

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК ТАДЖИКИСТАНА  
ГНУ «ИНСТИТУТ ХИМИИ им. В.И. НИКИТИНА»**

На правах рукописи



**Мавлонов Боронкул Гулмуродович**

**СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ 1,3-ТИАЗОЛИДИНОВ И  
1,3,4-ТИАДИАЗИНОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ АЦЕТИЛЕНА**

Специальность: 1.4.3- органическая химия

**Диссертация**  
на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н. Пулатов Э.Х.

Душанбе-2023 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. ОСНОВНЫЕ ПУТИ СИНТЕЗА ТИАЗОЛИДИНОВЫХ И ТИАДИАЗИНОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ (литературный обзор) .....	13
1.1 Синтез 1,3-тиазолидиновых гетероциклов.....	13
1.2 Синтез и химические превращения 1,3-тиазолидин-2-тионов.....	21
1.3 Таутомерия тиазолин-тиазолидиновых форм гетероциклов и их биологическая активность.....	25
1.4 Синтез и свойства 1,3,4-тиадиазинов.....	30
1.5 Биологическая активность 1,3,4-тиадиазинов.....	44
ГЛАВА II. СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ 1,3-ТИАЗОЛИДИНОВ НА ОСНОВЕ АЦЕТИЛЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ (обсуждение результатов).....	46
2.1 Реакция взаимодействия 3-гидрокси-3-метилбутина-1 с тиосемикарбазидом .....	47
2.2 Исследование реакционной способности продуктов гидратации ацетиленовых спиртов.....	49
2.2.1 Синтез аминоксетаниминов, этоксиаминонитрилов, 5 <sup>1</sup> -R-имино- тиазолидин-2-тионов и их конденсированных аналогов.....	49
2.2.2 Синтез 2-гидразон-1,3-тиазолидин-4-онов.....	55
ГЛАВА III. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,4- ТИАДИАЗИНОВ.....	60
3.1 Синтез 2-амино-1,3,4-тиадиазинов на основе взаимодействия $\alpha$ -гидроксикетонов с бифункциональными реагентами.....	60
3.1.1 Реакционная способность продуктов гидратации ацетиленовых спиртов и их производных с N, S-нуклеофилами.....	66
3.1.2 Ацилирование и тозилирование 1,3,4-тиадиазинов.....	69
3.1.3 Альтернативные пути синтеза диоксоланов и тиадиазинов.....	72
3.2 Биологическая активность некоторых производных 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов.....	80

ГЛАВА IV. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	90
4.1 Синтез исходных соединений.....	90
4.2 Синтез 2-гидразино-5,5-диметил-4-метилтиазолидин (2).....	92
4.3 Синтез 5-имино-1,3-тиазолидин-2-тионов и их конденсированных производных (3-6).....	93
4.3.1 Синтез аминоксетаниминов (3а-в).....	93
4.3.2 Синтез мионитрилов (4а-в).....	94
4.3.3 Синтез иминотиазолидинтионов (5а-в).....	94
4.4 Синтез 5-аминооксо-4-тиа-2-азабицикло-[3.2.0]-R-3-тионов (6а-в).....	96
4.5 Синтез тиосемикарбазоны из оксикетонов (7а-г).....	97
4.6 Синтез 2-R-гидразинотиазолидинов (8а-ж).....	100
4.7 Синтез 2-амино и гидразинтиадиазинных гетероциклов (9-17).....	104
4.7.1 Синтез 2-амино-5,6,6-триметил-6H-1,3,4-тиадиазина (9а).....	104
4.7.2 Синтез 2-амино-5-R-6H-1,3,4-тиадиазинов (10а-и).....	104
4.7.3 Синтез 5,6,6-триметил-3,6-дигидро-6H-1,3,4-тиадиазин-2-тиола (11).....	107
4.7.4 Синтез 2-гидразинил-5,6,6-триметил-6H-1,3,4-тиадиазина (12).....	107
4.7.5 Синтез 2-амидо- и сульфамидо-1,3,4-тиадиазинных (13-14).....	107
4.8 Синтез 5-метилен-4,4-диметил-[1.3]-диоксалан-3-она (15).....	108
4.9 Синтез 2-(2-амино-6H-1,3,4-тиадиазин-5-ил)пропан-2-илкарбамата (16).....	109
4.10 Синтез 2-(2-гидразино-6H-1,3,4-тиадиазин-5-ил)пропан-2-ил- карбамата (17).....	109
ВЫВОДЫ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	135

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AcONO<sub>2</sub>-ацетилнитрат

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

AcOH-уксусная кислота

БАВ-биологически активные вещества

ВВС- внутримолекулярную водородную связь

ГМДС- гексаметилдисилоксан

ДМАК-диметилацетилкарбинол

ДМСО-диметилсульфоксид

ДМФА-диметилформаид

ДТКК-дитиокарбаминовая кислота

ИПМК-изопронилметилкетон

КССВ-константы спин-спинового взаимодействия

ЛОС-ТДА – лаборатория органического синтеза - тиадиазин

ЛС-лекарственное средство

МХУК – монохлоруксусная кислота

РСА-рентгеноструктурный анализ

СВ-системного воспаления

ТГФ-тетрагидрофуран

ТКГ-тиокарбогидразид

ТМС-тетраметилсилан

ТСК-тиосемикарбазид

ТСХ-тонкослойная хроматография

ТФУК-трифторуксусная кислота

Насыщенные углеводородные радикалы:

**Bu**-бутил

**Et**-этил

**Me**-метил

**Pr**-пропил

Циклические углеводородные радикалы:

**Cy**-циклогексил

Ароматические углеводородные радикалы:

**Bn**-бензил

**Ph**-фенил

Сульфони́лы:

**Ts**-Толуилсульфонил (тозил)

Карбони́лы:

**Ac**-ацетил

**Acyl**-ацил

**Cbm**-карбамоил

**Ft**-фталоил

**Pr**-пропионил

Символы:

$\Delta$ -нагревание

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящей работе систематически изучена реакционная способность ацетиленовых спиртов и их производных с азот- и серосодержащими нуклеофильными (аммиак, тиосемикарбазид, тиокарбогидразид, гидразиновая соль дитиокарбаминовой кислоты, нитрильная группа и т.д.) и электрофильными (сероуглерод, ангидриды карбоновых кислот и их хлорэфиры, хлорангидрид сульфокислоты и т.д.) реагентами, которые являются важными базовыми материалами для построения и модификации гетероциклов тиазолидинового и тиadiaзинового рядов, а также расширение синтетических возможностей указанных гетероциклов.

**Актуальность работы.** Ацетилен является базовым реагентом для получения на его основе различных классов органических соединений. Химические превращения с участием молекулы ацетилена, в частности реакции присоединения к тройной связи являются фундаментально атом - экономными, которые протекают в мягких условиях с выделением тепла, т.е. энергосберегающими. Присоединение ацетилена к карбонильным соединениям по реакции Фаворского является широко известным методом получения ацетиленовых спиртов. В процессе исследований по получению функционально замещенных производных ацетилена, путём введения в молекулу последнего боковых фармакофорных и реакционноспособных групп определились основные направления, связанные с реакцией Фаворского. Наличие ряда недостатков, ограничивающих ее широкое применение вызывает, необходимость проведения исследований по развитию инновационных подходов с использованием коммерчески доступных реагентов, направленных на повышение выхода конечных продуктов и безопасности условий проведения реакции. В связи с этим для повышения выхода ацетиленового спирта необходимо использовать перспективные методы, которые являются взрывобезопасными в лабораторных и промышленных условиях.

Известно, что функционализированные производные ацетиленового спирта обладают широким спектром реакционной способности, благодаря реакционным

центрам, локализованным в атомах углерода и функциональных группах, причем эти группы могут сыграть роль уходящей группы, открывая путь к циклообразующим фрагментам.

В этом плане является актуальной трансформация функционализированных ацетиленовых спиртов в N- и S-содержащие гетероциклы, за счёт пары электронов нуклеофильного реагента и кратных связей ацетиленовых производных.

В последнее время появились публикации, в которых описан синтез и фармакологическая активность азот и серосодержащих гетероциклов класса тиазолидинов и тиadiaзинов. Привлекательность этих соединений связана с характерной для них антикоагулянтной активностью по отношению к крови человека.

Учитывая тот факт, что образование тромбов в крови при заболевании «Ковид-19» является причиной летального исхода данной болезни, в связи с этим синтез и исследование структурных аналогов тиadiaзинов является актуальной задачей. Частичное решение, которой представлено в данной диссертационной работе.

Поиск и разработка эффективных методов синтеза природных аналогов гетероциклических соединений, на основе ацетиленовых спиртов и их продуктов гидратации, а также структурная модификация и применение полученных субстратов, является не маловажной актуальной задачей органического синтеза.

На основе ацетиленовых спиртов и их продуктов гидратации, аминов получен ряд азот и серосодержащих гетероциклов, однако в литературе мало известные производные ацетиленовых спиртов:  $\alpha$ -гидроксикетоны и их галоидзамещенные, аминонитрилы, а также продукты их циклизации остаются малоизученными, что необходимо расширить синтетические возможности соединений ацетиленового ряда в поиске синтеза труднодоступных гетероциклов.

Синтетический потенциал химии N- и S-содержащих гетероциклических соединений в условиях таутомерных равновесий определяется сочетанием в них N-H, S-H конкурирующих нуклеофильных центров и C=S, C=N связей, наряду с

*C-OH*, *C-Hal* электрофильными центрами. Такая комбинация делает возможным протекание реакции через внутримолекулярные взаимодействия с последующей циклизацией, путём непосредственного взаимодействия между электрофилами и нуклеофилами.

Развитие концепции такого направления делает возможным решения ряда важных современных вопросов и проблем фундаментального характера, в том числе позволяет определить альтернативные варианты циклизации полифункциональных соединений в пользу пяти- или шестичленных гетероциклов в условиях конкурирующих реакций.

Диссертационная работа выполнена в ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина Национальная академия наук Таджикистана» по темам НИР: «Синтез соединений со смешанными функциями на основе ацетилена, изучение их внутримолекулярного взаимодействия, комплексообразующих свойств и фармакологии с целью получения практически полезных веществ для нужд медицины и сельского хозяйства» Гос. Рег. №81022963.

«Разработка научных основ технологий глубокой переработки углей Таджикской депрессии и синтез полезных органических продуктов» Гос. Рег. № 0116EO00547.

**Цели работы.** Систематическое изучение потенциала ацетиленовых спиртов и их производных, как мультиреакционноспособных и атом-экономных объектов исследования в синтезе замещенных 1,3-тиазолидиновых и 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов в реакциях с S, N нуклеофилами, выявление факторов влияющих на протекание реакции, а также получение дополнительных данных о механизме исследуемых реакций. Выяснение возможностей синтетического использования этих реакций для получения сложных гетероциклических молекул тиазолидинового и тиадиазинового ряда, подход к которым иными путями представляется весьма проблематичным.

Изучение реакционной способности ацетиленовых спиртов и их функциональнозамещенных производных с помощью современных физико-химических методов. Разработка энергосберегающих и атом - экономных, а также

хемоселективных способов синтеза гетероциклов тиазолидинового и тиadiaзинового рядов. Получение новых труднодоступных функциональнoзамещенных гетероциклов с фармакофорными группами, представляющие собой потенциальные объекты для биологического исследования.

Для выполнения поставленной цели решены следующие **задачи**:

-разработаны оригинальные и рациональные способы и условия синтеза тиазолидиновых и тиadiaзиновых гетероциклов и их производных на основе ацетиленовых спиртов и их модифицированных производных в реакциях с S, N-нуклеофилами. Исследованы их структурные особенности с помощью методов ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ИК -спектроскопии, при этом установлены направленности внутримолекулярных присоединений, замещений и циклоконденсации.

-установлена селективная направленность реакции ацетиленового спирта и его хлорпроизводного с нуклеофильным реагентом в присутствии эффективных катализаторов ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  и  $(\text{Et})_3\text{N}$ ), которая протекает в пользу электронодефицитного C(3) углеродного центра ацетиленового спирта при построении тиазолидиновых гетероциклов.

-на основе ацетиленовых спиртов и их продуктов гидратации произведена активация метильной группы ацетильного фрагмента атомом брома, а также этерификацией, карбамоилированием и ацилированием C(3) гидроксильной группы разработаны эффективные способы функционализации ацетиленовых спиртов. Далее посредством S, N моно- и бинуклеофилами ацетиленовые спирты и их указанные производные трансформированы в труднодоступные тиазолидиновые и тиadiaзиновые гетероциклы.

-установлена направленность внутримолекулярных процессов при наличии нескольких конкурирующих реакционных центров в исследуемых объектах, в пользу образования пяти- или шестичленного гетероцикла.

-установлено, что реакция образования тиadiaзиновых гетероциклов путём взаимодействия продукта гидратации ацетиленового спирта и её активированной атомом брома метильной группы ацетильного фрагмента с тиосемикарбазидом

протекает внутримолекулярной циклизацией как по С(3)-ОН углеродному центру, так и по С(1)-Br бромсодержащему атому углерода в зависимости от условий реакции.

- выявлено, что гидролиз карбаматов ацетиленовых спиртов в условиях реакции Кучерова не затрагивает ацетиленовую связь, а направлен на карбаминовую группу образованием диоксаланов с экзоциклической метиленовой группой.

**Научная новизна работы.** В настоящей работе впервые изучена реакция электрофильного и нуклеофильного замещения в ряду ацетиленовых спиртов и их производных в пользу построения тиазолидиновых и тиadiaзиновых гетероциклов. Установлено, что данные реакции позволяют широкому классу функционализации как тиазолидиновых, так и тиadiaзиновых гетероциклов, что пополняет базу данных исследуемых гетероциклов.

Систематически и детально определены направленность электрофильных реакций ацетиленовых спиртов и их производных с S, N- нуклеофилами, а также механизм внутримолекулярных процессов, установлены особенность и хемоселективность её протекания, при этом определены границы использования этих раекций в органическом синтезе, а именно в синтезе труднодоступных пятичленных тиазолидиновых и шестичленных тиadiaзиновых гетероциклов.

Разработано новое направление в химии продуктов реакции ацетиленовых производных с S и N-нуклеофилами, открывающее широкие возможности синтеза полифункциональных гетероциклических соединений, таких как конденсированных аналогов тиазолидина.

Найдены новые эффективные системы гетероциклизации  $\alpha$ -гидроксикетонов и их производных в неизвестные ранее функциональнозамещенные гетероциклы. Показано, что эта система («многокомпонентный способ функционализации ацетиленовых спиртов») обладает важными преимуществами над ранее известными системами гетероциклизации: данная реакция протекает быстрее и с более высоким выходом целевых продуктов.

**Теоретическая и практическая значимость** работы заключается в разработке новых условий гетероциклизации ацетиленовых спиртов и их производных, позволяющих синтезировать полифункциональные гетероциклические соединения тиазолидин- и тиадазинового ряда из субстратов, содержащих различные функциональные заместители. При этом установлена направленность протекания альтернативных вариантов внутримолекулярных циклизаций, позволяющих осуществить направленный синтез в пользу пятичленного тиазолидинового, либо шестичленного тиадазинового цикла в условиях конкуренции нескольких гетероциклизаций;

- в разработке методов получения широкого ассортимента функционально замещенных тиазолидиновых и тиадазиновых гетероциклов и выявление новых вариантов и схем их синтетического использования.

Разработан и предложен оригинальный трёхкомпонентный способ функционализации производных ацетиленовых спиртов -важных полупродуктов тиазолидинового и тиадазинового ряда с целью установления их биологической активности.

Полученные результаты данного исследования вносят весомый практический вклад, для теоретической органической химии, которые расширяют наши представления о характере взаимодействия и направленности реакций ацетиленовых соединений с S, N-нуклеофилами.

#### **Основные положения, вносимые на защиту.**

1. Гетероциклизация ацетиленовых спиртов и их производных с наличием нескольких реакционных центров в зависимости от реакционной среды в реакциях с S, N-нуклеофилами в образовании функционализированных пятичленных тиазолидиновых и шестичленных тиадазиновых гетероциклов.

2. Многостадийная функционализация производных ацетиленовых спиртов в среде щелочного раствора с целью получению имино- и аминотиазолидиновых гетероциклов, а также их продуктов конденсации.

**Степень достоверности и апробация работы.** Полученные результаты удостоверены подтверждениями воспроизводимостью и достаточной

повторностью синтетических методов, а также методами ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК-спектроскопией и встречными синтезами.

**Публикации.** Результаты исследований опубликованы в **7** научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и в **10** материалах республиканских и международных конференций.

**Личный вклад автора** в диссертационную работу заключается в разработке способов синтеза и экспериментов, а также интерпритации экспериментального и спектрального материала, формулировки выводов результатов исследований, опубликовании материалов работы.

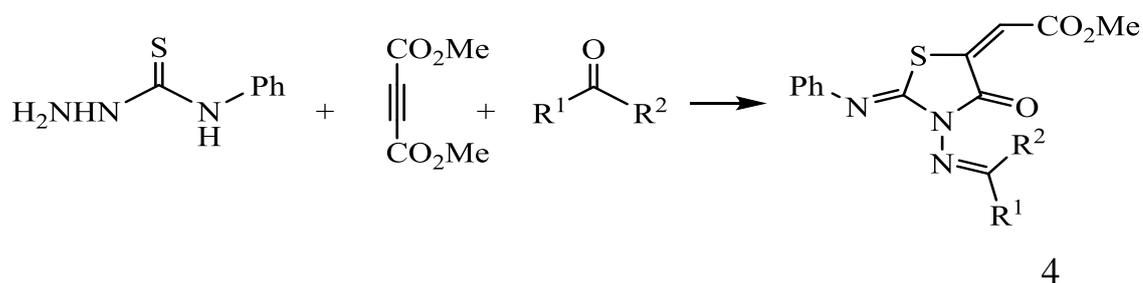
**Объем и структура работы.** Диссертационная работа охватывают рукописи объёмом **136** страниц компьютерного набора. Состоит из введения и **4** глав, посвящённых обобщению литературы, результатам исследований самого автора и их обсуждению, экспериментальной части и выводов. Иллюстрирована **12** рисунками и **7** таблицей. Использованный список литературы составляет **186** наименований.

Данная диссертационная работа выполнена в лаборатории «Органический синтез» ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана».



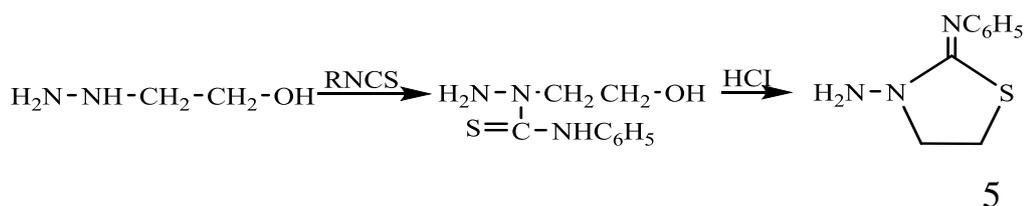
Указанные ацетиленовые амины с ароматическими изотиоцианатами реагируют энергичнее, чем с алкилзамещенными изотиоцианатами [7-9], в результате чего удовлетворительным выходом синтезированы 2-бензамидтиазолидины и для них установлено свойство слабого основания.

В работе [1] показано, что 3-х компонентная конденсация 4-фенилтиосемикарбазида, диметилацетилендикарбоксилата и альдегидов или кетонов в условиях отсутствия растворителя приводит к образованию полифункционализированных тиазолидин-4-онов (4).

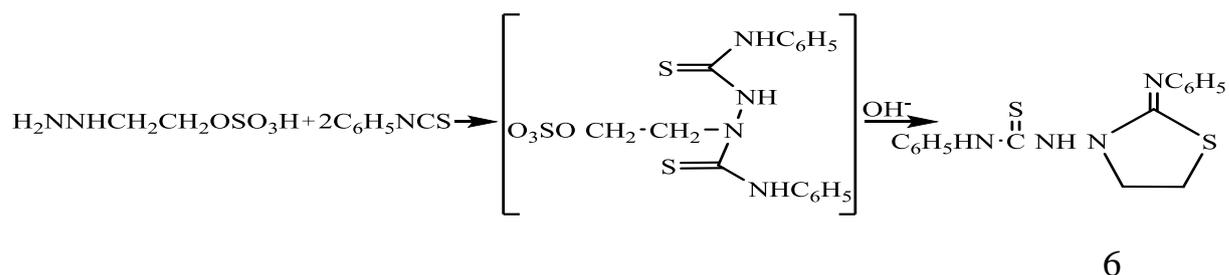


где,  $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{H}$  (a),  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{H}$  (b),  $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{H}$  (c),  $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{H}$  (d),  $3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{H}$  (e),  $3\text{-BrC}_6\text{H}_4, \text{H}$  (f), Me, Me (g), Et, Me (h),

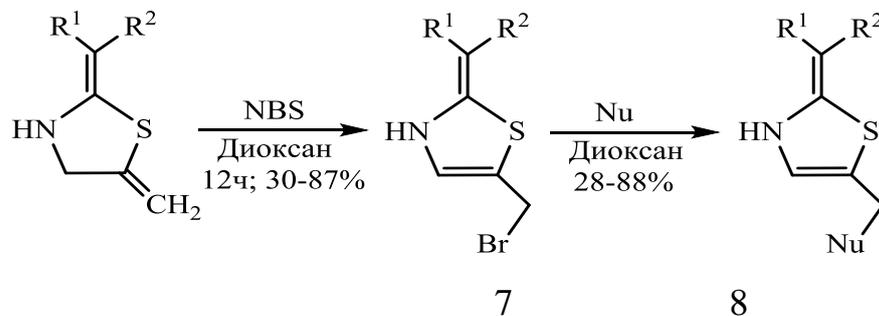
При взаимодействии гидразинэтанола с фенилизотиоцианатом образуется тиомочевина [2], нагревание которого с конц. HCl приводит к образованию 3-амино-2-(фенилимино) тиазолидина с 26%-ным выходом (5).



В случае взаимодействия гидразинэтилгидросульфата с фенилизотиоцианатом в  $2^x$ -кратном избытке водно-щелочном диоксане (pH=8,5-9,0) наблюдается образование 3-(N-фенилтиокарбамоилимино) тиазолидина (6).

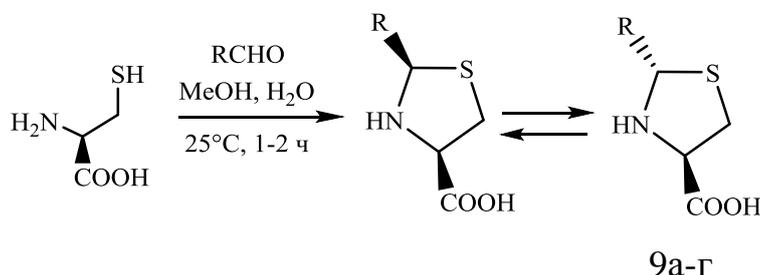


В работе [10] изучена функционализация 1,3-тиазолидин-2-илиденов (7) *N*-бромсукцинимидом в пятом положении цикла с образованием 2-алкилиден-5-(бромметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазолов (8), взаимодействие которых с S, O, N-нуклеофилами использовано для селективного синтеза соответствующих 5-метилфункционализированных производных.



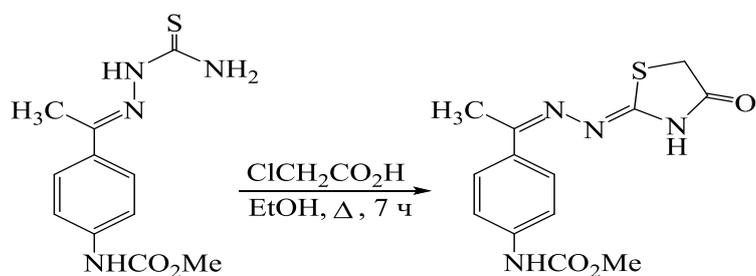
где,  $R^1, R^2 = \text{Ac}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CO}, \text{CON}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Me})\text{CO}$ .

Описан [11] синтез 2-алкилтиазолидин-4-карбоновых кислот (9) исходя из L-цистеина и алифатического альдегида, которые обладают свойствами ингибиторов.



где,  $R = i\text{-Pr}$  (9a),  $i\text{-Bu}$  (9б),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$  (9в),  $2\text{-OH}\text{C}_6\text{H}_4$  (9г).

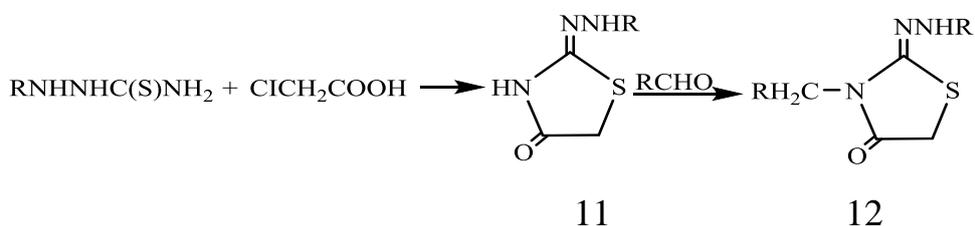
В более поздних исследованиях [12] описаны новые способы получения 2-гидразонотиазолидин-4-оновых гетероциклов (10), путём электрофильной гетероциклизации тиосемикарбазона метил *N*-(4-ацетилфенил) карбамата в этиловом спирте с монохлоруксусной кислотой (МХУК). Найдено, что хлорсодержащий атом углерода МХУК электрофильно атакует к тиольному реакционному центру тиосемикарбазидного фрагмента, дальнейшей обработкой их с избыточным количеством ацетата натрия образуется *N*-(4-{-[2-(4-оксо-1,3-тиазолан-2-илиден) гидразоно]этил} фенил)карбамат (10).



10

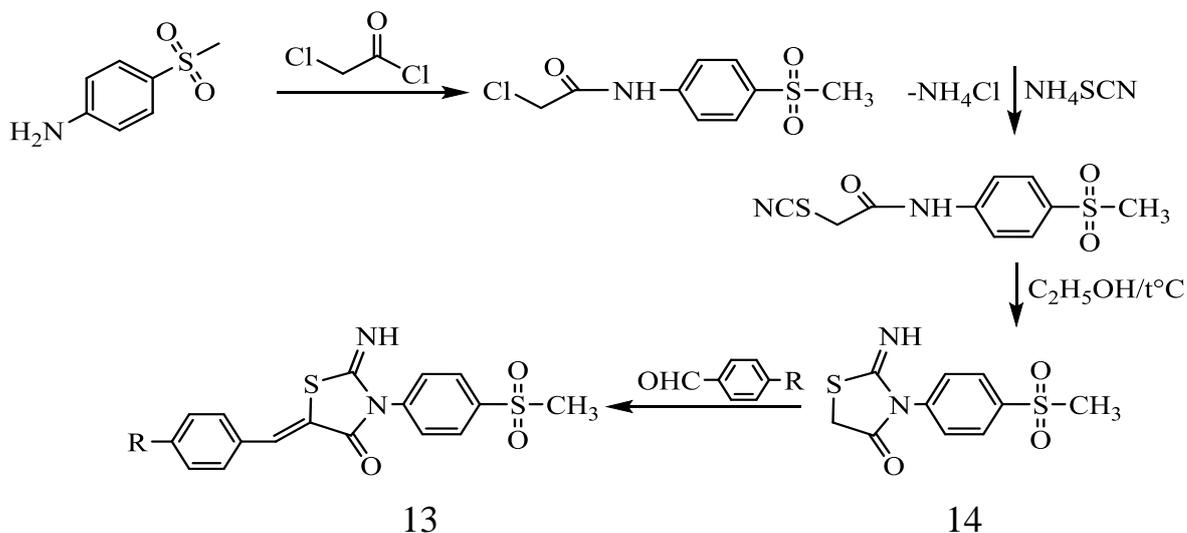
В работах [13,14] представлены способы получения тиазолидинов в четвёртом положении цикла имеющие экзоциклической атом кислорода.

Конденсацией арилзамещенных тиосемикарбазидов с монохлоруксусной кислотой получают 2-гидрозидамино-4-оксотиазолидин (11-12), по схеме



где, R=N-морфолил-, N-пиперидил-.

Авторы работ [15] продемонстрировали новую схему синтеза 2-имино-4-амино-5-арил-1,2,4-тиазолидин-3(1H)-она (13) и его эндоциклических азотзамещенных производных (14), структура которых доказаны и охарактеризованы методами FT-IR, CHN и  $^1\text{H}$ NMR, по схеме.

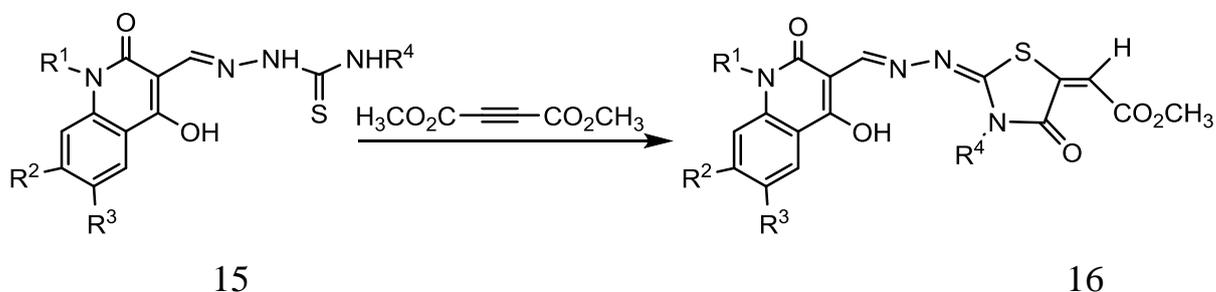


13

14

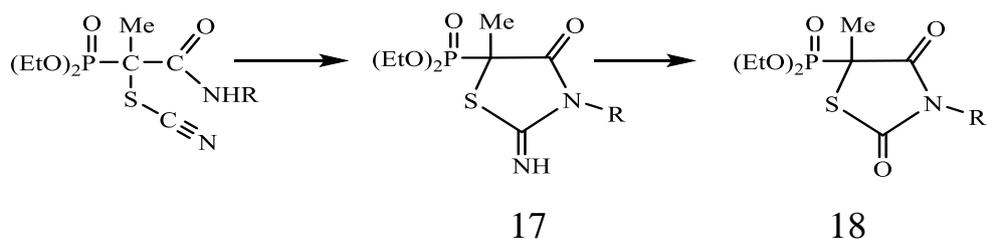
R=H, Br, OH, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>

Авторами работ [16] показано и установлено, что реакция взаимодействия 2-((4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) метил)ен)гидразин-карботиоамидов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты дает с хорошими выходами соответствующие 1,3-тиазолидин-4-оны.



где,  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{Cy}$  (а)  $R^1 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Br}$ ,  $R^4 = \text{Cy}$  (б)  $R^1 = R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{Cl}$ ,  $R^4 = p\text{-Cl-C}_6\text{H}_5$  (в)  $R^1 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{OCH}_3$  (г)  $R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$

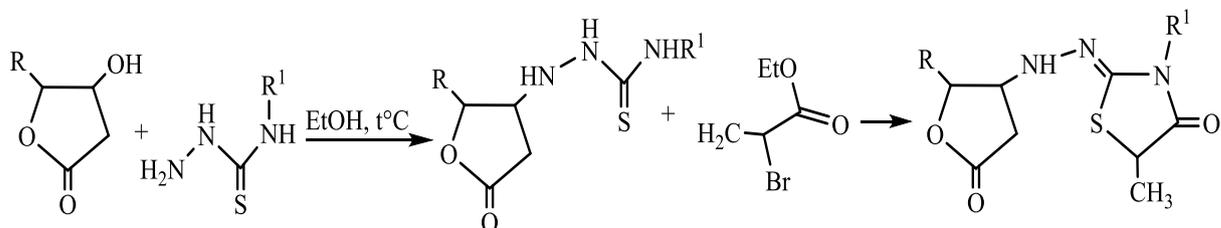
Внутримолекулярная циклизация амидов  $\alpha$ -диэтоксифосфорил- и -тиоцианатопропионовой кислоты в присутствии основного катализа (триэтиламина) приводит к соответствующим 3,5-дизамещенным 2-аминотиазолидин-4-онам (17), при обработке которых смесью горячего раствора соляной кислоты и этилового спирта трансформируются в соответствующие 3,5-дизамещенные 2-аминотиазолидин-2,4-дионы (18) [17].



где,  $R = \text{Me}, \text{Ph}$

Авторами работ [18] показано и установлено, что реакция взаимодействия  $N_\alpha$ -замещенных тиосемикарбазидов, в качестве енаминолактонов с этилбромпропионатом инициируется нуклеофильной атакой тиольной группы тиосемикарбазидного фрагмента бромсодержащему атому углерода этилбромпропионата с промежуточно образующимся S-алкилпродуктом, которые имеют возможность внутримолекулярной гетероциклизации за счёт двух

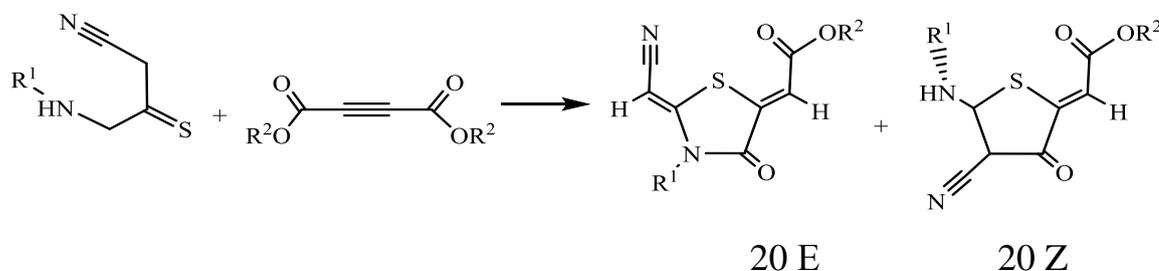
конкурирующих атомов азота  $N_a$  и  $N_c$ . Установлено, что направление реакции разрешается в пользу нуклеофильной атаки атома  $N_c$  по электронодефицитному карбонильному углероду промежуточно образующегося продукта с формированием 2-гидразоно-4-тиазолидинонов (19), со схемой:



19

где  $R=H$ ,  $R_1=Alk$ .

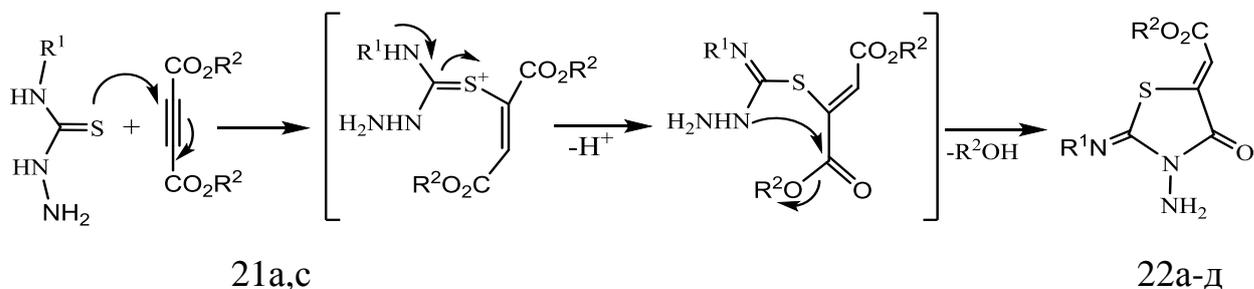
Путём взаимодействия эфиров ацетилендикарбоновой кислоты с тиородонилнитрилами предложен [19] оригинальный подход к синтезу 2,5-замещенных тиазолидинонов (20), имеющие E и Z изомеры экзоциклической  $C=C$  связи. Показано, что N-замещенные 4-оксотиазолидины в отличие от их незамещенных по атому азота аналогов, образуют только один Z-изомер.



20 E:  $R^1 = CH(CH_3)_2$ ,  $R^2 = C_2H_5$  (а),  $R^1 = C_6H_{13}$ ,  $R^2 = C_2H_5$  (б),  $R^1 = Bn$ ,  $R^2 = Me$  (в),  $R^1 = Tz$ ,  $R^2 = Me$  (г),  $R^1 = C_6H_3 Me_{2-2,6}$ ,  $R^2 = Me$  (д),  $R^1 = C_6H_3 Me_{2-3,4}$ ,  $R^2 = Me$  (е),  $R^1 = Cy$ ,  $R^2 = Me$  (ж),  $R^1 = i-Pr$ ,  $R^2 = H$  (з); 20 Z:  $R^1 = Cy$ ,  $R^2 = Me$  (ж),  $R^1 = Cy$ ,  $R^2 = C_2H_5$  (и).

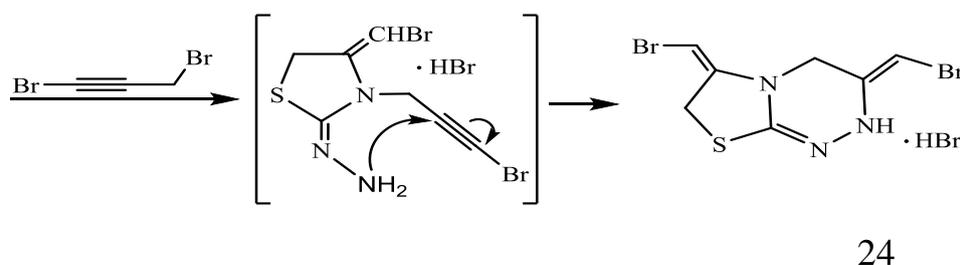
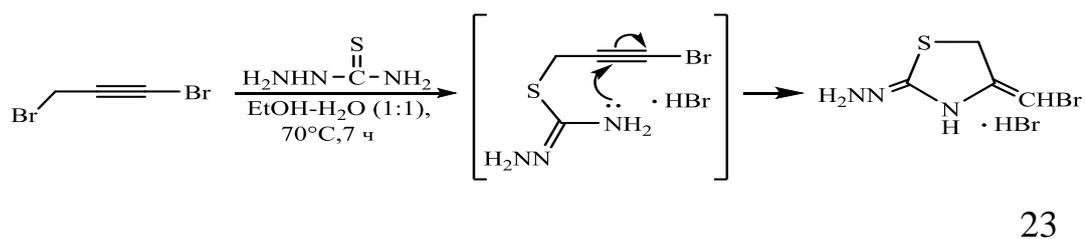
В работе [20] обобщено, что ряд оригинальных методов построения тиазолидиновых гетероциклов базируются на тиосемикарбазидах (ТСК), в качестве исходных, являющихся ценными N и S-динуклеофилами.

Авторы работ [21] продемонстрировали в сухом дихлорэтано тандемные реакции взаимодействия эфиров ацетилендикарбоновой кислоты с S, N-динуклеофилом: тиосемикарбазидом (ТСК) (21а, с), приводящей к синтезу с выходом 89-98 % эфиров (3-амино-2-имино-4-оксотиазолидин-5-илиден) уксусной кислоты (22а-д).



$R^1=H$  (21а);  $R^2=Me$  (22а), Et (22б);  $R^1=Ph$ ,  $R^2=Me$  (22с), Et (22д).

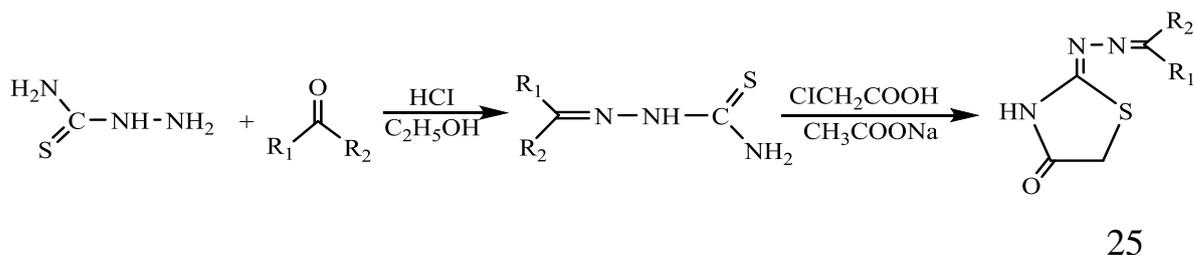
В работе [22] также продемонстрированы тандемные реакции гетероциклизации ТСК с 1,3-дибромпропином, данная реакция инициируется алкилированием по атому серы. Далее при кипячении реакционной массы водным этанолом происходит внутримолекулярное присоединение N(4) атома азота к ацетиленовой связи с терминальным атомом брома, и реакция останавливается на стадии образования гидробромида (4-бромметилен-1,3-тиазолидин-2-илиден) гидразина (23).



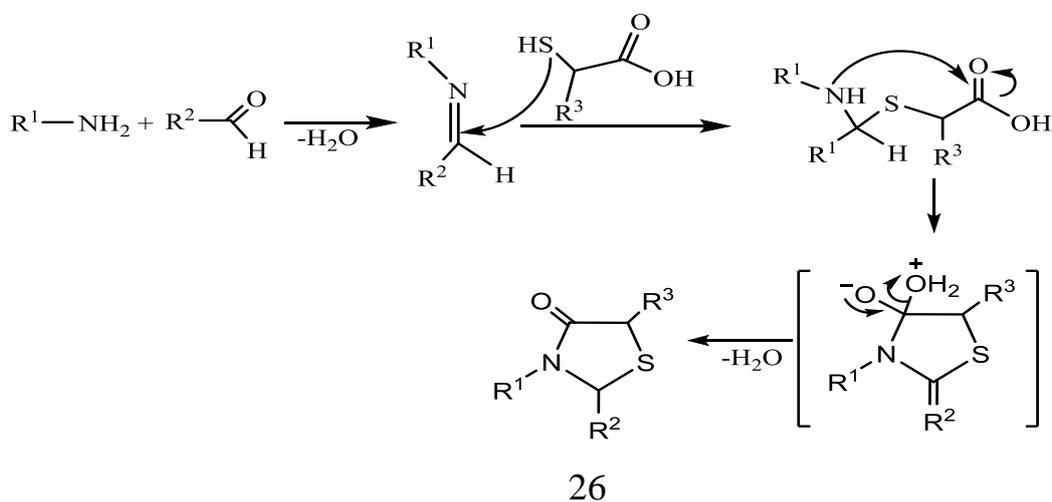
В случае двукратного количества 1,3-дибромпропина данная реакция протекает тандемно, т.е. происходит внутримолекулярное присоединение

гидразиновой аминогруппы с ацетиленовой связью 1,3-дибромпропина, которые приводит к тиазолтриазиновому бициклу (24).

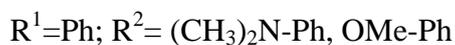
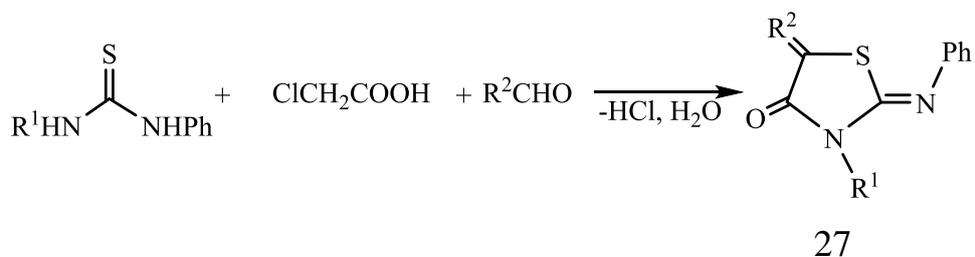
Путём двухступенчатого взаимодействия продуктов конденсации тиосемикарбазида с кетонами и дальнейшей обработкой промежуточно образующегося Шиффового основания с монохлоруксусной кислотой получены [23] 2-гидразинзамещенные 4-тиазолидиноновые гетероциклы (25).



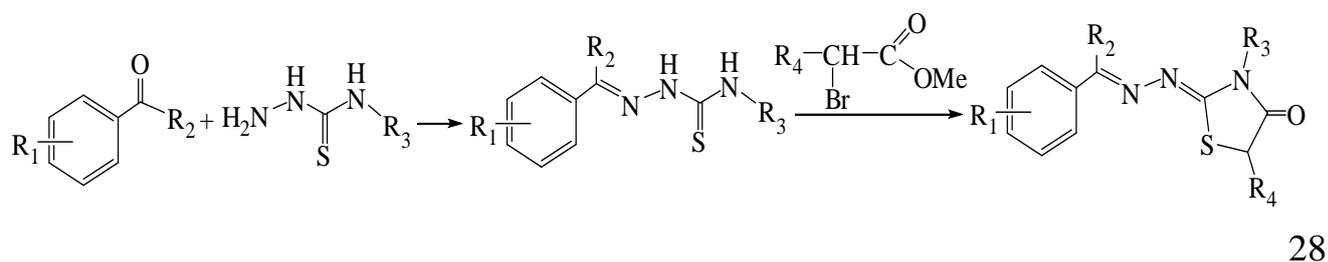
В работах [24-26] широко описаны разнообразные методы получения 4-тиазолидинонов (26), включающие трёхкомпонентное взаимодействие- аминов, альдегидов (или кетонов) и меркаптоуксусной кислоты, которое протекает тандемно, вследствие чего формируются соответствующие тиазолидиноновые гетероциклы (26).



Альтернативное видоизмененное направление синтеза указанных 4-тиазолидинонов (27-28) связано также трехкомпонентной циклоконденсацией смеси - тиомочевины, альдегида и триэтиламина в растворе хлороформа, либо с участием монохлоруксусной кислоты с производным тиомочевины [27-29], по схеме.



Авторы [29], путём взаимодействия метилового эфира 2-бромпропионовой кислоты с фенилзамещенными тиосемикарбазонами в среде сухого этилового спирта синтезировали 2-гидразоно-3,5-дизамещенные 1,3-тиазолидин-4-оны (28).

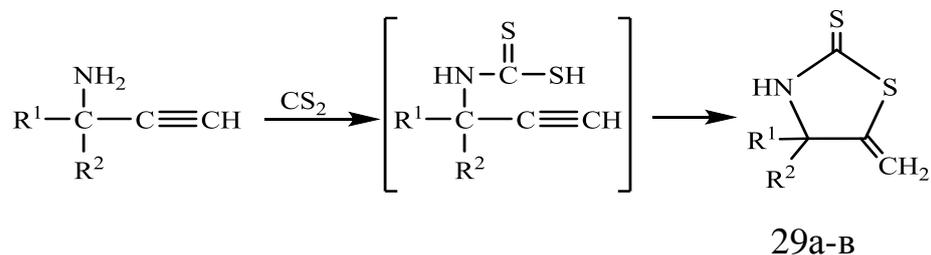


Для соединений (28) так же установили антипаразитное свойство, против микроорганизмов паразитирующие в кишечниках млекопитающих, называемое Трипаносома крузи (*лат. Trypanosoma cruzi*) возбудитель болезни Шагаса (Чагаса), переносчиком которого является клопы рода *Triatoma* (или поцелуйные клопы).

