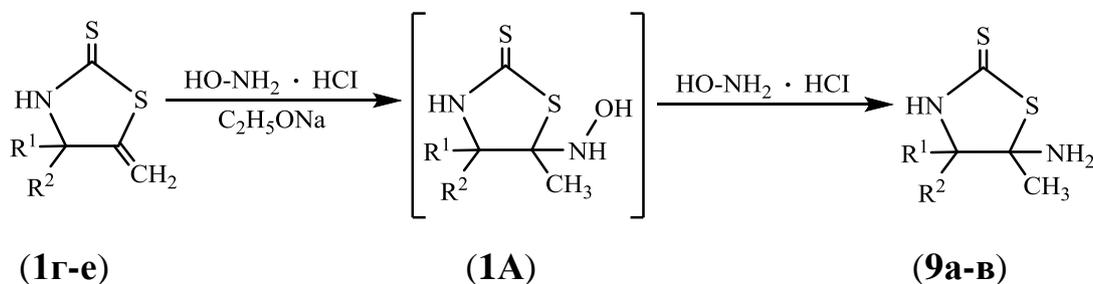


Рис. 9. ПМР ^1H спектр (100 МГц) 5-(аминометил)-5-бром- 4-этил-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион (**8б**) в растворе CCl_4 .

Гидроксиламин является эффективным реагентом для введения аминогруппы в структуру органических соединений, имеющих двойную связь. Одним из примеров получения аминопроизводных является взаимодействие коричной кислоты с гидрохлоридом гидроксиламина в среде

этилата нитрия, при этом активация происходит за счёт металлического натрия. По аналогии с этой методикой [315] нами проведено взаимодействие тиазолидинтионов **1г-е** с гидрохлоридом гидроксилamina в щелочной среде, которые приводит к синтезу 5-аминотиазолидинтионов **9а-в**, по схеме:



На первой стадии, при взаимодействии 4,4-диалкил-5-метилентиазолидин-2-тионов (**1г-е**) с гидрохлоридом гидроксилamina в присутствии алкоголята натрия, реакция останавливается на стадии образования оксаминового интермедиата (**1А**). Далее, в среде избыточного количества нуклеофильного реагента и алкоголята натрия, реакция завершается образованием 5-метил-5-амино-4,4-диалкилтиазолидин-2-тионов (**9а-в**).

ПМР и ИК- спектры полученных соединений подтверждают структуру предложенную для конечных продуктов: 5-метил-5-амино-4,4-диалкилтиазолидин-2-тионов (**9а-в**) с С(5) -асимметрическим центром.

В ИК –спектрах соединений **9а-в** наблюдается появление новых полос поглощения в области 1565 и 3500 см⁻¹, которые отнесены к валентным колебаниям С-N связи и NH группы. Полоса поглощения в области 1220 см⁻¹ относящаяся к колебаниям С=S связи, сохраняется.

В ПМР спектрах соединений **9а-в** обнаружены новые сигналы в виде синглета в области 1.42 м.д. эквивалентные двум протонам аминогруппы и 1.02 м.д., синглетный сигнал для С(5) -метильных протонов. Сигналы при 4.76 и 5.04 м. д., отнесенные к гименальным протонам метиленовой группы исходных тиазолидинтионов **1г-е** не наблюдаются, что подтверждает вхождение аминогруппы к метиленовой части гетероцикла.

Исходя из полученных данных, можно сделать заключение, что 4,4-диалкил-5-метилтиазолидин-2-тионы и его производные являются конформационнолабильными и преобладающей таутомерной формой в большинстве исследованных случаях является тионная, однако, это не исключает возможность выделения как тионной, так и тиольной таутомерных форм.

2.4. Синтез 2-гидразоно-5,5-диметил-4-метилен-1,3-тиазолидина

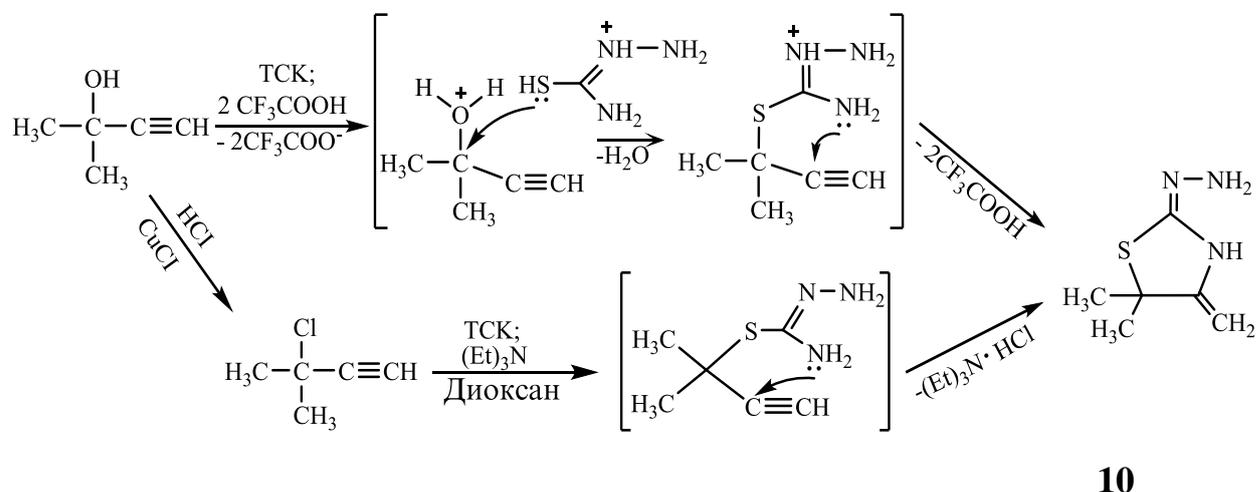
Ацетиленовые спирты и их галоидпроизводные являются интересными с химической точки зрения реагентами для получения на их основе различных соединений, типа ацетиленовые глицерины, амины, карбаматы, цианацетиленовые спирты и гетероциклические соединения [320-322].

В работе [321] систематически изучена реакционная способность цианацетиленовых спиртов по отношению азотсодержащих нуклеофилам, которые синтезируются на базе ацетиленовых спиртов, доступных и легко получаемых по реакции Фаворского. Благодаря исключительно высокой электрофильности тройной связи цианацетиленовых спиртов, автором, успешно реализовано тандемные реакции и широкие модификации применительно к синтезу полифункциональным и гетероциклическим системам.

Вопрос о взаимодействии ацетиленовых спиртов и их галоидпроизводных с полифункциональными реагентами остаётся мало изученной. В связи с чем проведены исследования, целью которых является возможность получения гетероциклических соединений при взаимодействии их с полифункциональным реагентом -ТСК.

Экспериментально установлено, что 3-гидрокси-3-метилбутин-1 реагирует с ТСК в водном растворе в присутствии каталитических количеств $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ с образованием 2-гидразоно-5,5-диметил-4-метилен-1,3-тиазолидина **10**. Тогда как, хлорпроизводный ацетиленового спирта: 3-метил-

3-хлорбутин-1 с ТСК взаимодействует при кипячении в растворе диоксана в присутствии триэтиламина с образованием аналогичного продукта **10**, со схемой:



В случае 3-гидрокси-3-метилбутина-1 реакция инициируется протонизацией гидроксильной группы за счёт $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, по описанному механизму [133, 327], с последующим отщеплением молекулы воды, в случае 3-хлор-3-метилбутина-1 в присутствии $(\text{Et}_3)\text{N}$ отщеплением хлороводорода. В обоих случаях направленности реакции связано с нуклеофильной атакой тиольной группы ТСК по электронодефицитному С(3) углеродному центру с образованием промежуточного продукта S-алкилирования и последующего внутримолекулярного присоединения аминогруппы тиосемикарбазидного фрагмента по тройной связи с образованием тиазолидина **10**.

Строение тиазолидина **10** подтверждено данными ИК и ПМР спектров.

В ИК спектре обнаружены полосы поглощения в области 1668, 1574 и 1510 cm^{-1} , которые отнесены к экзоциклическим $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ и $\text{N}-\text{N}$ связям соответственно, а полосы поглощения при 3385, 3088 cm^{-1} к валентным колебаниям эндо- и экзоциклических аминогрупп.

В ПМР спектре соединений **10** обнаружено появление сигналов в области 1.82-1.85 м. д. для С-5 диметильных групп и дублетного сигнала с интегральной интенсивностью двум протонам 8.02-8.06 м. д., для С(4)

геминальных протонов экзоциклической $=\text{CH}_2$ группы. Сигналы, наблюдаемые при 11.03 и 3.28 м. д., в виде синглетов с интегральной интенсивностью одному и двум протонам, отнесены к протонам эндо- и экзоциклических NH- и NH_2 групп, соответственно (рис. 10).

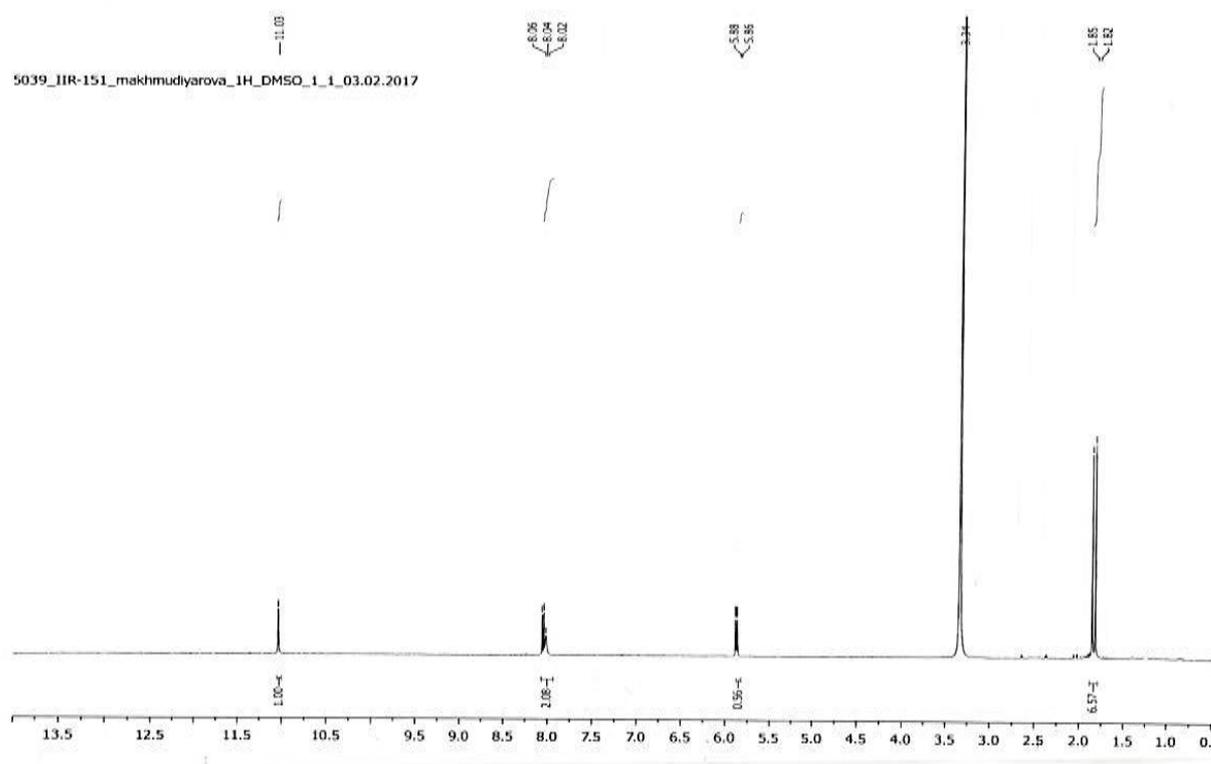


Рис. 10. ЯМР ^1H спектр (400 МГц) 2-гидразоно-5,5-диметил-4-метилен-1,3-тиазолидина (**10**) в растворе ДМСО- D_6 .

Несколько отлично реагируют ацетиленовые галогенпроизводные, а именно, 1-бром-3-гидрокси-3-метилбутин-1 и 1,3-дибром-3-метилбутины-1. В работе [70] показано, что (4-метилендифтазолидин-2-илиден) гидразин может быть получен взаимодействием 1,3-дибромпропина с (ТСК) в водном спирте.

В данном случае 1,3-дибром-3-метилбутин-1 получен замещением терминального атома водорода 3-гидрокси-3-метилбутина-1 молекулярным бромом в водно-щелочном растворе, далее замещением α -гидроксильной группы полученного 1-бром-3-гидрокси-3-метилбутина-1 на атом брома в

кислой среде, аналогично [320, 322, 336].

При попытке вовлечь полученные ацетиленовые моно- и дигалоидпроизводные в реакцию ТСК наблюдалось осмоление продуктов реакции.

Таким образом, на основе ацетиленового спирта при взаимодействии с тиосемикарбазидом удалось получить замещенных тиазолидины. Ранее в этих целях использовались труднодоступные их ацетиленовые амины.

2.5. Синтез 5-иминозамещённых тиазолидин-2-тионов и их конденсированных производных

Исследованные тиазолидины и тиазолидинтионы синтезируются многостадийно, начиная с ацетиленовых спиртов через промежуточную стадию получения хлорпроизводных ацетиленовых спиртов, ацетиленовых аминов и взаимодействие с фенилизотиоцианатом или сероуглеродом [1, 78].

Основная проблема использования данной схемы реакции состоит в том, что хлорпроизводные ацетиленовых спиртов не хранятся, т.е. быстро полимеризуются, а также выход продуктов на стадии получения аминопроизводных ацетиленовых спиртов составляет от 5 до 35%.

2.5.1 Синтез amino- и этоксиаминонитрилов и аминооксетаниминов

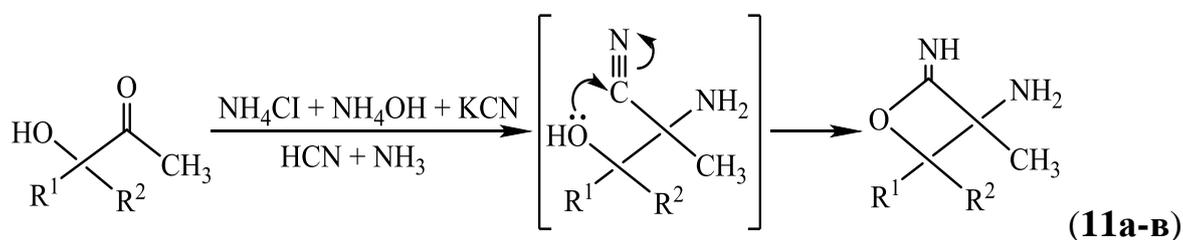
В связи с выше указанным, одной из задач данной работы является изучение возможности использования продуктов гидратация ацетиленовых спиртов в качестве исходных для синтеза на их основе гетероциклических соединений.

Гидроксикетоны ацетиленовых спиртов являются довольно устойчивыми и в синтетическом плане более доступными в отличии от галогенпроизводных. Их реакционные способности обусловлены двумя

реакционными центрами, локализованных на оксо- и окси углеродных атомах.

В данном разделе представлены данные, касающийся взаимодействия α -гидроксикетонов и их эфиров с цианидом калия в щелочной среде.

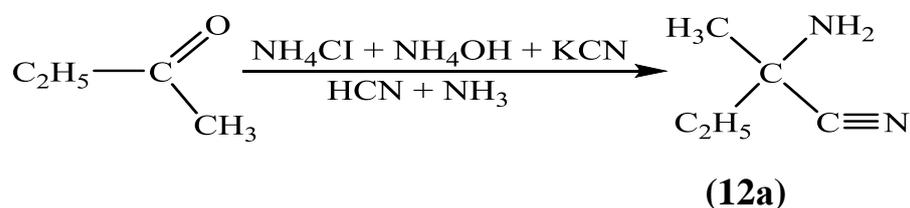
Установлено [316-318], что в случае использования незамещенных α -гидроксикетонов реакция протекает по тандемной последовательности, т.е. из первоначально образующихся промежуточных оксиаминитрилов, путём внутримолекулярного присоединения атома водорода гидроксильной группы к нитрильному углеродному центру с образованием аминоксетаниминов (11а-в), аналогично [316, 318], со схемой:



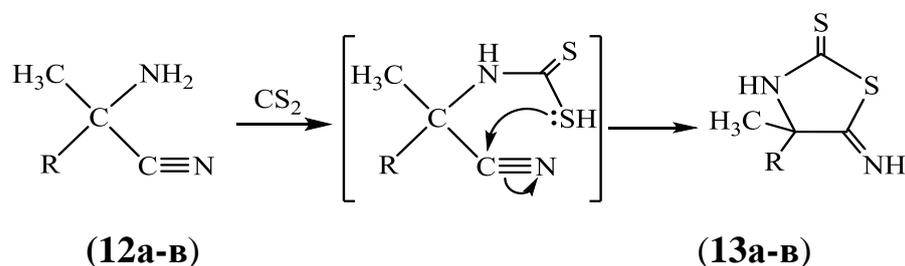
где, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = -\text{CH}_3$ (11а), $\text{R}^1 = -\text{CH}_3, \text{R}^2 = -\text{C}_2\text{H}_5$ (11б), $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -\text{C}_6\text{H}_{10}$ (11в).

В ИК-спектре для циклических продуктов наблюдается полосы поглощения в области 1130, 1062 и 3400, 1688 см^{-1} , которые отнесены к эндоциклическим С-О-С и экзоциклическим С=NH связям, что свидетельствует об образовании новых циклических аминоксетаниминов 11а-в. При этом полосы поглощения, наблюдаемые в области 3600 см^{-1} и 2240 см^{-1} , характерным для ОН и CN группам, которые наблюдались в исходных α -оксикетонах, отсутствуют.

В случае использования метилэтилкетона и α -гидроксикетонов, получены аминитрил (12а) и этоксизамещенные аминитрилы (12б-в) по схеме:



образованием иминотиазолидинтионов **13а-в**. Для аминонитрилов **12а-в** в переходном состоянии тиольная группа атакует нитрильную группу по схеме:



где, R = -C₂H₅ (**12-13а**), R = -(CH₃)₂C-OC₂H₅ (**12-13б**),
-C(CH₃)(C₂H₅)-OC₂H₅ (**12-13в**).

Полученные иминотиазолидинтионы **13а-в** являются кристаллическими веществами жёлтого цвета.

В ИК-спектрах соединений **13а-в** наблюдается исчезновение полосы поглощения в области 2240, 1690, 3500 см⁻¹, отнесённых к CN, C=N и NH₂ группам исходных аминонитрилов **12а-в**, а полосы поглощения наблюдаемое в области 1236-1213, 3154-3046, 2914-2842, 1137-1039, 2993-2934 см⁻¹ отнесены к валентным колебаниям C=S, NH, NH₂ и C-O-C, C=NH связей, соответственно.

Доказательством получения соединений **13а-в** также могут служить данные ПМР спектр (**рис. 11**).

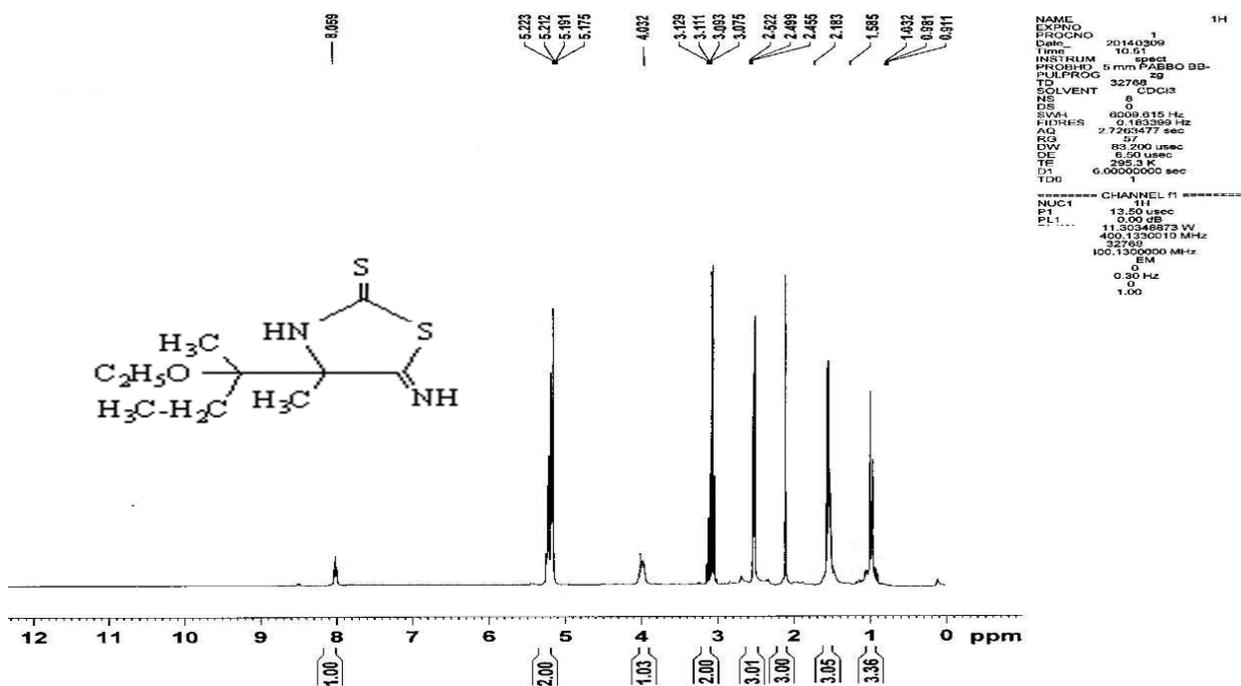
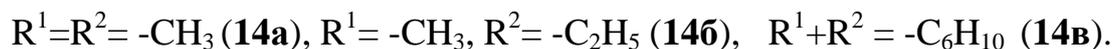
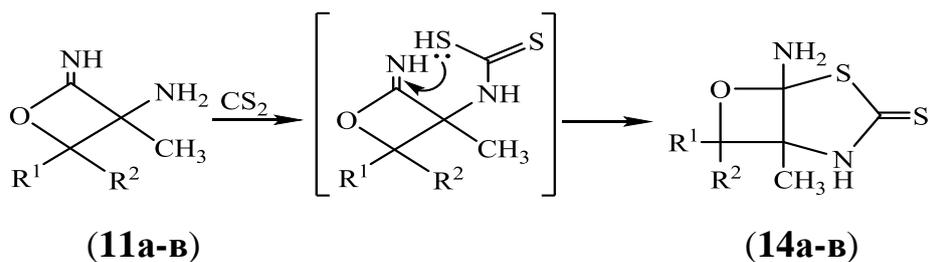


Рис. 11. ПМР спектр (400 МГц) 4-(2-этоксипутан-2-ил)-5-имино-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион (**13в**) в растворе CDCl_3 .

Взаимодействие окситанов **11а-в** с CS_2 протекает с образованием промежуточных продуктов с тиолизотиоцианатной функцией, которое возможно при внутримолекулярной атаке по циклическому углероду иминогруппы, как указано на схеме:



Для реакции аминоксетаниминов **11а-в** с CS_2 требуется каталитическое количество пиридина, так как эндоциклический атом углерода, несущий иминогруппу, по электрофильности уступает нитрильному у аминонитрилов **12а-в** и требует некоторые активации переходного состояния за счёт пиридина. В ИК- спектрах соединений **14а-в** наблюдается появление новых

полос поглощения в области 1236-1213, 3154-3046, 2914-2842, 1137-1039, cm^{-1} , отнесены к валентным колебаниям C=S, NH, NH_2 и C-O-C связей.

Для аминоксетантиазолидинтионов **14а-в** в области 2.60-2.70 м. д. проявляются дублетные сигналы с интегральной интенсивностью два протона, которые отнесены для протонов С (5¹) экзоциклической NH_2 группы и 3.25 м. д., в виде синглета, для протона эндоциклической NH группу (рис. 12).

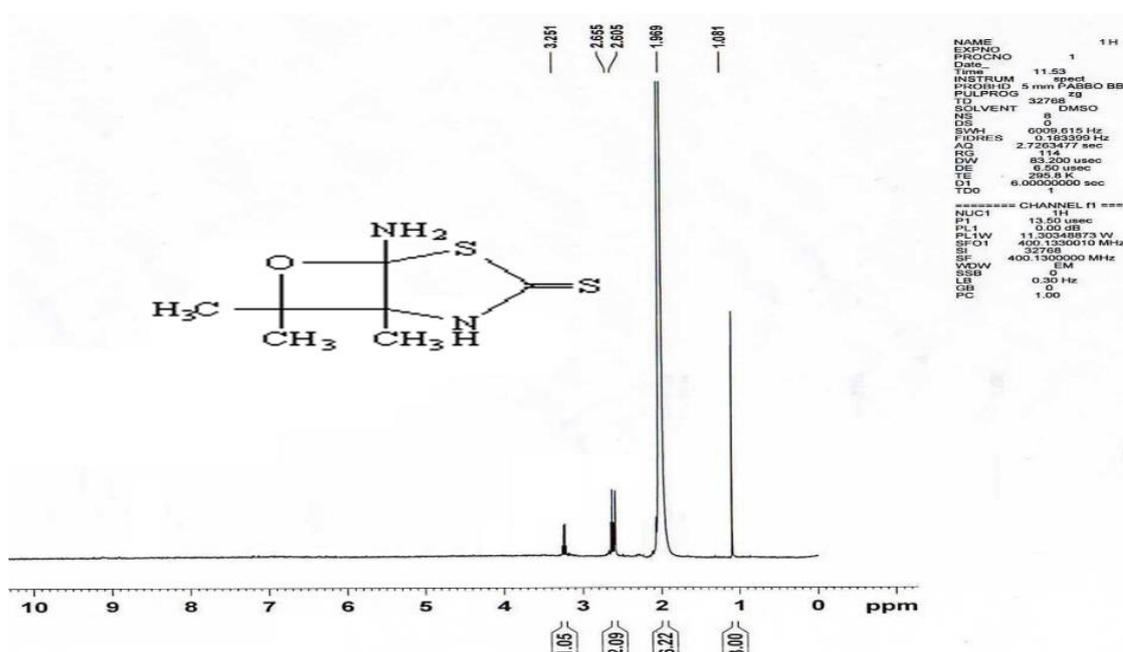


Рис. 12. ЯМР ^1H спектр (400 МГц) 5¹-амино-4,4,4¹-триметил-3,4,4¹,5¹-тетрагидрооксетано-[4,5d]-тиазолидин-2-тиона (**14а**) в растворе ДМСО- D_6 .

Фармакологический скрининг соединений **13в** и **14а** показал их высокую антираковую активность [328].

Спектральные характеристики отдельных групп для соединений **11-14** подробно описаны в экспериментальной части.

Таким образом, проведенные исследования показали перспективность использования α -гидроксикетонов и их этоксиэфиров для получения циклических аминоксетаниминов **11а-в**, иминотиазолидинтионов **13а-в** и аминоксетантиазолидинтионов **14а-в**, что открывает путь к синтезу новых труднодоступных конденсированных аналогов гетероциклов.

1. ГЛАВА 3. α -ГИДРОКСИКЕТОНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ В СИНТЕЗЕ 1,3,4-ТИАДИАЗИНОВ

Известно, что карбонильные и оксикарбонильные соединения широко используются для построения 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов, во взаимодействие с бинуклеофильными реагентами [112-113, 164, 324-326].

В данном разделе представлены результаты исследования, касающиеся взаимодействия S,N-нуклеофилов с продуктами гидратации ацетиленовых спиртов, а именно α -гидроксикетона и его бромпроизводного, а также этокси- и нитроэфиров.

3.1. Применение тиосемикарбазида, гидразиновой соли дитиоугольной кислоты и тиокарбогидразида в синтезе 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов

Одним из современных способов синтеза пяти- и шестичленных гетероциклов является конденсация тиосемикарбазида ТСК с карбонильными соединениями. Основные достижения в этой области обобщены в работе [324]. Показано, что в зависимости от условий реакции основными продуктами могут быть пятичленные тиазолидиновые и шестичленные 1,3,4-тиадиазиновые и 1,2,4-триазиновые гетероциклы.

Так, при взаимодействии ТСК с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты в сухом дихлорэтаноле получены с высокими выходами тиазолидиновые гетероциклы [325], тогда как в условиях твердофазного микроволнового нагревания без растворителя или при кипячении в низших спиртах выделены шестичленные триазины [234].

В случае взаимодействия ТСК с ароматическими карбонилсодержащими соединениями в спиртовом растворе в кислой среде получены соответствующие тиосемикарбазоны, которые при конденсации с α -галогенкарбоновой кислотой переходят в пятичленные тиазолидиновые гетероциклы [326].

1,3,4-тиадиазиновые гетероциклы получают так же путем взаимодействия ТСК с α -галогенкарбонильными соединениями [112-113, 164]. В работе [132] описан метод синтеза вицинально замещённых 2-амино-1,3,4-тиадиазинов, путем взаимодействия ацилоинов с тиосемикарбазидами в трифторуксусной кислоте. Образование тиадиазинового цикла протекает через промежуточное образование карбкатиона.

В данном разделе представлены результаты исследования, касающиеся взаимодействия ТСК с 3-метил-3-гидроксибутан-2-оном, 1-(1-гидроксициклогексил) этанолем и 3-метил-3-нитрооксибутан-2-оном (15) [327]. Анализ продуктов реакции показывает, что во всех случаях на начальной стадии образуются соединения типа карбазоны **16а, б** (рис. 13-14). Этот вывод основан на результате сравнения направления реакции для структурных аналогов 1-гидроксикетонов и их реакционной способности.

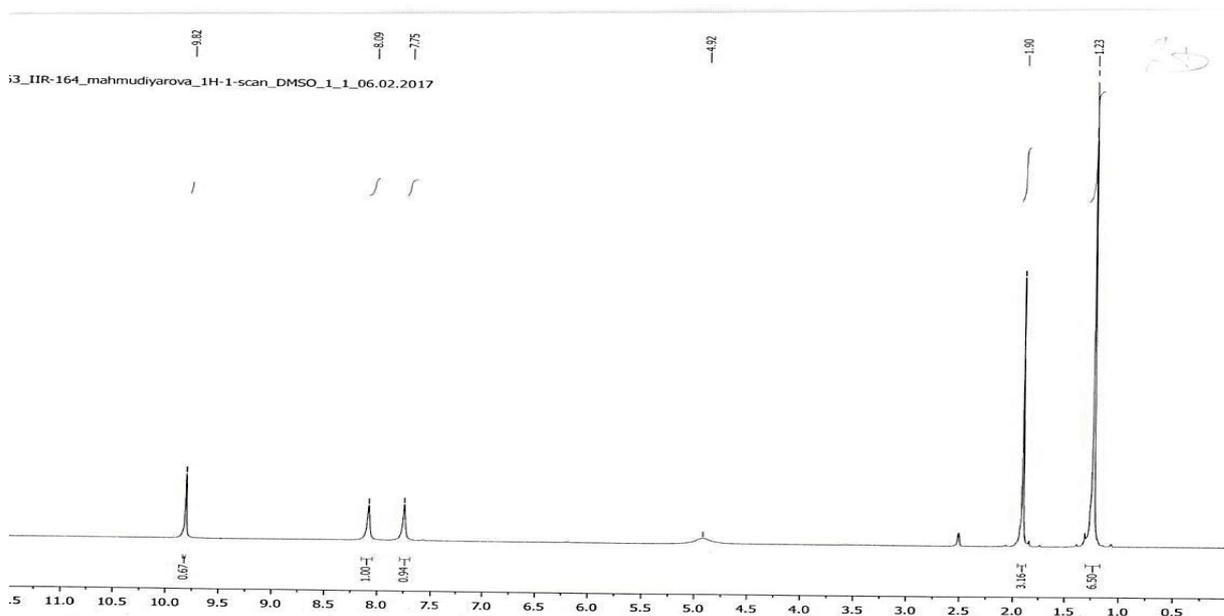


Рис. 13. ЯМР ^1H спектр (400 МГц) 2- (3-гидрокси-3-метилбутан-2-илиден) гидразин-1-карботиоамида (**16а**) в растворе ДМСО- D_6 .

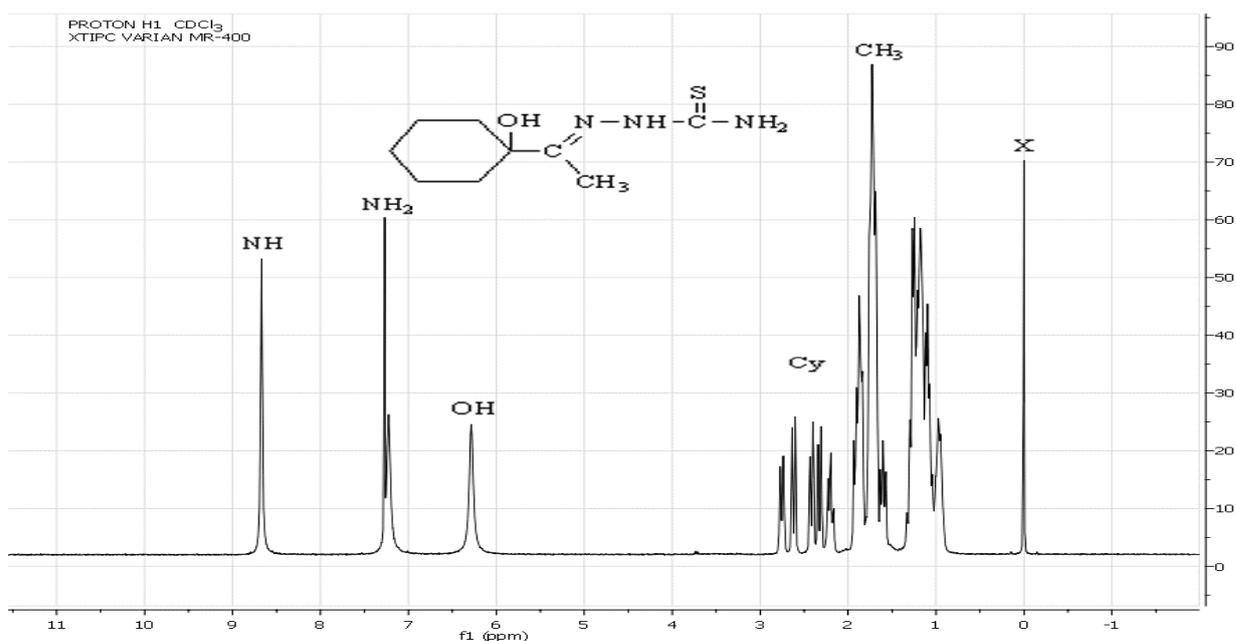
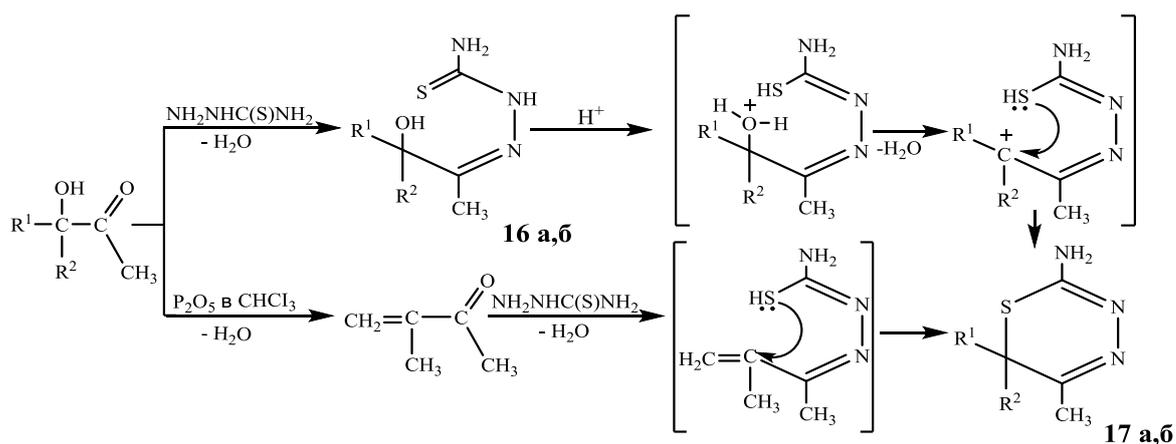


Рис. 14. ЯМР ¹Н спектр (400 МГц) (1Е) -1-(1-гидроксициклогексил) этан-1-он тиосемикарбазона (**166**) в растворе CD₃Cl₃.

Так, циклизация тиосемикарбазонов 3-метил-3-гидроксибутан-2-она (**16a**) и 1-(1-гидроксициклогексил) этанона (**166**) с образованием триазиновых гетероциклов (**17a-б**), возможна при обработке реакционной массы каталитическим количеством серной кислоты, по аналогии [155], тогда как тиосемикарбазон (**16в**), имеющий блокированную гидроксильную группу, в этих условиях остается неизменным, со схемой:



Иницирование реакции происходит (как в случае, описанном в работе [132]), за счёт протонизации гидроксильной группы, которая приводит к

отщеплению молекулы воды, и последующего внутримолекулярного присоединения тиольной группы к близлежащему атому углерода.

Образование шестичленного тиадиазинового цикла **17a** доказано также встречным синтезом - взаимодействием ТСК с изопропенилметилкетон - ИПМК, полученным путем дегидратации диметилацетилкарбинола -ДМАК под действием фосфорного ангидрида в среде безводного хлороформа по описанным ранее методикам [329].

Полная аналогия реакций циклизации при использовании ДМАК и его дегидратированного производного ИПМК свидетельствует о том, что в случае ДМАК отщепление молекулы воды на промежуточной стадии является необходимым условием завершения циклизации.

Для соединений **17a, б** в спектре ЯМР ^1H наблюдается исчезновение сигнала протона в области 6.30 м. д., соответствующего ОН группе в исходных тиосемикарбазонах 3-метил-3-гидроксибутан-2-она (**16a**) и 1-(1-гидроксициклогексил) этанона (**16б**) (рис. 15).

