На правах рукописи

НАДЫРГУЛОВА ГУЗЕЛЬ РАЖАПОВНА

СИНТЕЗ *N*- И *S*-СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНОЙ КОНДЕНСАЦИЕЙ АМИНОВ С H_2S И CH_2O

02.00.03. – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа-2006

Работа выполнена в Институте нефтехимии и катализа Российской академии наук и в Уфимском государственном институте сервиса

Научный руководитель: доктор химических наук,
старший научный сотрудник
Ахметова Внира Рахимовна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Русинов Владимир Леонидович

кандидат химических наук, доцент
Гималова Фануза Арслановна

Ведущая организация **Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского СО РАН**

Защита диссертации состоится «11» мая 2006 года в 14^{00} час. на заседании диссертационного совета Д 002.062.01 в Институте нефтехимии и катализа РАН (450075, Уфа, Проспект Октября, 141. Тел./ факс: (3472) 312750. E-mail: ink@anrb.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института нефтехимии и катализа РАН.

Автореферат разослан апреля 2006 года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор химических наук, профессор Булгаков Р.Г.

2006А
-7266

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.* В России до настоящего времени темпы переработки токсичного H_2S и S_8 существенно отстают (на 40 – 50%) от темпов добычи и переработки сернистых газоконденсатов, нефти и углей. В этой связи разработка новых технологий, предусматривающих утилизацию H_2S с получением веществ и материалов с полезными свойствами, является одним из важных и перспективных направлений современной химической науки и промышленности.

Повышенный интерес к *N*- и *S*-содержащим гетероциклам и гетероатомным соединениям объясняется их выраженной способностью образовывать координационные соединения с металлами и их солями. Они широко применяются в аналитической, а также супрамолекулярной химии в качестве реагентов и лигандов, селективных сорбентов и экстрагентов для разделения и выделения благородных, радиоактивных и редкоземельных элементов в процессе флотации и переработки отработанного ядерного топлива, а также распознавателей биологических молекул в живых организмах. Имеются сведения о перспективности арилзамещенных *N, S*-гетероциклов как фотохромных соединений, используемых в качестве материалов для оптической информации и записывающих информационных устройств.

Особый интерес представляют *N*- и *S*-содержащие гетероциклы в качестве потенциальных антибактериальных, антивирусных, противораковых препаратов, а также эффективных ионофоров и синтетических материалов для молекулярной электроники.

Несмотря на то, что в последние годы значительно возрос интерес к химии азот- и серасодержащих гетероциклов (дитиазинов, тиадиазолидинов) сведения о синтезе этих классов соединений и их свойствах ограничены. Это обусловлено в первую очередь тем, что известные способы их получения сложны, многостадийны, базируются на использовании труднодоступных исходных реагентов. В связи с этим разработка эффективных методов синтеза циклических *N, S*-содержащих и ациклических гетероатомных соединений, исходя из доступных исходных реагентов, а также изучение полезных свойств полученных гетероциклов с целью практического их использования в различных областях промышленности является важной и актуальной задачей.

В данной диссертационной работе показана возможность использования H_2S в синтезе *N, S*-содержащих гетероциклов различной структуры путем "однореакторной" мультикомпонентной конденсации функциональнозамещеных алифатических и ароматических аминов, в том числе гидразинов с H_2S и CH_2O.

Работа выполнена в соответствии с планами НИР Института нефтехимии и катализа РАН по теме «Природные и синтетические гетероатомные соединения – выделение, синтез и свойства» [01.200.2 04388] (2003).

Цель диссертации. Разработка перспективных для практического применения методов синтеза *N*- и *S*-содержащих гетероциклов – пергидро-1,3,5-дитиазинов,

* Автор выражает благодарность чл.-корресп. РАН У.М. Джемилеву за выбор направления и постановку задачи исследования, постоянную помощь при обсуждении результатов работы.

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
С.Петербург
09 ...

1,3,4-тиадиазолидинов и макроциклических гетероатомных соединений с применением реакции мультикомпонентной конденсации доступных аминов с H_2S и CH_2O.

Научная новизна. Выполнена программа исследований по разработке эффективных методов синтеза *N*-замещенных пергидро-1,3,5-дитиазинов, 1,3,4-тиадиазолидинов и *N,S*-содержащих макрогетероциклов циклотиометилированием функциональнозамещенных алифатических и ароматических аминов, в том числе гидразинов с H_2S и CH_2O.

Осуществлено циклотиометилирование NH_2OH и алифатических 1,2-аминоспиртов с H_2S и CH_2O, взятых в соотношении амин: H_2S:CH_2O = 1:2:3 при 20°С с получением соответствующих *N*-окси(алкил)-пергидро-1,3,5-дитиазинов с высокими выходами.

Установлено. что при использовании избытка тиометилирующего реагента (H_2S-CH_2O) по отношению к исходному амину происходит последовательное оксиметилирование по свободной гидроксильной группе образовавшихся *N*-окси(алкил)-пергидро-1,3,5-дитиазинов.

Показано, что при циклотиометилировании (R)-(-)-2-аминобутанола с помощью H_2S и CH_2O образуются оптически активные (R)-2-этил-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)-этанол и (R)-[2-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)бутокси]-метанол с выходами 73% и 52% соответственно

Обнаружено, что при тиометилировании замещенных анилинов на направление и структурную избирательность реакции заметное влияние оказывает как природа, так и положение заместителей в исходных ароматических аминах.

Показано, что *о*-, *п*-аминофенолы, *о*-, *п*-аминобензойные кислоты, а также 4-, 5-аминосалициловые кислоты с H_2S и CH_2O образуются *N*-арилзамещенные 1,3,5-дитиазины, а *м*-аминофенол и *м*-фенилендиамин вступают в реакцию межмолекулярной конденсации с получением соотвествующих *N*- и *S*-содержащих макроциклов, что открывает перспективный путь однореакторного синтеза практически важных макрогетероциклов.

Циклотиометилированием фенилгидразина с помощью H_2S и CH_2O в кислой среде (H_2O-HCl) впервые получены 3-фенил-1,3,4-тиадиазолидин и *N*-фенил-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)амин, а в присутствии BuONa - *N*-фенил-(1,3-тиазетидин-3)амин.

На основе 1,2-дифенилгидразина, H_2S и CH_2O в щелочной среде получены новые *N*- и *S*-содержащие гетероциклы - 3,4-дифенил-1,3,4-тиадиазолидин и 3,4-дифенилтетрагидро-1,6,3,4-дитиадиазепин с выходами 39 и 22% соответственно

Разработан метод синтеза *N*- и *S*-содержащих гетероциклов уникальной структуры циклотиометилированием тозилгидразина и бензилгидразина с помощью H_2S и CH_2O (20°С, 1 2 3) - бис[(6-бензил-4,2,6-тиадиазолидин-2-ил)метил]-сульфида (60%) и 3,7-бис(*р*-толилсульфониламино)-1,5-дитиа-3,7-диаза-циклооктана (41%). Установлено. что в этих опытах наряду с указанными гетероциклами наблюдается образование соответствующих пергидро-1,3,5-дитиазинов, 1,3,4-тиадиазолидинов.

Впервые показана возможность синтеза *N*-метилен-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)амина (56%) взаимодействием гидразина, CH_2O и H_2S в присутствии *п*-BuONa.

Практическая значимость. Разработаны эффективные методы синтеза пергидро-1,3,5-дитиазинов, 1,3,4-тиадиазолидинов, *N*- и *S*-содержащих макрогетероциклов - перспективных в качестве потенциальных антибактериальных и антивирусных препаратов, а также ингибиторов окисления цианиновых красителей, комплексообразователей, сенсорных систем для детектирования ионов серебра и золота, селективных экстрагентов, сорбентов благородных и редких металлов. Показана возможность эффективной утилизации токсичного H_2S с получением широкого ассортимента полезных для практического применения *N*- и *S*-содержащих гетероциклов.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на научно-практической конференции "Нефтепереработка и нефтехимия - 2003" (Уфа, 2003), республиканской научно-практической конференции молодых ученых (Уфа, 2003), XX-ой Украинской конференции по органической химии (Одесса, 2004), международной научно-технической конференции "Инновации и перспективы сервиса" (Уфа, 2005), конференции "Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования" (Санкт-Петербург, 2005), VIII-ой молодежной научной школе – конференции по органической химии (Казань, 2005).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи, получено 7 положительных решений на выдачу патента.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 135 страницах, включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы (151 наименование), содержит 10 таблиц, 12 рисунков.

Автор выражает признательность чл.-корр. АН РБ, проф. Р.В. Кунаковой за постоянное внимание, поддержку при выполнении работы и обсуждении научных результатов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Широкое внедрение экстракционных процессов в гидрометаллургию цветных и благородных металлов послужило стимулом к интенсивному поиску и синтезу новых реагентов на основе *N, S*-содержащих гетероциклов. Подобные соединения, в частности пергидро-1,3,5-дитиазины, могут быть получены циклотиометилированием аминов с помощью H_2S и CH_2O (реакция Воля).

В данной работе изучено циклотиометилирование широкого ассортимента полифункциональных алифатических и ароматических аминов, в том числе гидразинов с помощью H_2S и CH_2O с целью разработки перспективных методов конструирования *N*- и *S*-содержащих гетероциклов, имеющих многоцелевое назначение.

1. Циклотиометилирование алифатических аминоспиртов и гидроксиламина с помощью CH_2O и H_2S

С целью разработки эффективных методов синтеза *N*-замещенных пергидро-1,3,5-дитиазинов мы впервые изучили циклотиометилирование аминоспиртов [этаноламин, (R)-(-)-2-аминобутанол, 2-амино-3-оксипропионовая кислота (серин), 4-

аминобутанол] и гидроксиламина с помощью H_2S и CH_2O. Установили, что при взаимодействии гидроксиламина с CH_2O и H_2S, взятых в соотношении 1:2:1 при 20°С наблюдается образование 5-оксипергидро-1,3,5-дитиазина (**1**) с выходом ~31% и 5-метилпергидро-1,3,5-дитиазина (**2**) ~1% (схема 1, табл. 1). С увеличением концентрации тиометилирующей смеси (NH_2OH-CH_2O-H_2S, 1:4:3), в реакцию вовлекается дополнительно ОН-группа, что приводит к образованию преимущественно (пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)окси-метанола (**3**) с выходом ~56%. Вероятно **3** образуется путем взаимодействия **1** с CH_2O. В этих экспериментах в качестве побочных продуктов обнаружены 4*H*-1,3,5-дитиазин (**4**) ~3% и 1,2,4-тритиолан (**5**) ~2%.

