

На правах рукописи

В. Колодина

Колодина Александра Александровна

**ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ *ОРТО*-ЗАМЕЩЕННЫХ
N-АРИЛХИНОНИМИНОВ. СИНТЕЗ.
ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук



003447779

Ростов-на-Дону – 2008

Работа выполнена на кафедре химии природных и высокомолекулярных соединений
Южного федерального университета

Научный руководитель:

доктор химических наук,
профессор,

Олехнович Лев Петрович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
Бутин Александр
Валерианович

кандидат химических наук,
Бичеров Александр
Викторович

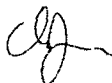
Ведущая организация: Ставропольский государственный университет

Защита состоится «17» октября 2008 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212 208 14 при Южном федеральном университете по адресу 344090 г Ростов-на-Дону, пр Стачки, 194/2, НИИ ФОХ ЮФУ, конференц-зал

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Южного федерального университета по адресу 344006 г Ростов-на-Дону, ул Пушкинская, 148

Автореферат разослан «15» сентября 2008 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук, профессор



Морковник А С

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы Широкий спектр биологической активности производных 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов и 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, обеспеченный объединением фармакофорных 1,2,4-триазольного и 1,3,4-тиадиазольного или 1,3,4-тиадиазинового циклов в одной молекуле, стимулирует большой интерес к химии соединений данного класса. Исследования синтетических возможностей 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазолов неразрывно связаны с изучением биологической активности получаемых соединений. Сообщается об анти-ВИЧ-1 активности некоторых 3,6-дизамещенных 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов при концентрациях, не превышающих их порог токсичности.

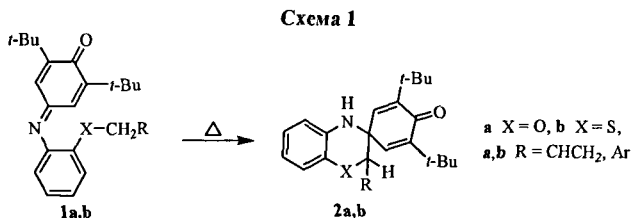
Известные методы синтеза 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов основаны преимущественно на образовании связей углерод–азот и углерод–сера на заключительной стадии гетероциклизации при взаимодействии исходных 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазолов с бифункциональными реагентами.

В отличие от производных аминотриазолов, полициклические системы, содержащие *N*-амино-2-меркаптоимидазольный фрагмент, изучены не так широко. Известно, что производные *N*-амино-2-меркаптоимидазола проявляют широкий спектр антивирусной активности, в частности являются ингибиторами репликации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

Имеющиеся в литературе малочисленные данные о методах синтеза имидзотиадиазинов сводятся либо к аннелированию имидзольного кольца к тиадиазину, либо к реакции *N*-амино-2-меркаптоимидазола с α -галогенкетонами. В обоих случаях образование бигетероцикла осуществляется за счет формирования связей углерод-гетероатом (азот, сера).

Поэтому представляет интерес разработка новых методов аннелирования тиадиазациклов и получения конденсированных полигетероциклических систем, включающих 1,2,4-триазольный и имидзольный фрагменты.

Ранее на кафедре ХП и ВМС химического факультета Южного федерального университета была обнаружена и исследована новая реакция термолндуцированной внутримолекулярной циклизации *O*- и *S*-метиленипроизводных *орто*-индофенолов **1a** и *орто*-индотифенолов **1b**, позволяющая аннелировать частично гидрированный азиновый цикл путем образования связи C–C на заключительной стадии гетероциклизации (схема 1). На её основе разработан препаративный метод синтеза спирановых бензоксазинов **2a** и бензотиазинов **2b**.



Учитывая сказанное, нас заинтересовал вопрос, исследованию которого и посвящена данная диссертация – возможно ли осуществление подобного превращения при замене *N*-арилхинониминов *N*-гетарилиминами?

Работа выполнена в соответствии с планом НИР кафедры ХП и ВМС химического факультета ЮФУ, а также по гранту «Развитие методов синтеза неклассических таутомерных систем. Изучение строения и внутримолекулярных перегруппировок» (грант РФФИ № 05-03-32534).

Цель работы Целью данной работы является разработка нового общего метода аннелирования тетрагидротиадазинового цикла к пятичленным азотистым гетероциклом путем внутримолекулярной циклизации *S*-метиленипроизводных *N*-триазолил- и *N*-имидазолиллиминов как гетероциклических аналогов *N*-арилхинониминов, а также изучение возможности дальнейшей трансформации полученного тиадазинового цикла

Научная новизна и практическая значимость Разработан новый общий метод аннелирования тетрагидротиадазинового цикла, основанный на внутримолекулярной циклизации *S*-метиленактивных производных триазолил- и имидазолиллиминов Новый подход к формированию тиадазинового кольца заключается в образовании связи С-С на заключительной стадии гетероциклизации

Установлена диастереоселективность протекания данной внутримолекулярной циклизации

Синтезирован ряд неизвестных ранее 6,7-дигидро-5*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадазинов и 3,4-дигидро-2*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадазинов, в том числе и спироциклических с оксиндольным фрагментом

Выяснено, что внутримолекулярная циклизация *S*-метиленактивных триазолил- и имидазолилхинониминов протекает не по пути образования связи С-С, а по пути образования связи С-Н с формированием дигидротиадазольного кольца

Обнаружены два пути раскрытия тиадазинового цикла через разрыв связи N-N с образованием триазолиллипроизводных енаминов, через разрыв связи S-C с образованием производного тиотриазолиллимина

Установлено, что реакция раскрытия тиадазинового цикла по связи S-C может рассматриваться в качестве нового подхода к получению производных дезоксибензоинов

Апробация работы и публикации Основные результаты диссертации доложены на III Евразийской конференции "Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry" (Новосибирск, ЕАНМ-2004), Первой ежегодной научной конференции студентов и аспирантов базовых кафедр южного научного центра РАН (Ростов-на-Дону, 2005), Четвертой международной молодежной конференции по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования» (Санкт-Петербург, 2005), VIII Международном семинаре по магнитному резонансу (Ростов-на-Дону, 2006), XIV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2007» (Москва, 11-14 апреля, 2007) По материалам диссертации опубликовано 6 статей и 9 тезисов докладов

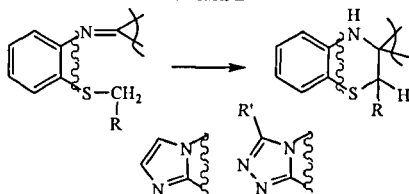
Структура и объем диссертации Диссертационная работа состоит из пяти глав, выводов, приложения и списка цитируемой литературы Литературный обзор состоит из двух глав «Методы синтеза триазолотиадазолов, триазолотиадазинов, имидазотиадазолов и имидазотиадазинов» (глава 1) и «Реакции 4-амино-1,2,4-триазолов и *N*-аминоимидазолов, идущие с разрывом связи N-NH₂» (глава 2) В третьей и четвертой главе обсуждены результаты собственных исследований Пятая глава – экспериментальная часть Общий объем диссертации 115 страниц Список цитируемой литературы включает 105 ссылок Работа содержит 23 таблицы, 28 схем и 22 рисунка

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Реакции внутримолекулярной циклизации алкилтиопроизводных *N*-триазолил- и *N*-имидазолиллиминов

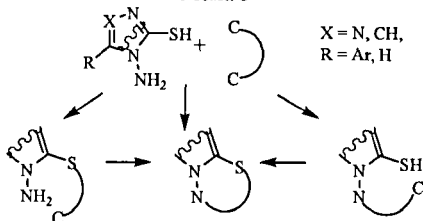
Мы предположили, что реакция внутримолекулярной циклизации с образованием производных бензотиазинов 2*b* может быть распространена на *S*-метиленипроизводные гетероциклических аналогов *N*-арилхинониминов, а также на *S*-метиленипроизводные других *N*-тетариллиминов В качестве гетероциклических аналогов исходного *орто*-аминотиофенола были выбраны 4-амино-3-меркапто-5-*R*-1,2,4-триазолы и 1-амино-2-меркаптоимидазол (схема 2)

Схема 2



Предлагаемый нами, по сути, новый подход к формированию конденсированного триазинового цикла основан на образовании связи С-С на заключительной стадии гетероциклизации, тогда как известные методы синтеза триазоло- и имидазотриазинов состоят, преимущественно, в образовании связей углерод-гетероатом (С-Н, С-С) при аннелировании триазинового кольца (схема 3)

