

На правах рукописи



Пулатов Элмурод Холикулович

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ТИАЗОЛИДИНОВ И 1,3,4-ТИАДИАЗИНОВ
НА ОСНОВЕ АЦЕТИЛЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

доктора химических наук

Душанбе - 2018

Работа выполнена в лаборатории «Органического синтеза» Института химии имени В.И. Никитина Академии наук Республики Таджикистан

- Научный консультант:** **Исобаев Музафар Джумаевич**
доктор химических наук, профессор,
заведующий лабораторией органического синтеза Института химии им. В.И. Никитина Академии наук Республики Таджикистан
- Официальные оппоненты:** **Бабаев Евгений Вениаминович**
доктор химических наук, проф., в.н.с.
кафедры органической химии МГУ им. М.В. Ломоносова
- Шемякина Олеся Александровна**
доктор химических наук, с.н.с. руководитель
«Группы промышленно-ориентированных исследований и разработок» ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН
- Каримов Махмадкул Бобоевич**
доктор химических наук, проф., исполнительный директор Национального исследовательского технологического университета «Московского института стали и сплавов» (НИТУ «МИСиС») в г. Душанбе
- Ведущая организация:** Таджикский Государственный педагогический Университет им. С. Айни, химический факультет, кафедра органической и биологической химии

Защита состоится: «10» октября 2018 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 047.003.03 при Институте химии им. В.И. Никитина АН Республики Таджикистан по адресу: 734063, Республика Таджикистан г. Душанбе, ул. Айни, 299/2. E-mail: dissovet@ikai.tj

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института химии им. В.И. Никитина АН Республики Таджикистан и на сайте Института химии им. В.И. Никитина АН РТ www.chemistry.tj

Автореферат разослан « _____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук



Усманова С.Р.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Анализ литературных данных показал, что используемые в настоящее время способы получения гетероциклических соединений требует доработки в направлении повышения выхода и стереоселективности конечных продуктов. Так при синтезе тиазолидинов на основе ацетиленового спирта реакция включает ряд последовательных стадий и использования концентрированной соляной кислоты, амида натрия и других труднодоступных соединений.

Аналогично при синтезе гетероциклических соединений тиадиазинового ряда основные проблемы возникают в связи возможностью образования смеси пяти- и шестичленных изомеров.

Актуальность диссертационной работы обусловлена необходимостью расширения теоретической и экспериментальной базы, связанной с синтезом гетероциклических систем с упором на высокую стереонаправленностью, сокращения промежуточных стадий и исследования характера изменения электронного строения 5 и 6 членных гетероциклических соединений.

При создании лекарственных средств важным является разработка условий, позволяющих направить реакцию в сторону одного из изомеров.

Актуальность выполненных исследований подтверждена включением их в государственные Программы: «Стратегия Республики Таджикистан в области науки и технологий на 2007-2015 гг» (Пост. Правительства РТ №362 от 01.08.2006 г); В «Перечень приоритетных направлений научных исследований в РТ на 2010-2012 гг», (Пост. Правительства РТ №167 от 30.03.2010 г); «Программа инновационного развития РТ на 2011-2020 гг» (Пост. Правительства РТ №227 от 30.04.2011 г).

Данная работа, выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института химии им. В. И. Никитина АН РТ 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, «Синтез структурных аналогов химических веществ, выделенных из углеводородных источников Таджикистана» Гос. рег. № 0102ТД928, «Разработка научных основ технологий глубокой переработки углей Таджикской депрессии и синтез полезных органических продуктов» Гос. рег. № 0116ЕО00547.

Целью диссертационной работы является разработка новых подходов к синтезу 5 и 6 членных гетероциклов, изучение стереонаправленности реакций ацетиленовых окси-, оксо-, галогено- и нитрилопроизводных с S-, N-содержащими нуклеофилами.

При этом решались следующие **задачи**:

-проведение исследовательских работ в направлении изучения реакционной способности ацетиленовых спиртов и их производных с электрофилами: фенилизотиоцианатом, сероуглеродом, нитрующей смесью, ангидридами и хлорангидридами насыщенных и ароматических кислот; и бинуклеофилами: гидразингидратом, гидроксиламином, тиосемикарбазидом, дитиокарбаминовой кислотой и тиокарбогидразидом.

-изучение влияние OH, Cl, этокси-, нитрокси-, нитрило- и бромметиленовой групп в ацетиленсодержащих соединениях на направление реакции образование гетероциклических соединений.