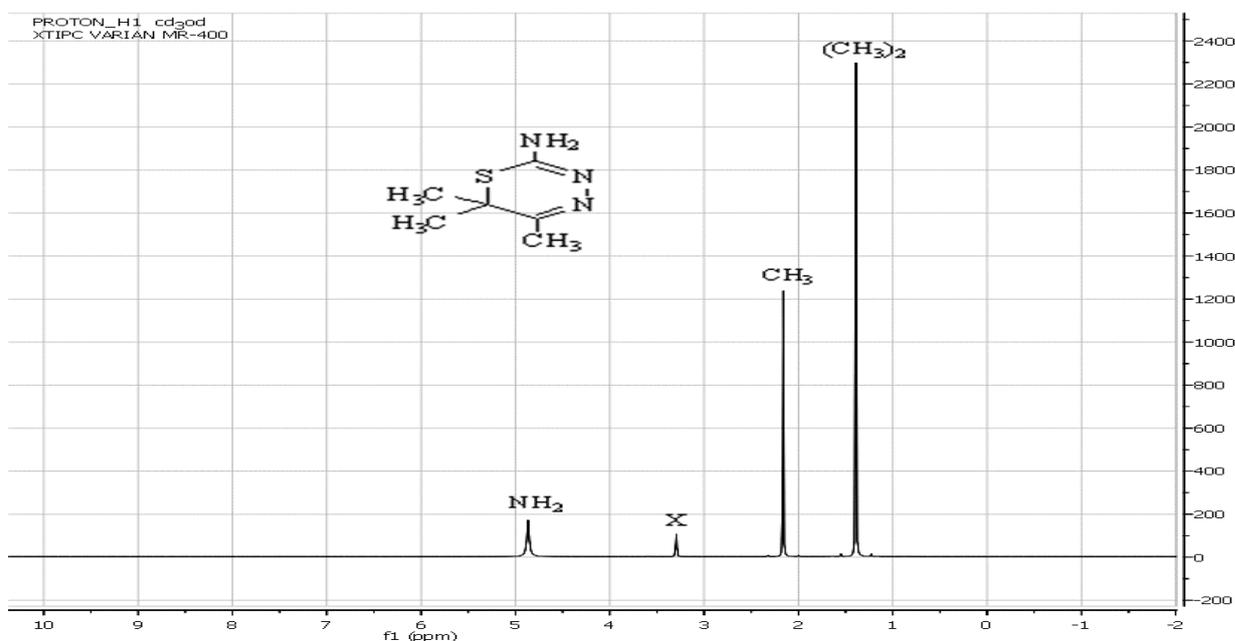
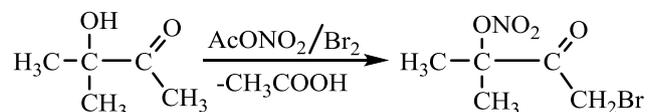
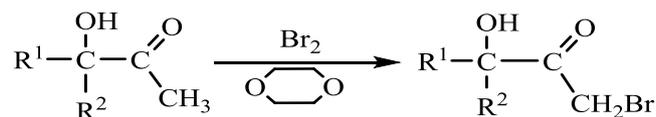
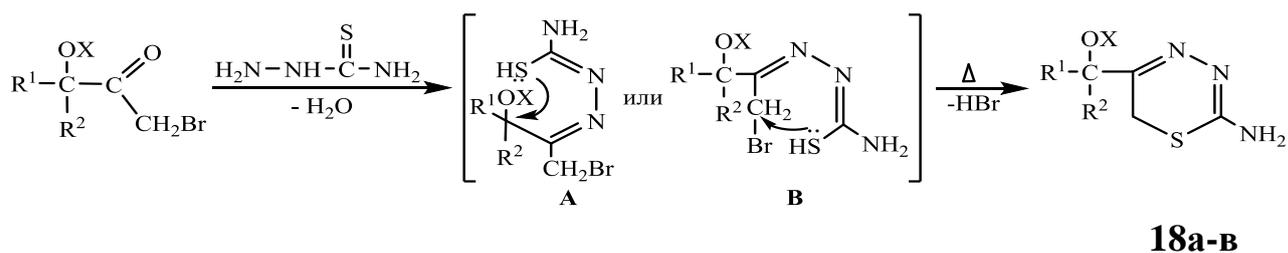


Рис. 15. ЯМР ^1H спектр (400 МГц) 2-амино-5,6,6-триметил-6Н-1,3,4-тиадиазин (**17a**) в растворе CD_3OD .

**156**

Выход конечного продукта в этом случае достигал 75%.

Для определения, по какому из двух возможных направлений идет атака тиольной группы на углеродный атом: С-ОН (**A**) и С-Br (**B**), исследовано взаимодействие 3-метил-3-гидрокси-1-бромбутан-2-она, 1-(1-гидроксициклогексил) -2-бромэтанона и 3-метил-3-нитроокси-1-бромбутан-2-она (**156**) с ТСК в среде кипящего этанола, со схемой:



($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{X}=\text{H}$) -**18a**; ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{X}=\text{NO}_2$) -**18б**;

($\text{R}^1+\text{R}^2=(\text{CH}_2)_5$, $\text{X}=\text{H}$) -**18в**.

Анализ продуктов реакции показывает, что продуктами реакции являются шестичленные 5-R-2-аминотиадиазины **18a-в**. Это свидетельствует о том, что внутримолекулярная атака тиольной группы направлена на атом углерода, связанный с атомом брома. В случае использования в качестве исходного 1-(1-гидроксициклогексил) -2-бромэтанона, получен спироциклический циклоалкантиадиазин **18в**.

Образование шестичленных аминотиадиазинных гетероциклов **18a-в** подтверждается данными ИК- и ЯМР ^1H спектров. В ИК-спектре соединений **18a-в** отсутствует полоса поглощения, соответствующая С-Br связи. Такое изменение в спектре может быть обусловлено участием атома брома в реакции циклизации. Обнаружены новые полосы поглощения в областях

1325-1175, 1425, 3250 и 760, 675, 1520, 1650 cm^{-1} , которые отнесены нами к колебаниям экзоциклических (C-C, C-N, C-O) и эндоциклических (C-S, N-N, C=N) связей соответственно.

В ЯМР ^1H спектре соединений 18а-в имеются два синглета при 4.40 м. д. и 7.36 м. д. с интегральной интенсивностью по 2 Н, которые отнесены к метиленовым протонам С(6) положении цикла и экзоциклической аминогруппе. В случае соединения 18а в области 6.28 м. д. сохраняется протон гидроксильной группы в виде синглета.

Фармакологический скрининг соединений (**17а, б**) показал их высокую антираковую активность [328].

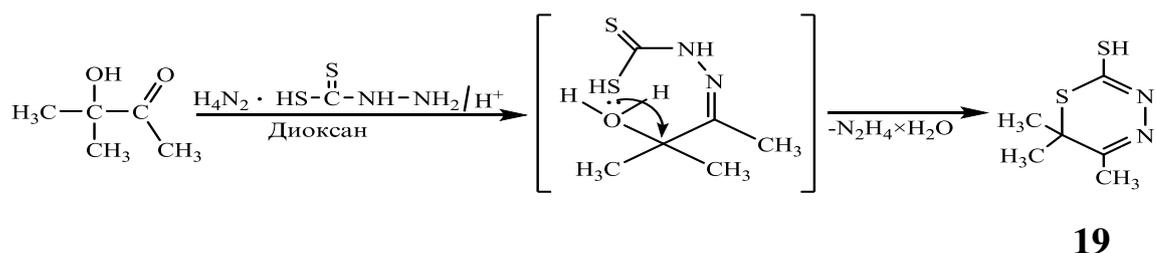
Таким образом, взаимодействие α -гидроксикетона его бром- и нитро-производных с ТСК удается получить 2,5-дизамещенные 1,3,4-тиадиазины.

3.2. Сравнительная реакционная способность оксикетонов и их производных с N, S-нуклеофилами

Ранее нами показано [327], что гидроксипроизводные ацетиленовых соединений реагируют с ТСК с образованием 2-амино- и 5-алкоксизамещенных производных 1,3,4-тиадиазина.

Расширяя синтетические возможности данной реакции, нами исследовано взаимодействие 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она и 1-бром-3-гидрокси-3-метилбутан-2-она с гидразиновой солью дитиокарбаминовой кислоты (ДТКК) и тиокарбогидразидом (ТКГ).

При взаимодействии 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она с гидразиновой солью ДТКК при комнатной температуре в диоксановом растворе, в присутствии каталитических количеств кислоты, реакция протекает с образованием шестичленного гетероцикла: 5,6,6-триметил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-тиадазин-2-тиола (**19**), со схемой:



Строение **19** подтверждается данными ИК- и ПМР спектров. В ПМР спектре в области 13.04 м.д. наблюдается уширенный синглет с интегральной интенсивностью эквивалентной одному протону, который отнесен к протону SH группы. Синглетный сигнал при 2.10 м. д. отнесен к протонам C₅-CH₃ группы. Протоны C₆-(CH₃)₂ групп проявляются при 1.35 м. д. (**рис.16**).

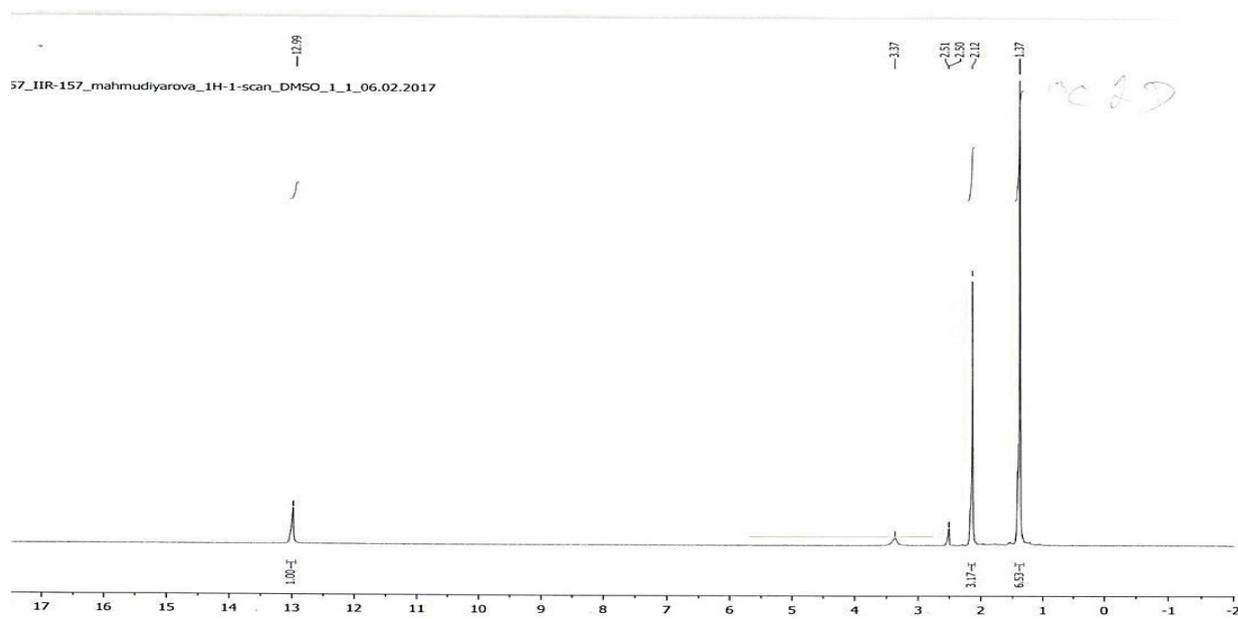
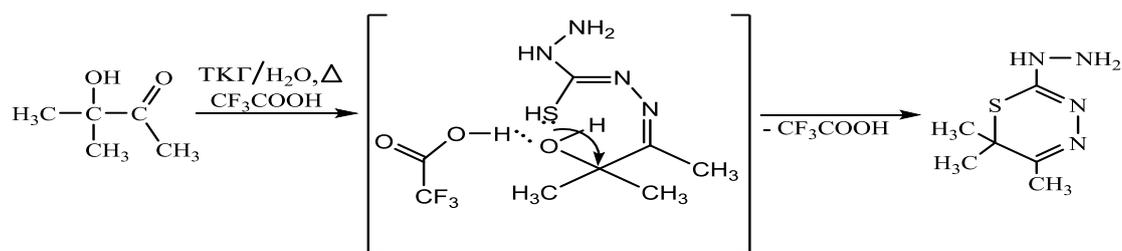


Рис. 16 ЯМР ¹H спектр (400 МГц) 5,6,6-триметил-2-меркапто-3,6-дигидро-2H-1,3,4-тиадиазина (**19**) в растворе ДМСО-D₆.

При взаимодействии 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она с (ТКГ) реакция протекает с образованием тиадиазина **20** с экзоциклической гидразиновой группой. Механизм образования тиадиазина **20** аналогичен ранее описанному [327], со схемой:

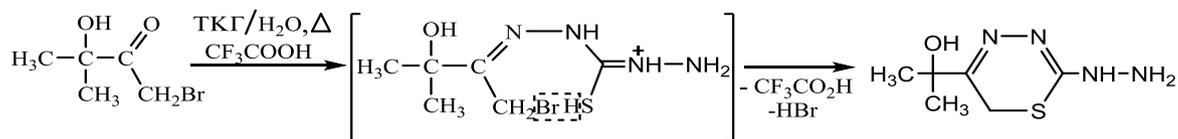


20

Особый интерес представляет анализ направленности реакции при конкурирующем взаимодействии гидроксид- и галогеновой групп с бифункциональными реагентами, играющими роль уходящей группы.

В данной структурной системе, включающей кетонную и конкурирующие гидроксид- и бромметиленовую группу, большую активность проявляет последняя. Бромпроизводные оксикетонов получены в соответствии с методиками, представленными в работах [335-336].

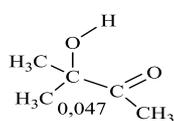
Анализ продуктов реакции показывает, что циклизация 1-бром-3-гидрокси-3-метилбутан-2-она с ТКГ протекает посредством замещения атома брома и образованием 2-гидразинил-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-тиадиазин (21) [337], по схеме.



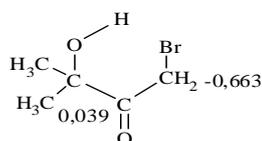
16

21

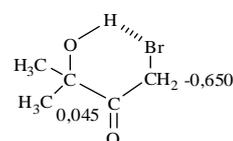
Для возможного объяснения данной ситуации проведен квантовохимический расчет распределения электронной плотности и минимума энергии молекул 1-бром-3-гидрокси-3-метилбутан-2-она с использованием гибридного метода теории функционала плотности DFT/B3LYP (Becke, Lee, Yang, Parr) с базами 3-21 программы квантовохимических расчетов «Gaussian».



А



Б



В

$E = -21.61$ кКал/моль $E = -182.03$ кКал/моль $E = -182.03$ кКал/моль.

Как следует из расчетных данных, различие в энергиях структур **A**, **B** и **B** не являются определяющим фактором в реакционной способности данных соединений.

Большой вклад вносит, по-видимому, образование внутримолекулярной водородной связи между протоном гидроксильной группы и не поделённой электронной парой атома азота в промежуточно образующемся гидразоне (см. схему). Данная конформация способствует пространственному сближению тиолят аниона, существующего в щелочной среде гидразинсодержащих реагентов и углеродного атома бромметильной группы.

Строение **20-21** установлено по ИК- и ПМР спектрам. В ИК -спектрах соединений **20-21** отмечено появление новых полос поглощения в области $3385, 3088 \text{ см}^{-1}$ характерных для колебаний аминогруппы гидразиновой группы. Полоса поглощения в области $600-700 \text{ см}^{-1}$, характерная для C-SH связи проявляющейся в ИК спектрах соединения **19**, в полученных соединениях не обнаружена. Полосы поглощения, наблюдаемые для соединений **19-21** в области $1701-1650 \text{ см}^{-1}$ и $1701-1628 \text{ см}^{-1}$, отнесены к эндоциклической N=C связи, а интенсивная полоса поглощения в области $1510-1520 \text{ см}^{-1}$ отнесена к эндо- и экзоциклической N-N связям. В случае соединений **21** широкая полоса поглощения в области 3440 см^{-1} отнесена к колебаниям OH группы.

В ПМР спектре для соединений **20-21** наблюдаются сигналы при 7.05 и 7.35 м. д. виде синглета соответствующим протонам NH и NH₂ групп, а сигналы 1.39 и 2,16 м. д. отнесены к протонам C₅-CH₃ и C₆-(CH₃)₂ метильных групп.

Для соединения **21** отмечено появление нового сигнала при 4.30 м. д., который отнесён к протонам (CH₂S) группы цикла. Сигнал при 1.36 м. д. соответствует протонам двух C(CH₃)₂ метильных групп. Широкий сигнал при 3.20 м. д. отнесён к протонам OH группы.

Таким образом, можно сделать вывод, что образование тиадиазинов при взаимодействии α -гидроксикетонов с тиосемикарбазидом возможно в присутствии каталитических количеств серной или трифторуксусной кислоты, тогда как тиосемикарбазоны этокси- и нитроэфиров α -гидроксикетонов в этих условиях в реакцию не вступают.

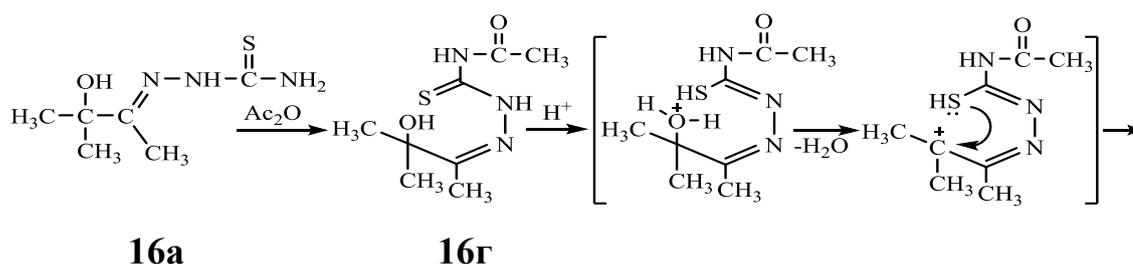
3.3. Синтез 2-ацил- и сульфамидозамещенных 1,3,4-тиадиазинов

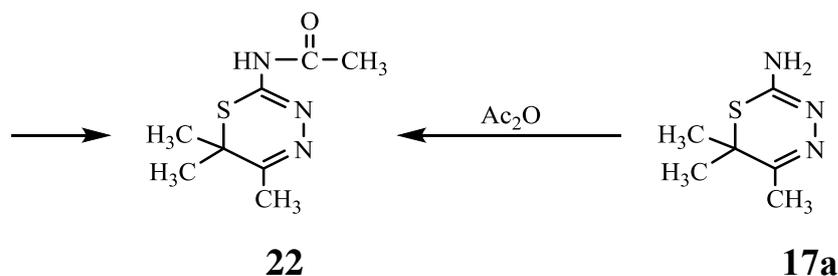
Анализ литературных источников показывает, что реакции гидратированных производных ацетиленовых спиртов с циклизирующими агентами остаются недостаточно изученными.

В связи с этим нами предпринято исследование реакций 3-метил-3-гидроксибутилтиосемикарбазона-2 (**16a**) с ангидридом уксусной кислоты, в качестве циклизирующего агента.

В молекуле тиосемикарбазона 3-метил-3-гидроксибутан-2-она **16a** имеется несколько реакционных центров, что позволяет его использовать в качестве полифункционального объекта исследования в реакциях нуклеофильными и электрофильными реагентами.

В продолжение данных работ нами проведено исследование возможности протекания реакции циклизации в присутствии уксусного ангидрида, который за счёт ацилирования аминогруппы тиосемикарбазона (**16a**) может привести к активации тионной группы. Такая ситуация возникает в условиях образования амида тиосемикарбазона (**16г**), способствующему смещению тион-тиольного равновесия в сторону тиольного таутомерного в переходном состоянии, как это показано на схеме:





Амид тиосемикарбазона **16г** выделен и охарактеризован по ИК- и ЯМР спектрам.

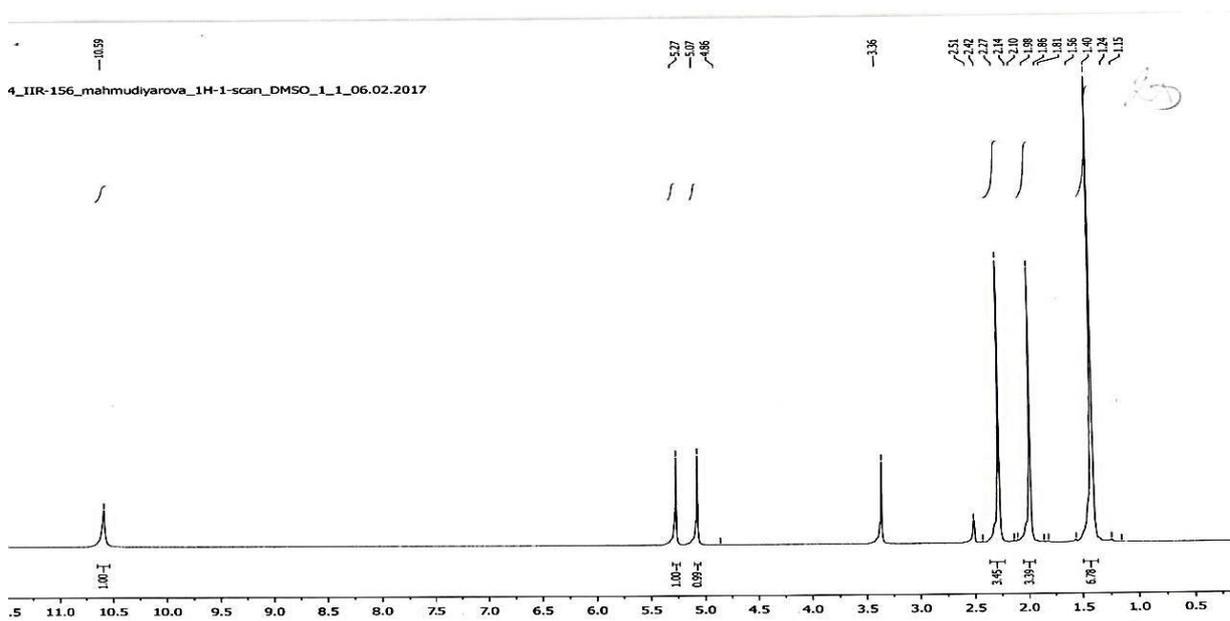


Рис. 17. ЯМР ^1H спектр (400 МГц) N(4)-ацетил-N(1)-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-илиден) тиогидразо карбаминовой кислоты (**16г**) в растворе ДМСО- D_6

В спектрах ЯМР ^1H соединения **16г** (рис. 17) обнаружены сигналы в области 5.0.-5.5 м. д., с интегральной интенсивностью, соответствующей одному протону каждый, которые отнесены к протонам ОН и N(1) группы, соответственно.

Сигналы протонов ацетильной группы обнаружены при 1.90 м.д., а алкильных CH_3 групп в области 1.40-2.25 м.д. Сигнал в слабом поле при 10.6 м. д. отнесен к амидному протону.

В ИК- спектрах соединений **16г** наблюдается появление новой полосы поглощения при 1700 см^{-1} , характерной для колебания карбонильной группы, которая отсутствует в ИК- спектре исходного соединения **16а**. Полосы поглощения, отвечающие NH группе, наблюдаются в области 3000 см^{-1} .

Под действием каталитических количеств трифторуксусной кислоты (ТФУК) **16г** претерпевает циклизацию с образованием N-(5,6,6-триметил-6Н-1,3,4-тиадиазин-2-ил) ацетамида (**22**) с экзоциклической N-ацильной группой.

В спектрах ЯМР ^1H соединения **22** проявляются сигнал при 2.12 м.д., который отнесён к протонам ацетильной группы. Протоны CH_3 групп при С-5 и С-6 атомах углерода цикла проявляются в области 3.75 и 1.48 м.д. Сигналы при 9.5 м. д. отнесен к амидной NH группе (**рис. 18**).

В ИК- спектрах **22** наблюдаются полосы поглощения в области $1670\text{-}1610\text{ см}^{-1}$ и $1575\text{-}1560\text{ см}^{-1}$, соответствующие эндоциклическим N=C и N-N связям. Полосы поглощения, отвечающие карбонильной группы, наблюдаются в области 1710 см^{-1} .

По-видимому, каталитическое действие ТФУК связано генерацией карбкатиона, образующегося за счёт протонирования гидроксильной группы и последующего отщепления молекулы воды в промежуточных интермедиатах по аналогии с выводами, сделанными в работах [132, 326]. Далее посредством атаки тиольной группы по атому углерода, образовавшегося карбкатиона завершается шестичленный гетероцикл: N-(5,6,6-триметил-6Н-1,3,4-тиадиазин-2-ил) ацетамид (**22**) (**рис.18**).

Физико-химические константы, ИК- и ЯМР ^1H спектры синтезированных соединений независимыми способами совпадают.

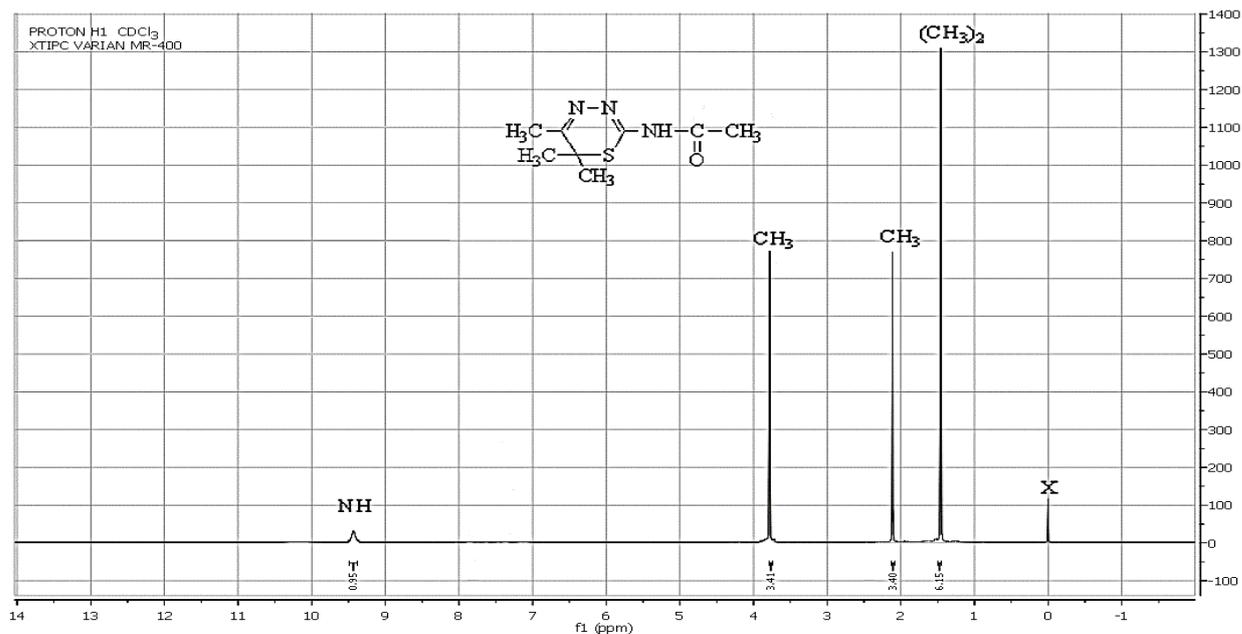
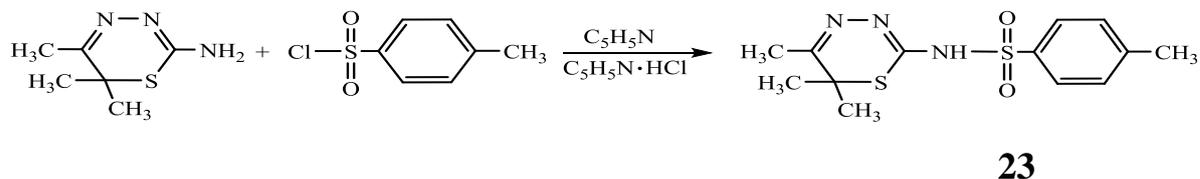


Рис. 18. ЯМР ^1H спектр (400 МГц) N-(5,6,6-триметил-6H-1,3,4-тиадиазин-2ил) ациламид (**22**) в растворе CDCl_3 .

Образование **22** с экзоциклической N-ацильной группой также подтверждается встречным синтезом- ацилированием соединения **17a** ацетил хлористым или ангидридом уксусной кислоты.

По аналогии с методикой получения аминотиадиазина **22**, путём взаимодействия **17a** с толуосульфохлоридом получен 2-*n*-толуосульфамино-5,6,6-триметил-1,3,4-тиадиазина (**23**). В качестве акцептора хлороводорода использовали пиридин, со схемой:



Направление сульфогруппы по экзоциклическому атому азота следует из данных ИК- и ЯМР ^1H спектров.

В спектре ЯМР ^1H сульфаминотиадиазина **23** наблюдаются два дублета с КССВ $J = 10$ Гц и химическим сдвигом 7.5-7.7 м. д., которые отнесены к двум парам неэквивалентных ароматических протонов паразамещенного фенильного кольца. Широкий синглетный сигнал в области 10.18 м. д.

отнесён к сульфаминному протону NH группы (**рис. 19**). Сигналы метильных групп при C-5 и C-6 атомах углерода сохраняются.

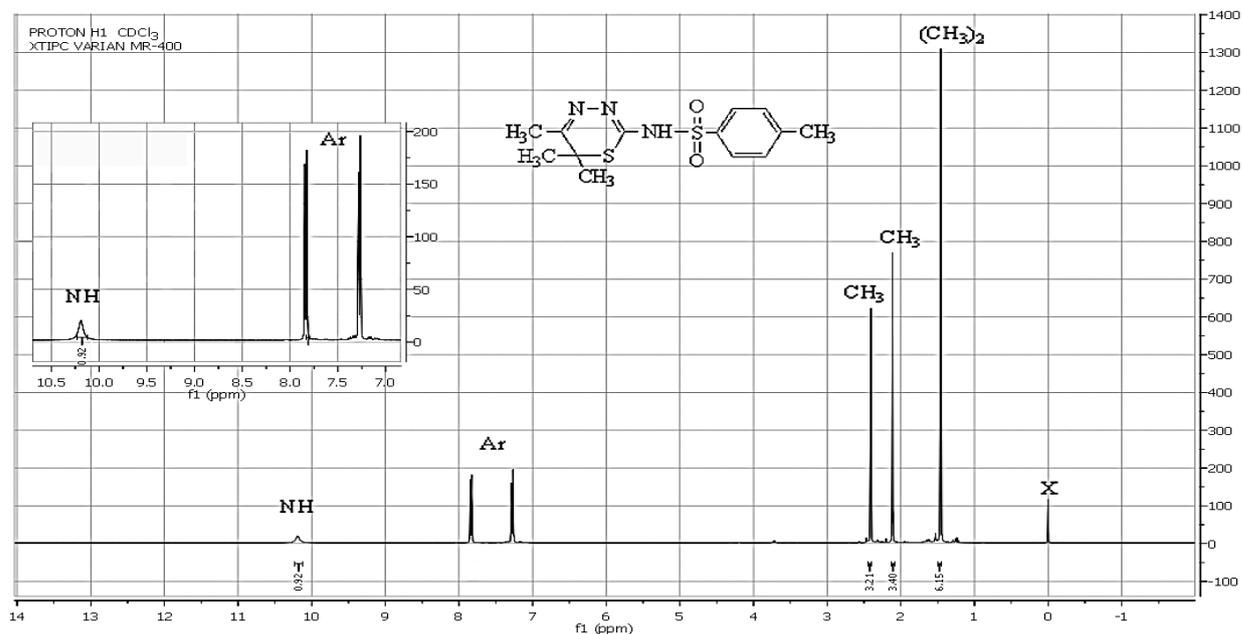


Рис. 19. ПМР спектр (400 МГц ¹H) 4-метил-N-(5,6,6-триметил-6H-1,3,4-тиадиазин-2ил) бензилсульфонамида (**23**) в растворе CDCl₃.

В ИК- спектре для соединения **23** наблюдается появление новой полосы поглощения в области 1360-1180 см⁻¹, характерной для колебаний сульфогруппы. Полоса поглощения, отвечающая колебаниям NH группы, проявляется при 3000 см⁻¹.

Фармакологический скрининг соединения (**23**) показал его высокую антираковую активность [328], а также способность агглютинации тромбоцитов.

Таким образом, данные ИК- и ПМР спектров свидетельствуют об однотипных реакциях замещения ацильной и сульфогруппы по (N-2) экзоциклическому нуклеофильному азотному центру у соединений **17a**, которые протекает в условиях аналогичных ранее рассмотренным в предыдущих разделах способов получения аимдо- и сульфамидо производных тиазолидинтинов.

ГЛАВА 4. РЕАКЦИЯ РАСШИРЕНИЯ ТИАЗОЛИДИНТИОНОВ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПУТИ ПОСТРОЕНИЯ ТРИАЗИНОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Анализ литературных источников показывает, что 1,2,4-триазин-3-тионовые гетероциклы получают [190, 232, 263-264], как правило, в две стадии, путём взаимодействия дикарбонильных соединений с тиосемикарбазидом. Промежуточными соединениями являются тиосемикарбазоны, которые в щелочной среде циклизуются в соответствующие 1,2,4-триазины.

Большинство 1,2,4-триазиновых гетероциклов описанные в работах [188, 277] являются биологически активными веществами. Так, 1,2,4-триазины обладают противогрибковой, гербицидной, антибактериальной и туберкулёзостатической активностями.

Целью исследования, представленной в настоящем разделе, является новые подходы, связанные с синтезом триазиновых гетероциклов, таких как, расширение цикла тиазолидинтионовых гетероциклов под действием бифункциональных реагентов, а также учёта действия внутримолекулярных водородных связей и таутомерии на направленность реакции и т. д. [182, 330].

4.1. Синтез триазинтионовых гетероциклов и их производных.

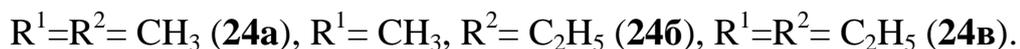
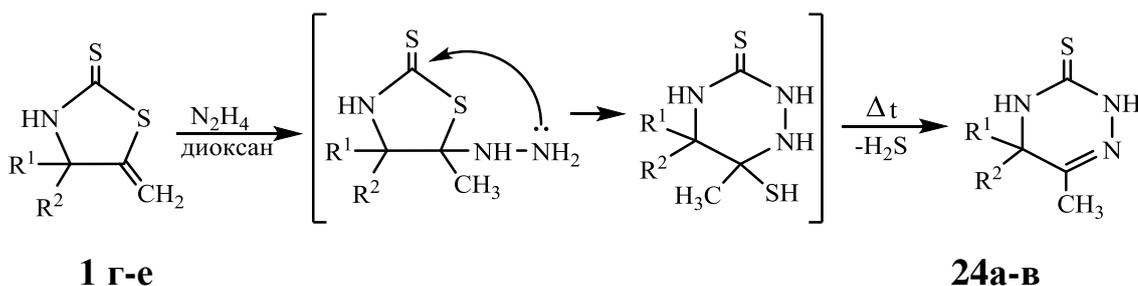
Пятичленный тиазолидинтионовый цикл является неустойчивым, в смысле геометрического строения и может потенциально менять конфигурацию на шестичленный цикл, который является термодинамически более устойчивым.

Реакционным центром в тиазолидинтионовом гетероцикле являются С(2) положения, когда при взаимодействии с аминами образуются 2-амино(имино)замещенные тиазолидины с высокими выходами [35], учитывая

этот факт мы вели в реакцию тиазолидин-2-тиона с гидразингидратом, с целью получения 2-гидразино- или 2-гидразонотиазолидина.

Однако, реакция в силу термодинамических факторов затруднена в направлении образования указанных 2-аминопроизводных тиазолидинов, взаимодействие тиазолидинтионовых гетероциклов **1г-е** с гидразингидратом неожиданно приводит к образованию шестичленных триазинтионовых гетероциклов [182].

Обнаружено, что 4,4-диалкил-5-метилтиазазолидин-2-тионы (**1г-е**) взаимодействуют с гидразингидратом с бурным выделением H_2S . Реакция проведена в кипящем диоксане, которая протекает с образованием шестичленных 5,5,6-триалкил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H) -тионовых гетероциклов (**28а-в**), со схемой:



Вывод о возможности образования триазинтионовых гетероциклов **24а-в** вытекает из анализа ИК- и ПМР спектров (рис.20).

