



4854891

**МАХМУДИЯРОВА НАТАЛИЯ НАИЛЬЕВНА**

**ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ ГИДРАЗИНОВ С АЛЬДЕГИДАМИ И  
SH-КИСЛОТАМИ**

**02.00.03. – Органическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**

29 СЕН 2011

**Уфа-2011**

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институте нефтехимии и катализа РАН и ГОУ ВПО «Башкирский государственный университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
**Ахметова Внира Рахимовна**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
**Зорин Владимир Викторович**

кандидат химических наук, доцент  
**Цыпышева Инна Петровна**


Ведущая организация: **Институт органической и физической химии  
им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН**

Защита диссертации состоится «04» октября 2011 года в 14<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 002.062.01 при Учреждении Российской академии наук Институте нефтехимии и катализа РАН (450075, Уфа, пр. Октября, 141. Тел. / факс: (347) 2842750. E-mail: [ink@anrb.ru](mailto:ink@anrb.ru))

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института нефтехимии и катализа РАН, с авторефератом - на Интернет-сайте <http://ink.anrb.ru>

Автореферат разослан «04» сентября 2011 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор химических наук

 Шарипов Г.Л.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Высокая реакционная активность и доступность гидразинов определили их применение в синтезе физиологически активных соединений гетероциклической структуры, таких как ди- и триазолы (биоциды), пиразолы (препарат «Бутадиапон»), пиридазины (препарат «Будралазин»).

Одни из простых и перспективных методов синтеза азот- и серосодержащих гетероциклов основан на мультикомпонентной реакции первичных аминов с формальдегидом и сероводородом. В последние годы в Институте нефтехимии и катализа РАН ведутся планомерные фундаментальные и прикладные исследования по расширению границ применения данной реакции. Во взаимодействии с сероводородом и альдегидами вовлечены алифатические, ароматические и гетероароматические амины,  $\alpha,\omega$ -диамины, три- и тетраамины, амиды, тиоамиды и гидразиды моно- и дикарбоновых кислот, а также гидразины с получением серии замещенных 1,3,5-дигиазанинанов, 1,3,5-тиадиазианов, 1,5-дитиа-3,7-диазиананов, поли- и макрогетероциклов – перспективных полидентатных лигандов.

К началу исследований в рамках данной диссертационной работы в литературе были опубликованы сведения по гетероциклизации гидразина с формальдегидом и сероводородом с получением аннелированных пятичленных гетероциклов 1,3,4-тиадиазолидинового ряда. Однако, совершенно отсутствовали сведения о возможности проведения реакции циклотиметилирования производных гидразина с алифатическими или ароматическими альдегидами и SH-кислотами (сероводород, 1,2-этандитиол).

В связи с вышеизложенным, разработка перспективных для практического применения методов синтеза замещенных тиадиазолидинов, дитиазианов, дитиазепинанов гетероциклизацией гидразинов с альдегидами и сероводородом или 1,2-этандитиолом является важной и актуальной задачей.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Учреждения Российской академии наук ИНК РАН по теме: «Мультикомпонентная конденсация малых молекул ( $S_8$ ,  $H_2S$ ,  $CH_2O$ ) с аминами в синтезе азот- и серосодержащих гетероциклов» (№ 0120 0850041)\*, при финансовой поддержке отделения химии и наук о материалах РАН (Программа ОХНМ №7), а также при поддержке президента РБ (грант № 02-23/51 от 28.03.2011 для молодых ученых и молодежных коллективов).

**Цель исследования.** Разработка одnoreакторных методов синтеза пяти-, шести- и семичленных гетероциклов: алкил(арил)-1,3,4-тиадиазолидинов, 5-амино-1,3,5-дигиазанинанов, 1,5,3-дитиазелинанов на основе контролируемой реакции гетероциклизации гидразина, алкил- и арил(бензил)гидразинов с альдегидами и SH-кислотами (сероводород, 1,2-этандитиол). Изучение стереохимии полученных пяти-, шести- и семичленных азот- и серосодержащих гетероциклов в кристалле и в растворе, а также фунгицидной активности впервые синтезированных гетероциклов.

**Научная новизна.** В результате проведенных исследований трехкомпонентной реакции гетероциклизации гидразинов с алифатическими и ароматическими альдегидами и SH-кислотами (сероводород, 1,2-этандитиол) разработаны эффективные методы направленного синтеза алкил(арил)замещенных 1,3,4-тиадиазолидинов, 5-амино-1,3,5-дигиазанинанов, 1,5-дитиа-3-азепинанов.

\* Автор выражает искреннюю признательность чл.-корр. РАН Джемилеву Усеину Меметовичу за участие в постановке задачи и обсуждении результатов работы

Гетероциклизацией гидразина, альдегидов и сероводорода с последующей колонной хроматографией впервые получены индивидуальные *транс-транс-оид-транс* (ТТТ), *цис-цис-оид-цис* (ЦЦЦ), *цис-транс-оид-цис* (ЦТЦ) и *цис-транс-оид-транс* (ЦТТ) 2,4,6,8-тетраалкил-1,3,4-тиадиазоло[3,4-с]1,3,4-тиадиазолидины. Методами рентгеноструктурного анализа (РСА), ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  установлена *эндо-эндо* конформация анелированных циклов. Найдены условия гетероциклизации гидразина с уксусным альдегидом и  $\text{H}_2\text{S}$ , приводящей к образованию шестичленного 5-амино-2,4,6-триметил-1,3,5-дигиазинана, имеющего по данным РСА конформацию *кресла* с аксиальным расположением аминогруппы (аномерный эффект). Вместе с тем, другие алифатические альдегиды в условиях данной реакции не образуют 5-амино-2,4,6-триалкил-1,3,5-дигиазинаны.

Разработан метод синтеза серии новых алкил(арил)замещенных 1,3,4-тиадиазолидинов гетероциклизацией метил-, фенил- и бензилгидразинов с альдегидами и  $\text{H}_2\text{S}$ . Методом РСА определена конформация *твист-конверта* 1,3,4-тиадиазолидина в *транс*-конфигурации *N*-заместителей с загроможденными ортогональными электронными парами при атомах азота. Установлено, что в реакции с кислотами Льюиса, Бренстеда и метилиодидом 1,3,4-тиадиазолидины сохраняют циклический каркас и образуют соответствующие водорастворимые *N*-координированные аддукты.

Впервые осуществлен синтез 5-амино-*N*-фенил-, бензил-, 4-нитро(2,4-динитро)-фенил-1,3,5-дигиазинанов катализированной  $\text{CoCl}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$  реакцией трансминирования *N*-метил-1,3,5-дигиазинана фенил-, бензил-, 4-нитрофенил- и 2,4-динитрофенилгидразинами.

Разработан новый подход к синтезу 5-амино-*N*-фенил(бензил)-1,3,5-дигиазинанов и 5-амино-*N*-4-нитро(2,4-динитро)-фенил-1,3,5-дигиазинанов катализированной  $\text{Sr}_2\text{TiCl}_2$  реакцией рециклизации 1,3,5-тригиана под действием фенил(бензил)-, 4-нитрофенил- и 2,4-динитрофенилгидразинов.

Предложен хемоспецифичный метод синтеза новых *бис*-1,5,3-дигиазепин-3-ила, 2,4-диалкил-1,5,3-дигиазепинанов и 3-фенил(бензил)-1,5,3-дигиазепинанов трехкомпонентной гетероциклизацией гидразинов с алифатическими альдегидами и 1,2-этандитиолом. В кристалле конформация 1,5,3-дигиазепинанов «*кресло*». Методами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии определено, что в растворе  $\text{CDCl}_3$  1,5,3-дигиазепинан имеет *аксиально-экваториальное* расположение 2,4-диметильных и *аксиально-аксиальное* расположение 2,4-дибутильных групп.

Показано, что во всех типах синтезированных насыщенных гетероциклов с *N-N-C-S* связями в кристалле реализуется *гош*-конформация гидразиновой группы с ортогонально-ориентированными неподеленными электронными парами (НЭП) при атомах азота (*твист-конверт*, *твист-ванна*).

**Практическая значимость.** В результате проведенных исследований разработаны препаративные методы синтеза ряда 2,4,6,8-тетраалкил(арил)-1,3,4-тиадиазоло[3,4-с]1,3,4-тиадиазолидинов и алкил(арил)замещенных 1,3,4-тиадиазолидинов, а также *бис*-1,5,3-дигиазепин-3-ила, 2,4-диалкил-1,5,3-дигиазепинанов и 3-фенил(бензил)-1,5,3-дигиазепинанов. Результаты РСА 2,4,6,8-тетраметил(пропил)-1,3,4-тиадиазоло[3,4-с]1,3,4-тиадиазолидинов, 3-метил[(4-метил-1,3,4-тиадиазолидин-3-ил)метил]1,3,4-тиадиазолидина, 5-амино-2,4,6-триметил-1,3,5-дигиазинана, *N*-координированного метилиодидом 3,7-дигиа-1,5-дизабацикло[3.3.0]октана и *бис*-1,5,3-дигиазепин-3-ила включены в Кембриджскую

базу структурных данных (КБСД)<sup>†</sup>. Полученные 1,3,4-тиадиазоло[3,4-с]1,3,4-тиадиазолидин и бис-1,5,3-дигназепин-3-ил и их водорастворимые *N*-аддукты проявили выраженную фунгицидную активность в отношении микроскопических грибов *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporium*, *Aspergillus fumigates*, *Aspergillus niger*, *Paecilomyces variotii*.

**Апробация работы.** Результаты исследований представлены на конференциях: International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (Moscow, 2008); Международная научно-техническая конференция, Китайско - Российское научно-техническое сотрудничество «Наука – образование – инновации» (Харбин-Саньян, КНР, 2008); IV International Conference «Multi-Component Reactions and Related Chemistry» (Ekaterinburg, 2009); VI Всероссийская конференция «Химия и медицина»; Орхимед (Уфа, 2009); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического возобновляемого сырья» (Уфа, 2011).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 5 статей, тезисы 8 докладов научных конференций, получено 11 положительных решений на выдачу патента РФ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 139 страницах, включает введение, литературный обзор на тему «Синтез сера- и азотсодержащих гетероциклов на основе гидразинов и гидразидов кислот, их структура и свойства», обсуждение результатов из 4 глав, экспериментальную часть, выводы, список литературы (135 наименований), содержит 74 схемы, 13 таблиц, 18 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Структурные возможности молекулы гидразина, имеющей в своем составе две соединенные между собой аминогруппы с неодинаковой нуклеофильностью, позволяют проводить реакции с участием одной или двух аминогрупп исходного субстрата.