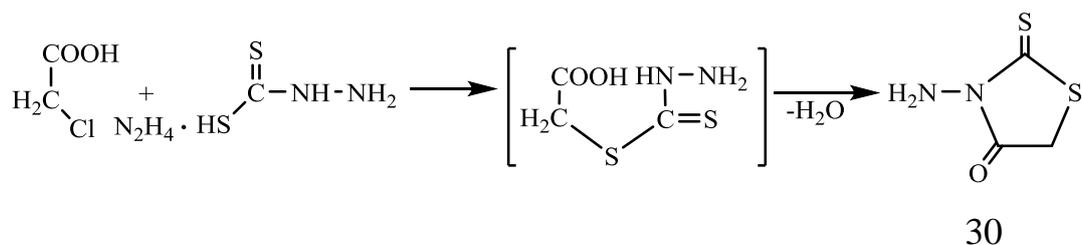
## 1.2 Синтез и химические превращения 1,3-тиазолидин-2-тионов

В работе [4,6] были описаны оригинальные методы построения 2-фенилиминотиазолидиновых гетероциклов, которые циклизуется внутримолекулярным присоединением аминогруппы тиомочевинного фрагмента к тройной связи. Альтернативного пути построения 5-метилтиазолидин-2-тионовых гетероциклов (29), продемонстрировали Хеннион-Тич [30] путем взаимодействия сероуглерода с ацетиленовыми аминами, которое протекает по аналогичному механизму [4], т.е. внутримолекулярным присоединением тиольной группы фрагмента дитиоугольной кислоты к ацетиленовой тройной связи. Полученные тиазолидиновые гетероциклы являются потенциальными базовыми

соединениями для функционализации как по эндоциклическому атому азота, так и экзоциклическим метиленовым и тиокарбонильным реакционным центрам.

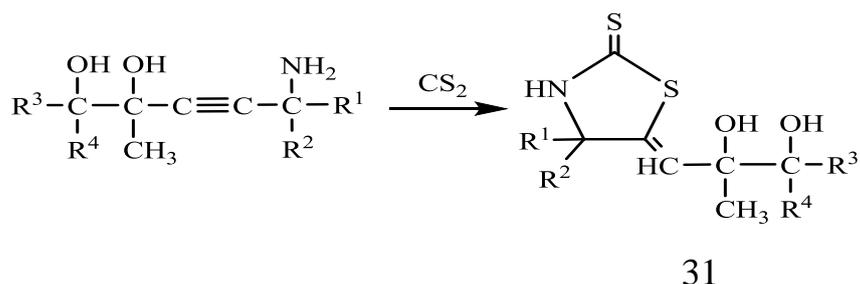


Другие авторы [31] построили 3-амино-2-тио-1,3-тиазолидин-2,4-тионовый гетероцикл (30), путем взаимодействия монохлоруксусной кислоты с гидразиновой сольбю тиокарбогидразида, которое циклизуется внутримолекулярной дегидратацией промежуточно образующегося продукта, по схеме.

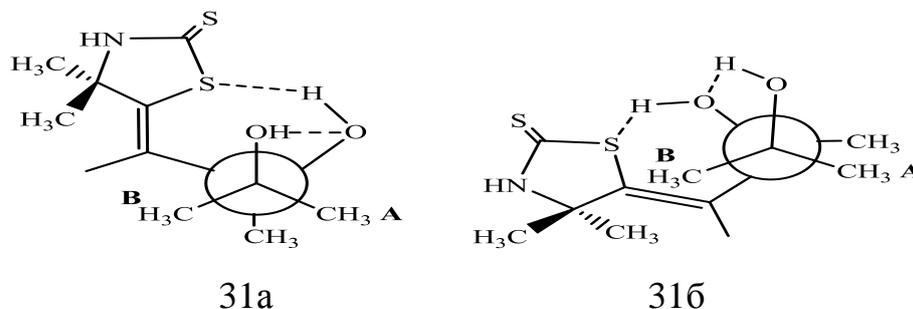


В Институте химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана в соответствии с темой Гос. Рег. №81022963 ведутся научные исследования по функционализации ацетиленовых соединений, с целью получения на их основе 1.3-тиазолидиновых и 1.3.4-тиадиазиновых гетероциклов.

Сотрудники лаборатории «Органического синтеза» [32-34], путем взаимодействия ацетиленовых аминокликолей с сероуглеродом построили тиазолидин-2-тионовый гетероцикл в 5-ом положении цикла аминокликолевого фрагмента (31).

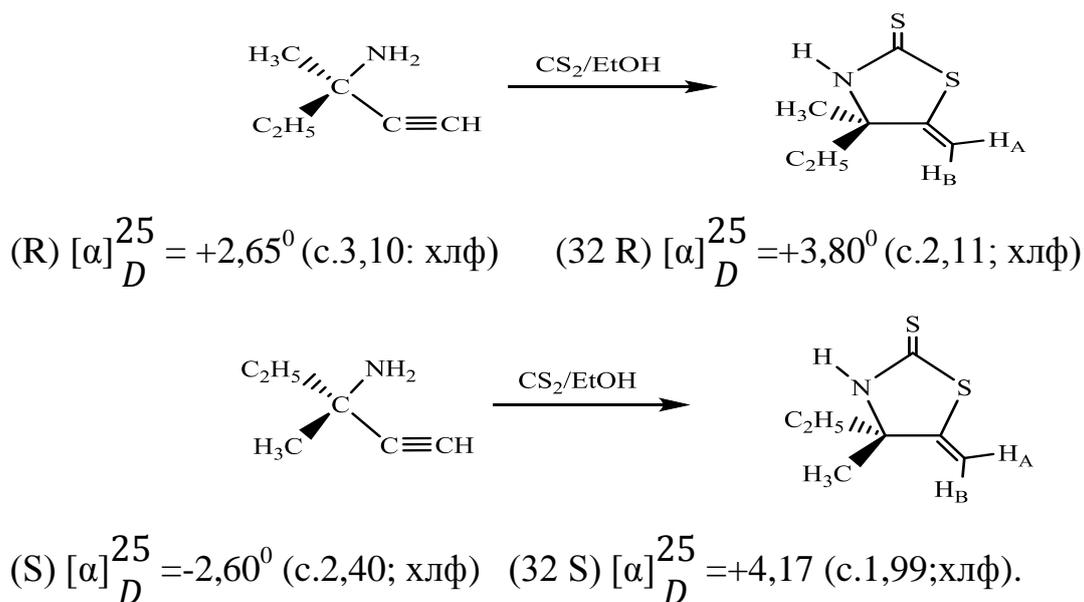


Авторам этих работ удалось спектроскопически обнаружить [33] для полученного соединения (31) внутримолекулярную водородную связь (ВВС) между эндоциклическим атомом серы и протоном ОН группы гликолевого фрагмента, которая продемонстрирована в конформациях (31а) и (31б), а также соседними ОН-группами (Рисунок 1).



**Рисунок 1.** Конформация тиазолидинтиона (31) с внутримолекулярной водородной связью.

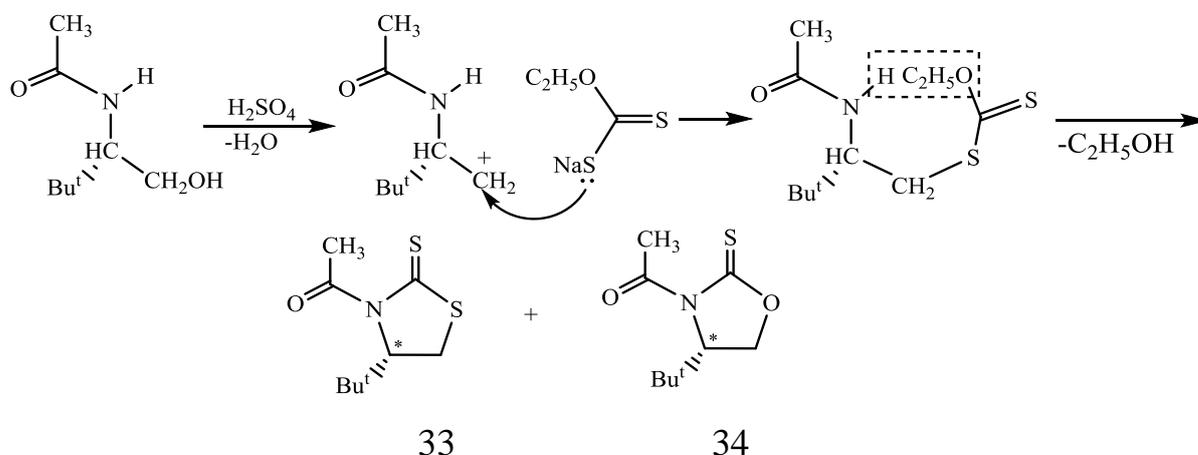
Автору [34] удалось синтезировать и охарактеризовать оптически активные формы тиазолидин-2-тиона (32-R, S) с выходом 85-90%, путём взаимодействия оптически активных ацетиленовых аминов с сероуглеродом, по альтернативному методу [30], а удельные углы вращения  $[\alpha]$  измерены с помощью поляриметра с натриевой лампой.



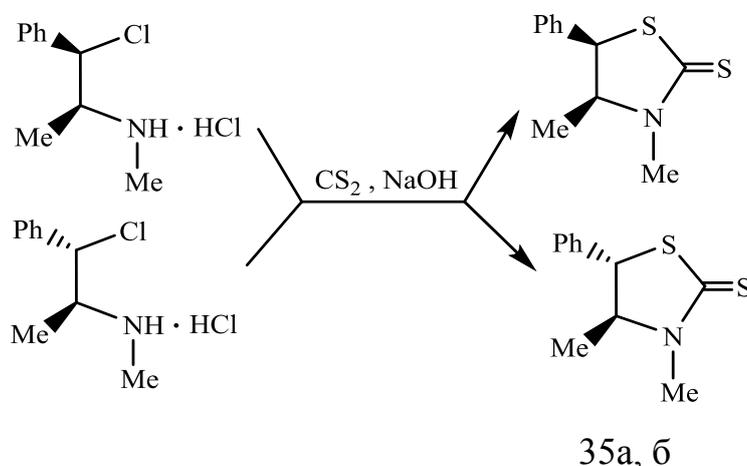
Для полученных оптически активных форм тиазолидин-2-тионов (32) и (32S), установлена антимикробная активность.

Авторы работ [35-36] посредством взаимодействия протонированного  $\alpha$ -лейцина с этиловым эфиром натриевой соли дитиокарбаминовой кислоты синтезировали оптически активные (4S) тиазолидин-2-тионы (33) и (4S) оксазолидин-2-тионы (34) с асимметрическим центром в 4 положении цикла.

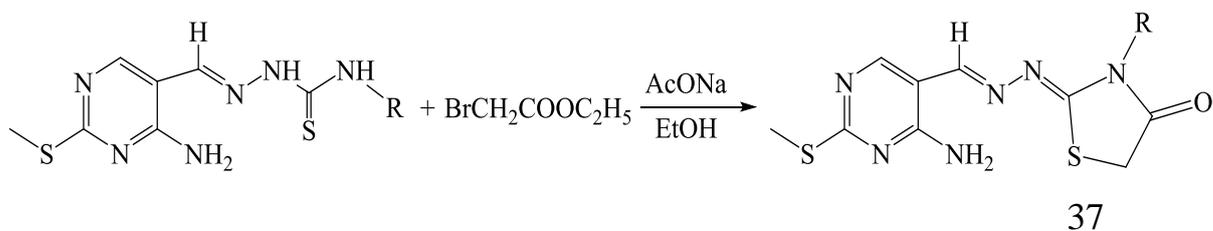
Эти тиазолидины предложены для селективного ацилирования некоторых рацемических мезодиолов и спиртов.



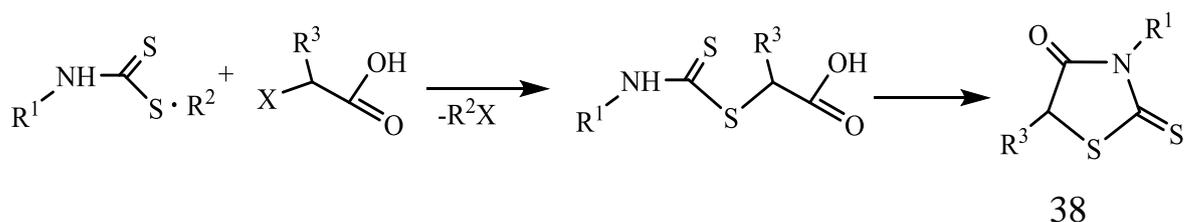
Авторам работ [37] удалось двухстадийным способом синтезировать тиазолидин-2-тионы (35а, б), которые сначала образуют хлоргидрат 1-фенил-1-хлор-2-метиламинопропана, который во взаимодействии с сероуглеродом циклизуется.



В работе [38] описан синтез 1,3-тиазолидин-4-онового гетероцикла (37) путем рециклизации карбазона при взаимодействии с этил-2-бромацетатом:



Дитиокарбаматный синтез [39] тиазолидин-4-он-2-тионов типа (38), включает в себе взаимодействие дитиокарбаматного продукта с галогенкарбоновой кислотой, по схеме:



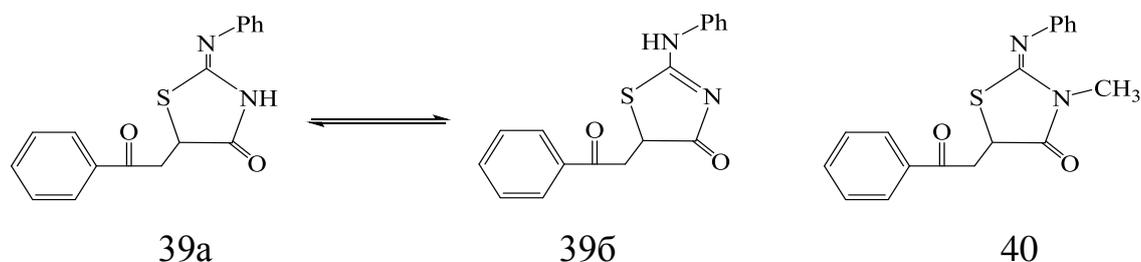
### 1.3 Таутомерия тиазолин-тиазолидиновых форм гетероциклов и их биологическая активность

Динамические процессы, протекающие во время синтеза или построения азот- и серосодержащих гетероциклов с лабильными группами, связанные миграцией подвижного протона в зависимости от условия реакционной среды, называются таутомерными равновесиями (например, тион-тиольная, аминокиминная или тиазолидин-тиазиновой).

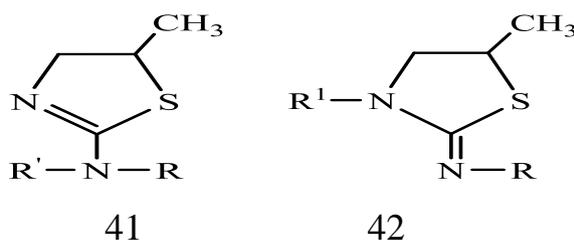
Для структурных исследований гетероциклов тиазолидинтионового ряда и выявления тион-тиольных таутомерных равновесий важную роль сыграли методы ЯМР, УФ- и ИК-спектроскопии, а также масс-спектрометрия [6, 40-46].

В работе [45, 47-57] обсуждается, что 2-аминотиазолины типа (39а-б, 40) могут существовать в форме аминокиминной таутомерии и в отдельности, или же в смеси обоих таутомеров [50], которое зависит от характера заместителя при указанных атомах азота и природы растворителя.

ИК- и УФ-спектроскопическими исследованиями изучены [47] структурные изменения соединений 2-(фенилимино)тиазолидин-4-она типа (39а) и 2-(фениламино)тиазол-4(5Н)-она (39б), для которых в случае с заместителем у эндоциклического атома азота обнаружено преобладание иминной формы (40).



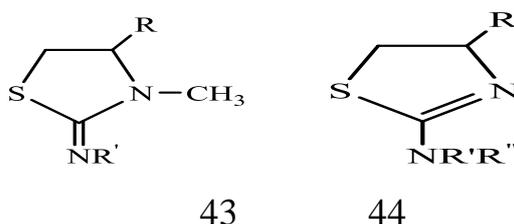
Такая же картина наблюдается у аминотиазолидиновых гетероциклов с заместителями у эндоциклического атома азота, которые синтезированны на основе циклизации аллилтиомочевин [5].



где,  $R = \text{CH}_3^-$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5^-$ ,  $n\text{-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4^-$ ,  $n\text{-Cl-C}_6\text{H}_4^-$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$ ;  $R^1 = \text{H}^-$ ,  $\text{CH}_3^-$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5^-$ .

Авторы работ [55-56] утверждают, что путём введения алкильных заместителей в молекулу тиазолидинового гетероцикла типа (43) не возможно повлиять на таутомерное равновесие и установить спектральные характеристики одного из таутомеров.

Более позднее путем спектроскопического исследования [6, 45, 47, 48, 51] сообщалось, что 2-аминотиазолины с эндоциклическим атомом азота могут существовать в виде аминотомы (44).

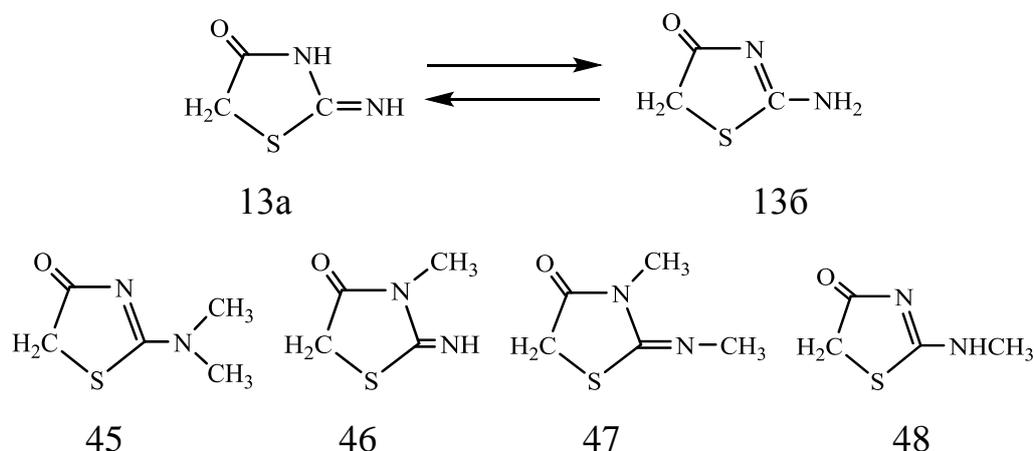


где, (43)  $R = \text{C}_6\text{H}_5^-$ ,  $\text{CH}_3^-$ ,  $\text{H}^-$ ;  $R = R^1 = \text{CH}_3^-$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5^-$ ,  $\text{C}_3\text{H}_7^-$ ,  $R'' = \text{CH}_3^-$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5^-$ ,  $\text{C}_3\text{H}_7^-$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5^-$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$ ;  $n\text{-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4^-$ . (44)  $R = n\text{-H}_3\text{CO-C}_6\text{H}_4^-$ ,  $R^1 = \text{H}^-$ ;

Несмотря на разнообразные и многочисленные исследования [45,6,47,48,51] в вопросе о существовании 2-ариламинотиазолинов в амино- или имино таутомерной форме, имеются противоречивые сведения [47]. Так, в работе [58]

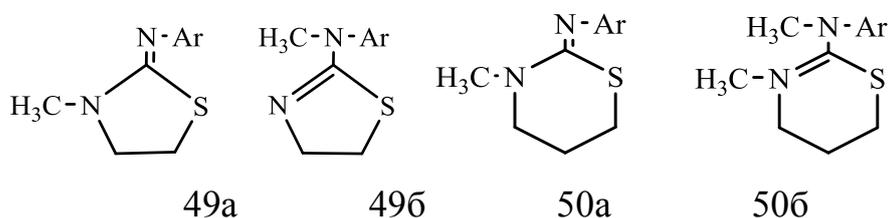
показано, что 2-аминотиазолидон-4 находится в двух смесевых таутомерных формах, ранее этому соединению приписывали в работе [59] иминостроение.

Амино-иминная таутомерное равновесие потенциально имеет место в структуре тиазолидин-4-она, типа (13а) и (13б) с экзоциклическим атомом азота, введенного в цикл групп с отрицательным индуктивным эффектом [41-44, 60-64, 13]. Однако, мнения авторов довольно противоречивы, авторы [61,13] склонны приписывать ему иминоформу (13а, 46-47), а другие [2,41,64,62] аминокформу (13б,45,48).

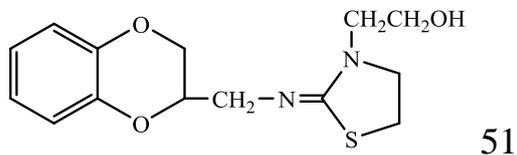


В работе [65] обобщается, что одним из важных фармакофорных сигментов биологически активных препаратов: (антибактериальных, противовирусных и пестицидных) является тиазолидиновый цикл. Тиазолидиновый фрагмент является потенциальным антибактериальным противовоспалительным, противоопиоидным, сердечнососудистым, тиромиметическим и тромболитическим средством на различных стадиях клинических исследований [65-67].

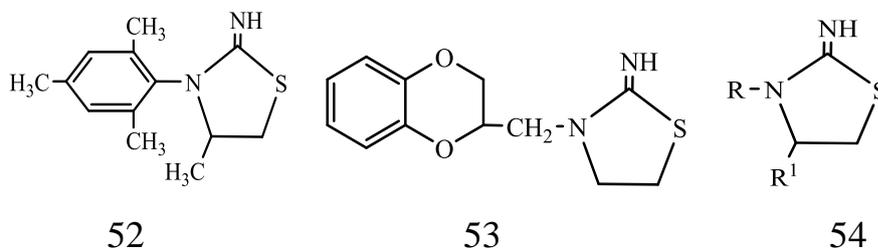
Для 2-(2,6-диметилфенилимино) тиазолидина (49а,б) и его тиазинового аналога (50а,б) выявлены [68] седатогипнотическая, васкулярная и диуретическая активность, некоторые представители этого класса под названием «Рампун» (Bayer A,G) нашли применение как анальгетик в ветеринарии.



Потенциальный интерес представляет тиазолидин (51), моноэтанолзамещенный у эндоциклического атома азота и метилбензодиоксанный заместител у экзоциклического атома азота, способный активизировать мозговые центры.

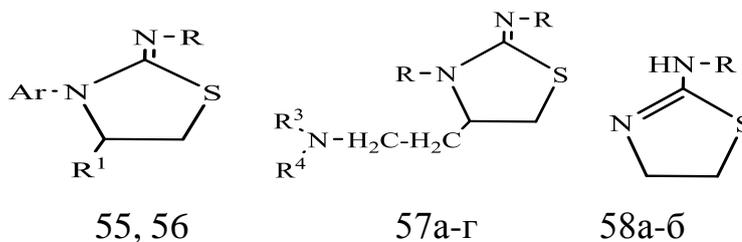


N(3)-замещенные тиазолидины (52-54) [68] являются местноанестезирующими гетероциклами, аналогичные к активности кокаина, которые также обладают болеутоляющими и сосудорасширяющими действиями сравнительно с оксазолинами [72].



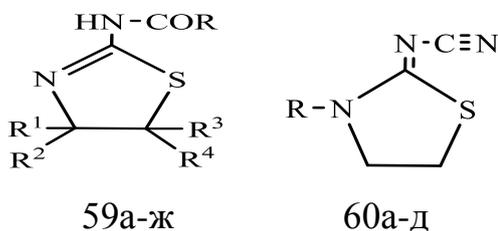
Для соединений (54) также обнаружено [55] антигипертензивная активность, тогда как соединения (55-56) способны защищать мускульную релаксацию и усиливающие полисинаптические рефлекс спинного мозга.

С низшими алкильными заместителями 2-аминотиазолидины (57а-г), у экзо- и эндоциклического атомов азота и N, N-диалкиламиноэтильные радикалы в 4-положении цикла [69], проявили ганглиоблокирующие свойства. Тогда как 2-аминоацилтиазолины (58а,б) в свою очередь проявили антимикробную активность [70].



где (55)  $R = R^1 = -CH_3$ ,  $Ar = 2,6$ -дихлорфенил; (56),  $R = H$ ,  $R^1 = -CH_2OH$ ,  $Ar = 2,6$ -дихлорфенил; (57а-г)  $R^1 = R^2$ ,  $R^3 = R^4 = Alk$ ; (58а-б),  $R = N$ -тозиламиноацил (ТОЗ-АА) или  $N$ -фталоиламиноацил (ФТ-АА).

Противовоспалительные и болеутоляющие действия проявляли 2-ациламино-4,4- $R^1$  и  $R^2$ -5,5- $R^3R^4$ -тиазолины (59а-ж) [71]. Среди гетероциклических соединений тиазолидинового ряда с цианогруппой во втором положении цикла типа 60а-д были рекомендованы в качестве инсектицидов [72].

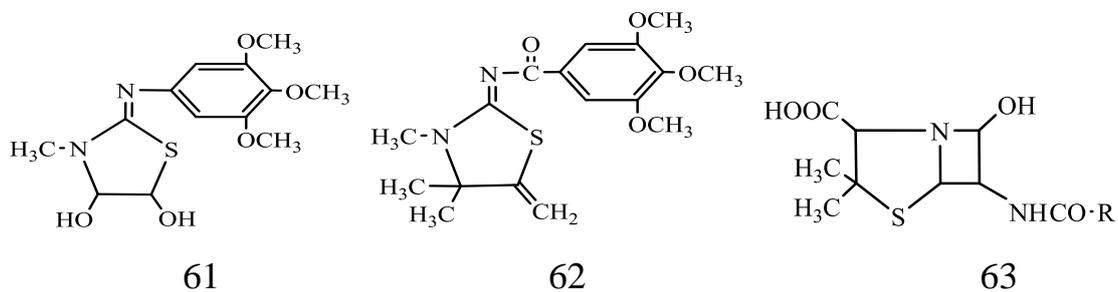


где  $R=Ph$ ,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $CF_3$ , Hal и др;  $R^1=R^2$   $R^3=R^4=H$  или алкил и их соли (59а-ж);  $R^1=CH_3$ -,  $C_2H_5$ -,  $C_6H_5$ -,  $C_6H_5$ -  $SO_2$ - $n$ - $C(O)$ - $CH_3$  (60а-д).

В единичной дозе (1-3 г/л) в качестве активного ингредиента (энцефалита)2-(3,4,5-триметоксифенилимино) - 3-метил-4,5-дигидрокситиа-золидин (61), проявляет инсектицидную и акарицидную активность [73-75].

Тогда как 2-(3,4,5-триметоксибензоилимино) - 3,4,4-триметил-5-метилентиазолидин (62) проявлял [76] бактерицидную, противогрибковую и анальгетическую активность.

6-АПК (6-аминопенициллановая кислота), состоящая из  $\beta$ -лактама и тиазолидинового кольца (63), получаемая из плесневого гриба пеницилла (*Penicillium notatum*) как антибиотик, широко применяется в медицинской практике [77].



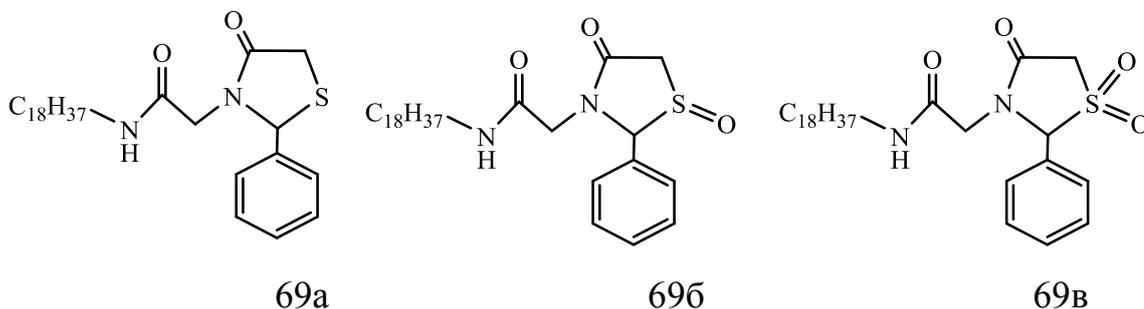
Для 5-индолинидентиазолидин-4-она (64) с пирозолильной группой во втором положении в дозе ( $ИК_{50} < 0,01$  мкмоль/л<sup>-1</sup>) выявлена [78] высокая антипролиферативная активность против клеток рака лёгких НОР-92.

Тогда как 1,3-тиазолидин-2-тион (65) с N-(п-бромбензоил)ним заместителем [79] и тиазолидин-4-он (66) с 2-(2,6-R-хинолинил)-3-(4-R-фенил)ным заместителем проявлял высокую [80] антибактериальную активность.

Авторы работ [81] использовали 5-R-1,3-тиазолидин-4-он-2-тионы (67) в качестве присадок к эфирным маслам.

Тиазолидинтионы (68), с N-3 заместителями при взаимодействии с соответствующими реагентами трансформируются в его оптически активные формы, что является ценным исходным в сществам для синтеза 1-β-метилкарбапенимных антибиотиков [82].

Для 2-фенил-4-оксотиазолидин-3-ил-амида (69а) и его моно- и диоксидов по сере (б, в) установлены [83] ингибирующие противоопухолевые свойства для клеток рака простаты (DU-145, Pс-3, LNCaP, PPC-1, TSU), которые в уничтожении клеток рака простаты, эффективностью превосходят известный амидофосфат серина.



#### 1.4 Синтез и свойство 1,3,4-тиадиазинов

Ретро синтетический анализ [84-86] показывает, что к настоящему времени из известных шести теоретически возможных типов 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, 1,2,6-, 1,3,4- и 1,3,5-тиадиазинов, только 1,3,4-тиадиазины в синтетическом и практическом плане являются наиболее важными гетероциклами.

До 1991 года литературные источники [87-90] показывают, что химия 1,3,4-тиадиазинов малоизучена. По источникам [84-86], тиадиазины насчитываются до 24 видов синтонов: примеру синтеза 1,3,4-тиадиазинов с участием синтонов  $N_4^- N_3-C_2-S^-$  (I) и  $C_5^+-C_6^+$  (II) можно отнести реакцию взаимодействия

бинуклеофилов: тиосемикарбазидов с  $\alpha$ -галоген замещенными карбонильными соединениями.

В качестве синтона I можно привести, к примеру, производные тиосемикарбазида [86], тиодикарбазона [92, 93], 1,2,4-тиазола [98] и 1,3,4-тиадиазинона [99],  $\alpha$ -галогенкетоны вступают в реакцию в качестве синтетического эквивалента синтона II таблице 1.

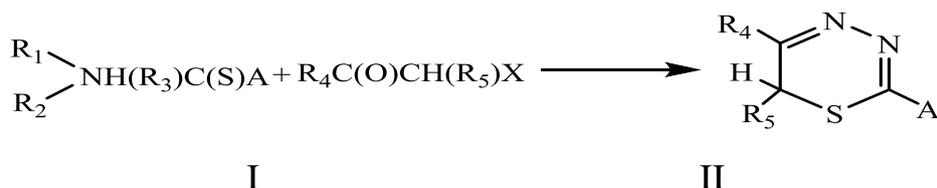
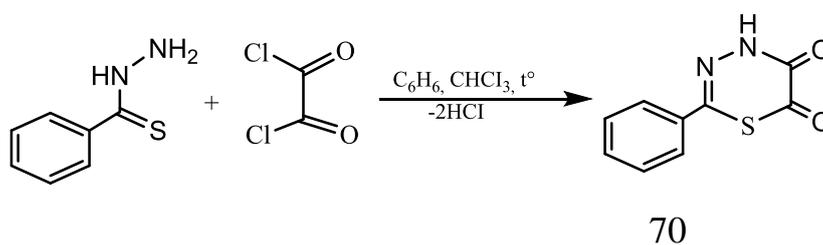


Таблица 1

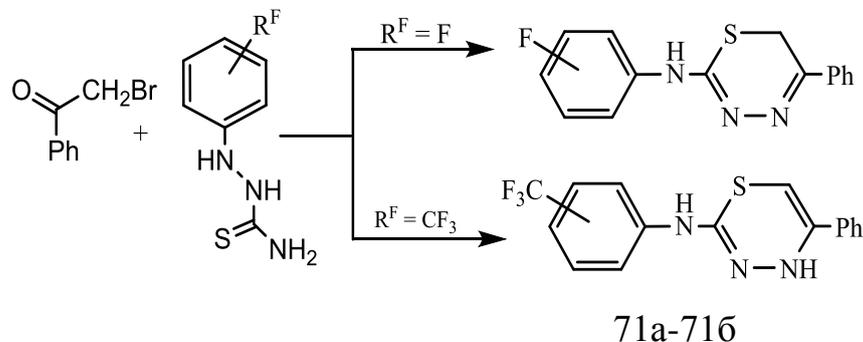
$\alpha$ -Галогенкетоны в качестве синтетического эквивалента синтонов I и II

Эквивалент синтона I	Эквивалент синтона II	Ссылка
A=NH R' R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R'=H	R <sub>4</sub> =COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , =CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>5</sub> =H; X=Br; Cl R <sub>4</sub> =C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , <i>Napa</i> (-Cl; -O <sub>2</sub> N; -OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), пирид-2-(3-,4-)-илы; R <sub>5</sub> =H; X=Br	[92] [93] [94] [96]
R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H, R'=NH <sub>2</sub>	R <sub>4</sub> =3,4-ди, 2,5-ди, 2,3,4- триоксифенил; R <sub>5</sub> =H; X=Cl	[95]
R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H, 4-фтор-, 3-хлорфенил-	R <sub>4</sub> =COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>5</sub> =CH <sub>3</sub> , COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , X=Cl	[91]
R <sub>1</sub> =морфолино, пиперидино-, гексаметилен- имино-N-ил-, R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =A=H	R <sub>4</sub> =NH <sub>2</sub> , R <sub>5</sub> =H;	[92]
R <sub>1</sub> =A=Ph, R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H	HOOCCH <sub>2</sub> Br; C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> C(O)Cl,	[97]

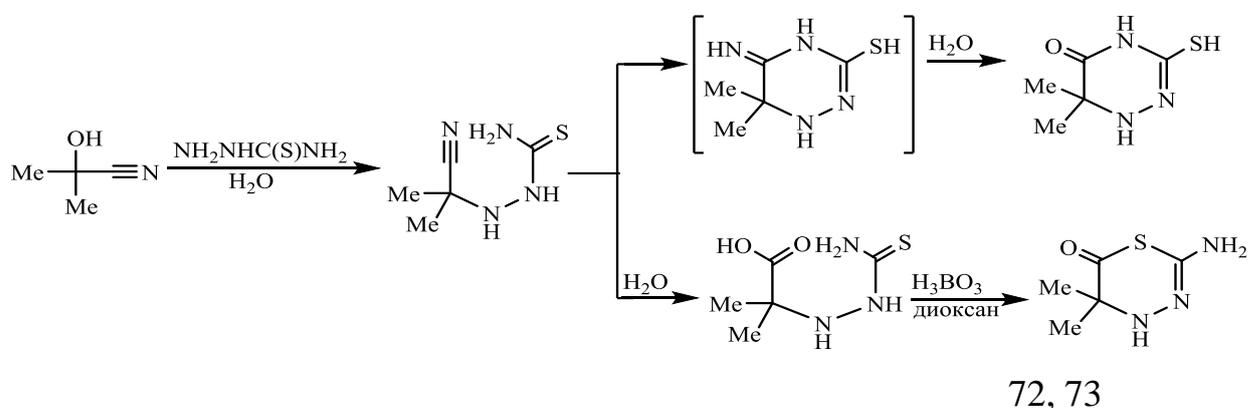
Авторами работ [100-101] предложен оригинальный способ синтеза 2-фенил-4H-1,3,4-тиадиазин-5,6-диола (70) в среде бензола и хлороформа с 83% и 90%-ным выходом, соответственно, во взаимодействии тиобензгидразида с 10%-ным избытком оксалилхлорида.



Оригинальные подходы получения фторсодержащих 2-амино-5-фенил-1,3,4-тиадиазинов (71a,б) продемонстрированы в работе [102], на основе циклоконденсации  $\alpha$ -галогенацетофенонов с N(4)-замещёнными тиосемикарбазидами:

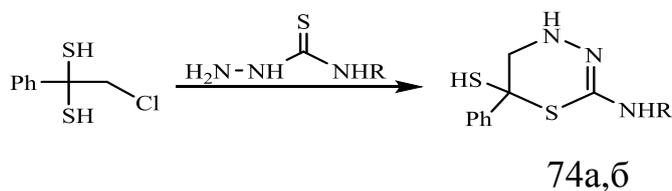


Авторами работ [103] предложен двухстадийный способ взаимодействия циангидрин ацетона с тиосемикарбазидом, при котором на начальном этапе происходит образование в водной среде при нагревании нитрил 2-замещенного 2-тиосемикарбазида. При этом авторами работ предложены две возможные пути механизма внутримолекулярной циклизации: а) из промежуточно образующего 3,5-замещенного-1,2,4-триазина на начальном этапе гидролизом формируется 3-меркапто-1,2,4-триазин-5-оновый цикл (72); б) либо гидролизом нитрила 2-замещенного 2-тиосемикарбазида 55-ным выходом образуется 2-R-2-тиосемикарбазидопропановая кислота. Однако, по данной схеме в водной среде ожидаемый продукт не образуется, а в растворе диоксана в присутствии борной кислоты при нагревании образуется 2-амино-5,5-диметил-1,3,4-тиадиазин-6-он (73) с выходом 60% [103].



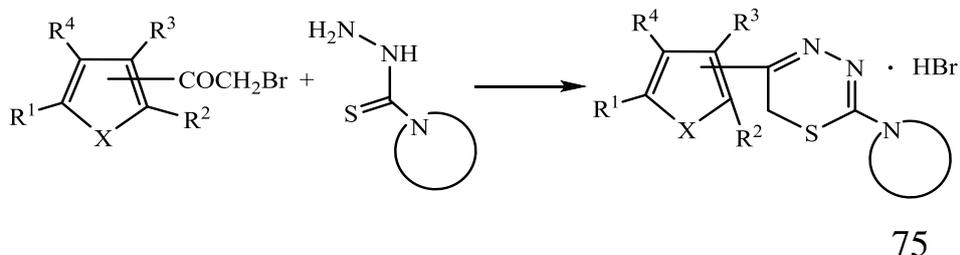
Производные ТСК часто выступают в качестве N(1), S-динуклеофила, например, в безводном метаноле при  $-5^{\circ}\text{C}$  взаимодействуют с 1-фенил-2-

хлорэтан-1,1-дитиолом и образуют 2-амино-6-меркапто-6-фенил-5,6-дигидро-4Н-1,3,4-тиадиазины (74а,б) [104].



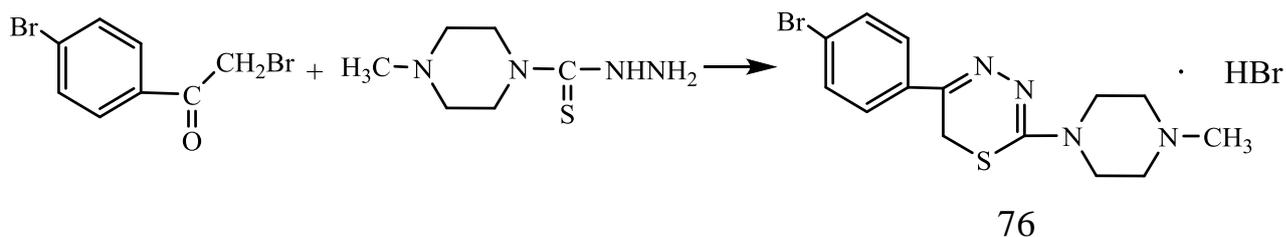
R=H(а, 59%), Me (б, 64%)

Учитывая реакционные возможности замещенных тиосемикарбазидов, авторами работ [105] на основе N(4)-замещённого тиосемикарбазида посредством циклоконденсации  $\alpha$ -бром-2-ацетилфурана с  $\alpha$ -бромацетилтиофеном синтезировали 5-замещённые 1,3,4-тиадиазины (75).



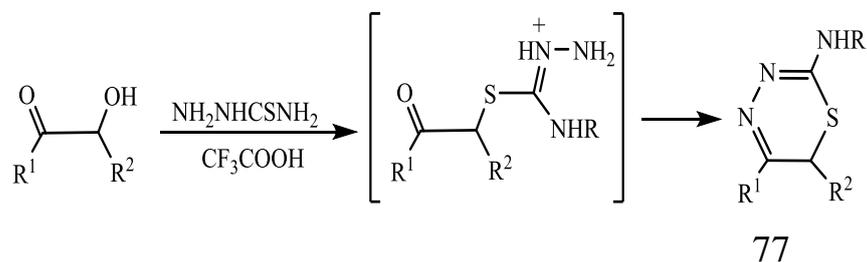
R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, Br; X = S, O; Cl, R<sup>2</sup> = H, Cl, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H

Авторами работ [106] показана оригинальная схема синтеза 2-(N-метилпиперазин)-5-(4-бромфенил)-6Н-1,3,4-тиадиазин дигидробромида (76), представляющего потенциальную биологическую активность, путём циклоконденсации N-метилпиперазинида тиокарбазиновой кислоты с 4-бром- $\alpha$ -бромацетофеноном в растворе этанола в присутствии HBr, при этом им удалось получить целевой продукт с выходом до 90%.

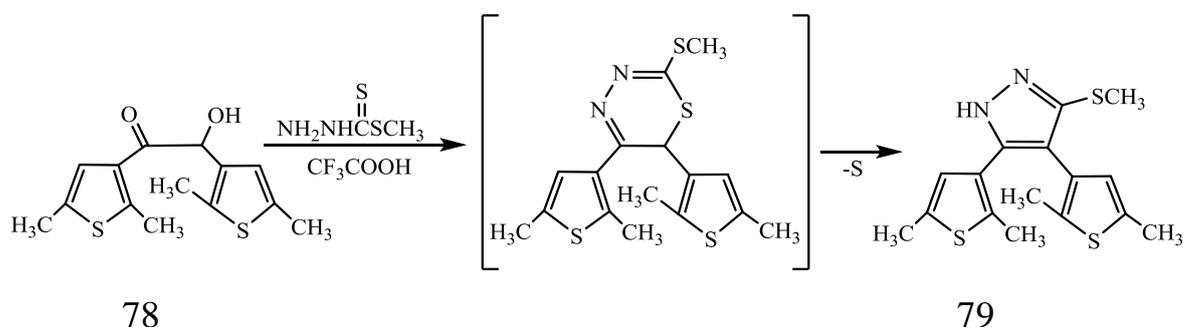


В настоящее время среди научных исследований появился, ряд новых данных по синтезу 1,3,4-тиадиазинных гетероциклов. В работе [107] предложен

синтез N-замещённых 1,3,4-тиадиазинов (77) у экзоциклического атома азота, путём циклоконденсации ацилоинов с тиосемикарбазидами в присутствии трифторуксусной кислоты.

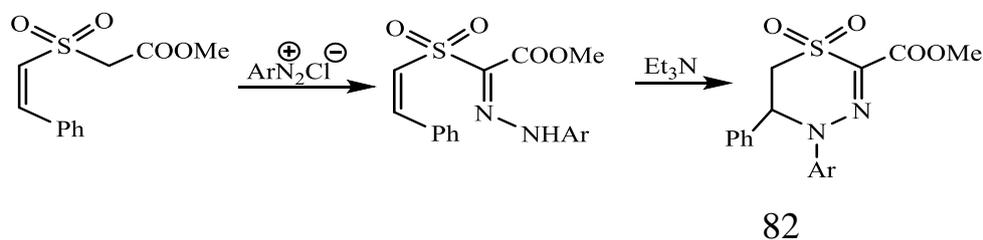


В отдельных случаях тиадиазины (78) перетерпивают трансформацию в пирозол (79), как показано на схеме:



Другие авторы [108, 109] утверждают, что трансформация 2-циклоалкилимино-6Н-1,3,4-тиадиазинов (80) и 2-диалкиламино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазинов (81) зависит от заместителя в положении 2 цикла и при облучении УФ- светом в кислом растворе образуются пиразолы и тиазолы.

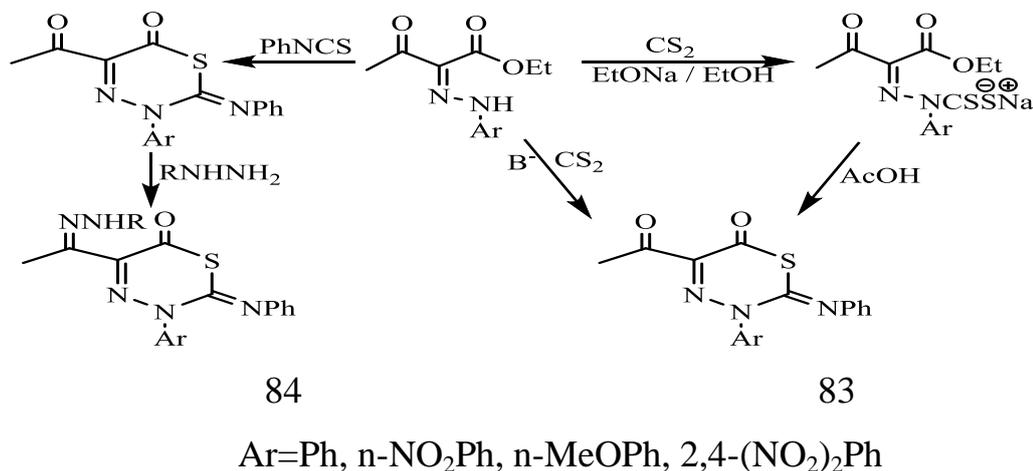
Построение 1,3,4-тиадиазинового цикла с участием синтонов  $C^+-C-S-C^+$  (III) и  $NN$  (IV) протекает путём конденсации эфиров стирилсульфонилглиоксалата с хлоридами арилдиазония, с последующей циклизацией последнего (82) [110].



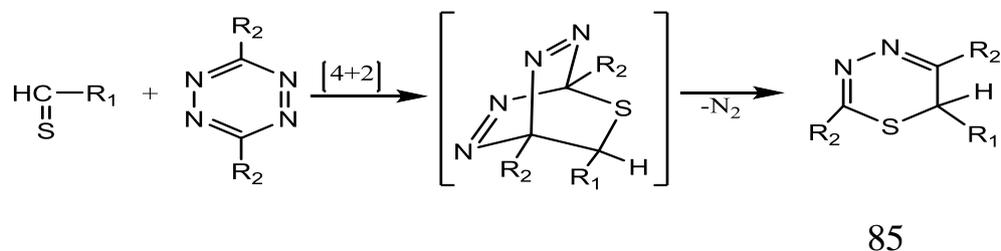
В качестве синтетического эквивалента синтона  $C^+-S^-$  (V) могут служить изотиоцианаты и сероводород, например, при взаимодействии  $NH_2$ ,  $N(CH_3)$  и  $H_2NC(S)C(=NH)$  с изотиоцианатами наблюдалось образование смеси 1,2,4- и

1,3,4-триазинов. В случае взаимодействия с  $\text{CS}_2$  образуются N-замещенные 1,3,4-тиадиазины [111].

Сероуглерод ( $\text{CS}_2$ ) или фенилизотиоцианат ( $\text{PhNCS}$ ) во взаимодействии с этил-2,3-диоксобутаноат-2-арилгидразоном образуют 5-Ас-3-Аг-3,6-дигидро-2Н-6-оксо-1,3,4-тиадиазины (83, 84) [112].