-изучение нуклеофильности эндоциклического атома азота тиазолидинов и функционализации экзоциклической части гетероциклов.

-анализ условия расширения пятичленных гетероциклов, конформационной стабильности и биологической активности.

Научная новизна работы.

Установлены закономерности протекания нуклеофильных реакций при наличии N-эндо- и N-экзоциклических реакционных центров тиазолидинового цикла с электрофильными реагентами.

Показано, что в случае N-фенилзамещенных тиазолидинов нитрование протекает с окислением метиленовой группы в 5 положении цикла и нитрованием фенильного кольца.

Определено соотношение тион-тиольных таутомеров и влияние внешних факторов на данное равновесие в тиазолидиновых гетероциклах.

Показана возможность синтеза иминотиазолидинов и их конденсированных аналогов на основе α -гидроксикетонов.

Разработан способ синтеза тиадиазинов путём взаимодействия этокси-, нитрокси- и бромпроизводных α -гидроксикетонов с бинуклеофильными реагентами.

На основе данных одно и двухмерного ЯМР ^1H и ^{15}N , ^1H и ^{13}C , а также ИК спектроскопии показано, что реакция расширения тиазолидинтионов при взаимодействии с гидразингидратом приводит к шестичленному триазинтиону.

Практическая значимость работы. Полученные результаты представляют практический интерес для теоретической органической химии, так как расширяют наши представления о характере взаимодействия полифункциональных реагентов с ацетиленовыми соединениями.

Полученные гетероциклы с различными функциональными группами расширяют набор потенциальных БАВ, которые представляют интерес для дальнейших фармакологических исследований.

Тиазолидины с N(3) ацильными, сульфанильными и карбамоилными группами обладают бактерицидной активностью, превышающей эталонный образец (метиленовая синь).

Фармакологический скрининг амидов тиадиазина показал антираковую и антикоагулянтную активность по отношению к крови животных.

Полученные данные по спектрам ЯМР могут быть внесены в банк данных по физико-химическим свойствам гетероциклических соединений.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Результаты исследования реакционной активности N-фенилзамещенных тиазолидинов в условиях amino-иминного таутомерного равновесия при наличии экзо- и эндо- азотных реакционных центров и в условиях конкурирующих реакций нитрования.

2. Разработка условия синтеза иминотиазолидинов и их конденсированных аналогов и тиadiaзинов с использованием в качестве основного реагента α -гидроксикетона.

3. Данные, касающиеся условий расширения тиазолидинтионового цикла до шестичленного триазинтиона.

4. Результаты исследования бактерицидной и противораковой активности тиазолидиновых и тиadiaзиновых гетероциклов.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов подтверждается ЯМР- и ИК-, УФ-спектрами, данными элементного анализа и физико-химических методов, встречным синтезом, воспроизводимостью экспериментальных данных.

Результаты работы были представлены на 19 Всероссийской конференции по химии и технология органических соединений серы (Казань, 1995), научной конференции, посвящённой 50-летию Института химии им. В. И. Никитина АН Республики Таджикистан (Душанбе, 1996), 1 конференции Центральной Азии «Здоровье, болезни и экология» (Худжанд, 1996), 1 международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алколоидов» (Москва, 2001), международной конференции «Современная химическая наука и ее прикладные аспекты» (Душанбе, 2006), семинаре «Chemical Toxicology New trends in chemical Toxicology, 11-th SAC Seminar, (Moscow, Russian Federation), международной конференции «Токсикологические и нормативные аспекты производства и применения наноматериалов в России» (Москва, 2009), II Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и

комплексообразования”, посвящённой 95-летию со дня рождения Н. С. Простакова, «4-th International Symposium on Edible Plant Resources and Bioactive Ingredients» (Dushanbe, 2014), республиканской конференции посвящённой 25-летию независимости Республики Таджикистана, 70-летию Института химии им. В.И. Никитина АН РТ (Душанбе, 2016), республиканской конференции посвящённой «Году молодёжи» (Душанбе, 2017).

Публикации. Основные результаты отражены в 28 научных работах, в том числе 11 статьях рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 17 работах в материалах международных и республиканских конференций.

Личный вклад автора состоит в постановке темы исследования; непосредственном выполнении экспериментов, обработке и анализе экспериментального материала; формулировке выводов работы.