В данной работе рассмотрены возможности гетероциклизации гидразинов с альдегидами и SH-кислотами, такими как сероводород и 1,2-этандитиол, позволяющие вовлекать в гетероциклизацию как одну, так и две аминогруппы гидразинов. С учетом этих особенностей мы изучили возможность участия от двух и более молекул альдегидов и SH-кислот в мультикомпонентных реакциях циклизации гидразина для построения пяти-, шести- и семичленных гетероциклов.

### 1. Гетероциклизация гидразинов с альдегидами и сероводородом в синтезе пятичленных гетероциклов 1,3,4-тиадиазолидинового ряда

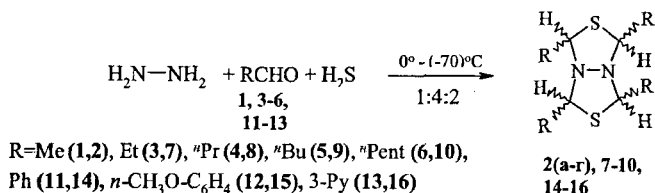
С целью разработки эффективных методов синтеза пятичленных алкил- и арил(бензил)замещенных 1,3,4-тиадиазолидинов и изучения их структурных особенностей, исследована реакция тиометилирования гидразинов алифатическими и ароматическими альдегидами и  $H_2S$ .

<sup>†</sup> Автор выражает благодарность к.х.н. И.С. Бушмарину, к.х.н. З.А. Стариковой и чл.-корр. РАН М.Ю. Антипину (ИНЭОС им А.Н. Несмеянова РАН) за проведение и обсуждение результатов рентгеноструктурного анализа

## 1.1. Гетероциклизация гидразина с альдегидами и сероводородом в синтезе 2,4,6,8-тетраалкил(арил)-1,3,4-тиадиазоло[3,4-с][1,3,4]тиадиазолидинов

В ходе изучения влияния условий реакции гетероциклизации гидразина с уксусным альдегидом и  $H_2S$  установлено, что селективный синтез аннелированного 2,4,6,8-тетраметил-1,3,4-тиадиазоло[3,4-с]1,3,4-тиадиазолидина (2,4,6,8-тетраметил-3,7-дитиа-1,5-диазабицикло[3.3.0]октана) **2** осуществляется при предварительном барботаже уксусного альдегида **1** сероводородом и последующим прикапыванием гидразина при температуре ниже  $0^\circ C$  (способ А). Согласно ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ , хромато-масс-спектрометрическому анализу (ГХ-МС) в этих условиях образуется исключительно бициклическое соединение **2** с выходом 62% в виде смеси стереоизомеров **2a-г** (схема 1, табл.1). Применение этой методологии в гетероциклизации гидразина с алифатическими альдегидами  $RCHO$  [ $R = Et$  (**3**),  $^iPr$ (**4**),  $^tBu$ (**5**),  $^iPent$ (**6**)] и  $H_2S$  аналогично привело к серии соответствующих 2,4,6,8-тетраалкил-3,7-дитиа-1,5-диазабицикло[3.3.0]октанов **7-10** в виде смеси стереоизомеров. Конденсация с ароматическими альдегидами  $RCHO$  **11**, **13** ( $R = Ph$ , 3- $Py$ ) селективно приводит к соответствующим 2,4,6,8-тетраарил-3,7-дитиа-1,5-диазабицикло[3.3.0]октанам **14**, **16**, а с участием альдегида **12** ( $R = n-CH_3O-C_6H_4$ ) - к стереоизомерным 2,4,6,8-тетраакс(4'-метоксифенил)-3,7-дитиа-1,5-диазабицикло[3.3.0]октанам **15**.

Схема 1



В спектре ЯМР  $^1H$  общей стереоизомерной смеси бицикла **2** при  $20^\circ C$  проявляются два уширенных сигнала, соответствующие метильным и метиновым группам в характеристичных областях спектра, тогда как в спектре ЯМР  $^{13}C$  в относительно слабopольной узкой области спектра 61.3-69.5 м.д. наблюдаются семь сигналов атомов углерода СН-групп, а также семь резонансов метильных групп. Однако, по количеству сигналов углеродных атомов в спектре ЯМР  $^{13}C$  невозможно определить количество образующихся в реакции конфигурационных изомеров.

В этой связи, для установления строения изомерных тетраалкилзамещенных 3,7-дитиа-1,5-диазабицикло[3.3.0]октанов нами было осуществлено разделение смеси на индивидуальные соединения и выполнен рентгеноструктурный анализ кристаллических изомеров, так как определение конфигурации одного из изомеров позволяет использовать установленную структуру в качестве репера в анализах ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$ .

Для выделения индивидуальных стереоизомерных бициклов (**2,7-10**) нами были разработаны условия их разделения колоночной хроматографией (КХ) (табл.1).

В качестве адсорбентов использовали активированный уголь,  $Al_2O_3$ ,  $SiO_2$ , а также  $SiO_2$ , импрегнированный  $AgNO_3$ . Наилучшие результаты разделения изомерных дитиадиазабициклооктанов **2** были получены КХ на  $SiO_2$ , импрегнированном 5% водным раствором  $AgNO_3$  (табл.1).

Из фракции с  $R_f$  0.55 получены кристаллы, которые были исследованы методом РСА. Структура изомера **2a** определена как *транс-трансoid-транс* (ТТТ).

В кристаллической структуре изомера **2a** разупорядоченные позиции имеют заселенность 0.887 и 0.113 (СН группы обозначены номерами со штрихами) (рис.1). Атомы азота, серы и метильные группы не разупорядочены.

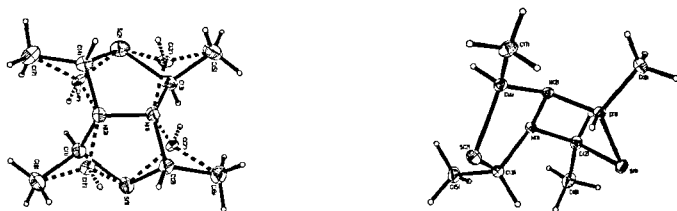


Рис.1. Молекулярная структура изомера *ТТТ*- **2a**

Таблица 1. Условия разделения КХ, физико-химические характеристики и выход стереоизомеров **2, 4, 6, 8**-тетраалкил-**3, 7**-дитиа-**1, 5**-диазабицикло[3.3.0]октанов **2, 7-10**

R		Условия разделения		R <sub>f</sub>	Физическое состояние	Выход, %
		Носитель	Элюент			
Me	<b>2a</b>	SiO <sub>2</sub> - AgNO <sub>3</sub> (5%)	n-C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> - EtOAc- CHCl <sub>3</sub> , 5:1:1	0.55	крист.	31
	<b>2б</b>			0.59	масло	18
	<b>2в</b>			0.61	масло	7
	<b>2г</b>			0.63		7
Et	<b>7a</b>	уголь актив. марки АГ-5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> - CHCl <sub>3</sub> , 2:1	0.58	крист.	42
	<b>7б</b>			0.63	масло	21
	<b>7в</b>			0.67	масло	8
	<b>7г</b>			0.53		8
"Pr	<b>8a</b>	уголь актив. марки АГ-5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> - CHCl <sub>3</sub> , 2:1	0.53	крист.	48
	<b>8б</b>			0.62	масло	17
	<b>8в</b>			0.69	масло	11
	<b>8г</b>			0.57		11
"Bu	<b>9б</b>	SiO <sub>2</sub> - AgNO <sub>3</sub> (5%)	петр.эф- CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 5:3	0.56	масло	52
	<b>9в</b>			0.66	масло	20
	<b>9г</b>			0.78	масло	22
"Pent	<b>10б</b>	SiO <sub>2</sub> - AgNO <sub>3</sub> (5%)	n-C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> - EtOAc- CHCl <sub>3</sub> , 5:1:1	0.57	масло	54
	<b>10в</b>			0.68	масло	34
	<b>10г</b>			0.75	масло	12

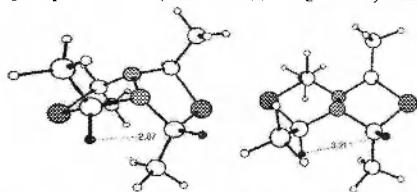
Таким образом, конформация бицикла **2a** в кристалле *эндо-эндо* с экваториальным расположением метильных групп (*ТТТ* конфигурация метильных заместителей относительно друг друга).

С помощью квантово-химических расчетов, данных ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C определено конформационное состояние молекул **2a** в растворе CDCl<sub>3</sub>.<sup>†</sup>

Особенностью конформационного поведения соединения **2a** в растворе CDCl<sub>3</sub> является то, что при комнатной температуре происходит медленный (или промежуточный) в шкале времени ЯМР конформационный обмен. Об этом свидетельствует проявление в спектре ЯМР <sup>1</sup>H группы CH<sub>3</sub> и CH в виде четырех магнитно-неэквивалентных сигналов: соответственно двух синглетов при δ<sub>H</sub> 1.40 и 1.50 м.д. и

<sup>†</sup> Автор выражает благодарность к.х.н. Т.В. Гюмкиной за проведение конформационного анализа

двух нерасщепленных синглетов при  $\delta_H$  4.50 и 5.20 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}C$  также содержатся по два сигнала в относительно сильнополюной и слабополюной областях спектра при  $\delta_C$  18.50, 26.40 м.д. и  $\delta_C$  64.76, 66.30 м.д. соответственно.



$2a'$  ( $\Delta G_{298}^{298} = 0$  ккал/моль)  $2a''$  ( $\Delta G_{298}^{298} = 1.8$  ккал/моль)

Рис.2. Оптимизированные структуры конформаций соединения  $2a$

между сигналами протонов различных метиновых групп должен наблюдаться NOE-эффект, так как расстояние между СН-протонами в оптимизированной структуре конформера составляет 2.87 Å (рис. 2).

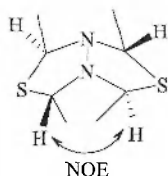
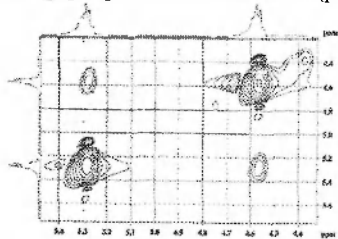


Рис.3. Фрагмент спектра 2D NOESY и NOE-diff взаимодействия для  $2a$

Таким образом, в растворе, как и в кристаллической фазе при комнатной температуре и ниже реализуется *эндо-эндо* конформер  $2a'$ .