Гидроксисодержащие дитиазины **1** и **3** выделены нами в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – толуол-этилацетат-ацетон, 4:1:1).

Схема 1

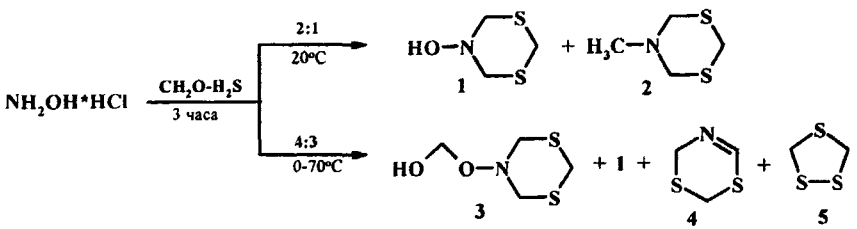


Таблица 1

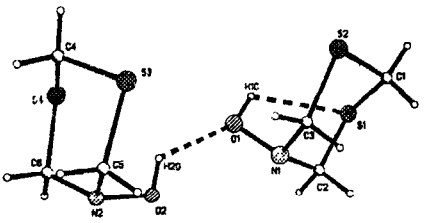
Влияние соотношения исходных реагентов и температуры на направление реакции и выход продуктов тиометилирования NH_2OH

Соотношение NH_2OH:CH_2O:H_2S	T, °C	Выход продуктов реакции, %				
		1	2	3	4	5
1:2:1	20	31	1	-	-	-
1:3:2	20	47	2	2	-	-
	40	46	5	7	-	-
	70	47	3	5	-	-
1:4:3	0	10	3	38	1	2
	40	5	1	56	3	2
	70	5	6	39	4	1
1:5:3	40	5	4	54	3	2

Согласно данным РСА** кристаллическая структура соединения **1** имеет две независимые молекулы **1а** и **1б** (рис. 1) в конформации кресла и аксиальным расположением ОН-группы, но с различающимися геометрическими параметрами.

В кристалле молекулы **1а** и **1б** образуют Н-димеры за счет водородной связи O(2)-H2$_O$...O(1) (параметры связи: расстояния O(1)...O(2) и H2$_O$...O(1) соответственно равны 2.892(2) и 2.33Å, угол O(2)-H2$_O$...O(1) 124°).

** Автор выражает благодарность к х н З А Стариковой и д х н , проф М Ю Антипину (ИНЭОС им А Н Несмеянова РАН) за неоценимую помощь в проведении РСА и обсуждении полученных результатов



1а **1б**

Рис. 1. Общий вид молекул **1а** и **1б** в кристалле (нумерация атомов по комплексу программ SHELXTL PLUS 5).

Атом водорода гидроксигруппы в молекуле **1б** не образует межмолекулярные водородные связи, однако он дополнительно стабилизирует конформацию дитиазинового цикла за счет внутримолекулярной водородной связи H...S. Атом $H1_O$ расположен на более коротком расстоянии от атома S1 (2.61Å), чем от атома S2 (2.74Å), тогда как в молекуле **1а** расстояние $H2_O$...S приблизительно одинаковы (2 72 и 2.75Å). Н-димеры объединяются в зигзагообразные цепи (рис. 2) за счет диполь дипольного взаимодействия S(2)...S(4') с расстоянием 3.530Å.

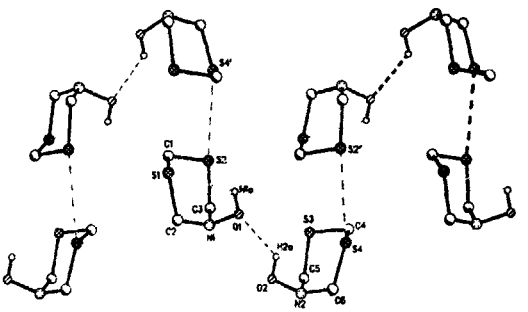


Рис. 2. Межмолекулярные связи в соединениях **1а** и **1б** в кристалле.

Пространственная упаковка молекул в кристаллической ячейке в значительной степени определяется водородными связями, что приводит к образованию стопок молекул вдоль кристаллографической оси 0*a*. Цепи вытянуты вдоль оси 0*b* и связаны между собой специфическим диполь-дипольным взаимодействием S(4)...S(4') с расстоянием S(4)...S(4'), равным 3.492Å (рис. 3).

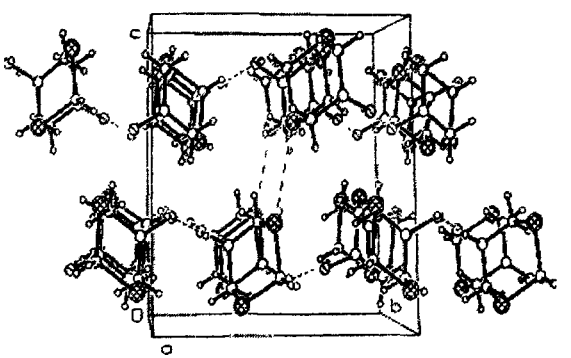
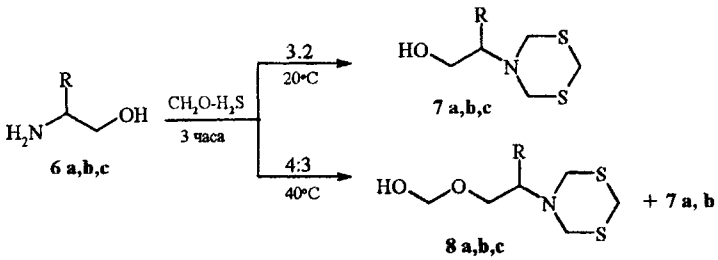


Рис. 3. Упаковка молекул 5-оксипергидро-1,3,5-дитиазина **1** в кристалле.

При тиометилировании моноэтаноламина (**6a**), (R)-(-)-2-аминобутанола (**6b**), 2-амино-3-оксипропановой кислоты (**6c**) и 4-аминобутанола (**9**) с помощью CH_2O и H_2S, взятых в соотношении 3·2 по отношению к тиометилирующему субстрату, образуются 2-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)-1-этанол (**7a**), (R)-2-этил-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)этанол (**7b**), 2-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)-3-оксипропановая кислота (**7c**) и 4-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)-1-бутанол (**10**) С увеличением концентрации CH_2O и H_2S (амин-CH_2O-H_2S, 1 4·3) наблюдается оксиметилирование по гидроксильной группе приводящее к [2-(пергидро-1,3.5-дитиазин-5-ил)этокси]-метанолу (**8a**), (R)-[2-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)бутокси]-метанолу (**8b**) и 2-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)3-(гидроксиметокси)пропановой кислоте (**8c**) (схема 2).

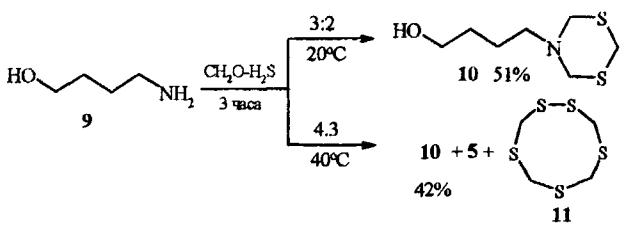
Схема 2



R = H (**a**), C_2H_5 (**b**), COOH (**c**).

Как и в случае 2-аминоспиртов, 4-аминобутанол (**9**) с CH_2O и H_2S образует 4-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)-1-бутанол (**10**) с выходом ~ 51% В условиях конденсации по *N*- и *O*-нуклеофильным центрам (1 4 3), наряду с (**10**) ~ 42% образуются в минорных количествах продукты конденсации CH_2O и H_2S - 1,2,4-тритиолан (**5**) и 1,2,4,6,8-пентатиононан (**11**), содержание которых в реакционной среде составляет 5 и 3% соответственно (схема 3).

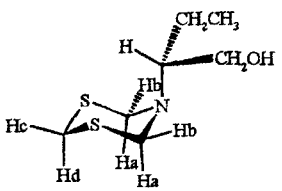
Схема 3



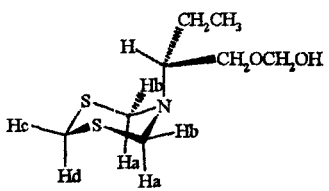
Наличие заместителей в 2-аминоспиртах **6b,c** у атома углерода, связанного с аминогруппой, приводит к увеличению выхода продуктов **7b, 7c, 8b, 8c** По своей активности изученные нами аминоспирты в реакции тиометилирования с помощью CH_2O и H_2S располагаются в следующий ряд: 2-аминобутанол (**6b**) > серин (**6c**) > моноэтаноламин (**6a**). Такие аминоспирты как серин, 2-аминобутанол, моноэтано-

ламин тиометилируются в выбранных нами условиях с образованием первоначально соответствующих *N*-окси(алкил)-пергидро-1,3,5-дитиазинов **7a,b,c**, которые далее оксиметилируются избытком CH_2O, давая пергидро-1,3,5-дитиазинил-5-алкоксиметанолы **8a,b,c**.

