

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Душанбе - 2023

Работа выполнена в лаборатории органического синтеза ГНУ «Института химии имени В.И. Никитина Национальной Академии наук Таджикистана»

Научный руководитель: доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза ГНУ «Института химии им. В.И. Никитина Национальной Академии наук Таджикистана»
Пулатов Элмурод Холикулович

Официальные оппоненты: **Злотский Семен Соломонович**- доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой «Общая, аналитическая и прикладная химия» ФГБОУ ВО «Уфимского государственного нефтяного технического университета Российской Федерации»

Бабаев Евгений Вениаминович- доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Московского государственного университета им М. В. Ломоносова»

Ведущая организация: Научно-исследовательский Института Таджикского национального университета.

Защита диссертации состоится: «4» марта 2024 года в 11⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 73.1.002.03 при ГНУ «Института химии им. В.И. Никитина Национальной Академии наук Таджикистана» по адресу: 734063, Республика Таджикистан г. Душанбе, ул. Айни, 299/2. E-mail: dissovet@ikai.tj

С текстом диссертации можно ознакомиться в библиотеке ГНУ «Института химии им. В.И. Никитина Национальной Академии наук Таджикистана» по адресу: 734063, г. Душанбе, ул. Айни 299/2 и на сайте www.chemistry.tj

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор технических наук, доцент



Норова М.Т.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 функционализованные 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 функционализованных 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 серасодержащих 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 известны производные ацетиленовых спиртов: α -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.

Целью 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 тиадиазинового рядов. Получение новых труднодоступных функциональнозамещенных 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 ^1H , ^{13}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 C(3)-ОН углеродному центру, так и по C(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 реакций 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 α -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 тиadiaзинового 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 тиadiaзинового цикла в условиях конкуренции нескольких гетероциклизаций;

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

Разработан и предложен оригинальный трёхкомпонентный способ функционализации производных ацетиленовых спиртов -важных полупродуктов тиазолидинового и тиadiaзинового 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 тиadiaзиновых 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 ^1H 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. Выполненная диссертационная работа относится лично автору и представляет собой результат исследований, по разработке способов синтеза и экспериментов, а также интерпритации экспериментального и спектрального материала, формулировки выводов результатов исследований, опубликования материалов работы.

Апробация работы. По итогам выполненной работы были представлены доклады на Международной научно-практической конференции посвящённой 1150-летию персидско-таджикского ученого-энциклопедиста, врача, алхимика и философа Абу Бакра Мухаммада ибн Закария Рази (Душанбе 2015), «Достижения химической науки за 25 лет Государственной независимости Республики Таджикистан», посвященное 70-летию образования Института химии им. В.И. Никитина АН РТ (Душанбе 2016), В книге: 15 Нумановские чтения. «Академик И.У. Нуманов и развитие химической науки в Таджикистане», материалы, посвящ. 100 летию акад. И.У.Нуманова, (Душанбе 2019), Республиканской научно-практической конференции с приглашением зарубежных ученых «Актуальные проблемы химической технологии», посвященной 85-летию со дня рождения и 65-летию трудовой и научной деятельности профессора кафедры «Химическая технология переработки нефти и газа» Махсумова А.Г. (Ташкент 2021), Материалы IV Международной научно-практической конференции «Global science and innovations 2019: central asia» Астана. 2019 г, Международная научно-методическая конференция на тему «прогресс науки химии, технологии и экологии» посвященная 20-летию образования кафедры «Химической технологии и экологии» и «Двадцатилетию изучения и развития естественно-математических и точных дисциплин в области науки и образования» Душанбе 12-13 мая 2023 г.

Публикации. По теме диссертационной работе опубликовано 17 работы: 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 3 из которых входят в базы цитирования Web of Science и Scopus, 4 статья в журнале, входящем в список РИНЦ, 10 статьи опубликованы в сборников трудов конференций различного уровня.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 136 страниц компьютерного набора. Первая глава (литературный обзор) посвящена обобщению химических свойств тиазолидинов и тиадиазинов. Результаты собственных исследований представлены и обсуждены во второй главе. Также работа содержит экспериментальную часть, выводы и библиографический список; в ней содержит 12 рисунков, 7 таблиц. Список литературы содержит 186 наименований.

Работа выполнена в лаборатории органического синтеза Института химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении кратко обозначены: актуальность, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе представлен анализ и обобщение научных публикаций, касающихся основных подходов к синтезу и практическому применению тиазолидиновых и тиadiaзиновых гетероциклов, а также их биологической активности.

Во второй главе показаны результаты исследований по разработке методов синтеза соединений тиазолидинового и тиadiaзинового ряда с использованием ацетиленовых спиртов и их продуктов гидратации, а также галоид и аминопроизводных с электрофильными и бинуклеофильными реагентами (тиосемикарбазидом, дитиокарбаминовой кислотой и тиокарбогидразидом). Приведены данные квантовохимических расчётов по минимуму энергии отдельных соединений. Представлены схемы синтеза 1,3-тиазолидинов, 1,3,4-тиadiaзинов, содержащих в положении 2 и 5 amino-, тиольную- и гидразинил группы. Строения полученных соединений подтверждены данными ИК- и ЯМР-спектроскопии и встречным синтезом.

В третьей главе представлены основные методике синтеза новых гетероциклических соединений, их спектральные и физико-химические характеристики, а также характеристики оборудования, использованные для синтеза и идентификации полученных соединений.

Глава I. Синтетические возможности ацетиленовых спиртов и их производных

Ацетиленовые спирты и их продукты гидратации (α -гидроксикетоны), ацетиленовые амины, а также ацетиленовые галогенопроизводные, благодаря наличию в молекуле нескольких реакционных центров, локализованных в C(1)-C(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-тиadiaзиновых 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.

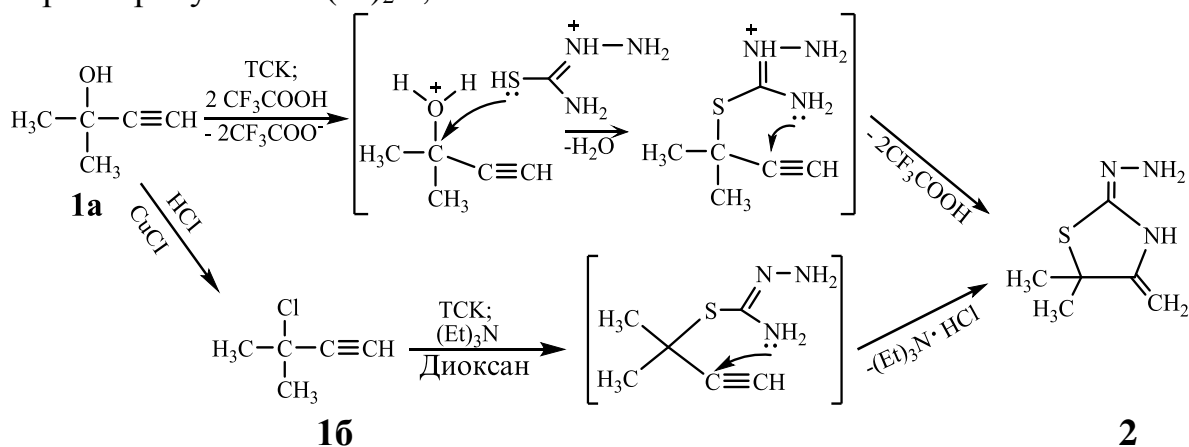
Галоидпроизводные ацетиленового спирта также успешно применяются для синтеза тиазолидиновых гетероциклов.

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.

1.1 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-метил-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 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, - отщеплением H_2O , 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 полагать, 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-гидразоно-5,5-диметил-4-метилен-1,3-тиазолидиновый гетероцикл (2).

Строение 2-гидразоно-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 см^{-1} , которые можно отнести к экзоциклическим $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ и $\text{N}-\text{N}$ связям соответственно, а полосы поглощения в области 3385, 3088 см^{-1} к валентным колебаниям эндо- и экзоциклических аминогрупп.