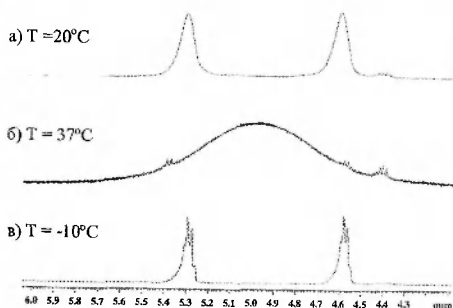


Рис.4. Фрагменты спектров ЯМР  $^1H$  для  $2a$  при 20°C (а), 37°C (б) и -10°C (в)

ЯМР  $^1H$  в условиях быстрых конформационных переходов в шкале времени ЯМР (рис.4б). С понижением температуры до -10°C проявляются vicinalные константы спин-спинового взаимодействия метильной ( $^3J=4.0$ Гц) и метиновой ( $^3J=4.0$ Гц) групп (рис.4в). Рассчитанный барьер инверсии цикла составляет  $\Delta G^\ddagger = 14.9$  ккал/моль ( $T_K =$

Квантово-химическими расчетами (B3LYP/6-31G(d,p), Gamess) были найдены два конформационных состояния с одинаковым *TTT* расположением заместителей – *эндо-эндо*  $2a'$  и *твист-твист*  $2a''$  (рис.2). В отличие от наименее выгодного конформера  $2a''$  ( $\Delta G^\ddagger=1.8$  ккал/моль) для конформера  $2a'$

Действительно, в 2D NOESY спектре при пониженной температуре -10°C между сигналами протонов цикла 4.50 и 5.20 м.д. наблюдаются кросс-пики, следовательно, наблюдаемые протоны сближены в пространстве (при 25°C интенсивность данных кросс-пииков мала) (рис.3).

Методом динамической ЯМР  $^1H$  определена величина барьера конформационного перехода для  $2a$ . При повышении температуры до 37°C сигналы СН- протонов цикла сливаются в один уширенный синглет при  $\delta_H$  5.00 м.д. ( $W_{1/2}=60$  Гц), одновременно наблюдается коллапс сигналов метильных групп при  $\delta_H$  1.60 м.д. из-за усреднения параметров спектра



-10°C). Данное значение несколько выше по сравнению с найденным ранее для незамещенного 1,3,4-тиадиазоло[3,4-с]1,3,4-тиадиазолидина (14.7 ккал/моль,  $T_c = -20^\circ\text{C}$ ).

С целью отнесения сигналов спектров ЯМР были проведены гомо- и гетеро-корреляционные эксперименты. Так, с помощью метода 2D COSY НН были выделены спиновые системы протонов ( $T = -10^\circ\text{C}$ ): относительно сильнополюлярный сигнал метильной группы при  $\delta_H$  1.40 м.д. коррелирует с сигналом метиновой группы  $\delta_H$  4.50 м.д., а резонанс при  $\delta_H$  1.50 м.д. с  $\delta_H$  5.20 м.д. соответственно. На основании данных эксперимента HSQC ( $T = -10^\circ\text{C}$ ) установлены С-Н-взаимодействия (рис.5).

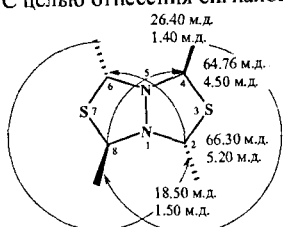


Рис.5. Н-Н (Н-Н COSY) и С-Н (HSQC) корреляции в **2a**

Аналогичными исследованиями для изомеров **2б-г** была установлена *эндо-эндо* конформация и конфигурация метильных групп - ЦЦЦ (**2б**), ЦТТ (**2в**) и ЦТЦ (**2г**) (рис.6).

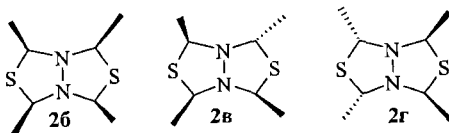


Рис.6. Изомеры ЦЦЦ (**2б**), ЦТТ (**2в**) и ЦТЦ (**2г**)

Таким образом, гетероциклизацией гидразина с уксусным альдегидом и  $\text{H}_2\text{S}$  получены четыре изомера 2,4,6,8-тетраметил-3,7-дитиа-1,5-диазобифцикло[3.3.0]октанов **2a-г** в *эндо-эндо*-конформации с различной конфигурацией метильных групп, три из которых выделены КХ в индивидуальном виде.

При взаимодействии гидразина с пропионовым (**3**), масляным (**4**) альдегидами и  $\text{H}_2\text{S}$  (схема 1) наблюдается аналогичная закономерность с получением четырех стереоизомерных 2,4,6,8-тетраэтил- и тетрапропилзамещенных бициклов **7, 8**, которые были выделены методом КХ на активированном угле марки АГ-5 (табл.1).

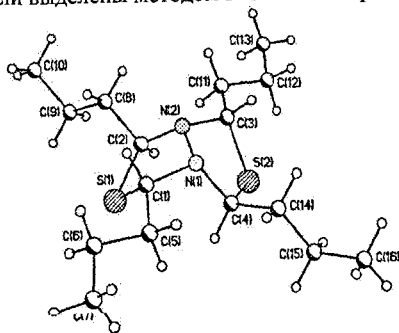


Рис.7. Молекулярная структура 2,4,6,8-тетрапропил-3,7-дитиа-1,5-диазобифцикло[3.3.0]октана **8**.

Для кристаллического изомера 2,4,6,8-тетрапропил-3,7-дитиа-1,5-диазобифцикло[3.3.0]октана **8** также была определена *эндо-эндо*-конформация с ТТТ конфигурацией пропильных групп (рис.7). В кристаллической структуре изомера **8** конформация сочлененных по связи N(1)-N(2) пятичленных  $[\text{N}_2\text{SC}_2]$  циклов С(2)-софа и С(4)-софа, соответственно.

Спектры четырех изомеров тетраэтил- **7** и тетрапропил- **8** бициклов сходны со спектрами конфигурационных изомеров для тетраметилзамещенных бициклов **2**. Общий выход стереоизомерных тетраалкилзамещенных бициклов **7-10** повышается

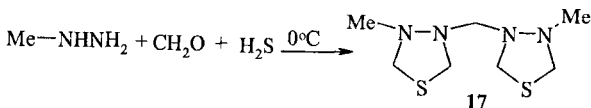
от 80 до 100% с увеличением длины алкильного радикала в исходных альдегидах. Отметим, что в случае валерианового **5** и капронового **6** альдегидов происходило образование только трех изомеров **9** (б-г), **10** (б-г). Изомерные бицикланы так же были выделены нами в индивидуальном виде КХ (табл.1). Причем все три фракции стереоизомерных тетрабутил- и тетрапентилзамещенных бицикланов представляют собой маслянистые жидкости.

Установлено, что в реакции гидразина и  $H_2S$  с ароматическими альдегидами в случае бензальдегида **11** и пиридин-3-ил-альдегида **12**, стереоселективно образуются соответствующие 2,4,6,8-тетраарилзамещенные-3,7-дитиа-1,5-диазабицикло[3.3.0]октаны **14**, **15**. В то же время реакция с анисовым альдегидом **13** проходит с образованием стереоизомерных бициклооктанов **16** в соотношении 1:2:1 (данные спектров ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$ , HSQC и ВЭЖХ). Кроме того, вследствие уменьшения реакционной активности ароматических альдегидов (конверсия 40%) по сравнению с алифатическими альдегидами (конверсия 100%) общий выход 2,4,6,8-тетраарилзамещенных-3,7-дитиа-1,5-диазабицикло[3.3.0]октанов **14-16** не превышает 30%.

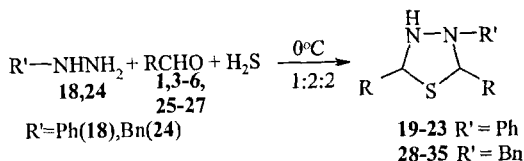
## 1.2. Гетероциклизация монозамещенных гидразинов с альдегидами и сероводородом в синтезе замещенных 1,3,4-тиадиазолидинов

В продолжение исследований реакции тиометилирования гидразинов с альдегидами и  $H_2S$ , а также с целью синтеза конформационно устойчивых 1,3,4-тиадиазолидинов, мы изучили гетероциклизацию монозамещенных (метил-, фенил- и бензил-) гидразинов с альдегидами гомологического ряда, перечисленными в первой главе, и  $H_2S$ .

Нами установлено, что селективный синтез 3-метил[[4-метил-1,3,4-тиадиазолидин-3-ил]метил]1,3,4-тиадиазолидина **17** с выходом 78% (схема 2) осуществляется взаимодействием метилгидразина с формальдегидом и  $H_2S$  в соотношении 1:2:2 при  $0^\circ C$ .



Реакция метилгидразина с другими альдегидами проходит неселективно. Вместе с тем гетероциклизация фенилгидразина **18** с уксусным **1**, пропионовым **3**, масляным **4**, валериановым **5**, капроновым **6** альдегидами и  $H_2S$  в разработанных условиях селективно приводит к 2,4-диалкил-1,3,4-тиадиазолидинам **19-23** с выходами 64-81% (схема 3), причем выход возрастает симбатно длине алифатической цепи альдегидов **1**, **3-6**. Аналогично реакция бензилгидразина **24** с алифатическими **1**, **3-6** и ароматическими - фурфуролом **25**, м-бром-бензальдегидом **26**, салициловым **27** альдегидами и  $H_2S$  региоселективно приводит к соответствующим 2,4-диалкил-(арил, фурфурил)замещенным 1,3,4-тиадиазолидинам **28-35**. Выход алкилзамещенных тиадиазолидинов **28-32** составляет 64-81%, а арил(фурфурил)замещенных **33-35** - 80-88%. Следует отметить, что гетероциклизация фенил- и бензилгидразинов с  $CH_2O$  и  $H_2S$  проходит неселективно с образованием смеси соответствующих 1,3,4-тиадиазолидинов и 1,3,5-дитиазианов.