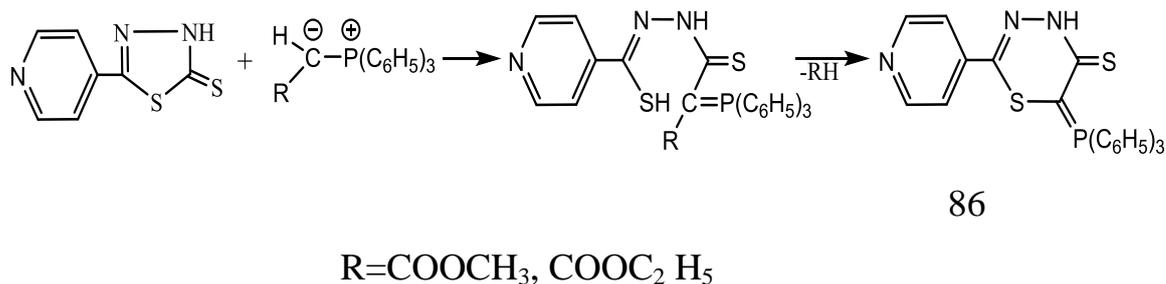


Показано [113], что 1,3,4-тиадиазины (85) образуются путем взаимодействия тиокарбонильных соединений с тетразином, [4+2] с последующим элиминированием атома азота:

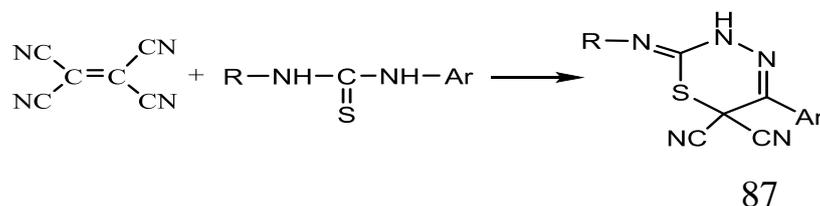


$\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OC}_3\text{H}_7$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , пиперидино, морфолино,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{R}_2 = \text{CF}_3$ ,  $\text{COOCH}_3$ .

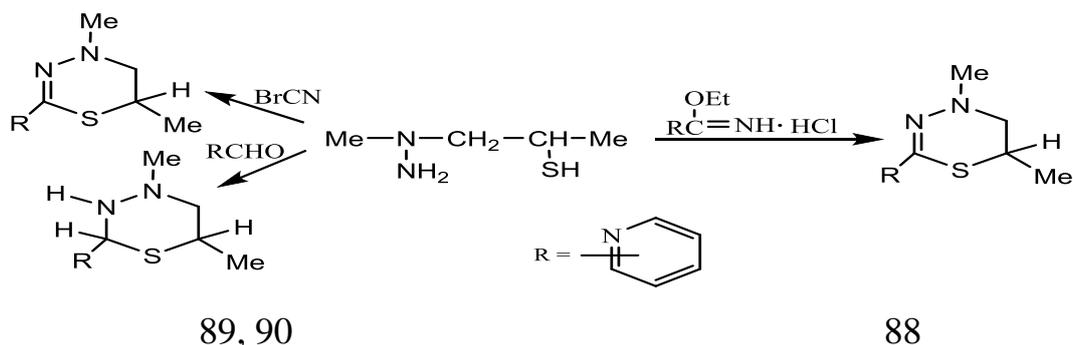
Расширение циклических синтонов типа  $\text{S}^- \text{C}^- \text{N}^- \text{N}^- \text{C}^-$  (IX) и  $\text{C}^{2+}$  (X) является ярким примером получения 1,3,4-тиадиазин (86), [114].



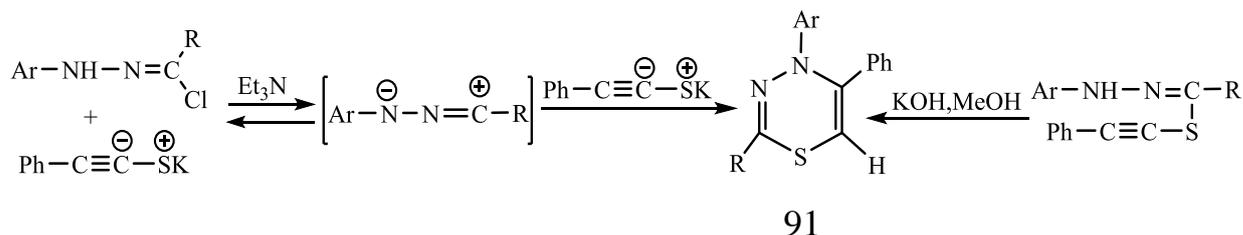
Синтез 6,6-дициано-2-Ar-1,3,4-тиадиазина (87) посредством взаимодействия тетрацианоэтилена, дицианометиленопентан-1,3-диона могут служить конкретным примером этому типу синтона [115].



В работе [116] предложена эффективная схема построения 5,6-дигидро-4H-тиадиазин (88), тетрагидро-1,3,4-тиадиазин (90) и 2-R-1,3,4-тиадиазиновых (89) гетероциклов, исходя из конденсации β-гидразиноалкилтиолов с гидрохлоридом иминоэфиром и бромцианом. Причём конденсация β-гидразиноалкилтиолов с бромцианом и гидрохлоридом иминоэфира приводит к идентичным тиадиазинам (88,89).



Присоединение N-арил-С-хлоргидразонов с фенилэтинилтиолятом калия в присутствии триэтиламина приводит к синтезу 4-арил-1,3,4-тиадиазинов (91) [117-119], которого можно также получить встречным синтезом исходя из обработки N-арил-С-(2-фенилэтинилтио) –гидразона сильным основанием в метаноле, протекающий через внутримолекулярной циклизацией (91) [117].



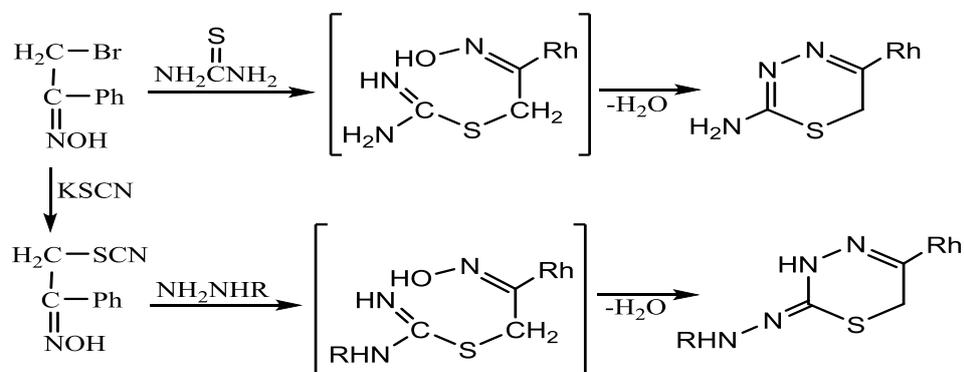
В качестве эквивалентных синтонов  $C^+-N-N^-$  и  $S^-C-C^+$  может служить реакция взаимодействия 2-гидроксиэтанолгидразонов и тиогликолевой кислоты [120], которая приводит к образованию 2,2-Alk -(Ph)-4-(2-оксиэтил) -тиадиазин-5-онов (92).



92

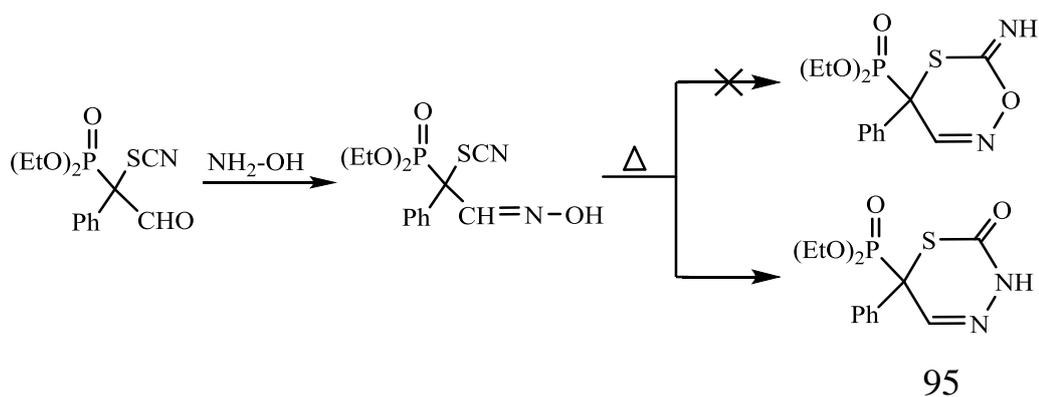
R= Me, Pr, Ph,  $(CH_2)_4$ -,  $C_2H_4-CH(OH)C_2H_4$ -;  $R_1=H, Me, Et, Bu, Ph, Tz, C_6H_{13}$ .

Синтоны  $N_4^+-C_5-C_6^+$  можно построить путём взаимодействия  $\omega$ -бромацетофеноксама с тиомочевинной, которое протекает через внутримолекулярной дегидратацией, приводящей к образованию 2-амино-1,3,4-тиадиазина (93). В случае взаимодействия  $\omega$ -бромацетофеноксама с тиоцианатом калия и последовательной обработкой гидразином можно синтезировать 2-гидразоно-1,3,4-тиадиазин (94) [121].

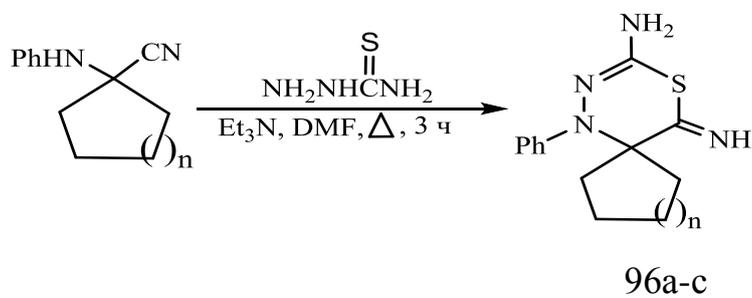


93, 94

Авторами работ [122, 123] обнаружено, что конденсация фосфорил- $\alpha$ -тиоцианатофенилацетальдегида с гидросиламином в растворе о-ксилола приводит к образованию линейного  $\alpha$ -тиоцианатооксима, при нагревании которого приводит к образованию 2-оксо-6,6-дизамещенных 1,3,4-тиадиазинов (95).

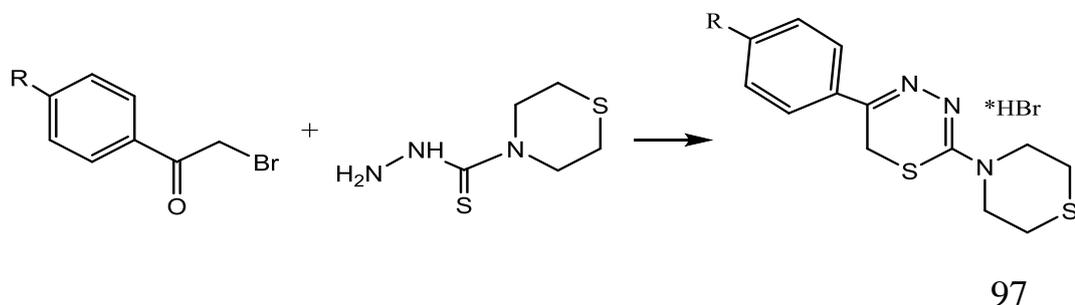


Посредством циклоконденсации циклоалканкарбонитрилов с незамещенными тиосемикарбазидами можно построить спироциклические циклоалкантиадиазины (96а-с), [124].



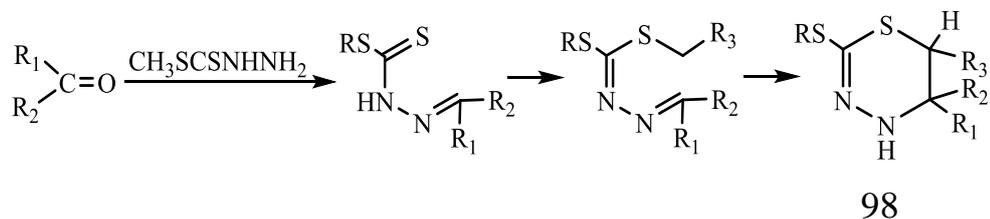
146: n= 1 (а), 2 (б), 3 (с)

Циклоконденсацию  $\alpha$ -галогенацетофенонов с исходным 4-морфолиновым тиосемикарбазидом использовали для синтеза новых титров: 1,3,4-тиадиазиновой (97) группы, содержащей фрагмент тиоморфолина в положении 2 тиадиазинового кольца [125-129].

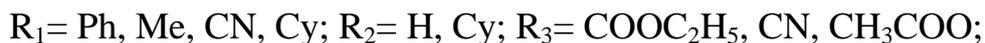


Реакция конденсации альдегидов и кетонов с замещенными гидразинами протекает внутримолекулярной циклизацией промежуточно образующихся

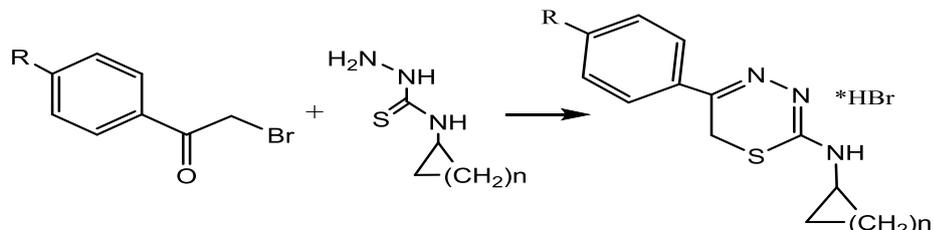
продуктов, которые приводят к формированию 2-метилсульфенил-5,6-дигидро-4Н-1,3,4-тиадиазинов (98) [3, 130].



98

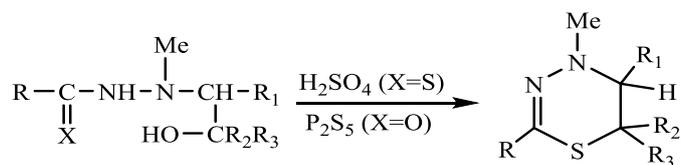


Ряд новых 1,3,4-тиадиазинов (99) с циклоалкиламино группами синтезировали путем циклоконденсации -галогенацетофенонов с тиосемикарбазидами, содержащими 4-циклоалкильные группы [131].



99

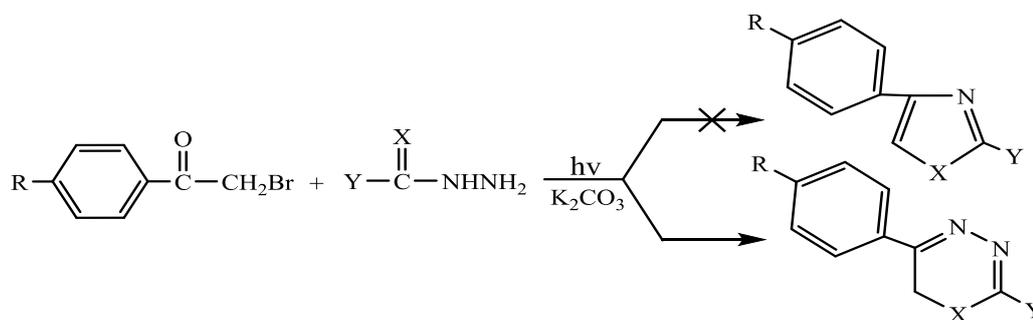
Авторам работ [132] удалось синтезировать 5,6-дигидро-4Н-тиадиазины (100), путём циклоконденсации 1-тиоацил-2-(β-гидроксиалкил)-гидразидов в среде конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, либо обработкой их 1-ациланалогов с P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>.



100



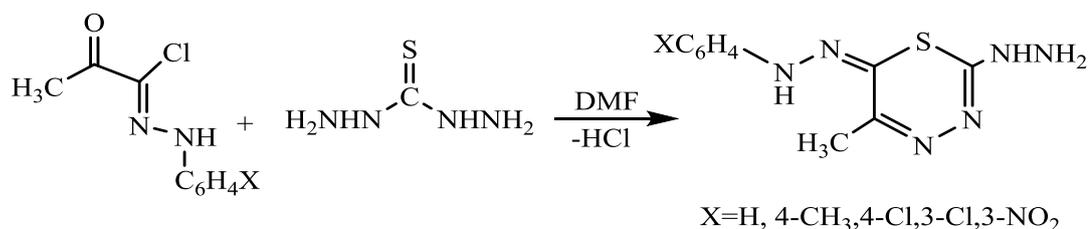
В работе [133] описан новый способ получения 2-амино (гидразино) 1,3,4-(окса)тиадиазинов (101), путём обработки в водной среде бромацетофенонов с семикарбазидом и тиосемикарбазидом в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, по схеме.



101

X=S,O; R=Cl, NH<sub>2</sub>, Y=NH<sub>2</sub>, NH-NH<sub>2</sub>

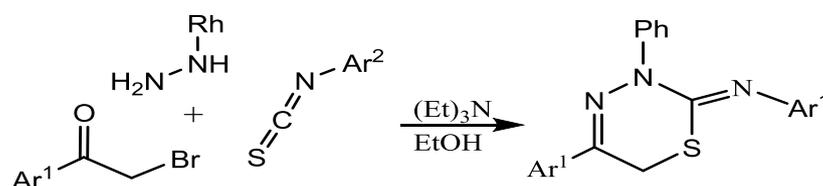
Путём взаимодействия  $\alpha$ -кетогидразонилгалогенида с тиокарбонил дигидразидом предложен эффективный способ синтеза 1,3,4-тиадиазинового цикла (102) бис и конденсированных аналогов тиадиазинов и тиазолинов [134].



X=H, 4-CH<sub>3</sub>, 4-Cl, 3-Cl, 3-NO<sub>2</sub>

102

Описана трехкомпонентная конденсация фенолгидразина,  $\alpha$ -бромарилкетонов и арилизоотиоцианатов, приводящая к производным 1,3,4-тиадиазина (103) [135].



103

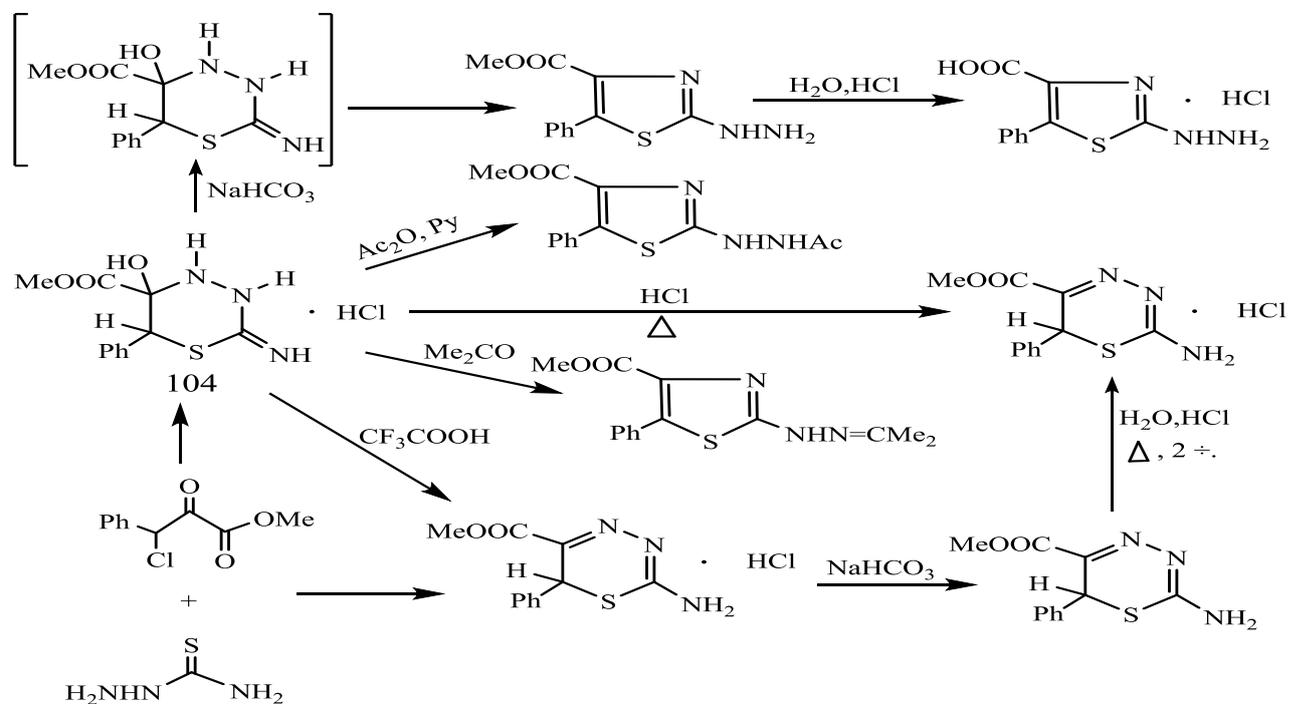
Однако, при обобщении многочисленных литературных источников [87-90, 138-141] можно прийти к выводу, что в зависимости от природы заместителей в  $\alpha$ -галогенкарбонильных соединениях в реакциях с соответствующими реагентами и условий проведения реакции (порядок прибавления реагентов, температура,

среда и т.д.) можно получать тиадиазины [95], тиазолы [96], тиазолины [136], а также пиразолы [137].

Для получения замещенных представителей 1,3,4-тиадиазинов, разработан и предложен [138-142] эффективный метод основывающийся на реакции взаимодействия тиосемикарбазида и  $\alpha$ -галогенкарбонильных соединений, по Дарзану.

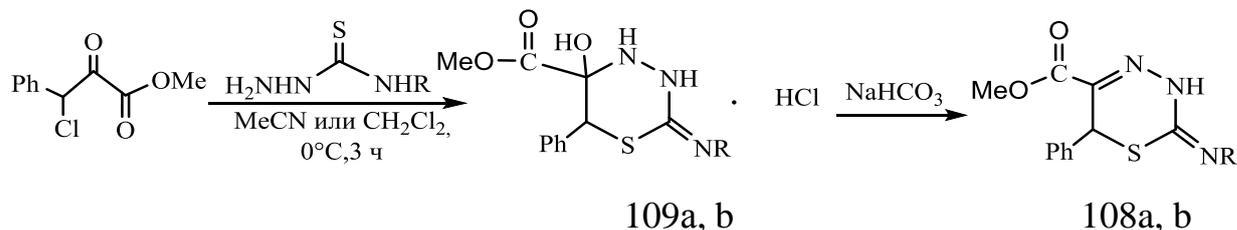
Образование различного класса азот- и серосодержащих гетероциклов [95-96 и 136-137], до исследования авторов работ [140], в литературных источниках практически отсутствует, выделение в качестве промежуточных шестичленных полугидразиналей, оказались причиной нестабильности исследованных гетероциклов.

Авторам работ [140-142] при проведение реакции тиосемикарбазида с видоизменёнными заместителями  $\alpha$ -галогенкарбонильных соединений удалось по данным спектроскопических исследований приписать структуру шестичленного полугидразиналя (104), схема:



Например, в растворе ацетонитрила или дихлорметилена при  $0^\circ\text{C}$  метиловый эфир 2-оксо-3-фенил-3-хлорпропионовой кислоты конденсируется с ТСК 2а, что приводит к 1,3,4-тиадиазинам (108а, б), тогда как в случае нейтральной среды

авторам удалось выделить соответствующие 1,3,4-тиадиазин-2-имины (109a, b) [141].



R = H (a, 85%), Ph (b, 100%); *a*-1) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, MeCN, 55-60°C, 1ч;

Ранее при попытке автором работ [94] использования этилового эфира бромпировиноградной кислоты в качестве циклизующего агента с ТСК в среде конц. HCl, не удалось получить и выделить циклический полугидразиналь (109), а лишь получить его дегидратированный продукт-тиадиазин (110).

Образование соответствующих производных 2-имино-3-аминотиазолинов [87,89,90] или же 2-гидразинотиазолов [89,94] не наблюдалось при кипячении соединений (109-110) и (112) в среде конц. HCl.

Однако, при данном условии соединение (109) подвергался дегидратации с последующим гидролизом сложноэфирной группы, приводящим к соединению (107) с сохранением тиадиазинового цикла.

При анализе выше указанной схемы можно прийти к выводу, что в исследованных условиях авторам работ [87,89,90,94] не удалось выделить свободные основания (108), из их гидрохлоридов, в даже очень мягких условиях, лишь получен его изомер-гидразинотиазол. Это свидетельствует о том, что указанное соединение значительно быстрее рециклизуется в нейтральных условиях, чем в кислых, т.е., соединение (106) в данных условиях более стабильно.

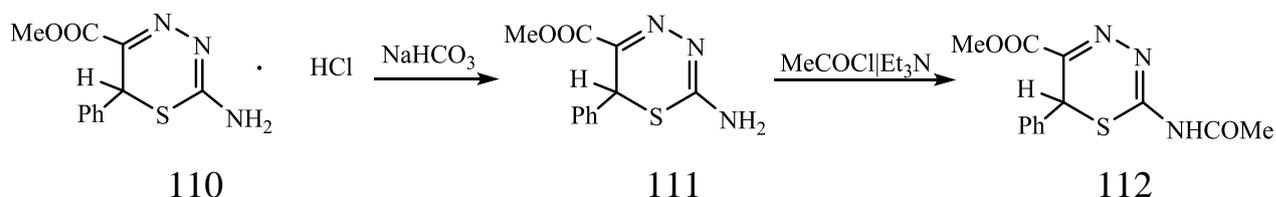
Другим примером рециклизации могут служить сужение полугидразиналя (109) до пятичленного гидразона в растворе ацетона и ацетилгидразина и его взаимодействие с уксусным ангидридом в пиридине [140,142].

Авторы [90,143] пришли к выводу, что наличие в тиадиазинах (110,111) двух электроноакцепторных групп (Ph, COOMe или COOH), является причиной такого

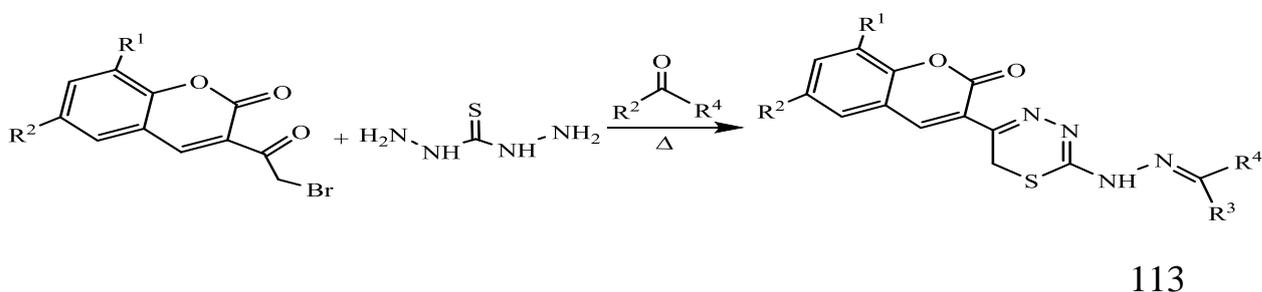
рода рециклизации, это в свою очередь приводит к затруднению депротонирования гетероцикла.

Установлено [142], что реакция эфиров арилхлор (пировиноградной и глицидных) кислот при взаимодействии с ТСК протекает посредством замещенных полугиразиналей (105).

Известно, что 1,3,4-тиадиазин и его 2-аминопроизводные подвергаются реакции ацилирования по атомам азота, или же происходит экструзией атома серы [89-90]. При этом, авторами [142] установлено, что 1,3,4-тиадиазин (111) и его гидрохлорид (110) легко взаимодействуют с ацетилхлоридом в присутствии  $(Et)_3N$  селективно образуя по экзо- атому N 1,3,4-тиадиазина (112), без (экструзией) или потери атома серы.



Была описана оригинальная реакция получения производных 1,3,4-тиадиазин-5-ил-хромен-2-она (113), путём взаимодействия 3- (2-бромацетил) кумарина с тиокарбонгидразидом и различными карбонильными соединениями, строения которых охарактеризовались инфракрасным,  $^1\text{H}$  ЯМР и масс-спектрами [144].



1,3,4-тиадиазины легко и удобно синтезируются, и перегруппируются в зависимости от условия среды в производные тиазола и пиразола, что показывает лабильность этих гетероциклов, к тому же они проявляют широкий спектр фармакологического действия [145-159].

### 1.5 Биологическая активность 1,3,4-тиадиазинов

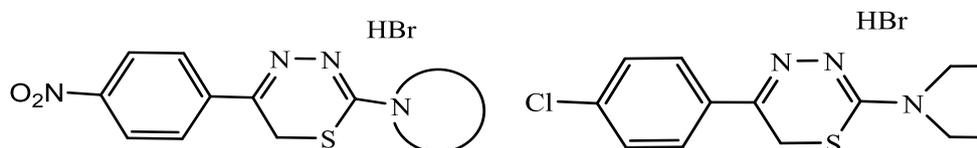
Обсуждение литературных данных посвященных по химии 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов позволяет сделать вывод, что направленности реакций их синтеза, исследование структурной и биологической особенности, в основном, связаны широким спектром фармакологического действия функциональнозамещенных соединений этого класса.

Результаты проведенных экспериментов [145] показали, что важным этиологическим фактором всех видов потогенеза кровообращения в организме живых существ является агрегационная способность тромбоцитов, которая считается основным направлением при коррекции нарушений системы гемостаза.

При введении в место фенильпроизводного [146-148] в 5 положении 1,3,4-тиадиазинового цикла тиенильного радикала, начало действия препарата «in vivo» сократился от 3-х часов до часа в сравнении с антиагрегантным препаратом «Клопидогрелем», который продолжался около двух суток.

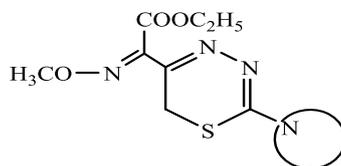
Экспериментально установлено, что наилучшими ингибиторами тромбоцитарного действия являются Н-29 1,3,4-тиадиазины с остатком во 2-ом положении морфолина, 3-м тиенила и (4'-этоксип) - фенил в 5-ом положении тиадиазинового кольца [149-153].

Авторами работ [154-155] установлена нейрорепрессивная активность для 2-пирролидино-5-(4-хлорфенил)-1,3,4-тиадиазинов, а для 5-(хлорфенил)-1,3,4-тиадиазина и 2-циклоалкиламино-5-(4-нитрофенил)-1,3,4-тиадиазина - биологическая активность против вирусов оспы.



Авторами работ [156-157] проведен скрининг ингибирования in vitro для 2-амино-5-R<sup>1</sup>-6R<sup>2</sup>-1,3,4-тиадиазинов, а также их способность предотвращать развитие системного воспаления (СВ).

5-Этил-(1-метоксиимино) ацетатные аналоги 6H-1,3,4-тиадиазин-2-аминов [158] применяются в качестве анестезирующих, сердечнососудистых и гипометоболических средств, в медицине и ветеринарии.



В этом направлении 2-гексаметиленимино-5-(4-бромфенил)-6H-1,3,4-тиадиазин гидроиодида проявлял [159] контрацептивную активность, превосходящей «Аубазидама».

## ГЛАВА II. СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ 1,3-ТИАЗОЛИДИНОВ НА ОСНОВЕ АЦЕТИЛЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ (обсуждение результатов)

Ацетиленовые спирты и их продукты гидратации ( $\alpha$ -гидроксикетоны), ацетиленовые амины, а также ацетиленовые галогенопроизводные, благодаря наличию в молекуле нескольких реакционных центров, локализованных в С(1)-С(3) атомах углерода являются уникальными объектами исследования в реакциях с S,N-нуклеофилами и электрофилами, на которых базируется основные результаты данного исследования, касающиеся разработки новых подходов к синтезу и модификации производных 1,3-тиазолидиновых и 1,3,4-тиадиазиноновых гетероциклов.

Соответственно, порядок обсуждения полученных результатов следует правилу от простого к более сложному, т.е. последовательность изложения материала будет проходить от синтеза пятичленных гетероциклических систем к шестичленным.

Ацетиленовые соединения являются целесообразными с синтетической точки зрения базовыми объектами исследования с высокой реакционной способностью. Соединения этого класса способны взаимодействовать с многофункциональными электрофильными и нуклеофильными реагентами и получения на их основе целевых полупродуктов типа ацетиленовые карбинолы, эфиры, амины и их продукты гидратации, нитрилы, карбаматы, в том числе S- и N-содержащие гетероциклы с фармакофорными группами пяти- и шестичленные биологически активные соединения.

Галоидпроизводные ацетиленового спирта также успешно применяются для синтеза тиазолидиновых гетероциклов [22,160-163].

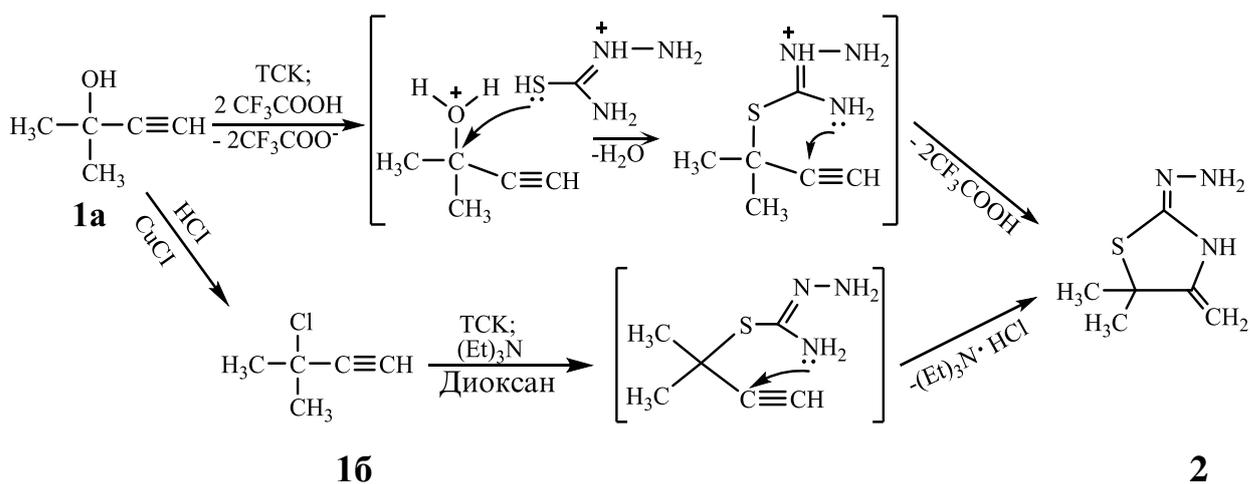
Вопрос о реакционной способности ацетиленовых спиртов и на их основе полученных полупродуктов с многофункциональными реагентами является малоизученным направлением в химии S- и N-содержащих гетероциклов.

В связи с этим, целью данного исследования является возможность получения S- и N-содержащих гетероциклов при взаимодействии ацетиленовых

спиртов и их производных с многофункциональными нуклеофильными реагентами, такими как тиосемикарбазид (ТСК), тиокарбогидразид (ТКГ), гидразиновая соль дитиокарбаминовой кислоты (ДТКК) и другими электрофильными реагентами, а также выявление направленности исследуемых реакций и спектральные особенности.

## 2.1 Реакция взаимодействия 3-гидрокси-3-метилбутина-1 с тиосемикарбазидом

Целью выяснения вопроса направленности протекания реакции продуктов гидратации ацетиленового спирта: 3-метил-3-гидроксибутина-1 (**1a**) с динуклеофильным реагентом: ТСК в условиях водного раствора ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ) получен продукт циклизации, а также спектрально установлено, что исследуемая реакция протекает с формированием 2-гидразино-5,5-диметил-4-метилен-1,3-тиазолидинового цикла (**2**). Тогда как, С(3) хлорзамещенный ацетиленовый продукт: 3-метил-3-хлорбутин-1 (**16**) с динуклеофильным реагентом: ТСК также образует аналогичный продукт (**2**), в условиях кипячения водно диоксанового раствора в присутствии  $(\text{Et})_2\text{N}$ , со схемой.



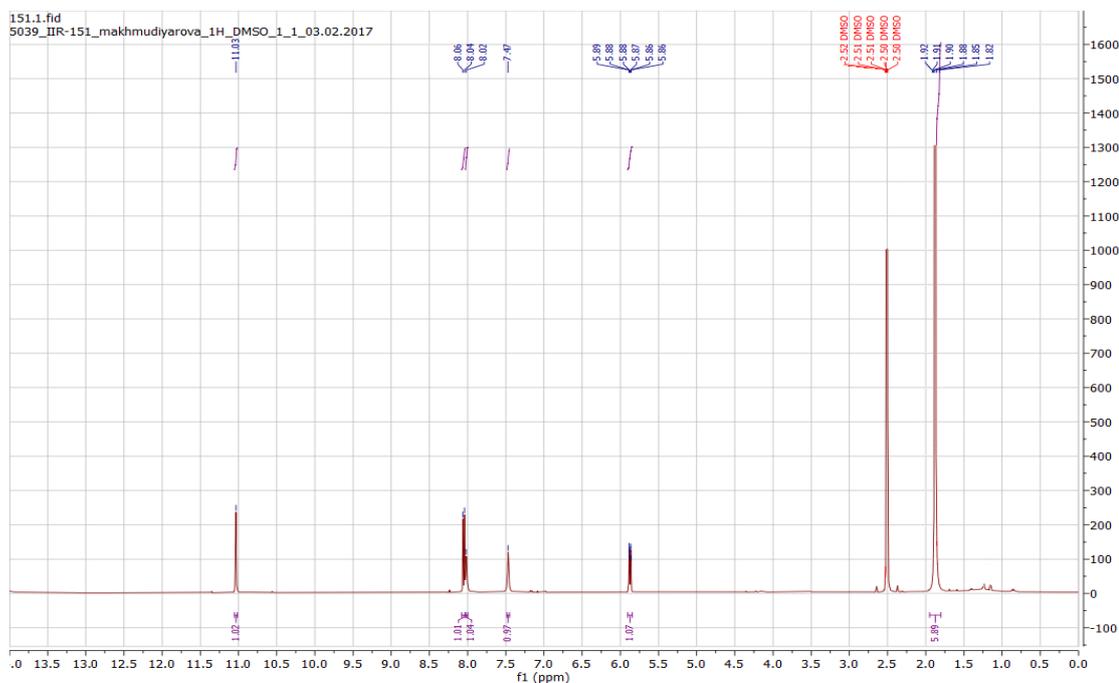
При взаимодействии 3-метил-3-гидроксибутина-1 (**1a**) с ТСК на начальном этапе реакция инициируется протонированием С(3)-ОН группы посредством  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , по аналогичному механизму [107, 164], отщеплением  $\text{H}_2\text{O}$ , а в случае 3-метил-3-хлорбутина-1 (**16**) в присутствии  $(\text{Et})_3\text{N}$  – отщеплением хлороводорода. По данным спектральных анализов и структуре конечных продуктов можно

пологать, что в условиях реакции направленность данной реакции инициируется по протонированной гидроксильной группе электронодефицитному С(3) углеродному центру 3-метил-3-гидроксибутина-1 (**1a**) нуклеофильной атакой SH группы ТСК и его хлорпродукта с образованием промежуточного S-алкилпродукта. Далее в условиях реакции внутримолекулярным нуклеофильным присоединением N(1) группы тиосемикарбазидного фрагмента по тройной ацетиленовой связи образуется целевой 2-гидразино-5,5-диметил-4-метилен-1,3-тиазолидиновый гетероцикл (**2**).

Другие аналоги, ацетиленовые галогенпроизводные: 1-бром-3-метил-3-гидроксибутин-1 и 1,3-дибром-3-метилбутины-1 несколько differently реагируют с бинуклеофилом ТСК, которые подробно описаны в работе [22, 160-163, 165].

Строение 2-гидразино-5,5-диметил-4-метилен-1,3-тиазолидинового гетероцикла (**2**) подтверждено данными ЯМР- и ИК- спектров.

Для тиазолидина (**2**) в ИК спектре наблюдаются полосы поглощения при 1668, 1574 и 1510  $\text{см}^{-1}$ , которые можно отнести к экзоциклическим С=C, С=N и N-N связям соответственно, а полосы поглощения в области 3385, 3088  $\text{см}^{-1}$  к валентным колебаниям эндо- и экзоциклических аминогрупп.



**Рисунок 2.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (400 МГц) 2-гидразино-5,5-диметил-4-метилен-1,3-тиазолидина (**2**) в растворе ДМСО- $\text{d}_6$ .

В ЯМР спектре полученного тиазолидина (2) обнаружены сигналы протонов в области 1.82-1.85 м. д., эквивалентные к шести протонам С(5) диметильных групп и сигналы в области 5.86 м.д. и 7.47 м. д., с интегральной интенсивностью эквивалентные каждые по одному протону, которые отнесены к С(4) метиленовым протонам экзоциклической =CH<sub>2</sub> группы. Также обнаружены новые синглетные сигналы в области 8.04 м. д. и 11.03 м. д., которые можно отнести к эндо- и экзоциклическим протонам NH- и NH<sub>2</sub> групп, соответственно.

## **2.2 Исследование реакционной способности продуктов гидратации ацетиленовых спиртов**

### **2.2.1 Синтез аминоксетаниминов, этоксиаминонитрилов, 5<sup>1</sup>-R-иминотиазолидин-2-тионов и их конденсированных аналогов.**

Анализ литературных источников до конца XX века свидетельствует, что синтез тиазолидиновых гетероциклов с экзоциклическим атомом азота - и серы на основе ацетиленовых аминов включает несколько малоэффективных, в синтетическом плане, стадий: ацетиленовых спиртов, хлорпроизводных, ацетиленовых аминов и продуктов взаимодействия с электрофильными реагентами фенилизотиоцианатом или сероуглеродом, которые описаны в работах [4,64].

Основная проблема схемы построения тиазолидиновых гетероциклов на основе ацетиленовых аминов состоит в том, что промежуточные хлорпроизводные ацетиленовых спиртов неустойчивы и легко полимеризуются, а также выход целевого продукта -ацетиленового амина незначителен и составляет от 5 до 35%.

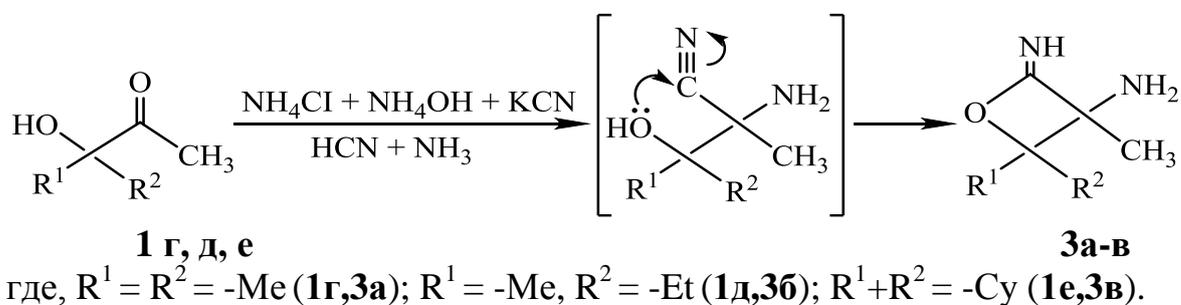
Целью расширения синтетической возможности ацетиленового спирта и сокращения стадий и экономия производных последнего, в качестве дорогостоящих реактивов, важной задачей данного раздела является изучение реакционной способности самого ацетиленового спирта и его продуктов гидратации, для синтеза на их основе тиазолидиновых гетероциклов.

В предыдущем подразделе 2.1 нами продемонстрирована схема получения 2-гидразоно-1,3-тиазолидина (**2**) на основе взаимодействия ацетиленового карбинола: 3-метил-3-гидроксипропана-1 с динуклеофильным реагентом -ТСК в присутствии кислотного катализатора, а также встречным синтезом его хлорпроизводного в присутствии основного катализатора триэтиламина [164].

Продукт гидратации ацетиленового спирта: 3-гидрокси-3-метилбутан-2-он (**1г**) является достаточно устойчивым и в синтетическом плане легко доступным в отличие от ацетиленовых галогенпроизводных, которые синтезируются на основе известной реакции гидратации по Кучерову. Их реакционная способность обусловлена наличием оксо- и окси реакционных центров, у C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> атомов углерода.

В данном разделе представлены результаты сравнительных взаимодействий метилэтилкетона, 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она (**1г**) и его этоксиэфира (**1ж,з**) с цианидом калия в щелочной среде, по методу Штреккера.

Установлено [170], что в случае использования продукта гидратации ацетиленового спирта, т.е. 3-метил-3-гидроксибутан-2-она в циангидриновом синтезе реакция протекает в двух стадиях. На начальном этапе реакция инициируется включением карбонилсодержащего атома углерода C-2 промежуточным образованием оксиаминонитрилов, далее внутримолекулярной атакой и присоединением атома водорода ОН группы к циано группе, в результате чего образуются аминоксетаниминовые (**3а-в**) продукты, аналогично [167-169], со схемой:



ИК-спектральные исследования целевых продуктов (**3а-в**) показывают, что в области 1130, 1062 и 3400, 1688 см<sup>-1</sup> обнаружены полосы поглощения, эндоциклический С-О-С и экзоциклический С=NH связи, что свидетельствует об

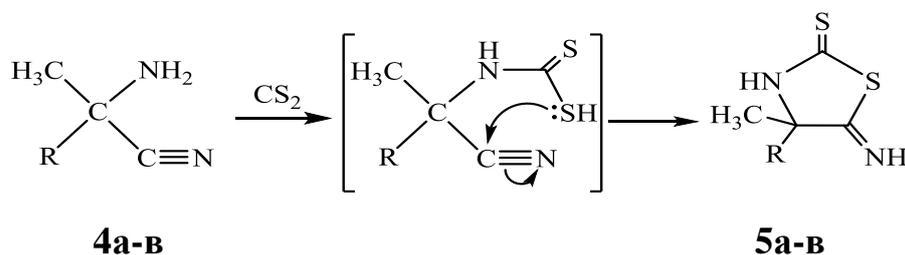


жидкости со слабым запахом HCN, которые путём экстрагирования из диэтилового эфира выделены из реакционной среды и охарактеризованы.

Ранее в работах [30, 32-34] было показано, что взаимодействие ацетиленовых аминов с CS<sub>2</sub> приводит к тиазолидинтионам, а их ацетиленовые аминокликолы замещенным тиазолидинтионам в 5-ом положении цикла, соответственно.

Благодаря наличию реакционноспособных амино- и нитрильной групп в синтезированных алициклических и циклических продуктах (**3-4а-в**), по аналогии рассмотренным случаям [30, 32-34] можно предположить, что их взаимодействие с электрофильным реагентом -CS<sub>2</sub> может привести к циклическим продуктам.