В ЯМР спектре полученного тиазолидина (2) обнаружены сигналы протонов в области 1.82-1.85 м. д., эквивалентные к шести протонам C(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 C(4) метиленовым протонам экзоциклической $=\text{CH}_2$ 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_2 групп, соответственно.

1.2 Исследование реакционной способности продуктов гидратации ацетиленовых спиртов

1.2.1 Синтез аминоксетаниминов, этоксиаминонитрилов, 5¹-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.

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%.

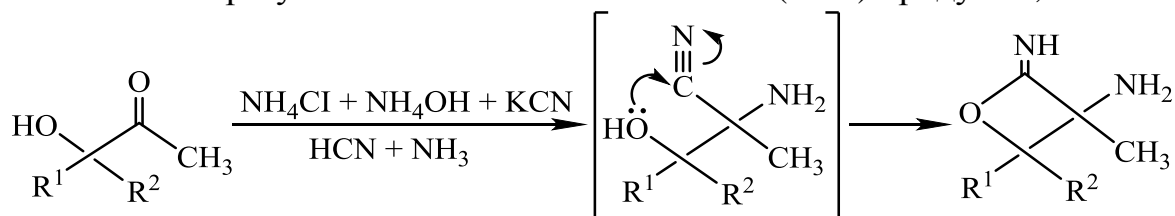
Целью расширения синтетической возможности ацетиленового спирта и сокращения стадий и экономия производных последнего, в качестве дорогих реактивов, важной задачей данного раздела является изучение реакционной способности самого ацетиленового спирта и его продуктов гидратации, для синтеза на их основе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

В предыдущем подразделе 1.1 нами продемонстрирована смежа получения 2-гидразоно-1,3-тиазолидина (2) на основе взаимодействия ацетиленового карбинола: 3-метил-3-гидроксипропина-1 с динуклеофильным реагентом -ТСК в присутствии кислотного катализатора, а также встречным синтезом его хлорпроизводного в присутствии основного катализатора триэтиламина.

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 C₂-C₃ 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, 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 OH группы к циано группе, в результате чего образуются аминоксетаниминовые (**3а-в**) продукты, со схемой:



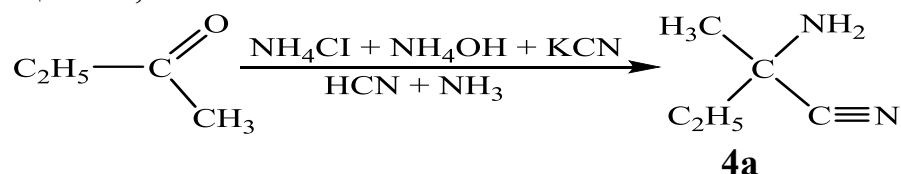
1 г,д,е

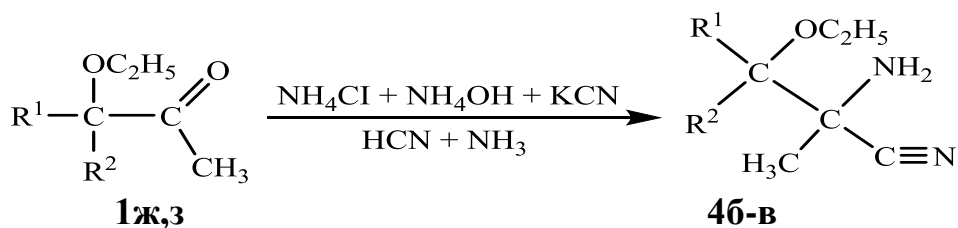
3а-в

где, R¹ = R² = -Me (**1г, 3а**); R¹ = -Me, R² = -Et (**1д, 3б**); R¹+R² = -Cy (**1е, 3в**).

ИК-спектральные исследования целевых продуктов (**3а-в**) показывают, что в области 1130, 1062 и 3400, 1688 см⁻¹ обнаружены полосы поглощения, эндоциклический C-O-C и экзоциклический C=NH связи, что свидетельствует об образовании ранее не описанных в литературе аминоксетаниминов (**3а-в**). При этом характерные полосы поглощения, в области 3600 см⁻¹ и 1680 см⁻¹, наблюдаемые для OH и C=O групп, у исходных α-оксикетонах (**1г,д,е**), не наблюдались.

В случае сравнительного использования метилэтилкетона, в качестве сравнительного исходного продукта и α-этоксикетонов (**1ж,з**), в которых предварительно блокированы OH группы, реакция протекает без промежуточных стадий с образованием аминонитрила (**4а**) и этоксизамещенных аминонитрилов (**4б-в**) с ассиметрическим атомом углерода, которые представляют практический интерес для получения на их основе оптически активных гетероциклов, со схемой:





где, $\text{R}^1 = \text{R}_2 = (\text{CH}_3)_2$ (**4б**), $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**4в**).

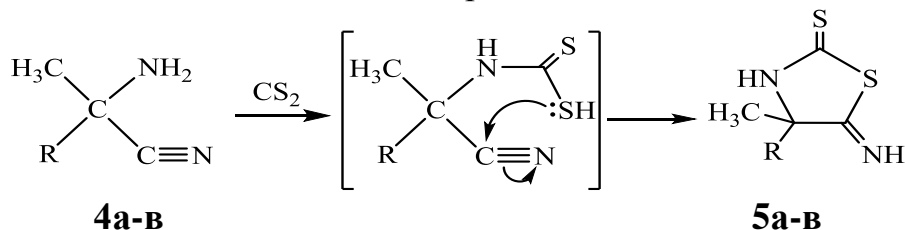
Для амино- (**4а**) и этоксиаминонитрилов (**4а-в**) в ИК-спектре также обнаружены новые полосы поглощения в области 3200, 3500 и 2240 cm^{-1} , что соответствуют к NH_2 и CN группам.

Полученные амино- (**4а**) и этоксиаминонитрилы (**4а-в**) и их аминоксетанимины (**3а-в**), благодаря наличию в них ряда реакционноспособных функциональных NH_2 -, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ -, CN - и $=\text{NH}$ групп являются базовыми полупродуктами для получения на их основе ряда тиазолидиновых гетероциклов.

Выход целевых продуктов (**3-4а-в**) до 95%, представляют собой прозрачные жидкости со слабым запахом HCN , которые путём экстрагирования из диэтилового эфира выделены из реакционной среды и охарактеризованы.

Благодаря наличию реакционноспособных амино- и нитрильной групп в синтезированных алициклических и циклических продуктах (**3-4а-в**), можно предположить, что их взаимодействие с электрофильным реагентом -CS_2 может привести к циклическим продуктам.

С этой целью нами проведено их взаимодействие с CS_2 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**), со схемой:



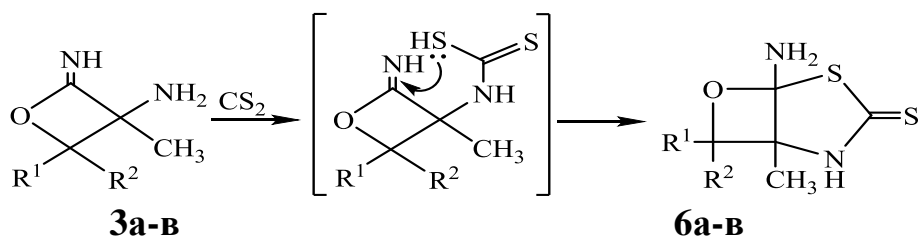
4а-в

5а-в

где, $\text{R} = \text{-C}_2\text{H}_5$ (**4-5а**), $\text{R} = \text{-(CH}_3)_2\text{C-OC}_2\text{H}_5$ (**4-5б**),
 $\text{-C(CH}_3)_2\text{(C}_2\text{H}_5)\text{-OC}_2\text{H}_5$ (**4-5в**).