Схема 3

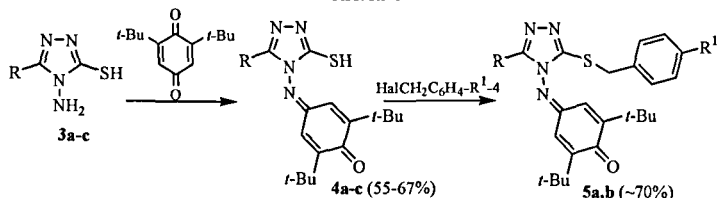


1 1 Внутримолекулярные превращения *S*-метиленактивных производных *N*-триазилиминиев

1.1.1 Синтез 5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]триазиолов

Конденсацией 4-амино-3-меркапто-5-*R*-1,2,4-триазолов **3** с 2,6-ди-*tert*-бутил-*para*-хиноном были получены триазилилхинонимины **4** – гетероциклические аналоги *орто*-индотифенолов (схема 4)

Схема 4



3a, 4a R = 4-Py, **3b, 4b** R = 3-Py, **3c, 4c** R = 2-Fu, **5a,b** R = 4-Py, **5a** R¹ = NO₂, **5b** R¹ = Br

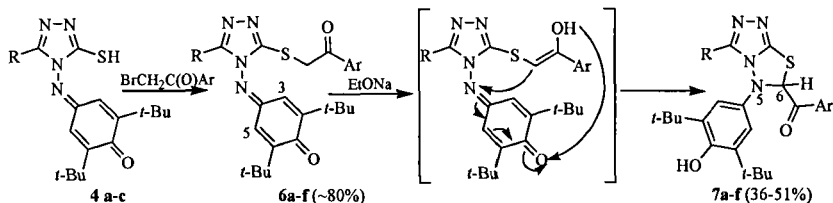
В данных соединениях, в отличие от *N*-арилхинонимиев, не происходит слияния сигналов двух *tert*-бутильных групп в восемнадцатипротонный синглет и хинонимиевых протонов в двухпротонный синглет в спектрах динамического ЯМР ¹H даже при нагревании до 160°C. Это говорит об отсутствии вырожденной *Z,E*-динамики вокруг связи С=N, что объясняется сопряжением с неподеленной электронной парой пиррольного азота триазольного цикла.

По-видимому, отсутствие процесса вырожденной *Z,E*-изомеризации у *N*-триазилилхинонимиев ведет к тому, что бензилтиопроизводные триазилилхинонимиев **5**

не претерпевают внутримолекулярную циклизацию в термических условиях, в отличие от предшественников **1b**. При действии сильных оснований соединения **5** также не претерпевают изменений.

При взаимодействии хинониминов **4** с фенацилгалогенидами были выделены только ациклические *S*-фенациловые производные **6** (выход ~ 80%), также не подверженные самопроизвольной внутримолекулярной циклизации. Циклизацию соединений **6** удалось осуществить действием этилата натрия в спирте с образованием 5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов **7** (36-51%). Образование тиадиазольного цикла при циклизации соединений **6**, вместо ожидаемого тиадиазинового, очевидно, обусловлено тем, что повышенная кислотность атомов водорода метиленовой группы способствует её лёгкой енолизации с последующей внутримолекулярной атакой донорного атома углерода по азоту и ароматизацией хиноиновой части молекулы (схема 5).

Схема 5



6a, 7a R = 4-Py, Ar = 4-BrC₆H₄, **6b, 7b** R = 4-Py, Ar = Ph **6c, 7c** R = 3-Py, Ar = 4-BrC₆H₄ **6d, 7d** R = 3-Py, Ar = Ph,
6e, 7e R = 3-Py, Ar = 3-O₂NC₆H₄, **6f, 7f** R = 2-Fu, Ar = 4-BrC₆H₄

На получение триазолотиадиазола **7** указывает исчезновение двухпротонного синглета метиленовой группы исходного хинонимина **6** в спектре ЯМР ¹H, появление сигналов СН и ОН протонов, а также изохронизация сигналов двух протонов фенольного фрагмента в двухпротонный синглет δ 6.9-7.5 мд и обеих *tert*-бутильных групп в восемнадцатипротонный синглет δ 1.3-1.4 мд (рис 1)

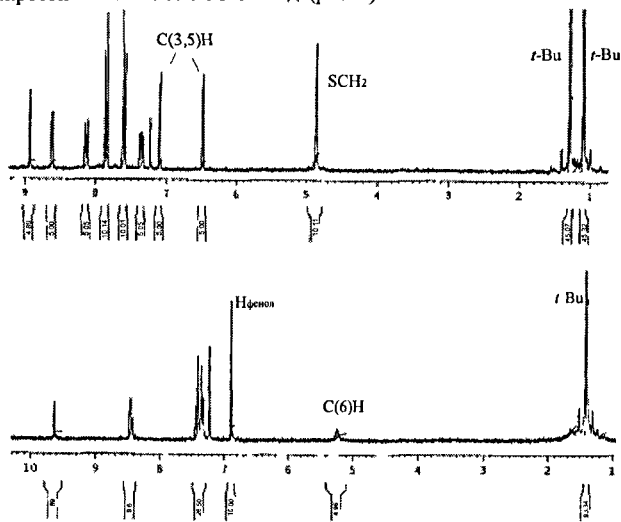
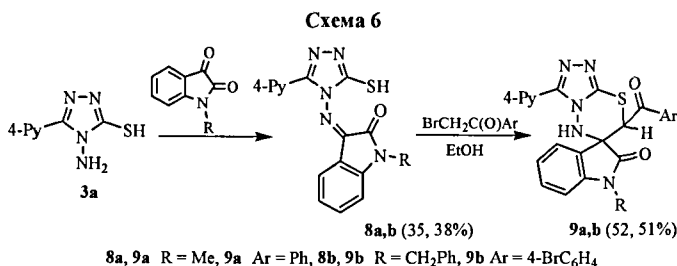


Рис. 1 Спектры ЯМР ¹H (CDCl₃) соединений **6c** – сверху и **7c** – внизу

1.1.2 Синтез спирановых 6,7-дигидро-5H-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазинов

Чтобы исключить зависимость получаемого при циклизации продукта от фактора ароматизации хиноновой части триазолиминов, а также для расширения круга спиро сопряженных гетероциклов и получения потенциально биологически активных триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин со спирановым оксиндольным фрагментом, мы заменили хиноновый фрагмент алкилизатиновым. Известно, что спираны с оксиндольным фрагментом проявляют антилейкемическую активность.

Конденсацией 4-амино-3-меркапто-5-(4-пиридил)-1,2,4-триазола с *N*-алкилизатинами были получены триазолимины 8. При алкилировании тиольной группы соединений 8 фенилгалогенидами образуются спирановые 6,7-дигидро-5H-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазины 9 (схема 6). Таким образом, данная реакция не останавливается на стадии ациклического *S*-фенилзамещенного триазолилизатинимина, который сразу перегруппировывается в триазолотиадиазин 9.



На спироциклическую структуру соединений 9 указывают два однопротонных синглета групп SCH при δ 6.0-6.2 и NH δ 7.8-8.0 мд при отсутствии двухпротонного сигнала *S*-метиленовой группы в спектрах ЯМР ¹H. В случае соединения 9b наблюдается АВ-квартет протонов диастереотопной метиленовой группы NCH₂Ph при δ 4.4-5.0 мд, указывающий на образование хиральной молекулы. Кроме того, в спектрах ЯМР ¹H наблюдается удвоение сигналов в соотношении 40/60 для соединения 9a и 50/50 для 9b, что, вероятно, обусловлено образованием смеси диастереомеров из-за наличия в молекулах двух асимметрических углеродных атомов.

Трудность интерпретации сигналов в спектрах ЯМР ¹H и отсутствие пика молекулярного иона в масс-спектре соединения 9b не позволяли однозначно установить структуру соединений 9. Окончательно структура соединения 9b была подтверждена данными PCA* (рис 2).

Триазольный и тиадиазинный цикл соединения 9b в части C(2)S(1)C(3)N(2)N(1) лежат в общей плоскости, только атом C(1) значительно выступает из усредненной плоскости триазолотиадиазинной системы (на 0.584 Å). Атомы водорода H(1A) и H(2A) тиадиазинного цикла находятся в *cis*-положении друг к другу и *trans*-к C(1)-C(5) связи изитинового фрагмента (торсионный угол H(2A)-C(2)-C(1)-C(5) равен 171.3(1), H(1A)-N(1)-C(1)-C(5) – 109.2(3)°, при этом связи H(2A)-C(2) и C(1)-C(5) занимают псевдоаксиальные положения, а C(2)-C(13) и C(1)-C(11) – псевдоэкваториальные.