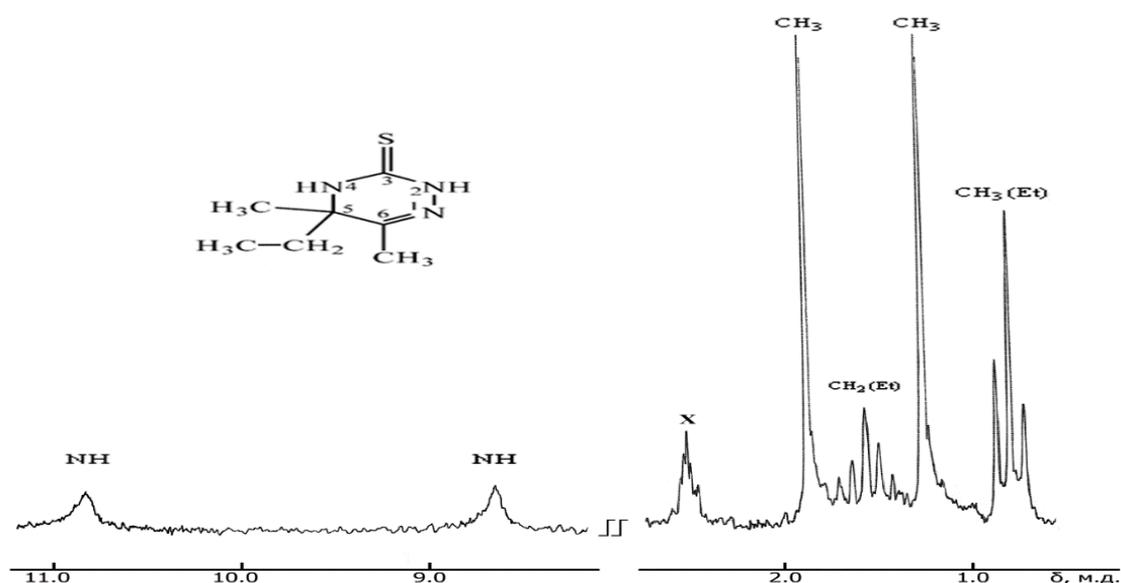
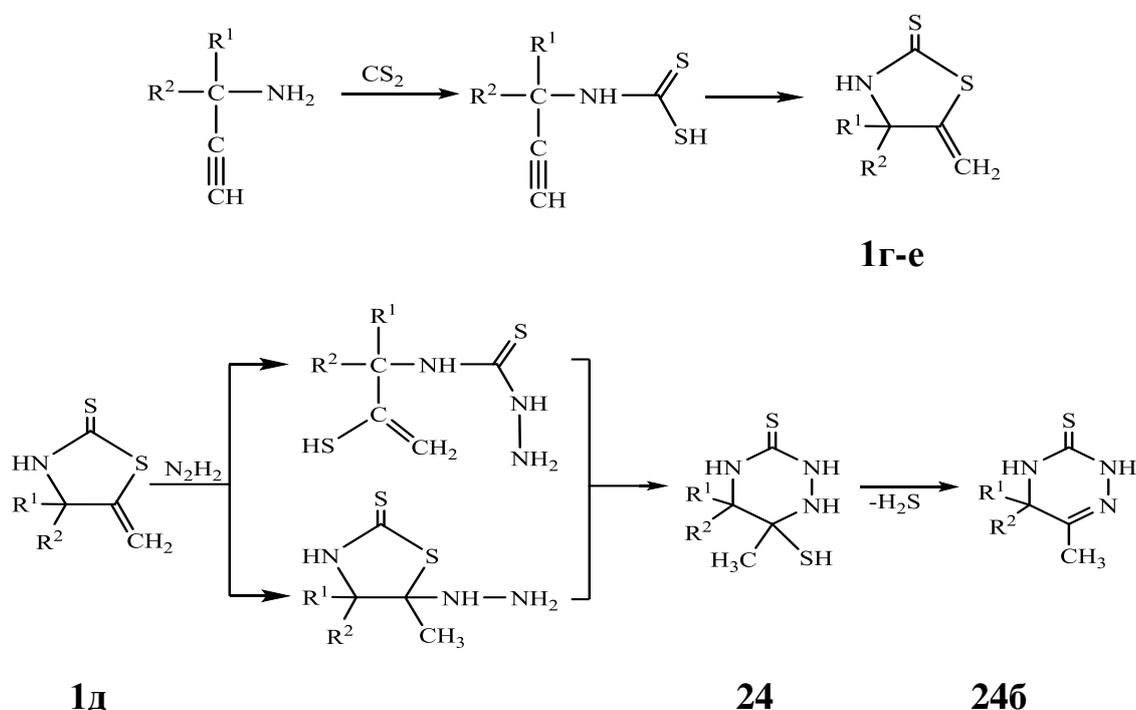


Рис.20. ПМР ^1H спектр (100 МГц) 5-этил-5,6-диметил-4,5-дигидро-2Н-[1,2,4]триазин-3-тиона (**246**) в растворе ДМСО- D_6 .

Так, в спектре ПМР соединений **24а-в** в областях 8.6 и 10.8 м. д. обнаружены две широкие синглеты с интегральной интенсивностью одному протону, которые отнесены к протонам N(2) и N(4) цикла. При этом сигналы геминальных протонов метиленовой группы, наблюдаемые при 4.8-5.0 м. д. в исходных пятичленных тиазолидинтионах **1г-е**, не обнаружены.

Наличие экзоциклического атома серы в положении С(3) цикла в соединений **24а-в** подтверждается в ИК спектре полосы поглощением в области 1205 см^{-1} . Это говорит о том, что гидразингидрат не замешается с атомом серы в положении С(2) тиазолидинтионах **1г-е**.

Для выяснения направленности протекания реакции проведены спектроскопические исследования одного из представителя полученных триазинтионовых гетероциклов [**333**], как представлено на схеме:



Среди возможных продуктов реакции предложена структура соединения 5-этил-5,6-диметил-4,5-дигидро-2Н-[1,2,4]триазин-3-тиона (**246**).

На схеме реакции показаны два возможных пути механизма расширения пятичленного цикла **1д** на шестичленный цикл **24б**. Соединения **1г-е** имеют C_2 и C_5 электрофильных центров для нуклеофильной атаки гидразина $-N_2H_4$. Исследуемые пятичленные тиазолидинтионовые гетероциклы в условиях реакции раскрываются образованием промежуточных соединений, которые представляют собой гидразиновый аддукт изотиоцианатом, что может привести к циклизации -шестичленных 1,2,4-триазинтионовых гетероциклам. Далее тиосемикарбазидный фрагмент внутримолекулярно присоединяется $C=C$ двойной связи энтиольной функции.

С другой стороны, экзоциклическая $C=C$ метиленовая связь при C_5 атоме углерода у соединений **1д**, также может быть нуклеофильным центром для нуклеофильной атаки гидразина, что может быть первым шагом образования шестичленного триазинового кольца. Расширение пятичленного цикла шестичленного с образованием **24** и выделением H_2S (**24**→**24а-в**) могут завершить почти количественно, путём (**1г-е**→**24а-в**).

Данные выводы базируются на анализе спектров ЯМР (1H , ^{15}N) НМВС и 1H , ^{13}C (рис. 21-24).

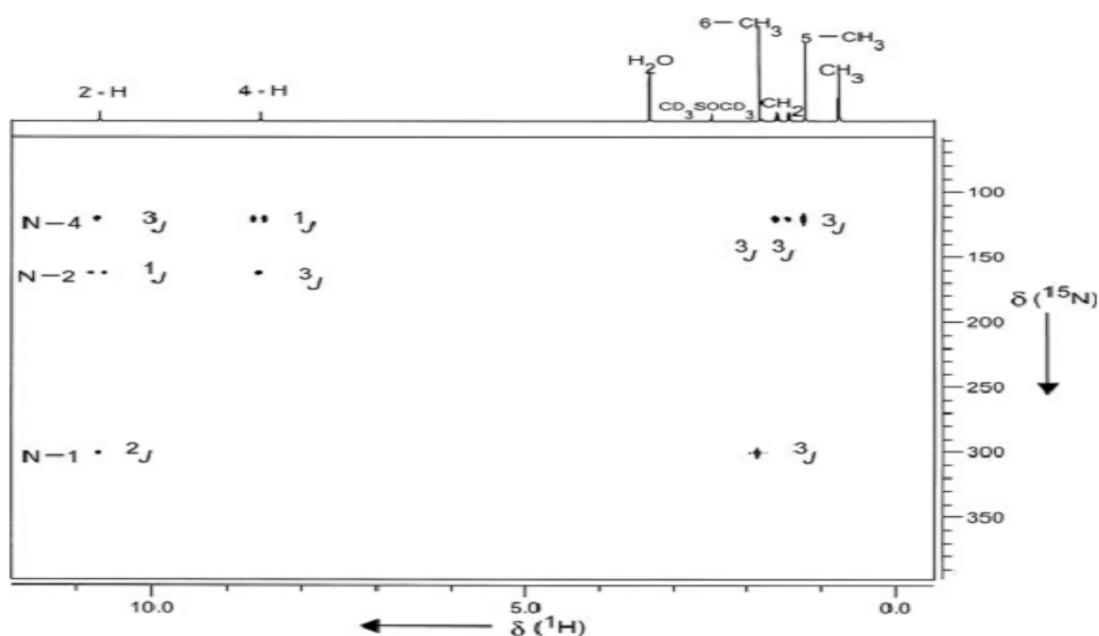


Рис.21. (1H , ^{15}N) НМВС спектр 5-этил-5,6-диметил-4,5-дигидро-2Н-[1,2,4]триазин-3-тиона(**24б**) в растворе ДМСО- D_6 .

На рисунке 21 изображены кросс-пики (взаимопересекаемые сигналы) всех ожидаемых сигналов nJ (${}^1\text{H}$, ${}^{15}\text{N}$) для спин-спинового взаимодействия $n=1,2,3$. Прямые геминальные и вицинальные спин-спиновые взаимодействия наблюдались для влияния 2-Н на N-2, N-1 и N-4 атомов соответственно. Оба диастериотопных метиленовых протонов этильной группы в положении C_5 и протоны метильной группы C_6 оказывают вицинальные спин-спиновые взаимодействия на N-4 атома азота. Протон у атома N-4 оказывает прямое взаимодействие (nJ) на атом N-4 и висцинальное взаимодействие (3J) на N-2. И наконец, метильные протоны от $\text{C}_6\text{-CH}_3$ дают 3J спин-спиновые взаимодействия sp^3 -гибридизованному атому N-1. Корреляция химических сдвигов ${}^1\text{H}$, ${}^{13}\text{C}$ и ${}^{15}\text{N}$ некоторых ядер представлена на рис. 22.

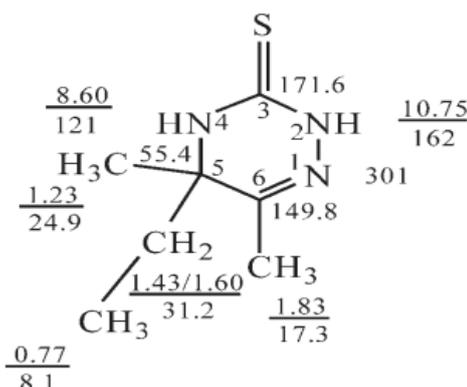


Рис. 22. ${}^1\text{H}$, ${}^{13}\text{C}$ и ${}^{15}\text{N}$ химические сдвиги соединений **246** в CD_3SOCD (${}^1\text{H}$) и значения (${}^{13}\text{C}$) в TMS в качестве внутреннего стандарта, а NH_3 и $\text{CH}_3\text{-NO}_2$ в качестве внешнего стандарта. Из-за хирального центра атома C_5 $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ -группы приводит к АВМ₃ спиновой модели с мультиплетом 1.43 и 1.60 м.д. для протонов CH_2 и триплет при 0.77 м.д. для протонов CH_3 .

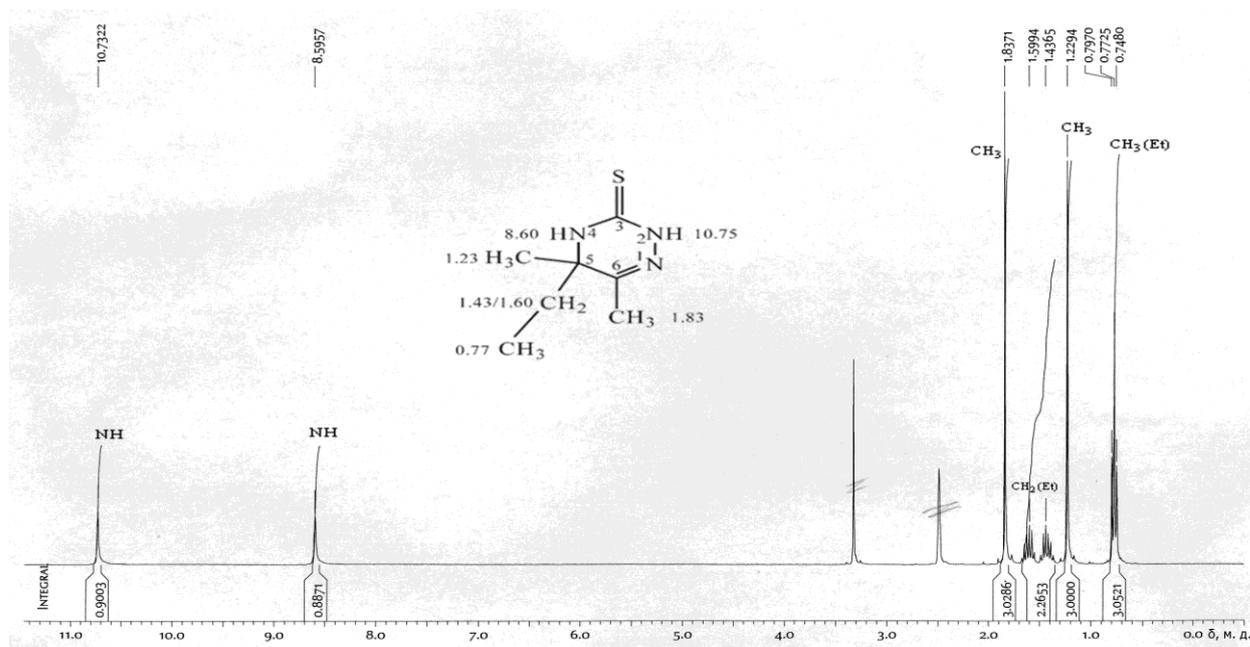


Рис. 23. ЯМР ^1H спектр (400 МГц ^1H) 5-этил-5,6-диметил-4,5-дигидро-2Н-[1,2,4]триазин-3-тиона (**246**) в растворе ДМСО- D_6 .

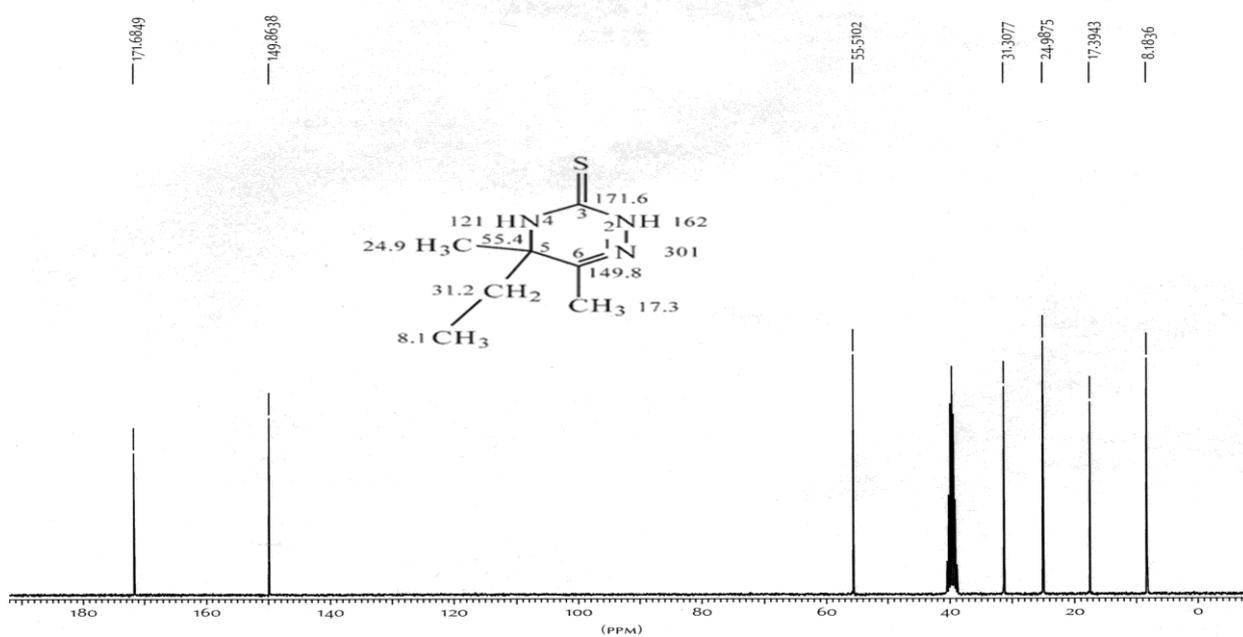


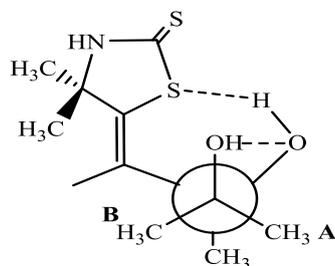
Рис. 24. ЯМР ^{13}C спектр (400 МГц) 5-этил-5,6-диметил-4,5-дигидро-2Н-[1,2,4]триазин-3-тиона (**246**) в растворе ДМСО- D_6 .

Таким образом, можно сделать вывод, что взаимодействие 5-метилентиазолидин-2-тионов (**1г-е**) с гидразингидратом в кипящей диоксане приводит к реакции рециклизации -расширения пятичленного кольца до 5,5,6-триалкил-1,2,4-триазин-3-тионов (**24а-в**).

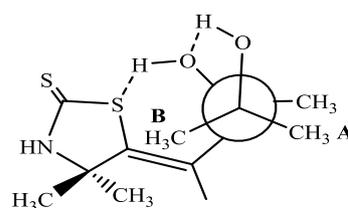
Ацетиленовые амины, как показано в более ранних исследованиях, [331] являются базовыми для получения на их основе тиазолидинтионовых гетероциклических соединений, обладающих высокой реакционной способностью. Скрининг на фармакологическую активность показал, что данный класс соединений обладает ярко выраженной бактерицидной активностью, сравнимой с активностью метиленовой сини [310]. В оптически активной форме тиазолидинтионы значительно превосходят активность метиленовой сини [311, 332], вследствие этого данные соединения могут рассматриваться как перспективные для получения на их основе новых биологически активных соединений.

В настоящей работе приводятся данные, касающиеся расширения рамок данной реакции и попытки получения ряда замещенных триазинов, содержащих гликолевый фрагмент.

Реализация этих планов стала возможной благодаря использованию в качестве исходных соединений, содержащих гликолевый фрагмент тиазолидинтионов (**1и-ж**), полученных ранее описанные в работе [80-81].

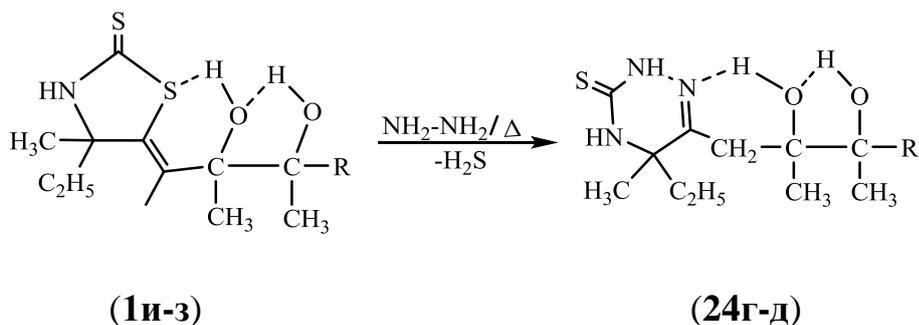


1и-3 (A)



1и-3 (B)

В работе [81] показано, что в тиазолидинтионах типа **1и-з** имеется внутримолекулярная водородная связь между атомом серы и гидроксильной группой. Возвращаясь к представленной выше схеме получения триазинов, можно предположить, что наличие в структуре исходного тиазолидинтиона **1и-з** в 5 положении гликолевого фрагмента может привести к блокированию доступа гидразингидрата к двойной связи, со схемой:



R = CH₃ (1и-24г); R = C₂H₅ (1з-24д);

Вследствие того, что в соединениях этого ряда **1и-з** имеются стерические препятствия для присоединения гидразина по этиленовой связи, возможно также отсутствие взаимодействия реагентов или пониженная реакционная способность указанных тиазолидинтионов, что указывало бы на один из предполагаемых механизмов образования триазинового цикла [333], либо снижения выхода целевых продуктов.

Результаты методов ЯМР (¹H, ¹³C) и ИК спектроскопических исследований показывают, что внутримолекулярные взаимодействия, имеющиеся в структурах **1и-з**, не препятствуют протеканию реакции и конечными продуктами являются С-6 гликолсодержащие шестичленные триазинтионовые гетероциклы **24г-д**, однако, выход целевого продукта в данном случае составлял 68-70%.

В ИК-спектрах соединений **24г-д** наблюдаются валентные колебания С=S связи и ОН групп в области 1210 см⁻¹ и 3500 см⁻¹ соответственно, однако, полоса поглощения отнесенная к экзоциклической С=C метиленовой связи не обнаружена. Появление новой полосы поглощения в областях 1510 и 1610 см⁻¹, отнесено к валентным колебаниям эндоциклических N-N и С=N связям.

В спектрах ЯМР¹H продуктов **24г-д** синглеты протонов N-2 и N-4 наблюдаются, при 10.70-8.56 м. д., соответственно, а экзоциклические алкильные протоны сохраняются при 0.85-5.32 м. д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **24г-д** атомы С (1) - С (4) Вu и Ре радикала проявляются в области 25.6-26.1 м. д. и С (2) - С (3) в области 80.4-82.2 м. д., циклические С(3), С(6) и С(5) группы обнаружены при 171.0, 148.0 и 60.0 м.д., а алкильные заместители С-5 цикла и экзоциклического Вu и Ре радикала проявляются в низких полях при 8.0-23.0 м. д. (**рис. 33**).

Таким образом, использование тиазолидинтинов в реакциях с гидразингидратом позволяет получить ряд ранее неизвестных триазинов и их производных.

4.2. Синтез 6-аминозамещённых производных 1,3,4-триазинтионов

В предыдущем разделе установлено, что взаимодействие 4,4-диалкил-5-метилентиазолидин-2-тионов (1г-е) с гидразингидратом сопровождается с разрывом S(1) - C(2) связи цикла с замыканием шестичленных 5,5,6-триалкил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H) –тионовых гетероциклов (**24а-в**).

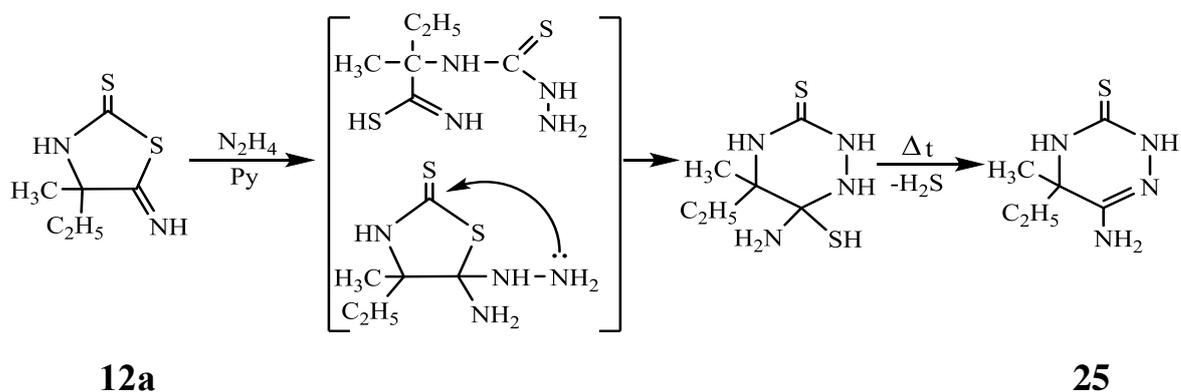
Выход продуктов данной реакции составлял не менее 85-90% [**182, 329, 333-334**].

Альтернативный вариант расширения пятичленного цикла также проведен путем перевода четвертизации атомов азота цикла, что повышает электрофильность углеродных атомов кольца и вероятность 1,2-квазиприсоединения гидразина к кольцу [**86**].

Как отмечено в работе [**330**] тиазолидинтионы (**1и-з**), содержащие в 5 положении цикла гликолевый фрагмент, могут влиять за счёт внутримолекулярной водородной связи на процесс расширения цикла и выход целевых продуктов (**24г-д**).

В данном разделе рассмотрен вопрос дизайна 1,2,4-триазинтионовых гетероциклов [**182, 330, 333-334**]. Синтез триазиновых гетероциклов, содержащих аминогруппу в положении С (6) цикла, даёт возможность проводить функционализацию этого класса соединений. В качестве

исходного, в данном случае взят 5-иминотиазолидинтиона **12a** [319]. Реакция протекает в соответствии с [333], со схемой:



где $R^1 = -CH_3$, $R^2 = -C_2H_5$ (**12a**, **25**)

В отличие от методик синтеза триазинов [182, 330, 333], типа **24** протекающих без участия катализатора, в нашем случае требуется присутствие каталитических количеств пиридина или триэтиламина. Это объясняется тем, что активность экзоциклической иминогруппы в 5-иминотиазолидинтионах **12a-в** отличается от активности метиленовой связи у 5-метилтиазолидин-2-тионов **1г-е**. Активации иминогруппы связана с действием катализаторов и продуктом реакция является 5,5-диалкил-6-амино-4,5-дигидро-2H-[1,2,4]триазин-3-тион (**25**), которые составляет 60%.

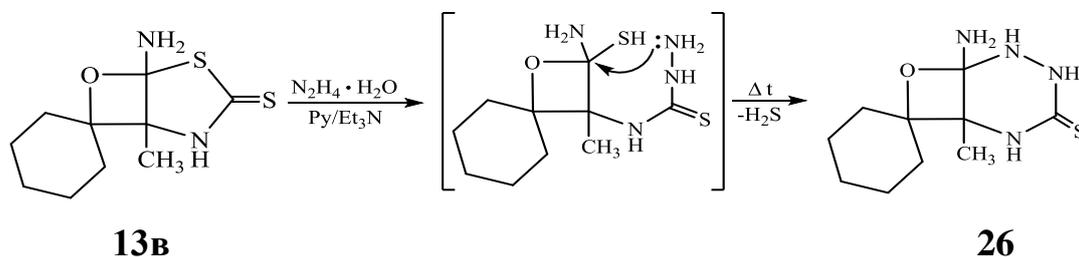
Строения **25** доказаны с помощью методов ЯМР (1H , ^{13}C) и ИК спектроскопии, а состав элементным анализом.

В ИК-спектре для соединения **25** наблюдается появление новых полос поглощения в областях 1565 и 3500 см^{-1} , которые отнесены к валентным колебаниям C-N связи и NH_2 группы соответственно, а полоса поглощения в области 1220 см^{-1} относящаяся к колебаниям экзоциклической C=S связи у исходного тиазолидинтиона сохраняется.

В спектрах ЯМР 1H продукта **25** наблюдается синглет протонов эндоциклических N-2 и N-3 групп при 4.0-11.0 м. д., а протоны экзоциклической NH_2 группы при 5.0-6.0 м. д.

В случае взаимодействия 1-амино-5-метил-7-оксо-2-тиа-4-азаспиро [бицикло[3.2.0] гептан-6,1'-циклогексан]-3-тиона (**13в**) с гидразингидратом,

реакция протекает с образованием 1-амино-6-метил-8-оксо-2,3,5-триазаспиро [бицикло[4.2.0]октан-7,1'-циклогексан]-4-тиона (**26**), в соответствии [182, 333], со схемой:



Строение **26** доказано методом ЯМР (^1H , ^{13}C) и ИК спектроскопией, а состав элементным анализом. В ИК-спектрах соединений **26** наблюдаются полосы поглощения в области 1220 см^{-1} и 3500 см^{-1} , которые отнесены к валентным колебаниям $\text{C}=\text{S}$ связи и NH_2 группы, соответственно.

Наличие в спектрах ЯМР ^1H протонов трёх NH групп, т. е. сигналы при 4.3 м. д., 9.20 м. д. и 10.3 м. д., свидетельствует об отличии электронной структуре триазинового фрагмента соединений **26** от триазинов **24-25**. Также отмечено наличие сигнала при 5.4 м. д. NH_2 группы (рис.25).

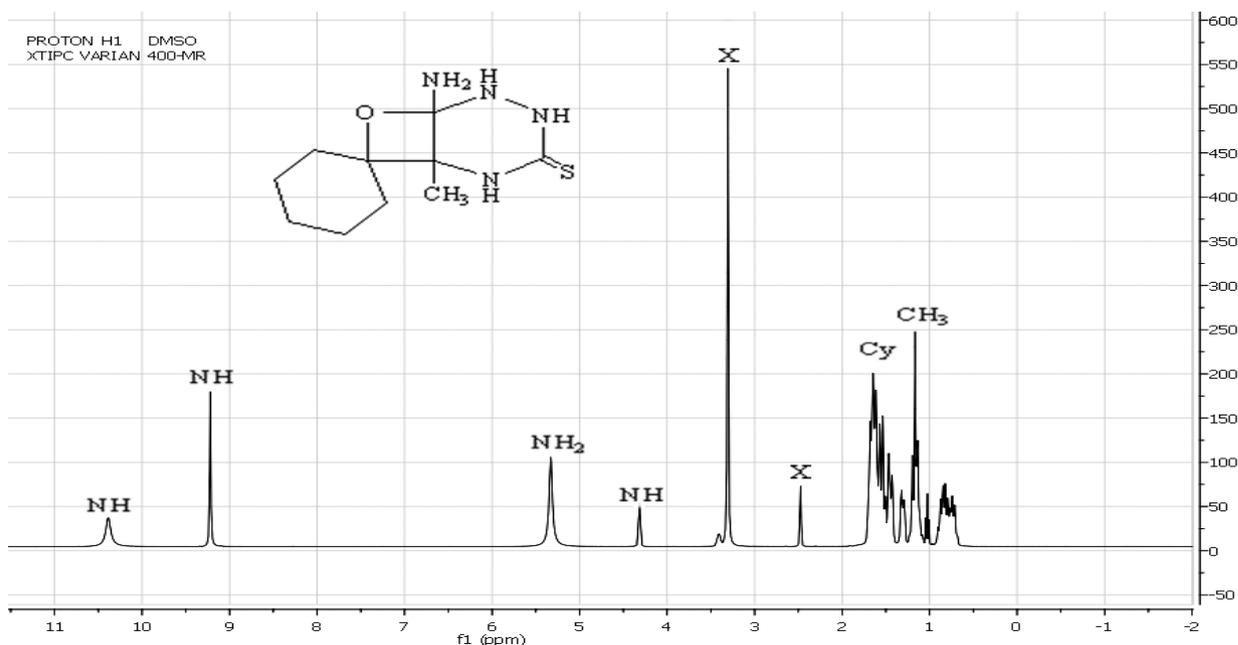


Рис. 25. ЯМР ^1H спектр (400 МГц) 1-амино-6-метил-8-оксо-2,3,5-триазаспиро [бицикло[4.2.0]октан-7,1'-циклогексан]-4-тиона (**26**) в растворе DMSO-d_6 .

В спектре ЯМР ^{13}C соединений **26** сигнал метильного углерода при С(6) проявляются в области 36.0 м. д., циклогексильные атомы углерода при 26.0-34.0 м.д., атомы углерода С-1 и С-4 триазинового цикла проявляются при 140.0-180.0 м.д., циклические С-6 и С-7 в области 40.0-65.0 м. д.

Исходя из полученных данных можно заключить, что в независимости от строения исходного пятичленного цикла в реакциях с гидразингидратом наблюдается расширение цикла до 6- членного.

4.3. Альтернативные пути построения триазинтионовых гетероциклов.

Несмотря на кажущуюся простоту получения шестичленных 1,2,4-триазиновых гетероциклов, имеются определённые трудности для получения их структурных аналогов. Примером получения 6-аминотриазина **25** и его конденсированного аналога **26** было показано в (разделе 4.2).

В данном случае использован гидразингидрат, приводящей к расширению 5-членного цикла, при его действии на 4-этил-5-имино-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион (**12a**) и 5-амино-1,7,7-триметил-6-оксо-4-тиа-2-азабицикло[3.2.0]гептан-3-тион (**13a**) [319].

В других работах расширение пятичленного цикла, проведено путем четвертизации атомов азота пятичленного цикла, что повышает электронный дефицит углеродных атомов кольца и повышает вероятность 1,2-квази присоединения гидразина к кольцу [86]. Рециклизация пятичленного гетероцикла протекает путём разрыва мостиковой связи С-S и отщеплению H_2S с последующим формированием 1,2,4-триазинового кольца.

В работах [68, 222-226] представлены пути конденсации α -карбонильных соединений с N(1), N(4) или N(1),S-динуклеофилами. В частности получение амино- и тиозамещенных 1,2,4-триазинов, при взаимодействии триметилпировиноградной кислоты с тиокарбогидразидом и дальнейшем S-алкилированием бромистым метилом при низкой температуре.

Анализ литературных источников показывает, что альтернативные пути синтеза замещенных 1,2,4-триазинов имеют свои закономерности и требуют дополнительных усилий для получения более общей картины данного процесса.

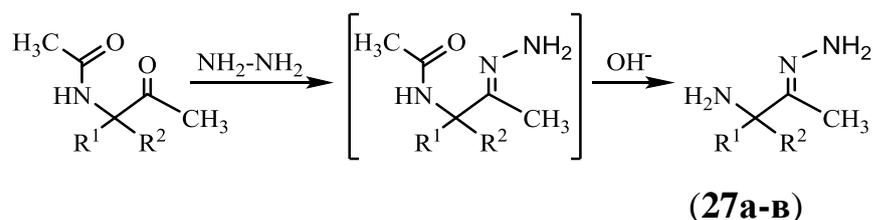
В этой связи нами предпринята попытка получить 1,2,4-триазиновые гетероциклы, исходя из амидокетонов, для которых имеются широкие синтетические возможности, синтез и конформационная стабильность которые описаны в работах [80, 299].

Указанные амидокетоны, имеющие амидную группу, электронное строение которых не позволяет вовлекать ее в реакцию циклизации и требуется снятие защитной ацетильной группы.

Для этого необходимо дополнительная стадия гидролиза ацетильной группы и перевода их в соответствующие аминокетоны. В этой связи проведена попытка перевести их в амидогидразоны, путем взаимодействия с гидразингидратом.

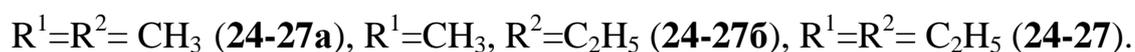
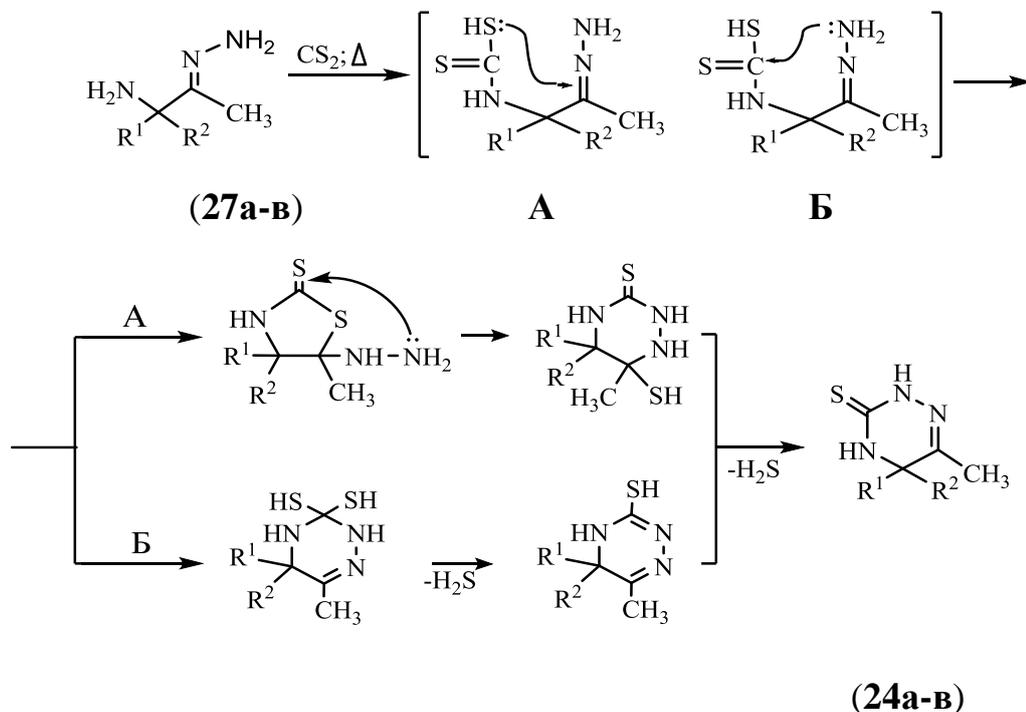
Учитывая тот факт, что в гидразине обе NH_2 –группы имеют тенденцию вступать в реакцию, с образованием азинов [305], во избежание этого нами взят гидразингидрат из расчета 3:1 по отношению к амидокетонам, а в качестве катализатора конденсации BaO .

Гидразоны незамещенного гидразина часто являются неустойчивыми [305], с этой связи промежуточные амидогидразоны не выделялись из реакционной среды, а были подвергнуты гидролизу спиртовым раствором KOH , в течении суток при комнатной температуре для снятия защитной ацетильной группы. В результате с хорошими выходами получены соответствующие Шиффовые основания - аминокетонамины **27а-в**, по схеме:



Полученные аминогидразоны **27a-в** являются жидкими веществами, физико-химические константы которых подробно описаны в экспериментальной части.

В синтетическом плане аминогидразоны **27a-в** оказались стабильными для получения гетероциклических соединений, [334], по схеме:



Данная реакция протекает при кипячении в диоксане в течение 6 ч. При этом, как и в ранее рассмотренном случае [182, 333], также наблюдается выделение H_2S .

Последовательность данной реакции включает в себя, взаимодействие Шиффовых оснований -аминогидразонов **27a-в** с сероуглеродом, через промежуточные продукты А и Б (см. на схеме). Далее, следует циклизации посредством нуклеофильной атаки тиольной или аминогруппы, которые могут протекать в двух возможных направлениях.

В случае путь А, по аналогии [72-74], возможна внутримолекулярная атака тиольной группы по гидразонному углеродному атому с образованием

пятичленного гетероцикла. Далее происходит элиминирование H_2S , как отмечено в наших ранних исследованиях [182, 333] с формированием соответствующих триазинов **24а-в**.

В случае **Б** возможна внутримолекулярная атака гидразонной аминогруппы по дитиокарбонильному углеродному центру с образованием промежуточного шестичленного цикла (путь **Б**), **С** (3) дитиольным фрагментом с последующим элиминированием H_2S , которая протекает за счёт N-2 и С-3 атомов триазинового цикла.