Полосы поглощения в области 2240, 3500 cm^{-1} отнесённые к CN и NH_2 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 cm^{-1} , которые обнаружены в ИК спектре, отнесены к колебаниям $\text{C}=\text{S}$, NH , NH_2 и C-O-C , $\text{C}=\text{NH}$ связей.

Циклические аминоксетанимины (**3а-в**) также взаимодействуют с электрофильным реагентом -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 аминоксетантиазолидинтиононых гетероциклов (**6а-в**), как указано на схеме:



где: $R^1=R^2 = -CH_3$ (**6a**), $R^1 = -CH_3$, $R^2 = -C_2H_5$ (**6б**), $R^1+R^2 = -C_6H_{10}$ (**6в**).

Следует отметить, что направленность реакции взаимодействия аминоксетаниминов (**3a-в**) с электрофильным реагентом CS_2 протекает аналогично как у аминонитрилов (**4a-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 (**4a-в**), что и требует дополнительную активацию промежуточного состояния за счёт пиридина.

В ИК -спектрах соединений (**6a-в**) обнаружено появление новых полос поглощения в области 3154-3046, 2914-2842, 1236-1213, 1137-1039 cm^{-1} , которые нами отнесены к колебаниям NH , NH_2 , $C=S$ и $C-O-C$ связей.

Для аминоксетанконденсированных 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 NH_2 группы. При этом сигнал в области 3.25 м.д. в виде синглета эквивалентный одному протону можно отнести к протону эндоциклической NH группы.

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 - аминоксетаниминов (**3a-в**), что открывает путь к синтезу труднодоступных конденсированных аминоксетантиазолидинтионовых гетероциклов (**6a-в**).

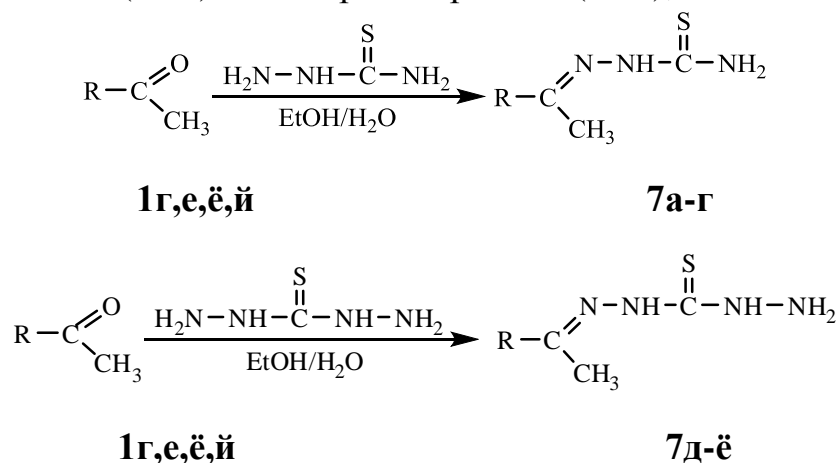
1.2.2 Синтез 4-оксотиазолидин-2-гидразонов

В разделе 1.1 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-метилбутина-1 (**1a**) 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.

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**), со схемой:

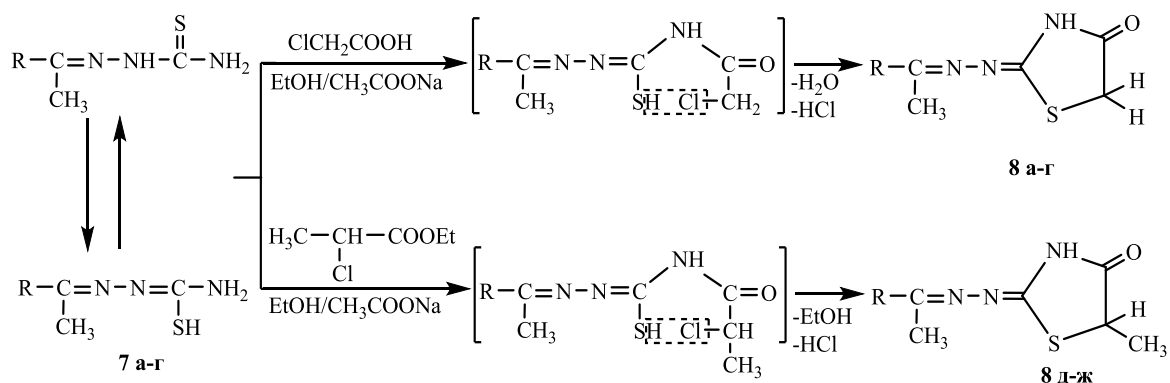


где, R= -C(CH₃)₂-OH, (**1г,7а,д**); -C(CH₃)₂-OAc, (**1й,7б,е**); -Ph-o-OH, (**1ё,7в,ё**); -Cu, (**1е,7г**).

В спектре ЯМР ¹H 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 NH₂ и NH групп.

Далее циклоконденсацией соединений (**7а-г**) с электрофильными реагентами: монохлоруксусной кислотой (МХУК) и этилхлорпропионатом в присутствии ацетата натрия в этиловом спирте получены соответствующие 2-гидразинозамещенные 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(1) атома азота соединений (**7а-г**). Далее в условиях реакции за счёт тиольной группы промежуточно образующего продукта и близлежащего хлорметиленового атома углерода происходит внутримолекулярное электрофильное замещение с формированием 2-R-гидразино-тиазолидинов (**8а-ж**), по схеме:



где, R=-C(CH₃)₂-OH (**8a,д**); -C(CH₃)₂-OAc (**8б,е**); -Ph-o-OH (**8в,и**);
-Cy (**8г,ж**).

В ИК-спектрах соединений (**7a-г**) отмечено появление новых полос поглощения в областях 1250, 1494, 1608, 1740 и 3400 -3136 см⁻¹, характерных для колебаний (C=S), (N-N), (C=N), (C=O от Ac), (NH и NH₂) 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 см⁻¹ и 1248-1196 см⁻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 см⁻¹ нами отнесены к колебаниям экзоциклических (C=O), (C=N), (N-N) и (C-C) связей. Полосы поглощения колебаний OH-, NH и NH₂ групп обнаружены в области 2900 и 3500 см⁻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 =CH₂ 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.

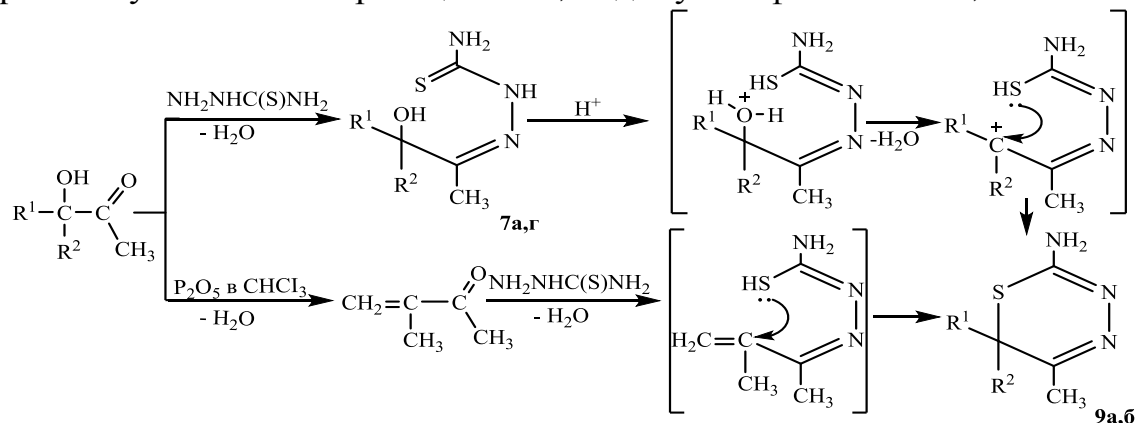
Таким образом, можно предполагать, что направленность реакции карбазонных производных (**7a-г**) с электрофильными реагентами: монохлоруксусной кислотой (МХУК) и этилхлорпропионатом стереоселективно могут образовывать соответствующие 1,3-тиазолидин-4-оны.