Конденсация (R)-(-)-2-аминобутанола с CH_2O и H_2S приводит к оптически активным дитиазинам **7b** с $[\alpha]_D^{18}$ +5 4° (с 0 38, $CHCl_3$) и **8b** с $[\alpha]_D^{17}$ -61.4° (с 1.00, ДМСО) Из-за наличия асимметрического центра наблюдается неэквивалентность геминальных метиленовых протонов между атомами *N* и *S* в дитиазиновых циклах **7b** и **8b**. В спектре ЯМР ^1H диастереотопные протоны метиленовых групп у атома азота соединения **7b** проявляются в виде АВ-системы с δ_H 4 38 и 4 48 м д (^3J=13.6 Гц), а для **8b** δ_H 4 33 и 4 47 м д (^3J=11 5 Гц) С целью определения абсолютной конфигурации энантиомеров проведен спектральный анализ ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **7b** в присутствии хирального сдвигающего реагента трис[3-(гептафторбутирил)-*l*-камфорато]европия. В спектрах не обнаруживаются дополнительные сигналы, что подтверждает наличие только одного (R)-энантиомера. Таким образом, на основе (R)-(-)-2-аминобутанола **6b**, CH_2O и H_2S стереоселективно формируется 1,3,5-дитиазиновый цикл с образованием 2-(R)-**7b** и 2-(R)-**8b**, у которых сохраняется конфигурация асимметрического атома углерода, соответствующая конфигурации исходного (R)-(-)-2-аминобутанола.



7 b



8 b

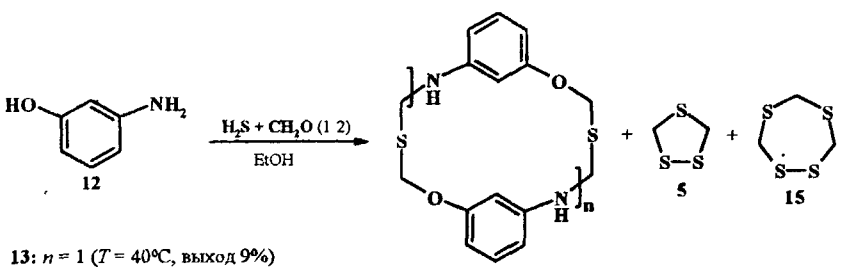
Для всех синтезированных гетероциклов **1**, **3**, **7a-c**, **8a-c**, **10** в масс-спектре наблюдаются соответствующие интенсивные пики молекулярных ионов В спектре ЯМР ^1H наличие 1,3,5-дитиазинового цикла соединений **1**, **2**, **7a-c**, **8a-c**, **10** подтверждается сигналами в области δ_H 3.80-4.50 м.д и 4 25-4 90 м д, соотношение интегральных интенсивностей сигналов равно 1:2, а в спектре ЯМР ^{13}C в области δ_C 30.44-33.82 м.д. и 53.96-58.78 м.д Для соединений (**3**, **8a-c**) кроме вышеперечисленных сигналов присутствуют также сигналы, относящиеся к метиленовым фрагментам, находящимся между атомами кислорода в области δ_C 82.23-89.98 м.д.

2. Циклотиометилирование ароматических аминов H_2S и CH_2O

В продолжение изучения циклотиометилирования аминоспиртов, а также конструирования новых типов *N*- и *S*-содержащих гетероциклов мы исследовали мультикомпонентную конденсацию *о*-, *м*-, *п*-аминофенолов, *о*-, *м*-, *п*-фенилендиаминов, *о*-, *п*-аминобензойных кислот, 4- и 5-аминосалициловых кислот с H_2S и CH_2O.

До начала наших исследований было известно, что циклотиометилирование анилинов с помощью H_2S и CH_2O проходит с образованием 1,3,5-дитиазинов, 1,3,5-тиадиазинов и 1,3-тиазетидинов, а в случае простейших фенолов тиометилирование осуществляется в ароматическое кольцо. Мы установили, что при взаимодействии *м*-аминофенола (**12**) с H_2S и CH_2O, взятых в соотношении 1:1:2, в EtOH за 3 часа при ~ 40°С образуется смесь циклических сульфидов (схема 4), состоящая из 1,2,4-тритиолана (**5**), 1,2,4,6-тетратиепана (**15**) и серусодержащего макроциклического гетероцикла (**13**) с выходом ~9 %.

Схема 4



13: n = 1 (T = 40°С, выход 9%)
14: n ~ 7 (T = 20°С, выход 39%)

В спектре ЯМР ^{1}H соединения **13** имеются мультиплетные сигналы в области δ 6.30-6 88 м д , характерные для ароматических протонов Уширенные синглеты при δ 5 60 м д и 3.69 м.д , относятся к метиленовым протонам, расположенным между атомами S и O, а также S и N соответственно.

Спектр ЯМР ^{13}C соединения **13** содержит сигналы при 111.03, 126 46, 128.07, 130 93, 148 93 и 155.83 м д , принадлежащие атомам С ароматического ядра, а также сигналы при δ 46 38 м.д и 62 97 м.д., относящиеся к атомам С метиленовых групп, находящихся между соответствующими атомами S и N, а также S и O.

В масс-спектре продукта **13** отсутствует пик молекулярного иона и наблюдаются пики ионов характерных осколочных фрагментов с *m/z* 167 $[CH_2NHC_6H_4OCH_2S]^+$ и *m/z* 149 $[C_6H_4NHCH_2SC]^+$, а также неинтенсивные пики ионы фрагментов, образованных при термическом разложении в испарителе масс-спектрометра (*m/z* 279. 258 $[M\text{-}CS_2]^+$, 247 и 207).

Криоскопические определения дают величину 334±10, соответствующую молекулярной массе соединения **13**, а элементный состав отвечает брутто формуле $C_{16}H_{18}O_2S_2N_2$ этого соединения.

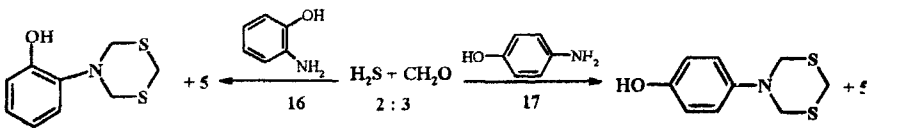
Таким образом. гетероцикл **13** соответствует структуре 2,12-диокса-4,14-дитиа-6 16-диазатрицикло[15 3 1 $1^{7,11}$]докоза-1(20),7(22),8,10,17(21),18-гексаена

Мы обнаружили. что с повышением общей концентрации исходных реагентов, а именно *м*-аминофенола, H_2S и CH_2O. взятых в соотношении 1 1.2, при уменьшении степени разбавления в 95% EtOH. увеличивается общий выход гетероцикла **13**, однако наряду с последним образуется смесь макроциклических гетероатомных соединений **14**, в молекуле которых содержится от двух и более фрагментов аминофенольных молекул ($M_{кр}$=1333±10, среднечисленное значение степени циклооли-

гоконденсации составляет ~ 8). При этом сильно уменьшается растворимость полученных макрогетероциклов, что затрудняет выделение и очистку этих уникальных по своей структуре соединений

В отличие от *м*-аминофенола, его *о*- и *п*-изомеры (**16** и **17**) вступают в реакцию мультикомпонентной конденсации с H_2S и CH_2O исключительно по NH_2-группе, давая соответствующие дитиазины - 2-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)фенол (**18**) и 4-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)фенол (**19**) с выходами 86 и 71% (схема 5).

Схема 5

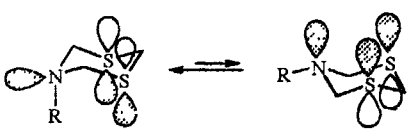


18 **19**

В масс-спектрах дитиазинов **18** и **19** имеется пик молекулярного иона $[M]^+$ с *m/z* 213 Направления фрагментации для обоих соединений различаются, хотя в спектре каждого присутствуют ионы с *m/z* 167, 121 и 107, образующиеся при последовательном отрыве фрагментов CH_2S, $(CH_2S)_2$, $CH_2SCH_2SCH_2$ от 1,3,5-дитиазиновых колец

В спектре ЯМР ^{13}C соединений **18** и **19** кроме характерных сигналов дитиазинового цикла (δ 33.79 и 57.50 м.д.) и (δ 34.12 и 55.29 м.д) соответственно присутствуют также сигналы атомов углерода ароматического кольца δ 115.06-151.19 м.д.

При комнатной температуре формы сигналов метиленовых протонов в спектре ЯМР ^1H представляют собой синглеты ($W_{1/2}$≈ 2 Гц) с химическими сдвигами дитиазинового цикла (δ 4 30, 4 70 м.д., для **18**) и (δ 4.25, 4.95 м д., для **19**), что свидетельствует о быстрой инверсии дитиазиновых циклов в шкале времени ЯМР, аналогично 5-алкилпергидро-1,3,5-дитиазинам. Известно, что в последних алкильный заместитель при атоме азота занимает предпочтительно аксиальное положение во избежание отталкивания неподеленных электронных пар атомов азота и серы. С увеличением объема заместителя от метильного к *трет*-бутильному значение свободной энергии активации при температуре коалесценции изменяется от 11.0 до 9.3 ккал/моль.

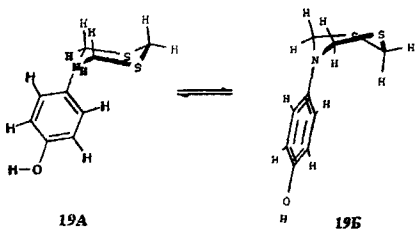


где R=Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu

Методом динамического ЯМР ^1H*** мы оценили барьер инверсии цикла 4-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)фенола **19**, включающий структурный фрагмент "атом азота в цикле, связанный с sp^2-гибридизованным атомом углерода". Вычис-

*** Автор выражает благодарность к х.н Тюмкиной Т В и д х н., проф Халилову Л М за проведение исследований конформации гетероциклов **19, 38, 54** и помощь в обсуждении спектральных данных ЯМР ^1H и ^{13}C

ленное значение ΔG_c(**19**) составляет порядка 9 4 ккал/моль (T_C=-105°C) и сравним с ΔG_c *трет*-бутильного аналога (9 3 ккал/моль). Пониженное значение барьера циклической инверсии в соединение **19** по сравнению с метильным аналогом можно объяснить эффектом сопряжения неподеленной электронной пары атома азота с π-системой оксифенильного заместителя, обнаруженный также в кристаллической фазе Из результатов квантовохимических расчетов (AM1, RHF/6-31G**, Gaussian 98) геометрии и энергии устойчивых конформеров установлено, что наиболее выгодной конформацией дитиазинового цикла является "кресло" с аксиальной *п*-оксифенильной группой **19А**, а конформационный переход **А↔Б** сопровождается поворотом последней на 90°.