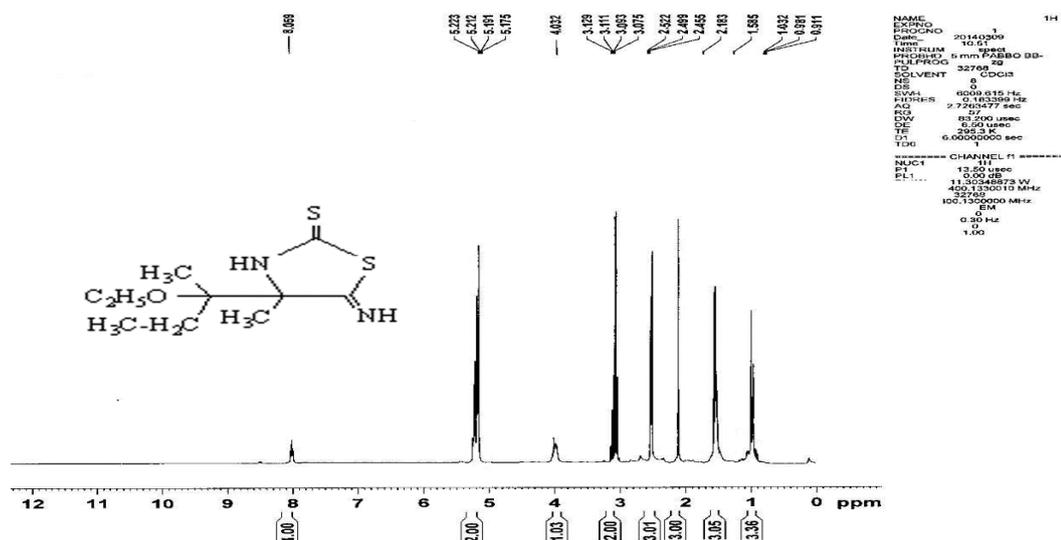
С этой целью нами проведено их взаимодействие с CS<sub>2</sub> в спиртовом растворе, которое протекает промежуточным внутримолекулярным взаимодействием. В случае использования их аминонитрилов (**4а-в**), в промежуточно образующихся продуктах -SH группа атакует -CN группу, которое приводит к иминотиазолидинтионовым гетероциклам (**5а-в**) [166], со схемой:



где, R = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**4-5а**), R = -(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**4-5б**),  
-C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**4-5в**).

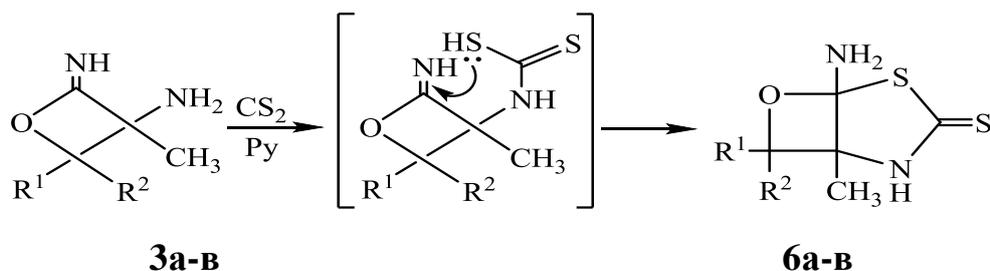
Полосы поглощения в области 2240, 3500 см<sup>-1</sup> отнесённые к CN и NH<sub>2</sub> группам у исходных аминонитрилов (**4а-в**) не обнаружены в ИК спектре целевых продуктов (**5а-в**). Полосы поглощения в области 1236-1213, 3154-3046, 2914-2842, 1137-1039, 2993-2934 см<sup>-1</sup>, которые обнаружены в ИК спектре, отнесены к колебаниям C=S, NH, NH<sub>2</sub> и C-O-C, C=NH связей.

ЯМР спектр является инструментом доказательства образования иминотиазолидинтионовых гетероциклов (**5а-в**) (Рисунок 3).



**Рисунок 3.** ЯМР спектр (400 МГц) 4-метил-4-(2-этокси) пропил-5-иминотиазолидин-2-тиона (**5в**) в растворе  $\text{CDCl}_3$ .

Циклические аминокситанимины (**3а-в**) также взаимодействуют с электрофильным реагентом  $-\text{CS}_2$ , которое инициируется атакой сероуглерода по атому аминогруппы. Далее промежуточно образующийся продукт с тиолизотиоцианатным фрагментом внутримолекулярно атакует тиольной группой к экзоциклическую иминогруппу с формированием конденсированных аминоксетантиазолидинтионовых гетероциклов (**6а-в**), как указано на схеме:



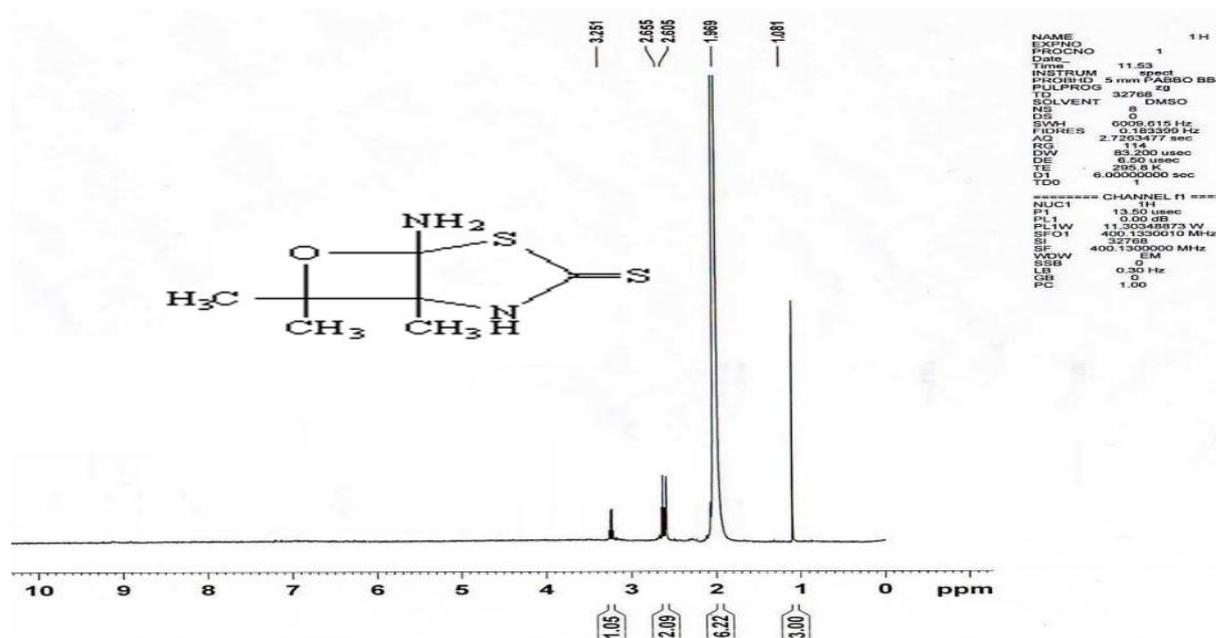
где:  $\text{R}^1=\text{R}^2 = -\text{CH}_3$  (**6а**),  $\text{R}^1 = -\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2 = -\text{C}_2\text{H}_5$  (**6б**),  $\text{R}^1+\text{R}^2 = -\text{C}_6\text{H}_{10}$  (**6в**).

Следует отметить, что направленность реакции взаимодействия аминоксетаниминов (**3а-в**) с электрофильным реагентом  $\text{CS}_2$  протекает аналогично как у аминитрилов (**4а-в**). Однако, в данном случае для протекания реакции необходим пиридин в качестве катализатора для усиления основности экзоциклической иминогруппы, так как по электрофильности иминогруппа

несколько уступает нитрильному у аминонитрилов (**4а-в**), что и требует дополнительную активацию промежуточного состояния за счёт пиридина.

В ИК -спектрах соединений (**6а-в**) обнаружено появление новых полос поглощения в области 3154-3046, 2914-2842, 1236-1213, 1137-1039  $\text{см}^{-1}$ , которые нами отнесены к колебаниям NH,  $\text{NH}_2$ , C=S и C-O-C связей.

Для аминооксетанконденсированных 1,3-тиазолидиновых гетероциклов в ЯМР спектре в области 2.60-2.70 м.д. проявлены сигналы дублета с интегральной интенсивностью эквивалентные двум протонам, что соответствует протонам  $\text{NH}_2$  группы. При этом сигнал в области 3.25 м.д. в виде синглета эквивалентный одному протону можно отнести к протону эндоциклической NH группу (Рисунок 4).



**Рисунок 4.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (400 МГц) 5<sup>1</sup>-амино-4,4,4<sup>1</sup>-триметил-3,4,4<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-тетрагидрооксетано-[4,5d]-тиазолидин-2-тиона (**6а**) в растворе ДМСО- $\text{D}_6$ .

Предварительный скрининг фармакологического исследования показал высокую антираковую активность [168] соединений (**5в**) и (**6а**). Физико-химические параметры отдельных групп, полученных гетероциклов (**5-6**) представлены в экспериментальной части.

Таким образом, в результате проведенных исследований в направлении поиска новых путей синтеза тиазолидиновых гетероциклов, разработаны и предложены новые способы многокомпонентной функционализации на основе ацетиленовых кетопроизводных с целью получения эффективных и реакционноспособных аминонитриловых производных. При этом продемонстрирована внутримолекулярная циклизация за счёт гидроксильной и нитрильной групп в пользу образования новых циклических соединений - аминооксетаниминов (**3а-в**), что открывает путь к синтезу труднодоступных конденсированных аминооксетантиазолидинтионовых гетероциклов (**6а-в**).

### 2.2.2 Синтез 2-гидразон-1,3-тиазолинин-4-онов

В разделе 2.1 продемонстрировано построение пятичленного гетероцикла-1,3-тиазолидина на основе ацетиленового спирта. При этом установлено, что основное направление реакции циклообразования включает в себе внутримолекулярную атаку тиольной группы тиосемикарбазонного фрагмента к гидроксильсодержащему атому углероду промежуточного продукта.

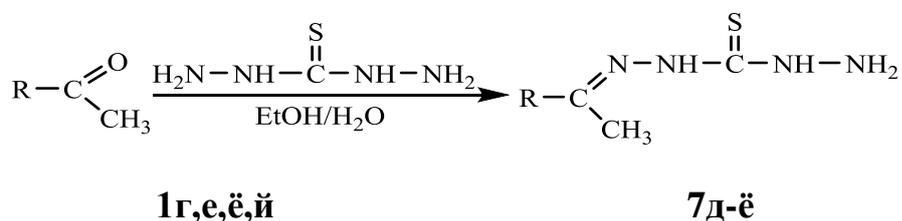
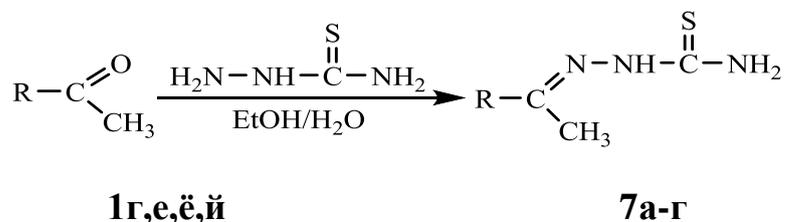
Целью настоящего раздела является изучение возможности построения тиазолидинового кольца на основе взаимодействия продуктов гидратации 3-гидрокси-3-метилбутана-1 (**1а**) с тиосемикарбазидом, т.е. 3-гидрокси-3-метилбутан-2-тиосемикарбазона с электрофильными реагентами, такими как монохлоруксусной кислотой и эфиром 2-бромпропионовой кислоты, которые являются малоизученной областью органической химии.

Основные достижения в области построения тиазолидинового кольца на основе тиосемикарбазиды и указанных электрофильных реагентов обобщены в работах [12-14,18,22-23,27-29], что привело к различным моно- и дизамещенным тиазолидиновым гетероциклам.

Учитывая тот факт, что продукты гидратации ацетиленового спирта типа 3-гидрокси-3-метилбутан-2-он (**1г**) и его эфиры и хлорпродукты обусловлены двумя или более реакционными центрами, локализованные в С(1-3) углеродных атомах, нами проведена попытка построить более модифицированные 1,3-тиазолидиновые

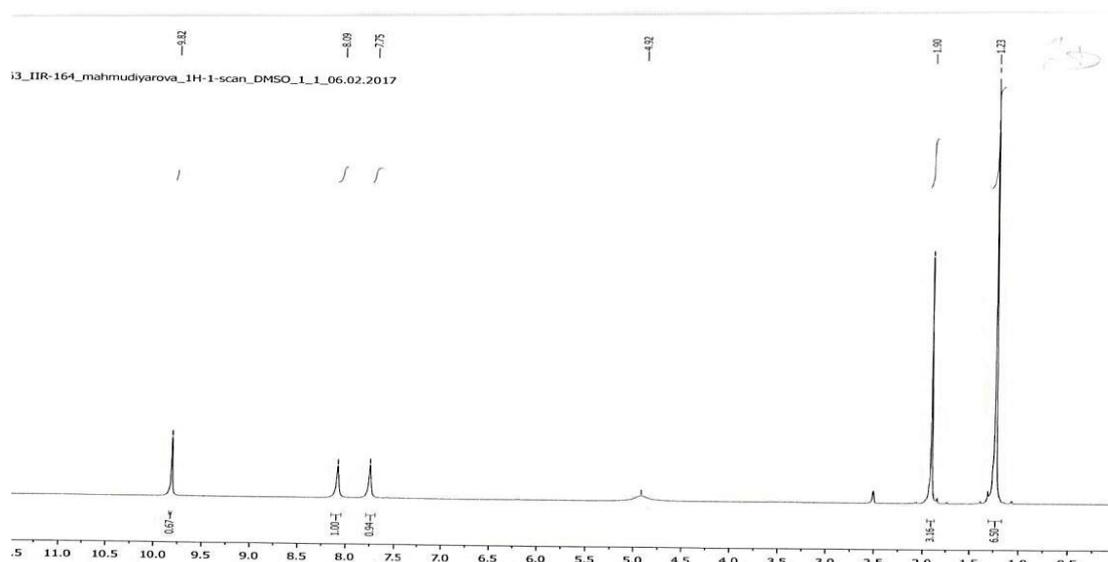
гетероциклы на их основе при взаимодействии с N, S- динуклеофильным реагентом.

С этой целью путём взаимодействия 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она (**1г**) и его производных (**1е,ё,й**) с тиосемикарбазидом и тиокарбогидразидом получены их тиосемикарбазоны (**7а-г**), и тиокарбогидразоны (**7д-ё**), аналогично [167].

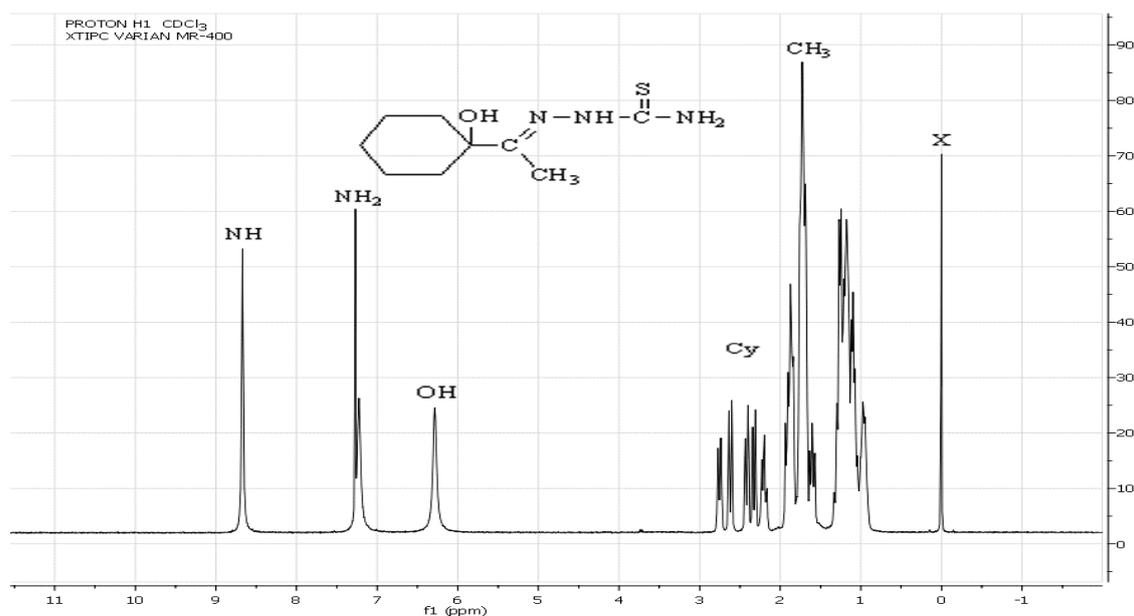


где, R= -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, (**1г,7а,д**); -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OAc, (**1й,7б,е**); -Ph-o-OH, (**1ё,7в,ё**); -Cu, (**1е,7г**).

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H для полученных тиосемикарбазонов (**7а-г**) обнаружено новые сигналы в области 7.75-8.09 м.д. и 9.82 м.д., которые нами отнесены для NH<sub>2</sub> и NH групп, соответственно (Рисунок 5-6).



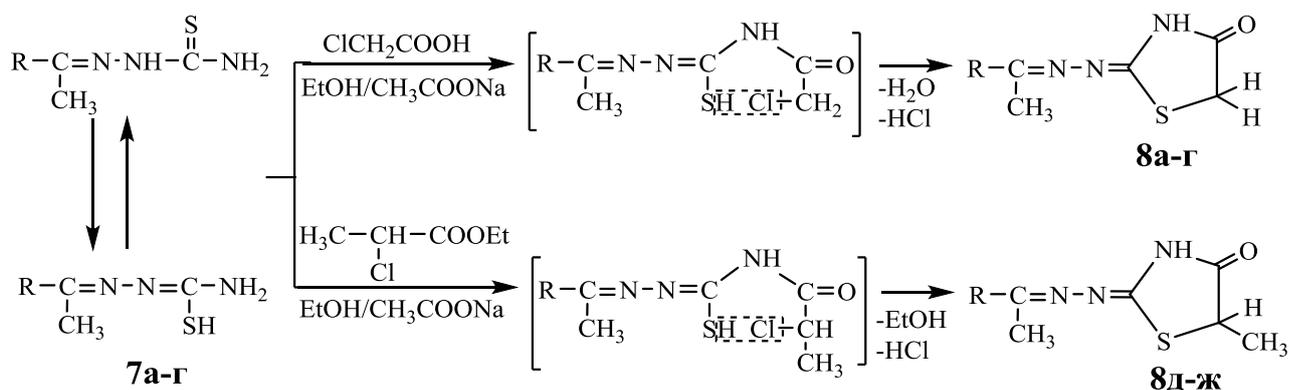
**Рисунок 5.** ЯМР <sup>1</sup>H спектр (400 МГц) 2-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-илиден) гидразин-1-карботиоамида (**7а**) в растворе ДМСО-D<sub>6</sub>.



**Рисунок 6.** ЯМР 1-(1-гидроксициклогексил)этантiosoмикарбазона-2 (**7г**) в растворе  $\text{CDCl}_3$ .

Далее циклоконденсацией соединений (**7а-г**) с электрофильными реагентами: монохлоруксусной кислотой (МХУК) и этил-2-хлорпропионатом в присутствии ацетата натрия в этиловом спирте получены соответствующие 2-гидразонзамещенные 1,3-тиазолидин-4-оны (**8а-ж**).

Анализ продуктов реакции показывает, что на начальной стадии отщепляется молекула воды или спирт за счёт карбоксильной группы МХУК или этоксихлорпропионата соответственно и протона N(с) атома азота соединений (**7а-д**). Далее в условиях реакции за счёт тиольной группы промежуточно образующего продукта и близлежащего хлорметиленового атома углерода происходит внутримолекулярное электрофильное замещение с формированием 2-R-гидразонотиазолидинов (**8а-ж**), аналогично [12] по схеме:



где,  $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-OH}$  (**8a,д**);  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-OAc}$  (**8б,е**);  $\text{-Ph-o-OH}$  (**8в,и**);

$\text{-Cu}$  (**8г,ж**).

В ИК-спектрах соединений (**7a-г**) отмечено появление новых полос поглощения в областях 1250, 1494, 1608, 1740 и 3400 - 3136  $\text{cm}^{-1}$ , характерных для колебаний (C=S), (N-N), (C=N), (C=O от Ac), (NH и  $\text{NH}_2$ ) связей. Это подтверждает о конденсации карбонильной части исходных оксикетонов (**1г,е,ё,й**) с тиосемикарбазидом.

В ИК спектре продуктов циклизации (**8a-ж**) обнаружены новые полосы поглощения в области 640-700  $\text{cm}^{-1}$  и 1248-1196  $\text{cm}^{-1}$ , которые нами отнесены к колебаниям эндоциклической C-S связи и 1,3-тиазолидинового цикла. Интенсивные полосы поглощения, наблюдаемые в области 1710, 1692, 1584 и 1382-1324  $\text{cm}^{-1}$  нами отнесены к колебаниям экзоциклических (C=O), (C=N), (N-N) и (C-C) связей. Полосы поглощения колебаний OH-, NH и  $\text{NH}_2$  групп обнаружены в области 2900 и 3500  $\text{cm}^{-1}$ .

В спектре ЯМР для 1,3-тиазолидинов (**8a-ж**) наблюдаются сигналы в области 1.36-1.60 м. д., которые отнесены к протонам C(3) и C(4) диметильных групп, протоны (C1) атома углерода проявляется в области 2.09-2.43 м.д. и два сигнала с интегральной интенсивностью соответствующих каждое одному протону при 3.82-3.85 м. д., отнесены к C(5) протонам эндоциклической  $=\text{CH}_2$  групп, а также сигнал в области 3.88 м.д. в виде синглета к протону OH группы. Наблюдаемый новый сигнал при 11.44 м. д., в виде синглета можно отнести к протону эндоциклической N(3) - группе.

Таким образом, можно предполагать, что направленность реакции карбазонных производных (**7а-г**) с электрофильными реагентами: монохлоруксусной кислотой (МХУК) и этил-2-хлорпропионатом стереоселективно могут образовывать соответствующие 1,3-тиазолидин-4-оны.

## ГЛАВА III. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,4-ТИАДИАЗИНОВ

### 3.1 Синтез 2-амино-1,3,4-тиадиазинов на основе взаимодействия $\alpha$ -гидроксикетонов с бифункциональными реагентами

Основные достижения в области химии 1,3-тиазолидиновых, 1,3,4-тиадиазиновых и 1,2,4-триазиновых гетероциклов представлены в работе [162], которые гласить, что в зависимости от условий и направленности реакции можно получить пятичленные либо шестичленные гетероциклы.

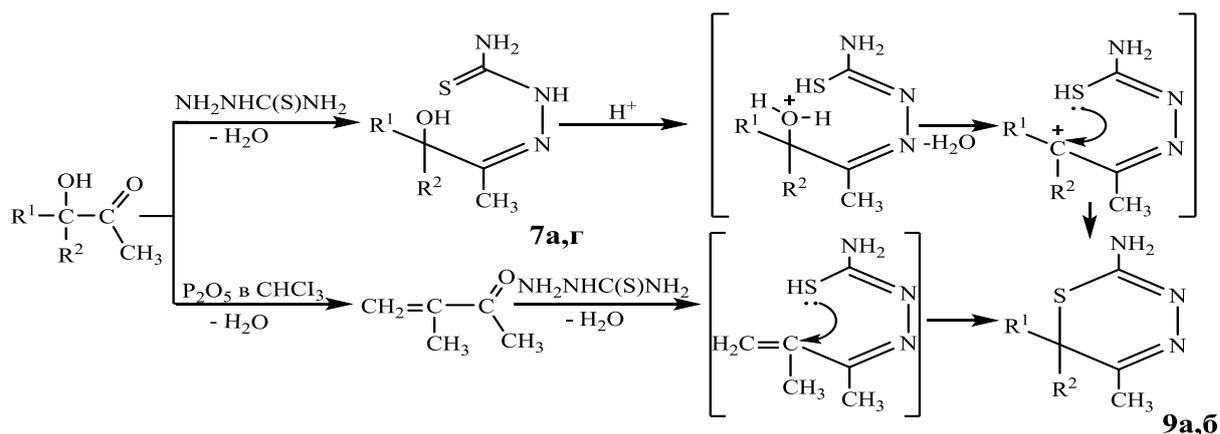
Эфиры ацетилендикарбоновых кислот в растворе сухого дихлорэтана взаимодействует с ТСК в пользу образования пятичленного тиазолидинового гетероцикла с высоким выходом [163], однако, в условиях без растворительного твердофазного микровольнового нагревания выделены шестичленные триазиноны [169].

Ароматические соединения с карбонильными группами в кисло-спиртовом растворе могут взаимодействовать с динуклеофильным реагентом ТСК образуя на первой стадии соответствующие тиосемикарбазоны, далее конденсацией с  $\alpha$ -галогенкарбоновой кислотой формируются тиазолидиновые гетероциклы [164]. Другие аналоги галогенкарбонильных соединений, также взаимодействуя с S, N-содержащими нуклеофилами в определенных условиях приводят к образованию 1,3,4-тиадиазинов [89,90,141].

Ацилоины также взаимодействуют с тиосемикарбазидом в среде  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  - (ТФУК), которое протекает через промежуточное образование карбкатиона с формированием соответствующих производных 2-амино-1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов [107].

В данной диссертационной работе представлены [167] результаты исследования, о реакционной способности продуктов гидратации ацетиленовых спиртов типа: 3-метил-3-гидроксибутан-2-она, 1-(1-гидроксициклогексил)-этанона и 3-метил-3-нитрооксибутан-2-онов в реакциях с S, N-динуклеофилом-ТСК.

Анализ спектроскопических исследований показывает, что данная реакция протекает тандемно, т.е. на первой стадии в нейтральной среде образуются соответствующие тиосемикарбазоны. Далее при обработке реакционной массы каталитическим количеством  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , промежуточные тиосемикарбазоны (**7а,г**) циклизируются с формированием 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов (**9а-б**), по аналогии [132], по схеме.

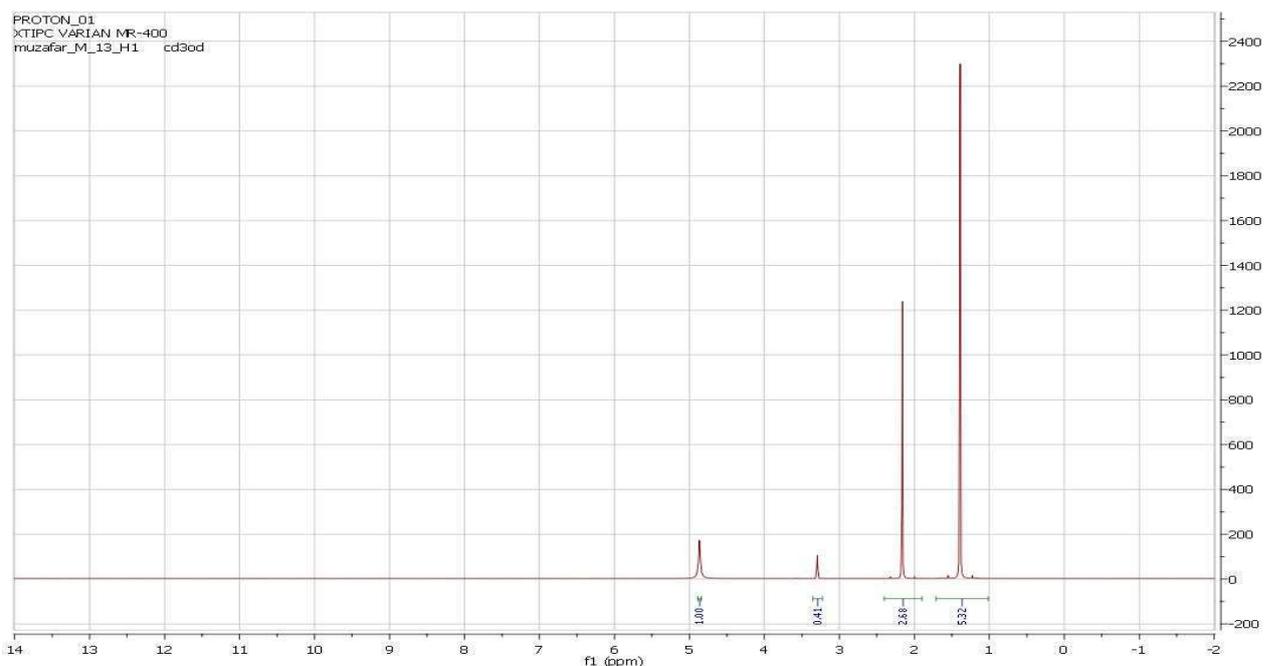


где:  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$  (**7а,9а**),  $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$  (**7г,9б**).

Следует отметить что в присутствии  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  реакция инициируется протонированием  $\text{C}(3)\text{-OH}$  группы, аналогично [107], с последующим отщеплением молекулы  $\text{H}_2\text{O}$ , это в свою очередь открывает возможность внутримолекулярного присоединения  $\text{SH}$  группы тиосемикарбазидного фрагмента к близлежащему электронодефицитному  $\text{C}(3)$  атому углерода.

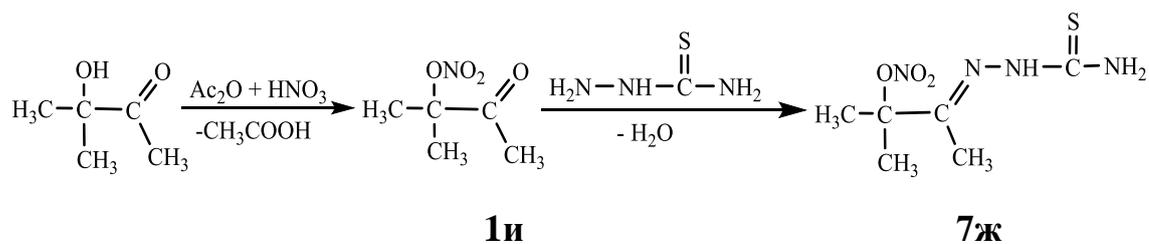
Образование 2-амино-1,3,4-тиадиазинового цикла (**9а**) подтверждено также встречным синтезом, исходя из взаимодействия ТСК с изопропенилметилкетонем (ИПМК), по аналогичному методу, описанному в работе [167]. Ключивым моментом и необходимым условием завершения циклизации данной реакции, большую роль сыграет отщепление молекулы воды на промежуточной стадии.

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре (Рисунок 7) продуктов циклизации (**9а,б**) не обнаружен сигнал в области 5.30 и 6.30 м.д., отнесенный к протону не замещенной  $\text{OH}$  группы, которая наблюдалась в исходных тиосемикарбазонах (**7а,г**).



**Рисунок 7.** ЯМР спектр 2-амино-5,6,6-триметил-1,3,4-тиадиазина (**9а**)

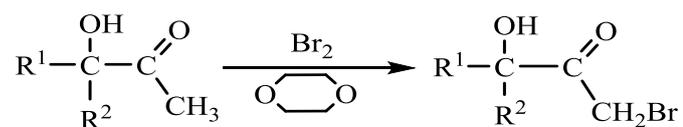
В случае С(3) блокирования ОН группы нитрогруппой, т.е. в продукте нитрования (**1и**) во взаимодействии с ТСК не наблюдается внутримолекулярная циклизация, так как, наличие нитроэфирной группы, препятствует циклообразованию и конечным продуктом является С(3) нитроэфир тиосемикарбазона (**7ж**), со схемой.



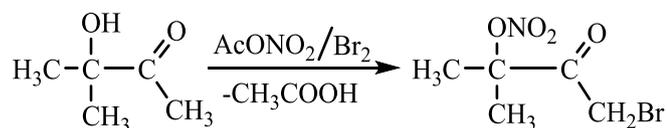
В ИК спектре соединения 3-метил-3-нитрооксибутантиосемикарбазона-2 (**7ж**) обнаружены полосы поглощения в области 1520 и 3200, 1650, 1275 и 1170  $\text{cm}^{-1}$ , которые можно отнести к N-N и  $-\text{NH}_2$ , C=N, O-NO<sub>2</sub> и N-C(S)-N связям, соответственно.

С целью модификации 3-метил-3-гидроксибутан-2-она (**1г**) и некоторых их аналогов проведена реакция бромирования последнего в соответствии с методиками [171-172]. Авторами работ установлено, что CH<sub>3</sub> группа, активированна с C=O группой, так как она легко бромруется с дибромдиоксаном

в растворе 1,4-диоксана [173] 1,3,4-тиадиазины, как продукты циклизации указанных бромсодержащих карбонильных соединений с N(4)-замещенными тиосемикарбазидами проявляют антиагрегационные свойства тромбоцитов крови. С целью расширения фармакологического спектра действия нами также проведена реакция бромирования 3-метил-3-гидроксибутан-2-она (**1г**) и 1-(1-гидроксициклогексил)-этан-2-она (**1е**), для получения соответствующих бифункциональных бромзамещенных реагентов, со схемой.



**1л,м**



**1о**

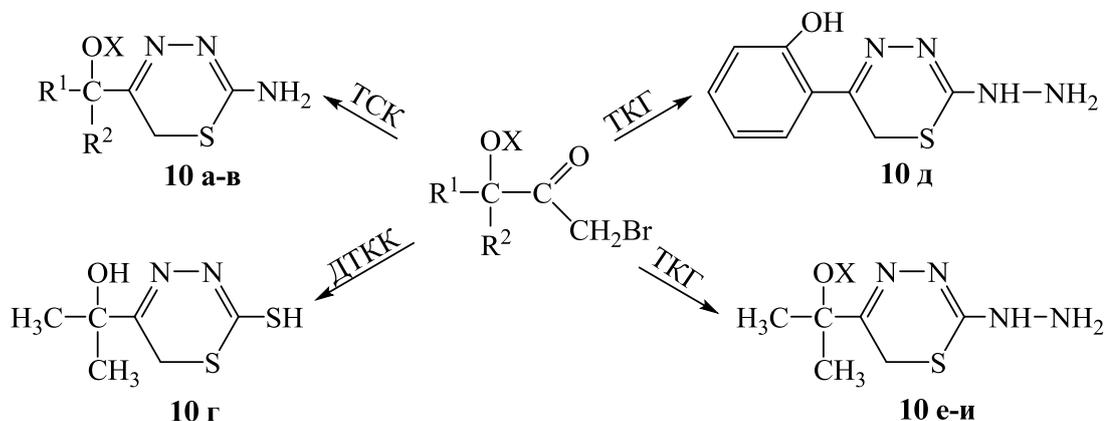
Предполагалось, что полученный  $\alpha$ -бром-3-метил-3-гидроксибутан-2-он (**1л**) может быть целесообразным исходным полупродуктом для синтеза 1,3,4-тиадиазинных гетероциклов, за счёт вовлечения бромсодержащего атома углерода во взаимодействия с бинуклеофильными реагентами.

В условиях трёхкомпонентного взаимодействия реагентов: 3-метил-3-гидроксибутан-2-она с электрофильным реагентом -ацетилнитратом ( $\text{AcONO}_2$ ) и молекулярным бромом в растворе уксусной кислоты предварительно получено 3-метил-3-нитроокси-1-бромбутан-2-он (**1о**), с выходом до 75%.

Для определения возможных направлений реакций по трём: C-OH (**A**), C=O (**B**) и C-Br (**C**) конкурирующим реакционным центрам атомов углерода, исследована реакция взаимодействия 3-метил-3-гидрокси-1-бромбутан-2-она (**1л**), 2-(1-гидроксициклогексил)-1-бромэтанона (**1м**) и 3-метил-3-нитроокси-1-бромбутан-2-онов (**1о**) с бинуклеофильным реагентом -ТСК в среде кипящего этилового спирта. Для этого бромпроизводное оксикетона предварительно было получено в соответствии с методиками, представленными в работах [170,171].

Большой вклад для определения направленности данной реакции вносит, по-

видимому, возможность образования промежуточно образующегося продукта с внутримолекулярной водородной связью бромпроизводного оксикетона, так как атом углерода  $-\text{CH}_2\text{Br}$  предпочтителен для нуклеофильной атаки  $-\text{SH}$  группу, со схемой:

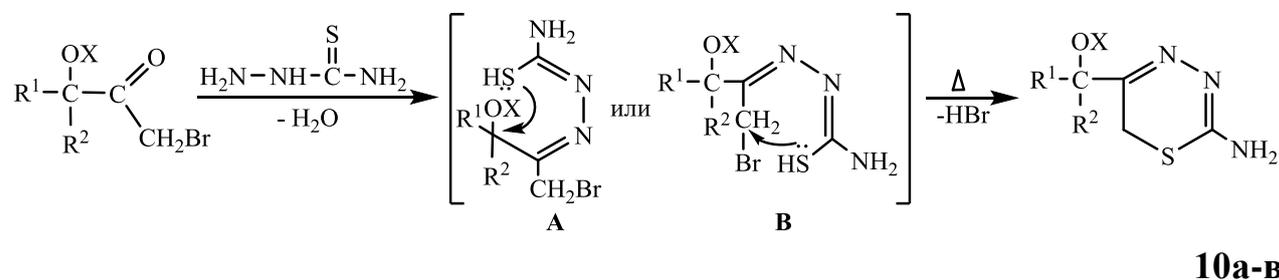


где:  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$ ,  $\text{X}=\text{H}$  (**10а**);  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$ ,  $\text{X}=\text{NO}_2$  (**10б**);

$\text{R}^1+\text{R}^2=(\text{CH}_2)_5$ ,  $\text{X}=\text{H}$  (**10в**);  $\text{X}=\text{H}$  (**10е**),  $\text{X}=\text{Ac}$  (**10и**);

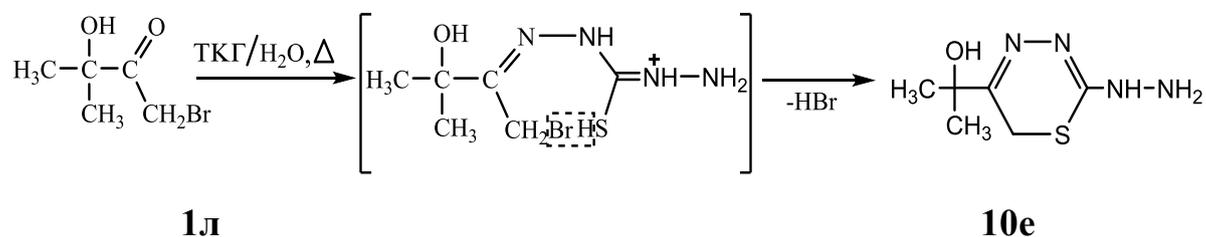
В случае синтеза (**10д**) в качестве исходного продукта использовался 1-бром-2-(2-гидроксифенил) - этан-2-он, тогда как при синтезе соединений (**10и**) 3-метил-3-гидроксибутан-2-он (**1г**) предварительно был ацелирован по  $-\text{OH}$  группе.

По данным спектроскопических исследований установлено, что данная реакция двухстадийна, т.е. после образования продуктов конденсации на втором этапе нуклеофильная атака  $-\text{SH}$  группа направлена в пользу  $\alpha$ -бромуглеродного центра, (на примере получения соединений (**10а-в**), по схеме:



В указанной структурной системе, включающей C(1), C(2) и C(3) конкурирующие реакционные центры в большую активность проявляет бромсодержащий атом углерода, т.е. C(1), так как, в случае (**10е**) промежуточной

стадии нуклеофильная  $-SH$  группа атакует именно по этому реакционному центру и происходит, так называемое, нуклеофильное замещение с образованием 2-гидразинил-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3,6-дигидро-6*H*-1,3,4-тиадиазина (10e) [174], со схемой:

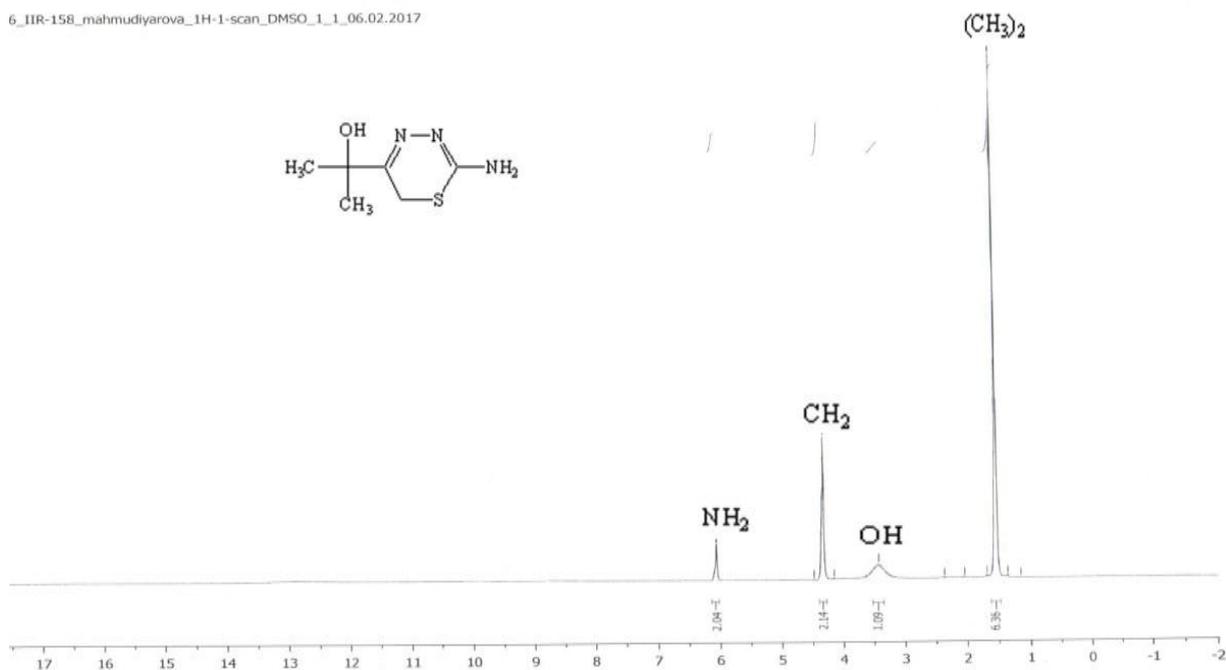


При этом  $-OH$  содержащий реакционный центр С(3) в условиях реакции остаётся не конкурентноспособным в реакции циклообразования и целевыми продуктами оказались соответствующие 5-*R*-2-амино-(гидразинил-, тиол)тиадиазины (10a-e).

Строение полученных 5-*R*-2-амино-(гидразинил-, тиол)тиадиазиновых гетероциклов (10a-e) доказано по данным ИК- и ЯМР  $^1H$  спектров. Для всех полученных соединений (10a-e) в ИК-спектре не наблюдается полоса поглощения, для  $C-Br$  связи. Это обусловлено тем, что  $C-Br$  связи участвует в реакции циклизации. Также наблюдались в области 1325-1175, 1425, 3250 и 760, 675, 1520, 1650  $cm^{-1}$ , полосы поглощения, которые соответствуют колебаниям эндоциклических  $C-S$ ,  $N-N$ ,  $C=N$  и экзоциклических  $C-C$ ,  $C-N$ ,  $C-O$  связей, соответственно.

Для соединений (10a-e) в ЯМР  $^1H$  спектре в области 4.42 м.д. обнаружены сигналы синглетов с интегральной интенсивностью 2 протонов, что соответствует метиленовым протонам С(6) цикла, а также сигналы синглетов при 4.82 м.д. для протонов экзоциклической  $NH_2$  группы. В случае соединений (10a, в) сохраняется сигнал в области 6.30 м. д. протонов  $C-OH$  группы в виде широковатого синглета, которые наблюдались у исходных соединений: 3-метил-3-гидрокси-1-бромбутан-2-она (1л) и 2-(1-гидроксициклогексил) бромэтан-2-она (1м) (Рисунок 8).

6\_IIR-158\_mahmudiyarova\_1H-1-scan\_DMSO\_1\_1\_06.02.2017



**Рисунок 8.** ЯМР <sup>1</sup>H спектр (400 МГц) 2-(2-амино-6Н-1,3,4-тиадиазин-5-ил) пропан-2-ол (**10а**) в растворе ДМСО-D<sub>6</sub>

Таким образом, в результате исследований нуклеофильных реакций в ряде продуктов гидратации ацетиленового спирта, получены несколько гетероциклических соединений тиадиазинового ряда, с фармакофорными группами, среди них фармакологический скрининг соединений (**9а,б**) показал их высокую антираковую активность [168].

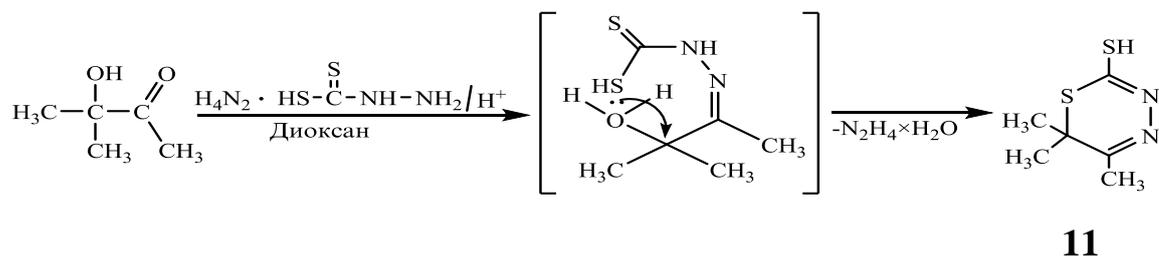
### 3.1.1 Реакционная способность продуктов гидратации ацетиленовых спиртов и их производных с N, S-нуклеофилами

В работе [167] показано, что продукты гидратации ацетиленовых спиртов и их гидроксиэфиры и бромпроизводные реагируют с N, S-нуклеофилом -(ТСК), которые сопровождается промежуточным образованием полупродуктов-тиосемикарбазонов, с последующим внутримолекулярным взаимодействием образуются 2,5-дизамещенные производные 1,3,4-тиадиазины.