Глава II. Синтез и свойства 2,5-дизамещенных 1,3,4-тиадиазинов

2.1 Синтез 2-амино-1,3,4-тиадиазинов на основе взаимодействия α-гидроксикетонов с бифункциональными реагентами

Основные достижения в области химии 1,3-тиазолидиновых, 1,3,4-тиадиазиновых и 1,2,4-триазиновых гетероциклов представленных в литературе гласить, что в зависимости от условий и направленности реакции можно получить пятичленные либо шестичленные гетероциклы.

В данной разделе представлены 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, по схеме:



где: $R^1=R^2=Me$ (**7a,9a**), $R^1 + R^2=(CH_2)_5$ (**7г,9б**).

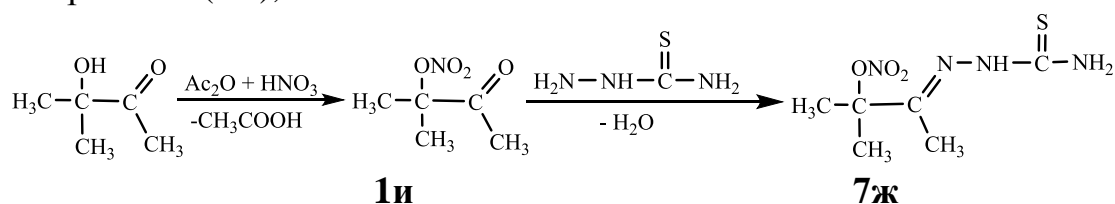
Анализ спектроскопических исследований показывает, что данная реакция протекает стадийно, т.е. на первой стадии в нейтральной среде образуются соответствующие тиосемикарбазоны. Далее при обработке реакционной массы каталитическим количеством H_2SO_4 , промежуточные тиосемикарбазоны (**7a,г**) циклизируются с формированием 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов (**9a-б**).

Следует отметить что в присутствии CF_3CO_2H реакция инициируется протонированием C(3)-ОН группы, с последующим отщеплением молекулы H_2O , это в свою очередь открывает возможность внутримолекулярного присоединения SH группы тиосемикарбазидного фрагмента к близлежащему электронодефицитному C(3) атому углерода.

Образование 2-амино-1,3,4-тиадиазинового цикла **9a** подтверждено также встречным синтезом, исходя из взаимодействия ТСК с изопропенилметилкетон (ИПМК). Ключевым моментом и необходимым условием завершения циклизации данной реакции, большую роль сыграет отщепление молекулы воды на промежуточной стадии.

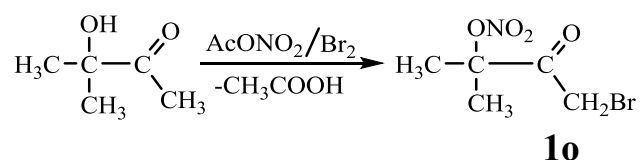
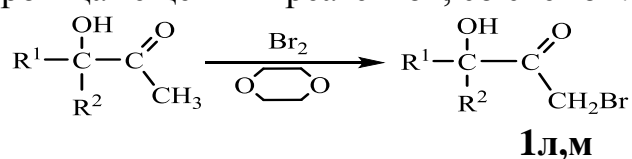
В ЯМР 1H спектре продуктов циклизации (**9a, б**) не обнаружен сигнал в области 6.30 м.д., который был отнесен к протону не замещенной ОН группы, которая наблюдалась в исходных тиосемикарбазонах (**7a-б**).

В случае C(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 C(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 см⁻¹, которые можно отнести к N-N и -NH₂, C=N, O-NO₂ 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. Установлено, что CH₃ группа, активированна с C=O группой, так как она легко бромруется с дибромдиоксаном в растворе 1,4-диоксана. 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.

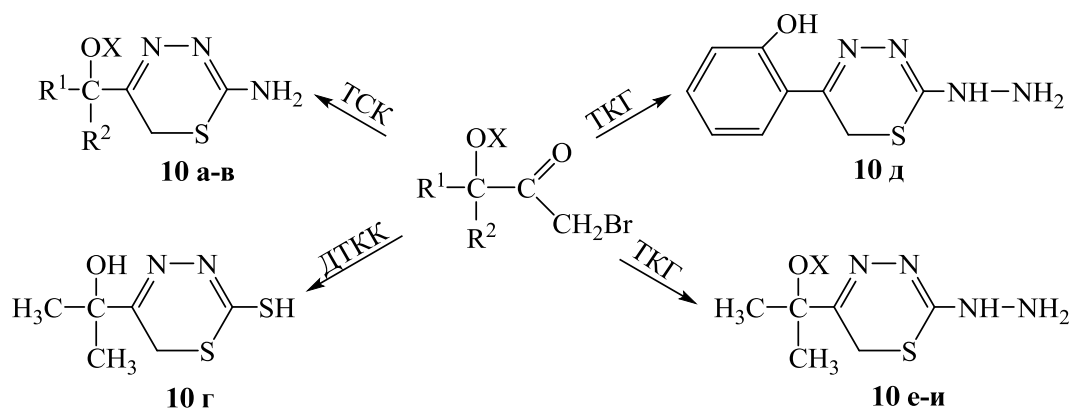


Предполагалось, что получения α-бром-3-метил-3-гидроксибутан-2-она (**1л**) могут быть целесообразным исходным полупродуктом для синтеза 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов, за счёт вовлечения бромсодержащего атома углерода во взаимодействия с бинуклеофильными реагентами.

В условиях трёхкомпонентного взаимодействия реагентов: 3-метил-3-гидроксибутан-2-она с электрофильным реагентом -ацетилнитратом (AcONO₂) и молекулярным бромом в растворе уксусной кислоты предварительно получено 3-метил-3-нитроокси-1-бромбутан-2-он (**1о**), с выходом до 75%.

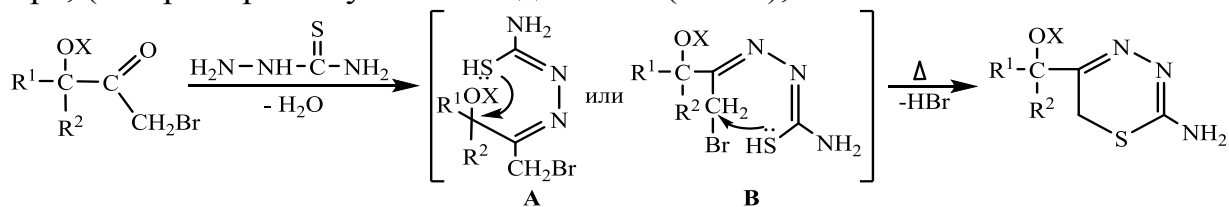
Для определения возможных направлений реакций по трём: C(3)-OH, C(2)=O и C(1)-Br конкурирующим реакционным центрам атомов углерода, исследована реакция взаимодействия 3-метил-3-гидрокси-1-бромбутан-2-она (**1л**), 2-(1-гидроксициклогексил) -1-бромэтанона (**1м**) и 3-метил-3-нитроокси-1-бромбутан-2-онов (**1о**) с бинуклеофильным реагентом -ТСК в среде кипящего этилового спирта. 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 предварительно был ацелирован по -ОН группе.