19А **19Б**

В результате рентгеноструктурного анализа образца **19** установлено, что в кристалле молекула **19** характеризуется приблизительной C_s симметрией, которую нарушает только ОН-группа Конформация шестичленного цикла - "кресло" с аксиальным расположением оксифенильной группы при атоме N (рис 4). Атомы N(1), C(1) отклоняются от плоскости атомов S(1), S(2), C(3), C(2) на -0.699(1)Å и 0.894(1)Å соответственно Конфигурация атома N(1) тригонально-пирамидальная – отклонение N(1) от плоскости атомов C(3), C(2) и C(4) составляет 0 271(1)Å.

Исходя из анализа взаимного расположения неподеленной электронной пары атома N(1) (Lp) можно предположить, что она участвует в сопряжении как с *п*-фенольным заместителем, так и в аномерном взаимодействии со связями C-S. На наличие сопряжения указывает величина псевдоторсионного угла Lp-N(1)-C(4)-C(5) 102.7°, длина связи N(1)-C(4) (1.423(2)Å) близка к стандартному значению для связей $(Alk)_2Nsp^3$-C_{ar} (1.42(1)Å) В свою очередь, на наличие аномерного взаимодействия Lp→σ*(C-S) неподеленной пары Lp атома N(1) с разрыхляющими σ-орбиталями связей C(3)-S(2) и C(2)-S(1) указывают величины торсионных углов S(2)-C(3)-N(1)-Lp и S(1)-C(2)-N(1)-Lp, равные 176 4°, и увеличение длин связей C(3)-S(2) и C(2)-S(1) (среднее значение 1 840Å) в **19**

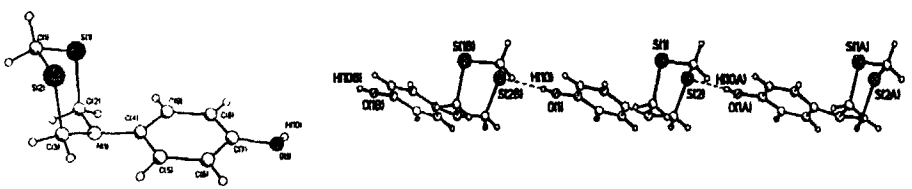


Рис.4. Общий вид молекулы **19** и образование цепочек в кристалле (нумерация атомов по комплексу программ SHELXTL PLUS 5).

В кристалле молекулы **19** объединяются в цепи. направленные вдоль оси ***b***, за счет водородных связей O(1)-H(1O). .S(2B) 2.44Å, O(1)H(1O)S(2B) 168°, O(1)...S(2B) 3.243(1)Å) (Рис. 4).

Помимо водородных связей в кристалле можно выделить также слабые межмолекулярные S(1).. S(2C) контакты (S.. S 3.597(1)Å), величина которых меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов (3.68Å), объединяющие цепочки в слои, параллельные кристаллографической плоскости ***bc*** (рис 5). Наличие специфической направленности (угол S(1)S(2C)C(1) = 179.1°) позволяет предположить, что данные контакты отвечают переносу с Lp S(1) на разрыхляющую орбиталь связи C(1)-S(2C).

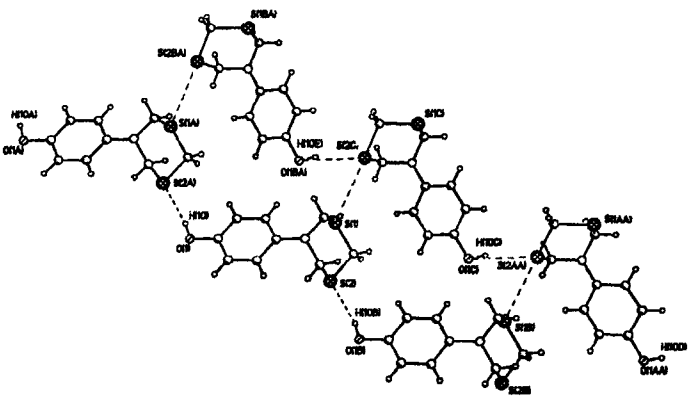


Рис.5. Образование слоев в кристалле **19**.

Различие в реакционной способности изомерных аминофенолов во взаимодействии с H_2S и CH_2O можно объяснить изменением основности и кислотности амино- и гидроксигрупп в зависимости от их расположения в ароматическом кольце.

Таблица 2

Влияние структуры аминофенолов, температуры реакции и соотношения исходных реагентов на выход и состав продуктов циклотиометилирования с помощью H_2S и CH_2O

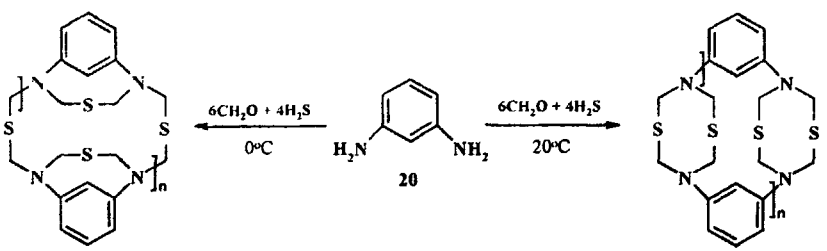
Исх. аминофенол	K_a	K_b	Соот. амин: CH_2O: H_2S	T/°C	Состав и выход продуктов реакции (мас. %)				
					5	13	14	15	18 (*o*-), 19 (*n*-)
12 (*м*-)	$1.4\cdot 10^{-10}$	$1.5\cdot 10^{-10}$	1:2.1	20	7	-	39	9	-
			1:2:1*	40	12	9	-	20	-
16 (*o*-)	$2\cdot 10^{-10}$	$5.2\cdot 10^{-10}$	1:3:2	0	2	-	-	-	86
				20	4	-	-	-	72
				40	5	-	-	-	77
17 (*n*-)	$5\cdot 10^{-11}$	$32\cdot 10^{-10}$	1:3:2	0	3	-	-	-	25
				20	4	-	-	-	71
				40	19	-	-	-	58

*Реакцию проводили при пятикратном разбавлении в EtOH по сравнению с предыдущим опытом (1:2.1, 20°C)

Основность аминогруппы (K_b) в изомерных аминофенолах увеличивается в ряду *м*<*о*<*п* изомеров, а кислотность ОН-группы (K_a) уменьшается в последовательности *о*>*м*>*п* (табл. 2). Таким образом, из трех аминофенолов лишь *м*-изомер, содержащий аминогруппу с наименьшей основностью и гидроксильную группу с большей кислотностью, подобно алифатическим 1,2-аминоспиртам, подвергается циклотиометилированию с помощью CH_2O и H_2S одновременно по гидроксильной и аминогруппам. При этом образуются макрогетероциклы **13** и **14**. Однако *о*-аминофенол, содержащий ОН-группу с наибольшей кислотностью, не вступает в аналогичную циклизацию, вероятно, вследствие влияния стерических факторов и наличия внутримолекулярной водородной связи ОН· · · N (*орто*-эффект).

Циклотиометилированием *м*-фенилендиамина с CH_2O и H_2S взятых в соотношении 1:6.4 при температуре 0°С получен макрогетероцикл **21** (99%), который образуется как межмолекулярной, так и внутримолекулярной циклизацией. С повышением температуры конденсации (20°С) в результате межмолекулярной конденсации **20**, CH_2O и H_2S образуется исключительно макрогетероцикл **22** (91%) (схема 6).

Схема 6



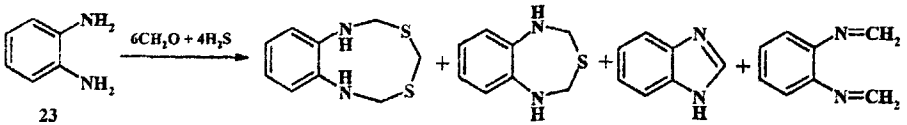
В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений наблюдаются сигналы ароматических протонов в области δ_H 6.60-8.05 м.д., а также сигналы метиленовых атомов водорода, находящихся между атомами *N* и *S*, проявляющихся в области δ_H 4.39 м.д. и 4.63 м.д. в соотношении 1:1 (для **21**) и δ_H 4.38 м.д. (для **22**). В ИК-спектрах соединений **21**, **22** сигнал при 720 $см^{-1}$ характеризует наличие С-S связи. Полоса поглощения при 1460 $см^{-1}$ отвечает колебаниям С(арил.)-N связи, при 1600 $см^{-1}$ подтверждает наличие ароматического кольца С(арил.)-N, С=С (аром.). В спектрах ИК- и ЯМР ^1H отсутствуют сигналы концевых групп. Элементный анализ соответствует атомному составу $C_{10}H_{12}N_2S_2$. Криоскопические определения молекулярного веса для **21** дают величину $M_{кр}$ 1578±10, а для **22** $M_{кр}$ 1560±10, что соответствует степени олигоконденсации $n_{ср}$=7. Масс-спектры соединений **21**, **22** малоинформативны из-за их неустойчивости В спектре присутствуют малоинтенсивный пик иона с *m/z* 164 $[CH_2NC_6H_4NCH_2S]^+$ и пики наибольшей интенсивности с *m/z* 78 $[C_6H_6]^+$ и с *m/z* 46 $[CH_2S]^+$.

Таким образом, на основании полученных данных и сравнением с *м*-замещенным аминофенолом, циклоконденсация *м*-фенилендиамина с H_2S и CH_2O протекает по двум функциональным группам с образованием макрогетероциклов

21 и **22**, построенных из звеньев, содержащих фрагменты молекул *м*-фенилендиамина и CH_2SCH_2.