Оба стереогенных атома C(1) и C(2) молекулы на рис 2 имеют *S*-абсолютную конфигурацию по системе Кана-Ингольда-Прелога. Моноклиная кристаллическая решётка представляет собой рацемическую смесь молекул с *S*, *S*- и *R*, *R*- конфигурациями обоих асимметрических углеродных атомов тиадиазинного цикла.

* Автор благодарит З.А. Старикову, К.А. Лысенко и Ю.В. Нелюбину за установление структур методом PCA (ИНЭОС РАН, г. Москва).

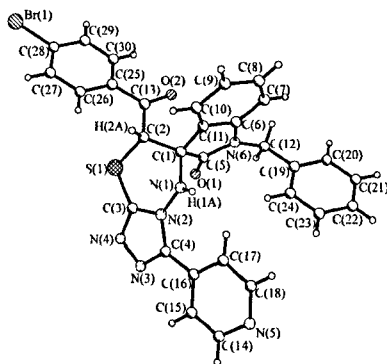
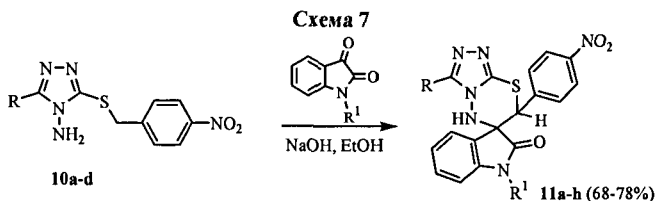


Рис 2 Молекулярная структура соединения 9b по данным РСА**

Бензилтипроизводные триазолилизатиниминов вступают в реакцию циклизации при активации метиленовой группы акцепторным заместителем в фенильном кольце в виде нитрогруппы и при наличии основания в реакционной среде. Конденсацией 3-(4-нитробензилтио)-5-R-1,2,4-триазол-4-аминов **10a-d** с алкилизатинами в условиях щелочного катализа были получены спиранные 6,7-дигидро-5H-триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазины **11** с выходом 68-78% (схема 7). 3-Бензил- и 3-(*para*-бромбензил)тио-1,2,4-триазол-4-амины в данных условиях не вступают в реакцию с изатинами.



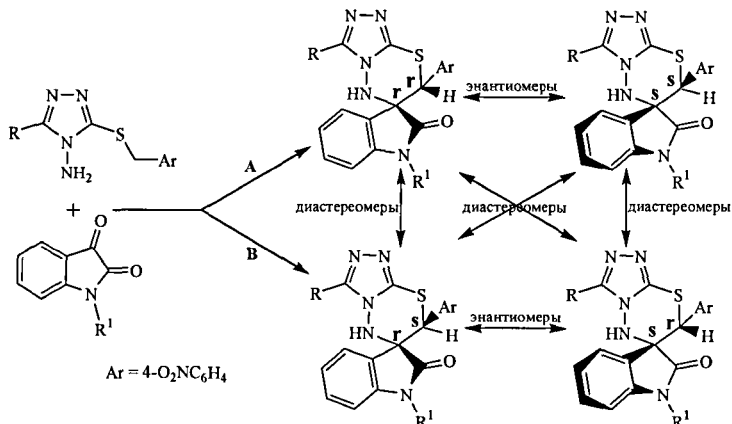
10a R = 4-Py, **10b** R = 3-Py, **10c** R = 2-Fu, **10d** R = Ph,
11a R=4-Py, R¹=CH₂Ph, **11b** R=3-Py, R¹=CH₂Ph, **11c** R=2-Fu, R¹=CH₂Ph, **11d** R=Ph, R¹=CH₂Ph,
11e R=4-Py, R¹=Me, **11f** R=3-Py, R¹=Me, **11g** R=2-Fu, R¹=Me, **11h** R=Ph, R¹=Me

Строение полученных триазолиадиазининов **11** подтверждается данными масс- и ЯМР ¹H спектроскопии. Так, вместо двухпротонного сигнала при δ 4.5 м д S-метиленовой группы исходных соединений **10a-d** наблюдаются два однопротонных пика групп NH и C(7)H соединений **11a-h** при δ 8.2 и 5.6 м д, соответственно. В случае соединений **11a-d** наблюдается АВ-квартет диастереотопной N-метиленовой группы при δ 4.8 м д, что также указывает на образование спирановой хиральной молекулы.

Следует обратить внимание на отсутствие удвоения сигналов в спектрах ЯМР ¹H соединений **11**. Четкая мультиплетность и интенсивность сигналов позволяют практически однозначно соотнести каждый из них с протонами соответствующей структуры **11**. Это указывает на то, что соединения **11**, содержащие два хиральных центра, являются не смесью четырех стереоизомеров (схема 8), а рацемической смесью одной из двух возможных пар энантиомеров (пути реакции А и В).

** При описании структур по данным РСА приводится кристаллографическая нумерация атомов

Схема 8



С помощью PCA соединения **11e** было установлено, что образуется пара *R,R*- и *S,S*-энантимеров. Асимметрические атомы C(1) и C(2) молекулы, представленной на рис. 3, имеют *R*-конфигурации согласно системе Кана-Ингольда-Прелого.

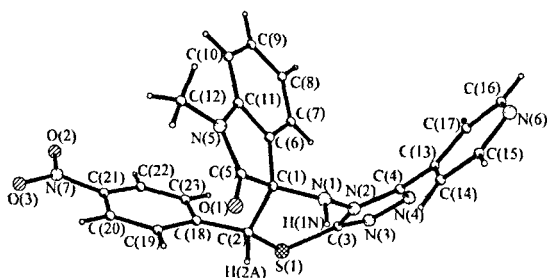


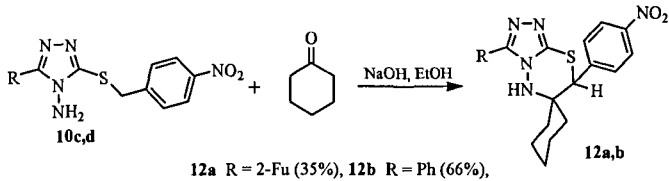
Рис. 3. Молекулярная структура соединения **11e** по данным PCA

Атомы C(1) и C(2) отклоняются на 1 194 и 0 562 Å от практически планарного расположения остальных атомов триазолотиадазиновой системы. Атомы водорода H(1N) и H(2A) занимают псевдоаксиальные позиции в *cis*-положении по отношению друг к другу и *trans*-к псевдоаксиальной связи C(1)-C(6) изитинового фрагмента (торсионные углы H(1N)-N(1)-C(1)-C(6) и H(2A)-C(2)-C(1)-C(6) равны 163 91° и 170 39°, соответственно). Следует отметить псевдоэкваториальную ориентацию *para*-нитрофенильного заместителя относительно тиадазинового цикла (торсионный угол C(6)-C(1)-C(2)-C(18) равен 53 3°).

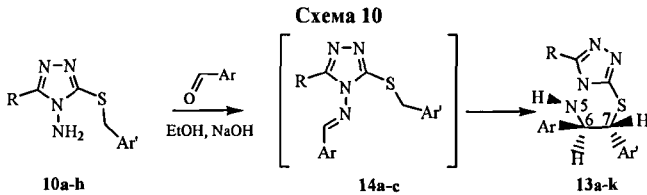
Орторомбическую кристаллическую решетку с пространственной группой симметрии $Pna2(1)$ образуют два хиральных антипода в соотношении 50/50, а также молекулы воды, заключенные между двойными слоями чередующихся энантиомеров.

Циклогексанон также образует с нитробензилпроизводными **10** спироциклические тиадазины **12** (схема 9). Структура полученных соединений подтверждена данными масс- и ЯМР ¹H спектроскопии.