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 -CH₂Br предпочтителен для нуклеофильной атаки -SH группу, со схемой:



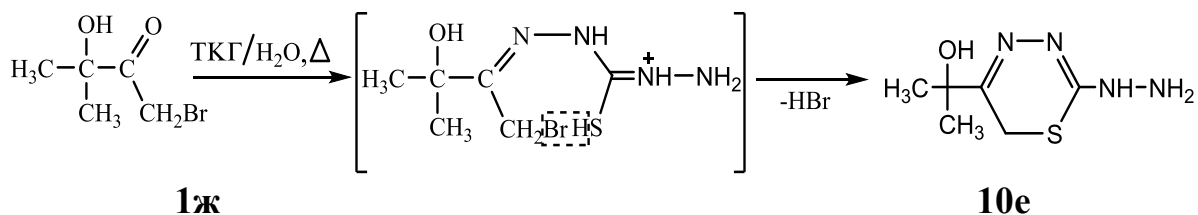
где: $R^1=R^2=Me$, $X=H$ (**10a**); $R^1=R^2=Me$, $X=NO_2$ (**10б**);
 $R^1+R^2=(CH_2)_5$, $X=H$ (**10в**); $X=H$ (**10е**), $X=Ac$ (**10и**);

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



10а-в

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-6H-1,3,4-тиадиазина (**10е**), со схемой:



1ж

10е

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

Строение полученных 5-R-2-амино-(гидразинил-, тиол)тиадиазинных гетероциклов (**10а-е**) доказано по данным ИК- и ЯМР 1H спектров. Для всех полученных соединений (**10а-е**) 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 С-ОН 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**).

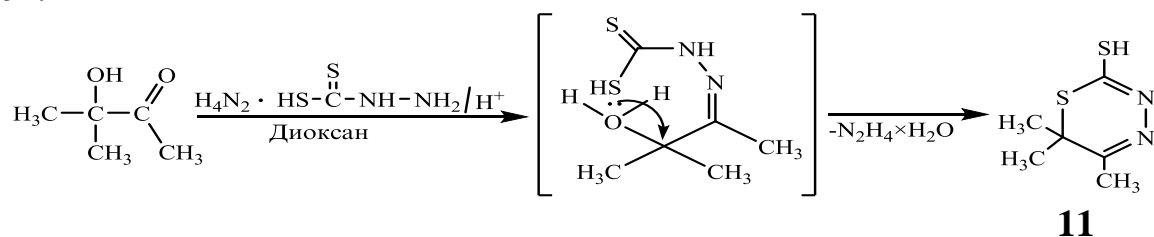
Таким образом, в результате исследований нуклеофильных реакций в ряде продуктов гидратации ацетиленового спирта, получены несколько гетероциклических соединений тиадиазинового ряда, с фармакофорными группами, среди них фармакологический скрининг соединений (**9a, б**) показал их высокую антираковую активность.

2.1.1 Реакционная способность продуктов гидратации ацетиленовых спиртов и их производных с N, S-нуклеофилами.

В предыдущем разделе 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 H_2SO_4 (использованного в качестве катализатора) с образованием 5,6,6-триметил-3,6-дигидро-6H-1,3,4-тиадиазин-2-тиола (**11**), со схемой:

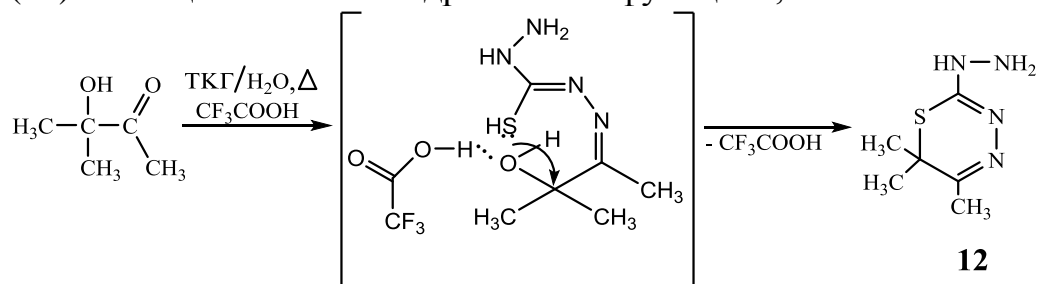


Установлено, в данном случае, также реакция сопровождается с промежуточным образованием полупродукта с последующим внутримолекулярным взаимодействием и формированием 1,3,4-тиадиазинового гетероцикла (**11**).

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 CH₃ группы при C(5) атома углерода, а протоны диметильной (CH₃)₂ группы, как обычно проявляются в области 1.35 м.д.

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-тиадазин (**12**) с экзоциклической гидразиновой функцией, со схемой:



Строение полученных 1,3,4-тиадазиновых 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 см⁻¹, что соответствует колебаниям гидразиновой аминогруппы. Для соединения (**11**) наблюдается характерная полоса поглощения в области 600-700 см⁻¹, которая нами отнесена для C-SH связи. Интенсивные полосы поглощения в области 1701-1650 см⁻¹, отнесены к эндоциклической N=C связи, тогда как полоса поглощения в области 1510-1520 см⁻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 NH₂ группы, тогда как сигналы 2.16 и 1.39 м. д. к протонам C(5)-CH₃ и C(6) -(CH₃)₂ метильных групп.

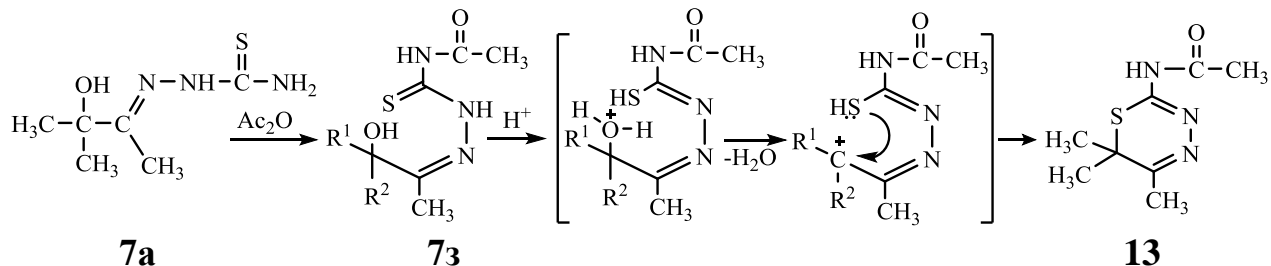
2.1.2 Ацилирование и тозилирование 1,3,4-тиадазинов

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(3)-углеродный и N(3)-азотный реакционные центры в реакциях с ангидридом уксусной кислоты, целью определения направленности данной реакции.

Взаимодействие тиосемикарбазона-2 (**7a**) с ангидридом уксусной кислоты завершается ацилированием N(3) атома азота по тиомочевинному фрагменту с образованием (**73**). Однако, при проведении данной реакции с использованием каталитических количеств трифторуксусной кислоты (ТФУК), неожиданно

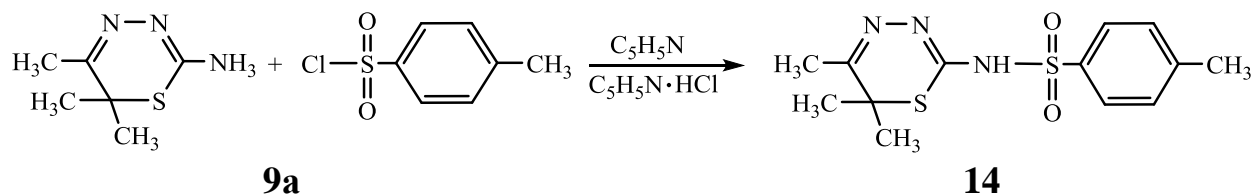
привело в одну препаративную стадию циклизации тиосемикарбазона-2 (**7з**) в пользу образования N-(5,6,6-триметил-6H-1,3,4-тиадиазин-2-ил) ацетамида (**13**) с экзоциклической N-ацильной группой, по схеме:



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 Н₂О в промежуточных интермедиатах. 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(3)-атом азота тиосемикарбазидного фрагмента и за счёт выделенной кислоты происходит протонизация гидроксильной группы. Далее за счёт внутримолекулярного взаимодействия образуется 2-ациламино-5,6,6-триметил-6H-1,3,4-тиадиазин (**13**). Структура полученного 2-ациламино-6H-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.