о-Фенилендиамин вступает в реакцию мультикомпонентной конденсации с H_2S и CH_2O, давая 4,5,8,9-тетрагидро-1,3,5,8-бензодитиадиазепинин (**24**), 2,3,8,7-тетрагидро-1,3,7-бензотиадиазепин (**25**), с выходами 16 и 51%, наряду с 1*H*-1,3-бензимидазолом (**26**) ~27% и *N, N'*-диметилен-1,3-фенилендиамином (**27**) ~28% (схема 7). Смесь соединений **24-27** была разделена колоночной хроматографией. Строение гетероциклов **24, 25** установлено спектральными методами.

Схема 7

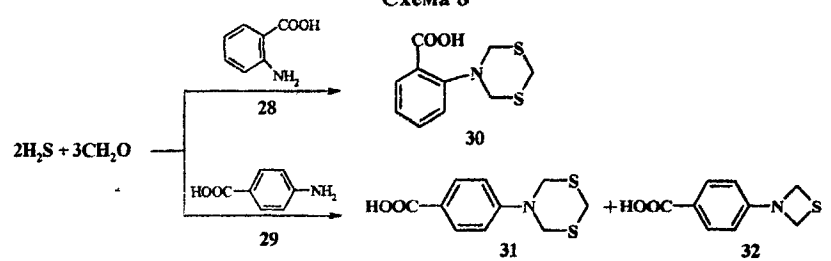


23 **24** **25** **26** **27**

п-Фенилендиамин, в любых соотношениях исходных реагентов и температурных режимах не вступает в реакцию тиометилирования, вероятно, вследствие высокой основности (K_b 110· 10^{-10} и 0.035· 10^{-10}). Тогда как *о*- и *м*-фенилендиамин, основности аминогрупп которых равны 3.3· 10^{-10} и 7.6· 10^{-10} соответственно, активно вступают в конденсацию с CH_2O и H_2S.

На примере аминобензойных (**28, 29**) и 4-, 5-аминосалициловых кислот (**33, 34**), нами изучено влияние COOH-группы на активность амино-группы в реакции тиометилирования. Оказалось, что с уменьшением основности ароматических аминокислот увеличивается реакционная способность в синтезе пергидро-1,3,5-дитиазинов. Конденсацией *о*- (K_b 0.013· 10^{-10}) и *п*-аминобензойной кислоты (K_b 0.026· 10^{-10}) с CH_2O и H_2S, взятых в соотношении 1:3:2, синтезированы дитиазиновые (**30, 31**) и тиазетидиновый (**32**) гетероциклы с выходами 61, 51 и 34% соответственно (схема 8).

Схема 8

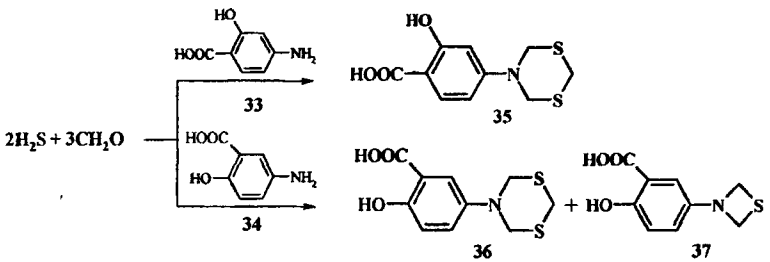


В аналогичных условиях 4-аминосалициловая кислота образует 4-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)-2-гидроксибензойную кислоту **35** с выходом 89%, тогда как изомерная ей 5-аминосалициловая кислота образует 5-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-

ил)-2-гидроксибензойную кислоту **36** и 5-(пергидро-1,3-тиазетидин-3-ил)-2-гидроксибензойную кислоту **37** с выходами 32 и 22% соответственно (схема 9).

В отличие от *м*-аминофенола, ОН-группа в соединение **33** не вовлекается в конденсацию с CH_2O и H_2S вследствие образования внутримолекулярной водородной связи с СООН-группой (*орто*-эффект).

Схема 9



Строение дитиазинов **30, 31, 35, 36** и тиазетидинов **32, 37** доказано спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C.

Как видно, направление тиометилирования изомерных функциональнозамещенных ароматических аминов с помощью H_2S и CH_2O в значительной степени зависит от основности аминогруппы и кислотности функциональных групп (ОН, СООН), входящих в молекулу, и их взаимного влияния.

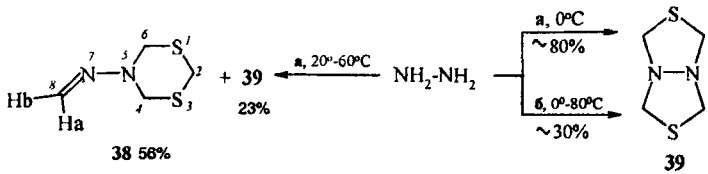
3. Циклотиометилирование гидразина формальдегидом и сероводородом в присутствии кислот и оснований

Недавно циклоконденсацией гидразина с H_2S и CH_2O были получены аннелированные би- (**39**), три- (**40**) и тетрациклические (**41**) *N,S*-содержащие гетероциклы.

В продолжение исследования мультикомпонентной конденсации соединений, содержащих подвижные атомы водорода, с H_2S и CH_2O, а также учитывая перспективность указанного метода для конструирования гетероциклов различной структуры, мы специально изучили влияние условий реакции (*p*H среды, температуры, концентрации реагентов) на направление и выходы целевых гетероциклов с целью разработки эффективных методов регулирования структурной избирательности циклотиометилирования гидразина с помощью H_2S и CH_2O.

Установлено, что при проведении циклоконденсации гидразина последовательным смешением с 4 молями *n*-BuONa, затем с реагентом H_2S-CH_2O в воде изменяется направление тиометилирования гидразина. В этих опытах, в отличие от ранее полученных результатов, образуется преимущественно *N*-метилен-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)-амин (**38**). Наиболее оптимальным условием для достижения высоких выходов (**38**) является соотношение реагентов NH_2NH_2 - CH_2O - H_2S - *n*-BuONa, равное 1:4.2:4 (*p*H 10.75-11.5) и температура реакции ~ 20°C. Последний образуется в смеси с [1,3,4]тиадиазоло[3.4-c][1,3,4]тиадиазолом (**39**) с выходами 56% и 23% соответственно (схема 10). Соединения **38** и **39** выделены в индивидуальном виде колоночной хроматографией.

Схема 10



а) BuONa-CH_2O-H_2S-NH_2NH_2, 4:4:2:1; б) NH_2NH_2*H_2SO_4-CH_2O-H_2S, 2:4:2.

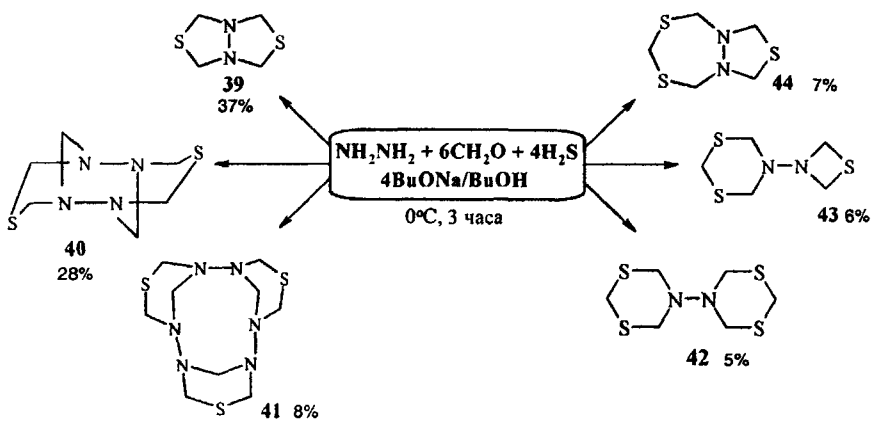
Мы обнаружили, что существенное влияние на направление реакции циклоконденсации гидразина с H_2S и CH_2O оказывает температура процесса. При понижении температуры реакции до 0–5° образуется исключительно [1,3,4]тиадиазоло[3.4-c][1,3,4]тиадиазол (**39**) с выходом ~ 80%.

Соединение **39** можно также получить с удовлетворительными выходами (10–22%) при взаимодействии гидразина сернокислого (или гидрохлорида) с CH_2O и H_2S (*p*H 0.75-0.8), взятых в соотношении NH_2NH_2*H_2SO_4-CH_2O-H_2S, равное 1:4:2.

На направление тиометилирования гидразина значительное влияние оказывает соотношение исходных реагентов. Так, с увеличением концентрации CH_2O и H_2S в реакции с гидразином в присутствии *n*–BuONa (CH_2O - *n*-BuONa - H_2S - NH_2NH_2, 6:6:4:1) наблюдается образование, наряду с ранее описанными аннелированными сера- и азотсодержащими гетероциклами **39-41**, бициклических гетероциклов - пергидро-(*N*-1,3,5-дитиазинил)-1,3,5-дитиазина (**42**), пергидро-(*N*-1,3-тиазетидинил)-1,3,5-дитиазина (**43**) и 3,5,9.-тритиа-1,7-диазабицикло[5.3.0]декана (**44**) с общим выходом ~ 18% (схема 11).

Структура соединений (**42-44**) установлена с помощью хромато-масс-спектрометрии.

Схема 11



Использование тиометилирующей системы CH_2O-Na_2S в соотношении 4:2 к гидразину способствует образованию 1,2,4-тритиолана и **39** с выходом ~ 25%, а селективность циклоконденсации в присутствии других оснований (NaOH, K_2CO_3, Et_3N, CH_3ONa, C_2H_5ONa) заметно снижается.

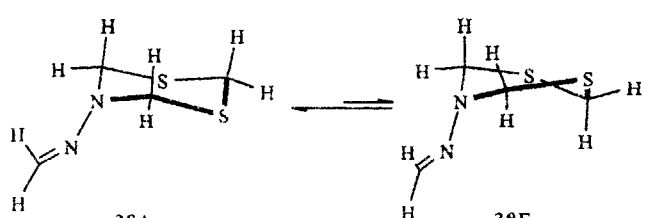
Масс-спектры соединений **38** и **39** с молекулярным ионом $[M]^+$ *m/z* 148, имеют похожий между собой характер фрагментации, но разную интенсивность данного пика. Для соединений **38** и **39** характерным является последовательный отрыв от $[M]^+$ тиометиленовых фрагментов CH_2S.