По данным ИК- и ПМР спектров в обоих случаях конечными продуктами является 1,2,4-триазин-3-тионовые гетероциклы с идентичными строениями, ранее описанных [182, 329, 333-334] соединений **24а-в**.

Таким образом, данные ИК- и ПМР спектров в синтезе гетероциклов на основе амидокетонов указывают, что ключевым моментом является перевод их к соответствующим аминогидразонам, способным к взаимодействию с CS_2 .

4.4. Биологическая активность некоторых производных 1,3-тиазолидиновых и 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов

Учитывая имеющиеся литературные данные [18, 88-106, 167-181], целесообразно было изучить биологическую активность синтезированных нами соединений. С этой целью проведен ряд исследований по выявлению биологической активности некоторых соединений тиазолидинового ряда, которые описаны в работах [311-312, 314, 328, 332].

На кафедре микробиологии Таджикского госмедуниверситета имени Абуали ибн Сино проведено исследование синтезированных амидных, сульфамидных и карбаматных производных 2-фенилимино-4,4-диалкил-5-метилентиазолидинового ряда на антимикробную активность по нескольким видам бактерий, выращенных на мясо пептонном агаре в сравнении с метиленовым синим, использованным в качестве эталона.

Проведён скрининг 8 соединений, два из которых имеют в положении 3 тиазолидинового цикла амидные, четыре-сульфамидные и два-карбаматные группы. Бактерицидное действие изучалось на золотистом, сапрофитном и эпидермальном стафилококках, на сарцине, кишечной палочке, палочке сине-зеленого гноя и на протее.

Установлено, что исследованное соединение в зависимости от природы заместителя в положении 3 гетероцикла проявляло бактерицидную активность, причём наибольший эффект обнаружен у амидных производных тиазолидинового ряда, которые в дозах от 625 мкг/мл до 2500 мкг/мл являются губительными для указанных выше возбудителей болезней. Так, ЭА-1 проявлял активность при дозе, в 8 раз меньшей по сравнению с метиленовым синим, взятым в качестве эталона.

При введении к атому азота в положении 3 гетероцикла сульфо- и карбамоильной группы такая же активность обнаружена в дозах от 1250 до 5000 мкг/мл. (Табл.2)

Таблица 2

Вид микро- организмов	Бактерицидно действующая доза в мкг/мл								
	Испытуемые соединения								Метиле- новая синь
	ЭА - 1	ЭА - 2	ЭС - 1	ЭС - 2	ЭС - 3	ЭС - 4	ЭК - 1	ЭК - 2	
Стафилококки: - золотистый	2500	1250	5000	5000	5000	2500	2500	5000	625
- сапрофитный	625	625	1250	625	625	312	1250	625	625
- эпидермальный	1250	1250	2500	1250	2500	325	2500	2500	625
Протей	2500	5000	5000	2500	2500	5000	2500	1250	20000
Палочка сине- зеленого гноя	1250	5000	2500	1250	5000	5000	5000	5000	20000
Кишечная палочка	1250	1250	5000	5000	5000	5000	5000	5000	20000
Сарцины	2500	2500	5000	5000	5000	5000	1250	2500	20000

По данным результатов биологических испытаний, представленных в таблице 2, можно сделать вывод, что амидные, сульфамидные и карбаматные производные 2-фенилимино-4,4-диалкил-5-метилентиазолидинового ряда проявляют антимикробную активность, большую, чем метиленовый синий. Тогда как при фармакологическом скрининге некоторые тиадиазиновые производные проявляли высокую антираковую активность [328], что может представлять интерес для практической медицины (Приложение 1-3).

Эксперименты по изучению влияния 1,3,4-тиадиазинов на функциональную активность тромбоцитов «in vitro», проводили с использованием венозной крови здоровых кроликов (n=8). Агрегацию тромбоцитов изучали методом светорассеяния на агрометрах («Biola» Россия). Как показали исследование **22** ингибирует аглютацию тромбоцитов индуцированную аспирином на 20%, соединение **23** снижало тромбообразование на 40% эффективнее по сравнению с контрольным образцом.

ГЛАВА 5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления были измерены аппаратами Бучи и в микронагревательном столике «Voetius» с температурным шагом $4^{\circ}\text{C}/\text{мин}^{-1}$.

Спектры ЯМР ^1H были сняты на приборе Tesla BS-487C с рабочей частотой 100 МГц в растворах ДМСО- d_6 и CCl_4 , при этом химические сдвиги приведены относительно гексаметилендисилоксана (ГМДС) как внутреннего стандарта.

Спектры ^1H , ^{13}C и ^{15}N НМРС, НМВС методами на спектрометрах Bruker AMX 400 и Avance 600, концентрация исследуемых образцов составляла 5%, химические сдвиги соединений в растворе CD_3SOCD_3 (^1H) и (^{13}C) в ТМС в качестве внутреннего стандарта, а NH_3 и MeNO_2 (для ^{15}N) в качестве внешнего стандарта, а так же зарегистрированы на приборе «ХТИРС VARIAN MR-400» с рабочей частотой 400 МГц ^1H .

В качестве растворителей использовали CDCl_3 , CCl_4 , DMCO-d_6 , а внутренний стандарт – ТМС и ГМДС (для ^1H).

ИК спектры веществ снимали на приборе UR-20 в таблетках с KBr тонком слое в концентрации 1:200 мг, на приборе «Perkin-Elmer Spectrum-65» (в интервале 400-4000 cm^{-1}).

Чистоту полученных соединений контролировали тонкослойной хроматографией на стандартных пластинках «Silufol UV-254» в системах бензол: спирт (2:1), спирт: хлороформ (3:1). Пятна на хроматограммах обнаруживали парами йода.

Элементный состав определен на приборе «Perkin-Elmer- 2400».

Колоночную и тонкослойную хроматографию проводили на нейтральном Al_2O_3 , элюенты: хлороформ, бензол, этанол, вода. Контроль за ходом реакции осуществляли по исчезновению полос поглощения тройной $\text{C}\equiv\text{C}$ связи исходных ацетиленовых производных ИК спектрах реакционной смеси.

5.1. Синтез исходных соединений

2-Фенилимино-4,4-диалкил-5-метилентиазолидины (1а-в) получены аналогично описанной методике [1] из 3-алкил-3-аминоалкин-1-ов и фенилизотиоцианата в бензоле.

4,4-Диалкил-5-метилентиазолидин-2-тионы (1г-е) синтезированы по методу Хинниона-Тича [78] из 3-алкил-3-аминоалкин-1-ов и сероуглерода в спирте.

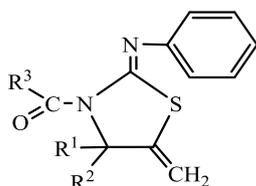
3-Метил-3-гидроксипентан-2-он и 3-Метил-3-гидроксипентан-2-он, 1-(1-гидроксициклогексил) этаноны получены путём гидратации по Кучерову ацетиленовых спиртов и их этоксиэфиров Хиннионом и Боссеффейом [316-317].

3-Метил-3-гидрокси-1-бромбутан-2-он и 1-(1-гидроксициклогексил) -2-бромэтаноны получены по методике, представленной в работе [130, 335-

336], Изопропенилметилкетон (ИПМК) синтезированы в соответствии с данными обзора [328].

3-Метил-3-хлорбутина-1 по аналогичной методике [320].

5.2. Синтез производных 2-Фенилимино-5-метилентиазолидинов (3-6).



5.2.1. Синтез (4,4-Диалкил-5-метилен 2-(фенилимино) тиазолидин-3-ил)-R-1-оны (3а-ж)

2-(4,4-Диметил-5-метилен (фенилимино)тиазолидин-3-ил) этан-1-он (3а). Аналогично из 2.18 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4,4-диметил-5-метилентиазолидина (**1а**) и 0.79 г (10 ммоль) ацетил хлористого или 1.02 г (10 ммоль) ангидрида уксусной кислоты (30-40°C, 4 ч) в диоксане. Получали 2.39 г (92%) соединения (**3а**) с т.пл. 114 °С, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1700 (C=O), 880 (=CH₂), 1610 (C=N), 715, 1500-1595 (C=C от Ph).

Спектр ЯМР ¹H CCl₄ δ , м.д. (J, Гц): 1.12 с (6H, C⁴ (CH₃)₂), 4.80 д (1H, C⁵ =CH J 1.0), 4.96 д (1H, C⁵ =CH, J 1.0), 1.86 с (3H, N³ CH₃ от Ac), 7.0-7.6 м (5H, от Ph).

Найдено, %: C 64.52, H 6.07, N 10.70, S 12.28. C₁₄H₁₆ON₂S (260.19).

Вычислено, %: C 64.62, H 6.15, N 10.76, S 12.32.

1-(4,4-Диметил-5-метилен-2-(фенилимино)тиазолидин-3-ил) пропан-1-он (3б). Аналогично из 2.18 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4,4-диметил-5-метилентиазолидина (**1а**) и 0.93 г (10 ммоль) пропионил хлористого (40-50°C, 4 ч) в диоксане. Получали 2.35 г (86%) соединения (**3б**) с т.пл. 116 °С, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1705 (C=O), 870 (=CH₂), 1610 (C=N), 715, 1500-1600 (C=C от Ph).

Спектр ЯМР ^1H CCl_4 δ , м.д. (J, Гц): 0.88 т (3H, N^3 CH_3 от Pp, J 7.0 Гц), 2.04 кв (2H, CH_2 от Pp), 1.10 с (6H, C^4 (CH_3) $_2$), 4.82 д (1H, C^5 =CH J 2.0), 4.92 д (1H, C^5 =CH J 2.0), 7.0-7.4 м (5H, от Ph).

Найдено, %: C 65.65, H 6.49, N 10.14, S 11.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ON}_2\text{S}$ (274.14).

Вычислено, %: C 65.71, H 6.56, N 10.21, S 11.67.

(4,4-Диметил-5-метилен-2-(фенилимино)тиазолидин-3-ил) (фенил) метанон (Зв). Аналогично из 2.18 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4,4-диметил-5-метилентиазолидина (**1а**) и 1.40 г (10 ммоль) бензоил хлористого (40-50°C, 4 ч) в диоксане. Получали 2.9 г (90%) соединения (**Зв**) с т.пл. 135 °C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1680 (C=O), 880 (=CH $_2$), 1630 (C=N), 710, 1510-1600 (C=C от Ph).

Спектр ЯМР ^1H CCl_4 δ , м.д. (J, Гц): 1.08 с (6H, C^4 (CH_3) $_2$), 5.02 д (1H, C^5 =CH J 2.0), 5.08 д (1H, C^5 =CH J 2.0), 7.0-7.5 м (10H, от Ph и Bz).

Найдено, %: C 70.76, H 5.53, N 8.63, S 9.87. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ON}_2\text{S}$ (322.18).

Вычислено, %: C 70.82, H 5.59, N 8.69, S 9.93.

2-(4,4-Диметил-5-метилен-2-(фенилимино) тиазолидин-3-карбонил) бензойная кислота (Зг). К раствору 2.18 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4,4-диметил-5-метилентиазолидина (**1а**) этилацетата (10 мл) при перемешивании прикапывали 1.48 г (10 ммоль) свежесублимированного фталевого ангидрида в 10 мл этилацетата. Реакционную смесь нагревали при 60-70°C в течение 5 ч. Охлаждённую смесь по капле прикапывали на 100 г холодного разбавленного раствора NaOH, для нейтрализации реакционной смеси. Выпавшие кристаллы белого цвета растворяли в этиловом спирте и хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюент (гексан-этанол 1:1). Получали 3.18 г (87%) соединения (**Зг**) с т. пл. 145°C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1710 (C=O), 860, 1635 (=CH $_2$), 1670 (C=N), 705, 1510-1600 (C=C от Ph), 2500-3000 (COOH).

Спектр ЯМР ^1H CCl_4 δ , м.д. (J, Гц): 1.46 с (6H, C^4 (CH_3)₂), 5.24 д (1H, C^5 =CH J 2.0), 5.36 д (1H, C^5 =CH J 2.0), 11.06 ш. с (1H, OH), 7.2-7.6 м (9H, от Ph и Ft).

Найдено, %: C 65.54, H 4.86, N 7.58, S 8.68. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ (366.17).

Вычислено, %: C 65.60, H 4.91, N 7.65, S 8.74.

1-(4-Этил-4-метил-5-метилен-2-(фенилимино)тиазолидин-3-ил)

этанон (3д). Аналогично из 2.32 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина (**1б**) и 0.79 г (10 ммоль) ацетил хлористого или 1.02 г (10 ммоль) ангидрида уксусной кислоты (30-40°C, 4 ч) в диоксане. Получали 2.00 г (73%) соединения (**3д**) с т.пл. 85 °C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1700 (C=O), 865 (=CH₂), 1610 (C=N), 700, 1500-1595 (C=C от Ph).

Спектр ЯМР ^1H CCl_4 δ , м.д. (J, Гц): 0.56 т (3H, C^4 CH₃ от Et, ^3J 7.0), 1.50 м (2H, C^4 CH₂ от Et), 1.08 с (3H, C^4 CH₃), 1.82 с (3H, CH₃ от Ac), 4.80 д (1H, C^5 =CH J 1.0), 5.04 д (1H, C^5 =CH J 1.0), 7.0-7.5 м (5H, от Ph).

Найдено, %: C 65.63, H 6.49, N 10.14, S 11.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ON}_2\text{S}$ (274.20).

Вычислено, %: C 65.70, H 6.56, N 10.21, S 11.67.

1-(4-Этил-4-метил-5-метилен-2-(фенилимино)тиазолидин-3-ил)

пропанон (3е). Аналогично из 2.32 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина (**1б**) и 0.93 г (10 ммоль) пропионил хлористого (40-50°C, 4 ч) в диоксане. Получали 1.55 г (54%) соединения (**3е**) с т.пл. 116 °C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1700 (C=O), 870 (=CH₂), 1605 (C=N), 715, 1500-1595 (C=C от Ph).

Спектр ЯМР ^1H CCl_4 δ , м.д. (J, Гц): 0.56 т (3H, C^4 CH₃ от Et, J 7.0), 1.46 м (2H C^4 CH₂ от Et), 1.08 с (3H, C^4 CH₃), 0.94 с (3H, CH₃ от Pr), 2.04 кв (2H, CH₂ от Pr), 4.80 д (1H, C^5 =CH J 1.0), 5.04 д (1H, C^5 =CH J 1.0), 7.0-7.4 м (5H, от Ph).

Найдено, %: C 66.60, H 6.87, N 9.65, S 11.02. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ON}_2\text{S}$ (274.14).

Вычислено, %: С 66.67, Н 6.94, N 9.71, S 11.10.

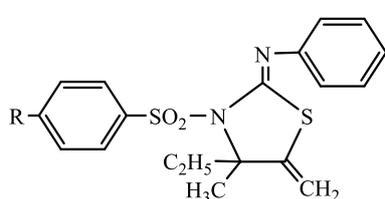
2-(4-Этил-4-метил-5-метилен-2-(фенилимино)тиазолидин-3-карбонил) бензойная кислота (3ж). Аналогично из 2.32 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина (**1б**) и 1.48 г (10 ммоль) свежесублимированного фталевого ангидрида (40-50°C, 4 ч) в 10 мл этилацетата. Получали 2.85 г (75%) соединения (**3ж**) с т.пл. 133 °С, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1710 (C=O), 860, 1630 (=CH₂), 1665 (C=N), 705, 1510-1600 (C=C от Ph), 2600-3000 (COOH).

Спектр ЯМР ¹H CCl₄ δ , м.д. (J, Гц): 0.84 т (3H, C⁴ CH₃ от Et, ³J 7.0), 1.74 м (2H, C⁴ CH₂ от Et), 1.10 с (3H, C⁴ CH₃), 4.84 д (1H, C⁵ =CH J 1.0), 5.30 д (1H, C⁵ =CH J 1.0), 11.04 с (1H, OH), 7.0-8.0 м (9H, от Ph и Vz).

Найдено, %: С 66.28, Н 5.19, N 7.29, S 8.36. C₂₁H₂₀O₃N₂S (380.18).

Вычислено, %: С 66.34, Н 5.26, N 7.36, S 8.42.



5.2.2. Синтез 3-R-Сульфонил-4-этил-4-метил-5-метилен-N-фенил-1,3-тиазолидин-2-имины (4а-г).

4-Этил-4-метил-5-метилен-N-фенил-3-

тозилтиазолидин-2-имин (4б). К раствору 2.32 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина (**1б**) пиридина (10 мл) прибавили 1.90 г (10 ммоль) *p*-толуолсульфохлорида в 10 мл диэтиловым эфире. При перемешивании реакционную смесь нагревали при 40-50°C в течение 5 ч. Испаряли эфир, а охлаждённую смесь выливали в разбавленную соляную кислоту со льдом. Выпавшие кристаллы белого цвета растворяли в этиловом спирте и хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюент (гексан-этанол 1:1). Получали 2.23 г (58%) соединения (**4б**) с. пл. 102°C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1360-1185 (SO_2), 830, 1620 ($=\text{CH}_2$), 1640 ($\text{C}=\text{N}$), 700, 1500 ($\text{C}=\text{C}$ от Ph).

Спектр ЯМР ^1H CCl_4 δ , м.д. (J, Гц): 0.58 т (3H, $\text{C}^4 \text{CH}_3$ от Et, J 7.0), 1.50 м (2H, $\text{C}^4 \text{CH}_2$ от Et), 1.14 с (3H, $\text{C}^4 \text{CH}_3$), 2.28 с (3H, CH_3 от Tz), 4.80 д (1H, $\text{C}^5 =\text{CH}$ J 1.0), 4.88 д (1H, $\text{C}^5 =\text{CH}$ J 1.0), 7.0-7.8 м (9H, от Ph и Tz).

Найдено, %: C 66.12, H 5.64, N 7.12, S 16.44. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$ (386.18).

Вычислено, %: C 62.20, H 5.70, N 7.25, S 16.58.

4-Этил-4-метил-5-метилен-N-фенил-3-(фенилсульфонил)тиазолидин-2-имин (4а). Аналогично из 2.32 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина (**16**) и 1.76 г (10 ммоль) бенолсульфохлаорида (40-50°C, 4 ч) в 10 мл диэтиловым эфире. Получали 2.23 г (60%) соединения (**4а**) с т.пл. 55 °C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1370-1185 (SO_2), 865, 1620 ($=\text{CH}_2$), 1650 ($\text{C}=\text{N}$), 700, 1500 ($\text{C}=\text{C}$ от Ph).

Спектр ЯМР ^1H CCl_4 δ , м.д. (J, Гц): 0.60 т (3H, $\text{C}^4 \text{CH}_3$ от Et, J 7.0), 1.50 м (2H, $\text{C}^4 \text{CH}_2$ от Et), 1.14 с (3H, $\text{C}^4 \text{CH}_3$), 4.92 д (1H, $\text{C}^5 =\text{CH}$ J 1.0), 4.94 д (1H, $\text{C}^5 =\text{CH}$ J 1.0), 7.04-7.94 м (10H, от Ph и Vz).

Найдено, %: C 61.17, H 5.24, N 7.40, S 17.01. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$ (372.17).

Вычислено, %: C 61.31, H 5.37, N 7.52, S 17.20.

3-((4-Бромфенил)сульфонил)-4-этил-4-метил-5-метилен-N-фенилтиазолидин-2-имин (4в). Аналогично из 2.32 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина (**16**) и 2.55 г (10 ммоль) *n*-бром бенолсульфохлаорида (40-50°C, 4 ч) в 10 мл диэтиловым эфире. Получали 2.16 г (48%) соединения (**4в**) с т.пл. 162 °C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1365-1170 (SO_2), 830, 1640 ($=\text{CH}_2$), ($\text{C}=\text{N}$), 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 700, 1480, 1580 ($\text{C}=\text{C}$ от Ph).

Спектр ЯМР ^1H CCl_4 δ , м.д. (J, Гц): 0.62 т (3H, $\text{C}^4 \text{CH}_3$ от Et, ^3J 7.0), 1.50 м (2H, $\text{C}^4 \text{CH}_2$ от Et), 1.16 с (3H, $\text{C}^4 \text{CH}_3$), 4.82 д (1H, $\text{C}^5 =\text{CH}$ J 1.0), 4.92 д (1H, $\text{C}^5 =\text{CH}$ J 1.0), 7.01-8.00 м (9H, от Ph).

Найдено, %: С 61.17, Н 4.05, N6.01, S 14.07. C₁₉H₂₀O₂N₂S₂Br (451.07).

Вычислено, %: С 50.58, Н 4.21, N 6.20, S 14.19.

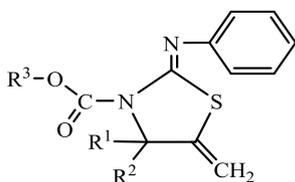
N-(4-((4-Этил-4-метил-5-метилен-2-(фенилимино)тиазолидин-3-ил)сульфонил) фенил) ацетамид (4г). Аналогично из 2.32 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина (**16**) и 2.33 г (10 ммоль) *n*-ацетанилидсульфохлорида (40-50°C, 4 ч) в 10 мл диэтиловым эфире. Получали 2.23 г (52%) соединения (**4г**) с т.пл. 180 °С, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , см⁻¹ 1370-1180 (SO₂), 840, 1605 (=CH₂), (C=N), 700, 1500, 1550 (C=C от Ph).

Спектр ЯМР ¹H CCl₄ δ , м.д. (J, Гц): 0.52 т (3H, C⁴CH₃ от Et, ³J 7.0), 1.88 м (2H, C⁴CH₂ от Et), 1.12 с (3H, C⁴CH₃), 1.98 с (3H, CH₃ от N³ ацетанилида), 4.92 д (1H, C⁵=CH J 1.0), 5.00 д (1H, C⁵=CH J 1.0), 7.10-7.60 м (5H, от Ph), 7.62 -7.80 д. (4H, *o,m*-H от N³- ацетанилида, J 8.0).

Найдено, %: С 58.60, Н 5.21, N 9.63, S 14.75. C₂₁H₂₃O₃N₂S₂ (429.18).

Вычислено, %: С 58.76, Н 5.36, N 9.79, S 14.91.



5.2.3. Синтез 4-Этил-4-метил-5-метилен-2-(фенилимино) тиазолидин-3- R-карбоксилаты (**5а-г**)

Бензил-4-этил-4-метил-5-метилен-2-(фенилимино)тиазолидин-3-карбоксилат (5б). К раствору 2.32 г (10 ммоль) 2-Фенилимино -4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина (**16**) в 4н раствора NaOH (10 мл) при перемешивании прикапывали свежеприготовленный 1.70 г (10 ммоль) 85%-ный раствор хлормуравьиного эфира бензилового спирта. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Выпавшие кристаллы белого цвета растворяли в этиловом спирте и хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюент (гексан-этанол 1:1). Получали 2.37 г (65%) соединения (**5б**) с. пл. 55°C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1745 (C=O), 865, 1605 (=CH₂), 1620 (C=N), 700, 1465-1500 (C=C от Ph), 2600-3000 (COOH).

Спектр ЯМР ¹H CCl₄ δ , м.д. (J, Гц): 0.65 т (3H, C⁴ CH₃ от Et, ³J 7.0), 1.44 м (2H, C⁴CH₂ от Et), 1.02 с (3H, C⁴ CH₃), 4.80 д (1H, C⁵ =CH J 1.0), 5.04 д (1H, C⁵ =CH J 1.0), 5.00 с (2H, CH₂-Bz), 6.80-7.50 м (10H, от Ph и Bz).

Найдено, %: C 68.81, H 5.94, N 7.58, S 8.68. C₂₁H₂₂O₂N₂S (366.19).

Вычислено, %: C 68.87, H 6.01, N 7.65, S 8.74.

Бензил-4,4-диметил-5-метилен-2-(фенилимино) тиазолидин-3-карбоксилат (5а). Аналогично из 2.18 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4,4-диметил-5-метилентиазолидина (**1а**) и 1.70 г (10 ммоль) 85%-ный раствор хлормуравьиного эфира бензилового спирта. Получали 2.67 г (76%) соединения (**5а**) с т.пл. 90 °С, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1750 (C=O), 860, 1610 (=CH₂), 1630 (C=N), 700, 1475-1510 (C=C от Ph).

Спектр ЯМР ¹H CCl₄ δ , м.д. (J, Гц): 1.08 с (6H, C⁴ (CH₃)₂), 4.85 с (1H, =CHс), 4.96 с (1H, =CHд), 5.00 с (2H, CH₂-Bz), 6.80-7.50 м (10H, от Ph и Bz).

Найдено, %: C 68.14, H 5.58, N 7.78, S 9.0. C₂₀H₂₀O₂N₂S (352.18).

Вычислено, %: C 68.20, H 5.68, N 7.95, S 9.09.

Бензил-4,4-диэтил-5-метилен-2-(фенилимино) тиазолидин-3-карбоксилат (5в). Аналогично из 2.46 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4,4-диэтил-5-метилентиазолидина (**1в**) и 1.70 г (10 ммоль) 85%-ный раствор хлормуравьиного эфира бензилового спирта. Получали 2.97 г (78%) соединения (**5в**) с т.пл. 61 °С, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1750 (C=O), 860, 1610 (=CH₂), 1630 (C=N), 700, 1475-1510 (C=C от Ph).

Спектр ЯМР ¹H CCl₄ δ , м.д. (J, Гц): 0.51 т (6H C⁴ CH₃ от (Et)₂, J 7.0), 1.30 м (4H, C⁴ CH₂ от (Et)₂), 4.84 с (1H, =CHс), 5.10 с (1H, =CHд), 4.98 с (2H, CH₂-Bz), 6.80-7.50 м (10H, от Ph и Bz).

Найдено, %: C 69.40, H 5.94, N 7.24, S 8.36. C₂₂H₂₄O₂N₂S (380.20).

Вычислено, %: С 69.48, Н 6.01, N 7.36, S 8.42.

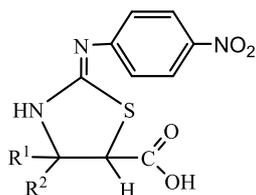
Метил-4-этил-4-метил-5-метилен-2-(фенилимино) тиазолидин-3-карбоксилат (5г). Аналогично из 2.32 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина (**1б**) и 0.95 г (10 ммоль) 85%-ный раствор хлормуравьиного эфира метилового спирта. Получали 2.32 г (80%) соединения (**5г**) с т.пл. 100 °С, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , см^{-1} 1740 (C=O), 870, 1610 (=CH₂), 1630 (C=N), 700, 1460-1500 (C=C от Ph).

Спектр ЯМР ¹H CCl₄ δ , м.д. (J, Гц): 0.52 т (3H, C⁴ CH₃ от Et, ³J 7.0), 1.46 м (2H C⁴ CH₂ от Et), 1.04 с (3H, C⁴ CH₃), 3.52 с (3H, CH₃ от Ac), 4.80 д (1H, C⁵ =CH J 1.0), 5.06 д (1H, C⁵ =CH J 1.0), 6.80-7.50 м (5H, от Ph).

Найдено, %: С 62.02, Н 6.12, N 9.58, S 10.92. C₁₅H₁₆O₂N₂S (290.13).

Вычислено, %: С 62.09, Н 6.20, N 9.65, S 11.03.



5.2.4. Синтез 4,4-Диалкил-2-((4-нитрофенил) имино) тиазолидин-5-карбоновой кислоты (6а-б).

4,4-Диметил-2-((4-нитрофенил) имино) тиазолидин-5-карбоновая кислота(6а). К раствору 2,18 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4,4-диметил-5-метилентиазолидина (**1а**) в диоксане (10 мл) при перемешивании добавляли 6.14 г (20 ммоль) нитрующей смеси (из состава 4.88 г H₂SO₄ и 1.26 г HNO₃ конц. кислот) в 10 мл диоксане.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Полученный раствор желтого цвета выливали в 100 г ледяную воду при перемешивании. Выпавшие кристаллы светло-жёлтого цвета растворяли в этиловом спирте и хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюент (диоксан-этанол 1:1). Получали 2.65 г (90%) соединения (**6а**) с т. пл. 230 °С, светло-жёлтые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1700 (C=O), 1630 (C=N), 1510-1550 (NO_2), 700, 1475-1500 (C=C от Ph), 2980-3380 ($\text{COO}^- \text{NH}^+$).

Спектр ЯМР ^1H ДМСО- D_6 δ , м.д. (J, Гц): 1.08 с (6H, $\text{C}^4(\text{CH}_3)_2$), 7.8 с (1H, CH от C^5), 11.05 ш. с (1H, OH), 7.7-8.3 м (4H, от *o,m*-Ph, J 1.0).

Найдено, %: C 48.81, H 4.33, N 14.16, S 10.77. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$ (295.10).

Вычислено, %: C 48.87, H 4.40, N 14.23, S 10.84.

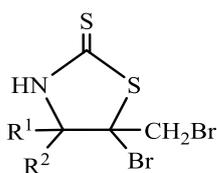
4-Этил-4-метил-2-((4-нитрофенил) имино) тиазолидин-5-карбоновая кислота (66). Аналогично из 2.32 г (10 ммоль) 2-Фенилимино-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина (**16**) и 6.14 г (20 ммоль) нитрующей смеси (из состава 4.88 г H_2SO_4 и 1.26 г HNO_3 конц. кислот). Получали 2.50 г (81%) соединения (**66**) с т.пл. 218 °C, светло-жёлтые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1705 (C=O), 1620 (C=N), 1508-1545 (NO_2), 700, 1465-1500 (C=C от Ph), 2975-3380 ($\text{COO}^- \text{NH}^+$).

Спектр ЯМР ^1H ДМСО- D_6 δ , м.д. (J, Гц): 0.65 т (3H, C^4CH_3 от Et, ^3J 7.0), 1.44 м (2H, C^4CH_2 от Et), 1.02 с (3H, C^4CH_3), 7.7 с (1H, от C^5), 11.03 ш. с (1H, OH), 7.6-8.2 м (4H, от *o,m*-Ph, J 1.0).

Найдено, %: C 50.47, H 4.77, N 13.51, S 10.27. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$ (309.21).

Вычислено, %: C 50.53, H 4.85, N 13.58, S 10.34.



5.3. Синтез 5-Х замещенных тиазолидин-2-тионов (7-9).

5.3.1. Синтез 5-Бром-5-(бромметил) 4,4-диалкил-1,3-тиазолидин-2-тионы (7а-в).

5-Бром- 5-(бромметил) 4,4-диметил-1,3-тиазолидин-2-тион (7а). К раствору 1.59 г (10 ммоль) 4,4-Диметил-5-метилентиазолидин-2-тиона (**1г**) в диоксане (10 мл) при постоянном перемешивании добавили раствор 1.60 г (10 ммоль) брома в 10 мл диоксана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали и хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюент (гексан-бензол 1:1).

Получали 2.70 г (85%) соединения (**7а**), с т. пл. =153°C светло-жёлтые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1220 (C=S), 500 (C-Br), 1565 (C-N), 3220 (NH).

Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 δ , м.д. (J, Гц): 1.65 с (6H, C^4 (CH_3)₂), 6.05 с (2H, CH_2Br от C^5), 7.65 с (1H, NH).

Найдено, %: C 22.54, H 2.78, N 4.34, S 20.00. $\text{C}_6\text{H}_9\text{NS}_2\text{Br}_2$ (318.86).

Вычислено, %: C 22.60, H 2.82, N 4.39, S 20.07.

5-Бром-5-(бромметил) 4-этил-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион (7б).

Аналогично из 1.73 г (10 ммоль) 4-Метил-4-этил-5-метилентиазолидин-2-тиона (**1д**) и 1.60 г (10 ммоль) брома. Получали 2.92 г (88%), соединения (**7б**) с т.пл. 148 °C, светло-жёлтые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1218 (C=S), 502 (C-Br), 1565 (C-N), 3218 (NH) cm^{-1} .

Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 δ , м.д. (J, Гц): 0.70 т (3H C^4 CH_3 от Et, J 7.0), 1.22 м (2H, C^4 CH_2 от Et), 1.02 с (3H, C^4 CH_3), 6.02 с (2H, CH_2Br от C^5), 7.60 с (1H, NH).

Найдено (%): C 25.20, H 3.24, N 4.16, S 19.17. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NS}_2\text{Br}_2$ (332.87).

Вычислено (%): C 25.25; H 3.30; N 4.20; S 19.22.

5-Бром-5-(бромметил) 4,4-диэтил-1,3-тиазолидин-2-тион (7в).

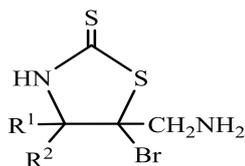
Аналогично из 1.87 г (10 ммоль) 4,4-Диэтил-5-метилентиазолидин-2-тиона (**1е**) и 1.60 г (10 ммоль) брома. Получали 2.76 г (80%), соединения (**7в**) с т.пл. 144 °C, светло-жёлтые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1220 (C=S), 500 (C-Br), 1560 (C-N), 3216 (NH).

Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 δ , м.д. (J, Гц): 1.64 с (6H, C^4 (CH_3)₂ от $(\text{Et})_2$), 1.72 м (4H, C^4 (CH_2) от $(\text{Et})_2$), 6.10 с (2H, CH_2Br от C^5), 7.68 с (1H, NH).

Найдено (%): C 27.62, H 3.70, N 4.00, S 18.43. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NS}_2\text{Br}_2$ (346.88).

Вычислено (%): C 27.69, H 3.74, N 4.03, S 18.45.



5.3.2. Синтез 5-Аминометил-5-бром- 4,4-диалкил-1,3-тиазолидин-2-тионы (8а-в).

5-Аминометил-5-бром- 4,4-диметил-1,3-тиазолидин-2-тион (8а).

К суспензии 0.39 г (10 ммоль) амида натрия в 100 мл $\text{NH}_3(\text{ж})$ при перемешивании прикапывали 3.19 г (10 ммоль) 5-бromo- 5-(бромметил) 4,4-диметил-1,3-тиазолидин-2-тион (**7а**) в 50 мл диэтилового эфира и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гидролизовали 20 мл водой, нейтрализовали разбавленным раствором HCl . Эфирные вытяжки высушили K_2CO_3 и отфильтровали. Растворитель выпаривали и хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюент (гексан-бензол 1:1). Получали 1.53 г (60%) соединения (**8а**), с т. пл. =151°C, светло-желтые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1220 (C=S), 640 (C-Br), 1565 (C-N), 3500 (NH_2).

Спектр ЯМР ^1H (CD_3) $_2\text{CO}$ δ , м.д. (J, Гц): 1.62 с (6H, C^4 (CH_3) $_2$), 6.4 с (2H, N- CH_2 от C^5), 1.78 с (2H, NH_2 от C^5), 7.65 с (1H, NH).

Найдено (%): C 28.24, H 4.34, N 10.97, S 25.07. $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{S}_2\text{Br}$ (254.96).

Вычислено (%): C 28.27, H 4.32, N 10.94, S 25.02.

5-Аминометил-5-бром- 4-этил-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион (8б).

Аналогично из 3.32 г (10 ммоль) 5-Бром- 5-(бромметил) 4-этил-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион (**7б**) и 0.39 г (10 ммоль) амида натрия. Получали 1.99 г (74%) соединения (**8б**) с т. пл.=126°C, светло-жёлтые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1216 (C=S), 641 (C-Br), 1564 (C-N), 3500 (NH_2) cm^{-1} .

Спектр ЯМР ^1H (CD_3) $_2\text{CO}$ δ , м.д. (J, Гц): 0.66 т (3H C^4 CH_3 от Et), 1.72 м (2H, C^4 CH_2 от Et), 1.04 с (3H, C^4 CH_3), 6.3 с (2H, N- CH_2 от C^5), 1.76 с (2H, NH_2 от C^5), 7.64 с (1H, NH).

Найдено (%): C 31.18, H 4.77, N, 10.34, S 23.72. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}_2\text{Br}$ (268.97).

Вычислено (%): C 31.25, H 4.83, N 10.40, S 23.79.

5-Аминометил-5-бром- 4,4-диэтил-1,3-тиазолидин-2-тион (8в).

Аналогично из 3.47 г (10 ммоль) 5-Бром- 5-(бромметил) 4,4-диэтил-1,3-

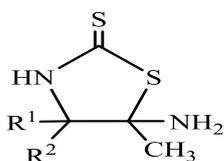
тиазолидин-2-тион (**7в**) и 0.39 г (10 ммоль) амида натрия. Получали 1.84 г (65%) соединения (**8в**) с т. пл. =129°C, светло-жёлтые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1218 (C=S), 1562 (C-N), 3496 (NH₂).

Спектр ЯМР ¹H (CD₃)₂CO δ , м.д. (J, Гц): 1.60 с (6H, C⁴ (CH₃)₂ от (Et)₂), 1.70 м (4H, C⁴ (CH₂)₂ от (Et)₂), 6.4 с (2H, N-CH₂ от C⁵), 1.78 с (2H, NH₂ от C⁵), 7.64 с (1H, NH).

Найдено (%): C 33.87, H 5.26, N 9.83, S 22.56. C₈H₁₅N₂S₂Br (282.98).

Вычислено (%): C 33.95, H 5.30, N 9.89, S 22.61.



5.3.3. Синтез 5-Амино 4,4,5-триалкил-1,3-тиазолидин-2-тионы (**9а-в**).

5-Амино-4,4,5-триметил-1,3-тиазолидин-2-тион (9а). К суспензии 0.46 г (20 ммоль) CH₃CH₂ONa в абсолютного этилового спирта (80 мл) прибавляют 1.4 г (20 ммоль) HO-NH₂*HCl в 5 мл горячей воды и перемешивают в течение 1 ч. Затем добавили 1.59 г (10 ммоль) 4,4-Диметил-5-метилентиазолидин-2-тиона (**1г**) в растворе этилового спирта (10 мл) и нагревали в течение 4 ч. Растворитель выпаривали и хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюент (гексан-бензол 1:1). Получали 1.42 г (81%) соединения (**9а**) с т. пл. =84°C, светло-желтые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1215 (C=S), 1570 (C-N), 3200 (NH₂).