Объем и структура работы. Диссертация представляет собой рукопись объёмом 217 страниц компьютерного набора, состоит из введения и 5 глав, посвящённых обзору литературы, результатам собственных исследований и их обсуждению, экспериментальной части, выводов и приложения, включающего биологический акт испытаний некоторых гетероциклов тиазолидинового и тиадиазинового ряда. Иллюстрирована 25 рисунками и 2 таблицами. Список использованной литературы включает 337 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность работы, изложены цели и задачи, научная новизна диссертации, практическая ценность и ее структура.

Первая глава посвящена анализу и обобщению отечественных и зарубежных работ, посвящённых синтезу и биологической активности тиазолидиновых, тиадиазиновых и триазиновых гетероциклов, а также их химическим превращениям и применению. Проведен детальный анализ

существующих методов построения указанных гетероциклов, обобщены структурные особенности, направление реакции в зависимости от выбранных условий.

Во второй главе обсуждаются основные направления синтеза и химической модификации соединений тиазолидинового ряда. Обсуждены данные квантовохимических расчётов по минимуму энергии отдельных форм таутомеров и биологическая активность этих соединений.

В третьей главе приводятся данные исследований касающиеся реакций ацетиленовых спиртов и их производных с бифункциональными реагентами (тиосемикарбазидом, дитиокарбаминовой кислотой и тиокарбогидразидом), схемы синтеза тиадиазиновых гетероциклов и их спектральные и физико-химические характеристики.

Четвертая глава посвящена синтезу триазинов и их замещенных по 6 положению цикла аналогов. Показано, что при взаимодействии тиазолидинтиона с гидразингидратом происходит расширение тиазолидинового цикла до шестичленного. Доказательства данного процесса получены по данным ИК- и ЯМР-спектров и встречного синтеза.

Пятая глава посвящена экспериментальной части.

Работа выполнена в лаборатории органического синтеза Института химии им. В.И. Никитина АН РТ.

1. Синтетические возможности ацетиленовых спиртов и их производных

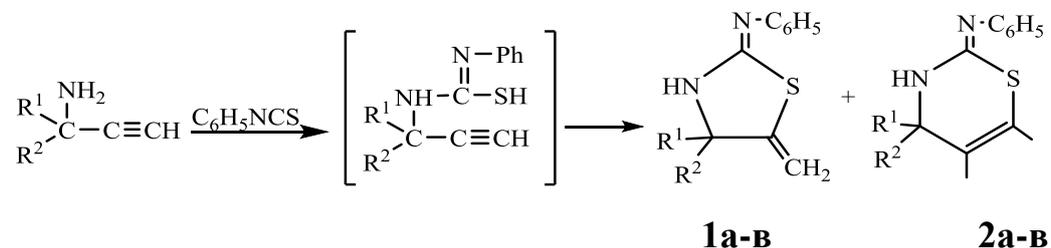
По данным литературных источников ацетиленовые амины при взаимодействии с фенилизотиоцианатом и CS_2 образуют пятичленные 2-фенилиминотиазолидиновые и тиазолидин-2-тионовые гетероциклы.

В лаборатории органического синтеза Института химии им. В.И. Никитина расширены рамки данной реакции за счет использования ацетиленовых аминокликолей. В продолжении этих работ проведен синтез

производных тиазолидина с использованием полифункциональных реагентов, таких как тиосемикарбазид (ТСК), тиокарбогидразид (ТКГ) и гидразиновая соль дитиокарбаминовой кислоты (ДТКК) в реакциях с ацетиленовыми спиртами и их производными, в частности, хлор-, бром-, этокси- и нитроксиэфиров и аминонитрилов.

1.1. Взаимодействие ацетиленовых аминов с фенилизотиоцианатом и исследование структурных особенностей продуктов реакции

Впервые взаимодействие ацетиленовых аминов с фенилизотиоцианатом с образованием пятичленного гетероцикла описано Эастоном. Детальный анализ продуктов реакции с использованием ПМР показал, что в данном случае реакция протекает в двух направлениях: с образованием преимущественно пятичленных гетероциклов **1а-в** и минорных количеств шестичленных тиазиновых **2а-в**, в соответствии со схемой.