В спектре ЯМР ^1H **38** сигналы *N*-метилиденовых протонов, магнитно-анизохронны, находятся в олефиновой области спектра в виде двух дублетов с химическими сдвигами δ_H 6.12 м.д. и 6.80 м.д. с геминальной константой спин-спинового взаимодействия $^2J_{H(8a)\,H(8b)}$ = 10.2 Гц. Диастереотопность атомов водорода при С(8) углеродном атоме обусловлена наличием соседнего атома азота N(7), который является хиральным элементом на плоскости, в результате ограничения вращения вокруг N-N связи из-за сопряжения неподеленной электронной пары (НЭП) N(5) с *β*-расположенной π-связью.

Таким образом, атомы водорода H_{8a} и $H_{8б}$ становятся стереохимически различными. Слабопольный дублетный сигнал одного из рассматриваемых протонов относится к *транс*-расположенному протону $H_{5б}$, а сигнал H_{8a} испытывает сдвиг в сильное поле на 0.68 м.д. за счет 1,3-взаимодействия.

При комнатной температуре форма сигналов метиленовых протонов дитиазинового цикла соединения **38** также представляют собой синглеты ($W_{1/2} \approx 2$ Гц), что свидетельствует о быстрой в шкале времени ЯМР инверсии цикла.

Методом динамической ЯМР ^1H-спектроскопии мы оценили барьер инверсии шестичленного гетероцикла **38**. Расщепление синглетов геминальных протонов дитиазинового цикла в АВ-квартеты происходит при T_C = -85°C ($\Delta_{ae}(2)$ = 92 Гц, $^2J_2$ = 13.4 Гц, $\Delta_{ae}(4,6)$ = 32 Гц, $^2J_{4,6}$ = 13.6 Гц). Величина ΔG_C составляет 10.3 ккал/моль. В *N*-метилен-(пергидро-1,3,5-дитиазинил-5)амине (**38**) понижение барьера циклической инверсии по сравнению с *N*-метильным аналогом объясняется наличием сопряжения неподеленной электронной пары N(5) с π-системой заместителя –N=CH_2. Методом низкотемпературного ЯМР ^1H для 1,3,5-дитиазина **38А** установлена конформация кресла с аксиальным *N*-заместителем.



38А **38Б**

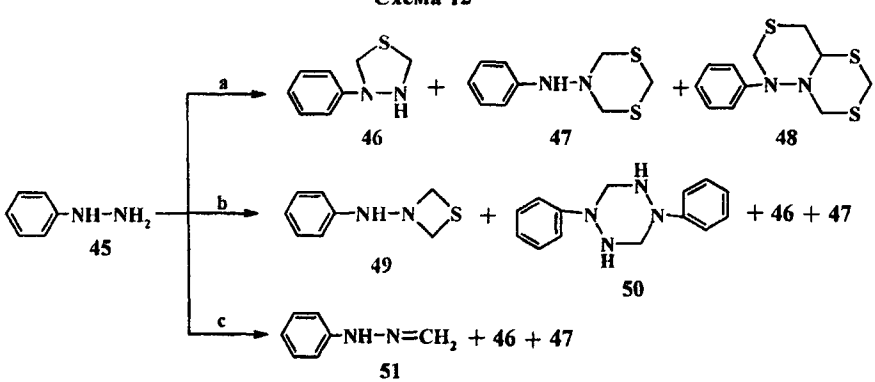
4. Циклотиометилирование арилгидразинов с помощью H_2S и CH_2O

В продолжение исследования циклотиометилирования гидразинов с помощью CH_2O и H_2S, разработки эффективных методов синтеза арилзамещенных тиадиазолов, представляющих практический интерес, мы изучили циклотиометилирование фенил-, 1,2-дифенил-, бензил- и тозилгидразинов с H_2S и CH_2O в нейтральной, кислой и щелочной средах.

Изучено циклотиометилирование солянокислого фенилгидразина **45** с CH_2O и H_2S в соотношении 1:3:2 (способ **a**, *p*H 0.45-0.5). Установлено, что при 0°С селективно образуется 3-фенил-1,3,4-тиадиазолидин (**46**) ~35%, а с повышением температуры реакции (20-70°С) наряду с **46** образуются *N*-фенил-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)амин (**47**) ~35% и 6-фенилтетрагидро[1,3,4]тиадиазино[5.4-d][1.3.5]дитиазин (**48**) (схема 12). При 70°С количество минорного продукта **48**, образующегося в этих условиях из соединения **47**, не превышает 8%.

В щелочной (способ **b**, *p*H 11.50-11.70) и "нейтральной" средах (способ **c**, без кислотно-щелочных добавок, *p*H 3.15-3.20) образуются соединения **46** и **47**. В щелочной среде при 70°С основными продуктами являются *N*-фенил-(пергидро-1,3-тиазетидин-3)амин (**49**) и *1,4-дифенилгексагидро-1,2,4,5-тетразин* (**50**), выходы которых составляют 22 и 50% соответственно. При взаимодействии фенилгидразина с CH_2O и H_2S в "нейтральной" среде при 0-20°С преимущественно образуется фенилгидразон формаля (**51**) с выходом до 76%.

Схема 12



Реагенты и условия реакции: a) 45· HCl-CH_2O-H_2S, 1:3:2, 0-70°С, (*p*H 0 45-0.5);
b) 45-BuONa-CH_2O-H_2S, 1·3·3·2, 0-70°С (*p*H 11.50-11.70);
c) 45-CH_2O-H_2S, 1.3·2, 0-70°С (*p*H 3 15-3.20).

Вероятно, полученные результаты можно объяснить изменением электронной плотности в молекуле фенилгидразина **45** в зависимости от *p*H реакционной среды. В кислой и щелочной средах, имеющееся *p*, π – сопряжение в молекуле $PhNHNH_2$, приводит к снижению степени резонансной делокализации НЭП на атомах N $PhNHNH_2$, что приводит к образованию гетероциклов **46-50**. Тогда как в "ней-

гральной" среде, по-видимому, из-за сохранения *p*, π – сопряжения НЭП атома N с ароматическим кольцом, реакция завершается на стадии синтеза фенилгидразона **51**

Полученные гетероциклы **46-50** выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии.

В спектрах ЯМР ^{13}C для изомерных между собой соединений **46** и **49** наблюдается различное количество сигналов. Так, в спектре ЯМР ^{13}C **46** за счет наличия магнитно неэквивалентных метиленовых углеродов наблюдаются два резонансных сигнала при δ_C 53.82 м.д. и 55.19 м.д, что свидетельствует о наличие тиадиазолового цикла. В то время как спектр соединения **49** состоит из единственного в этой области сигнала при δ_C 57.33 м.д, что указывает на образование *N*-фенил-(пергидро-1,3-тиазетидин-3)амина (**49**).

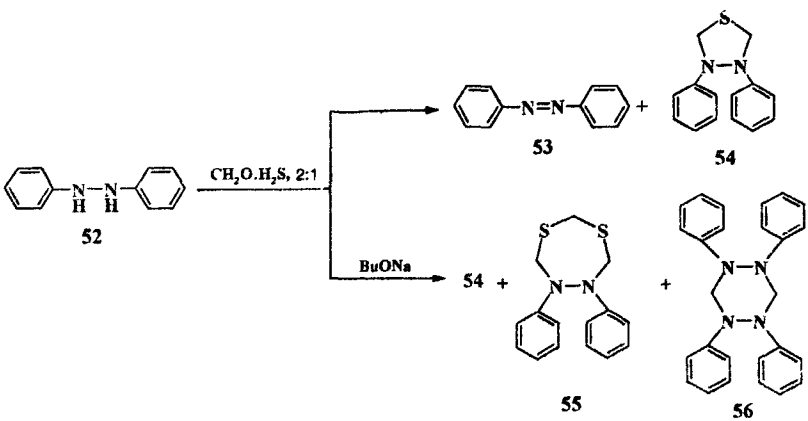
В спектре ЯМР ^1H **46** и **49** из-за высокой конформационной подвижности рассматриваемых гетероциклов сигналы представляют собой усредненное значение параметров ЯМР. Резонанс магнитно-эквивалентных метиленовых протонов в **49** проявляется в виде синглета δ_H 4.63 м.д., а сдвиги протонов при C_2 и C_5 соединения **46** различаются на 0.82 м.д.

В масс-спектре продуктов **46, 49** наблюдаются одинаковые молекулярные ионы $[M]^+$ с *m/z* 166 и характерные осколочные фрагменты, образующиеся с отрывом от $[M]^+$ групп CH_2S с *m/z* 120, CH_2SCH_2 с *m/z* 105, однако интенсивности сигналов различаются.

Образование дитиазина **47** в спектрах ЯМР ^1H доказывается двумя характеристичными синглетами при δ_H 4.79 и 5.20 м.д. с соотношением интегральных интенсивностей 1:2. Слабопольная область *N*-фенил-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)амина отвечает ароматическим протонам в области δ_H 7.37-8.13 м.д.

Циклотиометилирование дифенилгидразина **52** методу (**c**) (*p*H 3.15-3.20) в качестве основного продукта приводит к (*Z*)-азабензолу (**53**) с выходом ~ 77%, а содержание целевого 3,4-дифенил-1,3,4-гиадиазолидина (**54**) не превышало 13% (схема 13).