С целью расширения синтетической возможности проведенных реакций, а также определения протекания направленности нуклеофильных реакций нами исследована реакция взаимодействия продуктов гидратации ацетиленовых

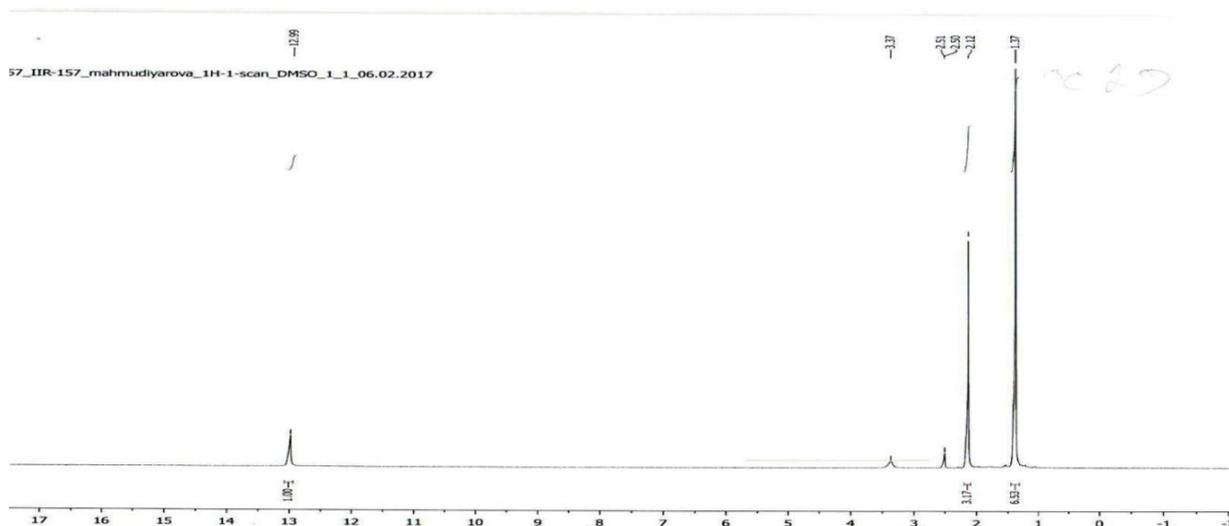
спиртов: 3-метил-3-гидроксибутан-2-она и его 1-бромзамещенного продукта с более многофункциональными N, S-нуклеофильными реагентами-гидразиновыми солями дитиокарбаминовой кислоты (ДТКК) и (ТКГ).

Так, при взаимодействии 3-метил-3-гидроксибутан-2-она с гидразиновой солью (ДТКК) в растворе диоксана, реакция протекает при комнатной температуре в присутствии  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (использованного в качестве катализатора) с образованием 5,6,6-триметил-3,6-дигидро-6*H*-1,3,4-тиадиазин-2-тиола (**11**), со схемой:



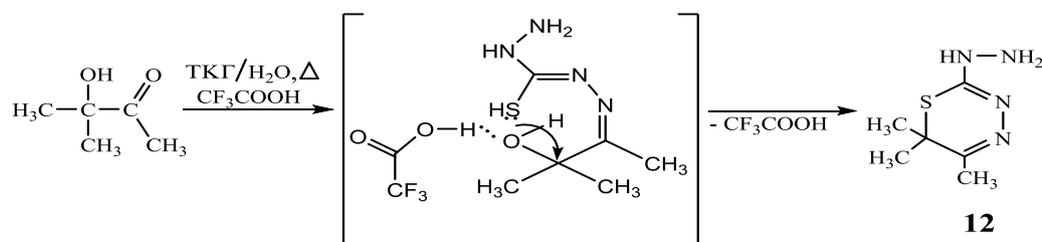
Установлено, что как по аналогии [132], в данном случае, также реакция сопровождается с промежуточным образованием полупродукта с последующим внутримолекулярным взаимодействием и формированием 1,3,4-тиадиазинового гетероцикла (**11**).

Доказательством строения шестичленного 1,3,4-тиадиазинового гетероцикла (**11**) служат данные ИК и ЯМР спектров. Например, в спектре ЯМР в области 13.04 м.д. обнаружен синглет с интегральной интенсивностью эквивалентный одному протону, что соответствует протону SH группы. Также в области 2.10 м.д. наблюдается синглетный сигнал эквивалентный 3-м протонам, что соответствует к протонам  $\text{CH}_3$  группы при C(5) атома углерода, а протоны диметильной  $(\text{CH}_3)_2$  группы, как обычно проявляются в области 1.35 м.д (Рисунок 9).



**Рисунок 9.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр (400 МГц) 5,6,6-триметил-2-меркапто-3,6-дигидро-6H-1,3,4-тиадиазин (**11**) в растворе ДМСО- $\text{D}_6$

Реакция взаимодействия 3-метил-3-гидроксибутан-2-она с ТКГ также протекает аналогичным механизмом ранее описанному, как ДТКК, однако, в данном случае в качестве катализатора нами использовано трифторуксусная кислота, для протонирования -ОН группы, что и образует целевой продукт 1,3,4-тиадиазин (**12**) с экзоциклической гидразиновой функцией, со схемой:



Строение полученных 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов (**11-12**) с экзоциклическими S, N функциями установлено по данным ИК- и ЯМР спектров.

Для соединений (**11-12**) в ИК спектре обнаружены новые полосы поглощения в области  $3385$ ,  $3088$   $\text{cm}^{-1}$ , что соответствует колебаниям гидразиновой аминогруппы. Для соединения (**11**) наблюдается характерная полоса поглощения в области  $600-700$   $\text{cm}^{-1}$ , которая нами отнесена для C-SH связи. Интенсивные полосы поглощения в области  $1701-1650$   $\text{cm}^{-1}$ , отнесены к эндоциклической N=C связи, тогда как полоса поглощения в области  $1510-1520$   $\text{cm}^{-1}$  к эндо- и

экзоциклической N-N связям.

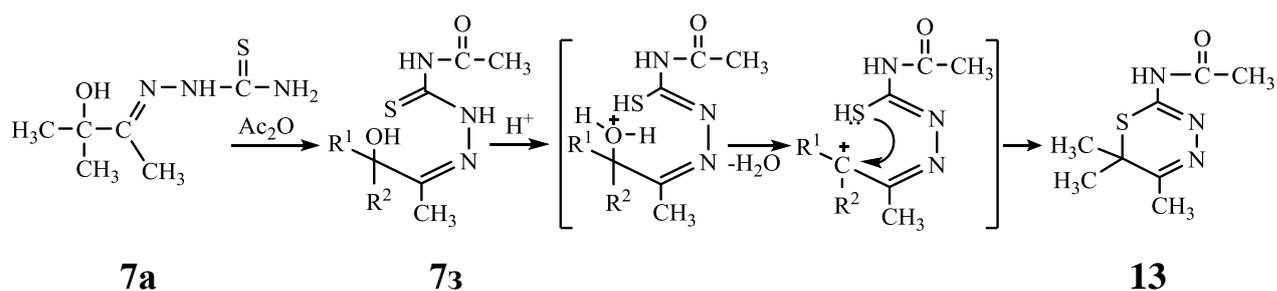
В ЯМР спектре для соединений (**12**) обнаружены новые сигналы в области 7.35 и 7.05 м. д. в виде уширенного синглета, отнесенного к протонам NH и NH<sub>2</sub> группы, тогда как сигналы 2.16 и 1.39 м. д. к протонам C(5)-CH<sub>3</sub> и C(6) -(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> метильных групп.

### 3.1.2 Ацилирование и тозилрование 1,3,4-тиадиазинов

Анализ литературных источников показывает, что реакция продуктов гидратации ацетиленовых спиртов с многофункциональными нуклеофильными реагентами остаются недостаточно изученными.

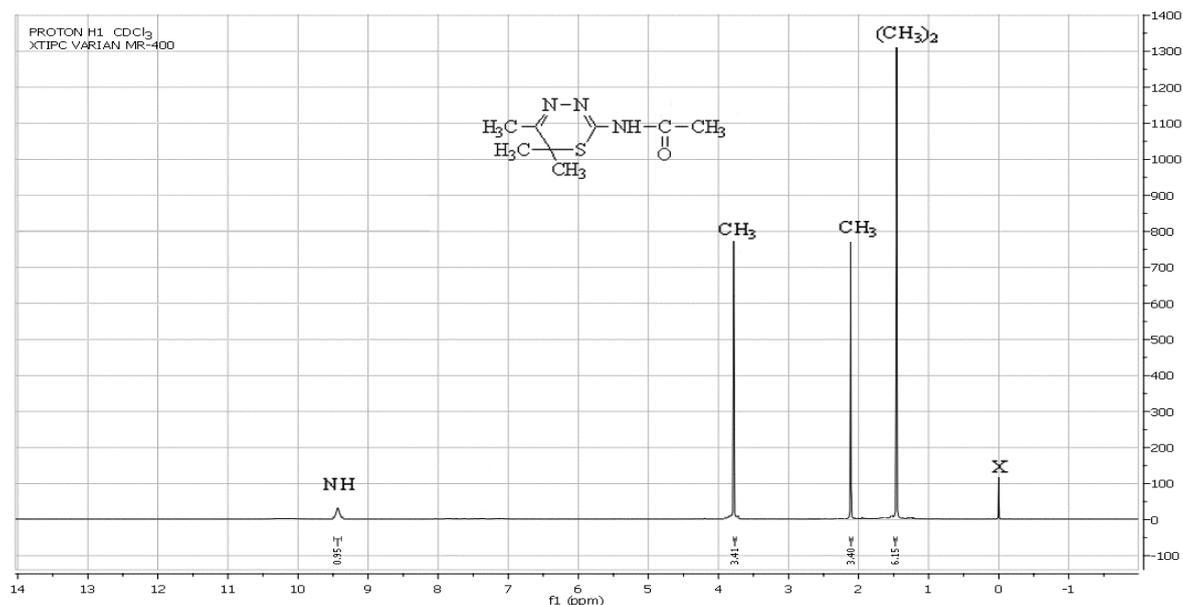
В связи с этим в данном подразделе нами целесообразно было исследовать нуклеофильную реакционную способность продуктов конденсации оксикетонов ацетиленового спирта. В качестве примера рассмотрим 3-метил-3-гидроксибутилтиосемикарбазон-2 (**7a**), в молекуле которого имеется C-углеродный и N-азотный реакционные центры в реакциях с ангидридом уксусной кислоты, целью определения направленности данной реакции.

Взаимодействие тиосемикарбазона (**7a**) с ангидридом уксусной кислоты завершается ацилированием N(4) атома азота по тиомочевинному фрагменту с образованием (**7з**). Однако, при проведении данной реакции с использованием каталитических количеств трифторуксусной кислоты (ТФУК), неожиданно привело в одну препаративную стадию циклизации тиосемикарбазон (**7з**) в пользу образования N-(5,6,6-триметил-6H-1,3,4-тиадиазин-2-ил) ацетамида (**13**) с экзоциклической N-ацильной группой [175], по схеме:



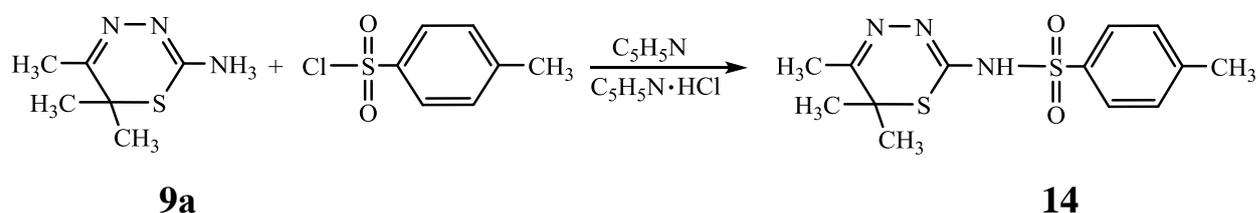
Использование каталитических количеств ТФУК в условиях образования амида тиосемикарбазона (7з), по видимому, способствуют смещению тион-тиольного равновесия тиосемикарбазонного фрагмента в пользу стабилизации тиольной формы в переходном состоянии. Далее генерацией карбкатиона С(3), образующегося за счёт протонирования -ОН группы происходит отщепление молекулы  $H_2O$  в промежуточных интермедиах. Данная ситуация способствует благоприятной атаке -SH группы по С(3) атому углерода с последующим формированием шестичленного гетероцикла (14).

Полученные данные по ИК и ЯМР спектроскопическим исследованиям конечных продуктов, позволяют судить о направленности данной реакции: первоначально ацилируется N (4) -атом азота тиосемикарбазидного фрагмента и за счёт выделенной кислоты происходит протонизация гидроксильной группы, как это показано в работах [107,167]. Далее за счёт внутримолекулярного взаимодействия образуется 2-ациламино-5,6,6-триметил-1,3,4-тиадиазин (13). Структура полученного 2-ациламино-1,3,4-тиадиазина (13) подтверждается также встречным синтезом, т.е. идентичностью физико-химических параметров продукта ацилирования соединения (9а) ацетил хлористым или ангидридом уксусной кислоты (Рисунок 10).

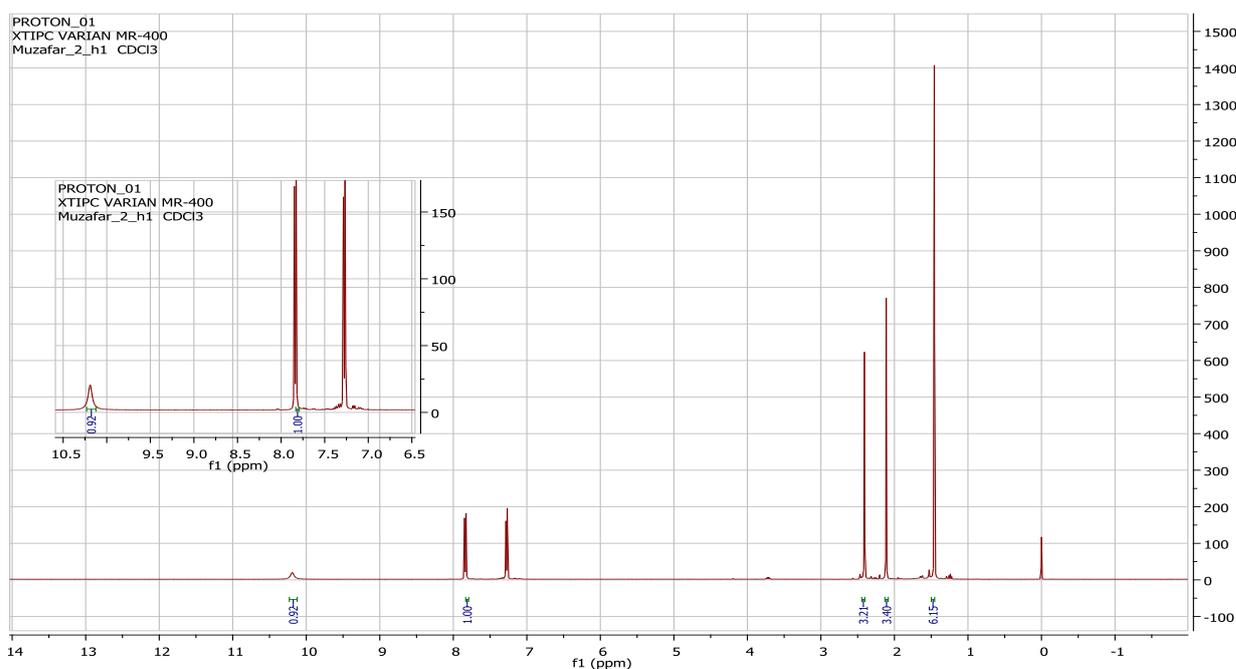


**Рисунок 10.** ЯМР  $^1H$  спектр (400 МГц) N-(5,6,6-триметил-6H-1,3,4-тиадиазин-2-ил) ациламида (13) в растворе  $CDCl_3$

При постановке исследований, направленных на химическую модификацию соединений типа (**9a**) нами проведена функционализация последнего, посредством реакции сульфохлорирования толуосульфохлоридом, которая протекает при комнатной температуре в соотношении реагируемых веществ (1:1) с образованием 2-*n*-толуосульфамино-5,6,6-триметил-6*H*-1,3,4-тиадиазина (**14**). Использованный пиридин в качестве акцептора хлороводорода [175], способствует благоприятному протеканию данной реакции в пользу образования последнего, со схемой:



Результаты ИК- и ЯМР спектроскопического анализа указывают о стерсонаправлении реакции ацилирования и сульфаминирования, по экзоциклическому азотному центру при С(2) цикла, с образованием соединений (**13-14**) (Рисунок 11).



**Рисунок 11.** ЯМР спектр 2-*n*-толуосульфамино-5,6,6-триметил-6*H*-1,3,4-тиадиазина (**14**)

В ИК спектрах полученных гетероциклов (**13-14**) обнаружены новые полосы поглощения в области  $1710\text{ см}^{-1}$  и  $1360\text{-}1180\text{ см}^{-1}$ , которые нами отнесены колебаниям C=O и SO<sub>2</sub> групп, соответственно. Полосы поглощения в области  $3000\text{ см}^{-1}$  отнесены колебаниям NH группы.

В ЯМР спектре соединения (**14**) в области 7.5-7.7 м. д. наблюдаются два дублета с КССВ ( $J = 10\text{ Гц}$ ), что отнесены к двум группам неэквивалентных ароматических протонов H<sub>A</sub> H<sub>B</sub>. В спектре ЯМР не наблюдался сигнал в области 4.80 м.д., отнесенный к экзоциклической NH<sub>2</sub> группе исходного соединения (**9a**), что утверждает о электрофильном замещении данного азотного центра. Взаменна него обнаружен широкий синглетный сигнал при 10.18 м.д., что соответствует ацил- и сульфаминозамещенным протонам NH группы. Сигналы, отнесенные к алкильным протонам, исходного аминотиадиазинового цикла (**9a**), сохраняются.

Для 2-сульфамино-6H-1,3,4-тиадиазина (**14**) фармакологический скрининг показал высокую антираковую активность [168].

Таким образом, данные ИК- и ЯМР спектроскопических исследований свидетельствуют, об одготипных замещениях карбонильной и сульфогруппы по нуклеофильному экзоциклическому азотному центру.

### 3.1.3 Альтернативные пути синтеза диоксоланов и тиадиазинов

Карбаматы спиртов и аминов широко представлены в литературе. Анализ литературных источников показывает, что большинство синтезированных карбаматов обладают фармакологической активностью. Имеются оригинальные подходы к синтезу карбаматов. Например, в работе [176] описано получение  $\beta$ -оксипропилкарбаматов путём сочетания трёх компонентов: пропаргилового спирта, CO<sub>2</sub> и аминов в присутствии активного катализатора - солей серебра.

Объектами исследования, представленными в настоящем разделе, являются карбаматы производных ацетиленового ряда, для которых выявлены некоторые биологические активности. Например, одним из представителей ацетиленовых карбаматов является 3-метил-3-карбамоилбутин-1 (**1в**) новое лекарственное средство (ЛС) под названием «Карбатин», обладающее противоэпилептической

активностью [177] и получившее свое рождение в стенах Института химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана. В Советский период данное ЛС прошло, клинические испытания и было разрешено Фармкомитетом Минздрава СССР к выпуску в промышленном масштабе. Физико-химические свойства данного препарата изучены довольно подробно, однако, до сих пор остается открытым вопрос об устойчивости «Карбатин»-а в агрессивных средах. В связи с этим исследован процесс его химической деструкции в кислой среде, моделирующей среду желудка человека.

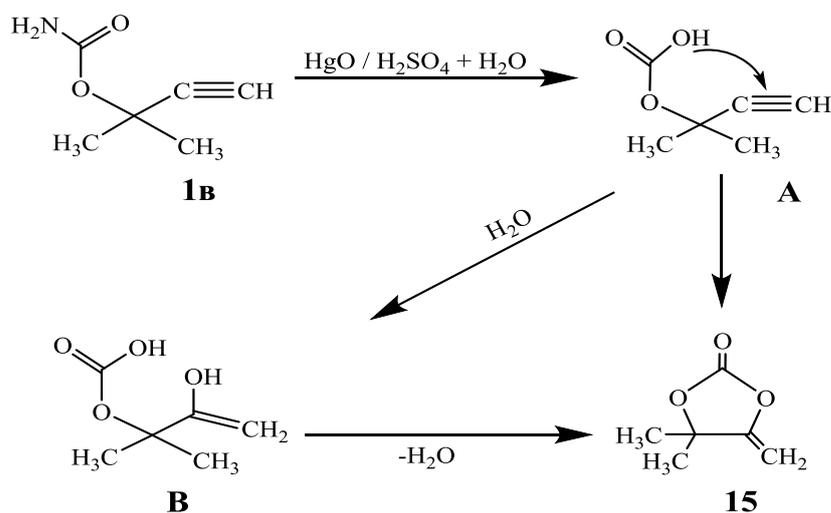
Спектр ЯМР соединения (**1в**) включает сигналы протонов двух метильных групп ( $\delta=1.6$  м.д.), терминального водорода ацетиленовой связи ( $\delta=2.6$  м.д.) и аминогруппы ( $\delta=4.8$  м.д.).

В результате биохимических реакций ЛС превращается, в иные продукты и выводится из организма, что называется биотрансформацией, например, в результате такого процесса противокашлевый препарат-кодеин превращается в наркотический анальгетик - морфин [178].

Возможность биотрансформации и метаболизма следует учитывать при формулировке конечных выводов о биологической активности новых ЛС.

Основные стадии, происходящие в молекуле «Карбатина» в кислой среде, представленные на схеме могут включать гидратацию по ацетиленовой связи и гидролиз карбаминовой группы. О преимущественном направлении реакции можно судить по структуре образовавшихся конечных продуктов.

Как показал анализ продуктов деструкции, основным направлением реакции, в условиях реакции Кучерова, является образование 5-метилен-4,4-диметил-[1.3]-диоксолан-2-она (**15**) с экзоциклической метиленовой группой за счёт гидролиза по карбамоильной группе и промежуточного образования моноэфира угольной кислотой, по схеме:



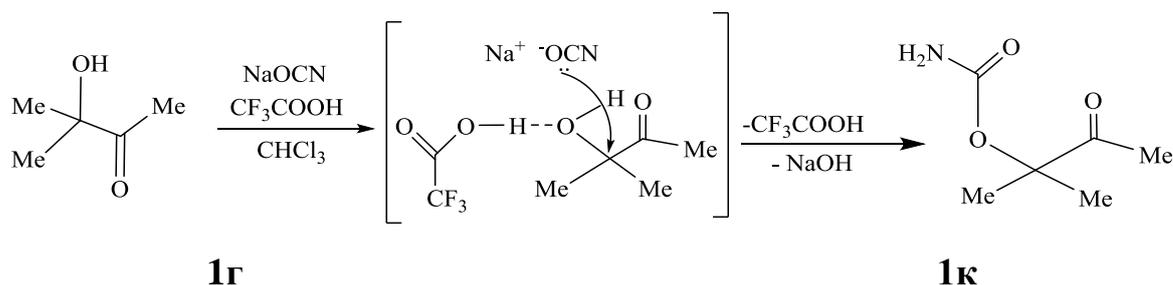
Завершающей стадией является присоединение протона карбоксильной группы по ацетиленовой связи.

Доказательством структуры 5-метилен-4,4-диметил-[1.3]-диоксолан-2-она (**15**), является исчезновение сигнала ацетиленового протона ( $\delta=2.6$  м.д.) и аминогруппы ( $\delta=4.8$  м.д.), имевших место в спектре ЯМР исходного соединения (**1a**) и появление сигналов протонов двух метильных групп ( $\delta=1.60$  м.д.) и двух дублетов протонов метиленовой группы ( $\delta=4.3$  м.д,  $\delta=4.8$  м.д.).

В ИК- спектре соединения (**15**) отмечено появление новых полос поглощения в области  $2960, 860-840 \text{ см}^{-1}$  характерных для асимметрических и деформационных колебаний экзоциклической метиленовой связи. Полосы поглощения в области  $1700-1680 \text{ см}^{-1}$  и  $1840-1760 \text{ см}^{-1}$ , можно отнести к валентным и деформационным колебаниям карбонильной группы 1,3-диоксоланового цикла. Полосы поглощения в областях  $3000, 1400-1260 \text{ см}^{-1}$  соответствуют асимметрическим и деформационным колебаниям алкильных групп. Полосы поглощения в области  $1180, 1100$  и  $1020 \text{ см}^{-1}$ , отнесены к колебаниям фрагмента, содержащего связи углерод-кислород (C-O-C цикла).

Известно, что в условиях реакции Кучерова ацетиленовые соединения присоединяют молекулу воды с образованием кетонов и альдегидов. Для доказательства того, что гидратация ацетиленовой связи в нашем случае не имеет места, путём встречного синтеза получен 3-метил-3-карбамоилбутан-2-он (**1к**),

который образуется при взаимодействии оксикетона (**1г**) и цианата натрия в среде хлороформа в присутствии трифторуксусной кислоты [177], со схемой:



При карбамоилровании 3-метил-3-гидроксибутан-2-она (**1г**) выход целевого продукта составляет 60%. Выделенный по данной схеме карбамат (**1к**) представляет собой белое кристаллическое вещество (т. пл. = 116 °С). Строение 3-метил-3-карбамоилбутан-2-она (**1к**) подтверждено ИК- и ЯМР спектрами.

В ИК- спектре соединения (**1к**) имеются интенсивные полосы поглощения в области 1780-1720 см<sup>-1</sup> характерные для С=О карбамоильной и ацетильной групп, а также полоса поглощения в области 3340-3230 см<sup>-1</sup>, отнесенная к колебаниям аминогруппы. Полосы поглощения валентных и деформационных колебаний алкильных групп проявляются в областях 3000, 1480-1340 см<sup>-1</sup>, а эфирной группы С-О-С в области 1160, 1020 см<sup>-1</sup>.

В ЯМР спектре соединения (**1к**) имеются сигналы двух метильных групп ( $\delta=1.47$  м.д) и ацетильной группы ( $\delta=2.13$  м.д.). Сигнал в области 6.0 м.д. соответствует протонам аминогруппы.

Аналогичное образование, пятичленных сера- и азотсодержащих гетероциклов с экзоциклической метиленовой группой отмечен при взаимодействии ацетиленовых аминов с сероуглеродом. Образование тиазолидин-2-тионового цикла в данном случае связано с присоединением тиольной группы по ацетиленовой связи [179]. Сообщалось о синтезе с выходом до 90% диоксаланов при взаимодействии ацетиленового спирта со смесью СО<sub>2</sub> и вторичных аминов в присутствии катализатора [180].

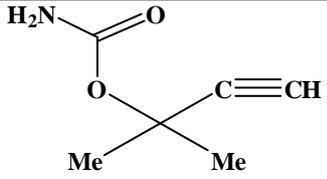
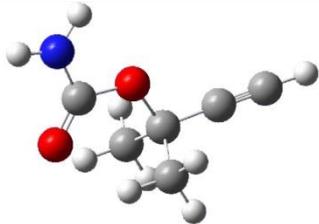
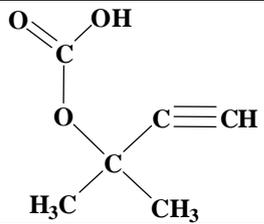
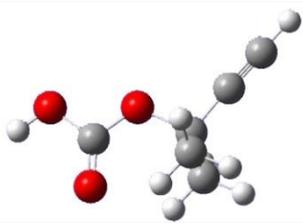
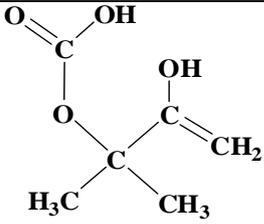
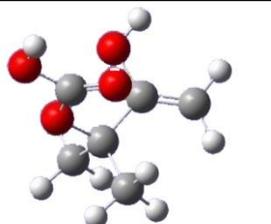
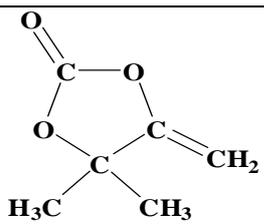
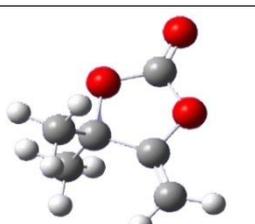
На схеме получения соединения (15) показаны два варианта гипотетического переходного состояния (А) и (Б), ведущих к формированию пятичленного цикла

(15). Структура (Б) представляет собой енольную форму (А), которая может образовать пятичленный цикл за счет внутримолекулярной дегидратации.

Для выяснения вопроса энергетической предпочтительности структур типа (А) и (Б) рассчитаны их минимум энергии по компьютерной программе “Gaussian” с использованием метода теории функционала плотности (DFT В3LYP) [181]. Расчетные данные по энергии минимума продуктов гидролиза 3-метил-3-карбамоилбутина-1 (1л) и наиболее предпочтительные с энергетической точки зрения конформации представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

Расчетные данные по энергии минимума продуктов гидролиза 3-метил-3-карбамоилбутина-1 (1л) и наиболее предпочтительные с энергетической точки зрения конформации

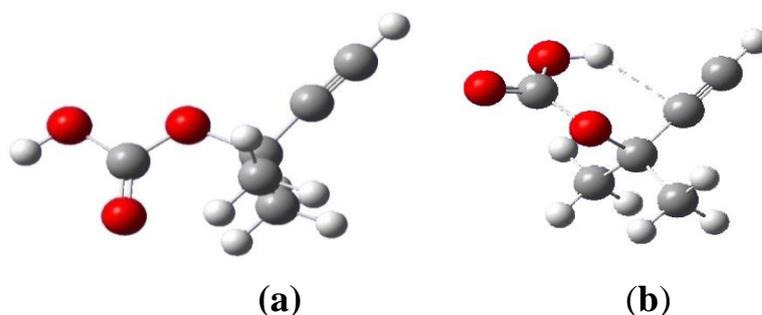
№	Структура	$E_{\min}, \text{kJ/Mol}$	Модель
1л		$-114,641 \cdot 10^4$	
А		$-119.823 \cdot 10^4$	
В		$-139.783 \cdot 10^5$	
15		$-119.883 \cdot 10^4$	

Как следует из данных квантовохимических расчетов, образование диоксоланового цикла является энергетически предпочтительным по сравнению со структурой в открытой цепи.

Из проекции молекулярных моделей соединения (**15**) следует так же, что карбонильная группа, пятичленный цикл и экзоциклическая этиленовая связь находятся в одной плоскости, что является причиной, появления химической неэквивалентности протонов метиленовой группы.

В случае соединения (**1a**) ориентация карбонильной группы относительно ацетиленовой связи имеет принципиальное значение для протекания процессов, затрагивающих ацетиленовую связь.

В случае ориентации карбонильной группы в сторону ацетиленовой связи происходит блокировка ацетиленовой связи, что значительно ограничивает направление реакции гидратации по Кучерову. В противоположность этому в конформации (**b**) гидроксильная группа сближена к ацетиленовой связи и имеется высокая вероятность образования ВВС протона ОН группы и электронного облака  $\pi$ -связи.



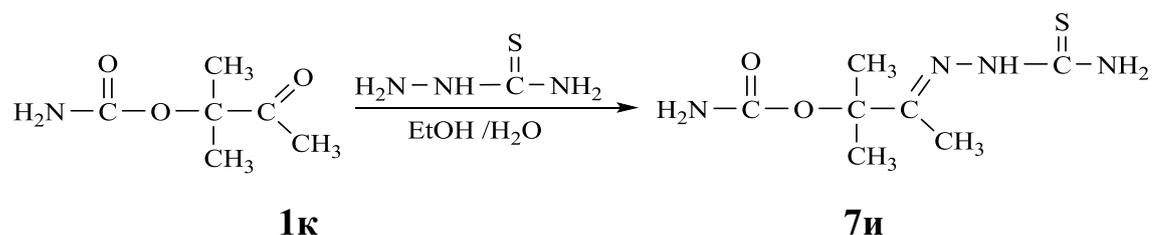
**Рисунок 12.** Молекулярный модел ВВС протона ОН группы и электронного облака  $\pi$ -связи

Возможные конформации моноэфира угольной кислоты с ориентацией карбонильной и ацетиленовых групп относительно ацетиленовой связи.

Исходя из полученных спектральных данных, расчета минимума энергии образующихся молекул и анализа молекулярных моделей можно заключить, что в случае ацетиленовых карбаматов внутримолекулярные взаимодействия оказывают влияние на направление конкурирующих реакций затрагивающих ацетиленовую связь.

В работе [145-146] сообщалось о антикоагулянтной активности 2,5-дизамещенных-1,3,4-тиадиазинов. Аналоги тиadiaзинов описаны в наших ранних работах [167,174]. В качестве исходного использован 3-метил-3-гидроксибутан-2-он (**1г**), который при взаимодействии с бифункциональными реагентами образует искомые гетероциклы.

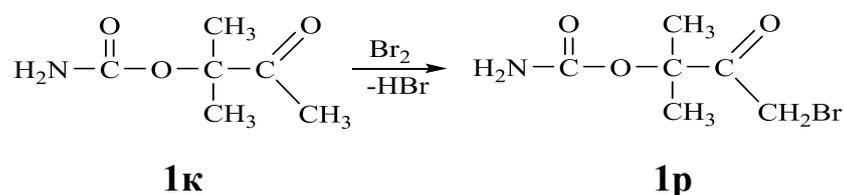
Карбаматы оксикетонов при взаимодействии с тиосемикарбазидом образуют исключительно гидразоны и циклические продукты в данном случае отсутствуют.



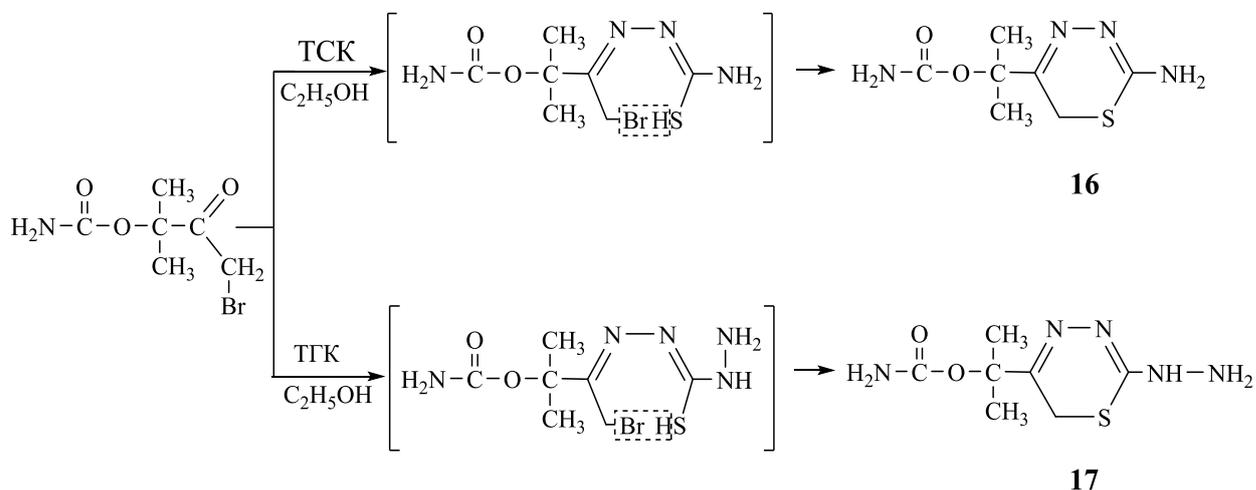
Строение соединения (**7и**) установлено по данным элементного анализа, ИК - и ЯМР спектров. В ИК- спектре имеются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связей групп, указанных в скобках: 1780 см<sup>-1</sup> (C=O), 3230-3440 см<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>), 1160 см<sup>-1</sup> (N-C), 1140-1020 см<sup>-1</sup> (C-O-C), 1520 см<sup>-1</sup> (N-N) и 1645 см<sup>-1</sup> (C=N).

В нашей предыдущей статье [167,174] образование циклического продукта наблюдается если в оксикетоне гидроксильная группа свободна. Для получения карбаматов тиadiaзинов разработана методика их синтеза посредством перевода 3-метил-3-карбамоилбутан-2-она (**1к**) в соответствующие бромпроизводные и дальнейшего взаимодействия последних с производными мочевины.

Для введения в молекулу 3-метил-3-карбамоилбутан-2-она (**1к**) дополнительного реакционного центра проведено его бромирование молекулярным бромом для перевода в α-бром-3-метил-3-карбамоилбутан-2-она (**1р**) в растворе 1,4-диоксана в соответствии [182-183].



Далее по методике, описанной в работах [167,174] путём взаимодействия соединения (**1p**) с S,N-нуклеофилами (тиосемикарбазидом ТСК и тиаокарбогидразидом ТКГ) получены соответствующие 2-амино (гидразинил)-5-(1-метил-1-карбамоилоксиэтил)-6H-1,3,4-тиадиазины (**16-17**) [184].



Образование шестичленных 5-R-амино(гидразинил) тиадиазиновых гетероциклов (**16-17**) подтверждается данными ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров.

В ИК - спектре соединений (**16-17**) имеются полосы поглощения в областях 1322-1170, 1423, 3254, 1640 и 765, 675, 1525, 1660  $\text{cm}^{-1}$ , которые отнесены нами к колебаниям экзоциклических (C-C, C-N, C-O, C=O) и эндоциклических (C-S, N-N, C=N) связей соответственно. Полоса поглощения в областях 1782 – 1724  $\text{cm}^{-1}$  и 3440-3230  $\text{cm}^{-1}$  характерно для C=O и  $\text{NH}_2$  карбамоильной группы.

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре соединений (**16-17**) имеется синглет при 3.71 м. д. и 7.16 и 9.14 м. д. с интегральной интенсивностью по 2H, которые отнесены к метиленовым протонам С (6) положении цикла и экзоциклическим аминогруппам, соответственно.

В случае соединения (**17**) имеются новые синглеты при 3.21 и 8.8 м. д. с интегральной интенсивностью 2H и 1H, которые отнесены к протонам экзоциклической гидразинильной группе.

Таким образом, гидролиз карбаматов спиртов ацетиленового ряда в условиях реакции Кучерова не затрагивает ацетиленовую связь, а направлен на

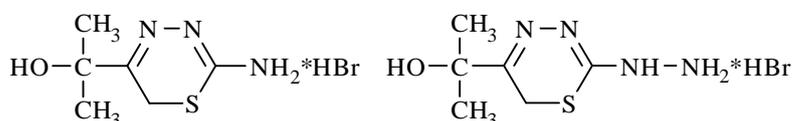
карбаминовую группу. Конечным продуктом являются диоксаланы с экзоциклической метиленовой группой.

Замещенные тиadiaзины, получены путем взаимодействия S,N-содержащих бинуклеофильных реагентов: ТСК, ТКГ, соли ДТКК с  $\alpha$ -бромметил-3-метил-3-гидроксибутан-2-онам.

### 3.2 Биологическая активность некоторых производных 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов

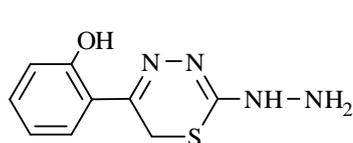
Учитывая информации по биологической активности 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов [145-153,155-159,168,173,177], нами было целесообразно изучить биологическую активность некоторых производных соединений этого ряда.

В центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибн Сино проведена токсикологическая экспертиза и исследование антикоагулянтного действия 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов: (ЛОС-ТДА-1, ЛОС-ТДА-2, ЛОС-ТДА-3 и ЛОС-ТДА-4) по отношению крови животных.

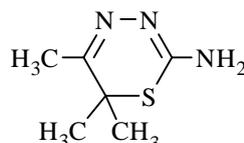


ЛОС-ТДА 1

ЛОС-ТДА 2



ЛОС-ТДА 3



ЛОС-ТДА 4

ЛОС-ТДА-1 2-(2-Амино-6Н-1,3,4-тиадиазин-4-ил) пропан-2-ол, гидрабромид (1); ЛОС-ТДА-2 2-(2-Гидразинил-6Н-1,3,4-тиадиазин-4-ил)пропан-2-ол, гидрабромид (2); ЛОС-ТДА-3 1-(2-Гидразинил-6Н-1,3,4-тиадиазин-4-ил)фенил-2-ол (3); ЛОС-ТДА-4 2-Амино-5,6,6-триметил-6Н-1,3,4-тиадиазин (4);

Указанные соединения синтезированы в лаборатории органического синтеза ГНУ Института химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук

Таджикистана. Исследование проведено на белых крысах с обеспечением им соответствующих условий содержания и кормления, согласно санитарным нормам.

**Цель испытания.** Определение острой и хронической токсичности синтезированных соединений и фармакологическое изучение на предмет антикоагулянтной активности ЛОС-ТДА-1, ЛОС-ТДА-2, ЛОС-ТДА-3 и ЛОС-ТДА-4 в условиях *in vivo* при поражении печени четырёххлористым углеродом.

**Определение острой токсичности.** На лабораторных крысах изучали острую токсичность соединений ЛОС-ТДА-1, ЛОС-ТДА-2, ЛОС-ТДА-3 и ЛОС-ТДА-4 при их внутреннем (пероральном) введении по методике описанной в работе [185].

Экспериментальное исследование для определения острой токсичности синтезированных соединений проводили на 90 голов (лабораторных) крысах, массой 160-210 г. Данные животные содержались в одинаковых условиях и ранее не подвергались различным токсическим воздействиям. Изучаемые соединения ЛОС-ТДА-1, ЛОС-ТДА-2, ЛОС-ТДА-3 и ЛОС-ТДА-4 применялись при пероральном введении, однократно в расчетных дозах: 10 % раствор от 2500 до 4000 мг/кг массы тела. Контрольной группе белых крыс вводили стерильную питьевую воду в объёме аналогичной дозе применяемого препарата для экспериментальных крыс.

Раствор исследуемого синтезированного соединения вводили с использованием одноразового инъекционного шприца с отшлифованной и обрезанной иглой с наконечником в форме оливы. После 12-часовой голодовки, нотащак, крысам вводили препарат. Через 2-3 часа после введения препарата, животных (крыс) кормили. В течение месяца за крысами проводили наблюдение. В период опыта учитывали клиническое состояние контрольных и опытных животных, поведение, массу тела, количество съеденной пищи и летальный исход. В середине эксперимента забивали 3-х крыс, а в конце всех крыс для проведения гистологической и патоморфологической оценки состояния внутренних органов.

Результат проведенных исследований показал, что все соединения ЛОС-ТДА-1, ЛОС-ТДА-2, ЛОС-ТДА-3 и ЛОС-ТДА-4 токсичными воздействиями не обладают. В период наблюдения в опытных и контрольных групп крыс летального исхода не наблюдалось, в связи с чем не удалось установить ЛД<sub>50</sub> (минимальную летальную дозу) по Керберу (Таблица 3-4). Также, клинических признаков интоксикации у животных, которые получали препараты ЛОС-ТДА-1, ЛОС-ТДА-2, ЛОС-ТДА-3 и ЛОС-ТДА-4 не наблюдалось.

**Таблица 3**

Результаты изучения острой токсичности синтезированных соединения 1,3,4-тиадиазинов

№ п/п	Группа животных	Число живот.	Дозы, мг/кг	Выжило, голов	Пало, голов
1	опытная	10	2400	10	-
2	опытная	10	2650	10	-
3	опытная	10	2900	10	-
4	опытная	10	3400	10	-
5	контрольная	10	-	10	-

**Таблица 4**

Результаты изучения острой токсичности образцов 1,3,4-тиадиазинов

№ п/п	Группа животных	Число живот.	Дозы, мг/кг	Выжило, голов	Пало, голов
1	опытная	10	2400	10	-
2	опытная	10	2550	10	-
3	опытная	10	2900	10	-
4	опытная	10	3300	10	-
5	контрольная	10	-	10	-

В ходе опыта поведенческие реакции животных, их общее состояние, физиологические характеристики и гематологические показатели находились в пределах нормы.

При патоморфологических и гистологических исследованиях внутренних органов, повреждающего действия испытуемых образцов 1,3,4-тиадиазинов на структуру тканей не обнаружено. По окончании эксперимента, гистологическое исследование тканей, взятых у крыс показало, что структура тканей и формы

органов печени и селезенки не изменены. При этом отсутствовали признаки какой-либо патологии.

**Определение хронической токсичности.** Хроническую токсичность 1,3,4-тиадиазинов изучали на лабораторных белых крысах, массой 150-200 г. Животные были разделены на две группы: опытные и контрольные.

Животным опытной группы (10 голов) вводили образцы 1,3,4-тиадиазинов из расчета 2000 мг/кг живой массы каждый день в течение 25 суток. Вводимая доза в общем объеме составляла 0,5 мл. Контрольным животным (10 голов) вводили стерильную питьевую воду в объёме эквивалентной дозе применяемого препарата для опытных животных.

Наблюдения за крысами обеих групп проводились ежедневно. В конце опыта подопытных животных вскрывали с целью проведения гистологического и патологоанатомического исследования. В середине эксперимента и в конце периода наблюдения в каждой группе было забито по 3 крысы для визуального наблюдения состояния внутренних органов.

В ходе эксперимента установлено, что выбранная доза 1,3,4-тиадиазина, при ежедневном введении внутрь, не оказывают токсического действия на организм крыс. За весь период наблюдений у животных, изменений общего состояния не отмечалось. При гистологическом и патологоанатомическом исследовании внутренних органов каких-либо отклонения от нормы не выявлено.

Опыт показал, что структура тканей и формы внутренних органов, конкретно печени и селезенка взятых у крыс после окончания эксперимента, не изменилась. Изучение проводили посредством гистологического метода.

**Определение гепатопротекторной активности.** При экспериментальном поражении печени белых лабораторных крыс четырёххлористым углеродом изучали гепатопротекторное действие 1,3,4-тиадиазинов при его внутреннем применении на белых крысах аналогичной методикой [186]. Также проводили исследование влияния макрофагального звена иммунной системы на морфофункциональное состояние печени на ранних стадиях развития токсического гепатита у белых крыс.

Экспериментальное исследование для определения гепатопротекторного действия 1,3,4-тиадиазинов проводили на лабораторных белых крысах в количестве 48 голов живой массы 150-200 г. Животные были совершенно здоровы, содержались в одинаковых условиях и ранее не подвергались токсическому воздействию.

Животные разделены на две группы: контрольная и экспериментальная. Контрольная группа получала обычную диету на протяжении всего эксперимента. Токсическое повреждение печени у экспериментальной группы крыс было вызвано 7-дневным введением в желудок с помощью зонда 10% раствора четыреххлористого углерода в оливковом масле (3 мл/кг) из расчета дозы 300 мг/кг.

В конце эксперимента, животных каждой группы усыпили с помощью эфирного наркоза и произвели забор крови. По полученным данным анализе крови определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), а также уровень общего и не прямого билирубина.

Далее, животные, которые получали четыреххлористый углерод, были разделены на 7 групп. Активность АСТ в сыворотке крови была 7 раз выше, чем в контрольной группе, а активность АЛТ в 6,4 раз. Показатель общего билирубина был в 4,5 раз выше, а прямого в 4,15 раз выше. Судя по результатам, можно сказать об отсутствии самоизлечения у животных, которым заранее вводили четыреххлористый углерод.

У белых крыс, которые на протяжении трёх недель получали 1,3,4-тиадиазин в различных дозах, показатели печеночных ферментов достоверно отличались от аналогичных у группы с  $CCl_4$ .

При внутреннем введении 1,3,4-тиадиазинов в дозе 10 мг/кг массы тела, биохимические показатели в сыворотке крови практически не изменились. В то же время необходимо отметить, что увеличение дозы от 50 до 250 мг/кг массы тела привело к зависимому от дозы уменьшению активности АСТ и АЛТ, а также к снижению уровня общего и прямого билирубина.