Спектр ЯМР ¹H (CD₃)₂CO δ , м.д. (J, Гц): 1.04 с (6H, C⁴ (CH₃)₂), 1.30 с (3H, CH₃ от C⁵), 1.46 с (2 H, NH₂ от C⁵), 7.90 с (1H, NH).

Найдено (%): C 40.87, H 6.75, N 15.84, S 36.48. C₆H₁₂N₂S₂ (176.06).

Вычислено (%): C 40.93, H 6.81, N 15.90, S 36.35.

5-Амино-4-этил-4,5-диметил-1,3-тиазолидин-2-тион (9б). Аналогично из 1.73 г (10 ммоль) 4-Метил-4-этил-5-метилентиазолидин-2-тиона (**1д**) и 1.4 г (20 ммоль) HO-NH₂*HCl. Получали 1.59 г (84%) соединения (**9б**) с т. пл. =62°C, светло-жёлтые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1210 (C=S), 1565 (C-N), 3200 (NH_2).

Спектр ЯМР ^1H (CD_3) $_2\text{CO}$ δ , м.д. (J, Гц): 0.66 т (3H C^4 $\underline{\text{CH}}_3$ от Et), 1.18 м (2H, C^4 $\underline{\text{CH}}_2$ от Et), 0.83 с (3H, C^4 $\underline{\text{CH}}_3$), 1.02 с (3H, $\underline{\text{CH}}_3$ от C^5), 1.42 с (2H, $\underline{\text{NH}}_2$ от C^5), 7.88 с (1H, $\underline{\text{NH}}$).

Найдено (%): C 44.17, H 7.31, N 14.67, S 33.61. $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2$ (190.07).

Вычислено (%): C 44.23, H 7.36, N 14.73, S 33.68.

5-Амино-4,4-диэтил-5-метил-1,3-тиазолидин-2-тион (9в). Аналогично из 1.87 г (10 ммоль) 4,4-Диэтил-5-метилэтиазазолидин-2-тиона (**1е**) и 1.4 г (20 ммоль) $\text{HO-NH}_2 \cdot \text{HCl}$. Получали 1.59 г (78%) соединения (**9в**) с т. пл. $=77^\circ\text{C}$, светло-жёлтые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1218 (C=S); 1568 (C-N); 3200 (NH_2).

Спектр ЯМР ^1H (CD_3) $_2\text{CO}$ δ , м.д. (J, Гц): 1.06 с (6H, C^4 ($\underline{\text{CH}}_3$) $_2$ от $(\text{Et})_2$), 1.10 м (4H, C^4 ($\underline{\text{CH}}_2$) $_2$ от $(\text{Et})_2$), 1.26 с (3H, $\underline{\text{CH}}_3$ от C^5), 1.44 с (2 H, $\underline{\text{NH}}_2$ от C^5), 7.86 с (1H, $\underline{\text{NH}}$).

Найдено (%): C 47.00, H 7.78, N, 13.67, S 31.31. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_2$ (204.08).

Вычислено (%): C 47.08, H 7.84, N 13.72, S 31.37.

5.4. Синтез 2-Гидразоно-5,5-диметил-4-метилен-1,3-тиазолидин (10).

Метод А.

К раствору 0.84 г (0.01 мол) 3-Метил-3-гидроксипутина-1 в 3 мл $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в воде по порциям добавили раствор 0.91 г (0.01 мол) ТСК в смеси вода-диоксан (1:1) и реакционную смесь нагревали в течение 8 ч при 70°C . Выпаривали воду и кислоту, а остаток охлаждали до 0°C , при этом выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовывали (из смеси вода : этанол 1:1). Получали 0.9 г (48%) с т. пл. $168-9^\circ\text{C}$.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 3182, 2973 (NH , NH_2), 1668 (C=C, C=N), 1268 (C-N), 1574, 1510 (N-N).

Спектр ЯМР ^1H ДМСО- D_6 δ , м.д. (J, Гц): 1.82-1.85 д (6H, (CH_3) $_2$ от C^5), 8.02-8.06 д (2H, $\text{C}^4 = \text{CH}_2$), 3.28 с (2H, NH_2), 11.02 с (1H, NH).

Найдено, %: С 45.79; Н 6.93; N 26.68; S 20.31. $C_6H_{11}N_3S$.

Вычислено, %: С 45.86; Н 7.00; N 26.75; S 20.38.

2-Гидразоно-5,5-диметил-4-метилентиазолидин (10). Метод Б. К раствору 0.91 г (0.01 мол) ТСК в 20 мл диоксана порциями добавили раствор 1.02 г (0.01 мол) 3-Метил-3-хлорбутана-1 в диоксане. Реакционную смесь нагревали 8ч при 70°C в присутствии триэтиламина (в качестве катализатора), охладили и нейтрализовали раствором HCl при 0°C, выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовывали из смеси вода-этанол (1:1). Получали 0.6 г (32%), физико-химические константы и спектральные данные идентичны соединению (10), полученному по методу А.

5.5. Синтез Аминонитрилы (11-12) и 5-Имино-1,3-тиазолидин-2-тионов и их конденсированных производных (13-14)

Для получения гетероциклических соединений **13-14**, предварительно синтезированы исходные продукты (**11-12**):

5.5.1. Иминооксетан-3-амины (11а-в).

4-Имино-2,2,3-триметилноксетан-3-амин (11а). Получено аналогично (**12а**) из 56.1 г (550 ммоль) 3-Метил-3-гидроксибутанона-2 (т. кип. вак. =70°C/5 мм) 42.24 г (60%) соединения (**11а**). Прозрачная жидкость, $n_D^{20}=1.4350$. $R_f = 0.68$ (элюент этанол). $C_6H_{12}N_2O$ (128.05).

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1141-1070 (C-O), 3200-2980 (NH₂), 1650 C=N).

4-Имино-2,3-диметил-2-этилоксетан-3-амин (11б). Получено аналогично (**12а**) из 63.8 г (550 ммоль) 3-Метил-3-гидроксипентанона-2, получали (т. кип. вак. =65°C/5 мм) 50.16 г (60%) соединения (**11б**). Прозрачная жидкость, $n_D^{20}=1.4355$. $R_f = 0.70$ (элюент этанол). $C_7H_{14}N_2O$ (128.06).

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1139-1064 (C-O), 3150-2975 (NH₂), 1645 (C=N).

2-Имино-3-метил-1-оксоспиро[3,5]-нонан-3-амин (11в). Получено аналогично (12а) из 78.1 г (550 ммоль) 1-Гидроксициклогексилэтанона-2, получали (при т. к. в. =75°C/5 мм) 78.57 г (85%) соединения (11в). Прозрачная жидкость, $n_D^{20}=1.4264$. $R_f = 0.62$ (элюент этанол). $C_9H_{16}N_2O$ (168.08).

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1154-1180 (C-O), 3200-2980 (NH₂), 1650 C=N).

5.5.2. 2-Амино-2-*R*-нитрилы (12а-в).

2-Амино-(бутан-2-ил) нитрил (12а). К раствору 29.42 г (550 ммоль) NH₄Cl и 36 г (550 ммоль) KCN в 25%-ного раствора аммиака (100 мл) при перемешивании прибавили 40.16 г (550 ммоль) метилэтилкетона. Реакционную смесь нагревали при 50-60°C в течение 5 ч. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром, затем растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток разгоняли при т. к. в. =80°C/10 мм. Получено 35.04 г (65%) соединения (12а). Прозрачная жидкость, $n_D^{20}=1.4241$. $R_f = 0.54$ (элюент этанол). $C_5H_{10}N_2$ (98.05).

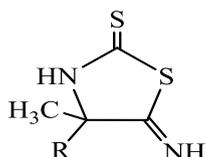
ИК спектр, ν , cm^{-1} 3200 (NH₂), 2235 (CN).

2-Амино-3-метил-3-этокси(бутан-2-ил) нитрил (12б). Получено аналогично (12а) из 71.52 г (550 ммоль) 3-Метил-3-этоксипентанона-2 (при т. к. в. =60°C/5 мм) 77.24 г (90%) соединения (12б). Прозрачная жидкость, $n_D^{20}=1.4250$. $R_f = 0.58$ (элюент этанол). $C_8H_{16}N_2O$ (156.07).

ИК спектр, ν , cm^{-1} 2990 (C-O), 3200 (NH₂), 2240 (CN).

2-Амино-3-метил-3-этокси(пентан-2-ил) нитрил (12в). Получено аналогично (12а) из 79.2 г (550 ммоль) 3-Метил-3-этоксипентанона-2 (при т. к. в. =55°C/5 мм) 88.82 г (95%) соединения (12в). Прозрачная жидкость, $n_D^{20}=1.4260$. $R_f = 0.59$ (элюент этанол). $C_9H_{18}N_2O$ (170.08).

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1140-1065 (C-O), 3200 (NH₂), 2235 (CN).



5.5.3. 4-R-5-имино-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тионы (13а-в)

4-Этил-5-имино-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион

(13а). К раствору 0.98 г (10 ммол) 2-Амино-2-метилбутаннитрила (**11а**) в 96%-ного спирта (40 мл) прибавили 0.76 г (10 ммоль) CS₂ и нагревали в присутствии каталитического количества пиридина при 70-80°C в течение 6 ч. Растворитель выпаривали и хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюент (гексан- ДМСО 1:1). Получали 1.29 г. (74%) соединения (**13а**), с т. пл. 140°C, светло-желтые кристаллы.

ИК спектр, ν , см⁻¹ 1272-1236 (C=S), 3098 (NH), 1541 (N-C), 1660 (C=N), 753 (C-S).

Спектр ЯМР ¹H CD₃Cl₃ δ , м.д. (J, Гц): 0.96 т (3H, CH₃ от C⁴ Et), 3.08-3.12 м (2H, CH₂ от C⁴ Et), 1.56 с (3H, CH₃ от C⁴), 4.01 с (1H, NH), 8.02 с (1H, C⁵ = NH).

Спектр ЯМР ¹³C ДМСО-D₆ δ , м.д.: 199.7 (C²), 163.7 (C⁵), 73.4 (C⁴), 26.1 (C⁴ CH₂ от Et), 20.0 (C⁴ CH₃), 7.6 (C⁴ CH₃ от Et).

Найдено (%): C 41.31, H 5.69, N 16.02, S 36.71. C₆H₁₀N₂S₂ (174.06).

Вычислено (%): C 41.40, H 5.75, N 16.09, S 36.78.

4-(2-Этоксипропан-2-ил)-5-имино-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион (13б).

Получено аналогично (**13а**) из 1.56 г (10 ммоль) 2-Амино-3-этокси-2,3-диметилбутаннитрила (**11б**) и 0.76 г (10 ммоль) CS₂ 1.97 г (85%) соединения (**13б**) с т. пл. =254°C, светло-жёлтые кристаллы.

ИК спектр, ν , см⁻¹ 1215-1186 (C=S), 3070 (NH), 1546 (N-C), 1142-1066 (C-O), 1562 (C=N), 770 (C-S).

Спектр ЯМР ¹H CD₃Cl₃ δ , м.д. (J, Гц): 1.54 с (3H, CH₃ от C⁴), 2.15 с (6H, C⁴ (CH₃)₂ от i-Pr), 2.45 т (3H, C⁴ CH₃ от EtO), 5.12-5.16 м (2H, C⁴ CH₂ от EtO), 4.00 с (1H, от N³), 8.00 с (1H, C⁵ =NH).

Спектр ЯМР¹³C ДМСО-D₆ δ, м.д.: 199.7 (C²), 163.7 (C⁵), 85.7 (C⁴), 82.8 (C⁴ от i-Pr), 55.7 (C⁴ CH₂ от EtO), 19.4 (C² CH₃ от i-Pr), 15.8 (C⁴ CH₃ от EtO), 11.6 (C⁴ от CH₃).

Найдено (%): С 46.49, Н 6.78, N 12.00, S 27.49. C₉H₁₆N₂S₂O (232.08).

Вычислено (%): С 46.57, Н 6.89, N 12.06, S 27.58.

4-(2-Этоксипутан-2-ил)-5-имино-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион

(13в). Получено аналогично **(13а)** из 1.70 г (10 ммоль) 2-Амино-3-этокси-2,3-диметилпентаннитрил **(11в)** и 0.76 г (10 ммоль) CS₂ 2.16 г (88%) соединения **(13в)** с т. пл. = 262°C, светло-жёлтые кристаллы.

ИК спектр, ν, см⁻¹ 1213-1183 (C=S), 3075 (NH), 1604 (N-C), 1145-1070 (C-O), 1565 (C=N), 776 (C-S).

Спектр ЯМР ¹H CD₃Cl₃ δ, м.д. (J, Гц): 0.98 т (3H, CH₃ от C⁴ Bu), 3.07-3.13 м (2H, CH₂ от C⁴ Bu), 1.58 с (3H, CH₃ от C⁴), 2.18 с (3H, CH₃ от C⁴ от Bu), 2.50 т (3H, CH₃ от C⁴ EtO), 5.17-5.22 м (2H, CH₂ от C⁴ EtO), 4.03 с (1H, от N³), 8.06 с (1H, C⁵=NH).

Спектр ЯМР¹³C ДМСО-D₆ δ, м.д.: 199.4 (C²), 162.1 (C⁵), 85.7 (C² от Bu), 77.2 (C⁴), 61.2 (C¹ CH₂ от EtO), 27.7 (C³ CH₂ от Bu), 17.4 (C¹ CH₃ от Bu), 16.9 (C² CH₃ от EtO), 12.2 (C⁴ CH₃), 5.8 (C⁴ CH₃ от Bu).

Найдено (%): С 48.71, Н 7.24, N 11.31, S 25.94. C₁₀H₁₈N₂S₂O (246.09).

Вычислено (%): С 48.80, Н 7.31, N 11.38, S 26.01.

5.5.4. 5-Аминооксо-4-тиа-2-азабицикло-[3.2.0]-R-3-тионы (14а-в).

5-Амино-1,7,7-триметил-6-оксо-4-тиа-2-азабицикло[3.2.0]гептан-3-тион (14а). Получено аналогично **(13а)** из 1.28 г (10 ммоль) 4-Имино-2,3-диметил-2-этилоксетан-3-амина **(12а)** и 0.76 г (10 ммоль) CS₂ 1.26 г (62%) соединения **14а** с т. пл. = 264°C, светло-жёлтые кристаллы.

ИК спектр, ν, см⁻¹ 1265-1216 (C=S), 3054 (NH), 3160 (NH₂), 1542 (N-C), 1064-1038 см⁻¹ (C-O-C), 716 (C-S).

Спектр ЯМР ^1H ДМСО- D_6 δ , м.д. (J, Гц): 1.08 с (3H CH_3 от C^4), 1.97 с (6H, $(\text{CH}_3)_2$ от C^4), 2.60-2.65 д (2H, NH_2 от C^5), 3.25 с (1H, N^3).

Спектр ЯМР ^{13}C ДМСО- D_6 δ , м.д.: 201.4 (C^2), 118.4 (C^5), 87.3 (C^4), 23.9 (C^4 CH_3), 10.3 (C^4 CH_3).

Найдено (%): C 41.12, H 5.82, N 13.66, S 31.31. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}$ (204.06).

Вычислено (%): C 41.19, H 5.88, N 13.72, S 31.37.

5-Амино-7-этил-1,7-диметил-6-оксо-4-тиа-2-азабицикло[3.2.0]

гептан-3-тион (14б). Получено аналогично (**13а**) из 1.42 г (10 ммоль) 4-Имино-2,3-диметил-2-этилоксетан-3-амин (**12б**) и 0.76 г (10 ммоль) CS_2 , 1.57 г (72%) соединения (**14б**) с т. пл. = 258°C, светло-жёлтые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1285-1236 (C=S), 3058 (NH), 3154 (NH_2), 1541 (N-C), 1062-1039 (C-O-C), 700 (C-S).

Спектр ЯМР ^1H ДМСО- D_6 δ , м.д. (J, Гц): 1.16 с (3H CH_3 от C^4), 1.28 т (3H, C^4 CH_3 от Et), 3.09-3.14 м (2H, C^4 CH_2 от Et), 1.95 с (3H, CH_3 от C^4), 2.62-2.67 д (2H, NH_2 от C^5), 3.25 с (1H, N^3).

Спектр ЯМР ^{13}C ДМСО- D_6 δ , м.д.: 201.2 (C^2), 118.2 (C^5), 89.5-87.3 (C^4), 27.5 (C^4 CH_2 от Et), 18.4 (C^4 CH_3), 9.6 (C^4 CH_3), 8.0 (C^4 CH_3 от Et).

Найдено (%): C 44.00, H 6.35, N 12.78, S 29.28. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}$ (218.07).

Вычислено (%): C 44.06; H 6.42; N 12.84; S 29.34.

1-Амино-5-метил-7-оксо-2-тиа-4-азаспиро [бицикло[3.2.0] гептан-6,1'-циклогексан]-3-тион (14в). Получено аналогично (**13а**) из 1.68 г (10 ммоль) 2-Имино-3-метил-1-оксоспиро[3,5]-нонан-3-амин (**11в**) и 0.76 г (10 ммоль) CS_2 2.00 г (82%) соединения (**14в**) с т. пл. = 274°C, светло-жёлтые кристаллы.

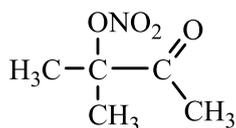
ИК спектр, ν , cm^{-1} 1213-1183 (C=S), 3075 и 3360 (NH и NH_2), 1541 (N-C), 1062-1039 (C-O-C), 776 (C-S).

Спектр ЯМР ^1H ДМСО- D_6 δ , м.д. (J, Гц): 1.62 с (3H, CH_3 от C^5), 0.75-2.25 м (10H, C^6 CH_2 от Cy), 10.42 с (1H, от N^4), 13.95 с (2H, C^1 от NH_2).

Спектр ЯМР¹³С ДМСО-D₆ δ, м.д.: 211.6 (C²), 179.1 (C⁵), 74.2 (C⁴), 42.2 (C⁶), 40.06 (C⁷-C¹¹ от Су), 35.3 (C⁹ от Су), 30.35 (C⁸-C¹⁰ от Су), 27.2 (C⁴ CH₃).

Найдено (%): С 49.13, Н 6.48, N 11.41, S 26.14. C₁₀H₁₆N₂S₂O (244.09).

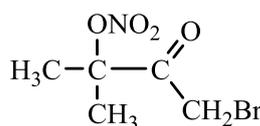
Вычислено (%): С 49.20, Н 6.55, N 11.47, S 26.



5.6. Синтез нитроэфира α-гидроксикетона и его бромпроизводного (15а-б).

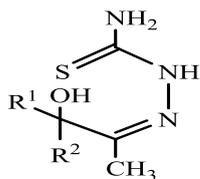
2-Метил-3-оксобутан-2-ил нитрат (15а). К раствору 10.2 г (100 ммоль) Диметилацетилкарбинола (ДМАК) в смеси с 10.2 г (100 ммоль) Ас₂О и ледяной АсОН (20 мл) прикапывали при -5°С и перемешивании (100 ммоль) 6.5 г 98% HNO₃ в ледяной АсОН (10 мл).

Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Получено (при т. к. в. =45°С/20 мм) 10 г (68%) соединения (15а) светло-жёлтую жидкость, n_D²⁰=1.4580 C₅H₉NO₄ (147.01).



Синтез 4-Бром-2-метил-3-оксобутан-2-ил нитрата (15б).

К раствору 10.2 г (100 ммоль) ДМАК в смеси с 10.2 г (100 ммоль) Ас₂О и 20 мл ледяной АсОН при перемешивании -5°С прикапывали (100 ммоль) 6.5 г 98% HNO₃ в ледяной АсОН (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем прикапывали 9.6 г (60 ммоль) брома и реакционную смесь нагревали на водяной бане при температуре 60°С в течение 4 ч. Продукт осаждали холодной водой, выпавшую тяжёлую желтоватую жидкость разгоняли при т. к. в. 55°С/20 мм. Получено 9.9 г (73%) соединения (15б) светло-жёлтую жидкость, n_D²⁰=1.4500. C₅H₈NO₄Br (225.91).



5.7. Тиосемикарбазоны ацетиленовых производных (16а-в)

Синтез 3-Гидрокси-3-метилбутан-2-он тиосемикарбазона (16а). К раствору 0.91 г (10 ммоль) ТСК этанол-вода (1:1) (60 мл) прибавили 1.02 г (10 ммоль) 3-Метил-3-гидроксибутан-2-она в этаноле (10 мл) и перемешивали в течение 20 минут. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола, получали 1.43 г (82%) соединения **(16а)** с т. пл. 179°C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , см^{-1} 1160 (N-C), 1520 (N-N), 1645 (C=N), 3245-3065 (NH_2), 3370 (OH).

Спектр ЯМР ^1H ДМСО- D_6 δ , м.д. (J, Гц): 1.23 с (6H, (CH_3)₂ от C^3), 1.90 с (3H, CH_3), 4.92 ш. с (1 H, OH), 7.75-8.09 с (2H, NH_2), 9.82 с (1 H, NH).

Найдено (%): C 41.08, H 7.35, N 23.92, S 18.21. $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ (175.05).

Вычислено (%): C 41.16, H 7.42, N 24.00, S 18.28.

1-(1-Гидроксициклогексил) этанон тиосемикарбазон (16б). Получено аналогично **(16а)** из 1.42 г (10 ммоль) 2-(1-Гидроксициклогексил) этанола-2 и 0.91 г (10 ммоль) ТСК 1.63 г (76%) соединения **(16б)** с т. пл. 164°C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , см^{-1} 1165 (N-C), 3365 (OH), 1515 (N-N), 1640 (C=N), 3240-3060 (NH_2).

Спектр ЯМР ^1H ДМСО- D_6 δ , м.д. (J, Гц): 1.62 с (3H, CH_3), 0.92-2.25 м (10H, (CH_2)₅ от C_α), 6.32 ш. с (1H, OH), 7.30 с (2H, NH_2), 8.60 с (1H, NH).

Найдено (%): C 50.16, H 7.85, N 19.48, S 14.81. $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ (215.08).

Вычислено (%): C 50.25, H 7.90, N 19.53, S 14.88.

3-(2-Тиосемикарбазоно) -2-метилбутан-2-ил нитрат (16в). Получено аналогично **(16а)** из 1.47 г (10 ммоль) 2-Метил-3-оксобутан-2-ил нитрата

(**15a**) и 0.91 г (10 ммоль) ТСК 1.78 г (81%) соединения (**16в**) с т. пл. 187°C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , см^{-1} 1170 (N-C), 1275 (O-N), 1520 (N-N), 1650 (C=N), 3240-3060 (NH_2).

Спектр ЯМР ^1H ДМСО- D_6 δ , м.д. (J, Гц): 0.98 с (6H, $(\text{CH}_3)_2$ от C^3), 1.90 с (3H, CH_3), 7.38 с (2 H, NH_2), 8.72 с (1H, NH).

Найдено (%): C 32.68, H 5.38, N 25.37, S 14.48. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (220.03).

Вычислено (%): C 32.75, H 5.45, N 25.45, S 14.54.

Синтез N(4)-Ацетил-N(1) -(3-гидрокси-3-метилбутан-2-илиден) тиогидразоно карбаминовою кислоту (16г).

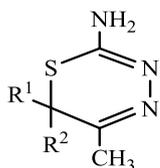
В 2-х кратном избытке ангидрида уксусной кислоты растворяли 1.64 г (10 ммоль) 3-Гидрокси-3-метилбутан-2-он тиосемикарбазона (**16a**) при нагревании и перемешивали в течение 20 минут. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола, получали 1.81 г (88%) соединения (**16г**) с т. пл. 173°C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , см^{-1} 1162 (N-C), 1518 (N-N), 1642 (C=N), 1208 (C=S), 3366 (OH).

Спектр ЯМР ^1H ДМСО- D_6 δ , м.д. (J, Гц): 1.40 с (6H, $(\text{CH}_3)_2$ от C^3), 2.25 с (3H, CH_3), 1.90 с (3H, CH_3 от Ац), 5.07 с (1H, OH), 5.27 с (1H, NH), 10.59 с (1 H, NH).

Найдено (%): C 44.18, H 6.86, N 19.28, S 14.68. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (217.08).

Вычислено (%): C 44.24, H 6.91, N 19.35, S 14.75.



5.8. Синтез 2-Аминотиадиазиновых гетероциклов (17-18).

Синтез 2-Амино-5,6,6-триметил-6Н-1,3,4-тиадиазин (17a). Растворяли 1.75 г (10 ммоль) (2Е) 3-Гидрокси-3-метилбутан-2-он тиосемикарбазона (**16a**) в H_2SO_4 (к) (10 мл) при 60-70°C и оставляли при комнатной температуре на 24 ч. Реакционную смесь прикапывали в 100 мл

ледяной воды при перемешивании, нейтрализовали 25%-ной аммиачной водой до слабощелочной среды. Выпавший осадок очишали кипящим этанолом (70 мл на 1 г вещества) с активированным углём и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Получено 1.16 г (74%) с т. пл. 196°C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1425 (C-N), 1520 (N-N), 1650 (C=N), 750 (C-S), 3240-3060 (NH_2).

Спектр ЯМР ^1H ДМСО- D_6 δ , м.д. (J, Гц): 1.39 с (6H, $(\text{CH}_3)_2$ от C^6), 2.16 с (3H, CH_3 от C^5), 4.80 с (2H, NH_2).

Спектр ЯМР ^{13}C ДМСО- D_6 δ , м.д.: 163.6 (C^5), 157.3 (C^2), 36.3 (C^6), 24.6 (C^6 от CH_3), 16.3 (C^5 от CH_3).

Найдено (%): C 45.81, H 6.93, N 26.68, S 20.31. $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$ (157.06).

Вычислено (%): C 45.88, H 7.00, N 26.74 S 20.37.

2-Амино-5-метил-1-тиа-3,4-дiazаспиро[5.5]ундека-2,4-диен (176).

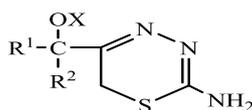
Получено аналогично (17a) из 2.05 г (10 ммоль) 1-(1-Гидроксициклогексил)этан-1-он тиосемикарбазона (166) 1.53 г (78%) соединения (176) с т. пл. 169°C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1440 (C-N), 1500 (N-N), 1600 (C=N), 740 (C-S), 3185 (NH_2).

Спектр ЯМР ^1H ДМСО- D_6 δ , м.д. (J, Гц): 1.62 т (3H, CH_3 от C^5), 0.95-2.30 м (10 H, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$ от C^6), 4.75 с (2H, NH_2).

Найдено (%): C 54.75, H 7.54, N 21.24, S 14.81. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$ (197.09).

Вычислено (%): C 54.82, H 7.61, N 21.31, S 16.23.



5.9. Синтез 2-Амино-, 2-тиол- и 2-гидразинил-5-R-6Н-1,3,4-тиадиазины (18а-в и 19-21).

2-(2-Амино-6Н-1,3,4-тиадиазин-5-ил) пропан-2-ол (18а). К раствору 1.80 г (10 ммоль) 3-Метил-3-гидрокси-1-бромбутан-2-она в этанола (30 мл) прибавили 0.91 г (10 ммоль) ТСК в растворе спирт-вода 1:1 (150 мл), 1 мл конц. НВг и нагревали в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали раствором NH₄ОН. Выпавший осадок очищали кипящим этанолом (70 мл на 1 г вещества) с активированным углём и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюент (вода-спирт 1:1). Получали 1.22 г (71%) с т. пл. 125°С соединения (**18а**), белые кристаллы.

ИК спектр, ν , см⁻¹ 1438 (C-N), 1508 (N-N), 1607 (C=N), 739 (C-S), 3200 (NH₂), 3360 (OH).

Спектр ЯМР ¹H СДCl₃ δ , м.д. (J, Гц): 0.98 с (6H, (CH₃)₂ от i-Pr), 4.42 с (2H, SCH₂), 4.82 с (2H, NH₂), 6.30 ш. с (1H, OH).

Найдено (%): С 41.55, Н 6.27, N 24.20, S 18.41. C₆H₁₁N₃OS (173.05).

Вычислено (%): С 41.64, Н 6.35, N 24.27, S 18.49.

2-(2-Амино-6Н-1,3,4-тиадиазин-5-ил) пропан-2-ил нитрат (18б). Получено аналогично (**18а**) из 2.26 г (10 ммоль) 4-Бromo-2-метил-3-оксобутан-2-ил нитрата (**15б**) и 0.91 г (10 ммоль) ТСК 1.7 г (78%) соединения (**18б**) с т. пл. 199°С, светло-жёлтые кристаллы.

ИК спектр, ν , см⁻¹ 1443 (C-N), 1513 (N-N), 1611 (C=N), 741 (C-S), 3200 (NH₂).

Спектр ЯМР ¹H ДМСО-D₆ δ , м.д. (J, Гц): 1.06 с (6H, (CH₃)₂ от C⁵), 4.46 с (2H, CH₂), 4.92 с (2H, NH₂).

Найдено (%): С 32.96, Н 4.51, N 25.61, S 14.62. C₆H₁₀N₄O₃S (217.99).

Вычислено (%): С 33.05, Н 4.58, N 25.68, S 14.68.

1-(2-Амино-6Н-1,3,4-тиадиазин-5-ил) циклогексан-2-ол (18в). Получено аналогично (**18а**) из 2.21 г (10 ммоль) 1-(1-Гидроксициклогексил)

бромэтанола-2 и 0.91 г (10 ммоль) ТСК 1.40 г (66%) соединения (**18в**) с т. пл. 66°C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , см^{-1} 1441 (C-N), 1510 (N-N), 1610 (C=N), 740 (C-S), 3200 (NH_2).

Спектр ЯМР ^1H ДМСО- D_6 δ , м.д. (J, Гц): 0.94-2.26 м (10 H, C(CH_2)₅ от Cy), 4.40 с (2H, S CH_2), 4.80 с (2H, NH_2), 6.34 с (1H, OH).

Найдено (%): C 50.63, H 6.96, N 19.65, S 14.95. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ (213.08).

Вычислено (%): C 50.72, H 7.04, N 19.72, S 15.02.

5,6,6-Триметил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-тиадиазин-2-тиол (19).

К раствору 1.02 г (0.01 мол) 3-Гидрокси-3-метилбутан-2-она (**1а**) в 100 мл воды прибавили 1.40 г (0.01 мол) гидразиниевой соли ДТКК в 20 мл смеси вода – диоксан (1:1) и кипятили 8 ч в присутствии каталитического количества серной кислоты. После удаления $\frac{4}{3}$ части растворителя охлажденную реакционную смесь нейтрализовали раствором NaHCO_3 . Выпавший светло-жёлтый осадок отфильтровали и перекристаллизовали из смеси вода-диоксан (1:1). Получено 1.07 г (62%), т. пл. 115°C.

ИК спектр, ν , см^{-1} 1565 (C-N), 1520 (N-N), 1650 (C=N), 1265 (C=S).

Спектр ЯМР ^1H ДМСО- D_6 δ , м.д. (J, Гц): 1.35 с (6H, (CH_3)₂); 2.10 с (3H, CH_3); 13.05 с (1H, SH).

Найдено (%): C 41.31; H 5.69; N 16.02; S 36.71. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}_2$.

Вычислено (%): C 41.38; H 5.75; N 16.09; S 36.78.

2-Гидразинил-5,6,6-триметил-6H-1,3,4-тиадиазин (20).

К раствору 1.02 г (0.01 мол) 3-Гидрокси-3-метилбутан-2-она в 100 мл 1,5%-ного водного раствора $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ прибавили 1.06 г (0.01 мол) ТКГ в 20 мл воды и кипятили 8 ч. Реакционную смесь охлаждали, нейтрализовали холодным раствором NaHCO_3 . Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из воды. Получено 1.27 г (74%), т. пл. 124°C.

ИК спектр, ν , см^{-1} 1564 (C-N); 1517 (N-N); 1650 (C=N); 750 (C-S).

Спектр ЯМР¹Н ДМСО-*d*₆ δ, м. д. (J, Гц): 1.33 с (6H, (CH₃)₂); 2.05 с (3H, CH₃), 7.05 с (1H, NH), 7.35 с (2H, NH₂).

Найдено (%): С 41.78; Н 6.90; N 32.49; S 18.54. C₆H₁₂N₄S.

Вычислено (%): С 41.86; Н 6.97; N 32.56; S 18.60.

2-Гидразинил-5-(1-метил-1-гидроксиэтил) -6H-1,3,4-тиадиазин (21).

К раствору (0.01 моль) 1.81 г 1-Бром-3-гидрокси-3-метилбутан-2-она в 30 мл 1,5%-ного водного раствора CF₃CO₂H при перемешивании прибавили 1.06 г (0.01 моль) ТКГ в 20 мл горячей воды и кипятили в течении 8 ч. Реакционную смесь нейтрализовали раствором NaHCO₃. Выпавший осадок кипятили в воде (70 мл на 1 г вещества) с активированным углём. Получено 1.55 г (82%), т. пл. 112°C.

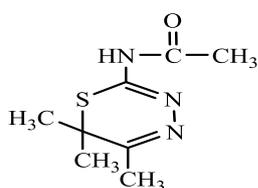
ИК спектр, ν, см⁻¹ 1434 (C-N); 1504-1512 (N-N); 1628-1701 (C=N); 736 (C-S); 3340-3200 (NH и NH₂), 3358 (OH).

Спектр ЯМР¹Н ДМСО-*d*₆ δ, м. д. (J, Гц): 1.39 с (6H, (CH₃)₂); 4.40 с (2H, CH₂); 7.06 с (1H, NH), 7.36 с (2H, NH₂), 6.28 с (1H, OH).

Найдено (%): С 37.81; Н 5.18; N 14.66; S 33.61. C₆H₁₀N₂OS₂.

Вычислено (%): С 37.89; Н 5.26; N 14.73; S 33.68.

5.10. Синтез 2-Ациламино- и сульфамино-1,3,4-тиадиазины (22-23).



N-(5,6,6-Триметил-6H-1,3,4-тиадиазин-2-ил) ацетамид

(22). Растворяли 1.75 г (10 ммоль) 3-Гидрокси-3-

метилбутан-2-он тиосемикарбазона (16a) в 30 мл ледяной

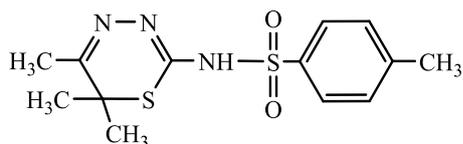
уксусной кислоте, затем прибавили 1.12 г (11 ммоль) ангидрид уксусной кислоты и нагревали при 80-90°C в течение 6 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюент (этанол). Получали 1.55 г (78%) соединения (22) с т. пл. 173°C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1425 (C-N), 1520 (N-N), 1650 (C=N), 1705 (C=O), 750 (C-S), 3240-3060 (NH).

Спектр ЯМР¹H ДМСО- D_6 δ , м. д. (J, Гц): 1.48 с (6H, C⁶ (CH₃)₂), 3.75 с (3H, C⁵ CH₃), 2.12 с (3H, CH₃ от Ac), 9.45 с (1H, NH).

Найдено (%): C 48.19, H 6.45, N 25.02, S 16.01. C₈H₁₃N₃OS (199.07).

Вычислено (%): C 48.26, H 6.53, N 21.09, S 16.07.



**5,6,6-Триметил-(6H)-2-N-толуолсульфонил
амино-1,3,4-триадин (23).** Получено

аналогично к соединениям **4а-г** из 1.57 г (10 ммоль) 2-Амино-5,6,6-триметил-6H-1,3,4-триадин (**17а**) и 1.90 г (10 ммоль) *p*-толуолсульфохлорида. В качестве элюента использовано (гексан-этанол 1:1). Выход соединения (**23**) 2.73 г (88%) с. пл. 102°C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1360-1185 (SO₂), 1640 (C=N), 700, 1500 (C=C от Ph).

Спектр ЯМР¹H CCl₄ δ , м. д. (J, Гц): 1.46 с (6H, C⁶(CH₃)₂), 2.11 с (3H, C⁵ CH₃), 2.41 с (3H, CH₃ от Tz), 7.28- 7.87 д (4H, от Tz, J 1.0), 10.9 (с. 1H, NH).

Спектр ЯМР¹³C ДМСО- D_6 δ , м.д.: 162.7 (C⁵), 155.9 (C²), 143.1 (C¹- C⁴ от Tz), 130.0 (C³- C⁵ от Tz), 128.6 (C²- C⁶ от Tz), 41.9 (C⁶), 25.0 (CH₃)₂ от C⁶), 21.5 (CH₃ от Tz), 18.7(C⁵ CH₃).

Найдено (%): C 50.12, H 5.39, N 13.43, S 20.51. C₁₃H₁₇O₂N₃S₂ (311.11).

Вычислено (%): C 50.18, H 5.46, N 13.50, S 20.57.

5.11. Новые пути построения триазинтионовых гетероциклов (24а-д)

Синтез 5,5,6-Триметил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тион (24а). К раствору 1.59 г (10 ммол) 4,4-Диметил-5-метилентиазолидин-2-тиона (**1г**) в диоксана (10 мл) прибавили 2.0 г (40 ммол) 65%-ный гидразингидрат и нагревали при 100 °С в течение 6 ч. По завершению выделенный газообразный H₂S, продукт осаждали 20 мл ледяной водой, осадок очишали кипящим этанолом (70 мл на 1 г вещества) с активированным углём.

Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюент (гексан-этанол 1:1). Получали 1.38 г (88%) с т. пл. 205°C соединения (**24а**), белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1610 (C=N), 1120-1480 (C=S), 3100-3300 (NH).

Спектр ЯМР¹H ДМСО-D₆ δ , м.д. (J, Гц): 0.66 с (6H, C⁵ (CH₃)₂), 1.70 с (3H, C⁶ CH₃), 10.72 с (1H, N²), 8.60 с (1H, N⁴).

Спектр ЯМР¹³C ДМСО-D₆ δ , м.д.: 171.5 (C³), 149.3 (C⁶), 55.1 (C⁵), 24.7 (C₂H₅ от C⁵), 16.5 (C⁶ CH₃).