R = Me (1,19,28), Et(3,20,29), <sup>n</sup>Pr(4,21,30), <sup>t</sup>Bu(5,22,31),  
<sup>n</sup>Pent (6,23,32), 2-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O(25,33), *m*-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(26,34), *o*-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(27,35)

Структура бис-тиадиазолидинилметана 17 и 2,4-дизамещенных 1,3,4-тиадиазолидинов 19-23 и 28-35 доказана методами ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, а соединения 17 также методом РСА (рис.8).

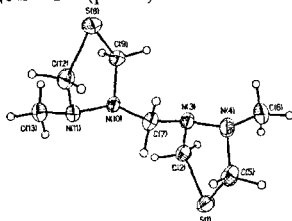


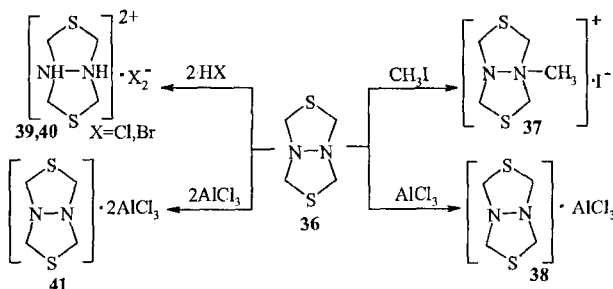
Рис.8. Структура 3-метил[(4-метил-1,3,4-тиадиазолидин-3-ил)метил]1,3,4-тиадиазолидина 17

В отличие от стабильных стереоизомерных 2,4,6,8-тетраалкил(арил)-1,3,4-тиадиазоло[3,4-с]1,3,4-тиадиазолидинов 2,7-10, получаемых на основе гидразина, пятичленные 3-фенил(бензил)-2,4-диалкил(арил)-1,3,4-тиадиазолидины 19-23, 28-35 на основе фенил(бензил)гидразинов 18, 24 обладают высокой конформационной подвижностью. В этой связи методом ЯМР не удается определить стереоизомерный состав 2,5-диалкил(арил)замещенных-3-фенил(бензил)-1,3,4-тиадиазолидинов 19 -23, 28-35.

### 1.3. Синтез *N*- и *N,N'*-координированных производных 3,7-дитиа-1,5-диазабицикло[3.3.0]октанов и 2,5-диметил-3-фенил-1,3,4-тиадиазолидинов

С целью получения водорастворимых производных тиадиазолидина нами изучены реакции кватернизации атома азота в бициклане 36 путем координационного связывания НЭП с электрофильными агентами. Гетероцикл 36 получен по известному способу из гидразина, СН<sub>2</sub>О и Н<sub>2</sub>С.

Взаимодействие 36 с эквивалентным количеством метилдида протекает избирательно по одному атому азота с образованием аддукта 37 (выход 72%). Аналогичная закономерность наблюдается при взаимодействии с AlCl<sub>3</sub>, а именно, образуется *N*-координированный аддукт 38 с выходом 85%. Увеличение количества электрофильных агентов (HCl, HBr и AlCl<sub>3</sub>) в реакции с 36 приводит к *N,N'*-координированным аддуктам 39-41 с выходами 74, 77, 78% соответственно (схема 4).



Структура молекулы **37** доказана методом РСА (рис.9). Кристалл соединения **37** содержит две одинаковые, но симметрично независимые пары «катион-анион» в

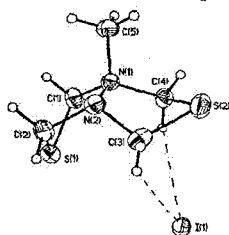


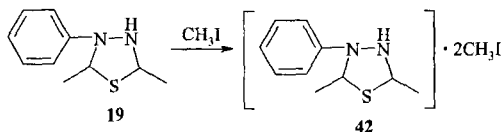
Рис.9. Структура *N*-координированного 3,7-дитиа-1,5-диазабицикло[3.3.0]октана **37** с  $\text{CH}_3\text{I}$

элементарной ячейке. На рис.9 изображена одна из этих пар. В аддукте **37** *эндо-эндо* конформация аннелированных циклов сохраняется, *N*-метильная группа занимает аксиальное положение, а иодид ион образует водородные связи с циклическими метиленовыми протонами, обеспечивающими стабилизацию молекул **37**.

Следует отметить, что в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  *N,N'*-аддуктов **39-41**, также как и для дитиадизабициклооктана **36**, из-за высокой конформационной подвижности циклов в растворе метиленовые протоны имеют усредненное значение и проявляются в виде синглетов  $\delta_{\text{H}}$  4.89 (**39**), 4.18 (**40**), 4.36 (**41**) м.д.

Взаимодействием 2,5-диметил-3-фенил-1,3,4-тиадиазолидина **19** с избыточным количеством метилиодида нами получен водорастворимый комплекс **42** (схема 5).

Схема 5



Таким образом показано, что пятичленные 1,3,4-тиадиазолидины в реакциях с кислотами Льюиса, Бренстеда и метилиодидом не подвергаются разрушению и являются активными биядерными лигандами с донорными эндоциклическими гидразиновыми функциями.

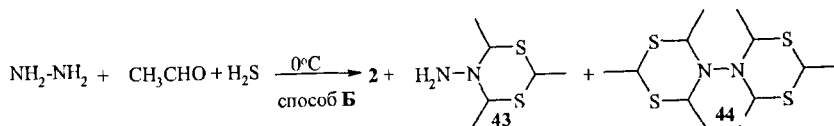
## 2. Гетероциклизация гидразинов в синтезе 5-амнозамещенных-1,3,5-дигтазианов

### 2.1. Синтез 2,4,6-триметил-5-амино-1,3,5-дигтазиана гетероциклизацией гидразина с ацетальдегидом и $\text{H}_2\text{S}$

Нами детально изучена реакция циклоконденсации гидразина, уксусного альдегида и  $\text{H}_2\text{S}$ . Обнаружено, что изменение порядка смешивания реагентов в сравне-

нии со способом А (раздел 1.1., стр.6), по которому селективно образуются аннелированные 2,4,6,8-тетраметил-1,3,4-тиадиазоло[3,4-с]1,3,4-тиадиазолидины **2**, а именно, смешение по способу Б приводит к образованию шестичленного 2,4,6-триметил-1,3,5-дигиазинан-5-иламина **43** (схема 6). Так, использование обратного смешения реагентов (способ Б): барботаж  $H_2S$  в смесь гидразина и уксусного альдегида позволило при температуре  $0^\circ C$  получить ранее труднодоступный 1,3,5-дигиазинан **43** с выходом 64% (табл.2) в смеси с 2,4,6,8-тетраметил-3,7-дигиа-1,5-диазабицикло[3.3.0]октаном **2** и в небольших количествах с бис – дигиазинаном **44** (3-5%), идентифицируемого согласно ГХ-МС.

Схема 6



Отметим, что реакция в этих условиях отличается по хемоселективности от гетероциклизации гидразина с  $CH_2O$  и  $H_2S$  и от реакций других альдазинов с  $H_2S$ .

Таблица 2. Влияние соотношения исходных реагентов, температуры реакции на выход и состав продуктов

Соотношение реагентов $H_2N-NH_2:CH_3CHO:H_2S$	Способ	Температура, $^\circ C$	Выход %		
			2	43	44
1:4:4	А	-80	49	-	-
	А	-10	62	-	-
	А	0	50	10	2
1:4:4	Б	0*	12	64	5
1:6:4	А	0	55	17	-
	А	20	46	5	3
	Б	0	34	15	-
	Б	20	58	7	-

\*Обратное смешение реагентов гидразин : уксусный альдегид : сероводород.

1,3,5-Дигиазинан **43** был выделен в индивидуальном виде колоночной хроматографией на  $SiO_2$ , импрегнированном  $AgNO_3$ , и его структура доказана методом РСА (рис.10).

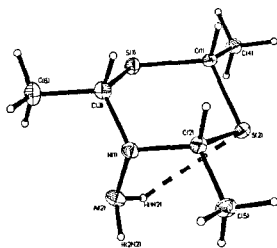


Рис.10. Структура соединения 2,4,6-триметил-1,3,5-дигиазинан-5-амина **43**

Таким образом, значительная разница в поведении гидразина в зависимости от природы карбонильного соединения и условий реакции позволяет варьировать направление гетероциклизации с участием одной или двух аминогрупп гидразина. В ре-

В кристалле соединения **43** дигиазинановый цикл имеет конформацию кресла, стабилизированную внутримолекулярной водородной связью  $H(1N2)\dots S(2)$  с аксиальным расположением амино-группы (аномерный эффект).

зультате нами установлено, что гидразин со смесью уксусного альдегида и  $H_2S$  (1:4:4) при  $0^\circ C$  конденсируется с участием двух аминогрупп с образованием 2,4,6,8-тетраметил-3,7-дигиа-1,5-диазабицикло[3.3.0]октана **2** (62%), а при  $0^\circ C$  и обратном смешении исходных реагентов (предварительное перемешивание гидразина с уксусным альдегидом, затем барботаж  $H_2S$ ) с участием одной аминогруппы гидразина с получением ранее труднодоступного 5-амино-2,4,6-триметил-1,3,5-дигиазина **43**.

## 2.2. Синтез 5-аминозамещенных-1,3,5-дигиазинов трансминированием *N*-метил-1,3,5-дигиазинана арилгидразинами

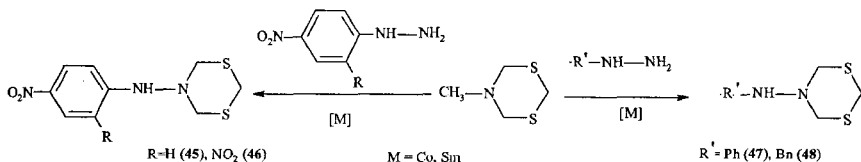
С целью разработки эффективного подхода к синтезу 5-аминозамещенных 1,3,5-дигиазинов с высокой селективностью и выходами нами впервые изучена каталитическая реакция арилгидразинов с *N*-метил-1,3,5-дигиазином, имеющим в цикле фрагменты трех молекул  $CH_2O$  и двух молекул  $H_2S$ .

Для оптимизации выхода целевого продукта реакцию трансминирования *N*-метил-1,3,5-дигиазинана гидразинами провели под действием катализаторов на основе солей и комплексов Cu, Pd, Co, Mn, Ti, Hf, V, Fe, Sm. Из числа испытанных катализаторов наиболее высокую активность в реакции переаминирования проявил  $CoCl_2$ , нанесенный на  $\gamma-Al_2O_3$  и  $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$  (5 мол. %).<sup>8</sup>

При циклотиметилировании фенил- или бензилгидразинов при комнатной температуре с помощью  $CH_2O$  и  $H_2S$ , как правило, образуется двух- или трехкомпонентная смесь гетероциклических соединений, нитрофенилгидразины в данную реакцию не вовлекаются.