Таблица 5

Влияние 1,3,4-тиадиазинов на состояние печеночной ткани у белых крыс с токсическим поражением печени, индуцированным с  $CCl_4$

Группа	АЛТ, Ед	АСТ, Ед	Общий билирубин, мкмоль/л	Прямой билирубин, мкмоль/л
<b>7 сутки</b>				
Контроль	34,8±0,02	32,1±0,01	9,89±0,3	4,02±0,16
$CCl_4$	97,2±0,21*	82,3±0,02*	45,02±0,02*	21,02±0,12*
<b>28 сутки</b>				
Контроль	35,1±0,02	35,2±0,01	11,05±1,08	5,00±0,2
$CCl_4$	92,1±0,03*	89,1±0,19*	48,00±3,02*	25,0±2,02*
ЛОС-ТДА 2, 10 мг/кг	71,5±0,22*	63,1±0,21*	39,±03,11*	21,09±0,97*
ЛОС-ТДА 2, 50 мг/кг	62,4±0,50* <sup>a</sup>	57,7±0,20* <sup>a</sup>	39,44±2,65*	15,04±2,08*
ЛОС-ТДА 2, 250 мг/кг	48,5±0,18* <sup>c</sup>	47,2±0,52* <sup>c</sup>	19,03±2,05* <sup>c</sup>	9,42±1,17* <sup>c</sup>
ЛОС-ТДА 6, 10 мг/кг	80,9±0,33*	77,1±0,12*	40,55±2,36*	25,12±1,44*
ЛОС-ТДА 6, 50 мг/кг	61,2±0,02* <sup>a</sup>	56,1±0,20* <sup>a</sup>	37,06±1,82* <sup>a</sup>	12,66±2,25* <sup>a</sup>
ЛОС-ТДА 6, 250 мг/кг	49,9±0,09* <sup>a</sup>	57,1±0,13* <sup>a</sup>	17,65±2,14* <sup>a</sup>	11,54±1,33* <sup>a</sup>
ЛОС-ТДА 7, 10 мг/кг	89,9±0,30*	84,9±0,17*	36,6±2,32*	23,92±1,88*
ЛОС-ТДА 7, 50 мг/кг	81,8±0,09* <sup>a</sup>	79,5±0,09* <sup>a</sup>	28,66±2,88* <sup>a</sup>	13,77±3,86* <sup>a</sup>
ЛОС-ТДА 7, 250 мг/кг	65,7±0,33* <sup>a</sup>	60,8±0,08* <sup>a</sup>	18,77±2,32* <sup>a</sup>	10,66±0,98* <sup>a</sup>
4 -10 мг/кг	83,4±0,33*	80,2±0,20*	30,51±2,33*	14,32±1,23*
4 -50 мг/кг	72,7±0,32* <sup>a</sup>	66,3±0,20* <sup>a</sup>	23,33±2,89* <sup>a</sup>	13,32±2,65* <sup>a</sup>
4- 250 мг/кг	63,2±0,09* <sup>a</sup>	60,2±0,13* <sup>a</sup>	19,70±2,01* <sup>a</sup>	10,44±1,33* <sup>a</sup>

Примечание: \* - различие достоверно с группой контроль,  $P < 0,001$ ;

<sup>a</sup> - различие достоверно с группой  $CCl_4$ ,  $P < 0,05$ ;

<sup>b</sup> - различие достоверно с группой  $CCl_4$ ,  $P < 0,01$ ;

<sup>c</sup> - различие достоверно с группой  $CCl_4$ ,  $P < 0,001$ ; для расчёта биохимического анализа использовали метод Student.

**Оценка профилактического гепатопротекторного эффекта.** При предварительном пероральном введении 1,3,4-тиадиазинов было изучено профилактическое гепатопротекторное действие. Опыты проводились на белых крысах при экспериментальной интоксикации  $CCl_4$ .

Группа с  $\text{CCl}_4$  получали обычную стандартную диету. Три первых групп животных каждый день за час до кормления через внутрижелудочный зонд вводили суспензию исследуемых 1,3,4-тиадиазина. Остальным трём группам животных также ежедневно за час до кормления через внутрижелудочный зонд вводили суспензию пектиновых веществ с содержанием сухого вещества, соответственно 10, 50 и 250 мг/кг массы тела животного. Контрольная группа животных получала стандартную диету и за 1 час до кормления 1 мл дистиллированной воды.

В течение трёх недель эксперимента вводили 1,3,4-тиадиазин, после чего животные усыпляли легким эфирным наркозом, декапитировали, производили забор артериальной крови, извлекли печень, промывали 0,9% раствором  $\text{NaCl}$  и в конце взвешивали. В образцах ткани печени при анализе крови определяли те же параметры, что и после первой части эксперимента.

Биохимические показатели состояния печени достоверно изменились после 7-дневного введения четыреххлористого углерода. Активность АСТ в сыворотке выросла в 9,5 раз, а АЛТ 7,8 раз. На развитие выраженного токсического поражения печени в ходе эксперимента указывает увеличение концентрации общего и прямого билирубина в сыворотке крови.

Концентрация общего билирубина увеличилось в 4,4 раза, а концентрация прямого билирубина увеличилось в 3,8 раза.

Через три недели у животных, которые получали 1,3,4-тиадиазина выше изложенные показатели значительно отличался от контрольных значений (таблица 6).

Свертывающая система крови у белых крыс с подострым поражением печени  $\text{CCl}_4$ , леченных в течение 2- месяца 1,3,4-тиадиазинов. В среднем по 10-12 случаев в каждой серии (таблица 7).

Таблица 6

Влияние предварительного введения 1,3,4-тиадиазинов на состояние печеночной ткани при экспериментальной интоксикации четыреххлористым углеродом у белых крыс.

Группа	АЛТ, Ед	АСТ, Ед	Общий билирубин, мкмоль/л	Прямой билирубин, мкмоль/л
<b>21 сутки</b>				
Контроль	29,7±0,02	32,1±0,12	12,06±1,02	4,01±0,33
ЛОС-ТДА 2, 10 мг/кг	45,2±0,05	42,8±0,20	12,11±1,02	5,09±0,11
ЛОС-ТДА 2, 50 мг/кг	42,1±0,11	39,2±0,10	11,00±1,02	6,55±0,33
ЛОС-ТДА 2, 250 мг/кг	32,6±0,08	34,4±0,04	12,00±1,01	5,55±0,02
ЛОС-ТДА 6, 10 мг/кг	45,2±0,08	44,4±0,02	11,55±1,22	8,22±0,33
ЛОС-ТДА 6, 50 мг/кг	44,1±0,07	40,2±0,06	14,13±1,88	7,66±0,44
ЛОС-ТДА 6, 250 мг/кг	36,4±0,15	36,3±0,11	11,66±1,22	6,44±0,33
ЛОС-ТДА 7, 10 мг/кг	46,3±0,20	47,8±0,85	12,04±1,22	5,33±0,44
ЛОС-ТДА 7, 50 мг/кг	43,2±0,22	4,5±0,11	11,44±1,11	6,88±0,44
ЛОС-ТДА 7, 250 мг/кг	33,7±0,44	34,2±0,22	12,08±1,77	5,33±0,66
4 -10 мг/кг	47,02±0,02	47,9±0,33	11,99±1,44	8,66±0,33
4 -50 мг/кг	44,1±0,04	38,1±0,21	13,02±1,08	6,99±0,44
4- 250 мг/кг	39,6±0,03	34,4±0,08	11,33±1,22	6,44±0,66
<b>28 сутки</b>				
Контроль	36,7±0,09	30,40±0,07	12,04±1,08	6,00±0,77
СCL <sub>4</sub>	91,2±0,33*	82,22±0,20*	45,00±3,33*	17,66±1,33*
ЛОС-ТДА 2, 10 мг/кг	62,2±0,02*	52,23±0,15*	39,02±4,01*	17,52±1,34*
ЛОС-ТДА 2, 50 мг/кг	58,7±0,25* <sup>b</sup>	51,0±0,17* <sup>b</sup>	32,12±2,97*	14,67±1,29*
ЛОС-ТДА 2, 250 мг/кг	41,8±0,13* <sup>c</sup>	31,0±0,09* <sup>c</sup>	17,84±2,11* <sup>c</sup>	10,07±0,54* <sup>c</sup>
ЛОС-ТДА 6, 10 мг/кг	57,5±0,27*	41,7±0,16*	35,63±2,77*	15,83±1,57*
ЛОС-ТДА 6, 50 мг/кг	44,6±0,16* <sup>a</sup>	41,5±0,18* <sup>a</sup>	27,32±3,31*	12,00±1,00*
ЛОС-ТДА 6, 250 мг/кг	41,8±0,22* <sup>c</sup>	40,0±0,03* <sup>b</sup>	13,12±2,03* <sup>a</sup>	7,02±1,32* <sup>a</sup>
ЛОС-ТДА 7	65,5±0,22*	51,8±0,33*	32,00±2,33*	14,32±1,67*
ЛОС-ТДА 7	52,2±0,33* <sup>a</sup>	41,52±0,22* <sup>a</sup>	26,00±3,22*	14,33±1,77*
ЛОС-ТДА 7	39,8±0,66* <sup>c</sup>	30,11±0,22* <sup>b</sup>	16,13±2,22* <sup>a</sup>	7,33±1,22* <sup>a</sup>
4 -10 мг/кг	63,2±0,88*	52,55±0,33*	40,1±4,32*	16,7±1,33*
4 -50 мг/кг	54,5±0,1* <sup>b</sup>	41,05±0,2* <sup>b</sup>	34,00±2,33*	13,44±1,30*
4- 250 мг/кг	42,8±0,66* <sup>c</sup>	31,22±0,02* <sup>c</sup>	14,99±2,33* <sup>c</sup>	11,03±0,66* <sup>c</sup>

Примечание: \* - различие достоверно с группой контроль;

<sup>a</sup> - различие достоверно с группой ССL<sub>4</sub>, P<0,05;

<sup>b</sup> - различие достоверно с группой ССL<sub>4</sub>, P<0,01;

<sup>c</sup> - различие достоверно с группой ССL<sub>4</sub>, P<0,001; для расчёта биохимического анализа использовали метод Student.

Подострая интоксикация  $CCl_4$  вызывала укорочение времени реакции крови в среднем до  $0,91 \pm 0,01$  против  $2,6 \pm 0,09$  у интактных животных ( $P < 0,001$ ). У животных, леченных 1,3,4-тиадиазининов в дозах 50 и 250 мг/кг массы тела, возникало статистически достоверное ( $P < 0,01 - 0,001$ ) предупреждение гиперкоагулирующего эффекта  $CCl_4$  в условиях подострого эксперимента.

Таблица 7

Свертывающая система крови у белых крыс с подострым поражением печени  $CCl_4$ , леченных в течение 2- месяца 1,3,4-тиадиазининов

Серия опытов и дозы в мл/кг массы	Показатели гемокоагуляции в мм		
	Ч мин	К мин	Ма мин
Интактные	$2,60 \pm 0,09$	$1,66 \pm 0,01$	$6,38 \pm 0,01$
$CCl_4$ 2 мл/кг через день в течение 1 мес. п/к	$0,91 \pm 0,01$ 0,001	$1,0 \pm 0,01$ 0,05	$5,02 \pm 0,03$ 0,05
№1. $CCl_4$ 2 мл/кг по схеме + 1,3,4-тиадиазининов в дозах 50 мл/кг	$2,02 \pm 0,01$ 0,001	$5,21 \pm 0,03$ 0,001	$5,60 \pm 0,03$
№2. $CCl_4$ 2 мл/кг по схеме + 1,3,4-тиадиазининов в дозах 50 мл/кг	$1,36 \pm 0,02$ 0,001	$1,34 \pm 0,03$ 0,05	$5,26 \pm 0,02$
№3. $CCl_4$ 2 мл/кг по схеме + 1,3,4-тиадиазининов в дозах 50 мл/кг	$1,30 \pm 0,01$	$1,32 \pm 0,02$	$5,21 \pm 0,03$
№4. $CCl_4$ 2 мл/кг по схеме + 1,3,4-тиадиазининов в дозах 50 мл/кг	$2,04 \pm 0,05$ 0,001	$1,78 \pm 0,03$ 0,001	$5,50 \pm 0,05$

Примечание:  $M \pm m$

$P < *$  - значение  $P$  для контрольной серии дано по сравнению с интактными, а для опытных серий по сравнению с  $CCl_4$ .

У животных, которым предварительно до введения четыреххлористого углерода в течение трёх недель вводили исследуемые 1,3,4-тиадиазининов в дозах 50 и 250 мг/кг массы тела, указанные показатели достоверно отличались от группы, получавшей  $CCl_4$ . Активность АЛТ и АСТ и содержание общего и прямого билирубина достоверно уменьшились.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать заключение, что образцы 1,3,4-тиадиазининов, полученные лаборатории Органического синтеза Института химии им. В.И. Никитина Академии наук Республики Таджикистан являются нетоксичными и не оказывающими негативного влияния на организм лабораторных животных.

Предоставленные 1,3,4-тиадиазины- (ЛОС-ТДА 1-4) обладают выраженными дозозависимыми гепатопротекторными и антиагулянтными лечебными эффектами при экспериментальной интоксикации  $CCl_4$ . При этом наибольшая лечебная эффективность наблюдается после использования 1,3,4-тиадиазинов в максимальной дозе. На основании полученных результатов можно рекомендовать 1,3,4-тиадиазин к проведению доклинических испытаний.

## ГЛАВА IV. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления полученных новых соединений были измерены на микронагревательном столике «Voethius» с температурным шагом  $4\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}^{-1}$ .

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  были сняты на приборе Tesla-487C, (80 МГц  $\delta$ , м. д., КССВ, J Гц), а также зарегистрированы на приборе «ХТИРС VARIAN MR-400» с рабочей частотой 400 МГц  $^1\text{H}$ , внутренний стандарт ТМС. В качестве растворителей использовали  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMCO-d}_6$ , внутренний стандарт – ГМДС (для  $^1\text{H}$ ). Концентрация исследуемых образцов составляла 5% на спектрометрах Bruker AMX 400 и Advance 600.

ИК спектры веществ снимали на приборе UR-20 в таблетках с KBr тонком слое в концентрации 1:200 мг и на приборе «Perkin-Elmer Spectrum-65» (в интервал  $400\text{-}4000\text{ см}^{-1}$ ).

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

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

Колоночную и тонкослойную хроматографию проводили на нейтральном  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , при этом в качестве элюента использовали -бензол-хлороформ-этанол 4:20:1. Контроль за ходом реакции осуществляли по исчезновению полос поглощения тройной  $\text{C}\equiv\text{C}$  связи исходных ацетиленовых производных в ИК спектрах реакционной смеси.

### 4.1 Синтез исходных соединений

Продукты гидратации ацетиленовых спиртов: **3-метил-3-гидоксибутан-2-он (1г)**, **3-метил-3-гидроксипентан-2-он (1д)** и **1-(1-гидроксициклогексил)этаноны (1е)** получены по Кучерову методике Хиннионом и Боссеффейом [182-183].

**Синтез 3-метил-3-гидрокси-1-бромбутан-2-она (1л), 1-(1-гидроксициклогексил)-2-бромэтанон (1м) и 2-метил-3-оксобутан-2-илацетат (1й)** по методике, представленной в работе [172].

#### **Синтез 3-метил-3-О-нитробутан-2-она (1и)**

К раствору 10.2 г (100 ммоль) 3-метил-3-гидроксибутан-2-она (**1г**) в смеси с 10.2 г (100 ммоль)  $(Ac)_2O$  и ледяной  $AcOH$  (20 мл) прикапывали при  $-5\text{ }^\circ C$  и перемешивании (100 ммоль) 6.5 г 98%  $HNO_3$  в ледяной  $AcOH$  (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь кислоты удаляли при пониженном давлении, а остаток в виде спиртового раствора пропускали через хроматографическую колонку с  $Al_2O_3$  и получали (при т. к. в. =  $45\text{ }^\circ C/20\text{ мм}$ ) 10 г (68%) нитроэфир **1и** светло-жёлтый жидкость,  $n_D^{20}=1.4580$   $C_5H_9NO_4$  (147.01).

#### **Синтез 2-бром-1-(2-гидроксифенил)этан-1-она (1н)**

К раствору 15 г (111 ммоль) о-гидроксиацетофенон (**1ё**) в 120 мл 1,4-диоксана при перемешивании прикапывали 17,76 г (111 ммоль) брома. Затем ещё перемешивали на магнитной мешалке при температуре  $80\text{ }^\circ C$  в течение 5 часов. Продукт осаждали холодной водой и насыщенным соевым раствором и сушили безводным сульфатом натрия. Затем отгоняли при пониженном давлении. Сырьё, о-гидроксиацетофенон, удаляли из полученного остатка перегонкой при пониженном давлении с получением 13,4 г целевого соединения в виде бледно-жёлтого маслянистого вещества. т. пл =  $39-45\text{ }^\circ C$ .  $C_8H_7BrO_2$  (215,05). ИК спектр, (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3327 (OH), 3074 (C-H аром.), 2955 (C-H алиф.), 1679 (C=O кето), 1601, 1569, 1512 (C=C), 1267, 1178 (CO), 688 (C-Br).

#### **Синтез 1-бromo-3-метил-3-О-нитробутан-2-она (1о)**

К раствору 14.7 г (100 ммоль) 3-метил-3-О-нитробутан-2-он (**1и**) в смеси с 10.2 г (100 ммоль)  $(Ac)_2O$  и 20 мл ледяной  $AcOH$  при перемешивании  $-5\text{ }^\circ C$  прикапывали (100 ммоль) 6.5 г 98%  $HNO_3$  в ледяной уксусная кислота (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, как в случае (**1и**), затем прикапывали 16 г (100 ммоль) брома и реакционную смесь нагревали на водяной бане при температуре  $60\text{ }^\circ C$  в течение 4 ч. Продукт осаждали холодной водой, затем промывали ещё раз холодной водой, а выпавшую тяжёлую желтоватую

жидкость разгоняли в вакууме при т. к. в. 55 °С/20 мм, получали 9.9 г (73%) бромнитроэфир (**1o**) светло - жёлтый жидкость,  $n_D^{20} = 1.4500$ .  $C_5H_8NO_4Br$  (225.91).

### Синтез 3-метил-3-О-карбамоилбутан-2-она (**1к**)

К раствору 25.5 г. (255 ммоль)  $\alpha$ -гидроксикетона (**1г**) и 26.0 г (400 ммоль) NaOCN в 300 мл безводного хлороформа при перемешивании в течение 5 часов прикапывали 48.0 г (442 ммоль) трифторуксусной кислоты, затем ещё перемешивали 5 часов. По завершении перемешивания нейтрализовали реакционной массы, разделили хлороформный слой, осушили и отгоняли хлороформ на роторном испарителе. Выход продукта 21.75 г (60%), т. пл. = 116 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ , (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.47 с (6H,  $(CH_3)_2$ ), 2.13 с (3H,  $CH_3$ -Ac), 6.0 с (2H,  $NH_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1780 - 1720 (C=O), 3000, 1480 - 1340 ( $CH_3$ ), 1160-1020 (C-O-C), 3440-3230 ( $NH_2$ ). Найдено, %: C 44.68; H 6.77; N 8.61;  $C_6H_{11}NO_3$ . Вычислено, %: C 44.72; H 6.83; N 8.69.

### Синтез 1-бром-3-метил-3-О-карбамоилбутан-2-она (**1р**)

К раствору 14.5 г (100 ммоль) 3-метил-3-карбамоилбутанона-2 (**1к**) в 120 мл 1.4-диоксана при перемешивании прикапывали 16 г (100 ммоль) брома. Затем ещё перемешивали на магнитной мешалке водяной бани при температуре 60 °С в течение 4 часов. Продукт осаждали холодной водой, выпавший светло-жёлтый порошок отфильтровали и перекристаллизовывали из водного спирта. Выход продукта 16.1 г (72%), т. пл. = 89 °С.  $C_6H_{10}NO_3Br$  (224г/моль).

## 4.2 Синтез 2-гидразоно-5,5-диметил-4-метилентиазолидина (**2**)

**Метод А.** К водно-кислотному раствору 1.02 г (10 ммоль) 3-метил-3-хлорбутина-1 (**1б**) в 3 мл  $CF_3CO_2H$  по порциям добавили водный раствор 0.91 г (10 ммоль) ТСК и реакционную смесь нагревали в течение 8 ч при 70 °С. Удалили воду и кислоту, а остаток охлаждали до 0 °С, при этом выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовывали из воды. Выход соединения (**2**) 0.9 г (48%), т. пл. 168-169 °С. (из водного этанола). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.83 (с. 6H,  $(CH_3)_2$ ); 5.88-7.47 (с. 2H,  $CH_2$ ); 11.02 (с. 1H, NH), 8.04 (с. 2H,  $NH_2$ ). ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3182, 2973 (NH,  $NH_2$ ). 1668 (C=C, C=N), 1368 (C( $CH_3$ ) $_2$ ), 1268

(C-N); 1574, 1510 (N-N). Найдено, %: С 45.79; Н 6.93; N 26.68; S 20.31.  $C_6H_{11}N_3S$ . Вычислено, %: С 45.86; Н 7.00; N 26.75; S 20.38.

**Метод Б.** К раствору 0.91 г (0.01 мол) тиосемикарбазида в 20 мл диоксановом растворе по порциям добавили диоксановый раствор 1.02 г (0.01 мол) 3-метил-3-хлорбутина-1 (**16**) в присутствии триэтиламина, в качестве катализатора и реакционную смесь нагревали в течение 8 ч при 70 °С. Реакционную смесь охлаждали и нейтрализовали раствором HCl при 0 °С, выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовывали из водно-этанольного раствора (1:1). Выход 0.6 г (32%), физико-химические константы идентичны полученного соединения (**2**), по методу А.

### 4.3 Синтез 5-имино-1,3-тиазолидин-2-тионов и их конденсированных производных (3-6)

Для получения гетероциклических соединений (**5-6**), предварительно синтезированы исходные продукты (**1**).

#### 4.3.1 Синтез аминоксетаниминов (3а-в)

##### 4-Имино-2,2,3-триметиллоксетан-3-амин (3а)

К раствору 29.42 г (550 ммоль)  $NH_4Cl$  и 36 г (550 ммоль) KCN в 25%-ного раствора аммиака (100 мл) при перемешивании прибавили 46.2 г (550 ммоль) ДМЭК (**1г**). Реакционную смесь нагревали при 50-60 °С в течение 5 ч. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром, затем растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток разгоняли при т. к. в. = 80 °С/10 мм. Получено 45.76 г (65%) соединения (**3а**). Прозрачная жидкость,  $n_D^{20}=1.4241$ .  $R_f = 0.54$  (элюент этанол).  $C_6H_{12}N_2O$  (128.05).

##### 4-Имино-2,3-диметил-2-этилоксетан-3-амин (3б)

Аналогично (**3а**) из 63.8 г (550 ммоль) 3-метил-3-гидроксипентанона-2 (**1д**), получали (при т. к. в. =65 °С/5 мм) 50.16 г (60%) аминоксетан (**3б**) прозрачный жидкость,  $n_D^{20}=1.4355$ .  $R_f = 0.70$  (элюент этанол).  $C_7H_{14}N_2O$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1352-1316 (C-C), 1139-1064 (C-O), 3150-2975 ( $NH_2$ ), 1645 (C=N)  $cm^{-1}$ .

## 2-Имино-3-метил-1-оксоспиро[3,5]-нонан-3-амин (3в)

Аналогично (3а) из 78.1 г (550 ммоль) 1-гидроксициклогексилэтанона-2 (1е), получали (при т. к. в. = 75 °С/5 мм) 78.57 г (85%) оксоспироамин (3в) прозрачный жидкость,  $n_D^{20}=1.426$ .  $R_f = 0.62$  (элюент этанол).  $C_9H_{16}N_2O$  (168.08). ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1382-1357 (C-C), 1154-1180 (C-O), 3200-2980 ( $NH_2$ ), 1650 C=N)  $cm^{-1}$ .

### 4.3.2 Синтез аминонитрилов (4а-в)

#### 2-Амино-(бутан-2-ил) нитрил (4а)

К раствору 29.42 г (550 ммоль)  $NH_4Cl$  и 36 г (550 ммоль) KCN в 25%-ного раствора аммиака (100 мл) при перемешивании прибавили 40.16 г (550 ммоль) метилэтилкетона. Реакционную смесь нагревали при 50-60 °С в течение 5 ч. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром, затем растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разгоняли при т. к. в. = 80 °С/10 мм. Получали при 35.04 г (65%) аминонитрил (4а) прозрачный жидкость,  $n_D^{20}=1.4241$ .  $R_f = 0.54$  (элюент этанол).  $C_5H_{10}N_2$  (98.05). ИК (микрослой):  $\nu = 1135$  и 1388-1366 (C-C), 3200 ( $NH_2$ ), 2235 (CN)  $cm^{-1}$ .

#### 2-Амино-3-метил-3-этокси (бутан-2-ил) нитрил (4б)

Аналогично (4а) из 71.52 г (550 ммоль) 3-метил-3-этоксипентанона-2 (1ж), получали (при т. к. в. = 60 °С/5 мм) 77.24 г (90%) аминонитрил (4б) прозрачный жидкость,  $n_D^{20}=1.4250$ .  $R_f = 0.58$  (элюент этанол).  $C_8H_{16}N_2O$  (156.07). ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1388-1367 (C-C), 2990 (C-O), 3200 ( $NH_2$ ), 2240 (CN)  $cm^{-1}$ .

#### 2-Амино-3-метил-3-этокси (пентан-2-ил) нитрил (4в)

Аналогично (4а) из 79.2 г (550 ммоль) 3-метил-3-этоксипентанона-2 (1з) получали (при т. к. в. = 55 °С/5 мм) 88.82 г (95%) аминонитрил (4в) прозрачный жидкость,  $n_D^{20} = 1.4260$ .  $R_f = 0.59$  (элюент этанол).  $C_9H_{18}N_2O$  (170.08). ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1382-1357 (C-C), 1140-1065 (C-O), 3200 ( $NH_2$ ), 2235 (CN)  $cm^{-1}$ .

### 4.3.3 Синтез иминотиазолидинтионов (5а-в)

#### 4-Этил-5-имино-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион (5а)

К раствору 0.98 г (10 ммоль) 2-амино-(бутан-2-ил) нитрил (4а) в 96%-ного спирта (40 мл) прибавили 0.76 г (10 ммоль)  $CS_2$  и нагревали в присутствии

каталитического количество пиридина при 70-80 °С в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток пропускали через хроматографическую колонку с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и получали 1.29 г. (74%) с т. пл. 140 °С тиазолидина **5а**, светло-желтый порошок (гексан-ДМСО 1:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.96 (т. 3H  $\text{CH}_3$  от C (4) Et), 3.08-3.12 (м. 2H,  $\text{CH}_2$  от C (4) Et), 1.56 (с. 3H,  $\text{CH}_3$  от C (4)), 4.01 (с. 1H, N-3), 8.02 (с. 1H, C<sub>5</sub>-N) м. д. ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $\text{D}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 199.7 (C-2), 163.7 (C-5), 73.4 (C-4), 26.1 (C-4  $\text{CH}_2$  от Et), 20.0 (C-4  $\text{CH}_3$ ), 7.6 (C-4  $\text{CH}_3$  от Et). ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1387-1364 (C-C), 1272-1236 (C=S), 3098 (NH), 1541 (N-C), 1660 (C=N), 753 (C-S)  $\text{cm}^{-1}$ . Найдено (%): C 41.31, H 5.69, N 16.02, S 36.71.  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}_2$  (174.06). Вычислено (%): C 41.40, H 5.75, N 16.09, S 36.78.

#### **4-(2-Этоксипропан-2-ил)-5-имино-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион (5б)**

Аналогично (**4а**) из 1.56 г (10 ммоль) 2-амино-3-этокси-2,3-диметилбутаннитрила (**4б**) и 0.76 г (10 ммоль)  $\text{CS}_2$  получали 1.97 г (85%) тиазолидина (**5б**) с т.пл.=254 °С, светло-жёлтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.54 (с. 3H,  $\text{CH}_3$  от C (4)), 2.15 (с. 6H,  $(\text{CH}_3)_2$  от C (4) Pr-2), 2.45 (т. 3H  $\text{CH}_3$  от C (4) EtO), 5.12-5.16 (м. 2H,  $\text{CH}_2$  от C (4) EtO), 4.00 (с. 1H, N-3), 8.00 (с. 1H, C<sub>5</sub>- N). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $\text{D}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 199.7 (C-2), 163.7 (C-5), 85.7 (C-4), 82.8 (C-4 Pr-2), 55.7 (C-4  $\text{CH}_2$  от EtO), 19.4 (2 x  $\text{CH}_3$  Pr-2), 15.8 (C-4  $\text{CH}_3$  от EtO), 11.6 (C-4  $\text{CH}_3$ ). ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1386-1365 (C-C), 1215-1186 (C=S), 3070 (NH), 1546 (N-C), 1142-1066 (C-O), 1562 (C=N) 770 (C-S)  $\text{cm}^{-1}$ . Найдено (%): C 46.49, H 6.78, N 12.00, S 27.49.  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}$  (232.08). Вычислено (%): C 46.57, H 6.89, N 12.06, S 27.58.

#### **4-(2-Этоксипропан-2-ил) - 5-имино-4-метил-1,3-тиазолидин-2-тион (5в)**

Аналогично (**4а**) из 1.70 г (10 ммоль) 2-амино-3-этокси-2,3-диметилпентаннитрил (**4в**) и 0.76 г (10 ммоль)  $\text{CS}_2$  получали 2.16 г (88%) тиазолидина **5в** с т. пл. = 262 °С, светло-жёлтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{Cl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.98 (т. 3H,  $\text{CH}_3$  от C (4) Bu), 3.07-3.13 (м. 2H,  $\text{CH}_2$  от C (4) Bu), 1.58 (с. 3H,  $\text{CH}_3$  от C (4)), 2.18 (с. 3H,  $\text{CH}_3$  от C (4) Bu), 2.50 (т. 3H,  $\text{CH}_3$  от C (4) EtO), 5.17-5.22 (м. 2H,  $\text{CH}_2$  от C (4) EtO), 4.03 (с. 1H, N-3), 8.06 (с. 1H, C<sub>5</sub>- N) м. д.

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 199.4 (C-2), 162.1 (C-5), 85.7 (C- Bu 2), 77.2 (C-4), 61.2 (Bu 2  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$  от EtO), 27.7 (Bu 3  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 17.4 (Bu 1  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 16.9 (Bu 2  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  от EtO), 12.2 (C-4  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 5.8 (Bu 4  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) м. д. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1384-1357 (C-C), 1213-1183 (C=S), 3075 (NH), 1604 (N-C), 1145-1070 (C-O), 1565 (C=N), 776 (C-S)  $\text{cm}^{-1}$ . Найдено (%): C 48.75, H 7.36, N 11.37, S 26.02.  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}$  (246.09). Вычислено (%): C 48.79, H 7.39, N 11.42, S 26.05.

#### 4.4 Синтез 5-аминооксо-4-тиа-2-азабицикло-[3.2.0]-R-3-тионов (ба-в)

##### 5-Амино-1,7,7-триметил-6-оксо-4-тиа-2-азабицикло[3.2.0]гептан-3-тион (ба)

Аналогично (4а) из 1.28 г (10 ммоль) 4-имино-2,3-диметил-2-этилоксетан-3-амина (4а) и 0.76 г (10 ммоль)  $\text{CS}_2$ , получали 1.26 г (62%) тиазолидина (ба) с т. пл. = 264 °С, светло-жёлтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.08 (с. 3H  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  от C (4')), 1.97 (с. 6H, ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) $_2$  от C (4)), 2.60-2.65 (д. 2H,  $\underline{\text{N}}\text{H}_2$  от C (5')), 3.25 (с. 1H, N-3). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 201.4 (C-2), 118.4 (C-5 $^1$ ), 87.3 (C-4, C-4 $^1$ ), 23.9 (2x  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -4), 10.3 (C-4 $^1$   $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ). ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1356-1320 (C-C), 1265-1216 (C=S), 3054 (NH), 3160 ( $\underline{\text{N}}\text{H}_2$ ), 1542 (N-C), 1064-1038  $\text{cm}^{-1}$  (C-O-C), 716 (C-S)  $\text{cm}^{-1}$ . Найдено (%): C 41.12, H 5.82, N 13.66, S 31.31.  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}$  (204.06). Вычислено (%): C 41.19, H 5.88, N 13.72, S 31.37.

##### 5-Амино-7-этил-1,7-диметил-6-оксо-4-тиа-2-азабицикло[3.2.0] гептан-3-тион (бб)

Аналогично (4а) из 1.42 г (10 ммоль) 4-имино-2,3-диметил-2-этилоксетан-3-амин (4б) и 0.76 г (10 ммоль)  $\text{CS}_2$ , получали 1.57 г (72%) тиазолидина (бб) с т. пл. = 258 °С, светло-жёлтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.16 (с. 3H  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  от C (4')), 1.28 (т. 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  от C (4) Et), 3.09-3.14 (м. 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$  от C (4) Et), 1.95 (с. 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  от C (4)), 2.62-2.67 (д. 2H,  $\underline{\text{N}}\text{H}_2$  от C (5')), 3.25 (с. 1H, N-3). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 201.2 (C-2), 118.2 (C-5 $^1$ ), 89.5 (C-4), 87.3 (C-4 $^1$ ), 27.5 (C-4  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$  от Et), 18.4 (C-4  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 9.6 (C-4 $^1$   $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 8.0 (C-4  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  от Et). ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1354-1318 (C-C), 1285-1236 (C=S), 3058 (NH), 3154 ( $\underline{\text{N}}\text{H}_2$ ), 1541 (N-C), 1062-1039 (C-O-C), 700 (C-S). Найдено (%): C 44.00, H 6.35, N 12.78, S 29.28.  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}$  (218.07). Вычислено (%): C 44.06; H 6.42; N 12.84; S 29.34.

**1-Амино-5-метил-7-оксо-2-тиа-4-азаспиро [бицикло[3.2.0] гептан-6,1'-циклогексан]-3-тион (6в)**

Аналогично (**4а**) из 1.68 г (10 ммоль) 2-имино-3-метил-1-оксоспиро [3,5]-нонан-3-амин (**4в**) и 0.76 г (10 ммоль) CS<sub>2</sub>, получали 2.00 г (82%) спироциклогексилтиона (**6в**) с т. пл. = 274 °С, светло-жёлтые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.62 (с. 3H, CH<sub>3</sub> от C (5)), 0.75-2.25 (м. 10H, CH<sub>2</sub> от C (6) Cy), 10.42 (с. 1H, от N-4), 13.95 (с. 2H, от C (1)-NH<sub>2</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 211.6 (C-2), 179.1 (C-5), 74.2 (C-4), 42.2 (C-6), 40.06 (C (7) - C (11) от Cy), 35.3 (C-9 от Cy), 30.35 (C (8) - C (10) от Cy), 27.2 (C-4 CH<sub>3</sub>). ИК (микрослой): ν = 1386-1360 (C-C), 1213-1183 (C=S), 3075 и 3360 (NH и NH<sub>2</sub>), 1541 (N-C), 1062-1039 (C-O-C), 776 (C-S) см<sup>-1</sup>. Найдено (%): C 49.13, H 6.48, N 11.41, S 26.14. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O (244.09). Вычислено (%): C 49.20, H 6.55, N 11.47, S 26.

**4.5 Синтез тиосемикарбазоны из оксикетонов (7а-г)**

Соединение (**7а-г**) получены в соответствии с методикой [167].

**Синтез 3-гидрокси-3-метилбутан-2-тиосемикарбазона (7а)**

К раствору 0.91 г (10 ммоль) ТСК этанол-вода (1:1) (60 мл) прибавили 1.02 г (10 ммоль) 3-метил-3-гидроксибутан-2-она в этаноле (10 мл) и перемешивали в течение 20 минут. Выпавший осадок отфильтровывали и прекристаллизовывали из этанола, получали 1.58 г (82%) соединения (**7а**) с т. пл. 179 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д. J, Гц: 1.23 с (6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> от C<sup>3</sup>), 1.90 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.92 ш. с (1 H, OH), 7.75-8.09 с (2H, NH<sub>2</sub>), 9.82 с (1 H, NH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1160 (N-C), 1520 (N-N), 1645 (C=N), 3245-3065 (NH<sub>2</sub>), 3370 (OH). Найдено (%): C 41.12, H 7.48, N 23.98, S 18.29. C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS (175.05). Вычислено (%): C 41.16, H 7.52, N 24.02, S 18.33.

**Синтез 3-О-ацетилокси-3-метилбутан-2-тиосемикарбазона (7б)**

Получено аналогично (**7а**), из 1.44 г (10 ммоль) 3-О-ацил-3-метилбутан-2-она и 0.91 г (10 ммоль) ТСК, выход 1.65 г (76%) соединения (**7б**) с т. пл. 175-76 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д., J, Гц: 1.22 (с. 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> от C(3)), 1.90 (с. 3H, CH<sub>3</sub>), 2.12 (с. 3H, CH<sub>3</sub> от О-ацил), 7.75-8.09 с (2H, NH<sub>2</sub>), 9.82 с

(1 H, NH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  1189 (C-O-C), 1163-1136 (N-C), 1250 (C=S), 1494 (N-N), 1608 (C=N), 1740 (C=O от Ac), 3000 (OH), 3149-3136 и 3400 (NH и NH<sub>2</sub>). Найдено (%): C 44.22; H 6.96; N 19.34; S 14.75. C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (217,09). Вычислено (%): C 44.27; H 7.02; N 19.39; S 14.79.

### **Синтез 3-орто-гидроксифенил-3-метилбутан-2-тиосемикарбазона (7в)**

Получено аналогично (7а), из 1.36 г (10 ммоль) орто-гидроксиацетофенона и 0.91 г (10 ммоль) ТСК, выход 1.50 г (72%) соединения (7в) с т. пл. 175-176 °С, желтые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д., J, Гц: 1.90 (с. 3H, CH<sub>3</sub> (C1)), 12.60 (с. 1H, OH от (Ar)), 7.00-7.51 (Ar), 7.72-8.04 с (2H, NH<sub>2</sub>), 9.80 с (1 H, NH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1160-1132 (N-C), 1252 (C=S), 1504 (N-N), 1610 (C=N), 1746 (C=O от Ac), 3010 (OH), 3160-3140 и 3410 (NH и NH<sub>2</sub>). Найдено (%): C 51.66; H 5.30; N 20.08; S 15.32. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (209,06). Вычислено (%): C, 51.72; H, 5.37; N, 20.12; S, 15.37.

### **Синтез 1-(1-гидроксициклогексил)этантисемикарбазона (7г)**

Получено аналогично (7а) из 1.42 г (10 ммоль) 2-(1-гидроксициклогексил)этанона-2 и 0.91 г (10 ммоль) ТСК 1.63 г (76%) соединения (7г) с т. пл. 164 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д., J, Гц: 1.62 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.92-2.25 м (10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> от Cy), 6.32 ш. с (1H, OH), 7.30 с (2H, NH<sub>2</sub>), 8.60 с (1H, NH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1165 (N-C), 3365 (OH), 1515 (N-N), 1640 (C=N), 3240-3060 (NH<sub>2</sub>). Найдено (%): C 50.16, H 7.85, N 19.48, S 14.81. C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS (215.08). Вычислено (%): C 50.25, H 7.90, N 19.53, S 14.88.

### **Синтез (3-гидрокси-3-метилбутан-2-илиден)гидразинкарботиогидразида (7д)**

К раствору 1.06 г (10 ммоль) ТКГ этанол-вода (1:1) (60 мл) прибавили 1.02 г (10 ммоль) 3-метил-3-гидроксибутан-2-она в этаноле (10 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Выпавший осадок отфильтровывали и прекристаллизовывали из этанола, получали 1.56 г (82%) соединения (7д) с т. пл. 191 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д., J, Гц: 1.44 (с, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> от C3), 1.57 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.51 с (1H, OH), 4.13 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 9.03 (с, 1H, NH), 9.12 (с, 1H, NH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  1160 (N-C), 3289-3175 (NH, NH), 1608 (C=N), 3351 (NH<sub>2</sub>),

3371 (OH), 1383 (C=S). Найдено (%): С 37,88; Н, 7,42; N, 29,45; S, 16,85.  $C_6H_{14}N_4OS$  (190,27). Вычислено (%): С 37,93; Н, 7,45; N, 29,48; S, 16,89.

### **Синтез 3-(2-(гидразинкарботиоил)гидразинилиден)-2-метилбутан-2-илацетата (7е)**

Получено аналогично (7д), из 1.44 г (10 ммоль) 3-О-ацилокси-3-метилбутан-2-она и 1.06 г (10 ммоль) ТКГ, выход 1.65 г (76%) соединения (7е) с т. пл. 175-176 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д., J, Гц: 1.22 (с. 6H,  $(CH_3)_2$  от C(3)), 1.90 (с. 3H,  $CH_3$ ), 2.12 (с. 3H,  $CH_3$  от О-ацил), 7.75-8.09 с (2H,  $NH_2$ ), 9.82 с (1 H,  $NH$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$  1191 (C-O-C), 1167-1139 (N-C), 1278 (C=S), 1484 (N-N), 1605 (C=N), 1737 (C=O от Ac), 3125 (OH), 3278-3136 и 3400 (2NH и  $NH_2$ ). Найдено, %: С 41,36; Н, 6,94; N, 24,12; S, 13,80  $C_8H_{16}N_4O_2S$  (232,30). Вычислено, %: С 41,42; Н, 7,01; N, 24,15; S, 13,83

### **Синтез 1-((2-гидроксифенил)этилиден)гидразинкарботиогидразида (7ё)**

Получено аналогично (7д), из 1.36 г (10 ммоль) орто-гидроксиацетофенона и 1.06 г (10 ммоль) ТКГ, выход 1.50 г (72%) соединения (7ё) с т. пл. 175-176 °С, желтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. J, Гц: 1.90 (с. 3H,  $CH_3$  (C1)), 12.60 (с. 1H, OH от (Ar)), 7.00-7.51 (Ar), 7.72-8.04 с (2H,  $NH_2$ ), 9.80 с (1 H,  $NH$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$  1157-1129 (N-C), 1273 (C=S), 1501 (N-N), 1610 (C=N), 3010 (OH), 3157-3139 и 3413 (2NH и  $NH_2$ ). Найдено, %: С 48,20; Н, 5,39; N, 24,98; S, 14,29  $C_9H_{12}N_4OS$  (224,28). Вычислено, %: С 48,23; Н, 5,43; N, 25,04; S, 14,35

### **3-Метил-3-карбамоилбутан-2-тиосемикарбазон (7и)**

Раствор 1.91 г (10 ммоль) тиосемикарбазида (ТСК) и 1.45 г (10 ммоль) 3-метил-3-карбамоилбутан-2-она (1р) в 60 мл (1:1) этанол-вода перемешивали в течение 20 минут. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход продукта 1.76 г (81%), т. пл. = 148 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.24 с (6H,  $(CH_3)_2$ ), 1.90 с (3H,  $CH_3$ ), 6.0 с (2H,  $NH_2$ ), 7.74-8.08 с (2H,  $NH_2$ ), 9.80 с (1 H,  $NH$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$  1160 (N-C), 1140-1020 (C-O-C), 1520 (N-N), 1645 (C=N), 1780 (C=O), 3230-3440 ( $NH_2$ ). Найдено, %: С 38,48; Н 6,36; N 25,62; S 14,61.  $C_7H_{14}N_4O_2S$ . Вычислено, %: С 38,53; Н 6,42; N 25,68; S 14,67.

### Синтез 3-метил-3-нитрооксибутан-2-тиосемикарбазона (7ж)

Получено аналогично (7а) из 1.42 г (10 ммоль) 3-метил-3-нитрооксибутан-2-он и 0.91 г (10 ммоль) ТСК. Выход 1.78 г (81%) соединения (7ж) с т. пл. 187 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.98 (с, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 1.90 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.38 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 8.72 (с, 1H, NH). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1170 (N-C(S)-N); 1275 (O-NO<sub>2</sub>); 1520 (N-N); 1650 (C=N); 3240-3060 ( $\text{NH}_2$ ). Найдено (%): C, 32.68; H, 5.38; N, 25.37; S, 14.48.  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено (%): C, 32.72; H, 5.45; N, 25.45; S, 14.54.

### Синтез N(4)-ацетил-N (1)-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-илиден) тиогидразоно карбаминовою кислоту (7з)

В 2-х кратном избытке ангидрида уксусной кислоты растворяли 1.64 г (10 ммоль) 3-гидрокси-3-метилбутан-2-тиосемикарбазона (7а) при нагревании и перемешивали в течение 20 минут. Выпавший осадок отфильтровывали и прекристаллизовывали из этанола, получали 1.91 г (88%) соединения (7з) с т. пл.= 173 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д., J, Гц: 1.40 с (6H,  $(\text{CH}_3)_2$  от C3), 2.25 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.90 с (3H,  $\text{CH}_3$  от Ац), 5.07 с (1H, OH), 5.27 с (1H, NH), 10.59 с (1 H, NH). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1162 (N-C), 1518 (N-N), 1642 (C=N), 1208 (C=S), 3366 (OH). Найдено (%): C 44.18, H 6.86, N 19.28, S 14.68.  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (217.08). Вычислено (%): C 44.24, H 6.91, N 19.35, S 14.75.

## 4.6 Синтез 2-R-гидразонотиазолидинов (8а-ж)

### Синтез 2-((3-гидрокси-3-метилбутан-2-илиден)гидразинилиден)-тиазолидин-4-она (8а)

К раствору 1.75 г (10 ммоль) 3-метил-3-гидроксибутантиосемикарбазона-2-она (7а) в этаноле (40 мл) добавили 0.95 г (10 ммоль) монохлоруксусной кислоты (МХУК) в присутствии 0.82 г (10 ммоль) ацетата натрия (в качестве катализатора) и перемешивали реакционную смесь в течение 72 ч. при 70-80 °С. Выпавший осадок отфильтровывали и прекристаллизовывали в присутствии активированного угля из этанола, получали 1.76 г (82%) соединения (8а) с т. пл. 164 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.18 (с. 6H,  $(\text{CH}_3)_2$

от С (3)), 2.29 (с. 3Н,  $\text{CH}_3$  от С (1)), 3.82 д.д.(1Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J=4,5,16\text{Гц}$ ), 3.92 д.д.(1Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J=4,5,16\text{Гц}$ ) от (С5)-цикла), 11.44 (с. 1Н, от N-3), 5.28 (с. 1Н, от С (3)-ОН).

ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 642 (С- S), 1246-1195 (тиаз. цикл), 1381-1323 (С-С), 1581 (N-N), 1620 (С=N), 1710 (С=О цикл.), 2931 (ОН), 3220-3000 (NH). Найдено (%): С 44.64; Н 6.09; N 19.52; S 14.89.  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (215,07). Вычислено (%): С 44.70; Н 6.15; N 19.59; S 14.95.

**Синтез 2-метил-3-((4-оксотиазолидин-2-илиден)гидразинилиден)бутан-2-ил ацетата (8б)**

Получено аналогично (7а), из 2.17 г (10 ммоль) 3-ацилокси-3-метилбутан-2-тиосемикарбазон (7б) и 0.95 г (10 ммоль) (МХУК) и 0.82 г (10 ммоль) ацетата натрия, выход 1.95 г (76%) соединения (8б) с т. пл. 164-165 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.57 (с. 6Н,  $(\text{CH}_3)_2$  от С (3)), 2.15 (с. 3Н,  $\text{CH}_3$  от С (1)), 2.10 (с. 3Н,  $\text{CH}_3$  от О-ацил), 3.84 д.д. (1Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J=4,5,16\text{Гц}$ ), 3.98 д.д. (1Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J=4,5,16\text{Гц}$ ) от (С5)-цикла), 11.42 (с. 1Н, от N-3). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 644 (С- S), 1248-1196 (тиаз. цикл), 1382-1324 (С-С), 1584 (N-N), 1632 (С=N), 1720 (С=О цикл.), 1740 (С=О от Ас), 3240-3010 (NH). Найдено (%): С 44.68; Н 5.88; N 16.33; S 12.46.  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  (257,08). Вычислено (%): С 44.75; Н 5.93; N 16.39; S 12.52.