Схема 9

**1.1.3 Синтез 6,7-дигидро-5H-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов**

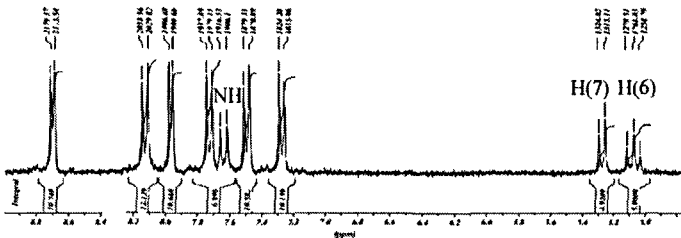
Взаимодействием 5-замещенных 3-(нитробензил)тио-1,2,4-триазол-4-аминов **10а-е** с ароматическими альдегидами в условиях щелочного катализа были получены 6,7-дигидро-5H-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины **13** (схема 10). Следует отметить, что при отсутствии электроноакцепторной нитрогруппы в бензилтиольном фрагменте **10f,g** и 3-(индол-3-ил)метилтио-1,2,4-триазол-4-амин **10h** гетероциклизация не протекала и реакция останавливалась на стадии имина **14**.



10e R = Ph, Ar = 4,5-(MeO)₂-2-O₂NC₆H₂, **10f** R = 4-Py, Ar = Ph, **10g** R = Ar = Ph,
10h R = Ph, Ar = indol-3-yl, **14a** R = 4-Py, Ar = 4-BrC₆H₄, Ar = Ph,
14b R = Ph, Ar = 4-ClC₆H₄, Ar = Ph, **14c** R = Ph, Ar = 4-BrC₆H₄, Ar = indol-3-yl

Таблица 1 6,7-Дигидро-5H-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины **13**

	R	Ar'	Ar	Выход (%)
13a	3-Py	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	65
13b	3-Py	4-O ₂ NC ₆ H ₄	3-O ₂ NC ₆ H ₄	55
13c	Ph	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	79
13d	Ph	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	74
13e	Ph	4,5-(MeO) ₂ -2-O ₂ NC ₆ H ₂	4-ClC ₆ H ₄	81
13f	Ph	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	38
13g	4-Py	4-O ₂ NC ₆ H ₄	3-O ₂ NC ₆ H ₄	34
13h	4-Py	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	52
13i	2-Fu	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	49
13j	2-Fu	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	51
13k	2-Fu	4-O ₂ NC ₆ H ₄	3-O ₂ NC ₆ H ₄	45

Рис. 4. Спектр ЯМР ¹H соединения **13h** (DMSO-*d*₆)

В спектрах ЯМР ^1H тиадиазинов **13** исчезают двухпротонные синглеты метиленовой и аминогрупп исходных соединений **10** и появляются два однопротонных дублета групп N(5)H и C(7)H при δ 7.5-7.7 и 5.2-5.3 м д, а также дублет дублетов группы C(6)H при δ 5.0 м д (рис 4) Величины КССВ порядка 10 Гц вицинальных протонов H(6) и H(7), а также H(5) и H(6), свидетельствуют об их псевдоаксиальном *trans*-взаиморасположении относительно тиадиазинового цикла Четкая разрешенность всех сигналов указывает на то, что тиадиазины **13a-k** являются рацематом, а не смесью четырех возможных диастереомеров вследствие наличия двух асимметрических центров C(6) и C(7)

Рентгеноструктурный анализ соединения **13d** подтвердил выводы о структуре, основанные на данных ЯМР ^1H спектроскопии (рис 5) Согласно данным PCA соединение **13d** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе (C2/c) с различными конфигурациями асимметричных атомов, что приводит к образованию двух соответствующих энантиомеров в кристалле

Исследование геометрии молекулы показало, что длины связей и углы не отличаются значительно от типичных принятых значений Конформация тиадиазинового цикла **13d** может быть описана как немного искаженное «кресло» с отклонением атома C(6) на 0.642 Å от плоскости, образованной остальными атомами цикла Оба ароматических заместителя при асимметрических C(6) и C(7) находятся в экваториальных положениях относительно усредненной плоскости тиадиазинового фрагмента, угол между которой и C(6)-C(16) и C(7)-C(23) связями составляет 91(1) и 114(1)°, соответственно Связи N(5N)-N(5), N(6A)-C(6) и N(7A)-C(7) занимают псевдоаксиальные положения, при этом связи N(5N)-N(5) и N(7A)-C(7) находятся в *cis*-положении друг к другу и *trans*-положении к связи N(6A)-C(6) относительно тиадиазинового цикла Торсионные углы N(6A)-C(6)-C(7)-N(7A) и N(5N)-N(5)-C(6)-N(6A) равны 177.36 и 177.85°, C(16)-C(6)-C(7)-C(23) 57.27°

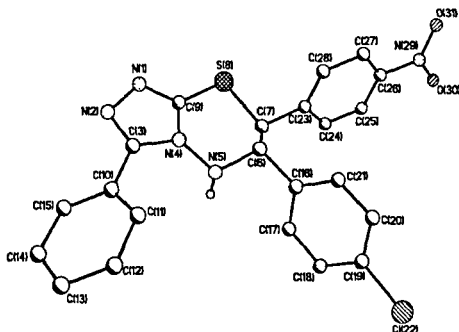
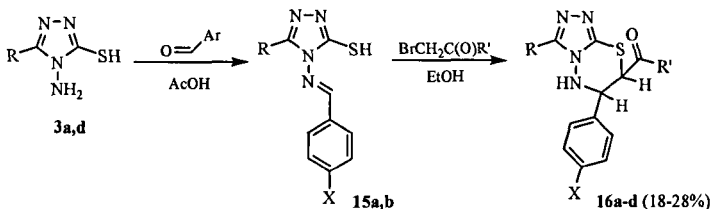


Рис. 5 Молекулярная структура соединения **13d** по данным PCA

Взаимодействие триазолилиминов **15**, полученных кипячением аминотриазолов **3** с бензальдегидами в ледяной уксусной кислоте, с фенацилбромидом и гетарилалцигалогенидом ведет к образованию триазолотиадиазинов **16**, при этом ациклические сульфиды выделить не удается (схема 11)

Удвоенные сигналы в спектрах ЯМР ^1H соединений **16** в соотношениях а 81.19, б 83.17, с 81.19, д 68.32 – указывают на образование смеси диастереомеров Значения КССВ вицинальных H(6) и H(7) порядка 2.8-5.4 Гц указывают на то, что величина диэдрального угла рассматриваемых связей СН относительно связи C(6)-C(7) лежит в пределах 45-70° согласно кривой Карплуса-Коироя, т.е. атомы H(6) и H(7) не находятся одновременно в псевдоаксиальных положениях При этом в спектре каждого соединения преобладает стереоизомер с большим значением КССВ, т.е. с экваториальным расположением рассматриваемых связей C-H (схема 12)

Схема 11



3d R = Ph, 15a, 16a R = 4-Py, X = Br, 16a R' = 4-BrC₆H₄, 15b, 16b-d R = Ph, X = Cl, 16b R' = 4-BrC₆H₄,

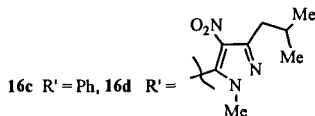
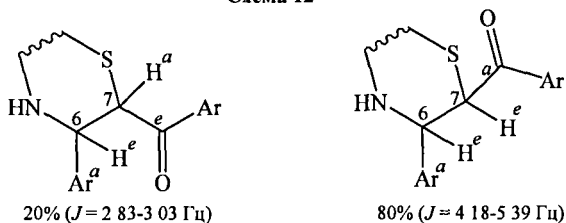


Схема 12



Таким образом, внутримолекулярная циклизация *S*-метиленактивных производных триазолилиминов является удобным методом аннелирования тетрагидротриазинового цикла путем формирования связи С-С на последней стадии гетероциклизации и позволяет получать недоступные иным способом спироновые триазолотиадиазины. Выявлена зависимость протекания циклизации от подвижности протонов *S*-метиленовой группы, тогда как природа заместителей иминового фрагмента влияет на реализацию данного внутримолекулярного превращения незначительно.