Установили, что переаминирование *N*-метил-1,3,5-дигиазина с помощью 4-нитрофенилгидразина в присутствии 5 мол. %  $CoCl_2$ , нанесенного на  $\gamma-Al_2O_3$ , при температуре  $20^\circ C$  за 3ч дает *N*-(4-нитрофенил-1,3,5-дигиазинан-5-ил)амин **45** с выходом 88%. В этих условиях при катализе 5 мол. %  $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$  выход продукта **45** составляет 78%. Полученные спектральные (ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ , ГХ-МС) данные подтверждают предложенную нами структуру **45**. Подобным образом осуществили реакцию трансминирования *N*-метил-1,3,5-дигиазинана 2,4-динитрофенилгидразином под действием 5 мол. %  $CoCl_2/\gamma-Al_2O_3$ , позволившую в мягких условиях ( $20^\circ C$ , 3ч,  $CHCl_3$ ) получить *N*-(2,4-динитрофенил-1,3,5-дигиазинан-5-ил)амин **46** с выходом 75% (схема7).

### Схема 7



Аналогично, реакция каталитического трансминирования при комнатной температуре *N*-метил-1,3,5-дигиазинана фенил- и бензилгидразинами приводит к индивидуальным *N*-фенил-1,3,5-дигиазинан-5-иламину **47** и *N*-бензил-1,3,5-дигиазинан-5-иламину **48** с выходами  $>80\%$ . Гидразин и метилгидразин в данную реакцию не вступают. В отсутствие катализатора выход продуктов переаминирования **45-48** при комнатной температуре составляет 5-15%.

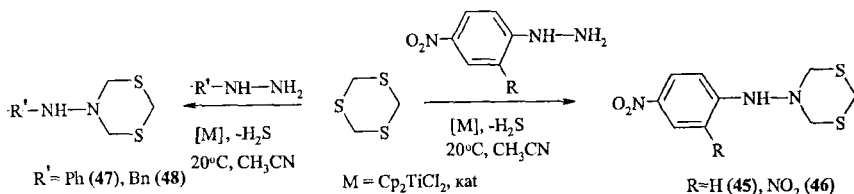
<sup>8</sup> Автор выражает благодарность проф. А.Г. Ибрагимову за обсуждение результатов реакций с участием катализаторов.

### 2.3. Синтез 5-аминозамещенных-1,3,5-дигидазинов реакцией 1,3,5-триптиана с арилгидразинами

С целью разработки нового способа синтеза *N*-арил(бензил)-(1,3,5-дигидазиан-5-ил)аминов с высокой селективностью и выходами нами изучена катализируемая соединениями переходных металлов реакция арил(бензил)гидразинов с 1,3,5-триптианом, выбранным в качестве синтетического эквивалента  $\text{CH}_2\text{O}$  и  $\text{H}_2\text{S}$ .

Предварительно установили, что некаталитическое взаимодействие фенил- или бензилгидразинов с эквимолярным количеством 1,3,5-триптиана в  $\text{CH}_3\text{CN}$  при температурах  $-10$ ,  $20$  или  $60^\circ\text{C}$  за 3ч приводит к образованию *N*-фенил(бензил)-(1,3,5-дигидазиан-5-ил)аминов **47,48** в количестве не более 15%. Увеличение продолжительности реакции (8-12 ч) способствует повышению выхода целевых **47,48** до 20-25%. Для повышения выхода целевых дигидазинов **47,48** реакцию 1,3,5-триптиана с фенил(бензил)гидразинами провели под действием катализаторов на основе солей и комплексов Cu, Co, Mn, Ti, Hf, V, Fe, Sn, показавших активность в реакции трансминирования *N*-метил-1,3,5-дигидазиана.

Схема 8

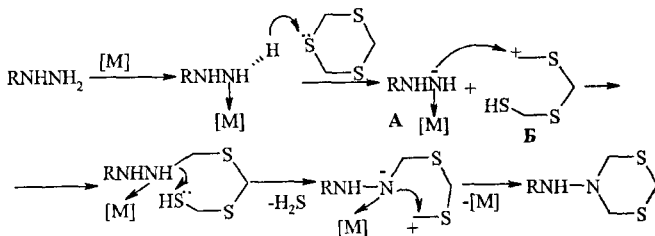


Из числа испытанных катализаторов наиболее высокую активность в реакции гидразинов с 1,3,5-триптианом проявил  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  (7 мол.%). Под действием указанного катализатора при  $\sim 20^\circ\text{C}$  за 3ч в  $\text{CH}_3\text{CN}$  образуются *N*-фенил(бензил)-1,3,5-дигидазиан-5-иламины **47** и **48** с выходами 63 и 60% соответственно (схема 8).

Установлено, что реакция 1,3,5-триптиана с 4-нитрофенил- и 2,4-динитрофенилгидразинами в присутствии 7 мол.%  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  при температуре  $20^\circ\text{C}$  за 3ч дает *N*-(4-нитрофенил)-(1,3,5-дигидазиан-5-ил)амин **45** и *N*-(2,4-динитрофенил)-(1,3,5-дигидазиан-5-ил)амин **46** с выходами 69% и 65% соответственно (схема 8).

Нами сделано предположение, что синтез *N*-замещенных дигидазинов осуществляется в результате рециклизации 1,3,5-триптиана арил(бензил)гидразинами. Вероятно, координация  $\beta$ -атома азота гидразинов к центральному атому катализатора способствует увеличению подвижности  $\beta$ -атома водорода, и, как следствие, происходит протонирование нуклеофильного 1,3,5-триптиана и его дециклизация с образованием карбкатиона **Б** (схема 9).

Схема 9



Дальнейшее взаимодействие интермедиатов А и Б с элиминированием  $H_2S$  сопровождается замыканием цикла и образованием 5-амино-1,3,5-дитиазинанов.

Таким образом, разработанная нами реакция 1,3,5-тригана с арил(бензил)гидразинами под действием каталитических количеств  $Cr_2TiCl_2$ , протекающая в мягких условиях, открывает простой путь к синтезу 5-амино-*N*-арил(бензил)-1,3,5-дитиазинанов с высокими выходами и селективностью.

Гидразин и метилгидразин в аналогичную реакцию с 1,3,5-тригианом не вступают.

### 3. Гетероциклизация гидразинов альдегидами и 1,2-этандитиолом в синтезе 1,5-дитиа-3-азепинанов

В литературе отсутствуют сведения о вовлечении  $\alpha,\omega$ -алкандитиолов и альдегидов в трехкомпонентную конденсацию с гидразинами.

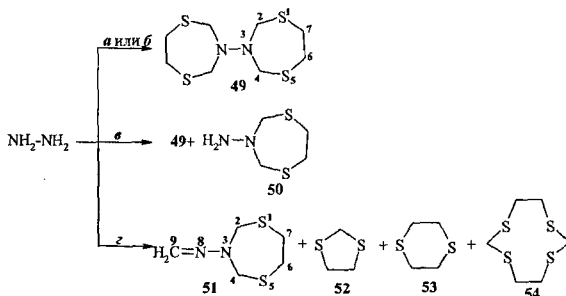
#### 3.1. Гетероциклизация гидразина с альдегидами и 1,2-этандитиолом

С целью разработки метода синтеза алкилзамещенных дитиазепинанов, изучена трехкомпонентная конденсация гидразинов и 1,2-этандитиола с алифатическими альдегидами  $RCHO$  ( $R=H, Me, Et, ^iPr, ^tBu$ ), а так же проведены теоретические и экспериментальные исследования стереохимических особенностей для синтезированных соединений.

Как было сказано выше, варьирование условий трехкомпонентной реакции гидразина и  $H_2S$  с альдегидами (температура, *pH*, порядок смешивания реагентов) существенно влияет на региоспецифичность гетероциклизации.

В этой связи на примере реакции гидразина,  $CH_2O$  и 1,2-этандитиола было исследовано влияние температуры, концентрации исходных реагентов, порядка их смешения, а так же *pH* среды на направление реакции.

Схема 10



Реагенты и условия реакции: *a*)  $N_2H_4-CH_2O-(CH_2SH)_2$ , 1:4:2, 0-70°C (*pH* 3.15-3.20); *б*)  $N_2H_4-BuONa-CH_2O-(CH_2SH)_2$ , 1:4:4:2, 0-70°C (*pH* 11.50-11.70); *в*)  $N_2H_4-CH_2O-(CH_2SH)_2$ , 1:4:2, 80°C, (*pH* 3.15-3.20); *з*)  $N_2H_4+HCl-CH_2O-(CH_2SH)_2$ , 1:4:2, 20°C, (*pH* 0.45-0.5).

Установлено, что данная реакция не дает аннелированные гетероциклы в отличие от реакции гидразина с  $H_2S$  и альдегидами  $RCHO$  ( $R=H, Me$ ). Так, конденсация гидразина со смесью формальдегида и 1,2-этандитиола в соотношении 1:4:2 при температуре от 0 до 70°C без «кислотно-щелочных» добавок (*pH* 3.15-3.20) и в щелочной среде (*pH* 11.50-11.70) селективно приводит к бис-1,5-дитиа-3-азепинулу 49 с выхо-



дами 81% и 79% соответственно. При увеличении температуры реакции до 80°C образуется смесь *бис*-1,5-дигиа-3-азепина 49 и 1,5,3-дигиазепинан-3-амина 50 с общим выходом 93% в соотношении 1:2. В отличие от вышеуказанных условий, гетероциклизация в присутствии HCl (pH 0.45-0.5) приводит к *N*-метилен-1,5,3-дигиазепинан-3-амину 51 в смеси с серасодержащими продуктами взаимодействия CH<sub>2</sub>O и 1,2-этандинтиола 52-54 с общим выходом 99% (схема 10). Следует отметить, что при изменении концентрации и порядка смешения исходных реагентов в выше перечисленных реакциях состав продуктов не меняется.