Схема 13



При проведении циклотиометилирования **52** в присутствии *n*-BuONa (*p*H 11.50-11.70) при 20°C удается увеличить выход **54** до 39%. Одновременно образуются 3,4-дифенилтетрагидро-1,6,3,4-дитиадиазепин **55** и 1,2,4,5-тетрафенилгексагидро-1,2,4,5-тетразин **56**, содержание которых составляет 22 и 6% соответственно. В кислой среде дифенилгидразин **52** подвергается бензидиновой перегруппировке

Впервые синтезированный нами дифенилзамещенный тиадиазолидин **54**, в отличие от ранее полученного 3,4-диизопропил-1,3,4-тиадиазолидина, оказался стабильным, что позволило оценить величину $\Delta G^{\#}$ методом динамической ЯМР ^{1}H - спектроскопии.

При температуре коалесценции (-20°C) в спектре ЯМР ^{1}H соединения **54** наблюдается расщепление синглета (δ_H 4.65 м.д.) метиленовых протонов цикла в АВ-квартет $\Delta\delta_{AB}$=55.8 Гц (^2J 10.0 Гц) (рис. 6), свидетельствующее о замедлении инверсионных процессов в шкале времени ЯМР.

Величина экспериментально найденного для 3,4-дифенил-1,3,4-тиадиазолидина (**54**) инверсионного барьера атомов азота составляет ~ 12.3 ккал/моль (T_c=-20°C), что свидетельствует о недостаточной конфигурационной устойчивости атомов азота для разделения **54** на диастереомеры при обычных условиях

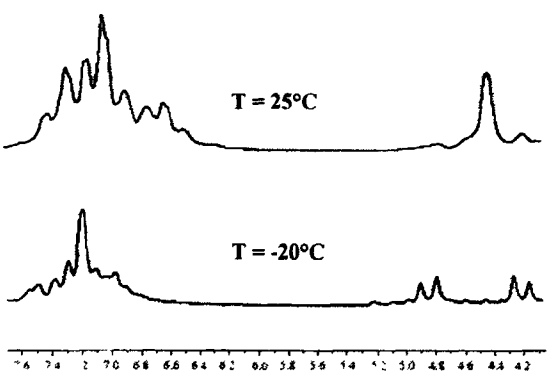


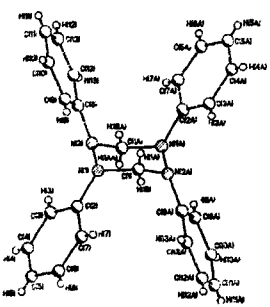
Рис. 6. Спектр ЯМР ^{1}H соединения **54** при 25 и -20°C.

Об образовании 3,4-дифенилтетрагидро-1,6,3,4-дитиадиазепина **55** свидетельствует наличие в спектре ЯМР ^{13}C сигналов при 36.31 м.д. и 55.1 м.д., принадлежащие углеродным атомам между двумя атомами серы и магнитноэквивалентным атомам углерода между атомами серы и азота. В спектре ЯМР ^{1}H **55** наблюдается синглет метиленовых протонов между атомами серы при 4.00 м.д., АВ-система

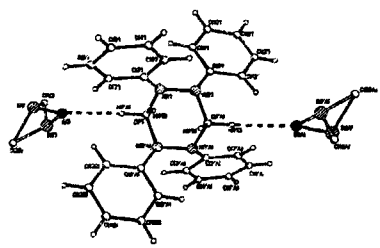
протонов NCH_2S фрагментов с δ_H 4.91 и 5.03 м.д. (^2J=14.8 Гц) и мультиплет фенильных протонов в области 6.93-7.40 м.д., соотношение интенсивностей сигналов равно 2:2:2:10.

Перекристаллизацией смеси гетероциклов **53-56** из ДМСО выделен 1,2,4,5-тетрафенилгексагидро-1,2,4,5-тетразин **56**. Согласно данным РСА тетразиновый цикл имеет форму кресла. Все фенильные заместители расположены в аксиальной позиции по отношению к средней плоскости цикла причем бензольные кольца у соседних атомов азота расположены *транс*.

Структура содержит две центросимметричные независимые молекулы **56a** и **56b** (рис. 7), имеющие одинаковое строение, молекула **56b** участвует в образовании слабых межмолекулярных водородных связей с молекулами растворителя (ДМСО). Атом серы в молекуле ДМСО разупорядочен по двум позициям (S(1) и S(1')) с заселенностью 0.7 и 0.3 соответственно



56a



56b

Рис. 7. Строение 1,2,4,5-тетрафенилгексагидро-1,2,4,5-тетразина **56a** и **56b.**

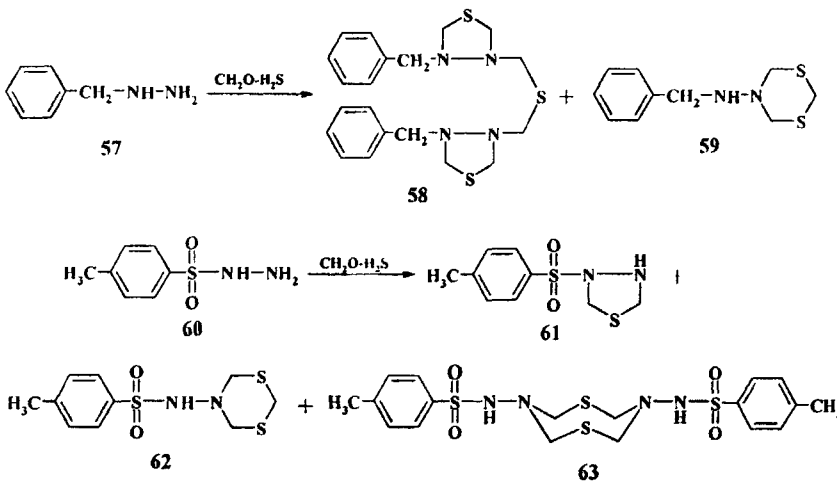
Для расширения границ применимости циклотиометилирования помимо фенилгидразинов в реакцию с CH_2O и H_2S были вовлечены бензилгидразин (**57**) и тозилгидразин (**60**). В результате, при соотношение исходных реагентов 1:3:2, ~ 20°C были получены производные 1,3,4-тиадиазолидинового и 1,3,5-дитиазинового ряда (схема 14).

Установлено, что бензилгидразин (**57**) вступает в реакцию с CH_2O и H_2S с образованием бис[(6-бензил-4,2,6-тиадиазолидин-2-ил)метил]сульфида (**58**) и *N*-бензил-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)амина (**59**) с выходами 60 и 19% соответственно, а тозилгидразин (**60**) дает 3-[(*p*-толил)сульфонил]1,3,4-тиадиазолидин (**61**), *N*-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)-*p*-толилсульфонамид (**62**) и 3,7-бис(*p*-толилсульфониламино)-1,5-дитиа-3,7 диазациклооктан (**63**) с выходами 21, 38 и 41% соответственно.

Гетероциклы **58, 59, 61-63** выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии.

Строение синтезированных гетероциклов **58, 59, 61-63** подтверждено спектральными методами (ЯМР ^1H и ^{13}C, ИК- и масс-спектрометрией положительных ионов), а также РСА для соединений **58** и **63**.

Схема 14



В кристалле молекула **58** представляет собой "центросимметричный димер", точкой симметрии которой является атом серы, а кристаллографически "независимыми частями" являются бензильный заместитель при атоме азота, тиадиазолидиновый цикл, мостиковая CH_2-группа, связанная с атомом серы (рис. 8).

В масс-спектре соединения **59** присутствует малоинтенсивный пик молекулярного иона с *m/z* 226, пик наибольшей интенсивности с *m/z* 91 соответствует фрагменту [$CHSCH_2S$].

В спектрах ЯМР ^{13}C дитиазинов **59** и **62** кроме характерных сигналов дитиазинового цикла в области δ_C 31.74, 58.17 м.д. и 31.87, 60.10 м.д. наблюдаются также сигналы, относящиеся к углеродам ароматического кольца (127-138 м.д.).

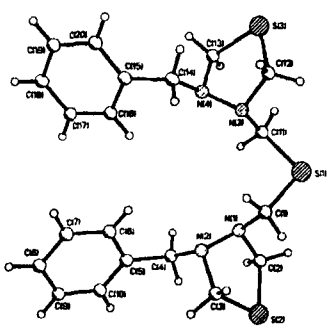


Рис. 8. Общий вид молекулярной структуры соединения **58** в кристалле.

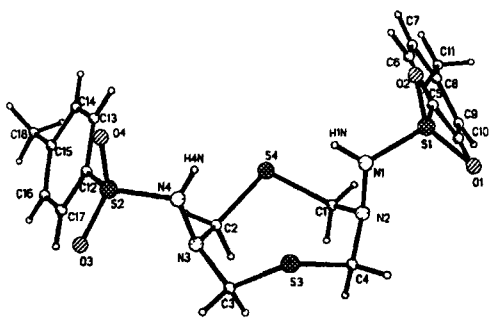


Рис. 9. Общий вид молекулярной структуры соединения **63** в кристалле.

В спектре ЯМР ^{1}H метиленовые группы восьмичленного гетероцикла **63** эквивалентны, и вид их сигналов представляет собой АВ-систему: дублеты при 4.04 м.д. ($^3J_{AB}$=14.5 Гц) и при 4.16 м.д. ($^3J_{AB}$=14.5 Гц).

По данным РСА в кристаллической структуре молекулы **63** восьмичленный гетероцикл 1,5-дитиа-3,7-диазациклооктан имеет конформацию "кресло-кресло" (корона с гетероатомами на вершинах) (рис. 9). В молекуле ароматические заместители находятся в аксиальном положении при атоме азота в конфигурации "цис".