Глава 1.2 Синтез и строение 3,4-дигидро-2*H*-имидazo[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов

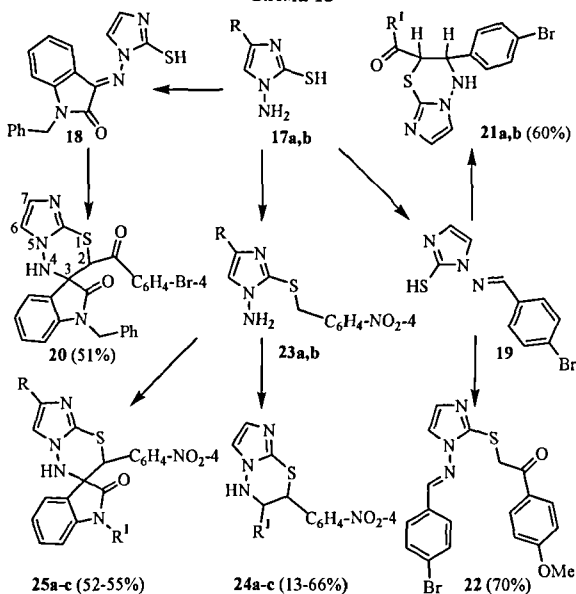
Для расширения границ применимости разработанного метода синтеза производных тиадиазинов и доказательства его универсальности мы изучили реакции циклизации *S*-метиленапроизводных 1-амино-2-меркаптоимидазолов

1.2.1 Имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазины, полученные взаимодействием имидазолилиминов с фенацилгалогенидами

Конденсацией в уксусной кислоте 1-амино-2-меркаптоимидазола **17a** с бензилизатином и *para*-бромбензальдегидом были получены, соответственно, альдимины **18** (выход 46%) и **19** (выход 65%) (схема 13)

При алкилировании тиольной группы соединения **18** *para*-бромфенацилгалогенидом сразу был выделен спироимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазин **20** (выход 51%)

Схема 13



17a,23a R = H, 17b, 23b R = Ph, 21a R¹ = Ph 21b R¹ = 4-BrC₆H₄, 24a R¹ = 3-O₂NC₆H₄
 24b R¹ = 4-BrC₆H₄, 24c R¹ = 4-ClC₆H₄, 25a R = R¹ = H, 25b R = H, 25c R = Ph, 25b,c R¹ = CH₂Ph

На циклическую структуру соединения **20** указывают два однопротонных пика при δ 6.1 и 7.5 м.д., относящиеся, соответственно, к группам C(2)H и NH, а также отсутствие двухпротонного сигнала метилтиогруппы в спектре ЯМР ¹H. Кроме того, наблюдается АВ-квартет протонов прохиральной метиленовой группы бензилитинового фрагмента при δ 4.8 м.д., что также свидетельствует об образовании хиральной спирализованной молекулы **20**. В спектре соединения **20** практически нет удвоения сигналов, вторая пара стереоизомеров присутствует в минорном количестве (7%), в отличие от триазолотриадиазинов **9**, в спектрах которых наблюдается равное соотношение образующихся диастереомеров.

При алкировании альдимида **19** фенилгалогенидами мгновенно образуются имидазотриадиазины **21a,b** (выход 57 и 60%), строение которых подтверждается данными масс- и ЯМР ¹H спектроскопии.

При использовании *para*-метоксифенилбромида реакция останавливается на стадии имидазолил(фенил)сульфида **22**, что объясняется снижением кислотности метиленовых протонов из-за наличия донорной метоксигруппы в фенильном кольце.

В спектрах ЯМР ¹H полученных соединений **21** наблюдается удвоение всех сигналов в соотношении 68.5% к 31.5% (для **21a**) и 82.8% к 17.2% (для **21b**), что можно объяснить образованием в обоих случаях смеси диастереомеров. Как и в случае соединений **16**, вицинальные КССВ H(2) и H(3) имидазотриадиазинов **21**, принимающие значения в пределах 2.6-5.4 Гц, указывают на то, что данные протоны одновременно занимают либо псевдоэкваториальные, либо псевдоаксиальное и псевдоэкваториальное положения.

Данные РСА соединения **21b** (рис. 6) позволяют объяснить преобладание одного диастереомера наличием в молекуле внутримолекулярной водородной связи N(4)-H(4N)-O(11) (длиной 2.01 Å), стабилизирующей данную структуру.

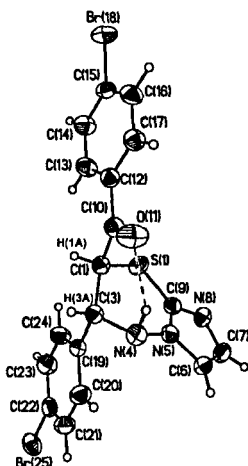


Рис. 6 Молекулярная структура соединения **21b**

Практически копланарное расположение атомов имидазотиадиазинового системы нарушается выходом из неё атома C(3) на 0,733 Å от плоскости имидазольного цикла, тогда как атом C(1) отклоняется от данной плоскости на 0,072, атом S(1) на 0,001, а атом N(4) на 0,038 Å. Атомы водорода H(1A) и H(3A) тиадиазинового цикла находятся в *транс*-положении по отношению друг к другу, а связи C(1)-H(1A) и C(3)-H(3A) занимают псевдоэкваториальные положения (торсионный угол H(1A)-C(1)-C(3)-H(3A) равен 62,72°) (рис. 7). Связи C(1)-C(10) и C(3)-C(19) занимают псевдоосевные положения, а арильные заместители имеют *транс*-ориентацию относительно тиадиазинового цикла (торсионный угол C(10)-C(1)-C(3)-C(19) равен 173,65°, C(10)-C(1)-C(3)-H(3A) 56,60°). Диэдральный угол между плоскостями двух *para*-Br-фенилов составляет 8,59°. Моноклинная кристаллическая решетка соединения **21b** с пространственной группой симметрии P2₁/n образована двумя энантиомерами (*R*, *S* и *S*, *R*) в соотношении 1 : 1.

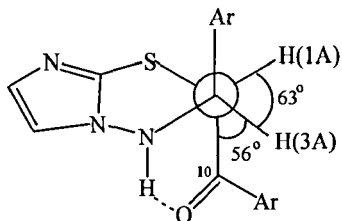


Рис. 7. Проекция Ньюмена вдоль связи C(3)-C(1) молекулы соединения **21b**

1.2.2 Имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазины, полученные взаимодействием 1-амино-2-(4-нитробензилтио)имидазолов с карбонильными соединениями

Сульфиды **23a,b** в условиях щелочного катализа вступают в реакцию с бензальдегидами и *N*-*R*-изатинами с образованием имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазин **24a,b** и **25a-c** (схема 13). При использовании в данной реакции 2-бензилтио- и 2-(*para*-Br-бензилтио)-имидазол-1-аминов искомые имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазины получить не удалось, что объясняется недостаточной подвижностью протонов метиленовой группы.

Строение соединений **24** подтверждается эволюцией сигналов метиленовой и аминогрупп исходного тизофра **23a** в спиновсвязанные однопотонные сигналы вицинальных протонов двух групп СН и группы NH тиadiaзинового цикла в спектрах ЯМР ^1H . Четкая разрешенность сигналов Н(2) и Н(3) и величина их КССВ ($J = 10$ Гц) свидетельствуют, что тиadiaзины **24** являются не стохастической смесью четырех возможных конфигураций вследствие наличия двух стереогенных углеродных центров С(2) и С(3), а, по-видимому, рацематом с *транс*-взаиморасположением атомов Н(2) и Н(3).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **25a**-с наблюдаются два однопотонных сигнала при δ 7.6 и 5.2-5.5 м.д., обусловленные группами NH и С(2)H. В спектрах соединений **25b** и **25c**, как и в случае соединения **20**, присутствует АВ-квартет протонов прохиральной метиленовой группы NCH_2Ph в районе δ 4.9 м.д., указывающий на спироциклизацию тиadiaзинового и изатининового фрагментов молекул.

Строение соединения **25a** было подтверждено данными РСА (рис. 8). Атомы углерода С(2) и С(3) выступают из практически копланарного расположения остальных атомов тиadiaзинового и имидазольного циклов на 0.658 и 1.160 Å, соответственно. Атомы водорода Н(4) и Н(2) тиadiaзинового цикла находятся в *цис*-положении по отношению друг к другу в *транс*-положении к связи С(3)-С(13) изатининового фрагмента (торсионные углы Н(4)-N(4)-С(3)-С(13) и Н(2)-С(2)-С(3)-С(13) равны 178.78 и 164.20°, соответственно). Следует отметить также *цис*-ориентацию изатининового и *пара*-нитрофенильного заместителей относительно тиadiaзинового цикла (торсионный угол С(13)-С(3)-С(2)-С(18) равен 46.94°). Моноклинную кристаллическую решетку соединения **25a** с пространственной группой симметрии $P2_1/n$ образуют два хиральных антипода (*S*, *S* и *R*, *R*) в соотношении 50/50.