**Синтез 2-((1-(2-гидроксифенил)этилиден)гидразинилиден)тиазолидин-4-она (8в)**

Получено аналогично (7а), из 2.09 г (10 ммоль) 2-орто-гидроксифенилэтан-2-тиосемикарбазона (7в) и 0.95 г (10 ммоль) (МХУК) и 0.82 г (10 ммоль) ацетата натрия, выход 1.91 г (77%) соединения (8в) с т. пл. 226-227 °С, коричневый кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.39 (с. 3Н,  $\text{CH}_3$  от С (1)), 3.86 д.д. (1Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J=4,5,16\text{Гц}$ ), 3.96 д.д. (1Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J=4,5,16\text{Гц}$ ) от (С5)-цикла), 11.50 (с. 1Н, от N-3), 12.64 (с. 1Н, ОН от (Ar)), 7.01-7.53 (Ar). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 752 (С- S), 1261-1240 (тиаз. цикл), 1448-1354 (С-С), 1583 (N-N), 1612 (С=N), 1697 (С=О цикл.), 2931 (ОН), 3200-2800 (NH). Найдено (%): С 53.00; Н, 4.45; N, 16.86; S, 12.86.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (249,06). Вычислено (%): С 53.07; Н 4.49; N 16.93; S 12.91.

**Синтез 2-((1-(1-гидроксициклогексил)этилиден)гидразинилиден)-1,3-тиазолидин-4-она (8г)**

Получено аналогично (7а), из 2.15 г (10 ммоль) 2-(1-гидроксициклогексил)-2-тиосемикарбазон (7г) и 0.95 г (10 ммоль) (МХУК) и 0.82 г (10 ммоль) ацетата натрия, выход 2.24 г (88%) соединения (8г) с т. пл. 166-167°C, белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 2.02 (с. 3Н, СН<sub>3</sub> от С (1)), 3.82 д.д. (1Н, СН<sub>2</sub>, J=4,5,16Гц), 3.94 д.д. (1Н, СН<sub>2</sub>, J=4,5,16Гц) от (С5)-цикла), 11.40 (с. 1Н, от N-3), 4.10 (с. 1Н, ОН от (С<sub>у</sub>)), 1.94-1.47 (С<sub>у</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 706 (С- S), 1278-1200 (тиаз. цикл), 1350-1300 (С-С), 1646-1600 (N-N), 1686 (С=N), 1724-1712 (С=О цикл.), 2840 (ОН С<sub>у</sub>), 2931-3136 (NH). Найдено (%): С 51.74; Н 6,71; N 16.46; S 12.56. С<sub>11</sub>Н<sub>17</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>2</sub>С (255,10). Вычислено (%): С 51.81; Н 6.79; N 16.51; S 12.62.

**Синтез 2-((3-гидрокси-3-метилбутан-2-илиден)гидразинилиден)-5-метил-1,3-тиазолидин-4-она (8д)**

Получено аналогично (7а), из 1.75 г (10 ммоль) 3-гидрокси-3-метилбутан-2-тиосемикарбазон (7а) и 1.81 г (10 ммоль) этил-2-хлорпропионатом (ЭБП) и 0.82 г (10 ммоль) ацетата натрия, выход 2.1 г (92%) соединения (8д) с т. пл. 124-125 °С, манданирово-жёлтые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.33 (с. 3Н, СН<sub>3</sub> от С (3)), 1.38 (с. 3Н, СН<sub>3</sub> от С (3)), 1.53 (д. 3Н, СН<sub>3</sub>) от С (5) цикла), 2.09 (с. 3Н, СН<sub>3</sub>) от С (1)), 4.17 (м. 1Н, от (С5)-цикла), 10.79 (с. 1Н, от N-3), 3.88 (с. 1Н, от С (3)-ОН). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 823 (С- S), 1159 (тиаз. цикл), 1359-1334 (С-С), 1523 (N-N), 1649-1589 (С=N), 1722 (С=О цикл.), 2804 (ОН), 3500-2978 (NH). Найдено (%): С 47.14; Н 6,59; N 18.33; S 13.98. С<sub>9</sub>Н<sub>15</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>2</sub>С (229,09). Вычислено (%): С 47.19; Н 6.65; N 18.38; S 14.03.

**Синтез 2-метил-3-((5-метил-4-оксотиазолидин-2-илиден)гидразинилиден) - бутан-2-илацетата (8е)**

Получено аналогично (7а), из 2.17 г (10 ммоль) 3-О-ацил-3-метилбутан-2-тиосемикарбазон (7б) и 1.81 г (10 ммоль) этил-2-хлорпропионатом (ЭБП) и 0.82 г (10 ммоль) ацетата натрия, выход 2.1 г (92%) соединения (8е) с т. пл. 124-25 °С, оранжевые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 1.54 (с. 3Н, СН<sub>3</sub> от С (3)), 1.59 (с. 3Н, СН<sub>3</sub> от С (3)), 1.53 (д. 3Н, СН<sub>3</sub>) от С (5) цикла), 2.15 (с. 3Н, СН<sub>3</sub>) от

C (1)), 2.10 (с. 3H,  $\text{CH}_3$  от O-ацил), 4.12 (с. 1H от (C5)-цикла), 10.76 (с. 1H, от N-3). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  820 (C-S), 1159 (тиаз. цикл), 1358-1332 (C-C), 1521 (N-N), 1650-1590 (C=N), 1724 (C=O цикл.), 1746 (C=O от Ac), 3400-2900 (NH). Найдено (%): C 48.69; H 6.32; N 15.49; S 11.82.  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  (271,10). Вычислено (%): C 48.75; H 6.37; N 15.54; S 11.87.

**Синтез 2-((1-(2-гидроксифенил)этилиден)гидразинилиден)-5-метил-тиазолидин-4-она (8ё)**

Получено аналогично (7а), из 2.09 г (10 ммоль) 2-орто-гидроксифенилэтан-2-тиосемикарбазона (7в) и 1.36 г (10 ммоль) этил-2-хлорпропионатом (ЭХП) и 0.82 г (10 ммоль) ацетата натрия, выход 2.36 г (90%) соединения (8ё) с т. пл. 172-173 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.53 (с. 3H,  $\text{CH}_3$  от цикла), 4.15 (с. 1H от (C5)-цикла), 2.43 (с. 3H, ( $\text{CH}_3$ ) от C (1)), 10.69 (с. 1H, от N-3), 12.64 (с. 1H, OH от (Ar)), 7.01-7.53 (Ar). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  750 (C-S), 1260-1236 (тиаз. цикл), 1446-1352 (C-C), 1580 (N-N), 1608 (C=N), 1696 (C=O цикл.), 2926 (OH), 3196-2800 (NH). Найдено (%): C 54.74; H 4.98; N 15.96; S 12.18.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (263,07). Вычислено (%): C 54.81; H 5.07; N 16.5; S 12.23.

**Синтез 2-((1-(1-гидроксициклогексил)этилиден)гидразинилиден)-5-метил-тиазолидин-4-она (8ж)**

Получено аналогично (7а), из 2.15 г (10 ммоль) 2-(1-гидроксициклогексил)этан тиосемикарбазон (7г) и 1.36 г (10 ммоль) этил-2-хлорпропионатом (ЭХП) и 0.82 г (10 ммоль) ацетата натрия, выход 2.1 г (92%) соединения (8ж) с т. пл. 165-166 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.53 (с. 3H, ( $\text{CH}_3$ ) от C (1)), 4.17 с. 1H от (C5)-цикла), 2.02 с. 3H, ( $\text{CH}_3$ ) от (C5)-цикла), 10.79 (с. 1H, от N-3), 4.13 (с. 1H, OH от (Cy)), 1.94-1.57 (Cy). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  705 (C-S), 120-1200 (тиаз. цикл), 1350-1300 (C-C), 1649-1602 (N-N), 1691 (C=N), 1726-1716 (C=O цикл.), 2850 (OH Цг), 2922-3136 (NH). Найдено (%): C 53.51; H 7.11; N 15.60; S 11.90.  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (269,12). Вычислено (%): C 53.61; H 7.20; N 15.67; S 11.96.

## 4.7 Синтез 2-амино и гидразонтиадиазиновых гетероциклов (9-17)

### 4.7.1 Синтез 2-амино-5,6,6-триметил-6*H*-1,3,4-тиадиазина (9а)

Растворяли 1.75 г (10 ммоль) 3-гидрокси-3-метилбутан-2-тиосемикарбазона (7а) в  $\text{H}_2\text{SO}_{4(\text{к})}$  (10 мл) при 60-70 °С и оставили при комнатной температуре на 24 ч. Реакционную смесь прикапывали в 100 мл ледяной воды при перемешивании, нейтрализовали 25%-ной аммиачной водой до слабощелочной среды. Выпавший осадок очишали кипящего этанола (70 мл на 1 г вещества) с активированным углём и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток пропускали через хроматографическую колонку с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и получали 1.16 г (74%) с т. пл. 196 °С (этанол), белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.39 (с. 6H,  $(\text{CH}_3)_2$  от C(6)), 2.16 (с. 3H,  $\text{CH}_3$  от C(5)), 4.80 (с. 2 H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-D}_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 163.6 (C-5), 157.3 (C-2), 36.3 (C-6), 24.6 (2 x  $\text{CH}_3$ -6), 16.3 (C-5  $\underline{\text{CH}_3}$ ). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1325, 1170 (C-C), 1425 (C-N), 1520 (N-N), 1650 (C=N), 750 (C-S), 3240-3060 ( $\text{NH}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ . Найдено (%): С 45.81, Н 6.93, N 26.68, S 20.31.  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$  (157.06). Вычислено (%): С 45.88, Н 7.00, N 26.74 S 20.37.

### Синтез 2-амино-5-метил-1-тиа-3,4-дiazаспиро[5.5]ундека-2,4-диена (9б)

Аналогично из 2.05 г (10 ммоль) 1-(1-гидроксициклогексил) этан-1-он тиосемикарбазона (7г), получали 1.53 г (78%) тиадiazаспиродиена **9б** с т. пл. 169 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.62 (т. 3H,  $\text{CH}_3$  от C(5)), 0.95-2.30 (м. 10 H,  $\text{C}(\text{CH}_2)_5$  от C(6)), 4.75 (с. 2 H,  $\text{NH}_2$ ). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1065, 1290 (C-C), 1440 (C-N), 1500 (N-N), 1600 (C=N), 740 (C-S), 3185 ( $\text{NH}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ . Найдено (%): С, 54.79; Н, 7.66; N, 21.30; S, 16.25  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$  (197.09). Вычислено (%): С 54.82, Н 7.69, N 21.34, S 16.29.

### 4.7.2 Синтез 2-Амино-5-*R*-6*H*-1,3,4-тиадиазинов (10а-и)

#### 2-(2-Амино-6*H*-1,3,4-тиадиазин-5-ил)пропан-2-ол (10а)

К раствору 1.80 г (10 ммоль) 3-метил-3-гидрокси-1-бромбутан-2-она в этаноле (30 мл) прибавили 0.91 г (10 ммоль) ТСК в растворе спирт-вода 1:1 (150 мл), 1 мл конц.  $\text{HBr}$  и нагревали в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Выпавший осадок очишали кипящего этанола (70 мл на 1 г вещества) с активированным углём и фильтровали. Растворитель

удаляли при пониженном давлении, остаток пропускали через хроматографическую колонку с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и получали 1.22 г (71%) с т. пл. 125 °С тиадиазина **10а** (вода-спирт 1:1), белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.98 (с. 6H,  $(\text{CH}_3)_2$  от C(5)), 4.42 (с. 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.82 (с. 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 6.30 (с. 1H,  $\text{OH}$  от C(5)). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1059, 1284 (C-C), 1438 (C-N), 1508 (N-N), 1607 (C=N), 739 (C-S), 3200 ( $\text{NH}_2$ ), 3360 ( $\text{OH}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . Найдено (%): C 41.55, H 6.27, N 24.20, S 18.41.  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$  (173.05). Вычислено (%): C 41.64, H 6.35, N 24.27, S 18.49.

### **2-(2-Амино-6H-1,3,4-тиадиазин-5-ил) пропан-2-ил нитрат (10б).**

Аналогично из 2.26 г (10 ммоль) 1-бromo-3-метил-3-О-нитробутан-2-она (**1о**) и 0.91 г (10 ммоль) ТСК, получали 1.7 г (78%) тиадиазина **10б** с т. пл. 199 °С, светло-жёлтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.06 (с. 6H,  $(\text{CH}_3)_2$  от C(5)), 4.46 (с. 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.92 (с. 2 H,  $\text{NH}_2$ ). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1065, 1290 (C-C), 1443 (C-N), 1513 (N-N), 1611 (C=N), 741 (C-S), 3200 ( $\text{NH}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ . Найдено (%): C 32.96, H 4.51, N 25.61, S 14.62.  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (217.99). Вычислено (%): C 33.05, H 4.58, N 25.68, S 14.68.

### **1-(5-Амино-6H-1,3,4-тиадиазин-2-ил)циклогексан-1-ол (10в)**

Аналогично из 2.21 г (10 ммоль) 1-(1-гидроксициклогексил)бромэтанона-2 (**1м**) и 0.91 г (10 ммоль) ТСК, получали 1.40 г (66%) тиадиазина **10в** с т. пл. 66 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.94-2.26 (м. 10 H,  $\text{C}(\text{CH}_2)_5$  от C(5)), 4.40 (с. 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.80 (с. 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.34 (с. 1H,  $\text{OH}$ ). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1063, 1288 (C-C), 1441 (C-N), 1510 (N-N), 1610 (C=N), 740 (C-S), 3200 ( $\text{NH}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ . Найдено (%): C 50.63, H 6.96, N 19.65, S 14.95.  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$  (213.08). Вычислено (%): C 50.72, H 7.04, N 19.72, S 15.02.

### **2-(2-Тиол-6H-1,3,4-тиадиазин-2-ил)-2-пропан-2-ол (10г)**

Аналогично из 1.81 г (10 ммоль) 1-бром-3-гидрокси-3-метилбутан-2-он (**1л**) и 1.14 г (10 ммоль) ДТКК, получали 1.27 г (67%) тиадиазина **10г** с т. пл. 132 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.31 (с. 6H,  $(\text{CH}_3)_2$  от C(5)), 4.32 (с. 2H,  $\text{CH}_2$ ), 13.02 (с. 1H, SH), 3.42 (с. 1H,  $\text{OH}$  от C(5)). ИК спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1063, 1286 (C-C), 1441 (C-N), 1513 (N-N), 1610 (C=N), 740 (C-S), 3200 ( $\text{NH}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

Найдено (%): С 37.85, Н 5.28, N 14.70, S 33.67.  $C_9H_{10}N_2OS_2$  (190.02). Вычислено (%): С 37.87, Н 5.30, N 14.72, S 33.70.

### **2-(5-Гидразинил-6H-1,3,4-тиадиазин-2-ил)фенол (10д)**

Аналогично из 2.15 г (10 ммоль) 2-бром-1-(2-гидроксифенил)этан-1-он (**1н**) и 1.06 г (10 ммоль) ТКГ, получали 1.53 г (69%) тиadiaзина **10д** с т. пл. 221 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 12.64 (с. 1H, OH от (Ar)), 7.01-7.53 (Ar); 4.21 (с. 2H,  $CH_2$ ), 7.58 (с. 1H, NH); 7.37 (с. 2H,  $NH_2$ ). ИК спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 1062, 1287 (C-C), 1440 (C-N), 1511 (N-N), 1612 (C=N), 741 (C-S), 3200 ( $NH_2$ )  $cm^{-1}$ . Найдено (%): С 48.60, Н 4.51, N 25.19, S 14.40.  $C_9H_{10}N_4OS$  (222,06). Вычислено (%): С 48.63, Н 4.54, N 25.21, S 14.42.

### **2-Гидразинил-5-(1-метил-1-гидроксиэтил)-6H-1,3,4-тиадиазин (10е)**

К раствору (0.01 моль) 1.81 г 1-бром-3-гидрокси-3-метилбутан-2-она (**1л**) в 30 мл водного раствора  $CF_3CO_2H$  при перемешивании прибавили 1.06 г (0.01 моль) ТКГ в 20 мл горячей воды и кипятили в течении 8 часов. Реакционный смесь нейтрализовали раствором соды. Выпавший осадок кипятили в воде (70 мл на 1 г вещества) с активированным углём, отфильтровали и осадили из воды, выход 1.55 г (82%), т. пл. 112 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.39 (с, 6 H, 2 Me); 4.40 (с, 2 H,  $CH_2$ ); 7.06 (с, 1 H, NH); 7.36 (с, 2 H,  $NH_2$ ); 6.28 (с, 1H, OH). ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1056, 1280 (C-C); 1434 (C-N); 1504-1512 (N-N); 1628-1701 (C=N); 736 (C-S); 3340-3200 ( $NH-NH_2$ ), 3358 (OH), 1262. Найдено (%): С 37.81; Н 5.18; N 14.66; S 33.61.  $C_6H_{10}N_2OS_2$ . Вычислено (%): С 37.89; Н 5.26; N 14.73; S 33.68.

### **2-(5-Гидразинил-6H-1,3,4-тиадиазин-2-ил)-пропан-2-ил атсетат (10и)**

Аналогично из 2.21 г (10 ммоль) 1-(1-гидроксициклогексил) бромэтанона-2 (**1к**) и 0.91 г (10 ммоль) ТСК, получали 1.40 г (66%) тиadiaзина **10в** с т. пл. 66 °С, белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.93-2.25 (м. 10 H,  $C(CH_2)_5$  от C(5)), 4.40 (с. 2H,  $CH_2$ ), 4.80 (с. 2H,  $NH_2$ ), 6.34 (с. 1H, OH). ИК- спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$  = 1063, 1288 (C-C), 1441 (C-N), 1510 (N-N), 1610 (C=N), 740 (C-S), 3200 ( $NH_2$ )  $cm^{-1}$ . Найдено (%): С 50.70, Н 6.11, N 19.62, S 14.91.  $C_8H_{14}N_4O_2S$  (230,08). Вычислено (%): С 41.73, Н 6.13, N 19.65, S 14.95.

#### 4.7.3 Синтез 5,6,6-триметил-3,6-дигидро-6*H*-1,3,4-тиадиазин-2-тиола (11)

К раствору 1.02 г (0.01 мол) 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она (**1г**) в 100 мл воде прибавили 1.40 г (0.01 мол) гидразиновый соль дитиокарбаминовой кислоты в растворе 20 мл водного диоксана в присутствии каталитического количества серной кислоты и кипятили в течение 8 часов. После удаления  $\frac{4}{3}$  части растворителя охлажденную реакционную смесь нейтрализовали раствором соды. Выпавший светло-жёлтый осадок отфильтровали и перекристаллизовывали из водно-диоксанового раствора. Выход 1.07 г (62%), т. пл. 115 °С, (из водного диоксана). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.35 (с. 6 H, 2 Me); 2.10 (с. 3 H, Me); 13.05 (с. 1H, SH). ИК- спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1325, 1170 (C-C); 1565 (C-N); 1520 (N-N); 1650 (C=N); 750 (C-S); 1265 (C=S). Найдено (%): C 41.31; H 5.69; N 16.02; S 36.71.  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}_2$ . Вычислено (%): C 41.38; H 5.75; N 16.09; S 36.78.

#### 4.7.4 Синтез 2-гидразинил-5,6,6-триметил-6*H*-1,3,4-тиадиазина (12)

К раствору 1.02 г (0.01 мол) 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она (**1г**) в 100 мл водного раствора  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  прибавили 1.06 г (0.01 мол) ТКГ в 20 мл воды и кипятили в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали, нейтрализовали холодным раствором соды. Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовывали из воды. Выход 1.27 г (74%), т. пл. 124 °С, (из воды). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.33 (с. 6 H, 2 Me); 2.05 (с. 3 H, Me); 7.05 (с. 1H, NH); 7.35 (с. 2H,  $\text{NH}_2$ ). ИК- спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1323, 1167 (C-C); 1564 (C-N); 1517 (N-N); 1650 (C=N); 750 (C-S). Найдено (%): C 41.78; H 6.90; N 32.49; S 18.54.  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$ . Вычислено (%): C 41.86; H 6.97; N 32.56; S 18.60.

#### 4.7.5 Синтез 2-амидо- и сульфамидо-1,3,4-тиадиазинов (13-14)

##### N-(5, 6, 6-Триметил-6*H*-1,3,4-тиадиазин-2-ил) ацетамид (13)

Растворяли 1.75 г (10 ммоль) 3-гидрокси-3-метилбутан-2- тиосемикарбазона (**7a**) в 30 мл ледяной уксусной кислоты, затем прибавили 1.12 г (11 ммоль) ангидрид уксусной кислоты и нагревали при 80-90 °С в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этаноле и пропускали через хроматографическую колонку с  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , получали 1.55 г (78%)

амидотиадиазина **13** с т. пл. 196 °С, (этанол), белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.48 (с. 6H,  $(\text{CH}_3)_2$  от C(6)), 2.10 (с. 3H,  $\text{CH}_3$  от C(5)), 3.75 (с. 3H,  $\text{CH}_3$  от Ac) 9.45 (с. 1H, NH). ИК- спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1325, 1170 (C-C), 1425 (C-N), 1520 (N-N), 1650 (C=N), 1705 (C=O), 750 (C-S), 3240-3060 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ . Найдено (%): C 48.19, H 6.45, N 25.02, S 16.01.  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$  (199.07). Вычислено (%): C 48.26, H 6.53, N 21.09, S 16.07.

#### 4-Метил-N-(5,6,6-триметил-6H-1,3,4-тиадиазин-2-ил)толуолсульфонамид (**14**)

Аналогично к соединениям **9a-g** из 1.57 г (10 ммоль) 2-амино-5,6,6-триметил-6H-1,3,4-тиадиазин (**9a**) и 1.90 г (10 ммоль) *p*-толуолсульфохлорида, получали 2.73 г (88%) сульфамидотиадиазина (**14**) с т. пл. 102 °С, (гексан-этанол 1:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.46 (с. 6H,  $(\text{CH}_3)_2$  от C(6)), 2.11 (с. 3H,  $\text{CH}_3$  от C(5)), 2.41 (с. 3H,  $\text{CH}_3$  от Tz), 7.28 (д. 1H,  $=\text{CH}_A$  от Tz,  $^3J = 1.0$  Гц), 7.87 (д. 1H,  $=\text{CH}_B$  от Tz,  $^3J = 1.0$  Гц), 10.9 (с. 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $D_6$   $\delta$  м. д.): 162.7 (C-5), 155.9 (C-2), 143.1 (C 1- C 4 от Tz), 130.0 (C 3- C 5 от Tz), 128.6 (C 2- C 6 от Tz), 41.9 (C-6), 25.0 (2 x  $\text{CH}_3$  - 6), 21.5 ( $\text{CH}_3$  от Tz), 18.7(C-5  $\text{CH}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1360-1185 ( $\text{SO}_2$ ), 830, 1620 ( $=\text{CH}_2$ ), 1640 (C=N), 700, 1500 (C=C от Ph)  $\text{cm}^{-1}$ . Найдено (%): C 50.12, H 5.39, N 13.43, S 20.51.  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}_2$  (311.11). Вычислено (%): C 50.18, H 5.46, N 13.50, S 20.57.

#### 4.8 Синтез 5-метилен-4,4-диметил-[1.3]-диоксалан-3-она (**15**)

В 100 мл 20%-ному раствору  $\text{H}_2\text{SO}_4$  добавляли 31.75 г (250 ммоль) 3-метил-3-карбамоилбутина-1 (**1в**) и 2.5 г (HgO). Содержимое перемешивали в течение 40 мин. При этом наблюдался повышение температуры реакционной массы, которая охлаждалась льдом с поваренной солью. По завершении реакции из реакционной массы путем экстрагирования хлороформом выделен целевой продукт и отгоняли хлороформ. Выход продукта 20.48 г (64%), т. пл. = 34 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д., КССВ J, Гц: 1.60 с (6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ), 4.3д-4.8 д (2 H,  $=\text{CH}_2$ , J= 4 Гц). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2960, 846 ( $=\text{CH}_2$ ), 1700-1680, 1840-1760, (C=O), 3000, 1400 - 1260 ( $\text{CH}_3$ ), 1180, 1100-1020 (C-O-C). Найдено, %: C 56.18; H 6.19;  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 56.25; H 6.25.

#### 4.9 Синтез 2-(2-амино-6H-1,3,4-тиадиазин-5-ил)пропан-2-илкарбамата (16)

Раствор 2.24 г (10 ммоль) 1-бром-3-метил-3-карбамоилбутанона-2 (**1p**) и 0.91 г (10 ммоль) ТСК в 150 мл спирт-вода (1:1) нагревали течение 2 часов в присутствии 1 мл конц. НВг. Реакционную смесь охлаждали, нейтрализовали раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$ , выпавший осадок очищали кипящим этанолом (70 мл на 1 г вещества) с активированным углём и фильтровали. Растворитель упаривали, выход продукта 1.62 г (75%), т. пл. =122 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.42 с (6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ), 3.71 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ), 7.16 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). 9.14 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1436 (C-N), 1502 (N-N), 1605 (C=N), 1778 (C=O), 737 (C-S), 3200-3440 ( $\text{NH}_2$ ). Найдено, %: С 38.82; Н 5.47; N 25.86; S 14.76;  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 38.88; Н 5.55; N 25.92; S 14.81.

#### 4.10 Синтез 2-(2-гидразино-6H-1,3,4-тиадиазин-5-ил)пропан-2-илкарбамата (17)

Аналогично по методике (**17**) из 2.24 г (10 ммоль) 1-бром-3-метил-3-карбамоилбутанона-2 (**1p**) и 1.06 г (10 ммоль) ТКГ. Выход продукта 1.66 г (72%) с т. пл. 108 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 1.42 с (6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ), 3.71 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ), 7.16 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). 8.8 с. и 3.21с. (1H, NH и 2H,  $\text{NH}_2$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1436 (C-N), 1502 (N-N), 1605 (C=N), 1778 (C=O), 737 (C-S), 3200-3450 ( $\text{NH}_2$  и  $\text{NH-NH}_2$ ). Найдено, %: С 36.29; Н 5.56; N 30.24; S 13.78.  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 36.36; Н 5.62; N 30.30; S 13.85.

## ВЫВОДЫ

1. Путем реализации реакций присоединения, циклоконденсации, внутримолекулярной гетероциклизации и реакций электрофильного и нуклеофильного замещения у ацетиленовых спиртов и их производных выявлены характер и направленность этих реакций при взаимодействии с электрофилами и S,N- бинуклеофилами, заключающейся в построении тиазолидиновых и тиadiaзиновых гетероциклов с фармакофорными функциональными группами в условиях конкурирующих реакционных центров, в целом развита синтетическая концепция органической химии.

2. Установлено, что в присутствии трифторуксусной кислоты ацетиленовый спирт: 3-метил-3-гидроксипропан-1 путем электрофильного замещения взаимодействует с тиосемикарбозидом, с образованием 2-гидразоно-5,5-диметил-4-метилен-1,3-тиазолидина, а в случае его хлорпроизводного: 3-метил-3-хлорпропан-1 реакция протекает в присутствии триэтиламина в пользу C(3)-ОН и C(3)-Cl реакционных центров, с последующим внутримолекулярным присоединением к тройной связи по правилу Марковникова.

3. Установлено, что в трёхкомпонентной системе  $\text{NH}_4\text{Cl}-\text{NH}_4\text{OH}-\text{NaCN}$  из продуктов гидратации ацетиленового спирта получены соответствующие аминонитрилы и их эфиры, на основе которых путём взаимодействия с электрофильным реагентом –сероуглеродом впервые синтезированы иминооксетанаминовые и иминотиазолидинтионовые гетероциклы, а также их ранее не описанные конденсированные аналоги – аминооксетантиазолидинтионовые гетероциклы.

4. Установлено, что реакция тиосемикарбазонов производных ацетиленовых спиртов с электрофильными реагентами: монохлоруксусной кислотой и этилхлорпропионатом в присутствии ацетата натрия приводит к образованию пятичленных 2-гидразонозамещенных тиазолидин-4-онов.

5. Установлено, что реакция между продуктами гидратации ацетиленовых спиртов и S, N-бинуклеофилами в нейтральной среде образует соответствующие тиосемикарбазоны, а в присутствии каталитических количеств трифторуксусной

кислоты, за счёт внутримолекулярного нуклеофильного замещения в пользу гидроксилсодержащего С(3) углеродного центра образуются шестичленные тиadiaзиновые гетероциклы.

6. Путём бромирования ацетильного фрагмента продукта гидратации ацетиленового спирта и их эфиров получены функционализированные производные последнего с С(1), С(2) и С(3) конкурирующими реакционными центрами.

7. Показано, что в реакциях S, N-нуклеофилов с функционализированными производными ацетиленовых спиртов с 3-мя конкурирующими реакционными центрами участвуют С(1) и С(2) центры последних с образованием шестичленных 2,5-дизамещенные 1,3,4-тиadiaзины. При этом решающую роль в циклообразовании сыграет внутримолекулярная нуклеофильная атака тиольной группы гидразонных фрагментов к С(1) α-бромсодержащему электрофильному центру.

8. Установлено, что гидролиз карбаматов ацетиленовых спиртов в условиях реакции Кучерова не затрагивает ацетиленовую связь, а направлен на карбаминовую группу с образованием диоксаланов с экзоциклической метиленовой группой.

9. Фармакологическое изучение синтезированных 1,3,4-тиadiaзинов в условиях *in vivo* показало, что они обладают выраженными дозозависимыми гепатопротекторными и антикоагулянтными свойствами по отношению крови животных, с отсутствием острой токсичности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yavari, Issa. Efficient Synthesis of Highly Functionalized Thiazolidine-4-ones Under Solvent-Free Conditions / Issa Yavari, Nargess Hosseini, and Loghman Moradi // Monatshefte fur Chemie -2008. -№ 139, -С. 133–136.
2. Походило, Н.Т. Синтез производных изотиокумарина / Н. Т. Походило, В. С. Матийчук, Н. Д. Обушак // Химия гетероциклических соединений - 2010. - № 2. -С. 173-179.
3. Дуанбекова, Г.Б. Синтез 3-бензил-5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3Н)-тиона на основе 4-нитрофенилоксирана, бензиламина и сероуглерода / Г.Б. Дуанбекова, Г.М. Исабаева, А.Б. Абилова // Альманах современной науки и образования. -2013 -№ 3 -С 51-54.
4. Easton, N.R. Reactions of Acetylenic Amines. VIII. Cyclization of Acetylenec Urea's / N.R. Easton, D.R. Cassady, R.D. Dillard // J.Org.Chem. -1964. -V. 29. -№ 7. - P. 1851-1855.
5. Чолпанкулова, С.Т. Синтез и строение производных 2-аминотиазолина / С.Т. Чолпанкулова, Л.А. Цой // Изв. АН Каз. ССР сер. хим. 1984. -№ 6. -С. 75-81.
6. Азербает, И.Н. Синтез тиазолинов и тиазолидинов / И.Н. Азербает, Л.Т. Калкабаева, М.Ж. Айтходжаева, Л.Т. Цой // ХГС. -1972. - № 4. -С. 471-474.
7. Азербает, И.Н. Синтез 2- бензамидотиазолинов / И.Н. Азербает, Л.А. Цой, Л.Т. Калкабаева, Н.Н. Алексеева // ХГС. -1974. - № 2. -С. 199-201.
8. Кулаков, И.В. Синтез 3-бензил-5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3Н)-тиона на основе 4-нитрофенилоксирана, бензиламина и сероуглерода / И.В. Кулаков, Г.М. Исабаева, О.А. Нуркенов, С.Д. Фазылов // ХГС. -2009. - № 4. -С. 631-632.
9. Бабаева, Г.В. Синтез некоторых окс - и тиазолидин-1,3-дионон и их оксиранил- и тирианилпроизводных / Г.В. Бабаева, Н.Г. Шихалиев, В.С. Гасанов, К.Б. Курбанов, М.А. Аллахвердиев // Журнал органической химии. -2011. -Т. 47. - Вып. 6. С.941-944
10. Литвинчук, М.Б. Синтез и функционализация производных 2-алкилиден-5-(бромметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазолов / М.Б. Литвинчук, А.В. Бентя, Н.Ю. Сливка, М.В. Вовк // ХГС. -2018. №-5. -С. 559-567.

11. Ершов, А.Ю. Синтез 2-замещённых (2R,4R)-3-(3-меркаптопропинил)-тиазолидин-4-карбоновых кислот / А.Ю. Ершов, Д.Г. Наследов, И.В. Лагода, В.В. Шаманин // ХГС. -2014. -№ 7. -С. 1119-1126.

12. Ионова, В.А. Тиосемикарбазон и семикарбазон метил N-(4-ацетилфенил) карбамата в синтезе азотистых гетероциклов с фенилкарбаматным фрагментом / В.А. Ионова, С.И. Темирбулатова, А.В. Великородов, О.Л. Титова, Е.А. Мелентьева // Известия ВУЗ. Химия и химическая технология. -2013. -Т. 56. -Вип. 8. -С. 18-21.

13. Farhat, M. F. Ketene *N, S*-acetals in heterocyclic synthesis: Part 1: Synthesis of *N*-phenyl-2-ylidene and 2,5-diylidene-4-thiazolidinone derivatives / M.F. Farhat, A.M. M.EL Saghier, M.A. Makhlof, K.M. Kredan and A.B. Elmezoughi // Journal of Sulfur Chemistry 2007.V. 28, №. 6, P. 563–572

14. Prashantha Kumar B.R. Microwave induced synthesis of the thiazolidine-2,4-dione motif and the efficient solvent free-solid phase parallel syntheses of 5-benzylidene-thiazolidine-2,4-dione and 5-benzylidene-2-thioxo-thiazolidine-4-one compounds / B.R. Prashantha Kumar, M.D. Karvekar, L. Adhikary, M.J. Nanjan and B. Suresh. // J.Heterocyclic Chem. -2006. –V. 43, -Iss. 7. –P. 897-903.

15. Raghdah, M.A. Synthesis, characterization and pharmacological activity of new 2- imino–thiazolidine-4-one derivatives / M.A. Raghdah, J.M. Raheem, J.H. Basim. // Int.J.Res.Pharm.Sci. -2019 -V. 10, -Iss.3, -p. 1763-1769

16. Mohammed, B.A. New quinolin-3-yl-*N*-hydrazinecarbothioamides in the synthesis of thiazoles and thiazines / B.A. Mohammed, H.M. Asmaa, A.A. Ashraf, B.M. Afroz and M. E. Essmat. // Journal of sulfur chemistry. -2021. -V. 42, -№. 3, -P. 346–357. <https://doi.org/10.1080/17415993.2021.1887190>

17. Осипов, В.Н. Фосфорилированные тиазолидиноны и тиазолидиндионы. / Материалы 1-ой Международной Конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов»: сборник тезисов / В.Н. Осипов, Н.Ф. Савенков, П.С. Хохлов // 2001. Москва. -Т. 1. –С. 225.

18. Bouzroua Samia. A Convenient one pot preparation of 4-thiazolidinones from enamino-lactones // Samia Bouzroua, Yamina Bentarzi, Rachedine Kaoua, Bellara

Nedjar-Kolli, Sophie Poulain-Martini and Elisabet Dunach. / Org. Commun. // 2010. 3:1. p. 8-14

19. Моржерин, Ю. Ю. E–Z-Изомеризация -2-метилентиазолидин-4-онов. / Ю.Ю. Моржерин, М.Ф. Костерина, В.С. Берсенева, В. Дехаен, В.А. Бакулев // Известия АН Сер. хим. 2002. -№7. –С. 1194-1198.

20. Газиева, Г.А. Тиосемикарбазиды в синтезе пяти- и шестичленных азот и серусодержащих гетероциклических соединений. Г.А. Газиева, А.Н. Кравченко // Успехи химии. 2012. -Т. 81. -Вып. 6. -С. 494-523.

21. Porshamsian, K.N. A simple and efficient synthesis of some novel thiazolidine-4-one derivatives / K.N. Porshamsian, K. Montazeri, Rad-Moghadam, S. Ali-Asgari. // J.Heterocycl Chem. 2010. -V. 47. No 9. -P. 1439-1442.

22. Волкова, К.А. Взаимодействие тиосемикарбазиды с 1,3-дибромпропином / К.А. Волкова, А.С. Нахманович, С.В. Амасова // ЖОрХ. -2007. -Т.43. № 9, -С. 1383-1385. Volkova K.A., Nakhmanovich A.S., and Amasova S.A. / Reaction of Thiosemicarbazide with 1,3-dibromopropyne // Russian Journal of Organic Chemistry, 2007, -V. 43, No. 9, -P. 1379-1381.

23. Rahim, F. Synthesis of 4- thiazolidinone analogs as potent *in vitro* anti-urease agents / F. Rahim, Kh. Zamah, H. Ullah, M. Taha, A. Wadood, M. Tariq Javed, W. Rehman, M. Ashraf, R. Uddin, I. Uddin, A. Humna, A. Ahmad Khan, Kh. M. Rhan // Bioorg. Chem. 2015. -Т. 63. –С. 123-131.

24. D'hooge, M. Synthetic approaches towards 2-iminotiazolidines: an overview / M. D'hooge, N. De Kimpe // Tetrahedron. 2006. -Vol. 62. -P. 513-535.

25. Waldemar, T. Antibacterial properties of 5-substituted derivatives of rhodanine-3-carboxyalkyl acids / T. Waldemar, K.G. Izabela, M. Anna, Z. Marek, S. Piotr // Med Chem Res. 2017. –Vol. 26. –P. 1316–1324.

26. Drawanz, B.B. One-pot synthesis of 2-aryl-3-(piridin-2-yl-methyl)-1,3-thiazolidin-4-ones / B.B. Drawanz, P.D. Neunfeldt, D.P. Gouvea, A.R. Duval, W. Cunico // 1,3-th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. 2009. -P. 118.

27. Jieping, Z. Reeve's synthesis of 2-imino-4-thiazolidinone from alkyl (aryl) trichloromethylcarbinol revicidet, a three-component process from aldehyde,

chloroform and thiourea / Z. Jieping, J. Blanchet // Tetrahedron Lett. 2004. -Vol. 45. -P. 4449-4452.

28. Kasmi-Mir, S. One-pot synthesis of 5-arylidine-2-imino-4-thiazolidinones under microwave irradiation / S. Kasmi-Mir, A. Djafri, I. Paquin, J. Hamelin, M. Rahmouni // Molecules. 2006. -No 1. -P. 597-602.

29. de Siqueira, LRP. Synthesis and anti-*Trypanosoma cruzi* profile of the novel 4-thiazolidinone and 1,3-thiazole derivatives / LRP. de Siqueira, M. de Oliveira Barbosa, Oliveira AR, de Moraes Gomes PAT, de Oliveira Filho GB, de Oliveira Cardoso MV, Pereira VRA, da Silva Santos AC, Júnior PAS, Romanha AJ and Leite ACL // Frontiers Drug Chemistry Clinical Res. 2019 V. 2, p. 1-12

30. Hennion, G.F. Reactions of Acetylenic Primary Amines / G.F. Hennion, E.G. Teach // - J.Am.Chem.Soc. 1953. -V.75. -P.4297-4300.

31. Туркевич, Н.М. 3-Амино-2-тио-1,3-тиазолидин-2,4-тион / Н.М. Туркевич, Л.И. Петличная. // Методы получения химических реактивов и препаратов. 1971. - Вып. 23. -С. 13-14.

32. Венгер, Э.Ф. Синтез, внутримолекулярные взаимодействия и стереохимия аминопроизводных ацетиленового ряда: автореф. дисс. канд. хим. наук. // Институт химии им. В.И. Никитина АН РТ. Душанбе, 1989.

33. Исобаев, М.Д. ЯМР хиральных молекул. II. Внутримолекулярные взаимодействия в тиазолидинтионах / М.Д. Исобаев, Э.Х. Венгер, Е.М. Глазунова // ЖОрХ. 1986. -№ 22. -Вып. 5. -С. 978-983.

34. Абдуллаев Т.Х. Разделение 3-метил-3-аминопентина-1 на энантиомеры, синтез и биологическая активность их производных: автореф. дисс. канд. хим. наук. // Институт химии им. В.И. Никитина АН РТ. Душанбе, 1997.

35. Yamada, S. Twisted Amides as Selective Acylating Agents for Hydroxyl Groups under Neutral Conditions: Models for Activated Peptides during Enzymatic Acyl Transfer Reaction / S. Yamada, T. Sygaki, K. Matsyraki // J. Org. Chem. 1996. V. 61, -p. 5932-5938.

36. Yamada, S. Asymmetric Acylation of *sec*-Alcohols with Twisted Amides Possessing Axial Chirality Induced by the Adjacent Asymmetric Center / S. Yamada, H. Katsumata // *J.Org.Chem.* 1999. –V. 64. -P. 9365-9373.

37. Исабаева, М.Б. Новые серосодержащие производные эфедриновых алкалоидов. IV Всероссийская научная конференция “Химия и технология растительных веществ” / М.Б. Исабаева, М.К. Ибраев, Б.Д. Казербаева, С.Д. Фазылов, А.М. Газалиев. // Сыктывкар, 2006. -с. 82.

38. Hu B.X. Synthesis and Characterization of New Thiazolidin-4-one Derivatives / B.X. Hu, Z.L. Shen, J. Lu, X.Q. Hu, W.M. Mo, N. Sun, and D. Xu // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, -2009- V-184 № 2 - P-523–535,

39. Cunico, W. One-pot synthesis of 2-isopropyl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones and 2-phenyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-ones from valine, arenealdehydes and mercaptoacetic acid / W. Cunico, R.B.G. Glaudia, G.M.L. Ferreira, L.R. Capri, M. Soares, S.M.S.V. Wardell // *Tetrahedron Lett.* 2007. V. 48. -p. 6217-6220.

40. Selim, M. Tautomerie des composés heterocycliques / M. Selim, M. Selim, O. Teta, G.R.P. Driflien // *Bull. Soc. France.* -1965. –No 12. -P. 3527-3531.

41. Akerblam, E. 2-aminothiazoline-4-one and 2-iminothiazolidine-4-one derivatives. Part II. Tautomerism. / E. Akerblam // *Acta Chem. Scand.* -1967. -V. 21. – No 6. -P. 1437-1442.

42. Енгоян, Н.П. Таутомерия и пространственная изомерия в ряду 2-фенилиминотиазолин-4-онов / Н.П. Енгоян, Е.М. Переслени, Т.Ф. Власова, И.И. Чижевская, Ю.Н. Шейнкер // *ХГС.* -1978. -№ 2. -С. 190-195. Engoyan, A.P. Tautomerism and spatial isomerism in the 2-phenylaminothiazolin-4-one series / A.P. Engoyan, E.M. Peresleni, T.F. Vlasova, I.I. Chizhevskaya, Yu.N. Sheinker // *Chemistry of heterocyclic compounds.* 1978. -V.14. -P. 148-153.

43. Рамш, С.М. Исследование таутомерии 2-арилиминотиазолидин-4-онов методами УФ и ИК спектроскопии / С.М. Рамш, Н.А. Сморгы, А.И. Гинак, Е.Г. Сочилин // *ЖОрХ.* -1979. -Т.15. -Вып. 7. -С.1506-1513

44. Обыденнов, К.Л. Синтез 4-(4-оксо-1,3-тиазолидин-2-илиден) пирролидин-2,3,5-трионов / К.Л. Обыденнов, А.Н. Галущинский, М.Ф. Костерина, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин // ХГС- 2017. -№ 53 –С. 622–625
45. Азербаетов, И.Н. О таутомерии 2- ариламино и 2- бензиламинотиазолина / И.Н. Азербаетов, Л.А. Цой, С.Т. Чолпанкулова, В.И. Артюхин // ХГС. -1979. -№ 6. - С. 755-760.
46. Цой, Л.А. Тиазолин-тиазиновая перегруппировка 2-бензамидотиазолина / Л.А. Цой, Л.Т. Калкабаева, С.Т. Чолпанкулова, Г.А. Рыскиева, А.Д. Салимбаева // Изв. АН Каз. ССР сер. хим. -1980. -№ 5. -С.73-76.
47. El-Aasar, N.K. Synthesis of New Thiazolidine and Imidazolidine Derivatives of Pharmacological Interest / N.K. El-Aasar, K.F. Saied // Journal of Heterocyclic Chemistry- 2008. V. 45 -P. 645-652
48. Люц, А.Е. Масс-спектроскопическое исследование производных 2-аминотиазолина / А.Е. Люц, В.В. Замкова, И.Н. Азербаетов, Л.А. Цой // ХГС. -1976. -№ 2. -С. 179-183.
49. Cohen, A. C. Structuree de derives de l' amino-2-thiazoline, tautomerie et caute distance intermoleculaire S...O (Cyclohexanecarbonyl) amino-2- $\Delta^2$ -thiazoline-1,3-benzoilimino-2-thiazolidine-1,3 et (p-nitrobenzoil) imino-2-thiazolidine-1,3 / A. C. Cohen // Acta crystallogr. -1982. -В. 38. –No 6. -P. 1753-1757.
50. Еспенбетов, А.А. Кристаллическая и молекулярная структура 2-п-толилимино-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина / А.А. Еспенбетов, А.И. Яновский, И. Стручков, Л.А. Цой, С.Т. Чолпанкулова // ХГС. -1981. -№ 12. - С.1617-1619.
51. Переслени, Е.М. Спектры и строение алкильных, ацилалкильных и диацильных производных 2-аминолтиазолина / Е.М. Переслени, Ю.Н. Шейнкер // ЖФХ. -1964. -Т. 38. -№ 9. -С. 2152-2157.
52. Fernandez, X. Thiazolidines and their oxidation products as flavouring compounds / X. Fernandez, E. Dunach, R. Fellous, L.L. Cuvelier and M. Loiseau // Flavour and Fragrance Journal.-2002. -V-17. -P. 432–439.

53. Агашкин, О.И. Масс-спектры четвертичных солей тиазолинов и перегруппировка при термическом распаде / О.И. Агашкин, А.Е. Люц, В.В. Замкова, Л.А. Цой, Л.П. Красномолова, С.Т. Чолпанкулова // Докл. АН СССР. 1979. -Т. 245. -№ 1. -С. 114-117.

54. Cecilia S. Microwave-assisted tandem reactions for the synthesis of 2-hydrazolyl-4-thiazolidinones / S. Cecilia, P. Chiara, M. Eduardo, W. Peter and S.M. Graciela // Tetrahedron Lett, -2009, V-50, Issue- 8. P. 901-904

55. Толди, Л.Г. Биологически активные гетероциклические аналоги тиомочевины / Л.Г. Толди // ХГС. -1978. -№ 7. -С. 878-888.