При постановке исследований, направленных на химическую модификацию соединений типа (**9а**) 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-6H-1,3,4-тиадиазина (**14**). Использованный пиридин в качестве акцептора хлороводорода, способствует благоприятному протеканию данной реакции в пользу образования последнего, со схемой:



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

В ИК спектрах полученных гетероциклов (**13-14**) обнаружены новые полосы поглощения в области 1710 см⁻¹ и 1360-1180 см⁻¹, которые нами отнесены

колебаниям C=O и SO₂ групп, соответственно. Полосы поглощения в области 3000 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 Гц), что отнесены к двум группам неэквивалентных ароматических протонов H_A H_B. В спектре ЯМР не наблюдался сигнал в области 4.80 м.д., отнесенный к экзоциклической NH₂ группе исходного соединения (**9a**), что утверждает о электрофильном замещении данного азотного центра. Взамен на 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.

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

2.1.3 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. Последних лет описано получение β - оксипропилкарбаматов путём сочетания трёх компонентов: пропаргилового спирта, CO₂ и аминов в присутствии активного катализатора - солей серебра.

Объектами исследования, представленными в настоящем разделе являются карбаматы производных ацетиленового ряда, для которых выявлена некоторые биологические активности. Например, одним из представителей ацетиленовых карбаматов является 3-метил-3-карбамоилбутин-1 (**1в**) - новое лекарственное средство (ЛС) под названием «Карбатин» -а, обладающее противосудорожной активностью 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» в агрессивных средах. В связи с этим исследован процесс его химической деструкции в кислой среде, моделирующей среду желудка человека.

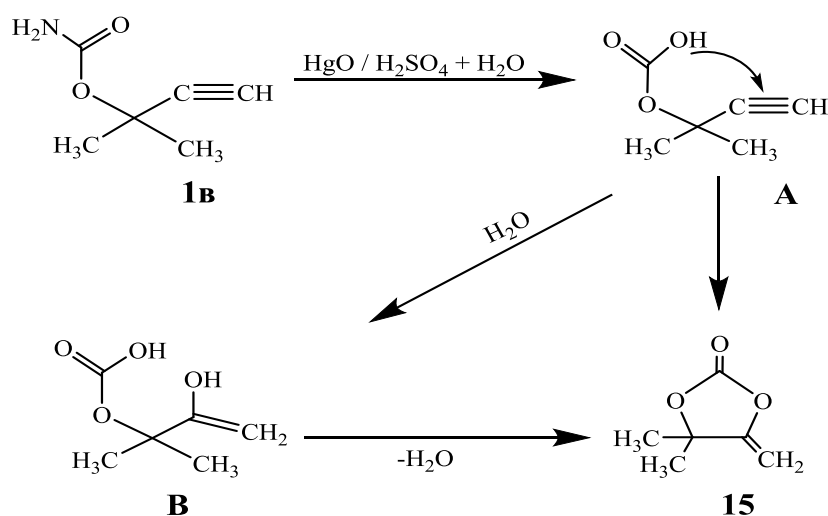
Спектр ЯМР соединения (**1в**) включает сигналы протонов двух метильных групп (δ=1.6 м.д.), терминального водорода ацетиленовой связи (δ=2.6 м.д.) и аминогруппы (δ=4.8 м.д.).

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

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 (А).



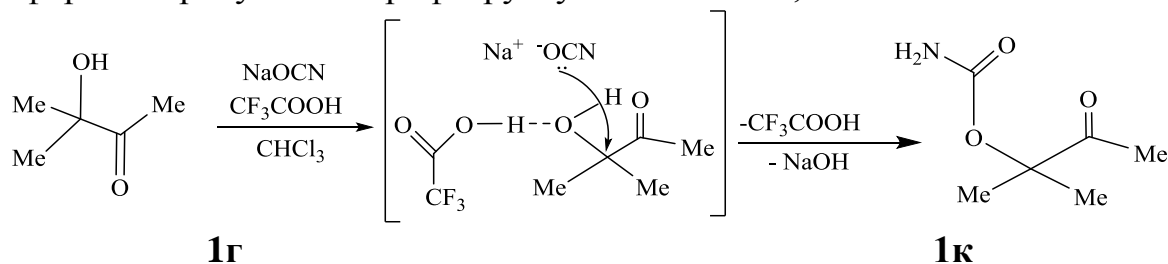
Завершающей стадией является присоединение протона карбоксильной группы по ацетиленовой связи (А) с формированием диоксоланового цикла (**15**).

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 см^{-1} , отнесены к колебаниям фрагмента, содержащего связи углерод-кислород (С-О-С 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, со схемой:



При карбамоилровании 3-метил-3-гидроксибутан-2-она (**1г**) выход целевого продукта составляет 20%. Выделенный по данной схеме карбамат (**1к**) представляет собой белое кристаллическое вещество (т. пл. = 116°C). 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^{-1} характерные для С=О карбамоильной и ацетильной групп, а также полоса поглощения в области 3340-3230 см^{-1} , отнесенная к колебаниям аминогруппы. Полосы поглощения валентных и деформационных колебаний алкильных групп проявляются в областях 3000, 1480-1340 см^{-1} , а эфирной группы С-О-С в области 1160, 1020 см^{-1} .

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. Сообщалось о синтезе с выходом до 90% диоксаланов при взаимодействии ацетиленового спирта со смесью CO_2 и вторичных аминов в присутствии катализатора.

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). Расчетные данные по энергии минимума продуктов гидролиза 3-метил-3-карбамоилбутана-1 (**1л**) и наиболее предпочтительные с энергетической точки зрения конформации представлены в табл. 1.

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

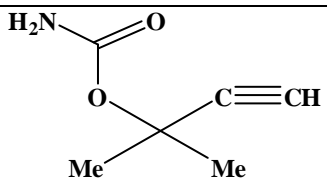
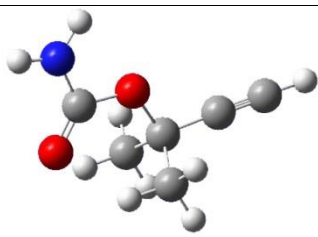
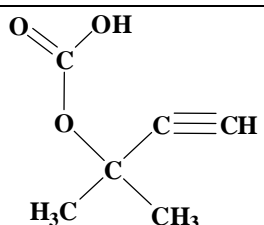
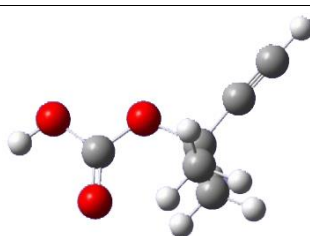
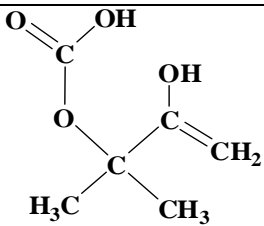
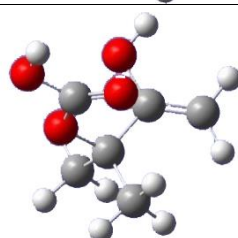
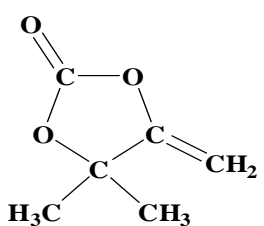
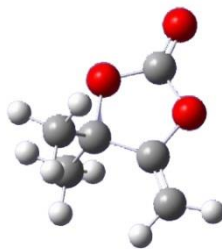
Из проекции молекулярных моделей соединения (**15**) следует так же, что карбонильная группа, пятичленный цикл и экзоциклическая этиленовая связь

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.

Таблица 1

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 |  | $-114,641 \cdot 10^4$ |  |
| A |  | $-119.823 \cdot 10^4$ |  |
| B |  | $-139.783 \cdot 10^5$ |  |
| 15 |  | $-119.883 \cdot 10^4$ |  |

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**) рис.1 гидроксильная группа сближена к ацетиленовой связи и имеется высокая вероятность образования ВВС протона ОН группы и электронного облака π -связи.