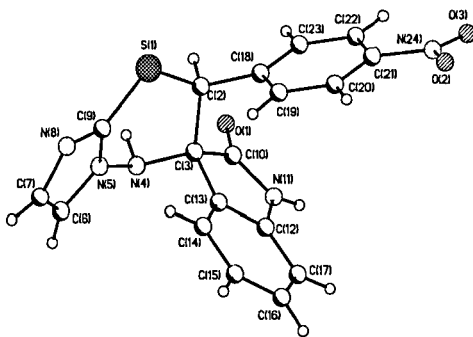
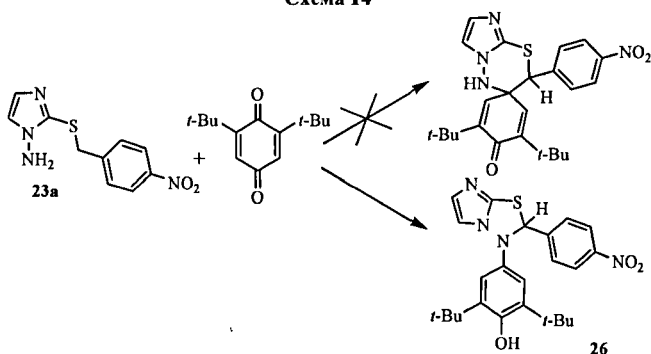


Рис. 8 Молекулярная структура соединения **25a**

При взаимодействии 1-амино-2-(4-нитробензил)гиоимидазола **23a** с 2,6-ди-*трет*-бутил-*пара*-хиноном был получен имидазотиadiaзол **26** с выходом 33% (схема 14). На образование данного соединения указывает изохронизация сигналов в спектрах ЯМР ^1H двух протонов фенольного фрагмента (двухпротонный синглет при δ 6.8 м.д.), а также протонов двух *трет*-бутильных групп (восемнадцатипротонный синглет при δ 1.2 м.д.). Образование пятичленного цикла вместо ожидаемого спироциклического тиadiaзинового цикла объясняется лёгкостью ароматизации *пара*-хиноновой части молекулы.

Схема 14

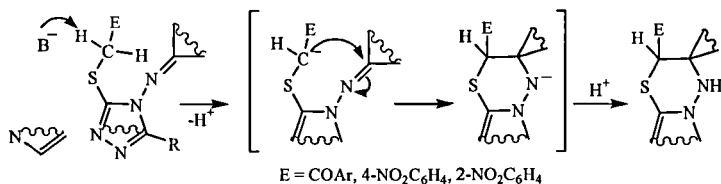


Таким образом, реакция конденсации 1-амино-2-бензилтиоимидазолов с карбонильными соединениями не останавливается на стадии образования имина вследствие дальнейшей внутримолекулярной циклизации, ведущей к образованию 3,4-дигидро-2*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов. Аналогичная внутримолекулярная циклизация протекает при алкилировании меркаптогруппы имидазолиминов фенолгалогенидами. Данная реакция является удобным методом анелирования тиадиазинового цикла и получения неизвестных ранее 3,4-дигидро-2*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов путем образования связи C-C на заключительной стадии гетероциклизации. Условием протекания циклизации также является повышенная кислотность метиленовых протонов алкилтиогруппы.

Зависимость протекания циклизации *S*-алкилпроизводных триазолиминов и имидазолиминов от подвижности *S*-метиленовых протонов позволяет предположить, что механизм формирования тиадиазинового цикла включает в себя отрыв протона метиленовой группы, активированной электроакцепторным заместителем, и дальнейшую нуклеофильную атаку образовавшимся карбанионным центром по углероду азотметинной группы, в ходе которой образуется связь C(6)-C(7) (C(2)-C(3)) триазолотиадиазина (имидазотиадиазина) (схема 15).

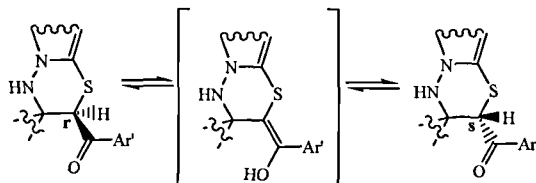
Реакция образования тетрагидротиадиазинового цикла является диастереоселективной. При циклизации бензилтиопроизводных образуются только два энантиомера из четырех возможных стереоизомеров.

Схема 15



В случае циклизации фенолтиопроизводных получается смесь четырех диастереомеров. Наличие второй пары стереоизомеров в случае 7-бензоилпроизводных триазолотиадиазинов 9 и 16, как и в случае 2-бензоилпроизводных имидазотиадиазинов 20 и 21, следует отнести к обращению конфигурации атома C(7) (или C(2)) в ходе енолизации соседней карбонильной группы (схема 16).

Схема 16



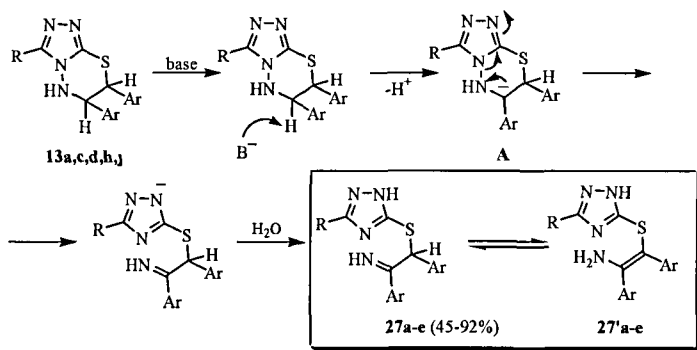
2 Реакции раскрытия тетрагидротриазолинового цикла

2.1 Раскрытие 6,7-дигидро-5H-триазоло[3,4-b][1,3,4]триазолинового цикла по связи N-N

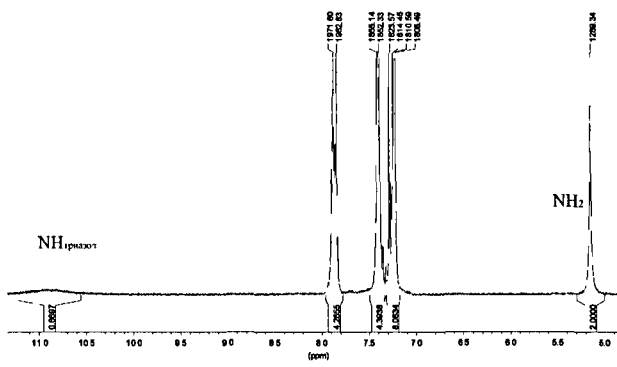
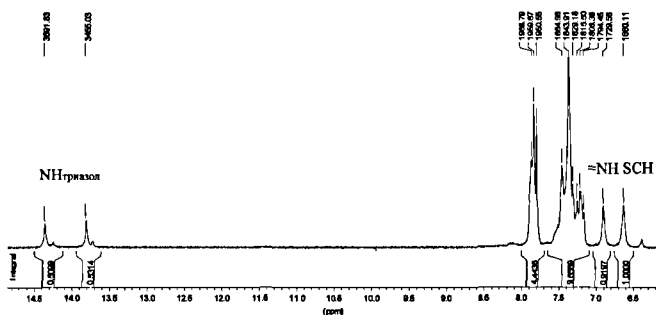
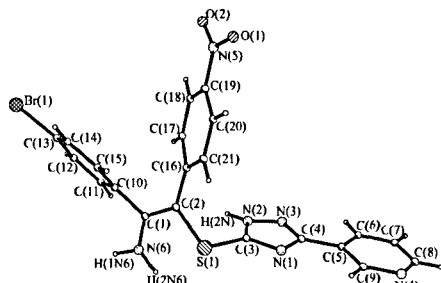
При действии сильных оснований на синтезированные 6,7-дигидро-5H-триазолотриазины **13** были выделены соединения **27**, проявляющие сольватохромные свойства (схема 17). В масс-спектрах соединений **27** наблюдается пик молекулярного иона, соответствующий массе этого соединения и исходного триазолотриазина **13**. В спектрах ЯМР ^1H соединений типа **27**, снятых в дейтерохлороформе, присутствует двухпротонный синглет при δ 5.2 мд и однопротонный синглет при δ 11.0 мд (рис. 9). В то же время, при использовании в качестве растворителя ДМСО- d_6 в спектре можно наблюдать два однопротонных синглета при δ 6.6 и 6.9 мд и однопротонный синглет при δ 14.0 мд (рис. 10). Сигналы в ароматической области спектров в обоих растворителях свидетельствуют о наличии гетероароматического (или фенильного) и двух *para*-замещенных ароматических циклов. Исходя из полученных спектральных данных, наиболее вероятными представляются две возможные структуры **27** и **27'**, изомерные молекулам исходных триазолотриазинов **13**. Сольватохромные свойства обусловлены, на наш взгляд, взаимным переходом amino- и иминотаутомеров в различных растворителях (с возрастом полярности растворителя равновесие смещается от аминной (желтой) **27'** в сторону иминной (красной) формы **27**).