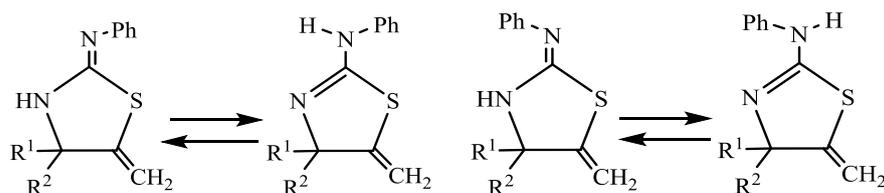
где $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**1-2а**); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**1-2б**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**1-2в**).

Взаимодействие фенилизотиоцианата с ацетиленовыми аминами контролируется направлением атаки тиольной группы промежуточно образующейся этилтиомочевины на С (1) и С (2) атомы углерода тройной связи. В случае С(2) следует ожидать образование пятичленных гетероциклов **1а-в**, а в случае С (1) -шестичленных тиазиновых изомеров **2а-в**. Соотношение продуктов реакции, вычисленное по интенсивности сигналов протонов метиленовой связи спектра ПМР составляет 95:5%.

Сигналы с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) $J=10$ Гц отнесены к вицинальным протонам эндоциклической двойной связи

шестичленных тиазинов **2а-в**, а сигналы с (КССВ) $J=2.0$ Гц отнесены к геминальным протонам экзоциклической метиленовой связи пятичленных тиазолидиновых гетероциклов **1а-в**.

На примере 2-фенилимино-4,4-диалкил-5-метилен-1,3-тиазолидина **1а-в** исследован характер аминно-иминного таутомерного равновесия, связанного с миграцией протона у эндоциклического атома азота.



$$E_{\min}=34,494$$

кДж/моль

1аА

$$E_{\min}=44,462$$

кДж/моль

1аБ

$$E_{\min}=38,462$$

кДж/моль

1аВ

$$E_{\min}=44,913$$

кДж/моль

1аГ

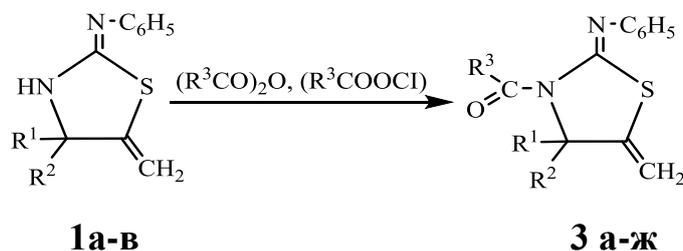
По данным квантовохимических расчётов преимущественной в данном случае является 2-фенилимино-4,4-диалкил-5-метилен-1,3-тиазолидиновая форма **1аА**, а ориентация фенильного кольца **1аВ** не оказывает существенного влияния на минимум энергии.

1. 2. Исследование нуклеофильной реакционной способности 1,3-тиазолидинов

1.2.1. Взаимодействие 2-Фенилимино-4,4-диалкил-5-метилен-1,3-тиазолидина с ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот

В связи с неожиданно появившимися новыми данными о тиазолидин-тиазиновой изомеризации в качестве первоочередных задач встают вопросы о путях стабилизации пятичленного гетероцикла за счёт введения к азоту цикла групп с сильным отрицательным индуктивным эффектом. Для этого предварительно проведено хроматографическое разделение продуктов циклизации, т.е. тиазолидинов **1а-в** из их шестичленных тиазиновых изомеров **2а-в**.

Преобладание структуры типа **1а-в** подтверждается реакцией ацилирования, со схемой:



где $R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$ (**3а**); $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**3б**); $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**3в**); $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-o-COOH}$ (**3г**); $R^1 = R^3 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**3д**); $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**3е**); $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-o-COOH}$ (**3ж**);

Строение полученных соединений **3а-ж** подтверждено данными ИК- и ПМР-спектров, а химический состав -элементным анализом.

Для соединений **3д-е** доказательством введения карбонильной группы к эндоциклическому атому азота является геминальная неэквивалентность метиленовых протонов этильной группы $\text{CH}_3\text{-CH}_\text{А}\text{-CH}_\text{В}$. Карбонильная группа, обладающая магнитной анизотропией, оказывает влияние на сближенный с ней протон ($\text{H}_\text{А}$), что и становится причиной геминальной неэквивалентности метиленовых протонов этильной группы.