Таким образом, в результате варьирования условий трехкомпонентной реакции гидразина, 1,2-этандинтиола и CH<sub>2</sub>O получены три типа соединений: *бис*-1,5-дигиа-3-азепинил 49, 1,5,3-дигиазепинан-3-амин 50 и *N*-метилен-1,5,3-дигиазепинан-3-амин 51. Причем согласно экспериментальным данным селективная гетероциклизация с участием двух аминогрупп гидразина осуществляется только в синтезе *бис*-1,5-дигиа-3-азепинила 49, выход которого при 20-25°C составил 80%.

Структура 1,5-дигиа-3-азепин-3-ила 49 доказана методом ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, РСА. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сигналы протонов проявляются узкими синглетами при C(2) и C(4) в области δ<sub>H</sub> 4.55 м.д., а также при C(6) и C(7) в области δ<sub>H</sub> 2.94 м.д., что свидетельствует о быстрой инверсии циклов в шкале времени ЯМР. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C углеродные сигналы резонируют в области δ<sub>C</sub> 56.18 м.д. и δ<sub>C</sub> 37.84 м.д. соотв:

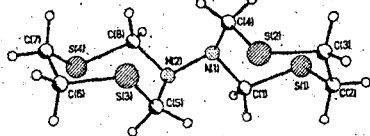


Рис.11. Структура молекулы *бис*-1,5,3-дигиазепин-3-ила 49 в кристалле

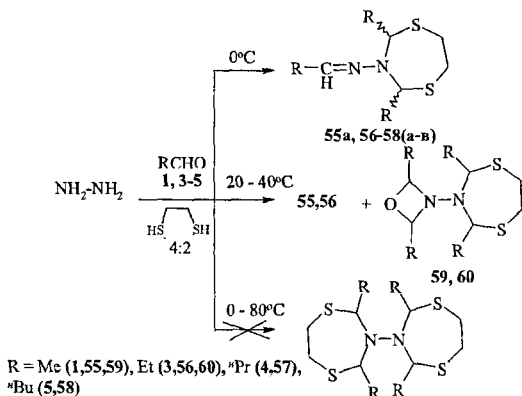
82.1°(1) (рис.11). Связи C(4)-S(2) и C(5)-S(3) удлинены на 0.03-0.04 Å по сравнению с топологически эквивалентными связями C(1)-S(1) и C(8)-S(4), что в сочетании с близкими к 180° псевдоторсионными углами lp-N-C-S свидетельствует о присутствии в молекуле сильных стереоэлектронных взаимодействий (СВ) lp-N-C-S.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединения 50 метиленовые протоны дигиазепианового цикла резонируют двумя синглетами при δ<sub>H</sub> 2.87 и 3.61 м.д. с соотношением интегральных интенсивностей 1:1, что свидетельствует о быстрой инверсии семичленного цикла в растворе CDCl<sub>3</sub>. Сигналы атомов углерода C(2,4) и C(6,7) цикла 50 резонируют в более сильном поле относительно сигналов *бис*-цикла 49. Атомы углерода соединения 51 проявляются в спектре ЯМР <sup>13</sup>C тремя характеристическими сигналами: δ<sub>C</sub> 35.13 м.д. для C(2,4), δ<sub>C</sub> 59.01 м.д. для C(6,7) и δ<sub>C</sub> 130.00 м.д. для метиленового C(9). В масс-спектре 51 наблюдается молекулярный ион [M]<sup>+</sup> с m/z 162 и характерные пики ионов с m/z 101 [CHNN(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>; 92 [SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>; 73 [NNCHS]<sup>+</sup>; 60 [NCH<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>; 55 [CHNNCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; 27 [NCH]<sup>+</sup>.

Проведение трехкомпонентной гетероциклизации гидразина и 1,2-этандинтиола с другими алифатическими альдегидами RCHO (1,3-5) (уксусный, пропионовый, масляный, валериановый) селективно приводит к соответствующим алкилиден (этилиден, пропилиден, бутилиден, пентилиден)-2,4-диалкил(диметил-, диэтил-, дипропил-, дибутил)-1,5,3-дигиазепинан-3-иламинам 55-58, выход которых в разработанных условиях (0°C, соотношение N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-RCHO-(CH<sub>2</sub>SH)<sub>2</sub>, 1:4:2) составляет 63, 69, 74, 76% соответственно, причем метилзамещенный дигиазепинан образуется в виде одного

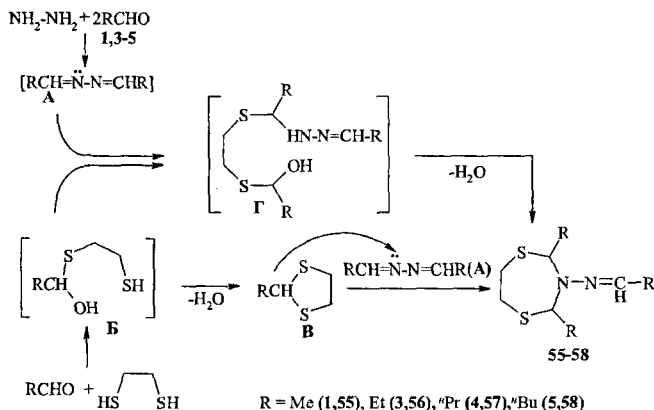
изомера **55a**, тогда как этил-, пропил- и бутилпроизводные в виде трех стереоизомеров **56-58** (а-в) (схема 11).

Схема 11



Отметим, что при повышении температуры вовлечь в гетероциклизацию две аминогруппы гидразина с получением тетраалкилзамещенных бис-1,5,3-дитиазепин-3-илов в условиях данной реакции нам не удалось. Основными продуктами гетероциклизации были иминосодержащие 1,5,3-дитиазепинаны **55-58**, лишь в случае реакций с участием уксусного и пропионового альдегидов в качестве минорных продуктов (5-7%) обнаружены 3-[2,4-диалкил-оксазетидин-3-ил]-2,4-диалкил-1,5,3-дитиазепинаны **59, 60** (ГХ-МС). Возможно, из-за стерических факторов синтез тетраалкилзамещенных бис-1,5,3-дитиазепин-3-илов не осуществляется.

Схема 12



Вместе с тем, вследствие уменьшения электрофильности алифатических альдегидов по сравнению с формальдегидом, трехкомпонентная реакция гидразина и альдегидов с 1,2-этандитиолом проходит медленнее и поэтапно - первоначально по одному нуклеофильному атому азота промежуточного альдазина **A** с полуацеталем **Б** или ацеталем **В**, зафиксированных нами ГХ-МС анализом, вероятно через аддукт **Г** (схема 12). Алкильные заместители способствуют снижению реакционной активности интерме-

диатов Б - Г и, как следствие, реакция останавливается на стадии формирования мо-  
нодигтиазепинанов 55-58.

Образование алкилиден-2,4-диалкил-1,5,3-дигтиазепинан-3-ил-аминов 55а, 56-  
58(а-в) подтверждено данными ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрией. Так, в масс-  
спектрах данного ряда гомологов наблюдались соответствующие молекулярные ионы  
[M]<sup>+</sup> с  $m/z$  204,  $m/z$  246,  $m/z$  288,  $m/z$  330 и характерные пики ионов при распаде [M]<sup>+</sup>.  
В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  серии соединений 55а, 56-58(а-в), кроме характеристичных  
углеродных сигналов алкилидена alk-CH=N-, проявляются сигналы  
дигтиазепианового цикла в областях  $\delta_{\text{C}}$  34-36 м.д. (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S) и 63-68 м.д. (NCHS).  
Причем ГХ-МС анализом установлено, что этилиден-2,4-диметил-1,5,3-  
дигтиазепинан-3-ил-амин 55 образуется в виде единственного изомера 55а, в то время  
как для остального гомологического ряда наблюдается образование стереоизомеров  
56-58(а-в) с преобладанием одного из трех (контроль по спектрам ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ ).

Для мажорных стереоизомеров 55а, 56-58б определены константы Ковача:  $I_{\kappa}$  =  
1560 (55а), 1776 (56б), 1996 (57б), 2258 (58б). Для соединения 55, очевидно  
вследствие стерических факторов, образуется единственный изомер. Согласно  
расчетным данным (DFT-метод ВЗLYP 6-31G(d,p)) конформация этилиден-2,4-  
диметил-1,5,3-дигтиазепинан-3-ил-амина 55а – «кресло» с аксиально-экваториальным  
расположением заместителей, а для мажорных 2,4-дипропил-, -дибутилзамещенных  
1,5,3-дигтиазепинан-3-ил-аминов 57-58б реализуется конформация «кресло» с  
аксиально-аксиальным положением заместителей (рис. 12).

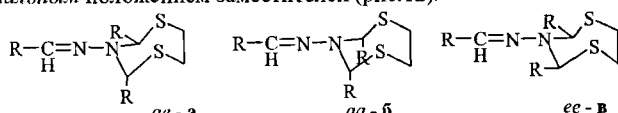
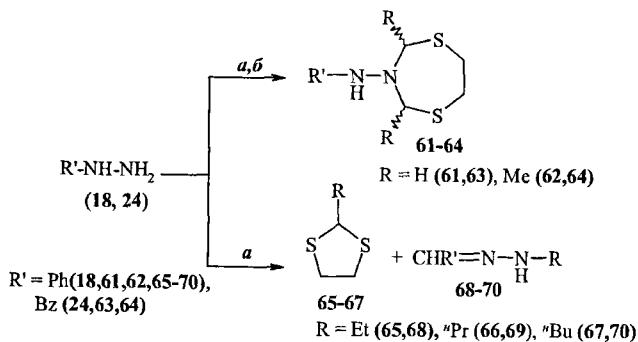


Рис.12. Стереизомеры 55-58 (а-в)

Отметим, что трехкомпонентная реакция гидразина с альдегидами и другими  
 $\alpha,\omega$ -алкандитиолами (1,3-пропандитиол и 1,4-бутандитиол) в разработанных условиях  
не дает гетероциклические соединения, а проходит с образованием олигомерных  
продуктов.

### 3.2. Гетероциклизация арилгидразинов с альдегидами и 1,2-этандитиолом

При вовлечении фенил- и бензилгидразинов 18, 24 в трехкомпонентную  
реакцию с 1,2-этандитиолом, формальдегидом или уксусным альдегидом независимо  
от  $pH$  среды получены *N*-фенил(бензил)-1,5,3-дигтиазепинан-3-иламины 61, 62 или *N*-  
фенил(бензил)-2,4-диметил-1,5,3-дигтиазепинан-3-иламины 63, 64. Более  
длинноцепные альдегиды RCHO (R = Et, <sup>n</sup>Pr, <sup>n</sup>Bu) в условиях данной реакции  
образуют этандитиокетали 65-67 и соответствующие гидразоны 68-70, очевидно,  
вследствие уменьшения реакционной способности алифатических альдегидов (3-5)  
(схема 13).