Предполагаемый механизм раскрытия триазолинового цикла включает отрыв протона Н(6) и образование аниона А с дальнейшей стабилизацией отрицательного заряда в триазольном кольце путем разрыва N-N связи

Схема 17



27(27')a R = 3-Py, Ar = 4-BrC₆H₄, **b** R = Ph, Ar = 4-BrC₆H₄, **c** R = Ph, Ar = 4-ClC₆H₄,
d R = 4-Py, Ar = 4-BrC₆H₄, **e** R = 2-Fu, Ar = 4-ClC₆H₄, **a-e** Ar' = 4-O₂NC₆H₄

Рис. 9 Спектр ЯМР ^1H соединения 27с (CDCl_3)Рис. 10. Спектр ЯМР ^1H соединения 27с ($\text{DMSO}-d_6$)Рис. 11. Молекулярная структура соединения 27^а

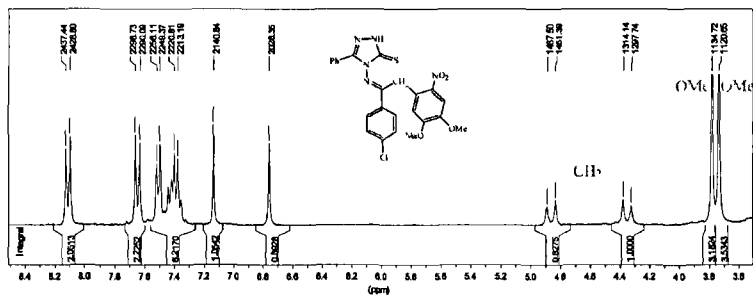
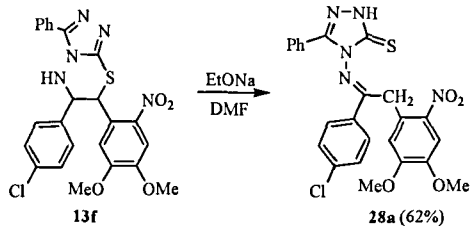
Рентгеноструктурный анализ подтвердил структуру соединения 27^а (рис 11). Пиридиновый и триазольный циклы молекулы соединения 27^а лежат в одной плоскости. В триазоле атом азота N(2) пиррольного типа имеет практически плоскую конфигурацию (выходит из плоскости триазола на 0,022 Å). Молекула представляет собой Z-изомер, торсионные углы S(1)-C(2)-C(1)-N(6) и C(10)-C(1)-C(2)-C(16) равны 12,58° и 15,62°. Связь C(2)=C(1) обращена в сторону от триазольного цикла (торсионный угол C(1)-C(2)-S(1)-C(3) равен 113,0(5)°, длина ее составляет 1,375(7) Å. Находящиеся в *цис*-положении *para*-

NO₂- и *para*-Br-фенильные фрагменты повернуты по отношению к плоскости связи C(2)=C(1) примерно на 40°, так торсионный угол C(2)-C(1)-C(10)-C(15) равен 47 0(7)°, а угол C(17)-C(16)-C(2)-C(1) равен 38 0(8)°

2 2 Раскрытие 6,7-дигидро-5H-триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазинного цикла по связи S-C

В ходе дальнейших исследований было обнаружено, что тиадиазинный цикл может раскрываться по связи S-C. Так, при действии основанием на соединение **13f** был выделен продукт **28a** (схема 18), не проявляющий сольватохромных свойств, характерных для енаминов **27**. Спектры ЯМР ¹H соединения **28a** не содержат имеющихся в спектрах енаминов **27** сигналов двухпротонного синглета δ 5.2 мд в дейтерохлороформе и двух однопротонных синглетов при δ 6.6 и 6.9 мд в ДМСО-*d*₆. Вместо этого наблюдается АВ-квартет прохиральной метиленовой группы при δ 4.3-4.9 мд, а также однопротонный синглет с δ 14.13 мд (рис 12). Поэтому можно предположить, что в этом случае деструкция цикла осуществляется через разрыв связи S-C(7) с образованием имина **28a**.

Схема 18



Строение соединения **28a** подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис 13). Молекула хиральна вследствие отсутствия у нее элементов симметрии. Кристаллическая решетка содержит две независимые молекулы **28a** (А и В), имеющие одинаковое строение. В соответствии с данными РСА геометрические параметры молекулы **28a** близки к стандартным для такого типа соединений. Взаимное положение гетероциклического и нитроарильного фрагментов является *цис*-оидным. Хотя наименьшее межатомное расстояние между ними составляет около 3.0 Å, соответствующий диэдральный угол, составляющий 23(1)°, препятствует возникновению стеклинга взаимодействия. С другой стороны, такое расположение заместителей приводит к формированию centrosymmetrical димеров (димеры А-В) посредством водородной связи между NH группой гетероцикла и атомом кислорода метоксигруппы (N(1) O(3) 3.037(2) Å, NHO 171(1)°).

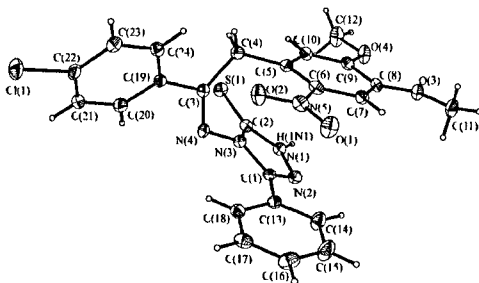
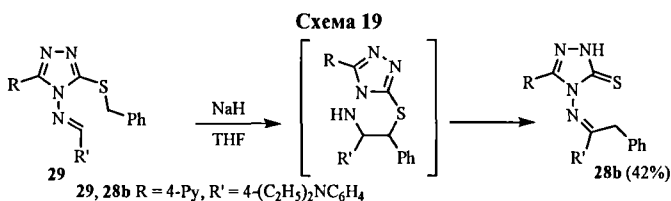


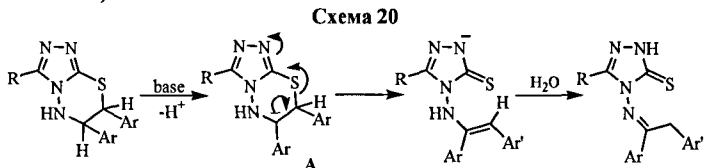
Рис. 13. Молекулярная структура соединения **28a** по данным РСА

При действии гидридом натрия в ТГФ на бензилтиотриазолимин **29** в результате был выделен не ожидаемый триазолотиадиазин, а продукт раскрытия соответствующего тиадиазинового цикла по связи S-C(7) **28b**. Можно предположить, что данная реакция протекает через промежуточное образование тиадиазинового цикла (схема 19)



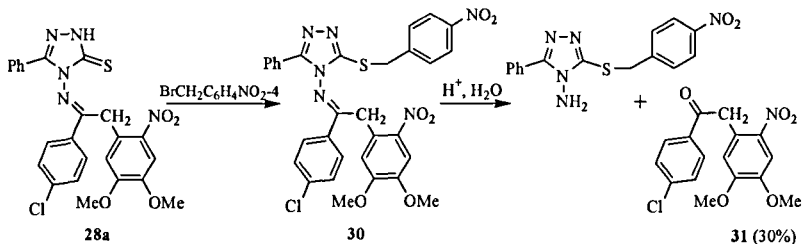
Как и в случае раскрытия тиадиазинового цикла по связи N-N, предполагаемый механизм раскрытия тиадиазинового цикла по связи S-C(7) включает отрыв протона H(6) и образование аниона **A**. Однако, в этом случае стабилизация отрицательного заряда в триазольном кольце происходит через разрыв связи S-C (схема 20)

Необходимо отметить, что при действии сильными основаниями на соединения **12**, у которых отсутствует протон при атоме C(6), реакция раскрытия тиадиазинового цикла не протекала, и были выделены исходные спираны **12**. Это подтверждает предполагаемый нами механизм раскрытия дигидротиадиазинового цикла, инициируемый отрывом протона C(6)H (схемы 17 и 20)



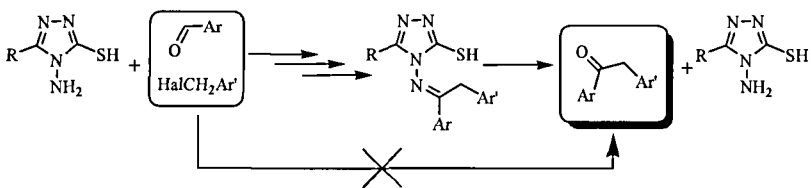
Алкилированием тиогруппы соединения **28a** *para*-нитробензилбромидом был получен соответствующий сульфид **30**, гидролиз которого ведет к образованию 4-амино-3-(4-нитробензилтио)-5-фенил-1,2,4-триазола и производного дезоксибензоина **31** с выходом 30% (схема 21). Полученный 4-амино-3-(4-нитробензилтио)-5-фенил-1,2,4-триазол идентичен по всем своим физико-химическим и спектральным характеристикам 4-амино-3-(4-нитробензилтио)-5-фенил-1,2,4-триазолу **10a**, полученному алкилированием 4-амино-3-меркапто-5-фенил-1,2,4-триазола **3d** *para*-нитробензилбромидом.