Найдено, %: C 45.79, H 6.95, N 26.71, S 20.31. C₆H₁₁N₃S (159.06).

Вычислено, %: C 45.88, H 7.00, N 26.75, S 20.38.

5-Этил-5,6-диметил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тион (24б).

Получено аналогично **24а** из 1.73 г (10 ммол) 4-Этил-4-метил-5-метилентиазолидин-2-тиона (**1д**) и 2.0 г (40 ммол) 65%-ный гидразингидрата. Выход соединения (**24б**) 1.55 г (90 %) с. пл. 182°C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1620 (C=N), 1130-1490 (C=S), 3100-3300 (NH).

Спектр ЯМР¹H ДМСО-D₆ δ , м.д. (J, Гц): 0.77 т (3H, C⁵ CH₃ от Et), 1.43-1.60 м (2H, C⁵ CH₂ от Et), 1.23 с (3H, CH₃ от C⁵), 1.83 с (3H, CH₃ от C⁶), 10.73 с (1H, N²), 8.60 с (1H, N⁴).

Спектр ЯМР¹³C ДМСО-D₆ δ , м.д.: 171.6 (C³), 149.8 (C⁶), 55.5 (C⁵), 31.3 (C⁵ CH₂ от Et), 24.9 (C⁵ CH₃), 17.4 (C⁶ CH₃), 8.18 (C⁵ CH₃ от Et).

Найдено (%): C 48.51, H 7.45, N 24.18, S 18.42. C₇H₁₃N₃S (173.07).

Вычислено (%): C 48.57, H 7.51, N 24.26, S 18.49.

5,5-Диэтил-6-метил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тион (24в).

Получено аналогично **24а** из 1.87 г (10 ммол) 4,4-Диэтил-5-метилентиазолидин-2-тиона (**1е**) и 2.0 г (40 ммол) 65%-ный гидразингидрата. Выход соединения (**24в**) 1.60 г (86 %) с. пл. 180°C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1618 (C=N), 1120-1480 (C=S), 3100-3300 (NH).

Спектр ЯМР¹H ДМСО-D₆ δ, м.д. (J, Гц): 0.66 с (6H, C⁵ (CH₃)₂ от (Et)₂), 1.41 - 1.58 м (4H, C⁵ (CH₂)₂ от (Et)₂), 1.74 с (3H, CH₃ от C⁶), 10.68 с (1H, N²), 8.56 с (1H, N⁴).

Спектр ЯМР¹³C ДМСО-D₆ δ, м.д.: 171.3 (C³), 148.9 (C⁶), 54.8 (C⁵), 24.4 (C⁵ CH₂CH₃), 16.2 (C⁶ CH₃), 8.8 (C⁵ CH₂CH₃).

Найдено (%): C 51.28, H 7.95, N 22.38, S 17.03. C₈H₁₅N₃S (187.08).

Вычислено (%): C 51.35, H 8.01, N 22.45, S 17.10.

6-(2,3-Дигидрокси-2,3-диметилбутил)- 5-этил-5-метил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H) тион (24г). Получено аналогично **24а** из 2.75 г (10 ммол) 4-Метил-4-этил-5-(2,3-диметил-2,3-дигидрокси-1-бутилиден) метилентиазолидин-2-тиона (**1и**) и 2.0 г (40 ммол) 65%-ный гидразингидрата. Выход соединения (**24г**) 1.85 г (68 %) с. пл. 242°C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν, см⁻¹ 1610 (C=N), 1120-1150 (C-O), 1210 (C=S), 1500 (N-N), 3170-3500 (NH и OH).

Спектр ЯМР¹H CDCl₃ : CD₃OD-10:1 δ, м.д. (J, Гц): 0.85 т (3H, C⁵ CH₃ от Et), 1.40 -1.66 м (2H, C⁵ CH₂ от Et), 1.12 с (3H, CH₃ от C⁵), 1.15 с (3H, CH₃ от C²) Вu), 1.22 с (3H, CH₃ от C³ Вu), 1.70 с (3H, CH₃ от C⁴ Вu), 5.32 с (2H, CH₂ от C¹ Вu), 10.72 с (1H, N²), 8.56 с (1H, N⁴).

Спектр ЯМР¹³C ДМСО-D₆ δ, м.д.: 171.1 (C³), 148.7 (C⁶), 79.8 (C² от Вu), 77.6 (C³ от Вu), 58.8 (C⁵), 26.2 (C⁵ CH₂CH₃), 25.8 (CH₃)₂ -C³ от Вu), 20.6 (C⁵ CH₃), 19.6 (C³ CH₃ от Вu), 8.2 (C⁵ CH₂CH₃).

Найдено (%): C 52.68, H 8.35, N 15.31, S 11.16. C₁₂H₂₃N₃O₂S (273.10).

Вычислено (%): C 52.77, H 8.42, N 15.38, S 11.72.

6-(2,3-Дигидрокси-2,3-диметилпентил)- 5-этил-5-метил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H) тион (24д). Получено аналогично **24а** из 2.89 г (10 ммол) 4-Метил-4-этил-5-(2,3-диметил-2,3-дигидрокси-1-пентилиден) метилентиазолидин-2-тиона (**1з**) и 2.0 г (40 ммол) 65%-ный гидразингидрата. Выход соединения (**24д**) 2.03 г (71%) с т. пл. 182°C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1612 (C=N), 1122-1153 (C-O), 1214 (C=S), 1504 (N-N), 3170-3500 (NH и OH).

Спектр ЯМР¹H СДCL₃ : СД₃ОД-10:1 δ , м.д. (J, Гц): 0.86 т (3H, C⁵ CH₃ от Et), 1.42 -1.68 м (2H, C⁵ CH₂ от Et), 1.14 с (3H, CH₃ от C⁵), 1.17 с (3H, CH₃ от C² Pent), 1.24 с (3H, CH₃ от C³ Pent), 0.92 с (3H, CH₃ от C⁵ Pent), 1.72 м (2H, CH₂ от C⁴ Pent), 5.36 с (2H, CH₂ от C¹ Pent), 10.70 с (1H, N²), 8.54 с (1H, N⁴).

Спектр ЯМР¹³C ДМСО-D₆ δ , м.д.: 171.0 (C³), 148.5 (C⁶), 82.2 (C³ от Pent), 80.4 (C² от Pent), 58.4 (C⁵), 26.0 (C⁴ от Pent), 25.6 (C¹ от Pent), 23.2 (C⁵ CH₂CH₃), 22.2 (C³ CH₃ от Pent), 20.8 (C² CH₃ от Pent), 8.6 (C⁵ CH₂CH₃), 8.2 (C⁵ CH₃ от Pent).

Найдено (%): C 54.31, H 8.63, N 14.56, S 11.09. C₁₃H₂₅N₃O₂S (287.11).

Вычислено (%): C 54.38, H 8.70, N 14.62, S 11.14.

5.12. Синтез триазинтионовых гетероциклов на основе 4-R-5-Имино-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тионов (25-26)

Синтез 6-Амино-5-этил-5-метил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H) тион (25). Получено аналогично **24a** из 1.74 г (10 ммол) 4-Этил-5-имино-4-метилтиазолидин-2-тион (**12a**) и 2.0 г (40 ммол) 65%-ный гидразингидрата, в присутствии каталитических количеств пиридина или триэтиламина. Выход соединения (**25**) 1.03 г (60%) с. пл. 180°C, белые кристаллы.

ИК спектр, ν , cm^{-1} 1425 (C-N), 1520 (N-N), 1650 (C=N), 750 (C-S), 3240-3060 (NH₂).

Спектр ЯМР¹H ДМСО-D₆ δ , м.д. (J, Гц): 0.78 т (3H, C⁵ CH₃ от Et), 1.44-1.62 м (2H, C⁵ CH₂ от Et), 1.24 с (3H, CH₃ от C⁵), 5.32 с (2H, NH₂ от C⁶), 10.76 с (1H, N²), 8.82 с (1H, N⁴).

Найдено (%): C 41.78, H 6.90, N 32.47, S 18.53. C₆H₁₂N₄S (172.06).

Вычислено (%): C 41.88, H 6.97, N 32.56, S, 18.60.

Синтез 1-Амино-6-метил-8-оксо-2,3,5-триазаспиро[бицикло[4.2.0]октан 7,1'-циклогексан]-4-тион (26) Получено аналогично **24a** из 2.44г (10 ммол)

1-Амино-5-метил-7-оксо-2-тиа-4-азаспиро [бицикло[3.2.0] гептан-6,1'-циклогексан]-3-тиона (**13в**) и 2.0 г (40 ммол) 65%-ный гидразингидрата. Выход соединения (**266**) 1.40 г (58%) с т. пл. 236°C, белые кристаллы.

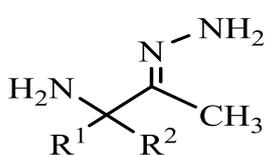
ИК спектр, ν , cm^{-1} 1425 (C-N), 1520 (N-N), 1650 (C=N), 750 (C-S), 3240-3060 (NH, NH₂).

Спектр ЯМР¹H ДМСО-D₆ δ , м.д. (J, Гц): 0.62-1.68 м (10H, C⁵ (CH₂)₅ от Cy), 1.24 с (3H, CH₃ от C⁵), 3.35 с (2H, NH₂), 5.32 с (1H, NH от C⁶), 9.20 с (1H, N⁴) 10.35 с (1H, N²).

Спектр ЯМР¹³C ДМСО-D₆ δ , м.д.: 178.4 (C³), 146.1 (C⁶), 63.3 (C⁵), 41.9 (C¹ от Cy), 39.8 (C²- C⁶ от Cy), 36.0 (C⁴ от Cy), 33.2 (C³- C⁵ от Cy), 26.7 (C⁵ CH₃).

Найдено (%): C 49.51, H 7.35, N 23.08, S 13.17. C₁₀H₁₈N₄OS (242.09).

Вычислено (%): C 49.61, H 7.43, N 23.14, S, 13.22.



5.13. Гидразоны ацетиленовых амидокетонов (**27а-в**).

2-Амино-3-гидразоно-2-метилбутан (**27а**). К

раствору 3.0 г (60 ммол) 65%-ный гидразингидрата прибавали 2.86 г (20 ммол) 3-Ацетиламина-3-метилбутан-2-она [**80**, **299**] в этаноле (10 мл) при 0°C в присутствии каталитического количества ВаО. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч., затем прибавили избыточное количество спиртового раствора КОН для снятия защитной ацетилгруппы и оставляли на 24 ч. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, продукт получали в вакуумной разгонке (при т. к. в. = 186-7°C/27 мм) 1.80 г (78.2%), n_D^{20} = 1.5132. Rf = 0.86. C₅H₁₃N₃ (115.05).

2-Амино-3-гидразоно-2-метилпентан (27б**).** Получено аналогично **27а** из 3.14 г (20 ммол) 3-Ацетиламино-3-метилпентанона [**80**, **299**] и 3.0 г (60 ммол) 65%-ный гидразингидрата. Выход соединения **27б** (при т. к. в. = 182-5°C/27 мм) 1.88г (73%), n_D^{20} = 1.5140. Rf = 0.82. C₆H₁₅N₃ (129.06).

3-Амино-3-этил-2-гидразонопентан (27в). Получено аналогично **24а** из 3.42 г (20 ммол) 3-Ацетиламино-3-этилпентанона [80, 299] и 3.0 г (60 ммол) 65%-ный гидразингидрата. Выход соединения **27в** (при т. к. в. = 176-8°C/27 мм) 2.23 г (78%), n_D^{20} = 1.5146. Rf = 0.78. C₇H₁₇N₃ (143.07).

5.14. Альтернативные пути построения триазин-3-тионовых гетероциклов (24а-в) на основе аминогидразонов

Синтез 5,5,6-Триметил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н) -тион (24а). К раствору 1.15 г (10 ммол) 3-Метил-3-амино-2-гидразонобутана (**27а**) в диоксана (10 мл) прибавили 0.84 г (11 ммол) CS₂ и нагревали при 90 °С в течение 6 ч. По завершению выделенный газообразный H₂S, продукт осаждали 20 мл ледяной водой, осадок очищали от кипящего этанола (70 мл на 1 г вещества) с активированным углём. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюент (гексан-этанол 1:1). Получали 1.34 г (86%) с т. пл. 205°C соединения (**24а**), белые кристаллы.

5-Этил-5,6-диметил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н) -тион (24б). Получено аналогично по альтернативному пути **24а** из 1.29 г (10 ммол) 3-Метил-3-амино-2-гидразонопентана (**27б**). Выход соединения (**24б**) 1.41 г (82 %) с. пл. 182°C, белые кристаллы.

5,5-Диэтил-6-метил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н)-тион (24в). Получено аналогично по альтернативному пути **24а** из 1.43 г (10 ммол) 3-Этил-3-амино-2-гидразонопентана (**27в**). Выход соединения (**24в**) 1.45 г (78 %) с. пл. 180°C, белые кристаллы.

ВЫВОДЫ

1. Разработан общий подход к синтезу пяти- и шестичленных гетероциклических соединений - тиазолидинов, тиadiaзинов и триазинов посредством взаимодействия одно- и полифункциональных реагентов с производными ацетиленовых соединений.

2. Установлено, что образование тиadiaзинов при взаимодействии α -гидроксикетонов с тиосемикарбазидом возможно в присутствии каталитических количеств серной или трифторуксусной кислоты, тогда как тиосемикарбазоны этокси- и нитроэфиров α -гидроксикетонов в этих условиях в реакцию не вступают.

3. Путём взаимодействия бинуклеофильных реагентов с продуктами бромирования метильной группы ацетильного фрагмента α -гидроксикетонов, а также нитрования ОН-группы ацетилнитратом получены тиadiaзины.

4. Показано, что взаимодействие тиазолидинов с ангидридами и хлорангидридами карбоновых и ароматических кислот, эфирами хлормуравьиной кислоты и ароматических сульфокислот протекает по эндоциклическому атому азота гетероцикла.

5. Определены границы нахождения тиазолидинов в тион-тиольной форме и влияние внешних факторов на данное равновесие.

6. Получены данные, касающиеся конкурирующей реакции нитрования N-фенилзамещенных тиазолидинов. Установлено, что нитрование направлено в ароматическое кольцо. Параллельно протекает окисление метиленовой группы.

7. Впервые получены аминоксидантиазолидинтионы путем взаимодействия CS_2 с аминоксиданами α -гидроксикетонов или оксиаминитрилов. В случае блокирования гидроксильной группы реакция завершается на стадии образования иминотиазолидинтионов.

8. При взаимодействии гидразингидрата с тиазолидинтионами выявлено расширение пятичленного гетероцикла до шестичленного триазинтиона

(рециклизации), что доказано данными двухмерного ЯМР ^1H и ^{15}N , ^1H и ^{13}C и ИК- спектроскопии.

9. Представлены данные, касающиеся биологической активности ряда синтезированных соединений. Выявлены бактерицидные свойства амидных, сульфамидных и карбаматных производных 2-фенилимино-4,4-диалкил-5-метилтиазолидинового ряда. Для амидов тиадиазина выявлена способность к агглютинации т. е. противодействия коагуляции и седиментации тромбоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Easton, N. R. Reactions of Acetylenic Amines. VIII. Cyclization of Acetylenec Urea's / N. R. Easton, D. R. Cassady, R. D. Dillard // J. Org. Chem. - 1964. -V. 29. -No 7. -P. 1851-1855.

2. Thieme, P. K. H. Ein einfacher Zugang zu 2-Methylen-5-oxo-5H-1,3-thiazole [2,3-b] chinoxolinen / P. K. H. Thieme // Syntheses. -1977. -No 7. -P. 426-427.

3. Пат. 3862165 США, кл 260-306. 7. Т, С. 07 Д 91/18. 2-Имино-5-метилтиазолидины / A. Amann, H. Koenig, P. Thieme (США) Air Products and Chemical Inc. (США); опубли. 21. 01. 75. РЖХим. 1975. -№ 21. 086 П.

4. Liza S. A synthesis of functionalized 2,5-diiminothiazolidines from Nef-isocyanide adduct and 1-alkyl-3-arylthioureas / S. Liza, Y. Issa // J. Phosph. Sulfur, Silicon and Relat. Elem. 2017.

5. Пат. 2531606. ФРГ, кл С. 07 Д. 277/42. А. 61 к 31/425. Замещенные 2-фенилиминотиазолины, способ получения и применение для борьбы с эктопаразитами. / E. Enders, W. Stadel (ФРГ). Фарбенфабрикен Байер АГ (ФРГ); опубли. 3.02.77. РЖХим. 1978. -№ 2. 0. 320. П.

6. Зборовский, Ю. Л. Синтез 2-гетериламино-5-метилтиазолов галогенциклизацией N-гетерил-N'-(2-пропенил) тиомочевин Ю. Л. Зборовский, В. В. Орысык, В. И. Станинец, М. В. Вовк // Журнал

органической и фармацевтической химии. -2012. -Т. 10. -Вып. 2. № 38. -С. 77-82.

7. Bulka, E. Uber Thiazole XLII. Synthese and Reactivatet von thiazolidin-dion-(2,4)-hydrazonen-(2) / E. Bulka, H. Beyer, H. Zolner // Chem. Ber. -1963. -V. 96. -No 7. -P. 1926-1976.

8. Klayman, D. L. 2-Amino-2-thiazoline V. 1,2-Phenylthioureido and Phenylureido der derivatives of 2-thiazolin. / D. L. Klayman, J. Maul, G. W. A. Milne // J. Hetr. Chem. -1968. -V. 5. -No 4. -P. 517-522.

9. Klayman, D. L. 2-Amino-2-thiazoline III. The differing behavior of phenylisocyanate and phenylisothiocyanate toward 2-amino-2-thiazoline D. L. Klayman, J. Maul // Tetrahedron Lett. -1967. -No 3. -P. 281-284.

10. Рамш, С. М. 2-Амино-2-тиазолин-4-оны в реакции ацилирования / С. М. Рамш, Ю. Г. Басова, А. И. Гинак, Н. А. Сморяго, А. А. Родин // ХГС. -1982. -№ 1. -С. 30-34.

11. Рамш, С. М. Исследование таутомерии 2-арилимино-тиазолидин-4-онов методами УФ и ИК спектроскопии / С. М. Рамш, Н. А. Сморяго, А. И. Гинак, Е. Г. Сочилин // ЖОрХ. -1979. -Т. 15. -Вып. 7. -С. 1506-1508.

12. Соловьёва-Явиц, С. 2-имино-тиазолидин-4-он в реакции Манниха / С. Соловьёва-Явиц, С. М. Рамш, А. И. Гинак // ХГС. -1981. -№ 4. -С. 477-480.

13. Nosrat O.M. Synthesis of novel thiazolidine-4-one derevatives and their anticancer activity / O.M. Nosrat, M. Z. Masoud, B. Esmaeil and K. Zahra // J. Phosph. Sulfur, Silicon and Relat. Elem. 2017. -V. 192, No 3. -P. 344-350.

14. Mustafa, A. Behaviour of the heteroring in substituted 2-Phenylimino-4-thiazolidinones towards the acthin of organomagnesium compounds / A. Mustafa, W. Askar, A. F. A. N. Shalaby, A. H. Harhach, R. Dagner // Tetrahedron. -1967. -V. 20. -No 1. -P. 25-31.

15. Чижевская, И. И. Синтез и спектроскопические исследование некоторых арилпроизводных тиазолидин-4-она / И. И. Чижевская, М. И. Заводская, Н. Н. Ховратович // ХГС. -1969. -№ 1. -С. 52-55.

16. Саранович, И. И. Производные тиазолидиндиона-2,4 с группой вне цикла / И. И. Соронович, Е. В. Владзимирская, Н. М. Туркевич. // ХГС. - 1981. -№ 1. -С. 48-50.

17. Светкин, В. В. Взаимодействие кетена с азотсодержащими основаниями XXV. Полярная графия иминотиазолидинов / В. В. Светкин, Л. Б. Резник, Ф. А. Амирхонова, Н. А. Боголюк, Ф. Н. Зайнуллина // ЖОрХ. -1968. -Т.38. -№ 5. -С. 977-981.

18. Светкин, Д. В. Реакционные способности органических соединений / Д. В. Светкин, С. А. Васильев, А. Н. Минглибаева // В сборник. -Т. 4. –Вып. 4. Тарту. -1967. -С. 702-712.

19. Обушак, Н. Д. Продукты галогенирования соединений в синтезе азотистых гетероциклов / Материалы 1-ой Международной Конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов»: сборник тезисов / Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, В. Карпьяк // 2001. Москва. - Т. 1. –С. 225.

20. Осипов, В. Н. Фосфорилированные тиазолидиноны и тиазолидиндионы. / Материалы 1-ой Международной Конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов»: сборник тезисов / В. Н. Осипов, Н. Ф. Савенков, П. С. Хохлов // 2001. Москва. -Т. 1. – С. 225.

21. Сипкина, Н. Ю. Использование моно- и диацетиленовых аминов в синтезе гетероциклических соединений. Материалы 1-ой Международной Конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов»: сборник тезисов / Н. Ю. Сипкина, Д. Гамалей, И. А. Балова // 2001. Москва. -Т. 1. –С. 276.

22. Моржерин, Ю. Ю. E–Z-Изомеризация -2-метилентиазолидин-4-онов. / Ю. Ю. Моржерин, М. Ф. Костерина, В. С. Берсенева, В. Дехаен, В. А. Бакулев // Известия АН Сер. хим. 2002. -№7. –С. 1194-1198.

23. Газиева, Г. А. Тиосемикарбазиды в синтезе пяти- и шестичленных азот и серусодержащих гетероциклических соединений. Г. А. Газиева, А. Н. Кравченко // Успехи химии. 2012. -Т. 81. -Вып. 6. -С. 494-523.

24. Porshamsian, K. A simple and efficient synthesis of some novel thiazolidine-4-one derivatives K. / N. Porshamsian, K. Montazeri, Rad-Moghadam, S. Ali-Asgari. // J. Heterocycl. Chem. 2010. -V. 47. No 9. -P. 1439-1442.

25. Волкова, К. А. Реакция тиосемикарбазиды с 1,3-дибромпропином / К. А. Волкова, А. С. Нахманович, С. В. Амасова // ЖОрХ. -2007. -Т.43. -С. 1383-1385.

26. Rahim, F. Synthesis of 4- thiazolidinone analogs as potent *in vitro* anti-urease agents / F. Rahim, Kh. Zamah, H. Ullah, M. Taha, A. Wadood, M. Tariq Javed, W. Rehman, M. Ashraf, R. Uddin, I. Uddin, A. Humna, A. Ahmad Khan, Kh. M. Rhan // Bioorg. Chem. 2015. -Т. 63. -С. 123-131.

27. D'hooge, M. Synthetic approaches towards 2-iminotiazolidines: an overview / M. D'hooge, N. De Kimpe // Tetrahedron. 2006. -Vol. 62. -P. 513-535.

28. Singh, S. P. Chemistry and biological activity of thiazolidinones / S. P. Singh, S. S. Parmar, K. Raman, V. I. Stenberg // Chem. Rev. 1981. -V. 81. -P. 175-203.

29. Drawanz, B. B. One-pot synthesis of 2-aryl-3-(piridin-2-yl-methyl)-1,3-thiazolidin-4-ones / B. B. Drawanz, P. D. Neunfeldt, D. P. Gouvea, A. R. Duval, W. Cunico // 1,3-th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. 2009. -P. 118.

30. Jieping, Z. Reeve's synthesis of 2-imino-4-thiazolidinone from alkyl (aryl) trichloromethylcarbinol revicidet, a three-component process from aldehyde, chloroform and thiourea / Z. Jieping, J. Blanchet // Tetrahedron Lett. 2004. -Vol. 45. -P. 4449-4452.

31. Kasmi-Mir, S. One-pot synthesis of 5-arylidine-2-imino-4-thiazolidinones under microwave irradiation / S. Kasmi-Mir, A. Djafri, I. Paquin, J. Hamelin, M. Rahmouni // Molecules. 2006. -No 1. -P. 597-602.

32. Bouzroua, S. A convenient one-pot preparation of 4-thiazolidinones from enamino-lactones / S. Bouzroua, Y. Bentarzi, R. Kaoua et al. // *Org. Commun.* 2010. -No 3:1. -P. 8-14.

33. Selim, M. Tautomerie des composes heterocycliques / M. Selim, M. Selim, O. Teta, G. R. P. Driflien // *Bull. Soc. France.* -1965. -No 12. -P. 3527-3531.

34. Akerblam, E. 2-aminothiazoline-4-one and 2-iminothiazolidine-4-one derivatives. Part II. Tautomerism. E. Akerblam // *Acta Chem. Scand.* -1967. -V. 21. -No 6. -P. 1437-1442.

35. Енгоян, Н. П. Таутомерия и пространственная изомерия в ряду 2-фенилиминотиазолин-4-онов / Н. П. Енгоян, Е. М. Переслени, Т. Ф. Власова, И. И. Чижевская, Ю. Н. Шейнкер // *ХГС.* -1978. -№ 2. -С. 190-195. Engoyan, A. P. Tautomerism and spatial isomerism in the 2-phenylaminothiazolin-4-one series / A. P. Engoyan, E. M. Peresleni, T. F. Vlasova, I. I. Chizhevskaya, Yu. N. Sheinker // *Chemistry of heterocyclic compounds.* 1978. -V.14. -P. 148-153.

36. Рамш, С.М. Исследование таутомерии 2-арилиминотиазолидин-4-онов методами УФ и ИК спектроскопии / С. М. Рамш, Н. А. Сморгы, А. И. Гинак, Е. Г. Сочилин // *ЖОрХ.* -1979. -Т.15. -Вып. 7. -С.1506-1513

37. Енгоян, Н. П. Конформационная изомерия производных 2-фенилиминотиазолидин-4-онов / Н. П. Енгоян, Т. Ф. Власова, Ю. Н. Шейнкер, И. Н. Чижевская // *Докл. АН СССР.* -1973. -Т. 209. - № 5. -С. 1099-1101.

38. Азербайев, И. Н. О таутомерии 2-ариламино и 2-бензиламинотиазолина / И. Н. Азербайев, Л. А. Цой, С. Т. Чолпонкулова, В. И. Артюхин // *ХГС.* -1979. -№ 6. -С. 755-760.

39. Азербайев, И. Н. Синтез тиазолинов и тиазолидинов / И. Н. Азербайев, Л. Т. Калкабаева, М. Ж. Айтходжаева, Л. Т. Цой // *ХГС.* -1972. - № 4. -С. 471-474.

40. Цой, Л. А. Тиазолин-тиазиновая перегруппировка 2-бензамидотиазолина / Л. А. Цой, Л. Т. Калкабаева, С. Т. Чолпанкулова, Г. А. Рыскиева, А. Д. Салимбаева // Изв. АН Каз. ССР сер. хим. -1980. -№ 5. -С.73-76.
41. Переслени, Е. М. О таутомерии некоторых производных гетероциклических соединений XIV. Спектры и таутомерия ацилированных 2-аминотиазолинов / Е. М. Переслени, Ю. Н. Шейнкер, Н. П. Зосимова, Ю. И. Померенцев // ЖФХ. -1963. -Т. 37. -№ 12. -С. 2713-2720.
42. Люц, А. Е. Масс-спектроскопическое исследование производных 2-аминотиазолина / А. Е. Люц, В. В. Замкова, И. Н. Азербает, Л. А. Цой // ХГС. -1976. -№ 2. -С. 179-183.
43. Cohen, A. C. Structuree de derives de l' amino-2-thiazoline, tautomerie et caute distance interamoleculaire S...O (Cyclohexanecarbonyl) amino-2- Δ^2 -thiazoline-1,3-benzoilimino-2-thiazolidine-1,3 et (p-nitrobenzoil) imino-2-thiazolidine-1,3 / A. C. Cohen // Acta crystallogr. -1982. -В. 38. -No 6. -P. 1753-1757.
44. Еспенбетов, А. А. Кристаллическая и молекулярная структура 2-н-толилимино-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина / А. А. Еспенбетов, А. И. Яновский, И. Стручков, Л. А. Цой, С. Т. Чолпанкуллова // ХГС. -1981. -№ 12. -С.1617-1619.
45. Переслени Е. М. Спектры и строение алкильных, ацилалкильных и диацильных производных 2-аминолтиазолина / Е. М. Переслени, Ю. Н. Шейнкер // ЖФХ. -1964. -Т. 38. -№ 9. -С. 2152-2157.
46. Rabinowitz, J. Recherches zur la formation of la transformation leesters. L.XXXII. Sur la differenciation entre structures Δ^2 - amino-2-(-N=C (NHR)-S-) on imino-2-(-NH-C= (NR)-S-) dans des composes S, N-heterocycliques pentagonaux et gexagonaux cycl par ailleurs sature' J. Rabinowitz // Helv. Chem. Acta. -1969. -V. 52. -No 1. -P. 255-261.

47. Агашкин О. И. Масс-спектры четвертичных солей тиазолинов и перегруппировка при термическом распаде / О. И. Агашкин, А. Е. Люц, В. В. Замкова, Л. А. Цой, Л. П. Красномолова, С. Т. Чолпанкулова // Докл. АН СССР. 1979. -Т. 245. -№ 1. -С. 114-117.

48. Mc Lafferty, F.W. Determination of organic structures by Physical methods. / F.W. Mc Lafferty // N. Y. -1962. -V. 2. -P. 93.

47. Чолпанкулова, С. Т. Синтез и строение производных 2-аминотиазолина / С. Т. Чолпанкулова, Л. А. Цой // Изв. АН Каз. ССР сер. хим. 1984. -№ 6. -С. 75-81.

50. Толди, Л. Г. Биологически активные гетероциклические аналоги тиомочевины / Л. Г. Толди // ХГС. -1978. -№ 7. -С. 878-888.

51. Шейнкер, Ю. М. О таутомерии некоторых производных гетероциклических соединений. X. Таутомерия ацилированных гетероциклических аминов / Ю. М. Шейнкер, М. Е. Переслени, Н. П. Засимова, Ю. И. Померанцев // Ж. физ. Химии. 1989. – Т. 33, вып. 9. – С. 1096–1109.

52. Люц, А. Е. Исследование фрагментации ароматических производных 2-амино(имино) тиазолина по электронным ударом / А. Е. Люц, В. В. Замкова, Л. А. Цой, С. Т. Чолпанкулова // ЖОрХ. -1980. -Т. 16. -№ 16. -С. 1315-1321.

53. Гинак, А. И. Реакция 5-бензилиден-2,4-тиазолидиндионов с формальдегидом / А. И. Гинак, В. М. Соколов, С. М. Рамш // ХГС. -1982. -№ 8. -С. 1049-1050.

54. Чижевская, И. И. Исследования подвижности водородных атомов метиленовой группы некоторых производных 2-иминотиазолидин-4-она / И. И. Чижевская, Р. С. Харченко, Н. Н. Ховратович // ХГС. -1967. -№ 4. -С. 642-646.

55. Цой, Л. А. Исследование строения четвертичных солей изомерных 2-алкил- и 2-ариламинотиазолинов / Л. А. Цой, В. Б. Рожнов, Н. Н. Рюбанюк // ХГС. -1983. -№ 8. -С. 1044-1047.
56. Bedford, G. R. The base catalyzed isomerization of 2-acetylimino-3-phenacylthiazolidine / G. R. Bedford, R. Doule, M. C. Southern, R. W. Turner // Chem. Commun. -1967. -No 4. -P. 155.
57. Voiv p. ex. Rao, C. N. R. Chemical Application of Infrared spectroscopy / Voiv p. ex. C. N. R. Rao. // Acad. Press Inc, New York. -1963. -P. 300.
58. Азербает, И. Н. Синтез 2- бензамидотиазолинов / И. Н. Азербает, Л. А. Цой, Л. Т. Калкабаева, Н. Н. Алексеева // ХГС. -1974. - № 2. -С. 199-201.
59. Бхакка, Н. Применение ЯМР в органической химии / Н. Бхакка, Д. Уильямс // -Москва. Мир. -1966. -С. 115.
60. Беллами, Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / Л. Беллами // -Москва. ИЛ. -1963. -С. 298.
61. Henry, N. Amino-2-thiazolinones-4 et imino-2-thiazolidinones-4. 2-th memoirs. Sur la tautomerie Phenyl-5-amino-2- thiazolinones-4. Phenyl-5-imino-2-thiazolidinones-4 / N. Henry, G. Rene, M. Claude, M. Jacques. // Bull. Soc. Chem. France -1963. -No 5. -P. 1022-1026.
62. Рамш, С. М. Структура 2-амино-4-тиазолинона и его 2-арилпроизводных в кристаллическом состоянии / С. М. Рамш, Н. Н. Сморяго, Е. С. Храброва // ХГС. -1985. -№ 1. -С. 32-37.
63. Вьюнов, К. Ю. Материалы III Всесоюзной конференции по исследованию строения органических соединений физическими методами. / К. Ю. Вьюнов, А. И. Гинак, и др. Казань. -1971. -С. 301.
64. Comrie, A. M. Tautomerism of 2-Iminothiazolidin-4-ones and 2-Amino-2- thiazolin-4-ones / A. M. Comrie // J. Chem. Soc. -1964. -No 9. -P. 34-78.
65. Darden. J. A. The reaction of Glycidic Esters with Thiourea in Aqueous Sulfuric Acid Solution / J. A. Darden, H. A. Stansburi, W. H. Catlette // J. Am. Chem. Soc. -1959. -V. 81. -P. 1943.

66. Ховратович, Н. Н. К вопросу о таутомерии 2-иминотиазолидин-4-она и некоторых его производных / Н. Н. Ховратович, И. Н. Чижевская // ХГС. - 1967. -№ 4. -С. 637-641.

67. Рамш, С. М. Исследование реакционной способности и таутомерия азолидинона X. Синтез 2-иминотиазолидонов-4 / С. М. Рамш, К. А. Вьюнов, А. И. Гинак, Е. Г. Сочилин // ХГС. -1972. -№ 6. -С. 775-779.

68. Переслени, Е. И. О таутомерии некоторых производных гетероциклических соединений. XVII. Спектры и таутомерия ацилированных 2-аминотиазолидонов-4 / Е. И. Переслени, Ю. Н. Шейнкер, Н. П. Зосимова // ЖФХ. -1965. -Т. 39. -С. 926.

69. Гинак, А. Н. Исследование реакционной способности и таутомерии в ряду азолидинов. II. Синтез 2-алкилроданинов / А. Н. Гинак, К. А. Вьюнов, В. В. Бармина, Е. Г. Сочилин // ХГС. -1971. -№ 2. -С. 189.

70. Вьюнов, К. А. Исследование реакционной способности и таутомерии азолидинов. XLII. Алкилирование щелочных солей 5-бензилиденроданина в твердой фазе / К. А. Вьюнов, А. И. Гинак, С. М. Рамш // ЖОрХ. -1983. -Т. 19. -Вып. 1. - С. 209 - 212.

71. Рамш, С. М. Строение метилированных производных 2-имино-5-бензилиден-4-тиазолидинона / С. М. Рамш, С. Ю. Соловьёв, А. И. Гинак // ХГС. -1983. -№ 6. -С. 761-763.

72. Басова, Ю. Г. Исследование реакционной способности и таутомерии азолидинов. XXXIX. Алкилирование щелочных солей 2-арилиминотиазолидин-4-онов в твердой фазе / Ю. Г. Басова, С. М. Рамш, А. И. Гинак. // ЖОрХ. – 1981. – Т. 17. – Вып. 5. – С. 986–990.

72. Рамш, С. М. Строение 2-имино-5-арилиден-4-тиазолидинонов / С. Ю. Соловьёв, А. И. Гинак // ХГС. -1983. -№ 6. -С. 764-768.

74. Марков, В. И. I-аренсульфонилазиридины. X. Реакция расширения цикла / В. И. Марков, Д. А. Даниленко // ЖОрХ. -1974. -Т. 40. -Вып. 6. -С. 1262-1264.

75. Rabinovitz, J. Studies on the Formation and Transformation of Esters LXXX. On the Reaction of Isothiocyanates and Phenyl Isocyanate with Hydrazinoethanol and Hydrazinoethyl Hydrogen Sulphate / J. Rabinovitz, Ch. Sherwood, J. M. Hayes and W. Fritz // J. Org. Chem. -1969. -V. 34. -No 2. -P. 372-376.

76. Cherbulies, E. Recherchés sur la formation et la transformation des esters LXIV: 1-asides aminoalcaylsulfuriques et isothiocyanates, N- thiocarbamylation sans an aves alcaylation cyclisante intermoleculaire / E. Cherbulies, Br. Baehler, S. Jaccord, H. Jindra // Helw. Chem. Acta -1966. -V. 49. -No 1. -P. 807- 831.

77. Нурхаметова, И. З. Синтез, гетеро- и карбоциклизация функционально замещенных тиазолидинов, тиазолов и 1, 3, 4-тиадиазинов: автореф. дисс. канд. хим. наук. / Институт Органической и физической химии им. А. Е. Арбузова. - Казань, Россия. 2001.

78. Hennion, G. F. Reactions of Acetylenic Primary Amines / G. F. Hennion, E. G. Teach // - J. Am. Chem. Soc. 1953. -V.75. -P.4297-4300.

79. Туркевич, Н. М. 3-Амино-2-тио-1,3-тиазолидин-2,4-тион / Н. М. Туркевич, Л. И. Петличная. // Методы получения химических реактивов и препаратов. 1971. -Вып. 23. -С. 13-14.

80. Венгер, Э. Ф. Синтез, внутримолекулярные взаимодействия и стереохимия аминопроизводных ацетиленового ряда: автореф. дисс. канд. хим. наук. // Институт химии им. В.И. Никитина АН РТ. Душанбе, 1989.

81. Исобаев, М. Д. ЯМР хиральных молекул. II. Внутримолекулярные взаимодействия в тиазолидинтионах / М. Д. Исобаев, Э. Х. Венгер, Е. М. Глазунова // ЖОрХ. 1986. -№ 22. -Вып. 5. -С. 978-983.