В ИК -спектрах для соединений **3а-ж** наблюдается появление новых полос поглощения в области $1710\text{-}1700\text{ см}^{-1}$, характерных для валентных колебаний карбонильной группы. Следуют отметить, что полосы поглощения в областях $870\text{-}860\text{ см}^{-1}$ и $1670\text{-}1610\text{ см}^{-1}$, соответствующие $=\text{CH}_2$ и $\text{C}=\text{N}$ связям, у всех полученных N (3) амидотиазолидинов **3а-ж** сохраняются.

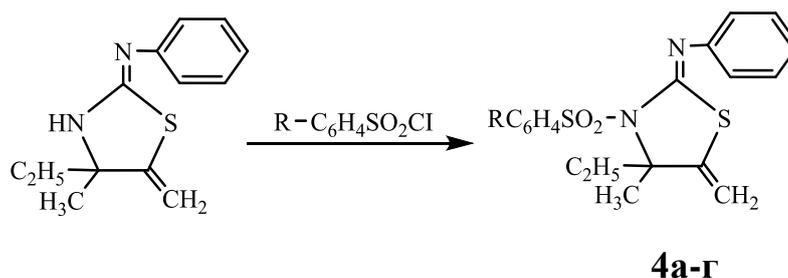
Полученные данные по синтезу амидов тиазолидинов свидетельствуют о довольно высокой нуклеофильности эндоциклического атома азота, что обуславливает высокий выход конечных продуктов.

1.2.2. Взаимодействие 2-Фенилимино-4-метил-4-этил-5-метилентиазолидина с толуолсульфохлоридом

Синтез сульфамидных производных гетероциклов 2-фенилиминотиазолидина проведен аналогично выше рассмотренному случаю,

с целью определения границ протекания реакций с участием эндоциклического атома азота.

Взаимодействие тиазолидина **16** с сульфохлоридами ароматических сульфокислот протекает при эквимолекулярном соотношении реагентов 1:1 при температуре 40-60⁰С в течение 3-4 часов. В качестве акцептора хлороводорода использовали пиридин:



где R=-H (**4а**), -n-CH₃ (**4б**), -n-Br (**4в**), -n-CH₃CONH (**4г**).

Выход конечного продукта составляет 48-60%. Строение полученных N(3) -сульфамидотиазолидинов доказано с помощью методов ЯМР ¹Н и ИК-спектроскопии, а состав -элементным анализом.

В ИК -спектре соединений **4а-г** обнаружены полосы поглощения в области 1360-1180 см⁻¹, соответствующие колебаниям сульфогруппы, при этом полосы поглощения, отвечающие NH группе, отсутствуют. Полосы поглощения в области 1670-1640 см⁻¹ отнесены к экзоциклической N=C связи.

Данные о направлении сульфогруппы к атому азота в положении 3 цикла получены из спектров ПМР. Для соединений **4а-г** в спектре ПМР в области метиленовых протонов этильной группы вместо наблюдаемого в исходном соединении **16** квартета отмечено появление мультиплетного сигнала неэквивалентных протонов СН₃- СН_А СН_В- группы. Такая ситуация может возникнуть в результате воздействия на указанные выше протоны сближенной с ними магнитноанизотропной SO₂ группы.

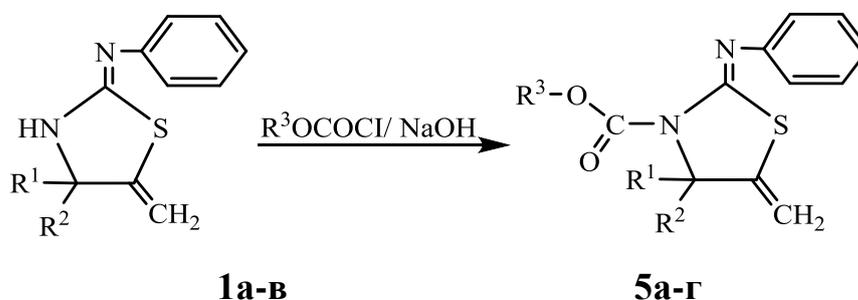
Как и в случае амидов (**3а-ж**) нуклеофильность эндоциклического атома азота оказывается достаточной для взаимодействия с сульфохлоридами.

1.2.3. Взаимодействие 2-фенилимино-4,4-диалкил-5-метилентиазолидина с эфирами хлоругольных кислот

Карбаматы ацетиленового, фенилацетиленового рядов и ацетиленовых глицеринов обладают снотворной, противосудорожной и противозлептической активностью.

Учитывая эти данные, целесообразно было рассмотреть вопрос о синтезе карбамоильных производных 2-фенилимино-тиазолидинового ряда **1а-в**, являющиеся циклическими продуктами ацетиленовых производных.