Реагенты и условия реакции: а) 18(24)-RCHO (1,3-5)-(CH<sub>2</sub>SH)<sub>2</sub>, 1:2:1, 0-70°C (pH 3.15-3.20); б) 18(24)-BuONa-RCHO-(CH<sub>2</sub>SH)<sub>2</sub>, 1:2:1, 0-70°C (pH 11.50-11.70)

*N*-Фенил-2,4-диметил-1,5,3-дитиазепинан-3-ил-амин **62** по данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C образуется в виде смеси трех диастереомеров, о чем свидетельствует тройной набор сигналов в спектре ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, которые не изменяются в интервале температур 20-40°C. Константы Ковача для соединений **61**, **62б** равны *I<sub>x</sub>* 2118 и 2144 соответственно.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H стереомерной смеси соединений **62** (а-в) было обнаружено, что мультиплетность сигнала циклических протонов Н-2(4) при заместителях в мажорном изомере **62б** проявляется кватертом при δ<sub>H</sub> = 4.51 (*J*=6.8 Гц). Для остальных двух изомеров **62а** и **62в** данный протон проявляется уширенными синглетами из-за быстрого в шкале времени ЯМР конформационного обмена, значения химических сдвигов протона значительно различаются и составляют δ<sub>H</sub> = 4.90 и 4.12 м.д. соответственно (рис. 13).

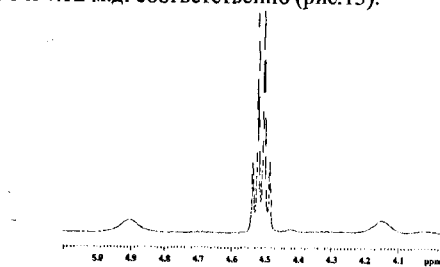


Рис.13. Фрагмент спектра ЯМР <sup>1</sup>H изомерной смеси соединений **62**(а-в).

По интегральной интенсивности изомеры **62а** и **62в** образуются в минорных количествах и соотношение **62а:62б:62в** составляет ~ 1:5:1. Следовательно, для мажорного изомера **62б** в растворе CDCl<sub>3</sub> наблюдается смещение конформационного равновесия в сторону одного из конформеров

в отличие от двух других **62**(а,в). В углеродном спектре стереоизомеров **62**(а-в) ХС С-2(4) также легко дифференцируемы. Согласно гетероядерному корреляционному HSQC эксперименту найдены следующие корреляции: δ<sub>H</sub>(4.90) ↔ δ<sub>C</sub>(67.01), δ<sub>H</sub>(4.51) ↔ δ<sub>C</sub>(72.26) и δ<sub>H</sub>(4.12) ↔ δ<sub>C</sub>(68.10) м.д.

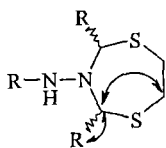


Рис.14. Гетероядерное спин-спиновое взаимодействие HMBC **62(a-в)**

Для каждого из изомеров были сделаны отнесения всех сигналов с учетом гетероядерных спин-спиновых взаимодействий HMBC спектра (рис.14).

Стереохимия соединений **62(a-в)** была определена на основе сравнения экспериментальных и теоретических данных (DFT-метода B3LYP 6-31G(d,p)). В результате установлено, что мажорный изомер **62б** имеет конформацию “кресло” с *aa* расположением алкильных заместителей (рис.15).

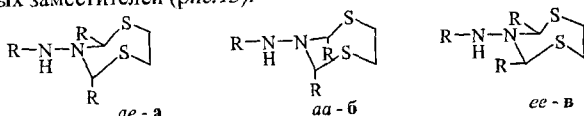


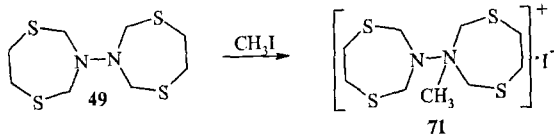
Рис.15. Изомерный состав смеси **62(a-в)**

### 3.3. Синтез *N*-координированного метилиодидом бис-1,5-дитиа-3-азепина

Синтезированный бис-1,5-дитиа-3-азепинил **49** по способу получения и по доступности исходных реагентов наиболее перспективен для практического применения.

С целью получения препаративной водорастворимой формы бис-1,5-дитиа-3-азепина **49** и дальнейшего изучения его биологической активности нами осуществлена кватернизация атома азота метилиодидом.

#### Схема 14



Установлено, что реакция **49** с избыточным количеством метилиодида проходит при 25°C за 6 ч. В результате с выходом 80% был получен *N*-координированный аддукт **71**.

### 4. Фунгицидная активность синтезированных пяти-, семичленных гетероциклов и их *N*-координированных аддуктов

Нами изучена фунгицидная активность водорастворимых аддуктов **37**, **38**, **42**, **71**, а также для проведения сравнительной оценки изучены нерастворимые в воде исходные соединения **19**, **36**, **49** и  $\text{CH}_3\text{I}$  в ДМФА (табл.3).

Выявление фунгицидной активности осуществлено с использованием микроскопических грибов коллекции института биологии УНЦ РАН\*\* *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporium*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* и *Paecilomyces variotii*, которые вызывают различные заболевания сельскохозяйственных растений, в том

\*\* Автор выражает благодарность за проведение биологических испытаний доценту, к.б.н. Н.Ф. Галимзяновой (ИБ УНЦ РАН).

числе корневые гнили зерновых культур и древесины. Определено, что ДМФА не оказывает влияния на развитие указанных тест-культур.

Таблица 3. Фунгицидная активность синтезированных гетероциклов 19, 36, 37, 42, 49, 71

Гетероцикл, конц.%, Тест- культура	19 (0,04%), ДМФА	36 (0,04%), ДМФА	37 (0,04%), H <sub>2</sub> O	42 (0,04%), H <sub>2</sub> O	49 (0,13%), ДМФА	71 (0,04%), H <sub>2</sub> O
<i>Bipolaris sorokiniana</i>	■	■	■	■	■	■
<i>Fusarium oxysporum</i>	■	■	■	■	□	■
<i>Aspergillus fumigatus</i>	□	■	■	■	□	□
<i>Aspergillus niger</i>	□	■	■	■	□	□
<i>Paecilomyces variotii</i>	□	■	■	■	■	□

■ - проявляет фунгицидную активность

■■■■■■■■■■ - задержка развития

□ - не проявляет фунгицидную активность

Выявлена фунгицидная активность 1,3,4-тиадиазоло[3,4-с]1,3,4-тиадиазолидина 36, а также его N-координированной метилиодидом водорастворимой формы 37 в отношении *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Paecilomyces variotii* (табл.3). Для 1,3,4-тиадиазолидина 19 и его аддукта с CH<sub>3</sub>I 42 установлена активность по отношению к *Bipolaris sorokiniana* и *Fusarium oxysporum*, а для бис-1,5,3-дигиазепин-3-ила 49 по отношению к *Paecilomyces variotii*.

## ВЫВОДЫ

- Разработаны препаративные методы синтеза пяти-, шести- и семичленных циклотриагидразинов реакцией гидразинов с альдегидами и SH-кислотами (H<sub>2</sub>S и 1,2-этандитиол). Установлены стереохимические особенности полученных гетероциклов в кристалле и в растворе.
- Впервые синтезирован ряд стереоизомерных 2,4,6,8-тетраалкил-1,3,4-тиадиазоло[3,4-с]1,3,4-тиадиазолидинов трехкомпонентной гетероциклизацией гидразина с альдегидами и H<sub>2</sub>S. Разработаны условия хроматографического разделения полученных стереоизомеров. Методами РСА, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии для синтезированных дигиазепинциклов установлена *эндо-эндо*-конформация аннелированных циклов в кристалле и в растворе CDCl<sub>3</sub>. Показано, что кристаллические изомеры имеют конфигурацию алкильных заместителей *транс-трансoid-транс*, а маслообразные изомеры – *цис-цисoid-цис*, *цис-трансoid-цис* и *цис-трансoid-транс*.
- Разработан метод селективного синтеза метил(арил)замещенных 1,3,4-тиадиазолидинов гетероциклизацией метил-, фенил-, бензилгидразинов с альдегидами и H<sub>2</sub>S. Методом РСА определена конформация цикла «*twist конверт*».

4. Впервые установлено, что 1,3,4-тиадиазоло[3,4-с]1,3,4-тиадиазолидин в реакции с кислотами Льюиса ( $AlCl_3$ ), Бренстеда ( $HCl$ ,  $HBr$ ) и  $CH_3I$  сохраняет циклический каркас и образует водорастворимые *N*- и *N,N'*-координированные аддукты. Взаимодействием 3-фенил-2,4-диметил-1,3,4-тиадиазолидина с  $CH_3I$  синтезирован с высоким выходом *N*-координированный метилиодидом 3-фенил-2,4-диметил-1,3,4-тиадиазолидин.

5. Разработан оригинальный способ получения 5-амино-*N*-фенил(бензил)-[4-нитро(2,4-динитро)фенил]-1,3,5-дитиазианов реакцией трансаминирования *N*-метилдитиазиана фенил-, бензил-, 4-нитрофенил- и 2,4-динитрофенилгидразинами под действием катализатора  $CoCl_2/Al_2O_3$ .

6. Разработан новый подход к получению 5-амино-*N*-фенил(бензил)-1,3,5-дитиазианов и 5-амино-*N*-[4-нитро(2,4-динитро)фенил]-1,3,5-дитиазианов реакцией рециклизации 1,3,5-триптиана фенил(бензил)-, 4-нитрофенил- и 2,4-динитрофенилгидразинами под действием катализатора  $Sr_2TiCl_2$ .

7. Впервые успешно реализован хемоспецифичный метод получения новых дитиазепианов: *бис*-1,5,3-дитиазепин-3-ила, 2,4-диалкил-1,5,3-дитиазепианов и *N*-фенил(бензил)-1,5,3-дитиазепианов трехкомпонентной гетероциклизацией гидразинов, алифатических альдегидов и 1,2-этандитиола. С помощью методов РСА, ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  спектроскопии определена конформация «кресло» 1,5,3-дитиазепина с аксиально-экваториальным расположением 2,4-метильных и аксиально-аксиальным расположением 2,4-бутильных групп.