82. Абдуллаев Т. Х. Разделение 3-метил-3-аминопентина-1 на энантиомеры, синтез и биологическая активность их производных: автореф. дисс. канд. хим. наук. // Институт химии им. В.И. Никитина АН РТ. Душанбе, 1997.

83. Yamada, S. Twisted Amides as Selective Acylating Agents for Hydroxyl Groups under Neutral Conditions: Models for Activated Peptides during Enzymatic Acyl Transfer Reaction / S. Yamada, T. Sygaki, K. Matsyraki // J. Org. Chem. 1996. –V. 61. -P. 5932-5938.

84. Yamada, S. Asymmetric Acylation of *sec*-Alcohols with Twisted Amides Possessing Axial Chirality Induced by the Adjacent Asymmetric Center / S. Yamada, H. Katsumata // J. Org. Chem. 1999. –V. 64. -P. 9365-9373.

85. Исабаева, М. Б. Новые серосодержащие производные эфедринных алкалоидов. IV Всероссийская научная конференция “Химия и технология растительных веществ” / М. Б. Исабаева, М. К. Ибраев, Б. Д. Казербаева, С. Д. Фазылов, А. М. Газалиев. // Сыктывкар, 2006. -С. 82.

86. Швайка, О. П. Реакции рециклизации гетероциклических соединений с участием гидразина и его замещённых. / О. П. Швайка, В. Н. Артёмов. // Журн. Успехи химии. 1972. -Т. ХLI. -Вып. 10. -С. 1788-1823.

87. Cunico, W. One-pot synthesis of 2-isopropyl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones and 2-phenyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-ones from valine, arenealdehydes and mercaptoacetic acid / W. Cunico, R. B. G. Glaudia, G. M. L. Ferreira, L. R. Capri, M. Soares, S. M. S. V. Wardell // Tetrahedron Lett. 2007. -V. 48. -P. 6217-6220.

88. Иванский, В. И. Химия гетероциклических соединений / В. И. Иванский // Москва. Высшая школа. 1978. –С. 559.

89. Singh, S. P. Chemistry and biological activity of thiazolidinones / S. P. Singh, S. D. Parmar, K. Raman // Chem. Rev. 1981. -V. 81. -P. 175-203.

90. Vicini, P. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones / P. Vicini, A. Geronikaki and et all. // Bioorg. Med. Chem. 2006. -V. 14. -P. 3859-3864.

91. Najer, H. Sur quelques aralcylamino-ou arylamino-2-thiazolins douees d'activite vasculaire / H. Najer, R. Gindicelli // Bull. Soc. Chem. France. -1960. No 5. -P. 960-963.

92. Пат. США. 2854456 New ganglionic bleking agents. / R. N. Mizzoni // Ciba pharmaceutical Products Inc. 30.09.1958.

93. Nagger, A. M. Syntheses of some biologically active substituted thiazole and thiazolineamino acid dirivatives Part I. / A. M. Nagger, F. S. M. Ahmed, A. M. Abdel-Salam, B. Haroun // Inc. J. Peptide and Protein Res. -1982. -V. 19. -No 4. - P. 408-412.

94. Заявка 7731933. Франц. кл. С 07 Д 277/18, А 61 к 31/425. Новые производные тиазолина и их применение в качестве лекарственных средств. Viallet Marc-Pierre. Boucherie Andre Institut mereux; опубл. 29.02.80. РЖХим. 1981. -№ 14. 0 81 П.

95. Заяв. 158540. Япония 60. 51184. МКИС 07 Д 277/18. Производные N-цианиминотиазолидина и способ их получения / Фудзимато Датаро., Фунадзо Гиити., Сакаэ Масатоси., Сакаэ Такэси и др; –опубл. 22.03.1985. РЖХим. 1986. -№ 8. Н 193 П.

96. Пат. 149830 ПНР кл. А 01 п 9/12. Средства борьбы с эктопаразитами (Байер А.Г.); –опубл. 31.08.76. РЖХим. 1978. -№ 9. 457 П.

97. Заявка 2531606 ФРГ. кл. С 07 Д 277/04, А 01. П 9/12. Замещённые 2-фенилиминотиазолины, способы получения и их применение для борьбы с эктопаразитами. (Байер А.Г.); –опубл. 3.02.77. РЖХим. 1978. -№ 2.0 320 П.

98. Заявка 2658058 ФРГ. кл С 07.Д. 277/04 А 01. п 9/12. Замещенные 4,4-дигидрокситиазолидины, способы получения и их применение для борьбы с эктопаразитами. (Байер А. Г.); –опубл. 6.07.78. РЖХим. 1979. -№ 6. 0 515 П.

99. Пат. 1402103 Англ. кл. С 2с (с 07 Д 277/46, А 61 к 31/41). Новые 2-имино-5- метилентиазолидины. А. Аугуст, и др. (Англ.) Badische Anilin- & Seda – Febrik. А. G.; -опубл. 6.08.75. РЖХим. 1976. -№ 9. 0 84 П.

100. Николаева, Т. И. Полисинтетические пенициллины / Т. И. Николаева // М.: ЦБНТИ Медпром. -1984. -С. 4 -31.

101. Газиева, Г.А. Оксоиндолинилиденпроизводные тиазолидин-4-онов: методы синтеза и биологическая активность / Г. А. Газиева, А. Н. Известьев. // ХГС. 2014. -№11. -С 1649-1662.
102. Bryan, R. F. 3-(p-bromobenzoyl)-1,3-thiazolidine-2-thione. / R. F. Bryan, P. Hartley, S. Pecler and E. Fujita, Y. Nagao, K. Seno // Acta crystallogr. - 1980. -В. 36. No 7. -Р. 1709-1710.
103. Vartale, S. P. Synthesis, Characterization and antimicrobial activity of 6,7-Substituted Quinolines-4-thiozolidinones / S. P. Vartale, A. V. Pawde, N. K. Halikar, N. D. Kalyankar, Y. D. Pawar, // RJPBCS. 2010. 1 (4). -Р. 1061-1067.
104. А. с. 785310 СССР, МКИ³ С07D277/36 5-алкоксикарбонилметил-1,3-тиазолидин-4-он-2-тионы в качестве противоизносных присадок к синтетическим эфирным маслам / Н. П. Мустафаев, Х. К. Эфендиева, Г. Р. Гасанзаде // Институт химии АН Аз. ССР. -№ 2708036. -опубл. 09. 12. 1980.
105. Patent EP 0197432 A2. Enantioselective process for producing 1-beta-methylcarbapenem antibiotic intermediates. I. Shinkai, T. N. Salzmann, L. M. Fuentes / -заявл. 26.03.1986; -опубл. 15.10.1986; -заявит. Merk & Co., Inc.
106. Gududuru, V. Synthesis and antiproliferative activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidin-3-yl-amides for prostate cancer / V. Gududuru, E. Hurh, J. T. Dalton, D. D. Miller // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. -V. 14. No. 21. -P. 5289-5293.
107. Corey, E. J. The logic of chemical synthesis / E. J. Corey, X. M. Chang. // New York. Wiley. 1989. -P. 436.
108. Willis, C. L. Organic synthesis / C. L. Willis, M. Willis // Oxford Univ. Press. 1985. -P. 92.
109. Бочков, А. Ф. Органический синтез / А. Ф. Бочков, В. А. Смит // М.: «Наука». 1987. -С. 155-156.
110. Beyer, H. 1, 3, 4-Thiadiazines / H. Beyer. / Z. Chem. 1969. -Bd. 9. -No 10. -P. 361-369.
111. Beyer, H. Quart. Reports on Sulfur chem / H. Beyer // 1976. -V. 318. -P. 971.

112. Усольцева, С. В. 1,3,4-Тиадазины: методы синтеза и реакционная способность / С. В. Усольцева, Г. П. Андронникова, В. С. Мокрушин. // ХГС. 1991. -№ 4. -С. 435-448.

113. Новикова, А. П. Синтез и свойства функциональных производных 1,3,4-тиадазина и конденсированных систем на их основе / А. П. Новикова, Н. М. Перова, О. Н. Чупахин. // ХГС. 1991. -№ 11. -С. 1443-1457.

114. Radi, S. Preparation of pyrazole derivatives by extrusion of sulfur from 1, 3, 4- thiadiazines / S. Radi. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1992 -V. 57. - No 3. -P. 656-659. / РЖ хим. 1992. -16Ж249.

115. Перова, Н. М. Кватернизация 2-диалкиламино-5-оксо-1,3,4-тиадазинов / Н. М. Перова, А. П. Новикова, М. И. Кодесс, А. М. Шевелин. // ЖОрХ. - 1994 - Т. 30. -Вып. 11. -С. 1660-1663.

116. Перова, Н. М. Кватернизация 2-диалкиламино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадазинов / Н. М. Перова, Г. Г. Александров, Т. С. Штукина, Л. П. Сидорова, А. П. Новикова, О. Н. Чупахин // ЖОрХ. 1998. - Т. 34. -№ 3. - С. 444-449.

117. Усольцева, С. В. Синтез и превращения 2-амино-1,3,4-тиадазинов / С. В. Усольцева, Г. П. Андронникова, С. Л. Николаева, А. Т. Лебедев, В. А. Шевырин. // ХГС. - 1991 –№ 4. -С. 554-558.

118. Campaingne, E. Thiazoles and thiadiazines. The condensation of ethyl 4-chloroacetoacetate with thiosemicarbazide / E. Campaingne, T. P. Selby. // J. Heterocyclic. Chem. – 1987. -V.15. -P. 401-411.

119. Постовский, И. Я. Синтез 2-амино-1,3,4-тиадазинов, содержащих в положении 5 остатки многоатомных фенолов / И. Я. Постовский, А. П. Новикова, Л. А. Чечулина, Л. П. Сидорова. // ХГС. 1976. -№ 8. -С. 1051-1055.

120. Новикова, А. П. Синтез и свойства производных 1, 3, 4-тиадазина. I. Изучение конденсации замещенных фенацилбромидов и бромадетилпиридинов с тиосемикарбазидом / А. П. Новикова, Н. М. Перова, Л. Г. Егорова, Е. И. Брагина. // ХГС. -1991. -№ 6. -С. 843-846.

121. Matsubara, Y. Synthesis of 2,4-diphenyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole and 2,4-diphenyl-5-oxo-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazine / Y. Matsubara, K. Kitano, T. Kashimoto, S. Ymada, M. Yoshihara, T. Maeshima // Chem. Express. 1991. -V. 6. No. 6. -P. 411-444.

122. Busby, R. E. The rearrangement of 2-amino-1,3,4-thiadiazines to 3-amino-2-thiazolimines. Part I. The rates of rearrangement of a series of 5-alkyl- and 5-aryl-2-amino-1,3,4-thiadiazines at 30 and 50 °C / R. E. Busby, T.W. Dominey // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. -1980. -V. 6. -P. 890-899.

123. Morvan, M. Synthesis of 1, 3, 4-Thiadiazin-2-one and 1,3,4-selenadiazine-2-one derivatives as new cardiotoxic drugs / M. Morvan, G. Nadler, R. G. Zimmermann. // Heterocyclic. Chem. -1991. -V. 28. -No. 5. -P. 1365-1368.

124. Mohanad S. Unusual product from the acid-catalyzed one-pot, multicomponent reaction of thiocarbohydrazide, aldehydes, and phenacyl bromides S. Mohanad, Al-A. Ayahtallah, A. Ibtesam, Al-T. Mahmud, T. Hasan // J. Synthetic Communications. An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry. -2017, -V. 47, -p. 1471-1477.

125. Кузьмич, Н. Н. Структура, свойства и биологическая активность продуктов ацилирования гидразидов и тиогидразидов карбоновых кислот оксалил- и малонилдихлоридами: автореф. дисс. канд. хим. наук. // ГОУ ВПО Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии на кафедре органической химии. 2009.

126. Кузьмич, Н. Н. Тиобензгидразиды и дитиокарбазаты в синтезе новых производных 1, 3, 4-тиадиазин и 1, 3, 4-тиадиазолов / Н. Н. Кузьмич, Б. Лалаев, И. Г. Яковлев, Т. Л. Семакова, В. Э. Захс // Журн. Общ. Химии. 2009. -Т. 79. -№ 7. -С. 1226-1227.

127. Щегольков, Е. В. Синтез и структура фторсодержащих 2-амино-5-фенил-1,3,4-тиадиазин / Е. В. Щегольков, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, О. Н. Чупахин // Известия АН. Сер. хим. -№ 1. 2013. -С. 219-221. Shchegolkov, E. V. Fluorinated 2-amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazines: synthesis and structures / E.

V. Shchegolkov, Ya. I. Burgart, V. I. Saloutin, O. N. Chupakhin. // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. -V. 62. –No 1. 2013. -P. 220-222.

128. Крыльский, Д. В. О взаимодействии ацетонциангидрина с тиосемикарбазидом / Д. В. Крыльский, Х. С. Шихалев, В. В. Пигарев, А. С. Соловьев. // ХГС. 2002. -№ 8. -С. 1133-1134.

129. Shagun, L. G. 2-amino-6-mercapto-6-phenyl-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazines / L. G. Shagun, L. P. Ermolyuk, G. I. Sarapulova, I. A. Dorofeev, M. G. Voronkov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2005. -V. 41. -No. 7. -P. 946-947.

130. Чупахин, О. Н. Синтез и антиагрегационная активность 2-циклоалкиламино-5-тиенил- и 5-фурил-6Н-1,3,4-тиадиазинов / О. Н. Чупахин, Л. П. Сидорова, Н. М. Перова, В. Л. Русинов, Т. М. Васильева, В. А. Макаров. // Хим. -фарм. журнал. 2011. -Т. 45. -№5. -С. 12-16.

131. Пат. 2456284 РФ МПК³ 94015382/04, С07Д417/04, А61К31/54 / Л. 2-(*n*-метилпиперазин) -5-арил-6Н-1,3,4-тиадазин дигидробромиды, обладающие антиаритмической активностью. / П. Сидорова, О. Н. Чупахин, Д. С. Тренин, В. С. Мархасин Т.Ф. Шкляр; заявл: 12. 07. 1994; -опубл. 20. 04. 1996.

132. Михалев, А. П. Поведение ацилоинов в кислотных средах. Синтез 1,2-дигетарилэтенон: автореф. дисс. канд. хим. наук. // Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. Москва, 2006.

133. Kidwai M. Potassium carbonate, a Support for the Green Synthesis of Azoles and Diazines / M. Kidwai, R. Venkataramanan and B. Dave //J. Heterocyclic Chem., 2002. - 39. –P. 1045-1047.

134. Sreenu P. Novel multicomponent synthesis of 2-OXO-1,2-diphenylethylene hydrazinyl thiadiazinyl-2*H* –chromen-2-one derivatives / P. Sreenu, V. Krishnaiah, R.V. Rajeswar // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, V. 192, 2017, -p. 69-72.

135. Kibbel, H. U. Heterocyclic compounds from thiooxamidehydrazides / H. U. Kibbel, H. Blodorn, P. Hansen / 15 th. Int. Symp. Org. Chem. Sulfur. Caen, Juine 28 - July 3. 1992. ISOCS 15: Abstr. Pap. -Caen - 1992 - P. 69. / РЖХим. - 1993 – 10 ж 322.

136. Patel, H. V. Synthesis and ring transformation of a few substituted 3, 6-dihydro-2H-6-oxo-1, 3, 4-thiadiazines and evaluation of their antibacterial activity / H. V. Patel, P. S. Fernandes, K. A. Vyas. // Ind. J. Chem. -1990 -V. 29B. -P. 1044-1050.

137. Madhucar S.Ch. Synthesis of new heterocycles by using thiocarbohydrazides and thiosemicarbozides / S.C., Madhucar, Mohd A.P, Shireesh B.A. // Indian Journal of Chemistry. V. 39B, 2000, -pp. 603-609.

138. Fahmy, A. A. Reactions of phosphonium ylides on thia- and oxadiazole derivatives / A. A. Fahmy, T. S. Hafez, L. S. Boulos. // Phosphorus. Sulfur and Silicon. -1991. -V. 56. -P. 219-223.

139. Hassan, A. A. A novel synthesis of heterocycles from tiocarbohydrazides / A. A. Hassan, N. K. Mohamed, A. A. Aly, A. F. E. Mourad. // Monatshefte fur chemie. 1997. -Bd. 128. -P. 61-70.

140. Trepanier, D. L. 5, 6-Dihydro-4H-1, 3, 4-thiadiazines. III. Chemistry and pharmacology of a series of basic derivatives / D. L. Trepanier, P. E. Krieger, J. H. Mennear, J. H. Eble // J. Med. Chem. 1967. –V. 10. -No 6. -P. 1085-1087.

141. Зачиняев, Я. В. Непредельные тиоляты в реакциях циклоприсоединения. IV. Взаимодействие 2-фенилэтенил тиолята калия с N-арил-С-хлоргидразонами / Я. В. Зачиняев, М. Л. Петров, А. Н. Фролов, В. Н. Чистоклетов, А. А. Петров. // ЖОрХ. 1980. -Т. 16. -Вып. 5. -С. 938-942.

142. Зачиняев, Я. В. Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов / Я. В. Зачиняев, А. И. Тинак / Саратовск. Гос. Унив. Саратов. 1996. -С. 159.

143. Петров, М. Л. Взаимодействие 1-N, N-диалкиламино-2-фенилэтенилтиолятов калия с N-арил-, С-хлоргидразоном этилглиоксилового альдегида / М. Л. Петров, М. Л. Бобылев, В. Н. Чистоклетов, А. А. Петров //

ЖОрХ. 1981. –Т. 17. -Вып. 5. -С. 1100-1104.

144. Гаджиев, Г. Ю. Синтез 2,2-диалкил(фенил)-4-(2-оксиэтил) - тиadiaзинов / Г. Ю. Гаджиев, Ю. Г. Гаджиев // ХГС. -1991. - № 6. -С. 838-839.

145. Mohareb, R. M. α -Haloketoximes in heterocyclic synthesis: polyfunctional azoles and azines from α -ketoximes / R. M. Mohareb, A. Nabashi, E. A. A. Hafez, S. M. Sherif // Arch. Pharm. 1987. –V. 320. -P. 776-780.

146. Асадов, Х. А. Реакции диалкоксифосфорил- α -хлоруксусных альдегидов с бифункциональными нуклеофильными реагентами: автореф. дисс. канд. хим. наук. // Казанский Государственный Технологический университет. Казань, 2001.

147. Асадов, Х. А. Реакция фосфорил- α -тиоцианатофенилацетальдегида с гидросиламином и этилендиамином / Х. А. Асадов, Г. Г. Микаилов, С. Н. Гусейнова, А. М. Магеррамов, Ф. И. Гусейнов, М. А. Аллахвердиев // Известия Бакинский Государственный Университет. 2008. -№ 2. -С. 5-9.

148. Soliman, A. M. Application of Secondary Amines in the Synthesis of Some New Spiro Heterocyclic Compounds / A. M. Soliman, A. A. Sultan, O. Abd Ellah, A. K. El-Shafei. // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. 2010. –V. 185. No 7. -P. 1301-1314.

149. Tadashi, S. Sulfur - containing heterocyclic compounds. S. Tadashi, O. Masaki. // Yakugaku Zasshi. 1995. –V. 75. -P. 1535-1539. / CA. 1956. –V. 50. 10727.

150. Shimada, K. A homologation of aldehydes and ketones via the formation and the subsequent Pummerer-type ring fission of 2-methylsulfinyl-5,6-dihydro-4H -1,3,4-thiadiazine derivatives / K. Shimada, A. Otaki, M. Yanakawa, S. Mabuchi // Chem. Lett. 1995. -No 10. -P. 925-926.

151. Shimada, K. A Pummerer-type novel ring fission of 2-methylsulfinyl-5,6-dihydro-4H-1,3,4-thiadiazine derivatives: a homologation of aldehydes and ketones / K. Shimada, A. Otaki, M. Yanakawa, S. Mabuchi. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1996. -V. 69. No 4. -P. 1043-1054.

152. Yadav, L. D. S. A new cyclisation involving amethanesulfinyl leaving group yielding 6-sulfenylated 2-amino-5, 6-dihydro-4H-1,3,4-thiadiazines / L. D. S. Yadav, S. Sharma // *Synthesis*. 1993. -No 9. -P. 864-866.

153. Yadav, L. D. S. A new cyclisation of sulfenylated ДМСО and thiosemicarbazone adducts involving a methanesulfinyl leaving group / L. D. S. Yadav, S. Sharma. // *Gazz. Chim. Ital.* 1994. -V. 124. No 1. -P. 11-15.

154. Baydar, A. E. The chemistry of 1,3,4-thiadiazin-6-one / A. E. Baydar, G. V. Boyd, P. F. Lindley // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981. -No 19. -P. 1003-1004.

155. Trepanier, D. L. 5,6-Dihydro-4H-3,4-thiadiazines / D. L. Trepanier, W. Reifschneider, W. Shumaker, D. S. Tharpl. // *J. Org. Chem.* 1965. -V. 30. -No 7. -C. 2228-2234.

156. Schultze, W. Thiazolon-(2)-bis-(β -chlorathyl)-hydrazona und 2-amino-4-(β -chlorathyl)-dihydro-1,3,4-thiadiazine- Δ^2 aus 4-substituierten 1,1-bis-(β -chlorathyl)-thiosemicarbaziden / W. Schultze, G. Letsch, H. Fritzche // *J. Prakt. Chem.* 1967. -V. 36. No 3-4. -P. 138-147.

157. Garani, L. Synthesis of fused ring 1,2,4-triazoles by intramolecular cycloaddition of nitrile imines to the nitrile function / L. Garani, A. Scandroglio, G. Zecchi. // *J. Heterocyclic Chem.* 1976. -V. 13. No 6. -P. 1339-1341.

158. Petersen, U. Synthese und reactionen von 6-hydroxyimino-tetrahydro-1,3,4-thiadiazin-2-thionen / U. Petersen, H. Heitzer. // *Lieb. Ann.* 1973. -Bd. 5-6. -S. 944-960.

159. Bose, P. K. Thiadiazines. VI. / P. K. Bose, B. K. Nandi. / *J. Ind. Chem.* 1930. -No 7. -P. 733-739. / *CA.* 1931. -V. 25. 1532.

160. Beyer, H. Zur reaktivitat von 2-dimethylamino-1,3,4-thiadiazinen / H. Beyer, H. Honenck, L. Reichelt. // *Lieb. Ann.* 1970. -Bd. 741. -S. 45-54.

161. Мамедов, В. А. Конденсация метилового эфира дихлоруксусной кислоты с замещенными бензальдегидами в условиях реакции Дарзана / В. А.

Мамедов, И. А. Нуретдинов, Ф. Г. Сибгатуллина. // Известия АН. Сер. хим. 1992. -№ 9. -С. 2159-2162.

162. Мамедов, В. А. Взаимодействие метилового эфира 3-фенил-3-хлор-2-оксопропионовой кислоты с тиосемикарбазами / В. А. Мамедов, В. Н. Валеева, Л. А. Антохина, И. А. Нуретдинов // Известия АН СССР. Сер. хим. 1991. -№ 6. -С. 1422-1426.

163. Мамедов, В. А. Шестичленный циклический полуаминаль как промежуточное соединение с синтезе тиазолов из тиосемикарбазида и α -галогенкетонов / В. А. Мамедов, Е. А. Бердников, В. Н. Валеева, И. Э. Исмаев, И. Х. Ризванов, Л. А. Антохина, И. А. Нуретдинов, П. П. Чернов. // Известия АН. Сер. хим. 1993. -№11. -С. 1962-1967.

164. Мамедов, В. А. Синтез и превращения 2-амино-5-метоксикарбонил-6-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазина / В. А. Мамедов, Л. В. Крохина, Е. А. Бердников, Я. А. Левин. // ХГС, 1996. -№9. -С. 1266-1272.

165. Мустакимова, Л. В. Синтез гетероциклов на базе реакций изомерных метиловых эфиров арилхлорпировиноградной и арилхлорглицидной кислот с нуклеофилами: автореф. дисс. канд. хим. наук. // Институт Органической и физической химии им. А. Е. Арбузова. - Казань, Россия. 1999.

166. Черница, Б. В. SH-содержащие ацилгидразоны и их циклизации в производные 1,3,4-тиадиазина и 1,3,4-тиадиазипена: автореф. дисс. канд. хим. наук. // Санкт-Петербург, 2011.

167. Васильева, Т. М. Антиагрегационные свойства соединений класса 1,3,4-тиадиазина / Т. М. Васильева, В. А. Макаров, О. Н. Чупахин, Л. П. Сидорова, Н. М. Перова, В. Л. Русинов // Гематология и трансфузиология. 2008. -№4. -Т. 53. -С. 12-15. Пат. 2379306 РФ МПК 2008130297/04 С07Д417/12, А61К31/541, /559, А61Р7/02. 2-Циклоалкиламино-5-тиенил-1,3,4-тиадиазины гидробромиды, обладающие антиагрегатным действием. //

О. Н. Чупахин, Л. П. Сидорова, Н. М. Перова, В. Л. Русинов, В. А. Макаров, Т. М. Васильева, А. И. Воробьев: -заявл. 22.07.2008; -опубл. 20.01.2010.

168. Пат. 2259371 РФ МПК 2003113145/04; С07Д417/12, /04, А61Л31/549, А6137/02. Замещенные $5R^1,6R^2$ -1,3,4-тиадиазин-2-амины и содержащие их фармацевтические композиции в качестве фармакологически активных средств, обладающих антикоагулянтным и антиагрегатным действием. // О. Н. Чупахин, Л. П. Сидорова, Н. М. Перова, В. Н. Чарушин, Л. В. Русинов, А. Г. Муляр: -заявл. 05.05.2003. -опубл. 27.08.2005.

169. Пат. 2411936 РФ МПК 2009100559/15; С2 РФ, А 61 К 31/00 // Применение 2-морфолино-5-фенил-6н-1,3,4-тиадизин, гидробромида в качестве средства, обладающего гиполипидемическим и гипергликемическим эффектом / Е. Р. Бойко, Н. А. Вахнина, О. Н. Чупахин, Л. П. Сидорова, А. Ю. Людина, Н. Н. Потолицына, М. Б. Пономарев, В. Д. Шадрин, Я. Э. Азаров, М. А. Вайкшнорайте: -заявл. 11.01.2009; -опубл. 20.02.2011. Бюл. № 5.

170. Пат. 2456284 РФ МПК 2011114252/04; С07Д417/12, А61КО31/549, /5377, / 427/ А61РО07/02. 2-аминопропилморфолино-5-арил-6Н-1,3,4-тиадиазины, дигидробромиды и 2-аминопропилморфолино-4-арилтиазолы, гидробромиды, обладающие антиагрегатным действием. // О. Н. Чупахин, Л. П. Сидорова, Н. М. Перова, В. Л. Русинов, В. А. Макаров, Ю. С. Логвинова, Т. М. Васильева: -заявл. 12.04.2011; -опубл. 20.07.2012.

171. Логвинова, Ю. С. Влияние новых соединений класс 1,3,4-тиадиазинов на агрегацию тромбоцитов *in vitro* и *ex vivo* / Ю. С. Логвинова, Т. М. Васильева, В. А. Макаров, О. Н. Чупахин, Л. П. Сидорова, Н. М. Перова, В. Л. Русинов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. -Т. 73. -№ 8. -С. 21-25.

172. Логвинова, Ю. С. Антиагрегационные свойства тидиазина Н-29 *in vitro* и *ex vivo* / Ю. С. Логвинова, Т. М. Васильева, В. А. Макаров, О. Н.

Чупахин, Л. П. Сидорова, Н. М. Перова, В. Л. Русинов // Медицинский академический журнал. 2010. -Т. 10. -№ 5. –С. 165.

173. Логвинова, Ю. С. Антиагрегационное действия 2-морфолино-5-(тиенил-2)-6Н-1,3,4-тиадиазин гидробромида в экспериментах *in vitro* и *ex vivo* / Ю. С. Логвинова, Т. М. Васильева, В. А. Макаров, О. Н. Чупахин, Л. П. Сидорова, Н. М. Перова, В. Л. Русинов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. -Т. 76. -№ 2. –С. 13-16.

174. Логвинова, Ю. С. Антиагрегационное действие 2-циклоалкиламино-5-фенил-1,3,4-6Н (C₂H₅)-тиадиазин в экспериментах *in vitro* / Ю. С. Логвинова, Т. М. Васильева, В. А. Макаров, О. Н. Чупахин, Л. П. Сидорова, Н. М. Перова, В. Л. Русинов // Гематология и трансфузиология. 2013. -Т. 58. -№ 2. –С. 37-40.

175. Логвинова, Ю. С. Влияние производных 6Н-1,3,4-тиадиазин на агрегационную способность тромбоцитов и некоторые параметры плазменного гемостаза: автореф. дисс. канд. мед. наук. / ФГБУ ГНЦ Минздрава России. Москва, 2013.

176. Belanov, E. Anti-orthopoxviral activity of the 2-Cycloalkylimino-5-(4-Nitrophenyl)-1, 3, 4-Thiadiazine Derivatives / E. Belanov, L. Sidorova, V. Rusinov, N. Bormatov, S. Balakhnin, O. Serova, V. Chupachin O. Chupachin // Antiviral Research. 2008. -V. 78, -No 2. -P. A 54.

177. Пат. 2281946 РФ МПК 2005129447/04; С07Д417/04, С07Д285/16, А61К31/549, А61Р31/12. 2-Циклоалкилимино-5-(4-нитрофенил)-1,3,4-тиадиазины, обладающие биологической активностью против вирусов оспы. // О. Н. Чупахин, Л. П. Сидорова, В. Л. Русинов, Е. Ф. Беланов, С. М. Балахин, Н. И. Бормотов, Л. С. Сандахчиев: -заявл. 21.09.2005; -опубл. 20.08.2006.

178. Леонтьева, Е. А. Поиск блокаторов реакции неферментативного гликозирования белков среди производных 1,3,4-тиадиазина / Е. А.

Леонтьева, А. В. Мусальникова. // Достижения в химии и химической технологии. УрФУ. Екатеринбург. 2013. -С. 37-40.

179. Сарапульцев, П. А. Влияние соединения из группы замещенных 5R1, 6R2-1,3,4-тиадиазин-2-аминов на течение системного воспаления / П. А. Сарапульцев, О. Н. Чупахин, А. П. Сарапульцев, М. А. Ранцев, С. Ю. Медведева, Л. П. Сидорова, И. Г. Данилова // Журн. Цитокины и воспаление. 2013. -Т. 12. -№ 3. -С. 40–44.

180. Пат. 2152943 С1РФ МПК⁷ 98114488/04; С07D417/04, А 61 К 31/549. Фармацевтически приемливые соли замещенных 6Н-1,3,4-тиадиазин-2-аминов и их фармацевтические композиции. // О. Н. Чупахин, Л. П. Сидорова, Э. А. Тарахтий, А. П. Новикова, Н. М. Перова, В. А. Виноградов, Мишель Францискус ван Гинкель: –заявл; 28. 12.1995; –опубл. 20.07. 2000. // Бюл. №20. -С. 304-305.

181. А.с. SU 1726478 А1, С07D417/04, А 61 К 31/3. 2-Гексаметиленимино-5-(4-бромфенил)-6Н-1,3,4-тиадиазин гидроидид, обладающий контрацептивной активностью. / Н. М. Перова, Л. П. Сидорова, А. П. Новикова, О. Н. Чупахин, В. В. Корхов, В. В. Бойкова: -опубл. 15. 04. 1992.

182. Пулатов, Э. Х. Двухстадийное построение триазинтионового цикла / Э. Х. Пулатов, М. Д. Исобаев. // Доклады АН РТ. 2007. –Т. 50. -№ 5. -С. 442-445.

183. Kulkarni, R. A. The future of pest control and the pesticides industry / R. A. Kulkarni // Pure and Appl. Chem. 1986. - В. 58. -N 6. -P. 917-924.

184. Пых, Ю. А. Об оценке состояния окружающей среды. Подходы к проблеме / Ю. А. Пых, И. Г. Маякина-Пых // Экология. 1996. - N 5. - С. 323-329.

185. Neunhoeffer, H. Synthesen mit Formamidrason synthese von 1,2,4-Triazinen / H. Neunhoeffer, H. Hennig // Chem. Ber. 1968. –Bd. 101. No 11. –S. 3952-3956.

186. Atwood, J. I. 1,2,4-Triazines XIII. The Bond Lengths and Bond Angles of a 1,2,4-Triazine / J. I. Atwood, D. K. Krass and William, W. Poudler. // *J. Heterocycl. Chem.* 1974. –V. 11. -№ 5. –P. 743-746.

187. Neunhoeffer, H. Struktur eines Reaktions produktes von 3-(p-Tolyl)-1,2,4-triazinen mit Acetylen dicarbonsaure-dimethylester / H. Neunhoeffer, B. Lehman, H. Ewald // *Liebigs Ann. Chem.* 1977. -N 9. -S. 1421-1428.

188. Neunhoeffer, H. The Chemistry of Heterocyclic compounds V. 33. Chemistry of 1,2,3-triazines and 1,2,4- triazines, tetrazines and pentazines / H. Neunhoeffer, P. Wiley. // New York, Chichester Brisbane, Toronto. 1978. –V. 33. –P. 1072.

189. Neunhoeffer, H. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; H. Neunhoeffer, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven. Eds. // Pergamon Press: Oxford. 1996. -V. 6. –P. 507. (a) H. Neunhoeffer. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* / H. A. R. Katritzky, C. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. Taylor, Eds. // Elsevier, Amsterdam. 2008. -V. 9. –P. 507.

190. Миронович, Л. М. 1,2,4-триазины / Л. М. Миронович, В. К. Промоненков. // *Итоги науки и техники. Сер. Органическая химия.* –М.: ВИНТИ, 1990. -Т. 22. -С. 3-267.

191. Paudler, W. W. The syntheses of 1,2,4-triazine / W. W. Paudler, I. M. Barton // *J. Org. Chem.* 1966. – V. 31. -No 12. –P. 1720-1722.

192. Neunhoeffer, H. Zur synthese von 1,2,4-triazinen / H. Neunhoeffer, H. Hennig, H. W. Fruhauf, M. Mutterer // *Tetrahedron Lett.* 1969. -No 37. –P. 3147-3150.

193. Singh, P. Aza Analogues of Nucleic Acid Constituents the Crystal Structures of 6-Azauracil and 6-Azathymine / P. Singh, D. Hodgson // *J. Chem. Soc. Commun.* 1973. -No 13. -P. 439-440.

194. Jones, R. W. 3,5-Diamino-6-(2-bromophenyl)-1,2,4-triazine dimethanol solvate: An analogue of lamotrigine / R. W. Jones, R. A. Palmer // *Acta crystallogr. Chem.* 1996. -V. 52. -No 10. -P. 2627-2629.

195. Bayd, G. Formation of 1,2,4-triazinium 1-imides from 4-aryl-1-azido-1,3-bis(dimethylamino)-2-azabutenylium salts: Heterocyclic N-imides lacking exocyclic stabilisation G. Bayd, P. Lindley, J. Mitchel, C. Nicolaon // J. Chem. Soc. Commun. - 1985. - N 21. - P. 1523-1524.

196. Hajjem, B. Structure of 1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazin-6-one / B. Hajjem, B. Baccor, A. Kallel // Acta crystallogr. Chem. 1988. -V. 44. -No 8. -P. 1440-1442.

197. Georges, G. Structural and electronic properties of anticonvulsant drugs in substituted 3-tertiary amino-6-aryl-pyridazines-1,2,4-triazines and pyrimidines / G. Georges, D. P. Vercauteren, G. Evvard, F. Durant // J. Chem. Soc. Perkin. Trans. Pt. 2. 1989. - No 5. - P. 449-455.

198. Sliskovic, D. R. Hand ^{13}C NMR and x-ray diffraction studies on pyrasolo [1,5-b][1,2,4]-triazine-N-new heterocyclic system / D. R. Sliskovic, I. Asheroft, G. O. Morton, J. C. James, Lang-i Lin / J. Heterocycl. Chem. 1989. -V. 26. No 4. -P. 1109-1112.

199. Jones, R. W. A lamotrigine analogue: 3,5-diamino-6-(2-fluorophenyl)-1,2,4-triazine methanol solvate / R. W. Jones, R. A. Palmer // Acta crystallogr. Chem. 1995. -V. 51. -No 3. -P. 440-442.

200. Francis, H. Case The Preparation of Substituted 1,2,4-triazolines and Substituted Picjline Acid Methylene Hydrazides by the Action of Certain Carboxamide Hydrazones with Ketones / H. Francis // J. Heterocycl. Chem. 1973. -V. 10. -No 2. -P. 353-355.

201. Case, F. H. The Preparation of Hydrazidines and as-Triazines Related to Substituted 2-Cyanopyridines / F. H. Case // J. Org. Chem. 1965. -V. 30. -No 7. - P. 931-933.

202. Culberston, B. M. A General Synthesis of as-Triazines and bis-as-Triazines / B. M. Culberston and G. R. Parr // J. Heterocycl. Chem. 1967. -V. 4. - No 3. -P. 422-424.

203. Krass, D. An Improved Synthesis of 1,2,4-Triazine / D. Krass and W. William Poudler. // *Synthesis*. 1974. - No 6. -P. 351.

204. Konno, S. Synthesis of 1,2,4-triazine derivatives - Introduction of Alkyl and Aryl Groups to the 5-position of 1,2,4-triazines / S. Konno, M. Sagi, M. Agata, Y. Yuuki, H. Yamanaka // *Heterocycles*. 1986. - V. 24 No 1. - P. 239.

205. Lu Zhong, E. Gaodeng xuexiao huaxun xuebao / Zeng Run-Sheng, Xi Hai-Tao // *Chem. J. Chin. Univ.* - 1995. - V. 16. N 8. - P. 1257-1258.

206. Rykowski, A. Synthesis of 1,2,4-triazin-3-yl trimethylammonium chlorides and 3-methansulfonyl-1,2,4-triazines / A. Rykowski // *Pol. J. Chem.* - 1983. -V. 57. No4-6. -P. 631-635.