Взаимодействие тиазолидинов типа **1а-в** с эфирами хлоругольной кислоты можно представить схемой:



где $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$, $\text{R}^3=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**5а**); $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**5б**); $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**5в**); $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$ (**5г**);

Выход конечных продуктов составляет 65-80%. Строение доказано ИК- и ПМР -спектрами, а состав -элементным анализом.

Как в случае амидов и сульфамидов введение карбометоксильной и карбобензоксильной групп в молекулу гетероцикла **1а-в** приводит к изменениям спектра ПМР соединения **5в**, имеющего в составе две этильные группы. В данном случае отмечена неэквивалентность метиленовых протонов этильных групп, что может быть следствием влияния магнитноанизатропной карбонильной группы, ориентированной в сторону алкильных заместителей С(4) -углеродного центра как и в случае амидов и сульфамидов, описанных в предыдущих разделах.

В ИК -спектрах, полученных соединений отмечено появление интенсивных полос поглощения в областях 1750-1740 и 1630-1610 см^{-1} ,

первые из которых отнесены к валентным колебаниям карбаматной С=О группы, а полосы поглощения в областях 1630 и 1610 см⁻¹ отнесены к колебаниям экзоциклической =СН₂ и С=N двойной связи.

Таким образом, исходя из данных исследований, проведенных в разделах 2.2.1-2.2.3 можно констатировать, что взаимодействие тиазолидинов **1а-в** с ангидридами, хлоранигидами, толуолсульфохлоридами и эфирами хлормуравьиной кислоты протекает без особых затруднений. Это в свою очередь свидетельствует о высокой нуклеофильности эндоциклического атом азота.

1.2. Функционализации экзоциклических групп 2-

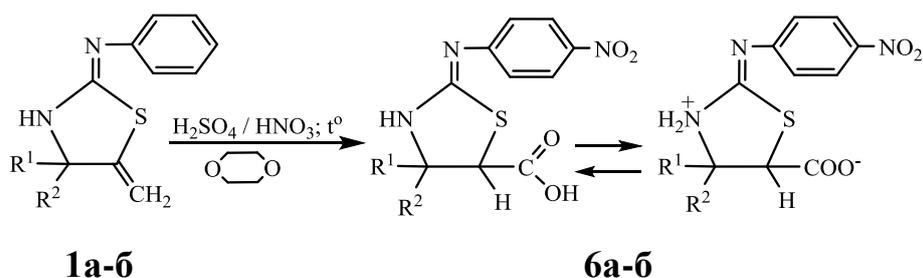
Фенилимино-тиазолидиновых и тиазолидин-2-тионовых гетероциклов

1.2.1. Особенности реакции нитрования 2-Фенилимино-4,4-диалкил-5-метилентиазолидина

Для тиазолидинов **1а-в** вследствие наличия экзоциклической метиленовой связи и фенильного кольца возможны конкурирующие реакции нитрования. Исследование данного процесса являлось предметом настоящего раздела. Реакция нитрования проведена в растворе диоксана при комнатной температуре в соотношении исследуемых тиазолидинов **1а-б** и нитрирующей смеси 1:2.

Данная реакция протекает нитрованием фенильного кольца и одновременным окислением метиленовой части гетероцикла.

Возможную схему реакции нитрования можно представить следующим образом:



где R¹=R²=CH₃, (**6a**), R¹=CH₃, R²=C₂H₅, (**6б**).

Выход конечных продуктов составляет 78-90%. Строение нитропродуктов **6a-b** доказано ИК- и ПМР -спектрами, состав -элементным анализом. Так, в спектре ПМР продуктов нитрования наблюдаются два дублета с КССВ $J= 10$ Гц и химическими сдвигами 7.7-8.3 м. д., которые можно отнести к двум группам неэквивалентных ароматических протонов, что соответствует вхождению нитрогруппы в п-положение фенильного кольца. А доказательством окисления метиленовой части тиазолидинов **1a-b** служит появление сигнала при 11.5 м. д., что соответствует образованию СООН группы. При этом в ПМР- спектре соединений **6a-b** не обнаружены сигналы геминальных протонов при 4.80-5.00 м. д. экзоциклической $=\text{CH}_2$ группы.