8. Выявлена высокая фунгицидная активность гетероциклических соединений 1,3,4-тиадиазолидинового и 1,5,3-дитиазепианового рядов, а также их водорастворимых аддуктов по отношению к микроскопическим грибам *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporium*, *Aspergillus fumigates*, *Aspergillus niger*, *Paecilomyces variotii*.

#### Материалы диссертации изложены в следующих публикациях:

1. В.Р. Ахметова, Г.Р. Хабибуллина, Н.Н. Мурзакова<sup>††</sup>, З.А. Старикова, М.Ю. Антипин, Р.В. Кунакова. Особенности гетероциклизации гидразина с уксусным альдегидом и  $H_2S$  // *Изв. АН., Сер. хим.* - 2009 - № 5. - С.1063-1065.
2. V.R. Akhmetova, G.R. Khabibullina, E.B. Rakhimova, R.A. Vagapov, R.R. Khairullina, Z.T. Niatshina, N.N. Murzakova. Multicomponent reactions of amines with aldehydes and  $H_2S$  as efficient route to heterocycles and thiaza macrocycles // *Mol. Divers.*-2010.- V.14.- Issue 4.- P. 463-471. DOI: 10.1007/s 11030-010-9248-3.
3. Z.T. Niatshina, N.N. Murzakova, I.V. Vasilieva, E.B. Rakhimova, V.R. Akhmetova, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev. Efficient method for a synthesis of *N*-substituted dithiazinanes via transamination of *N*-methyl-1,3,5-dithiazinane with arylamines and hydrazines // *ARKIVOC* - 2011.- 8.- P.141-148.
4. В.Р. Ахметова, Н.Н. Мурзакова, Г.Р. Хабибуллина, Н.Ф. Галимзянова. Синтез *N*- и *N,N'*-координированных производных 3,7-дитиа-1,5-диазабихцикло[3.3.0]октанов и их фунгицидная активность // *ЖПХ* - 2011.- 84.- №2.- С. 229-233.
5. N.N. Murzakova, E.B. Rakhimova, I.V. Vasilieva, K.I. Prokof'yev, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev. A new method for the synthesis of *N*-substituted 1,3,5-dithiazinanes via the catalytic recyclization of 1,3,5-trithiane with aryl(benzyl)hydrazines and aryl amines // *Tetrahedron letters*- 2011.- 52.- P.4090-4092.

<sup>††</sup> Мурзакова Н.Н. сменила фамилию на Махмудиярова Н.Н.

6. В.Р. Ахметова, Н.Н. Мурзакова, Г.Р. Хабибуллина, Р.В. Кунакова, У.М. Джемилев. Способ получения 2,4,6-триметил-(1,3,5-дигиазепин-5-ил)амина. Заявка на выдачу патента РФ № 2009102448. Положительное решение от 09.06.2009.
7. У.М. Джемилев, Н.Н. Мурзакова, Г.Р. Хабибуллина, В.Р. Ахметова, Т.В. Тюмкина, Р.В. Кунакова, А.Г. Ибрагимов. Способ получения бис-2,4-диалкил-1,5,3-дигиазепин-3-илов. Заявка на выдачу патента РФ № 2010100055. Положительное решение от 27.01.10.
8. У.М. Джемилев, Н.Н. Мурзакова, Г.Р. Хабибуллина, В.Р. Ахметова, Р.В. Кунакова, А.Г. Ибрагимов. Способ получения N-[4-нитро(2,4-динитро)фенил]-1,3,5-дигиазепин-5-аминов. Заявка на выдачу патента РФ № 2010100064. Положительное решение от 27.01.10.
9. У.М. Джемилев, Н.Н. Мурзакова, Г.Р. Хабибуллина, В.Р. Ахметова, Т.В. Тюмкина, Р.В. Кунакова, А.Г. Ибрагимов. Способ получения 2,5-диалкил-3-фенил(бензил)-1,3,4-тиадиазолидинов. Заявка на выдачу патента РФ № 2010100054. Положительное решение от 27.01.10.
10. У.М. Джемилев, Н.Н. Мурзакова, Г.Р. Хабибуллина, В.Р. Ахметова, Т.В. Тюмкина, Р.В. Кунакова, А.Г. Ибрагимов. Способ получения *транс-транс*оидных, *цис-транс*оидных-*транс-цис*оидных, *цис-цис*оидных 2,4,6,8-тетраалкил -3,7-дигиа-1,5-диазабицикло[3.3.0]октанов. Заявка на выдачу патента РФ № 2010100056. Положительное решение от 28.01.10.
11. У.М. Джемилев, Н.Н. Мурзакова, Г.Р. Хабибуллина, В.Р. Ахметова, Т.В. Тюмкина, Р.В. Кунакова, А.Г. Ибрагимов. Способ получения N-фенил(-бензил)-(пергидро-1,3,5-дигиазепин-5-ил)аминов. Заявка на выдачу патента РФ № 2010122538. Положительное решение от 05.07.10.
12. У.М. Джемилев, Н.Н. Мурзакова, Г.Р. Хабибуллина, В.Р. Ахметова, Т.В. Тюмкина, Р.В. Кунакова, А.Г. Ибрагимов. Способ получения N-фенил(-бензил)-1,5,3-дигиазепинан-3-аминов и 2,4-диметил-N-фенил(бензил)-1,5,3-дигиазепинан-3-аминов. Заявка на выдачу патента РФ № 2010100057. Положительное решение от 28.01.10.
13. У.М. Джемилев, Н.Н. Мурзакова, Г.Р. Хабибуллина, В.Р. Ахметова, Н.Ф. Галимзянова, А.Г. Ибрагимов. 3,7-Дигиа-1,5-диазабицикло[3.3.0]октан – средство с фунгицидной активностью. Заявка на выдачу патента РФ № 2010130393. Положительное решение от 20.07.10.
14. У.М. Джемилев, Н.Н. Мурзакова, В.Р. Ахметова, А.Г. Ибрагимов, Л.Ф. Коржова, Н.Р. Поподько. Способ получения N-арил(бензил)-(1,3,5-дигиазепин-5-ил)аминов. Заявка на выдачу патента РФ № 2010131722. Положительное решение от 28.07.10
15. У.М. Джемилев, Н.Н. Мурзакова, Г.Р. Хабибуллина, В.Р. Ахметова, Н.Ф. Галимзянова, А.Г. Ибрагимов. N-Координированный метилиодидом 3,7-дигиа-1,5-диазабицикло[3.3.0]октан – водорастворимое средство с фунгицидной активностью. Заявка на выдачу патента РФ № 2010122558 Положительное решение от 02.07.10.
16. У.М. Джемилев, Н.Н. Мурзакова, Г.Р. Хабибуллина, В.Р. Ахметова, Н.Ф. Галимзянова, А.Г. Ибрагимов. Способ получения 3,3'-би-1,5,3-дигиазепина и его применение в качестве средства с фунгицидной активностью. Заявка на выдачу патента РФ № 2010122537. Положительное решение от 02.07.10.
17. Р.Р. Хайруллина, Г.Р. Надыргулова, З.Т. Ниятшина, Р.А. Вагапов, Э.И. Гильмутдинова, Н.Н. Мурзакова. Высокоэффективный и ресурсосберегающий способ переработки H<sub>2</sub>S в синтезе N,S-содержащих гетероциклов // *Общероссийская с между-*



народным участием научная конференция "Полифункциональные химические материалы и технологии".-Томск.-2007.- С. 215-216.

18. Н.Н. Мурзакова, Г.Р. Надыргулова, В.Р. Ахметова. Циклотиоалкилирование фенол - и бензилгидразинов с помощью уксусного альдегида и сероводорода // XVII Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии».- Екатеринбург.- 2007.- С. 297-298.

19. V.R. Akhmetova, G.R. Nadyrgulova, R.A. Vagapov, Z.T. Niatshina, N.N. Murzakova. Chemoracinal design of S,N-containing heterocycles dfsed on the condensation of the system H<sub>2</sub>S-aldehyde (RCHO) with amines and hydrazine // 23-nd International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-23).- Moscow.- 2008.- P. 27.

20. G.R. Khabibullina, N.N Murzakova, R.A. Vagapov, Z.T. Niatshina, V.R. Akhmetova, U.M. Dzhemilev. Synthesis of novel N,S-containing heterocycles by condensation of H<sub>2</sub>S and aldehydes with with amines and hydrazine // «RSC/Shell Castle Conversation Sulfur Workshop».- London- 2008.- P. 109.

21. В.Р. Ахметова, Г.Р. Надыргулова, Н.Н. Мурзакова, Р.В. Кунакова. Региоселективный синтез моно - и бицикланов 1,3,4-тиадиазолидинового ряда // Международная научно-техническая конференция. Китайско - Российское научно-техническое сотрудничество «Наука – образование – инновации».- Харбин-Санья, КНР.- 2008.- С. 5.

22. V.R. Akhmetova, G.R. Nadyrgulova, R.A. Vagapov, Z.T. Niatshina, N.N. Murzakova, E.B. Rakhimova. Multicomponent reactions of H<sub>2</sub>S with aldehydes and amines as efficient rout to heterocycles and thioaza – crown // IV International conference «Multi – component reactions and related chemistry».- Ekaterinburg.- 2009.- P. S1.

23. Н.Н. Мурзакова, Г.Р. Надыргулова, Р.А. Вагапов, В.Р. Ахметова. Синтез и стереохимия N,S-содержащих бициклооктанов // Химия и медицина, Орхимед-2009.- Уфа.- 2009.- С. 59.

24. Н.Н. Мурзакова, К.И. Прокофьев, А.Г. Ибрагимов, В.Р. Ахметова. Трехкомпонентная гетероциклизация гидразинов и аминов с альдегидами и 1,2-этанди(ти)олом // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического возобновляемого сырья».- Уфа.- 2011.- С. 179-183.

Сонскатель:



**МАХМУДИЯРОВА НАТАЛИЯ НАИЛЬЕВНА**

**ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ ГИДРАЗИНОВ  
С АЛЬДЕГИДАМИ И SH-КИСЛОТАМИ**

02.00.03. – Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Лицензия №0177 от 10.06.96 г.

Подписано в печать 02.09.11 г.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.

Формат 60x84/16. Усл.печ.л. 1,7. Уч.-изд.л. 1,7.

Тираж 140 экз. Заказ №33.

Адрес 450000г. Уфа, ул. Ленина, д.3.

ГБОУ ГПО Башгосмедуниверситет Минздравсоцразвития