207. Rykowski, A. Ring transformations and amination in reactions of 3-halogeno-5-phenyl-1,2,4-triazines with potassium amide in liquid ammonia / A. Rykowski, H. C. Van der Plas // *J. Org. Chem.* 1980. -V. 45. No 5. -P. 881-885.

208. Taylor, E. G. Intramolecular Diels-Reactions of 1,2,4-Triazines. Synthesis of Condensed Pyrimidines / E. G. Taylor, J. L. Pont // *J. Org. Chem.* - 1987. -V. 52. No 19. -P. 4287-4292.

209. Konno, S. Studies on *as*-Triazine Derivatives. VIII. Synthesis of 5-substituted 1,2,4-triazines / S. Konno, S. Ohba, M. Agata, Y. Aizawa, M. Sagi, H. Yamanaka // *Heterocycles*. 1987. -V. 26. -No 12. -P. 3259-3264.

210. Grandmann, G. New 1,2,4-Triazine Derivatives / G. Grandmann, H. Schroeder, R. Ratz // *J. Org. Chem.* 1958. -V. 23. -No 11. -P. 1522-1524.

211. Neunhoeffer, H. Zur Synthese von 1,2,4-Triazinen. VII. Synthese von Dialkylamino and Methoxy-1,2,4-triazinen / H. Neunhoeffer, B. Lehman // *Chem. Ber.* 1976. -Bd. 109. -No 3. -S. 1113-1119.

212. Taylor, E. C. Further intramolecular reactions of 1,2,4-triazines / E. C. Taylor, J. E. Macor // *Tetrahedron Lett.* 1986. -V. 27. No 4. -P. 431-432.

213. Konno, S. Studies on *as*-triazine derivatives / S. Konno, S. Fujimura, H. Jamanaka // *Heterocycles*. 1984. -V. 22 No 10. -P. 2245-2248.

214. Elkhoshnieh, Y. O. On the search for the regioselective phosphorylation of 1,2,4-triazines by cyclic acyclic phosphites and triphenylphosphine / Y. O. Elkhoshnieh, Y. A. Ibrahim, H. Abdou Wafaa // *Phosph. Sulfur, Silicon and Relat. Elem.* 1995. -V. 101. No 1-4. -P. 67-73.

215. William, W. Poudler and The-Kuei Chen 1,2,4-Triazines. III. A Convenient Syntheses of 1,2,4-Triazines and their Covalent Hydration // *J. Heterocycl. Chem.* 1970. -V. 7. -No 4. -P. 767-771.

216. Lieber, E. Alkylidene and arylidene derivatives of diaminoguanidine / E. Lieber, E. Strojny // *J. Org. Chem.* 1952. -V. 17. -No 4. -P. 518-522.

217. Мазитова, А. К. Синтез и исследование некоторых свойств несимметричных аминотриaziнонов / А. К. Мазитова, И. А. Сухарева, Е. А. Буйлова, Л. З. Рольник, Ш. Т. Азнабаев, А. Ф. Аминова. // *Башкир. хим. журн.* 2014. -Т. 21. -№ 3. -С. 64-68.

218. Sasaki, T. us-Triazine Chemistry. IV. Structural Studies on the Oxidation Products of 3-Amino-5-phenyl-us-triazine with Organic Peroxi Acids / T. Sasaki, K. Minamoto. / *J. Org. Chem.* 1966. -V. 31. -No 12. -P. 3917-3920.

219. Алексеев, С. Г. Образование устойчивых N-аддуктов 1,2,4-триaziнонов / С. Г. Алексеев, С. В. Шоршнев, Б. В. Рудаков // *ХГС.* 1997. -№ 5. -С. 713-714.

220. Chupakhin, O. Reactions of 1,2,4-Triazin-5(2H)-ones with Phenols and Aromatic Amines / O. Chupakhin, V. Rusinov, D. Beresnev, H. Neunhoeffter // *J. Heterocyclic Chem.* 1997. - V. 34. -No 2. -P. 573-578.

221. Kojevnikov, D. N. Stable s-adducts of 6-phenyl-1,2,4-triazine 4-oxides with phenols / D. N. Kojevnikov, E. N. Ulomsky, V. L. Rusinov, O. N.Chupakhin, N.Neunhoeffter, // *Mendeleev Commun.* 1997. -No 3. -P. 116-117.

222. Мельников, Н. Н. Справочник по химические средства защита растений / Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, Т. Н. Пылова // М.: Химия. 1980. -С. 287.

223. Hajpal, J. Synthesis of 6-(2-nitrobenzyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-as-triazine and some derivatives / J. Hajpal, E. Berenyi // J. Heterocycl. Chem. 1982. - V. 19. No 2. -P. 309-312.

224. Novacek, A. Synthesis of 1-benzyl-6-azauracil derivatives, chlorinated in the nucleus / A. Novacek, V. Sedlackowa, B. Vondracek, B. Sevcik, P. Bedrnik, J. Gut // Collect. Czech. Chem. Commun. 1981. -V. 46. No 9 .-P. 2203-2206.

225. Sharma, D. One-pont syntheses of 6-aryl-1,2,4-triazine-3,5(2H,4H)-diones / D. Sharma, R. Lakhan // J. Nepal. Chem. Soc. 1998. - No 17. - P. 8-11.

226. Хамаев, В. Х. Производные 1,2,4-триазин-5-она / В. Х. Хамаев, В. А. Данилов, Р. Н. Ханнанов, А. К. Мазитова // ЖОрХ. 1994. -Т. 30. -Вып. 5. - С. 777-781.

227. Пат. 3009043 ФРГ, МКИ С07Д 253/06. Verfahren zur Herstellung von 4-Amino-6-tert-butyl-3-methylthio-1,2,4-triazin-5(4H)-on // G. Bonse, H. Blank, H. Kratzer (ФРГ); Bayer A. G. -NP 3009043,3; -заявл. 8.03.80; -опубл. 24.09.81.

228. Пат. 3339858 ФРГ, МКИ С07Д 253/06, АОI N 43/64. Verfahren zur Herstellung von praktisch isomerenfrei 4-Amino-3-ethylthio-6-tert-butyl-1,2,4-triazin-5-on / T. Schmidt (ФРГ); Bayer A. G. -NP 3339858.5; -заявл. 4.11.83.; -опубл. 15.05.85.

229. Пат. 59-141571 Япония, МКИ С07Д 253/06. Производные 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-она, способ получения и гербициды, содержащие их в качестве активного компонента / Мидзутани Масато, Сато Ре, Мимицу Минору (Япония); Сумитомо кагаку коге к. к. - N 58-15836; - заявл. 1.02.83; -опубл. 14.08.84.

230. Линницкий, В. Ф. Рециклизация 3-оксазолилпропансульфатов в 2,5-дигидро-1,2,4-триазино-4-пропансульфонаты / В. Ф. Линницкий, О. П. Швайка // ХГС. 1989. - № 10. -С. 1425-1426.

231. Mansour, A. K. Synthesis Reactions and Biological Evaluation of Some 1,2,4-Triazine Derivatives / A. K. Mansour, M. Mohga Eid, R. A. Hassan // J. Heterocycl. Chem. 1988. -V. 25. - No 1. -P. 279-283.

232. Heravi, M. M. One-Pot Synthesis of Some Nitrogen and Sulfur Heterocycles Using Thiosemicarbazide Under Microwave Irradiation in a Solventless System / M. M. Heravi, N. Nami, Y. A. Oskooie, R. Nekmatshoar // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. 2006. –V. 181. –P. 87-91.

233. Миронович, Л. М. Новые реакции замещенных 1,2,4-триазинов: автореф. дисс. докт. хим. наук. // Российский химико-технологический университет. Москва. 2003.

234. Пат. 4618610 США, МКИ C07 D253/06. Triazine derivatives and pharmaceutical compositions comprising the same / T. Teraj, V. Shiokawa, S. Okumara. (Япония); Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. –N 603173; -заявл. 23. 04. 84; -опубл. 21.10.86; Приоритет 22. 04. 83; N 58-72013 (Япония).

235. Gupta Anilk, S. Synthesis of some triazine derivatives and their biological activity / S. Gupta Anilk, J. Bhattachorija, K. Najela // Heterocycles. 1984. -V. 21. No 2. -P. 499.

236. Bonnand, B. Synthese die cyclopropylmethyl-2-di (paramethoxyphenyl)-5,6-охо-3-triazine-1,2,4 (14C-3)11 / B. Bonnand, H. Consse, J. P. Noel et all. // J. Lab. Comp. and Radiopharmaceuticals. 1985. –V. 22. No 1. -P. 95-100.

237. Taylor, E. C. Further intramolecular reactions of 1,2,4-triazines / E. C. Taylor, J. E. Macor // Tetrahedron Lett. 1986. -V. 27. No 4. -P. 431-432.

238. Jia-He, Li. Pyrrole as a dienophile in intramolecular inverse electron-demand Diels-Alder reactions with 1,2,4-triazines / Li. Jia-He, J. K. Snyder // J. Org. Chem. 1993. -V. 58. No 2. -P. 516-519.

239. Katagiri, N. Cycloadditions in syntheses. XXXVII. Syntheses of 6-trifluoromethyl-1,2,4-triazines and 1,2,4-triazin-5-ones and their pericyclic reactions with olefins / N. Katagiri, H. Watanabe, C. Kaneko, // Chem. Pharm. Bull. 1988. -V. 36. -No 9. -P. 3354-3372.

240. Konno, S. Studies on as-triazine derivatives. VI. Introduction of aryl groups to the 5-position of 1,2,4-triazines / S. Konno, M. Sagi, Y. Yuki, H. Yamanaka // Heterocycles. 1985. -V. 23. No 11. -P. 2807-2810.

241. Konno, S. Studies on as-triazine derivatives. IV¹. Synthesis of Unsymmetrical 5,6-disubstituted 1,2,4-triazines / S. Konno, M. Sagi, M. Agata, Y. Aizawa, H. Yamanaka // *Heterocycles*. 1984. -V. 22. No 10. -P. 2241-2244.

242. Hurst Derek, T. The reaction of aryl diazonium i vus with 5-alkyl-4,6-pyrimidenediols a novel pyrimidine to 1,2,4-triazine ring transformation / T. Hurst Derek, S. Jekmings Neil // *Tetrahedron Lett*. 1989. -V. 30. No 28. -P. 3719-3720.

243. Gante, J. Peptide analogue systems. 9. Synthesis of 1,2,4-triazines.16. Bridged azapeptides u class of novel 1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3(2H)-ones I. / J. Gante, H. Neunhoefffer, A. Schmidt // *J. Org. Chem*. 1994. -V. 59. No 21. -P. 6487-6489.

244. Branch, C. L. Synthesis of 6-hydroxy-2-methyl-3-thioxo-2H-1,2,4-triazin-5-one / C. L. Branch, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, A. C. Kaura, J. W. Tyler, // *Synth. Commun*. 1996. -V. 26. No 11. -P. 2075-2084.

245. Hirao, T. Synthesis of 1,2-Di-t-butyl-6-hydroxy-1,2-dihydro-1,2,4-triazines / T. Hirao, T. Masunaga, X. Ohshiro, T. Agawa // *Synthesis (BRD)*. 1983. No 6. -S. 477-478.

246. Neunhoefffer, H. Synthese von 1,2,4-triazinen XV. Synthese von 1,2,4-triazin-6(1H)-onen / H. Neunhoefffer, B. Klen-Gullmann // *Liebigs Ann. Chem*. 1992. -No 12. -S. 1271-1274.

247. Лобанов, П. С. 1,4,5,6-Тетрагидро-1,2,4-триазин-6-оны и 3-амино-1-имидазолин-4-оны из 2-аминоацилгидразинов / П. С. Лобанов, А. И. Гребенкин, Д. И. Зайцев, В. А. Гиндин, А. А. Ротехин // *ХГС*. 1991. -№ 10. -С. 1388-1391.

248. Mohareb, R. M. Novel synthesis of 4-bromo-3-oxo-2-phenylhydrazonobutyronitrile and 4-cyano-3-oxo-2-phenylhydrazonobutyronitrile: Synthesis of pyridazine, triazole, 1,2,4-triazine and pyrido[2,3-e]l,2,4-triazinederivatives / R. M. Mohareb, N. I. Abdel-Saued // *Collect. Czech. Chem. Commun*. 1992. -V. 57. No 8. -P. 1758-1769.

249. Lu Zhong, E. Синтез 3-амино-5-(замещенныйфениламино)-6-фенил-1,2,4-триазинов E. Lu Zhong , Wan Jun, Chen Ke-Qian. // Yooji huaxur Org. Chem. 1992. -V. 12. No 6. -P. 605-607.

250. Ibrahim, M. Synthesis of azoles fused azoles from a-arylhydrazononitriles / M. Ibrahim, M. El-Paghayer // Indian Chem. J. 1987. -V. 26 B. No 9. -P. 832-835.

251. Heinisch, L. Darstellung neun Substituierter 1,2,4-Triazin-6-carbonsauren und 1,2,4-Triazin-6-yl-alkancarbonsauren L. Heinisch // J. prakt. Chem. 1987. -Bd. 329. No 2. -S. 290-300.

252. Slouka, J. 1-Aryl-6-azauracile. / J. Slouka // Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Rerum. Nat. Chem. 1985. -V. 82. No 24. -P. 145-153.

253. Slouka, J. 1-Aryl-6-azauracile J. Slouka // Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Rerum. Nat. Chem. 1988. -V. 91. No 21. -P. 207-211.

254. Slouka, J. Synthesis and Cyclization of some N-oxides of 2-pyridylhydrazones of Mesoxalic acid Derivatives / J. Slouka, V. Bekarek // Collect. Czech. Chem. Commun. 1988. -V. 53. No 3. -P. 626-632.

255. Neunhoeffer, H. -J. Hydrazidine. IV. Reaction von Hydrazidenen mit 1,2-bifunktionellen Verbindungen / H. Neunhoeffer, G. Kohler, H. Degen // Liebigs Ann. Chem. 1985. No1. - S. 78-79.

256. Schwan, T. Synthesis and some Reactions of Hexahydro-1,2,4 -triazine-3,6-dione / T. Schwan // J. Heterocycl. Chem. 1983. -V. 20 No 3. -P. 547-549.

257. Badr, M. Z. A. Reactions of 1,3-Diphenyl-as-triazin-6-one / M. Z. A. Badr, H. M. Aly, Z. M. Khalil, A. L. Attalla // Indian Chem. J. 1982. -V. 21 B. No 12. -P. 115-119.

258. Taylor, E. An unusually facile Diels-Alder reaction with nove 16-alkylthioderivatives of 1,2,4-triazine / E. Taylor, J. Macor // Tetrahedron Lett. 1985. -V. 26. No 20. -P. 2415-2418.

259. Barluenga, J. Diels-Alder Cycloaddition reaction of unactivated 2-aza-1,3-dienes with dialkyl azodicarboxylates and heterocumulenes / J. Barluenga, F.

Gonzalez, S. Fuster, V. Gotor // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1986. –No 15. -P. 1179-1180.

260. Nabin, J. Synthesis of some tetrahydronaphthyl-1,2,4-triazine of possible schistostomocidal activity / J. Nabin, A. A. Zayed, J. Metri // Pharmazie. 1984. -Bd. 39. No 12. -S. 862-862.

261. Ibrahim Y. A. Reaktion of 4-aryl-1,2,4-triazines with hydrazine / Y. A. Ibrahim, M. M. Eid, H. A. Bodawy, S. A. L. Abdel-Hady // J. Heterocycl. Chem. 1981. -V. 18. No 5. -P. 953-956.

262. Cristescu C. Derivate des 3,5-Dihydroxy-1,2,4-triazines (6-Azauracils) mit mutmaßlicher cytostatischer / C. Cristescu // Pharmazie. 1963. -Bd. 18. No 5. -S. 336-338.

263. Миронович, Л. М. Получение некоторых замещенных 1,2,4-триазинов / Л. М. Миронович, В. К. Промоненков, В. П. Крысин // ХГС. 1986. –№ 3. -С. 400-402.

264. Миронович, Л. М. Синтез азосоединений триазинового ряда / Л. М. Миронович, В. К. Промоненков, С. Е. Богусевич // ХГС. 1987. – № 6. -С. 833-835.

265. Пат. 3897429 США, МКИ С07Д253/06. Thiol methylation with methyl bromide / F. R. Hagl (США); Du Pont de Nemours and Co. -N 474436; -заявл. 29. 05. 1974; -опубл. 29. 07. 1975; НКИ 544/182.

266. Пат. 4759795 США, МКИ С07Д253/06. Process for preparing herbicidal 4-Methylol Derivatives of 4-Amino-1,2,4-triazine-5-ones / S. Tocker (США); E. 1 . Du Pont de Nemours and Co. –N 859783; -заявл. 5. 05. 1986; -опубл. 26. 02. 1988; НКИ 544/182.

267. Пат. 3339858 ФРГ, МКИ С07Д253/06. Verfahren zur Herstellung von 3,4,6-trisubstituierter-3-Alkylthio-1,2,4-triazin-5-on-Derivaten / T. Schmidt (ФРГ); Bayer A. G. –N 3339858.5; -заявл. 4. 11. 1983; -опубл. 15. 05. 1985.

268. Пат. 3134230 ФРГ, МКИ С07Д253/06. Verfahren zur Herstellung von 4-methyl-5-oxo-3-thioхo-tetrahydro-1,2,4-triazinen / Bayer A. G. -N 31342307; - заявл. 29. 08. 1981; -опубл. 10. 03. 1983.

269. Jacobsen, N. W. 1,2,4-Triazines IV. The structural elucidation of some new N-methyl-3-amino-1,2,4-triazines-5(2H)-ones by carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy / N. W. Jacobsen, S. E. Rose // Austral. J. Chem. 1988. - V. 41. -No 4. -P. 609-615.

270. Зельцер, Я. В. Окисление 3,5-дизамещенных-6-метил-1,2,4-триазинов / Я. В. Зельцер, Л. М. Миронович, В. К. Промоненков // ХГС. 1982. -№ 9. -С. 1271-1273.

271. Липиньска, Т. 1,2,4-триазины в органическом синтезе / Т. Липиньска, Д. Брановска, А. Рыкова // ХГС. 1999. -№ 3. -С. 381-389.

272. Катаев, Н. Н. Новый метод синтез и функционализация 3-пиридил-1,2,4-триазинов. Молодежная научная-школа конференция. «Актуальные проблемы органической химии» / Н. Н. Катаев, Д. Н. Кожевников. // Новосибирск. 2003. -С. Д 66.

273. Гавлик. К. Д. Синтез 2,3-дигидро-1,2,4-триазинов / К. Д. Гавлик, Н. П. Бельская // Химия в федеральных университетах: материалы докладов конф. -Екатеринбург, 2013. - с. 49-53.

274. Кокшаров, А. В. Перециклические превращения S-алкилпроизводных арилгидразоно-N,N-диалкилтиоацетамидов: автореф. дисс. канд. хим. наук. // Уралский федеральный университет. Екатеринбург, 2011.

275. Goodman, M. Mechanisnic Aspects of Oxazolone Reactions with α Nucleophiles / M. Goodman, Ch. B. Glaser // J. Org. Chem. 1970. -V. 35. No 6. - P. 1954-1957.

276. Пат. 4689072 США, МКИ С07Д 256/06, С07Д 401/12. Agricultural sulfonamides / G. Levitt (США); Du Pont Nemours and Co. - N 890710; -заявл. 30.07.86; -опубл. 25.08.87; НКИ 544/182.

277. Neunhoeffer, H. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / A. R. Katritzky, C. W. Rees Eds., Oxford. // Pergamon Press. 1984. -V. 3. -P 385-456.
278. Пат. 56-115777 Япония, МКИ С07Д 253/06, А01 N 253/06, А01 N 43/64. 5-Оксиамино-3-оксо-2,3-дигидро-1,2,4-триазин / С. Мидзутаки, Ю. Саиэмицу, Х. Осно (Япония). Сумитомо кагаку коге к. к. - N 55-1995; -заявл. 19.02.1980; -опубл. 11.09.1981.
279. Пат. 2727682 Франция, МКИ С07Д 491/056, 405/12. Nouveaux derives de 3,5-dioxo- (2H, 4H)-1,2,4-triazines leur preparation et leur application a titre de medicament / I. Patoiseau, C. Faure, P. Dupont Et al. (Франция). Pierre Fabre Medicament. – No 9414544; -заявл. 2.12.1994; -опубл. 7.06.1996.
280. Пат. 4766233 США, МКИ С01 С 79 /46. Herbicidal 2-aryl-1,2,4-triazine-3,5(2H,4H)-diones Silfur analogi thereof / J. Lyga (США). FMC Corp. - N 807790; -заявл. 3.06.1985; -опубл. 23.08.88; НКИ 42/249.
281. Пат. 4114801 ФРГ, МКИ А01 N 25/12, А01 N 41/04. Herbizide Mittel auf Basis einer Kombination von Metamitron (Ethofumesat) Phenmedipham, Desmidipham / R. Wieschollek, D. Feucht (ФРГ). Bayer A. G. -N 4114801; -заявл. 07.05.1991; -опубл. 09.01.1992.
282. Мельников, Н. Н. Химия гербицидов и регуляторов роста растений / Н. Н. Мельников, Ю. Л. Баскаков / М.: Химия. 1962. – С.723.
283. А.с. 1460941 СССР, МКИ С 07 D 253/06. А 01 N 43/707 / 1-(1,2,4-триазинон-3(2H)-ил-5)-4-метилсемикарбазид, обладающий фунгицидной активностью / И. И. Зайченко, Л. М. Миронович, В. К. Промоненков (СССР). - № 4272274/31-04. –заявл. 30.06.1987; -опцбл. 22.10.1988.
284. Пат. 5034393 США, МКИ А01 N 43/90. Fungicidal use of pyridopyrimidine, pteridine, pyrimidopyrimidine, pyrimidopyridazine and pyrimido-1,2,4-triazine derivatives / R. E. Hackler, G. P. Jourdan (США). Dow Elan Co. - N 385840; -заявл. 20.07.1989; -опубл. 23.07.1991; НКИ 514/253.
285. Пат. 4002297 ФРГ, МКИ С07Д 253/075, А01 N 43/707. Trisubstituiert 1,2,4-triazin-3,5-dione und neue Zwischenprodukte / H. Uhr, A. Widdig, D. Berg,

G. Handler (ФРГ). Bayer A. G. -N 4002297.6; -заявл. 26.01.1990; -опубл. 01.08.1991.

286. Abdel-Rahman, R. M. Synthesis of some new 4,6-disubstituted-1,2,4-triazin-3,5(2H)-diones and related compounds of potential antifungal activity / R. M. Abdel-Rahman, M. Seada, Z. EI-Gendy, J. E. Islam // Farmaco. 1993. -V. 48. No3. -P. 407-416.

287. Пат. 5424310 США, МКИ С07Д 253/075, А61К 31/53. Substituted 1,2,4-triazine-3,5-dione derivative and anticocci dial drug composition containing the same as active component / F. Harukazu, H. Masaki, T. Sliinjiro et al. (Япония). Suntory Ltd, Shionogi and Co. Ltd. -N 79925; -заявл. 26.3.1993; -опубл. 13.6.1995. Приор. 25.6.1992 N 4-167837 (Япония). НКИ 514/242.

288. Пат. 3408924 ФРГ, МКИ С07Д 253/06, А61К 31/53. Substituierte 2-phenyl-hexahydro-1,2,4-triazin-dione, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Mittel und ihre Verwendung / M. Rosner, W. Raether, (ФРГ). Hoechst A. G. - N 93408924.1; -заявл. 12.03.1984; -опубл. 26.09.1985

289. Momolo M.G. , Falagiani V.M. , Zampieri D. , Vio L. Synthesis and antimicobactenal activity of some 4H-1,2,4-triazin-5-one derivatives // Farmaco. - 2000. - Vol.55, N 9-10.- P.590-595.

290. Пат. 022864 В1, МПК: А01N 43/84, А01N 43/707, А01N 43/80. Производные 6-ацил-1,2,4-триазин-3,5-диона и гербициды / Р. Кадзики, С. Ацуси, К. Масами, Н. Ацуси, М. Такаси // Патентовладелец: ФМК Корпорейшн (US). -заявл 26.05.2011; -опубл. 31.03.2016.

291. Рыбакова, А. В. Синтез 3-аллилтио-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновой и 2-аллил-5-амино-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислот / А. В. Рыбакова, Д. Г. Ким, П. А. Слепухин, В. Н. Чарушин // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия», 2013. –Т. 5. -№ 3. –С. 10-17. Рыбакова, А. В. Синтез, структура и свойства [1,3] тиазоло ([1,3]тиазино) [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольных систем: автореф. дисс. канд. хим. наук. / Южно-уральский государственный университет. Челябинск – 2016.

292. Venkanna, G. Process for producing 6-(2, 3-dichlorophenyl)-1, 2, 4-triazine 3,5-diamine (Lamotrigine) and identification, characterization of a new N-methyl impurity / G. Venkanna, D. Nagender, P. Venkateswarlu, K. Chandra Shekhar, G. Madhusudhan, K. Mukkanti // *Der Pharma Chemica*. 2012. -V. 4. - No 1. –P.100-105.

293. Nagai, S. Synthesis and central nervous system stimulant activity of camphor-1,2,4-triazines fused with 1,2,4-triazole, tetrazole and 1,2,4-triazine / S. Nagai, T. Ueda, A. Nagatsu, N. Murakami, J. Sakakibara // *Heterocycles*. -1997.-V.44. -P. 117-120.

294. Исобаев, М. Д. Конформационнолабильные амиды тиазолидинов / М. Д. Исобаев, Э. Х. Пулатов, Г. А. Ташбаев // 19-ой Всероссийской конференции по химии и технологии органических соединений серы: сборник тезисов. // –Казань. Россия. 1995. -С. 123.

295. Исобаев, М. Д. Таутомерные формы тиазолинов в нуклеофильных реакциях / М. Д. Исобаев, Э. Х. Пулатов, М. А. Куканиев // *Известия АН РТ отд. физ-мат., хим. и техн. наук*. 1995. -№ 3. (II). -С. 86-92.

296. Исобаев, М. Д. Тиазолин-тиазиновая изомеризация и реакционная способность таутомерных форм тиазолинов / М. Д. Исобаев, Э. Х. Пулатов, Т. Х. Абдуллаев // *Институт химии АН РТ. -Душанбе*. 1995. -С. 13. -Деп. НИПЦентре АН РТ. –Вып. 2. -№ 27 (1004). -Та 95 (31.07.95).

297. Исобаев, М. Д. N-ацильные и N-сульфонильные производные тиазолидинов / М. Д. Исобаев, Э. Х. Пулатов // *Известия АН. Сер. хим.* -№ 12. 1996. -С. 2968- 2970. Isobaev, M. D. N-Acyl and N-Sulfonyl derivatives of thiazolidines / M. D. Isobaev, E. Kh. Pulatov // *Russ. Chem. Bull*. 1996. -V. 45 – No 12. -P. 2820-2822.

298. Пат. US 7662842 B2. No11/458,648 Thiazolidinone amides, thiazolidine carboxylic acid amides, and serine amides, including polyamine conjugates thereof, as selective anti-cancer agents // D.D. Miller, T.D. James, G. Veeresa, H.

Eunju. Патентобладатель: Ohio State Univesity Research Foundation; –заявл. 19.07.2006; -опубл: 16.02.2010.-Р. 1-9.

299. Исобаев, М. Д. ЯМР хиральных молекул. V. Внутримолекулярные и анизотропные взаимодействия в амидокетонах / М. Д. Исобаев, Э. Ф. Венгер, Е. М. Глазунова, И. Н. Григина // ЖОрХ. 1989. -Т. 25 (1). -С. 139-143.

300. Исобаев, М. Д. ЯМР хиральных молекул. VIII. Магнитноанизотропные свойства сульфогруппы и конформации сульфамидокетонов / М. Д. Исобаев, Э. Ф. Венгер, И. Н. Григина, Е. М. Глазунова // ЖОрХ. 1989. -Т. 25 (II). -С. 2358-2362.

301. Исобаев, М. Д. Сравнительная реакционная способность тиазолинов и тиазолидинов в реакциях с сульфохлоридами / М. Д. Исобаев, Э. Х. Пулатов. Институт химии АН РТ. -Душанбе. 1995. -С. 10. // -Деп. НИПЦентре АН РТ. –Вып. 2. -№ 44 (1021). –Та-95 (13.11.1995).

302. Пулатов, Э. Х. Карбаматы тиазолидинов. Республиканская конференция посвящённая 50-летию Института химии АН РТ: сборник тезисов / Э. Х. Пулатов, М. Д. Исобаев. Душанбе, Таджикистан. 1996. -№ 4. -С. 76.

303. Глазунова, Е. М. 3-бензилоксикарбониламино-3-метилбутин-1, проявляющий противосудорожную активность / Е. М. Глазунова, Э. Ф. Венгер, Н. В. Глебова, М. Б. Исмаилова, К. Х. Хайдаров, Л. Д. Лебедева, Г.С. Санюкович // А. С. 1327488. Ин-т химии АН Тадж. ССР. -№ 3937642; Заявл. 05.02.1987.

304. Глазунова, Е. М. Противозепилептическое средство «карбатин» // Е. М. Глазунова, Н. В. Глебова, К. Х. Хайдаров Л. Д. Лебедева, А.А. Авотс, О. Н. Акифьев, А. М. Пулатов // А.с. 1448440. Ин-т химии АН Тадж. ССР. -№ 4233306; Заявл. 05.02.1987

305. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии / Вейганд-Хильгетаг. // Изд. «Химия». М.: 1968. -С. 944.

306. Темникова, Т. И. Курс теоретических основ органической химии / Т. И. Темникова // Госхимиздат Л.: 1962. -С. 471.
307. Барьон, Д. Общая органическая химия Т. 3. / Д. Барьон. У. Д. Оллис // «Химия». М.: 1982. -С. 243.
308. Кост, А. Н. Общий практикум по органической химии / А. Н. Кост // «Мир». М.: 1965. -С. 287.
309. Юрьев, Ю. К. Практические работы по органической химии / Ю. К. Юрьев, Р. Я. Левина, Ю. С. Шабаров // МГУК.: -Вып. IV. 1969. -С. 175-190.
310. Пулатов, Э. Х. Синтез и модификация 2-*R*-имино-4,4-диалкил-5-метилтиазолидинов: дисс. канд. хим. наук. // Институт химии АН РТ. Душанбе, 1997.
311. Пулатов, Э. Х. Биологически активные вещества и экология. 1-ая конференция Центральной Азии «Здоровье, болезни и экология»: сборник тезисов / Э. Х. Пулатов, Т. Х. Абдуллаев, М. Д. Исобаев, А. А. Саидов, К. Х. Хайдаров. И. Кенджаева // Худжанд, Таджикистан. 1996. -С. 88.
312. Исобаев, М. Д. Биологически активные производные ацетилена / М. Д. Исобаев, Т. Х. Абдуллаев, Э. Х. Пулатов, К. Х. Хайдаров // Известия АН РТ отд. физ-мат. хим. и геол. наук. 1999. -№1. -С. 43-45.
313. Исобаев, М. Д. Тион-тиольная таутомерия в пятичленных гетероциклах / М. Д. Исобаев, Э. Х. Пулатов, Р. Б. Хусенов, Г. А. Ташбаев // Доклады АН РТ 2004. -Т. 47. -№ 12. -С. 23-26.
314. Исобаев, М. Д. Асимметрические тиазолидинтионы // 1-ой Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алколоидов»: сборник тезисов Т. 1 / М. Д. Исобаев, Э. Х. Пулатов, Р. Х. Хусенов // Москва, Россия. 2001. -С. 126.
315. Губен И./ Методы органической химии. -1949. Т.4. Вып. 1. стр. 876.
316. Hennion. G. F. Reactions of α -Ketols Derived from Tertiary Acetylenic Carbinols. I. Preparation and Low Pressure Hydrogenation / G. F. Hennion, E. J. Watson. // J. Org. Chem. 1958. -V. 23. -No 5. -P. 656-658.

317. Hennion, G. F. The Preparation and Some Reactions of α -t-Acetylenic Ethers / G. F. Hennion, A. P. Boisseffe // J. Org. Chem. 1961. -V. 26. -No 8. -P. 2677-2681.

318. Скворцов, Ю. М. 2-Имино-4-амино-5,5-диалкил-2,5-дигидрофураны / Ю. М. Скворцов, А. Г. Малькина, Б. А. Трофимов, А. Н. Волков, В. М. Бжезовский // ЖОрХ. 1981. - Т. 17. - Вып. 4. -С. 884-885.

319. Пулатов, Э. Х. Аминонитрилы в построении тиазолидиновых гетероциклов / Э. Х. Пулатов, М. Д. Исобаев, Б. Г. Мавлонов, И. У. Файзилов // Известия АН РТ отд. физ-мат. хим. и геол. наук. 2014. -№1. -С. 88-93.

320. Hennion, G. F. Preparation of t-Acetylenic Chlorides / G. F. Hennion, A. P. Boisseffe // - J. Org. Chem. 1961 -V. 26. -No 3. -P. 725-727.

321. Шемякина, О.А. Тандемные реакции цианацетиленовых спиртов с азотсодержащими нуклеофилами: дизайн новых полифункциональных гетероциклических систем: автореф. дисс. докт. хим. наук. // Иркутский Институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. Иркутск. 2012.

322. Lambert, B. Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes / B. Lambert // Methods and Techniques. 2004. -P. 469.

323. Пулатов, Э. Х. Влияние внешних факторов на циклизацию дигалоидацетиленов. Материалы III Нумановские чтения “Достижения химической науки за 25 лет Государственной независимости Республики Таджикистана” посвященное 70-летию образования Института химии им. В.И. Никитина АН РТ: сборник тезисов / Э. Х. Пулатов, М. Д. Исобаев, Б. Г. Мавлонов // 2016. Душанбе. -С. 255.

324. Газиева, Г.А. Тиосемикарбазид в синтезе пяти- и шестичленных гетероциклических соединений / Г. А. Газиева, А. Н. Кравченко // Успехи химии. 2012. -Т. 81 -№ 6. -С. 494-523.

325. Porshamsian, K. A simple and efficient synthesis of some novel thiazolidine-4-one derivatives / K. Porshamsian, N. Montazeri, K. Rad-Moghadam, S. Ali-Asgari // J. Heterocycl. Chem. 2010. -V. 47. -No 9. -P. 1439-1442.

326. Rahim, F. Synthesis of 4-thiazolidinone analogs as potent in vitro anti-urease agents / F. Rahim, K. Zaman. H. Ullah, M. T. Javed, W. Rehman, I. Uddin. A. A. Khan. M. Taha, A. Wadood, M. Ashraf, H. Asghar, R. Uddin, K. M. Khan // Bioorganic Chem. 2015. –V. 63. –P. 123-131.

327. Пулатов, Э. Х. Гидроксикетоны в реакциях образования тиадиазинового цикла / Э. Х. Пулатов, М. Д. Исобаев, Б. Г. Мавлонов // Известия АН Сер. хим. 2016. -№ 10. - С. 2475-2478. Pulatov E. Kh. Hydroxyketones in the thiadiazine cycle formation. / Isobaev M. J., Mavlonov B.G. // Russian Chemical Bulletin, International Edition, V. 65, No 11, 2016. -P. 1-4.

328. Isobaev, M. J. Combining of natural and synthetic compounds-new approach to preparation of the biologically active substances // Abstracts 4-th International Symposium on Edible Plant Resources and the Bioactive Ingredients / M. J. Isobaev, E. Kh. Pulatov, Haji Akber Aisa // Dushanbe, Tajikistan. 2014. –P. 48-49.

329. Платэ, Н. А. Основы химии и технологии мономеров / Н. А. Платэ, Е. В. Сливинский // М.: Наука 2002. –С. 696.

330. Пулатов, Э. Х. Гидразингидрат в реакциях образования триазинтионовых гетероциклов / Э. Х. Пулатов, М. Д. Исобаев, Б. Г. Мавлонов. // Известия АН РТ отд. физ-мат. хим. и геол. наук. 2011. -№ 4. - С. 90-95.

331. Hennion, G. F. The Preparation of Some Acetylenic Primary Amines / G. F. Hennion, E. G. Teach // J. Am. Chem. Soc. 1953. -V. 75. –P. 1653-1654.

332. Исобаев, М. Д. Токсикологические и нормативные аспекты производства и применения наноматериалов в России, Доклады Международной конференции / М. Д. Исобаев, Э. Х. Пулатов, Т. Х. Абдуллаев. Москва, Россия. -2009. – С. 72.

333. Safarov, S. Ring-Expansion of 5-Methylene-thiazolidine-2-thione with Hedrazine / S. Safarov, E. Pulatov, M. A. Kukaniev, H. Kolshorm and H. Meier. // J. Heterocyclic Chem. 2009. –V. 46. -P. 552-554.

334. Пулатов, Э. Х. Новые подходы в синтезе триазиновых и оксидиазиновых гетероциклов. II Всероссийская научная конференция с международным участием “Успехи синтеза и комплексообразования”, посвящённое 95-летию со дня рождения Н. С. Простакова / Э. Х. Пулатов, М. Д. Исобаев. –Москва, Россия. -2012. –С. 266.

335. И.Н. Назаров, М.С. Бурмистрова, А.А. Ахрем / Синтез простейших аналогов кортикостероидов. Введение диоксиацетонной боковой цепи методом гидратации ацетиленовых спиртов // ЖОрХ., 1959, Т. 29, Вып. 3, -С. 735-744.

336. Stefan Kroiß / Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München Totalsynthese der Strobilurine G, M und N und Untersuchungen zur Synthese von Enin-Methoxyacrylaten, München, 2002, -P.191.

337. Пулатов, Э. Х. Сравнительная реакционная способность оксикетонов и их производных с N,S-нуклеофилами / Э. Х. Пулатов, М. Д. Исобаев, Б. Г. Мавлонов, Т.Х. Абдуллаев // Известия АН Сер. хим. 2018. -№ 6. - С. 1106-1109.