В ИК -спектре наблюдаются полосы поглощения в областях 1700 и 1550 см^{-1} соответствующие С=О и NO_2 группам и широкая полоса в области 2980-3380 см^{-1} , обусловленная четвертичным атомом азота в положении 3 цикла, аналогично внутреннему солеобразованию, как в случае аминокислот.

Таким образом, полученные данные указывают, что нитрование соединений **1 a-b** избытке нитрирующей смеси направлено в пара-положение фенильного кольца с параллельным окислением экзоциклической метиленовой связи, до карбоксильной группы.

1.2.2 Тион-тиольная таутомерия и синтез бром- и аминопроизводных 4,4-диалкил-5-метилентиазолидин-2-тиона

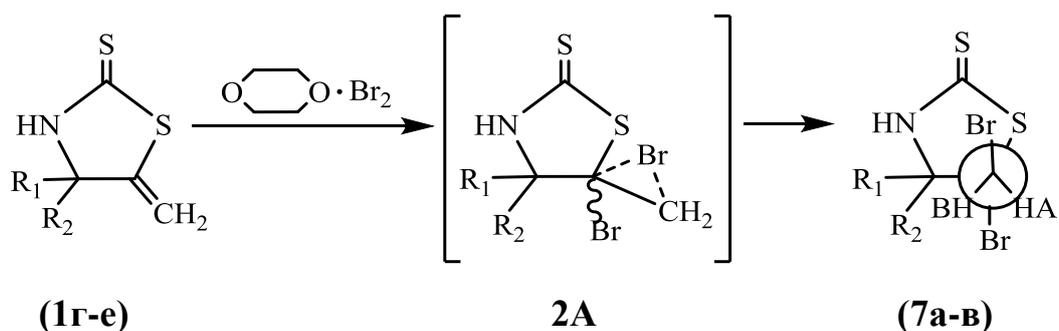
В настоящем разделе приведены данные, касающиеся динамических процессов, связанных с миграцией протона в 4,4-диалкил-5-метилентиазолидин-2-тионовых гетероциклах (**1г-е**) и синтезов на их основе.

Как показали предварительные фармакологические исследования тиазолидинтионы (**1г-е**) обладают бактерицидными свойствами, что послужило толчком для синтеза соединений в этом ряду.

Особенностью строения тиазолидинтионов, синтезированных в рамках, проведенных исследований, является наличие в пятом положении цикла

метиленовой группы, которая активирована за счет электронного влияния ближайших к ней гетероатомов и может выступать в различных типах реакций, характерных для ненасыщенных групп. Основываясь на этом проведена функционализация тиазолидинтионов (**1г-е**) в пятом положении цикла.

Наиболее простым и эффективным способом функционализации тиазолидинтионов **1г-е** является переход к галоидпроизводным, которые могут служить базовыми соединениями для изучения стереохимии данного класса гетероциклов. Так, при бромировании указанных тиазолидинтионов молекулярным бромом в растворе диоксана реакция протекает по активированной двойной связи с образованием продукта **7а-в** по схеме:



где $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$ (**7а**); $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$; (**7б**); $R^1 = R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**7в**);

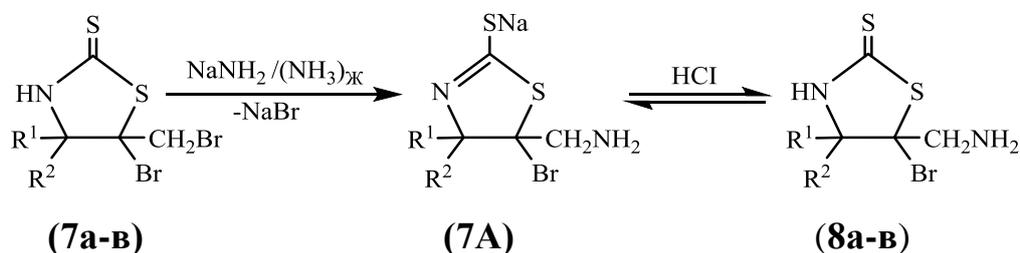
В результате данной реакции образуются 5-бром-5-(бромметил) 4,4-диалкилтиазолидин-2-тионы (**7а-в**) с выходом не менее 85%.

В ПМР спектрах дибромпроизводных тиазолидинтионов **7а-в** отмечено появление сигналов в виде синглета при 6.05 м. д., которые отнесены к протонам $-\text{CH}_2\text{Br}$ группы, и исчезновение сигналов в областях 4.76 и 5.04 м. д., протонов С(5) метиленовой группы исходных тиазолидинтионов **1г-е**.