56. Шейнкер, Ю.М. О таутомерии некоторых производных гетероциклических соединений. X. Таутомерия ацилированных гетероциклических аминов / Ю.М. Шейнкер, М.Е. Переслени, Н.П. Засимова, Ю.И. Померанцев // Ж.физ.Химии. 1989. – Т. 33, вып. 9. – С. 1096–1109.

57. Люц, А.Е. Исследование фрагментации ароматических производных 2-амино(имино) тиазолина по электронным ударом / А.Е. Люц, В.В. Замкова, Л.А. Цой, С.Т. Чолпанкулова // ЖОрХ. -1980. -Т. 16. -№ 16. -С. 1315-1321.

58. Гинак, А.И. Реакция 5-бензилиден-2,4-тиазолидиндионов с формальдегидом / А.И. Гинак, В.М. Соколов, С.М. Рамш // ХГС. -1982. -№ 8. -С. 1049-1050.

59. Лелюх, М.І. Синтез та вивчення протипухлинної активності 5-іліденопохідних 2-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)імінотіазолідин-4-онів / М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський, І.Л. Демчук, Анджей Гзелля, Р.Б. Лесик // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація.-2015. -№3-4. -С 176-185

60. El-Rayyes, A. Molecular geometry and biological activity of 2-(4-substitutedphenylimino)thiazolidin-4-one compounds / A. El-Rayyes, R.T. Mogharbel, M.H. Abdel-Rhman, M.A. Ismail and E. Abdel-Latif // Bull. Chem. Soc. Ethiop. -2023, -№37 (5). -P. 1275-1286. DOI: <https://dx.doi.org/10.4314/bcse.v37i5.18>

61. Comrie, A.M. Tautomerism of 2-Iminothiazolidin-4-ones and 2-Amino-2-thiazolin-4-ones / A.M. Comrie // J. Chem. Soc. -1964. –No 9. -P. 34-78.

62. Kulabaş, N. Synthesis, characterization and biological evaluation of thioureas, acylthioureas and 4-thiazolidinones as anticancer and antiviral agents / N. Kulabaş, Ö. B. Özakpınar, D. Özsavcı, P. Leyssen, J. Neyts, İ. Küçükgülzel // *Marmara Pharmaceutical Journal*. -2017. № 21/2. –P.371-384, DOI: 10.12991/marupj.300913.

63. Lesyk, R. Synthesis and antiinflammatory activity of some 2-arylamino-2-thiazoline-4-ones / R. Lesyk, B. Zimenkovsky. I. Subtelna. I. Nektgayev. G. Kazmirchuk // *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. -2003. -V.60. -№6. -P.457-66.

64. Рамш, С.М. Строение 2-амино-4-тиазолинона и его 2-арилпроизводных в кристаллическом состоянии / С.М. Рамш, Н.Н. Смoryго, Е.С. Храброва // *ХГС*. -1985. -№ 1. -С. 32-37.

65. Иванский, В.И. Химия гетероциклических соединений / В.И. Иванский // Москва. Высшая школа. 1978. –С. 559.

66. Singh, S.P. Chemistry and biological activity of thiazolidinones / S.P. Singh, S.D. Parmar, K.Raman // *Chem. Rev*. 1981. -V. 81. -P. 175-203.

67. Vicini, P. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones / P. Vicini, A. Geronikaki and et all. // *Bioorg. Med. Chem*. 2006. -V. 14. -P. 3859-3864.

68. Najer, H. Sur quelques aralcylamino-ou arylamino-2-thiazolins douees d'actiwitte vasculaire / H. Najer, R. Gindicelli // *Bull. Soc. Chem. France*. -1960. No 5. -P. 960-963.

69. Пат. США. 2854456 New ganglionic bleking agents. / R. N. Mizzoni // *Ciba pharmaceutical Products Inc*. 30.09.1958.

70. Nagger, A.M. Syntheses of some biologically active substituted thiazole and thiazolineamino acid dirivatives Part I. / A.M. Nagger, F.S. M. Ahmed, A.M. Abdel-Salam, B. Haroun // *Inc. J. Peptide and Protein Res*. -1982. -V. 19. –No 4. -P. 408-412.

71. Заявка 7731933. Франц. кл. С 07 Д 277/18, А 61 к 31/425. Новые производные тиазолина и их применение в качестве лекарственных средств. Viallet Maric-Piarre. Boucherie Andre Institut mereux; опубли. 29.02.80. *РЖХим*. 1981. -№ 14. 0 81 П.

72. Заяв. 158540. Япония 60. 51184. МКИС 07 Д 277/18. Производные N-цианиминотиазолидина и способ их получения / Фудзимато Датаро, Фунадзо Гиити, Сакаэ Масатоси, Сакаэ Такэси ; –опубл. 22.03.1985. РЖХим. 1986. -№ 8. Н 193 П.

73. Пат. 149830 ПНР кл. А 01 п 9/12. Средства борьбы с эктопаразитами (Байер А.Г.); –опубл. 31.08.76. РЖХим. 1978. -№ 9. 457 П.

74. Заявка 2531606 ФРГ. кл. С 07 Д 277/04, А 01. П 9/12. Замещённые 2-фенилиминотиазолины, способы получения и их применение для борьбы с эктопаразитами. (Байер А.Г.); –опубл. 3.02.77. РЖХим. 1978. -№ 2.0 320 П.

75. Заявка 2658058 ФРГ. кл С 07.Д. 277/04 А 01. п 9/12. Замещённые 4,4-дигидрокситиазолидины, способы получения и их применение для борьбы с эктопаразитами. (Байер А. Г.); –опубл. 6.07.78. РЖХим. 1979. -№ 6. 0 515 П.

76. Пат. 1402103 Англ. кл. С 2с (с 07 Д 277/46, А 61 к 31/41). Новые 2-имино-5- метилтиазолидины. А. Аугуст, и др. (Англ.) Badische Anilin- & Seda – Febrk. А. G.; -опубл. 6.08.75. РЖХим. 1976. -№ 9. 0 84 П.

77. Николаева, Т.И. Полисинтетические пенициллины / Т.И. Николаева // М. ЦБНТИ Медпром. -1984. -С. 4 -31.

78. Газиева, Г.А. Оксоиндолиниденпроизводные тиазолидин-4-онов: методы синтеза и биологическая активность / Г.А. Газиева, А.Н. Известьев. // ХГС. 2014. -№11. -С 1649-1662.

79. Bryan, R.F. 3-(p-Bromobenzoyl)-1,3-thiazolidine-2-thione. / R.F. Bryan, P. Hartley, S. Pecler and E. Fujita, Y. Nagao, K. Seno // Acta crystallogr. -1980. -В. 36. No 7. –Р. 1709-1710.

80. Vartale, S.P. Synthesis, Characterization and antimicrobial activity of 6,7-Substituted Quinolines-4-thiozolidinones / S.P. Vartale, A.V. Pawde, N.K. Halikar, N.D. Kalyankar, Y. D. Pawar, // RJPBCS. 2010. 1 (4). -Р. 1061-1067.

81. А. с. 785310 СССР, МКИ<sup>3</sup> С07Д277/36 5-алкоксикарбонилметил-1,3-тиазолидин-4-он-2-тионы в качестве противоизносных присадок к синтетическим эфирным маслам / Н.П. Мустафаев, Х.К. Эфендиева, Г.Р. Гасанзаде // Институт химии АН Аз. ССР. -№ 2708036. -опубл. 09. 12. 1980.

82. Patent EP 0197432 A2. Enantioselective process for producing 1-beta-methylcarbapenem antibiotic intermediates / I. Shinkai, T.N. Salzman, L.M. Fuentes // -заявл. 26.03.1986; -опубл. 15.10.1986; -заявит. Merck & Co., Inc.

83. Gududuru, V. Synthesis and antiproliferative activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidin-3-yl-amides for prostate cancer / V. Gududuru, E. Hurh, J.T. Dalton, D.D. Miller // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. -V. 14. №. 21. -P. 5289-5293.

84. Corey, E.J. The logic of chemical synthesis / E.J. Corey, X.M. Chang. // New York. Wiley. 1989. -P. 436.

85. Milan, Č. Design and Synthesis of Some New 1,3,4-Thiadiazines with Coumarin Moieties and Their Antioxidative and Antifungal Activity / Č. Milan, P. Valentina, M. Molnar, Š. Bojan and Elizabeta Has-Schon // *Molecules.* 2014. №. 19, -P.1163-1177

86. Pfeiffer, W.D. Thiadiazines (review) / W.D. Pfeiffer, K.H. Büchel, J. Falbe, H. Hagemann, M. Hanack, D. Klamann, R. Kreher, H. Kropf, M. Regitz, E. Schaumann. // In *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, 4th ed. Eds.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1998 -E9c, -P. 483-529.

87. Szulzewsky, K. The crystal-structures of 2-isopropylamino-6-methyl-5-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazine and 2-isopropylamino-6-methyl-5-phenyl-6H-1,3,4-selenadiazine. / K. Szulzewsky, W.D. Pfeiffer, E. Bulka, H. Rossberg, B. Schulz. // *Acta Chem. Scand.* 1993. -V. 47. -P. 302-306.

88. Yajun, Y. Synthesis and Antiviral Activity of Novel 1,3,4-Thiadiazine Derivatives. / Y. Yajun, F. Ziming, J. Jianshuang, Y. Yanan, P. Xiandao, Z. Peicheng. // *Chem. Pharm. Bull.* 2011.-V. 59, -№ 8. -P. 1016-1019.

89. Усольцева, С.В. 1,3,4-Тиадиазины: методы синтеза и реакционная способность / С.В. Усольцева, Г.П. Андронникова, В.С. Мокрушин. // *ХГС.* 1991. - № 4. -С. 435-448.

90. Новикова, А.П. Синтез и свойства функциональных производных 1,3,4-тиадиазина и конденсированных систем на их основе / А.П. Новикова, Н.М. Перова, О.Н. Чупахин. // *ХГС.* 1991. -№ 11. -С. 1443-1457.

91. Radi, S. Preparation of pyrazole derivatives by extrusion of sulfur from 1, 3, 4-thiadiazines / S. Radi. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1992 -V. 57. -No 3. -P. 656-659. / РЖ хим. 1992. -16Ж249.

92. Перова, Н.М. Кватернизация 2-диалкиламино-5-оксо-1,3,4-тиадиазинов / Н.М. Перова, А.П. Новикова, М.И. Кодесс, А.М. Шевелин // ЖОрХ. - 1994 - Т. 30. -Вып. 11. -С. 1660-1663.

93. Перова, Н.М. Кватернизация 2-диалкиламино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазинов / Н.М. Перова, Г.Г. Александров, Т.С. Штукина, Л.П. Сидорова, А.П. Новикова, О.Н. Чупахин // ЖОрХ. 1998. - Т. 34. -№ 3. - С. 444-449.

94. Усольцева, С.В. Синтез и превращения 2-амино-1,3,4-тиадиазинов / С.В. Усольцева, Г.П. Андронникова, С.Л. Николаева, А.Т. Лебедев, В.А. Шевырин. // ХГС. - 1991 –№ 4. -С. 554-558.

95. Campainge, E. Thiazoles and thiadiazines. The condensation of ethyl 4-chloroacetoacetate with thiosemicarbazide / E. Campainge, T.P. Selby. // J. Heterocyclic. Chem. – 1987. -V.15. -P. 401-411.

96. Постовский, И.Я. Синтез 2-амино-1,3,4-тиадиазинов, содержащих в положении 5 остатки многоатомных фенолов / И.Я. Постовский, А.П. Новикова, Л.А. Чечулина, Л.П. Сидорова. // ХГС. 1976. -№ 8. -С. 1051-1055.

97. Новикова, А.П. Синтез и свойства производных 1, 3, 4-тиадиазина. I. Изучение конденсации замещенных фенацилбромидов и бромдетилпиридинов с тиосемикарбазидом / А.П. Новикова, Н.М. Перова, Л.Г. Егорова, Е.И. Брагина. // ХГС. -1991. -№ 6. -С. 843-846.

98. Matsubara, Y. Synthesis of 2,4-diphenyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole and 2,4-diphenyl-5-oxo-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazine / Y. Matsubara, K. Kitano, T. Kashimoto, S. Ymada, M. Yoshihara, T. Maeshima // Chem. Express. 1991. -V. 6. No. 6. -P. 411- 444.

99. Morvan, M. Synthesis of 1, 3, 4-Thiadiazin-2-one and 1,3,4-selenadiazine-2-one derivatives as new cardiotonic drugs / M. Morvan, G. Nadler, R. G. Zimmermann. // Heterocyclic. Chem. -1991. -V. 28. -No. 5. -P. 1365-1368.

100. Кузмич, Н.Н. Структура, свойства и биологическая активность продуктов ацилирования гидразидов и тиогидразидов карбоновых кислот оксалил- и малонилдихлоридами: автореф. дисс. канд. хим. наук. // ГОУ ВПО Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии на кафедре органической химии. 2009.

101. Кузьмич, Н.Н. Тиобензгидразиды и дитиокарбазаты в синтезе новых производных 1, 3, 4-тиадиазинов и 1, 3, 4-тиадиазолов / Н.Н. Кузьмич, Б. Лалаев, И.Г. Яковлев, Т.Л. Семакова, В.Э. Захс // Журн. Общ. Химии. 2009. -Т. 79. -№ 7. -С. 1226-1227.

102. Щегольков, Е.В. Синтез и строение фторсодержащих 2-амино-5-фенил-1,3,4-тиадиазинов / Е.В. Щегольков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, О.Н. Чупахин // Известия АН. Сер. хим. 2013. -№ 1. -С. 219-221.

103. Крыльский, Д.В. О взаимодействии ацетонциангидрина с тиосемикарбазидом / Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалев, В.В. Пигарев, А.С. Соловьев. // ХГС. 2002. -№ 8. -С. 1133-1134.

104. Shagun, L.G. 2-amino-6-mercapto-6-phenyl-5,6-dihydro-1,3,4-thiadiazines / L.G. Shagun, L.P. Ermolyuk, G.I. Sarapulova, I.A. Dorofeev, M.G. Voronkov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2005. -V. 41. -No. 7. -P. 946-947.

105. Bedford, G.R. The base catalyzed isomerization of 2-acetylimino-3-phenacylthiazolidine / G.R. Bedford, R. Doule, M.C. Southern, R.W. Turner // Chem. Commun. -1967. -№ 4. -P. 155.

106. Пат. 2456284 РФ МПК<sup>3</sup> 94015382/04, С07Д417/04, А61К31/54 / Л. 2-(n-метилпиперазин) -5-арил-6Н-1,3,4-тиадиазин дигидробромиды, обладающие антиаритмической активностью. / П. Сидорова, О.Н. Чупахин, Д.С. Тренин, В.С. Мархасин Т.Ф. Шкляр; заявл: 12. 07. 1994; -опубл. 20. 04. 1996.

107. Михалев, А.П. Поведение ацилоинов в кислотных средах. Синтез 1,2-дигетарилэтенон: автореф. дисс. канд. хим. наук. // Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. Москва, 2006.

108. Перова, Н.М. Превращения 2-циклоалкилимино-6Н-1,3,4-тиадиазинов под действием ультрафиолетового излучения / Н.М. Перова, Л.Г. Егорова, Л.П. Сидорова, А.П. Новикова, О.Н. Чупахин // ХГС. - 1993. - № 4. -С. 565-566.

109. Перова, Н.М. Десульфуризация 2-диалкиламино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазинов в пиразолы в кислой и щелочной средах / Н.М. Перова, Л.Г. Егорова, Л.П. Сидорова, А.П. Новикова, О.Н. Чупахин // ЖОрХ. - 1994. -Т. 30. № 10. -С. 1560-1565.

110. Takahashi, M. A new of 5, 6-dihydro-4Н- 1,3,4-thiadiazine-1,1 -dioxides frommethyl styrylsulfonylacetate / M. Takahashi, I. Yamashita. // Heterocycles. - 1990 - V. 31. -No. 8. -P. 1537-1542.

111. Kibbel, H.U. Heterocyclic compounds from thiooxamidehydrazides / H.U. Kibbel, H. Blodorn, P. Hansen / 15 th. Int. Symp. Org. Chem. Sulfur. Caen, Juine 28 - July 3. 1992. ISOCS 15: Abstr. Pap. -Caen - 1992 - P. 69. / РЖХИМ. - 1993 – 10 ж 322.

112. Patel, H.V. Synthesis and ring transformation of a few substituted 3, 6-dihydro-2Н-6-oxo-1, 3, 4-thiadiazines and evaluation of their antibacterial activity / H.V. Patel, P.S. Fernandes, K.A. Vyas. // Ind. J. Chem. -1990 -V. 29B. -P. 1044-1050.

113. Setz, G. Donor-substituted thiocarbonyl functional groups as heterodienophiles in [4+2]-cycloadditions with inverse electron diemand / G. Setz, R. Mohr, W. Overheu, R. Allmann, M. Nagel. // Angew. Qiem. 1984. -Bd. 96. –No 11. -S. 885-886. / CA. -1985 -V. 102. 24599c.

114. Fahmy, A.A. Reactions of phosphonium ylides on thia- and oxadiazole derivatives / A.A. Fahmy, T.S. Hafez, L.S. Boulos. // Phosphorus. Sulfur and Silicon. - 1991. -V. 56. -P. 219-223.

115. Hassan, A.A. A novel synthesis of heterocycles from tiocarbohydrazides / A.A. Hassan, N.K. Mohamed, A.A. Aly, A.F.E. Mourad. // Monatshefte fur chemie. 1997. -Bd. 128. -P. 61-70.

116. Trepanier, D.L. 5, 6-Dihydro-4Н-1,3,4-thiadiazines. III. Chemistry and pharmacology of a series of basic derivatives / D.L. Trepanier, P.E. Krieger, J.H. Mennear, J.H. Eble // J. Med. Chem. 1967. –V. 10. -No 6. -P. 1085-1087.

117. Зачиняев, Я.В. Непредельные тиоляты в реакциях циклоприсоединения. IV. Взаимодействие 2-фенилэтенил тиолята калия с N-арил-С-хлоргидразонами / Я.В. Зачиняев, М.Л. Петров, А.Н. Фролов, В.Н. Чистоклетов, А.А. Петров. // ЖОрХ. 1980. -Т. 16. -Вып. 5. -С. 938-942.

118. Aysegül, Y. Synthesis and Characterization of Two New Schiff Base Ligands and their Complexes with some Transition Metals. / Y. Aysegül, A huseyin, C. Erdal, K. Mehmet. // J. Chem. Soc. Pak. 2013. -Vol. 35. -№.1. -P. 175-179.

119. Петров, М.Л. Взаимодействие 1-N, N-диалкиламино-2-фенилэтенилтиолятов калия с N-арил-, С-хлоргидразоном этилглиоксилового альдегида / М.Л. Петров, М.Л. Бобылев, В.Н. Чистоклетов, А.А. Петров // ЖОрХ. 1981. -Т. 17. -Вып. 5. -С. 1100-1104.

120. Гаджиев, Г.Ю. Синтез 2,2-диалкил(фенил)-4-(2-оксиэтил) - триадиазинон / Г.Ю. Гаджиев, Ю.Г. Гаджиев // ХГС. -1991. - № 6. -С. 838-839.

121. Mohareb, R.M.  $\alpha$ -Haloketoximes in heterocyclic synthesis: polyfunctional azoles and azines from  $\alpha$ -ketoximes / R.M. Mohareb, A. Nabashi, E.A.A. Hafez, S.M. Sherif // Arch. Pharm. 1987. -V. 320. -P. 776-780.

122. Асадов, Х.А. Реакции диалкоксифосфорил- $\alpha$ -хлоруксусных альдегидов с бифункциональными нуклеофильными реагентами: автореф. дисс. канд. хим. наук. // Казанский Государственный Технологический университет. Казань, 2001.

123. Асадов, Х.А. Реакция фосфорил- $\alpha$ -тиоцианатофенилацетальдегида с гидроксиламином и этилендиамином / Х.А. Асадов, Г.Г. Микаилов, С.Н. Гусейнова, А.М. Магеррамов, Ф.И. Гусейнов, М.А. Аллахвердиев // Известия Бакинский Государственный Университет. 2008. -№ 2. -С. 5-9.

124. Soliman, A.M. Application of Secondary Amines in the Synthesis of Some New Spiro Heterocyclic Compounds / A.M. Soliman, A.A. Sultan, O. Abd Ellah, A.K. El-Shafei. // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. 2010. -V. 185. No 7. -P. 1301-1314.

125. Sidorova, L.P. 2-Thiomorpholino-5-Aryl-6H-1,3,4-thiadiazine hydrobromides and their ability to inhibit nonenzymatic protein glycosylation / L.P. Sidorova, T.A. Tseitler, V.V. Emel'yanov, E.A. Savateeva, N.E. Maksimova, N.N. Mochul'skaya,

V.A. Chereshev, O.N. Chupakhin. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017. -V. 51. Issue 1. pp 9–12

126. Shimada, K. A homologation of aldehydes and ketones via the formation and the subsequent Pummerer-type ring fission of 2-methylsulfinyl-5,6-dihydro-4H-1,3,4-thiadiazine derivatives / K. Shimada, A. Otaki, M. Yanakawa, S. Mabuchi // *Chem. Lett.* 1995. -No 10. -P. 925-926.

127. Shimada, K. A Pummerer-type novel ring fission of 2-methylsulfinyl-5,6-dihydro-4H-1,3,4-thiadiazine derivatives: a homologation of aldehydes and ketones / K. Shimada, A. Otaki, M. Yanakawa, S. Mabuchi. // *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1996. -V. 69. No 4. -P. 1043-1054.

128. Yadav, L.D.S. A new cyclisation involving amethanesulfinyl leaving group yielding 6-sulphenylated 2-amino-5, 6-dihydro-4H-1,3,4-thiadiazines / L.D.S. Yadav, S. Sharma // *Synthesis*. 1993. -No 9. -P. 864-866.

129. Yadav, L.D.S. A new cyclisation of sulphenylated ДМСО and thiosemicarbazone adducts involving a methanesulfinyl leaving group / L.D.S. Yadav, S. Sharma. // *Gazz. Chim. Ital.* 1994. -V. 124. No 1. -P. 11-15.

130. Нурхаметова, И.З. Синтез, гетеро- и карбоциклизация функционально замещенных тиазолидинов, тиазолов и 1, 3, 4-тиадиазинов: автореф. дисс. канд. хим. наук. / Институт Органической и физической химии им. А.Е. Арбузова. - Казань, Россия. 2001.

131. Sidorova, L.P. Synthesis of New 1,3,4-Thiadiazines Capable of Inhibiting Nonenzymatic Glycosylation of Proteins / L.P. Sidorova, T.A. Tseitler N. M. Perova V. V. Emel'yanov E.A. Savateeva N.E. Maksimova N.N. Mochul'skaya V.A. Chereshev. O.N. Chupakhin. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015. -V. 49. Issue 8.-pp. 501–505.

132. Trepanier, D.L. 5,6-Dihydro-4H-1,3,4-thiadiazines / D.L. Trepanier, W. Reifschneider, W. Shumaker, D.S Tharpl. // *J. Org. Chem.* 1965. -V. 30. -No 7. -C. 2228-2234.

133. Kidwai, M. Potassium Carbonate, a Support for the Green Synthesis of Azoles and Diazines / M. Kidwai, R. Venkataramanan and B. Dave // *J. Heterocyclic Chem.* 2002. –V. 39. –P. 1045-1047.

134. Abdelwahed, R.S. Synthesis of 1,3,4-thiadiazines, bis-1,3,4-thiadiazoles, [1,2,4]triazino[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine, thiazolines from carbonothioic dihydrazide / R.S. Abdelwahed. // *Tetrahedron.* 2012. –V. 68. -Issue 13. -P. 2784-2789.

135. Setareh, M. A novel and easy route to 1,3,4-thiadiazine derivatives via the three-component reaction of phenylhydrazine,  $\alpha$ -bromo aryl ketones and aryl isothiocyanates. / M. Setareh, Sh. Morteza, M.M. Heravi, H.G. Kruger // *Tetrahedron Letters.* 2013. –V. 54. -Issue 46. –P. 6215-6217.

136. Bose, P.K. Thiadiazines. VI. / P.K. Bose, B.K. Nandi / *J. Ind. Chem.* 1930. – No 7. -P. 733-739. / *CA.* 1931. –V. 25. 1532.

137. Beyer, H. Zur reaktivitat von 2-dimetthylamino-1,3,4-thiadiazinen / H. Beyer, H. Nonenck, L. Reichelt // *Lieb. Ann.* 1970. -Bd. 741. -S. 45-54.

138. Мамедов, В.А. Конденсация метилового эфира дихлоруксусной кислоты с замещенными бензальдегидами в условиях реакции Дарзана / В.А. Мамедов, И.А. Нуретдинов, Ф.Г. Сибгатуллина. // *Известия АН. Сер. хим.* 1992. -№ 9. -С. 2159-2162.

139. Мамедов, В.А. Взаимодействие метилового эфира 3-фенил-3-хлор-2-оксипропионовой кислоты с тиосемикарбазонами / В.А. Мамедов, В.Н. Валеева, Л.А. Антохина, И.А. Нуретдинов // *Известия АН СССР. Сер. хим.* 1991. -№ 6. -С. 1422-1426.

140. Мамедов, В.А. Шестичленный циклический полуаминаль как промежуточное соединение с синтез тиазолов из тиосемикарбазида и  $\alpha$ -галогенкетонс / В.А. Мамедов, Е.А. Бердников, В.Н. Валеева, И.Э. Исмаев, И.Х. Ризванов, Л.А. Антохина, И.А. Нуретдинов, П.П. Чернов. // *Известия АН. Сер. хим.* 1993. -№11. -С. 1962-1967.

141. Мамедов, В.А. Синтез и превращения 2-амино-5-метоксикарбонил-6-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазина / В.А. Мамедов, Л.В. Крохина, Е.А. Бердников, Я.А. Левин. // *ХГС,* 1996. -№9. -С. 1266-1272.

142. Мустакимова, Л.В. Синтез гетероциклов на базе реакций изомерных метиловых эфиров арилхлорпировиноградной и арилхлорглицидной кислот с нуклеофилами: автореф. дисс. канд. хим. наук. // Институт Органической и физической химии им. А.Е. Арбузова. - Казань, Россия. 1999.

143. Busby, R.E. The rearrangement of 2-amino-1,3,4-thiadiazines to 3-amino-2-thiazolimines. Part I. The rates of rearrangement of a series of 5-alkyl- and 5-aryl-2-amino-1,3,4-thiadiazines at 30 and 50 °C / R E. Busby, T.W. Dominey // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. -1980. -V. 6. -P. 890-899.

144. Venkata, S. R. Ch. One-Pot Synthesis of 1,3,4-thiadiazin-5-yl-chromen-2-one Derivatives via Three-Component Reaction / S.R.Ch. Venkata, R.V. Rajeswar // Synthetic Communications.2012.-V. 42, -Issue 10. -P. 1454-1460.

145. Васильева, Т.М. Антиагрегационные свойства соединений класса 1,3,4-тиадиазина / Т.М. Васильева, В.А. Макаров, О.Н. Чупахин, Л.П. Сидорова, Н.М. Перова, В.Л. Русинов // Гематология и трансфузиология, 2008. -№4. -Т. 53. -С. 12-15.

146. Пат. 2259371 РФ МПК 2003113145/04; С07Д417/12, /04, А61Л31/549, А6137/02. Замещенные 5R<sup>1</sup>,6R<sup>2</sup>-1,3,4-тиадиазин-2-амины и содержащие их фармацевтические композиции в качестве фармакологически активных средств, обладающих антикоагулянтным и антиагрегатным действием. // О.Н. Чупахин, Л.П. Сидорова, Н.М. Перова, В.Н. Чарушин, Л.В. Русинов, А.Г. Муляр: -заявл. 05.05.2003. -опубл. 27.08.2005.

147. Пат. 2411936 РФ МПК 2009100559/15; С2 РФ, А 61 К 31/00 // Применение 2-морфолино-5-фенил-6н-1,3,4-тиадизин, гидробромида в качестве средства, обладающего гиполипидемическим и гипергликемическим эффектом / Е.Р. Бойко, Н.А. Вахнина, О.Н. Чупахин, Л.П. Сидорова, А.Ю. Людина, Н.Н. Потолицына, М.Б. Пономарев, В.Д. Шадрин, Я.Э. Азаров, М.А. Вайкшнорайте: - заявл. 11.01.2009; -опубл. 20.02.2011. Бюл. № 5.

148. Пат. 2456284 РФ МПК 2011114252/04; С07Д417/12, А61КО31/549, /5377, / 427/ А61РО07/02. 2-аминопропилморфолино-5-арил-6Н-1,3,4-тиадиазины, дигидробромиды и 2-аминопропилморфолино-4-арилтиазолы, гидробромиды,

обладающие антиагрегатным действием. // О.Н. Чупахин, Л.П. Сидорова, Н.М. Перова, В.Л. Русинов, В.А. Макаров, Ю.С. Логвинова, Т.М. Васильева: -заявл. 12.04.2011; -опубл. 20.07.2012.

149. Логвинова, Ю.С. Влияние новых соединений класс 1,3,4-тиадиазинов на агрегацию тромбоцитов *in vitro* и *ex vivo* / Ю.С. Логвинова, Т.М. Васильева, В.А. Макаров, О.Н. Чупахин, Л.П. Сидорова, Н.М. Перова, В.Л. Русинов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. -Т. 73. -№ 8. –С. 21-25.

150. Логвинова, Ю.С. Антиагрегационные свойства тиадиазина Н-29 *in vitro* и *ex vivo* / Ю.С. Логвинова, Т.М. Васильева, В.А. Макаров, О.Н. Чупахин, Л.П. Сидорова, Н.М. Перова, В.Л. Русинов // Медицинский академический журнал. 2010. -Т. 10. -№ 5. –С. 165.

151. Логвинова, Ю.С. Антиагрегационное действия 2-морфолино-5-(тиенил-2)-6Н-1,3,4-тиадиазин гидробромида в экспериментах *in vitro* и *ex vivo* / Ю.С. Логвинова, Т.М. Васильева, В.А. Макаров, О.Н. Чупахин, Л.П. Сидорова, Н.М. Перова, В.Л. Русинов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. -Т. 76. -№ 2. –С. 13-16.

152. Логвинова, Ю.С. Антиагрегационное действие 2-циклоалкиламино-5-фенил-1,3,4-6Н (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-тиадиазинов в экспериментах *in vitro* / Ю.С. Логвинова, Т.М. Васильева, В.А. Макаров, О.Н. Чупахин, Л.П. Сидорова, Н.М. Перова, В.Л. Русинов // Гематология и трансфузиология. 2013. -Т. 58. -№ 2. –С. 37-40.

153. Логвинова, Ю.С. Влияние производных 6Н-1,3,4-тиадиазинов на агрегационную способность тромбоцитов и некоторые параметры плазменного гемостаза: автореф. дисс. канд. мед. наук. / ФГБУ ГНЦ Минздрава России. Москва, 2013.

154. Belanov, E. Anti-orthopoxviral activity of the 2-Cycloalkylimino-5-(4-Nitrophenyl)-1, 3, 4-Thiadiazine Derivatives / E. Belanov, L. Sidorova, V. Rusinov, N. Bormatov, S. Balakhnin, O. Serova, V. Chupachin O. Chupachin // Antiviral Research. 2008. -V. 78, -No 2. -P. A 54.

155. Пат. 2281946 РФ МПК 2005129447/04; С07Д417/04, С07Д285/16, А61К31/549, А61Р31/12. 2-Циклоалкилимино-5-(4-нитрофенил)-1,3,4-тиадиазины,

обладающие биологической активностью против вирусов оспы. // О.Н. Чупахин, Л.П. Сидорова, В.Л. Русинов, Е.Ф. Беланов, С.М. Балахин, Н.И. Бормотов, Л.С. Сандахчиев: -заявл. 21.09.2005; -опубл. 20.08.2006.

156. Леонтьева, Е.А. Поиск блокаторов реакции неферментативного гликозирования белков среди производных 1,3,4-тиадиазина / Е.А. Леонтьева, А.В. Мусальникова. // Достижения в химии и химической технологии. УрФУ. Екатеринбург. 2013. -С. 37-40.

157. Сарапульцев, П.А. Влияние соединения из группы замещенных 5R1, 6R2-1,3,4-тиадиазин-2-аминов на течение системного воспаления / П.А. Сарапульцев, О.Н. Чупахин, А.П. Сарапульцев, М.А. Ранцев, С.Ю. Медведева, Л.П. Сидорова, И.Г. Данилова // Журн. Цитокины и воспаление. 2013. -Т. 12. -№ 3. -С. 40–44.

158. Пат. 2152943 С1РФ МПК<sup>7</sup> 98114488/04; С07D417/04, А 61 К 31/549. Фармацевтически приемливые соли замещенных 6Н-1,3,4-тиадиазин-2-аминов и их фармацевтические композиции. // О.Н. Чупахин, Л.П. Сидорова, Э.А. Тарахтий, А.П. Новикова, Н.М. Перова, В.А. Виноградов, Мишель Францискус ван Гинкель: -заявл; 28. 12.1995; -опубл. 20.07. 2000. // Бюл. №20. -С. 304-305.

159. А.с. SU 1726478 А1, С07D417/04, А 61 К 31/3. 2-Гексаметиленимино-5-(4-бромфенил)-6Н-1,3,4-тиадиазин гидроиодид, обладающий контррацептивной активностью. / Н.М. Перова, Л.П. Сидорова, А.П. Новикова, О.Н. Чупахин, В.В. Корхов, В.В. Бойкова: -опубл. 15. 04. 1992.

160. Hennion, G.F. Preparation of t-Acetylenic Chlorides / G.F. Hennion, A.P. Boisseffe // - J. Org. Chem. 1961 -V. 26. -No 3. -P. 725-727.

161. Kumarasamy, E. Light-induced stereospecific intramolecular [2+2]-cycloaddition of atropisomeric 3,4-dihydro-2-pyridones / E. Kumarasamy, J. Sivaguru (Supporting Information) // J. Royal Soc. Chem. 2012 -P. 9.

162. Lambert, B. Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes / B. Lambert // Methods and Techniques. 2004. -P. 469.

163. Пулатов, Э.Х. Влияние внешних факторов на циклизацию дигалоидацетиленов. Материалы III Нумановские чтения “Достижения

химической науки за 25 лет Государственной независимости Республики Таджикистана” посвященное 70-летию образования Института химии им. В.И. Никитина АН РТ: сборник тезисов / Э.Х. Пулатов, М.Д. Исобаев, Б.Г. Мавлонов // 2016. Душанбе. -С. 255.

164. Газиева, Г.А. Тиосемикарбазид в синтезе пяти- и шестичленных гетероциклических соединений / Г.А. Газиева, А.Н. Кравченко // Успехи химии. 2012. –Т. 81 -№ 6. –С. 494-523.

165. Porshamsian, K. A simple and efficient synthesis of some novel thiazolidine-4-one derivatives / K. Porshamsian, N. Montazeri, K. Rad-Moghadam, S. Ali-Asgari // J. Heterocycl. Chem. 2010. –V. 47. –No 9. –P. 1439-1442.

166. Rahim, F. Synthesis of 4-thiazolidinone analogs as potent in vitro anti-urease agents / F Rahim, K Zaman, H Ullah, M Taha, A Wadood, MT Javed, W Rehman, M Ashraf, R Uddin, I Uddin, H Asghar, AA Khan, KM Khan // Bioorganic Chemistry. 2015. - V. 63. -P. 123-131.

167. Пулатов, Э.Х. Гидроксикетоны в реакциях образования тиадиазинового цикла / Э.Х. Пулатов, М.Д. Исобаев, Б.Г. Мавлонов // Известия АН Сер. хим. 2016. -№ 10. - С. 2475-2478. Pulatov E.Kh. Hydroxyketones in the thiadiazine cycle formation. / E.Kh. Pulatov. M. J. Isobaev, B.G. Mavlonov. // Russian Chemical Bulletin, International Edition, V. 65, No 11, 2016. -P. 2475-2478.

168. Isobaev, M.J. Combining of natural and synthetic compounds-new approach to preparation of the biologically active substances // Abstracts 4-th International Symposium on Edible Plant Resources and the Bioactive Ingredients / M.J. Isobaev, E.Kh. Pulatov, Haji Akber Aisa // Dushanbe, Tajikistan. 2014. –P. 48-49.

169. Heravi, M.M. One-Pot Synthesis of Some Nitrogen and Sulfur Heterocycles Using Thiosemicarbazide Under Microwave Irradiation in a Solventless System / M.M. Heravi, N. Nami, Y.A. Oskooie, R. Nekmatshoar // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. 2006. –V. 181. –P. 87-91.

170. Пулатов, Э.Х. Аминонитрилы в построении тиазолидиновых гетероциклов / Э.Х. Пулатов, М.Д. Исобаев, Б.Г. Мавлонов, И.У. Файзилов // Известия АН РТ отд. физ-мат. хим. и геол. наук. 2014. -№1. -С. 88-93.

171. Stefan Kroiß / Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München Totalsynthese der Strobilurine G, M und N und Untersuchungen zur Synthese von Enin-Methoxyacrylaten, München, 2002, -P.191.

172. Назаров И.Н. Синтез простейших аналогов кортикостероидов. Введение диоксиацетоновой боковой цепи методом гидратации ацетиленовых спиртов И.Н. Назаров, М.С. Бурмистрова, А.А. Ахрем // ЖОрХ.,1959, Т. 29, Вып. 3, -С. 735-744.

173. Чупахин, О.Н. Синтез и антиагрегационная активность 2-циклоалкиламино-5-тиенил- и 5-фурил-6Н-1,3,4-тиадиазинов / О.Н. Чупахин, Л.П. Сидорова, Н.М. Перова, В.Л. Русинов, Т.М. Васильева, В.А. Макаров. // Хим. - фарм. журнал. 2011. -Т. 45. -№5. -С. 12-16.

174. Пулатов, Э.Х. Сравнительная реакционная способность оксикетонов и их производных с *N*, *S*-нуклеофилами / Э.Х. Пулатов, М.Д. Исобаев, Б.Г. Мавлонов, Т.Х. Абдуллаев // Изв. РАН. Серия хим. 2018, № 6, с. 1106-1109. Pulatov E. Kh. Comparative reactivity of oxyketones and their derivatives in the reactions with *N*, *S*-nucleophiles / E.Kh. Pulatov, M.J. Isobaev, B.G. Mavlonov and T.Kh. Abdullaev / Russ. Chem. Bull., 2018, V. 67, No 6, с. 1106-1109.

175. Исобаев, М.Д. Амидо- и сульфамиды 1,3,4-тиадиазинов / М.Д. Исобаев, Э.Х. Пулатов, Б.Г. Мавлонов, Т.Х. Абдуллаев, М. Джумаева, И.Ф. Рахимов // Известия АН Республики Таджикистан. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук, 2018, №3-4. с. 338-342.

176. Chang L., Fixing CO<sub>2</sub> into β-охорpropylcarbамates in neat condition by ionic gelation /Ag(I) supported on dendritic fibrous nanosilica / L. Chang, R. Zhiani and S. M. Sadeghzadeh // *Royal.Soc.of.Chem.* 2019, 9, 16955-16965. DOI: 10.1039/c9ra02680k.

177. Глазунова Е.М., Противозэпилептическое средство «карбатин» // Е.М. Глазунова, Н.В. Глебова, К.Х. Хайдаров Л.Д. Лебедева, А.А. Авотс, О.Н. Акифьев, А.М. Пулатов // А.с. 1448440. Ин-т химии АН Тадж. ССР. -№ 4233306; Заявл. 05.02.1987

178. Саркисян, К.Х. Клиническая фармакология биотрансформации лекарственных препаратов в образовательном процессе студентов / К.Х. Саркисян, А.В. Сергиенко, М.Н. Ивашев, А.М. Куянцева, Т.А. Лысенко, А.В. Арльт, Е.Е. Зацепина, И.А. Савенко // *Межд. журн. эксперим. образования*, 2013, 8, 101-103.

179. Hennion, G.F. The Preparation of Some Acetylenic Primary Amines / G.F. Hennion, E.G. Teach // *J. Am. Chem. Soc.* 1953, -V. 75. –P. 1653-1654.

180. Yuan Ye, One-pot carboxylative cyclization of propargylic alcohols and CO<sub>2</sub> catalysed by N-heterocyclic carbene/Ag systems / Ye. Yuan, Yu. Xie, Song Dandan, Zeng Cheng, Chaemchuen Somboon, Chen Cheng, Verpoort Francis // *Appl. Organometal Chem.* 2017, 31, (12), 3867-3872.

181. Frisch, M.J. Trucks, G.W. Schlegel, H.B. Scuseria, G.E. Robb, M.A. Cheeseman, J.R. Montgomery, J.A. Vreven, Jr.T. Kudin, K.N. Burant, J.C. Millam, J.M. Iyengar, S.S. Tomasi, J. Barone, V. Mennucci, B. Cossi, M. Scalmani, G. Rega, N. Petersson, G.A. Nakatsuji, H. Hada, M. Ehara, M. Toyota, K. Fukuda, R. Hasegawa, J. Ishida, M. Nakajima, T. Honda, Y. Kitao, O. Nakai, H. Klene, M. Li, X. Knox, J.E. Hratchian. H.P. Cross, J.B. Adamo. C. Jaramillo. J. Gomperts. R. Stratmann, R.E. Yazyev, O. Austin, A.J. Cammi, R. Pomelli, C. Ochterski, J.W. Ayala, P.Y. Morokuma, K. Voth, G.A. Salvador, P. Dannenberg, J.J. Zakrzewski, V.G. Dapprich, S. Daniels, A.D. Strain, M.C. Farkas, O. Malick, D.K. Rabuck, A.D. Raghavachari, K. Foresman, J.B. Ortiz, J.V. Cui, Q. Baboul, A.G. Clifford, S. Cioslowski, J. Stefanov, B.B. Liu, G. Liashenko, A. Piskorz, P. Komaromi, I. Martin, R.L. Fox, D.J. Keith, T. Al-Laham, M.A. Peng, C.Y. Nanayakkara, A. Challacombe, M. Gill, P.M.W. Johnson, B. Chen, W. Wong, M.W. Gonzalez, C. Pople, J.A. / *Gaussian 03, Revision C.02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

182. Назаров, И.Н. Синтез простейших аналогов кортикостероидов. Введение диоксиацетоновой боковой цепи методом гидратации ацетиленовых спиртов. / И.Н. Назаров, М.С. Бурмистрова, А.А. Ахрем // *ЖОрХ.*, 1959, Т. 29, Вып. 3, -С. 735-744.

183. Meister, H. Darstellung und Hydrolyse von 4-Halogenmethylen-1,3-dioxolanen / H. Meister // *Liebigs Ann. Chem.*, 1969, № 1, -P. 128-136.

184. Исобаев, М.Д. Альтернативные пути синтеза диоксоланов и тиadiaзинов. / М.Д. Исобаев, Э.Х. Пулатов, Т.Х. Абдуллаев, М.З. Турдиалиев, Б.Г. Мавлонов, М. Джумаева // *ЖОрХ*, 2021, Т. 57, № 3, -С. 391–399.

185. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 1963; и Методологические рекомендации по токсико-экологической оценке лекарственных средств. Воронеж, 1998.

186. Сенцов, В.Г. Исследование влияние макрофагального звена иммунной системы на морфофункциональное состояние печени на ранних этапах формирования токсического гепатита у крыс. / В.Г. Сенцов, И.Г. Данилова, С.Ю. Медведева, И.Ф. Гетте, Н.Б. Крохина // *Вестник Уральской медицинской академической науки*, 2009, Т.25, №2, с.300-302.

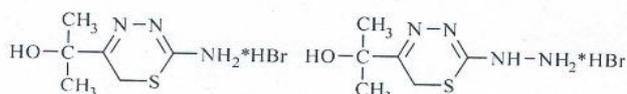
«УТВЕРЖДАЮ»  
 Директор Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ),  
 Таджикского государственного Медицинского  
 Университета им. Абуали ибни Сино  
 Ганиев Х.А.  
 август 2020г.



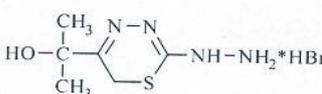
### А К Т

#### биологического испытания 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов

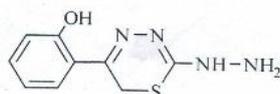
Мы ниже подписавшиеся: заместитель директора (ЦНИЛ), Таджикского государственного Медицинского Университета им. Абуали ибни Сино к.м.н. Абдуллоев З.Р., зав. отдел биохимии и клиники, к.х.н., ст.н.с. Махкамова Б.Х., ст.н.с. Самандаров Н.Ю. и н.с. Нуралиев Л.Ю. подтверждаем, что в ЦНИЛ в период с 01.05. 2020г. по 01.08 2020г. проведена токсикологическая экспертиза и исследование антикоагулянтного действия 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов: (ЛОС-ТДА-1, ЛОС-ТДА-2, ЛОС-ТДА-3 и ЛОС-ТДА-4) по отношению крови животных.



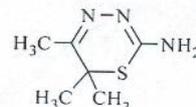
ЛОС-ТДА 1



ЛОС-ТДА 2



ЛОС-ТДА 3



ЛОС-ТДА 4

ЛОС-ТДА-1 2-(2-Амино-6Н-1,3,4-тиадиазин-4-ил) пропан-2-ол, гидрабромид (1); ЛОС-ТДА-2 2-(2-Гидразинил-6Н-1,3,4-тиадиазин-4-ил)пропан-2-ол, гидрабромид (2); ЛОС-ТДА-3 1-(2-Гидразинил-6Н-1,3,4-тиадиазин-4-ил)фенил-2-ол (3); ЛОС-ТДА-4 2-Амино-5,6,6-триметил-6Н-1,3,4-тиадиазин (4);

Указанные соединения синтезированы в лаборатории органического синтеза Института химии им. В.И. Никитина Академии наук Республики Таджикистан. Исследование проведено на белых крысах с обеспечением им соответствующих условий содержания и кормления, согласно санитарным нормам.

На основании проведенных исследований можно сделать заключение, что образцы 1,3,4-тиадиазинов, полученные лаборатории Органического синтеза Института химии им. В.И. Никитина Академии наук Республики Таджикистан являются нетоксичными и не оказывающими негативного влияния на организм лабораторных животных.

Предоставленные 1,3,4-тиадиазины- (ЛОС-ТДА 1-4) обладают выраженными дозозависимыми гепатопротекторными и антикоагулянтными лечебными эффектами при экспериментальной интоксикации  $CCl_4$ . При этом наибольшая лечебная эффективность наблюдается после использования 1,3,4-тиадиазинов в максимальной дозе.

На основании полученных результатов можно рекомендовать 1,3,4-тиадиазинов к проведению доклинических испытаний.

Зам. директора Центральной научно-исследовательской лаборатории  
к.м.н. доцент.



Абдуллоев З.Р.

Зав. лаб. клинической биохимии  
к.х.н. доцент.



Махкамова Б.Х.

Старший научный сотрудник  
к.х.н., доцент



Самандаров Н.Ю.

Научный сотрудник



Нуралиев Л.Ю.