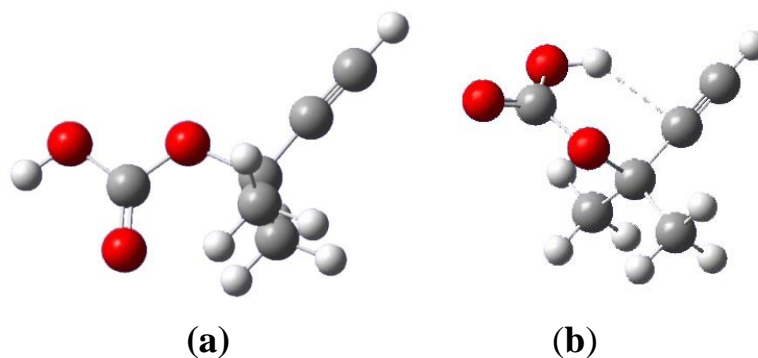


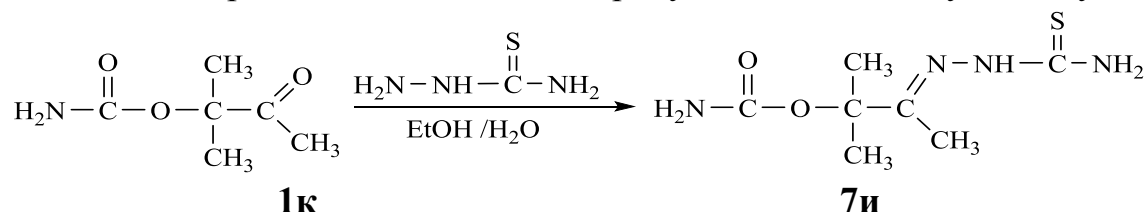
Рисунок 2. Молекулярный модел ВВС протона ОН группы и электронного облака π -связи

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 последние годы сообщалось о антикоагулянтной активности 2,5-дизамещенных-1,3,4-тиадиазинов. Аналоги тиадиазинов описаны в наших ранних работах. В качестве исходного использован 3-метил-3-гидроксибутан-2-он (**1к**), 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.

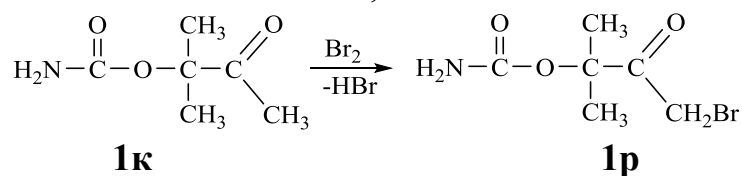


Строение соединения (**7и**) установлено по данным элементного анализа, ИК - и ЯМР спектров. В ИК- спектре имеются полосы поглощения, соответствующие валентным колебанием связей групп, указанных в скобках: 1780 см^{-1} (C=O), $3230-3440 \text{ см}^{-1}$ (NH₂), 1160 см^{-1} (N-C), $1140-1020 \text{ см}^{-1}$ (C-O-C), 1520 см^{-1} (N-N) и 1645 см^{-1} (C=N).

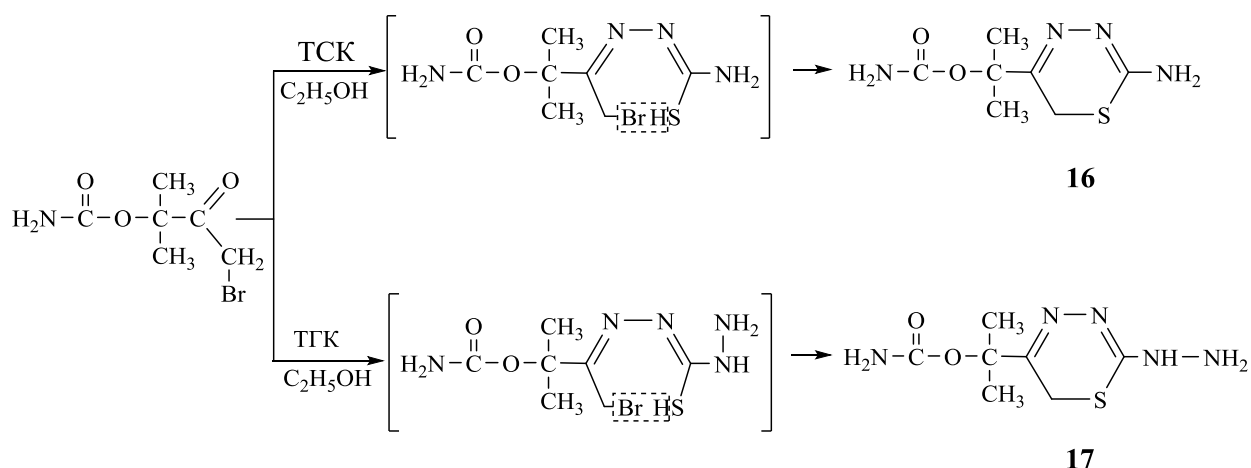
В нашей работе также было отмечено, что образование циклического продукта наблюдается если в оксикетоне гидроксильная группа свободна. Для получения карбаматов тиадиазинов разработана методика их синтеза посредством перевода 3-метил-3-карбамоилбутан-2-она (**1к**) в соответствующие бромпроизводные и 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 (**1p**) в растворе 1,4-диоксана в соответствии, со схемой:



Далее путём взаимодействия соединения (**1p**) с *S,N*-нуклеофилами (тиосемикарбазидом ТСК и тиакарбогидразидом ТКГ) получены соответствующие 2-амино (гидразинил)-5-(1-метил-1-карбамоилоксиэтил)-6*H*-1,3,4-тиадиазины (**16-17**), по схеме:



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

В ИК-спектре соединений (**16-17**) имеются полосы поглощения в областях 1322-1170, 1423, 3254, 1640 и 765, 675, 1525, 1660 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 cm^{-1} и 3440-3230 cm^{-1} характерно для C=O и NH₂ карбамоильной группы.

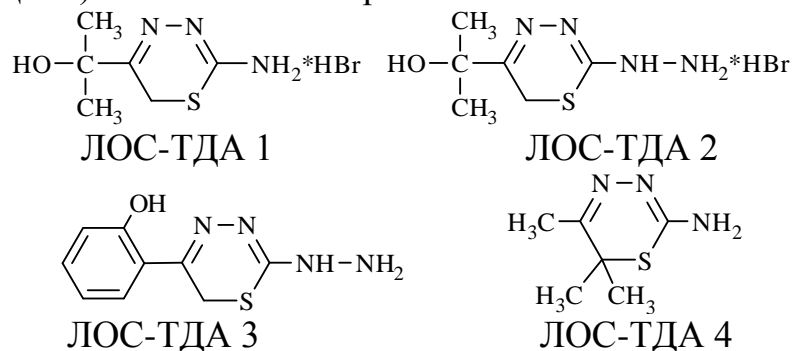
В ЯМР ^1H спектре соединений (**16-17**) имеется синглет при 3.71 м. д. и 7.16 и 9.14 м. д. с интегральной интенсивностью по 2H, которые отнесены к метиленовым протонам C (6) положения цикла и экзоциклическим аминогруппам, соответственно.

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 является диоксалан (**15**) с экзоциклической метиленовой группой. Карбаматы тиадиазинов получены путем взаимодействия *S,N*-содержащих бинуклеофильных реагентов: ТСК, ТКГ, соли ДТКК с α -бромметил-3-метил-3-гидроксибутан-2-онам.