Схема 21



Таким образом, реакции образования и дальнейшего раскрытия тиадiazинового цикла по связи S-C дают возможность получать производные дезоксибейзона путем формирования связи C-C между карбонильным углеродом ароматического альдегида и углеродом метиленовой группы бензилгалогенида, что невозможно при прямом их взаимодействии, посредством присоединения их к функциональным группам 4-амино-3-меркаптотриазола (схема 22)

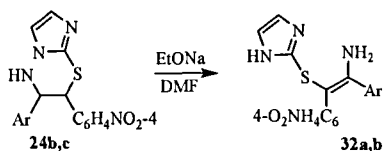
Схема 22



2.3 Раскрытие 3,4-дигидро-2H-имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадiazинового цикла

Конденсированный с имидазолом тиадiazиновый цикл также подвержен реакциям раскрытия при действии на него сильных оснований. При этом разрывается связь N-N и образуются енамины **32** (схема 23)

Схема 23



32a Ar = 4-BrC₆H₄ (85%) **32b** Ar = 4-ClC₆H₄ (43%)

В отличие от енаминов **27**, в соединениях **32** не наблюдалась аминио-иминная таутомерия. В спектрах ЯМР ¹H соединений **32** сигнал аминогруппы в виде двухпротонного синглета находится при δ 5.3 мд. В спектрах, снятых в ДМСО-*d*₆, двухпротонный синглет аминогруппы смещается в область 6.7 мд, а также наблюдается уширенный синглет NH протона имидазольного цикла при δ 12.1 мд. При дейтерировании перечисленные сигналы исчезают. В масс-спектре соединений **32** наблюдается пик молекулярного иона, соответствующий массе этого соединения и исходного имидазотиадiazина **24**.

ВЫВОДЫ

- 1 Разработан общий метод аннелирования тетрагидротиадиазинового кольца к азотистым гетероциклам, основанный на реакции внутримолекулярной циклизации бензилтио- и фенилтиопроизводных триазолиминов и имидазолиминов Новый подход к формированию тиадиазинового цикла основан на циклизации за счет образования связи С-С Получен широкий спектр неизвестных ранее производных 6,7-дигидро-5*H*-триазолотиадиазин и 3,4-дигидро-2*H*-имидазотиадиазин
- 2 Показано, что данная реакция аннелирования тиадиазинового цикла является удобным методом получения труднодоступных спироциклических триазоло- и имидазотиадиазин
- 3 При помощи методов ЯМР ¹H, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа установлено строение полученных веществ Выявлена диастереоселективность процесса внутримолекулярной циклизации и предложен механизм циклизации
- 4 Установлено, что внутримолекулярная перегруппировка метилентиопроизводных триазолил- и имидазолилхинониминов ведет к образованию соответствующих триазолотиадиазолов и имидазотиадиазолов Предложен механизм данной реакции
- 5 Обнаружена реакция раскрытия тиадиазинового цикла по связи N-N, ведущая к образованию неизвестных ранее енаминов При помощи методов ЯМР ¹H, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа установлено, что обнаруживаемые полученными енаминами сольватохромные свойства объясняются процессом аминокинной таутомерии
- 6 Обнаружено, что реакция раскрытия тиадиазинового цикла осуществляется не только по пути разрыва связи N-N, но и путем разрыва связи S-C с образованием тиотриазолиминов Предложен новый метод получения производных дезоксибензона, заключающийся в алкилировании и дальнейшем гидролизе полученного тиотриазолимина

Основное содержание работы изложено в следующих работах:

- 1 Колодина А А, Гапоненко Н И, Лесин А В Синтез 3,4-дигидро-2*H*-имидазотиадиазин // *ХГС*, 2007, 9, 1415-1423
- 2 Колодина А А, Гапоненко Н И, Лесин А В Синтез и раскрытие тиадиазинового цикла 6,7-дигидро-5*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин // *Изв АН, Сер хим*, 2008, 6, 1249-1252
- 3 Kolodina A A, Lesin A V, Nelyubina Y V Ring formation and ring opening reactions of dihydrothiadiazine cycle fused to 1,2,4-triazole // *Mendeleev Commun*, 2008, 18, 5, 253-254
- 4 Колодина А А, Лесин А В Внутримолекулярная циклизация *S*-алкилпроизводных 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазолов как метод аннелирования тиадиазинового и тиадиазольного циклов // *ЖОрХ*, 2008, (принята к публикации)
- 5 Колодина А А Синтез 6,7-дигидро-5*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин // *Труды аспирантов и соискателей Ростовского государственного университета Том XI* Изд Ростовского университета, Ростов-на-Дону, 2005, 38-41
- 6 Колодина А А Синтез 6,7-дигидро-5*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин // *Труды аспирантов и соискателей Ростовского государственного университета Том IX* Изд Ростовского университета, Ростов-на-Дону, 2003, 79-80
- 7 Kolodina A A, Lesin A V, Olekhovich L P Synthesis of 6,7-dihydro-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines // 3rd *EuroAsian Heterocyclic Meeting "Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry"* (EAHM-2004) Novosibirsk, September 12-17, 2004, 171
- 8 Гапоненко Н И, Колодина А А Синтез 6,7-дигидро-5*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин // *Сборник тезисов Первая ежегодная научная конференция*

- студентов и аспирантов базовых кафедр южного научного центра РАН Ростов-на-Дону, 2005, 154*
- 9 Колодина А А Гетероциклические аналоги орто-индотиофенолов // *Сборник тезисов Первая ежегодная научная конференция студентов и аспирантов базовых кафедр южного научного центра РАН Ростов-на-Дону, 2005, 163-164*
 - 10 Колодина А А, Лесин А В Синтез спиросопрежженных 6,7-дигидро-5Н-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинонов // *Материалы конференции Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования Санкт-Петербург, 27-30 июня, 2005, 163*
 - 11 Колодина А А, Лесин А В орто-Индотиофенолы и их гетероаналоги в синтезе спиросопрежженных триазолов и тиазинонов // *Материалы конференции Международная конференция по химии гетероциклических соединений «КОСТ-2005» Москва, 17-21 октября, 2005, С-103*
 - 12 Гапоненко Н И, Колодина А А, Лесин А В Синтез 6,7-дигидро-5Н-имидазо[1,2-*b*][1,3,4]тиадиазинонов // *Материалы конференции Международная конференция по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности» Санкт-Петербург, 26-29 июня, 2006, 1-029, 257*
 - 13 Колодина А А, Лесин А В Реакция раскрытия тиадиазинового цикла 6,7-дигидро-5Н-1,3,4-триазоло[1,2-*b*][1,3,4]тиадиазинонов // *Материалы конференции Международная конференция по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности» Санкт-Петербург, 26-29 июня, 2006, 4-021, 599*
 - 14 Колодина А А, Гапоненко Н И, Лесин А В Синтез и раскрытие тиадиазинового цикла в 6,7-дигидро-5Н-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинах // *Материалы конференции VIII Международный семинар по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология) Ростов-на-Дону, 11-16 сентября, 2006, 116*
 - 15 Колодина А А, Гапоненко Н И, Лесин А В Реакции образования и раскрытия дигидротиадиазинового цикла, конденсированного с азолами // *Материалы XIV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2007» Москва, 11-14 апреля, 2007, 339*

Печать цифровая Бумага офсетная Гарнитура «Таймс»

Формат 60x84/11 Объем 1,0 уч -изд -л

Заказ № 845 Тираж 100 экз

Отпечатано в КМЦ «КОПИЦЕНТР»

344006, г Ростов-на-Дону, ул Суворова, 19, тел 247-34-88