На основании проведенных исследований по циклотиометилированию фенил-, 1,2-дифенилгидразинов, имеющих *p*, *π*-сопряжение установлено, что гетероциклизация с CH_2O и H_2S эффективнее протекает в щелочной среде, а для фенилгидразина также в кислой среде, тогда как бензил- и тозилгидразины активно вступают в реакцию с CH_2O и H_2S без кислотно-щелочных добавок. Для всех изученных гидразинов характерно образование 1,3,4-тиадиазолидинов, а для монозамещенных гидразинов – 1,3,5-дитиазинов. В случае фенилгидразина наблюдается образование также 1,3-тиазетидина и 1,2,4,5-тетразина, а в опытах с тозилгидразином - 1,3-дитиа-5,7-диазациклооктана.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны эффективные методы синтеза *N*-замещенных пергидро-1,3,5-дитиазинов, 1,3,4-тиадиазолидинов и *N,S*-содержащих макроциклов мультикомпонентной конденсацией функциональнозамещенных алифатических и ароматических аминов, в том числе гидразинов с H_2S и CH_2O.
2. Циклотиометилированием аминоспиртов и гидроксиламина с помощью H_2S и CH_2O, взятых в соотношении 1:2:3 впервые получены *N*-окси(алкил)-пергидро-1,3,5-дитиазины с высокими выходами. Показано, что с увеличением концентрации реагентов H_2S и CH_2O (3:4) по отношению к исходному аминоспирту, происходит последующее оксиметилирование по свободной гидроксильной группе образовавшихся *N*-окси(алкил)-пергидро-1,3,5-дитиазинов с получением пергидро-1,3,5-дитиазинил-5-алкоксиметанолов.
3. Мультикомпонентной гетероциклизацией (R)-(-)-2-аминобутанола с H_2S и CH_2O (1:2:3) разработаны препаративные методы синтеза энантиомерно чистых (R)-2-этил-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)этанола и (R)-[2-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)бутокси]метанола с выходами 73 и 52% соответственно.
4. Впервые циклотиометилированием *о-*, *п*-аминофенолов, *о-*, *п*-аминобензойных кислот, а также 4-, 5-аминосалициловых кислот с H_2S и CH_2O синтезированы *N*-арилпергидро-1,3,5-дитиазины с высокими выходами, а из *м*-аминофенола и *м*-фенилендиамина получены соответствующие *N*- и *S*-содержащие макроциклы, что открывает перспективный путь однореакторного синтеза практически важных макрогетероциклов.
5. Разработан оригинальный метод синтеза *N*-метилен-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)амина взаимодействием гидразина с H_2S и CH_2O в щелочной среде (*n*-BuONa, 1.2.4:4).
6. Впервые синтезированы 3-фенил-1,3,4-тиадиазолидин и *N*-фенил-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)амин мультикомпонентной конденсацией фенилгидразина с H_2S и CH_2O, взятых в соотношении 1:2:3 в кислой среде (HCl-H_2O). В щелочной

среде (BuONa) направление циклотиометилирования фенилгидразина изменяется и основным продуктом реакции является *N*-фенил-(пергидро-1,3-тиазетидин-3-ил)-амин.

7 Циклотиометилированием 1,2-дифенилгидразина с помощью H_2S и CH_2O в щелочной среде (BuONa-BuOH) впервые синтезированы 3,4-дифенил-1,3,4-тиадиазолидин и 3,4-дифенилгетрагидро-1,6,3,4-дитиадиазепин с выходами 39 и 22% соответственно.

8. Разработаны методы синтеза новых *N*- и *S*-содержащих гетероциклов уникальной структуры - бис[(6-бензил-4,2,6-тиадиазолидин-2-ил)метил]сульфида и 3,7-бис(*p*-толилсульфониламино)-1,5-дитиа-3,7-диазациклооктана с выходами 60% и 41% соответственно циклотиометилированием бензилгидразина и тозилгидразина с помощью H_2S и CH_2O, взятых в соотношении 1:2:3 при температуре 20°С

Материалы диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Хафизова С.Р., Ахметова В.Р., Коржова Л.Ф., Тюмкина Т.В., Надыргулова Г.Р., Кунакова Р.В., Круглов Э.А., Джемилев У.М. Многокомпонентная конденсация алифатических аминов с формальдегидом и сероводородом. // *Изв. АН.* Сер.хим.- 2005.- №2.- с. 423-427.
2. Хафизова С.Р.. Ахметова В.Р., Надыргулова Г.Р., Русаков И.В., Кунакова Р.В., Джемилев У.М. Циклотиометилирование аминокислот и их производных с помощью формальдегида и сероводорода // *Нефтехимия.*- 2005.- Т.45.- №5.- с. 345-349.
3. В. Р. Ахметова, Г Р. Надыргулова. С. Р. Хафизова. Р. Р. Хайруллина. Е. А. Парамонов. Р. В. Кунакова, У. М Джемилев. Циклоконденсация гидразина, формальдегида и сероводорода в присутствии кислот и оснований. // *Журн Орган Химии* - 2006 - Т. 42.- Вып.1.- с. 151-153.
4. В.Р Ахметова. Г Р Надыргулова.С.Р., Хафизова, Т.В. Тюмкина, А.А Яковенко, М.Ю. Антипин, Л.М. Халилов. Р.В. Кунакова, У. М Джемилев. Взаимодействие *о-*, *м* , *п*-аминофенолов с формальдегидом и сероводородом. // *Изв АН.* Сер.хим.- 2006.- №3.
5. Ахметова В.Р., Надыргулова Г.Р., Хафизова С.Р., Тюмкина Т.В., Кунакова Р.В., Джемилев У.М. Способ получения *N*-метилен-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)амина. // Заявка 2005114640 (положительное решение от 03.06.05).
6. Ахметова В.Р., Надыргулова Г.Р., Хафизова С.Р., Тюмкина Т.В., Кунакова Р.В., Джемилев У.М. Способ получения 5-[*орто*-(*пара*)-гидроксифенил]пергидро-1,3,5-дитиазинов. // Заявка 2005114653 (положительное решение от 03.06.05).
7. Ахметова В.Р., Надыргулова Г.Р., Хафизова С.Р., Тюмкина Т.В., Кунакова Р.В., Джемилев У.М. Способ получения *N*-фенил-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)амина. // Заявка 2005122393 (положительное решение от 19.08.05).
8. Ахметова В.Р., Надыргулова Г.Р., Хафизова С.Р., Тюмкина Т.В., Кунакова Р.В., Джемилев У.М. Способ совместного получения 3,4-дифенил-1,3,4-тиадиазолидина и 3,4-дифенил-1,3,5,6-дитиадиазепина. // Заявка 2005122559 (положительное решение от 24.08.05).
9. Ахметова В.Р., Надыргулова Г.Р.. Хафизова С.Р , Тюмкина Т.В., Кунакова Р В.. Джемилев У.М. Способ получения 3-фенил-1,3,4-тиадиазолидина. // Заявка 2005122392 (положительное решение от 11.10.05)

10 Ахметова В.Р , Надыргулова Г.Р., Хафизова С.Р., Тюмкина Т.В., Кунакова Р.В , Джемилев У М Способ получения бис[(6-бензил-4,2,6-тиадиазобидин-2-ил)метил]сульфида // Заявка 2006102832 (положительное решение от 15 02 06)

11.Ахметова В Р., Надыргулова Г Р , Хафизова С.Р., Тюмкина Т.В., Шарипова А.З., Кунакова Р.В., Джемилев У М. Способ получения 5-оксипергидро-1,3,5-дитиазина, (R)-2-этил-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)этанола и 4-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)-1-бутанола. // Заявка 2006103161 (положительное решение от 07.04 06).

12 Ахметова В Р., Хафизова С.Р., Надыргулова Г Р., Кунакова Р В., Джемилев У М. Тиометилирование соединений с подвижными атомами водорода как метод утилизации сероводорода // *Научно-практическая конференция "Нефтепереработка и нефтехимия - 2003"*.- Уфа, 2003.- с. 165.

13. Хафизова С.Р., Надыргулова Г.Р. *S, O*– содержащие гетероциклы – инсектициды и фунгициды нового поколения для технологии кожи и меха // *Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых*.- Уфа, 2003 - с 192-193.

14. Тюмкина Т.В., Хафизова С.Р., Надыргулова Г.Р., Халилов Л М., Ахметова В.Р. Структура и конформационные особенности 3,7-дитиа-1,5-диазабицикло[3.3 0]октана. // *XX Украинская конференция по органической химии посвященная Павловскому В И* - Одесса, 2004 - с. 579

15. Надыргулова Г Р , Иванова А В., Хафизова С Р.. Ахметова В Р , Мамаев И Р Направленный синтез *N,S*-гетероциклов циклотиометилированием аминов и гидразинов // *Международная научно-техническая конференция "Инновации и перспективы сервиса"* - Уфа, 2004 - с. 218-221

16 Ахметова В Р . Надыргулова Г Р , Хайруллина Р Р , Хафизова С Р., Кунакова Р.В , Джемилев У М. Синтез и свойства *N, S*-содержащих гетероциклов уникальной структуры // *4-ая международная конференция молодых ученых по органической химии "Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования"*.- Санкт-Петербург, 2005.- с. 100-101.

17. Ахметова В Р., Хайруллина Р.Р., Надыргулова Г.Р., Хафизова С.Р , Кунакова Р В., Джемилев У.М. Мультикомпонентная Гетероциклизация карбамида и семикарбазида реагентом CH_2O-H_2S // *4-ая международная конференция молодых ученых по органической химии "Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования"*.-Санкт-Петербург, 2005.- с 102-103

18. Ахметова В.Р., Надыргулова Г Р Каримова Г.И., Хафизова С Р , Кунакова Р В "One pot" методы синтеза азот- и серасодержащих гетероциклов // *VIII молодежная научная школа – конференция по органической химии*.- Казань, 2005 - с. 348

19. Ниатшина З.Т., Гильмутдинова Э И., Надыргулова Г.Р., Ахметова В.Р , Кунакова Р.В. Циклотиометилирование функциональнозамещенных аминов // *Республиканская научно-практическая конференция "Успехи интеграции академической и вузовской науки по химическим специальностям"*.- Уфа, 2006.- с. 121-122

Соискатель: Надыргулова

Лицензия на издательскую деятельность № Б848184 от 21 04.99 г.
Подписано в печать 07 03 2006 г.
Формат 60x84 1/16. Усл печ л 1,39 Бумага офсетная
Гарнитура Times Тираж 150 экз Заказ № 06-20
Печать методом ризографии.

Типография ГУП НИИБЖД РБ
450005, Уфа, ул 8 Марта, 12/1.

2006A
7266

P-7266