2.1.4 Биологическая активность некоторых производных 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов

Учитывая информации по биологической активности 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов 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 2-(2-Амино-6Н-1,3,4-тиадиазин-4-ил) пропан-2-ол, гидробромид (1); ЛОС-ТДА-2 2-(2-Гидразинил-6Н-1,3,4-тиадиазин-4-ил)пропан-2-ол, гидробромид (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);

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.

После эксперимента при патоморфологических и гистологических исследованиях внутренних органов крыс, повреждающего действия (острой токсичности) испытуемых образцов 1,3,4-тиадиазинов на структуру тканей и формы печени и селезенки не обнаружено.

В случае исследования хронической токсичности, опыт показал, что структура тканей и формы внутренних органов, конкретно печени и селезенки, взятых у крыс после окончания эксперимента, не изменилась. Изучение проводили посредством гистологического метода.

При определении гепатопротекторной активности, в случае внутреннем введении 1,3,4-тиадиазинов в дозе 10 мг/кг массы тела, биохимические показатели 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.

Таким образом, 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 антиагрегантными 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.

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 тиадиазиновых 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-гидразино-5,5-диметил-4-метил-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 $NH_4Cl-NH_4OH-NaCN$ из продуктов гидратации ацетиленового спирта получены соответствующие аминонитрилы и их эфиры, на основе которых путём взаимодействия с электрофильным реагентом –сероуглеродом впервые синтезированы иминоксетанаминовые и иминотиазолидинтиононовые гетероциклы, а также их ранее не описанные конденсированные аналоги – аминоксетантиазолидинтиононовые гетероциклы.

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

5. Установлено, что реакция между продуктами гидратации ацетиленовых спиртов и S, N-бинуклеофилами в нейтральной среде образует соответствующие тиосемикарбозиды, а в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты, за счёт внутримолекулярного нуклеофильного замещения в пользу гидроксилсодержащего C(3) углеродного центра образуются шестичленные тиадиазиновые 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-тиадиазины. 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 диоксоланов с экзоциклической метиленовой группой.

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

Основные результаты диссертации отражены в следующих публикациях.

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК РФ:

1. Пулатов, Э.Х. Гидразингидрат в реакции образования триазинового цикла / Э.Х. Пулатов, М.Д. Исобаев, **Б.Г. Мавлонов**. // Изв. АН РТ. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук. -2011, № 4. -С. 90-95.

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

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

4. 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, № 6. –P. 1106-1109.

5. 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 // Изв. АН РТ. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук. -2018, №4. –С. 117-124.

6. Исобаев, М.Д. Альтернативные пути синтеза диоксоланов и тиадиазинов / Исобаев М.Д., Пулатов Э.Х., Абдуллаев Т.Х., Турдиалиев М.З., **Мавлонов Б.Г.**,

Джумаева М.И. // ЖОрХ, -2021, -Т. 57, № 3. -С. 391–399. DOI: 10.31857/S0514749221030071. Alternative Synthetic Routes to Dioxolanes and Thiadiazines / M. D. Isobaev, E.Kh. Pulatov, T. Kh. Abdullaev M. Z. Turdialiev, **B.G. Mavlonov**, M.I. Jumaeva // Russian Journal of Organic Chemistry, Russian, 2021, Vol. 57, No. 3. -P. 369–375, DOI: 10.1134/S10704280\21030076

7. Исобаев, М.Д. Бром- и аминопроизводные тиазолидин-2-тиона / М.Д. Исобаев, Э.Х. Пулатов, **Б.Г. Мавлонов** // Докл. НАНТ. -2021, Т. 64, № 9-10. -С. 557-563.

Статьи, опубликованные в материалах конференции:

1. Пулатов, Э.Х. Взаимодействие производных оксикетонов с тиосемикарбазидом / Э.Х. Пулатов, **Б.Г. Мавлонов**, М.Д. Исобаев // Материалы межд. науч.-прак. конф., посв. 1150-летию Абу Бакра Мухаммада ибн Закария Рази. -Душанбе, 2015. -С. 42-43.

2. Исобаев, М.Д. Ацил- и сульфаминозамещенные 1,2,4-тиадиазины. / М.Д. Исобаев, Э.Х. Пулатов, **Б.Г. Мавлонов**, Н.И. Джумаева // Материалы XIV Нумановских чтений «Вклад молодых учёных в развитие химической науки», посв. году молодёжи, сб. тезисов: -Душанбе, 2017. -С. 4-7.

3. Исобаев, М.Д. Карбаматы окси- и аминопроизводных ацетиленов. / М.Д. Исобаев, Э.Х.Пулатов, К.Х. Хайдаров, **Б.Г. Мавлонов**, М. Джумаева // В книге: 15 Нумановские чтения. «Академик И.У. Нуманов и развитие химической науки в Таджикистане», материалы, посв. 100 летию акад. И.У.Нуманова, -Душанбе, 2019. -С. 66-67.

4. Мавлонов, Б.Г. Синтез N-(5,6,6-триметил-6н-1,3,4-тиадиазин-2-ил) ацетамида / **Б.Г. Мавлонов**, Э.Х. Пулатов, С.Г. Бандаев // В сб: Химия биологически активных веществ. Межвузовский сборник научных трудов II Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 110-летию Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского, 90-летию Института Химии (химический факультет), 150-летию Периодического закона и Периодической таблицы химических элементов Д.И. Менделеева. Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, 2019. -С. 203-205.

5. Мавлонов, Б.Г. Синтез амидо-1,3,4-тиадиазинов / **Б.Г. Мавлонов** Э.Х. Пулатов, // Материалы IV Межд. науч.-прак. конф. «Global science and innovations 2019: central asia», г. Астана. 2019 г., т. IV. -С. 163-165.

6. Исобаев, М.Д. Карбаматы производных ацетиленовых спиртов и их тиадиазиновых гетероциклов / М.Д. Исобаев, Э.Х. Пулатов, **Б.Г. Мавлонов**, С.С. Абдукаримов // Перспективы развития науки в современном мире. Сборник научных статей по материалам IV Межд. науч.-прак. конф. Уфа. 2020. -С. 7-11.

7. Исобаев, М.Д. Карбаматы оксикетонов и тиадиазинов / М.Д. Исобаев, Э.Х. Пулатов, Т.Х. Абдуллаев, **Б.Г. Мавлонов**, М.И. Джумаева // В книге: XVI Нумановские чтения «Достижения химической науки за 30-лет государственной независимости РТ», г. Душанбе 27.10. 2021г. -С. 167-170.

8 Мавлонов, Б.Г. Синтез тиосемикарбазон и тиокарбагидразон на основе производных гидроксикетонов / **Б.Г. Мавлонов**, Э.Х. Пулатов, М.Д. Исобаев // Межд. науч.-прак. конф. на тему: «Прогресс науки химии, технологии и экологии» посвященная 20-летию образования кафедры «Химической технологии и экологии» и 20-летию изучения и развития естественно-математических и точных дисциплин в области науки и образования. г. Душанбе 12-13 мая 2023г. – С. 63-65.

9. Пулатов, Э.Х. 1,3,4-Тиadiaзины- биобезопасные средства, защиты от вирусов типа «сovid-19», обладающие антикоагулянтными свойствами по отношению к крови / Э.Х. Пулатов, **Б.Г. Мавлонов**, М.И. Джумаева // Сб. мат. Межд. науч.-прак. конф. «Химическая, биологическая, радиационная и ядерная безопасность: достижения и будущие перспективы» 4-6. 08. 2023г. г. Гулистон, Таджикистан. -С. 198-199.

10. Мавлонов, Б.Г. Синтез 1,3-тиазолидиноны из тиосемикарбозоны / **Б.Г. Мавлонов**, Э.Х. Пулатов, Р. Мукумова // Межд. науч.-прак. конф. на тему: «Прогресс науки химии, технологии и экологии» посвященная 20-летию образования кафедры «Химической технологии и экологии» и 20-летию изучения и развития естественно-математических и точных дисциплин в области науки и образования. Душанбе 12-13 мая. 2023 г. -С. 65-67.