В ИК спектрах соединений **7а-в** отсутствуют полосы поглощения в областях 1610 и 880 cm^{-1} экзоциклической $\text{C}=\text{C}$ связи наблюдавшихся у исходных тиазолидинтионов **1г-е**, и обнаружены новые полосы поглощения в области 640-500 cm^{-1} для дибромпроизводных.

Полученные бромпроизводные позволяют получить на их основе аминокпроизводные. Указанные аминокпроизводные тиазолидинтионов

получены путем взаимодействия 5-бром-5-(бромметил) 4,4-диалкилтиазолидин-2-тионов **7а-в** с амидом натрия в жидком аммиаке по схеме:



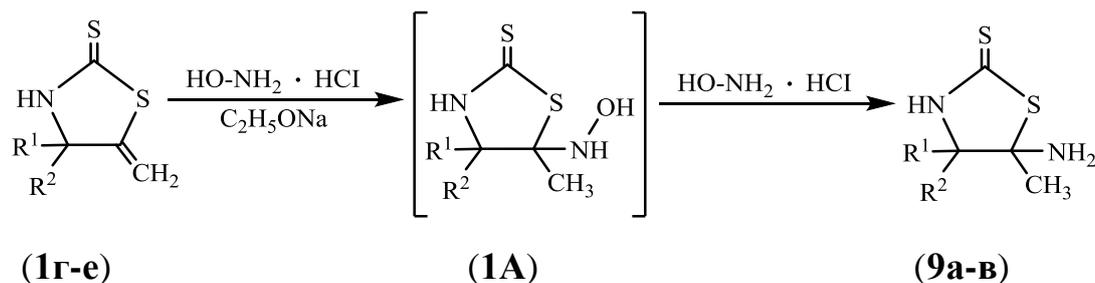
где $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**7-8а**); $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$; (**7-8б**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**7-8в**);

После нейтрализации искомые продукты **8а-в** выделены в кристаллическом состоянии. В ИК- спектре продукта сохраняется полоса поглощения в области 1205 см^{-1} для $\text{C}=\text{S}$ связи, а также сохраняется полоса поглощения в области 640 см^{-1} $\text{C} (5) -\text{Br}$ связи, и одновременно появляется новая полоса поглощения в области 3500 см^{-1} , которая отнесена к NH групп.

В ПМР -спектре для соединений **8а-в** обнаружены новые сигналы при 1.78 м. д. с интегральной интенсивностью, соответствующей двум протонам, отнесенным к протонам $\text{C} (5^1) -\text{NH}_2$ группы. Сигнал протонов $\text{C} (5^1) -\text{CH}_2$ группы смещается в слабое поле до 6.4 м. д.

Гидроксиламин является эффективным реагентом для введения аминогруппы в структуру органических соединений, имеющих двойную связь.

В связи с этим нами проведено взаимодействие тиазолидинтионов **1г-е** с гидрохлоридом гидроксиламина в щелочной среде, которое приводит к образованию 5-аминотиазолидинтионов **9а-в**, по схеме:



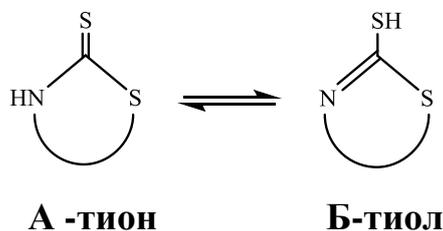
где $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**9а**); $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$; (**9б**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**9в**);

Строение синтезированных соединений (**9a-b**) подтверждено ИК- и ПМР-спектрами. В ИК-спектрах соединений **9a-b** полосы поглощения в областях 1610 и 880 см^{-1} экзоциклической C=C связи, отмеченные в исходных тиазолидинтионах **1g-e**, исчезают, а полоса поглощения в области 1220 см^{-1} , относящаяся колебаниям C=S связи, сохраняется.

В ПМР-спектрах соединений **9a-b** обнаружены сигналы в виде синглета в области 1.42 м. д. протонов аминогруппы и синглетный сигнал при 1.02 м. д. для C (5)-метильной группы. Сигналы при 4.76 и 5.04 м. д., отнесенные к протонам метиленовой группы исходных тиазолидинтионов **1g-e**, отсутствуют.

На молекулярном уровне большинство органических реакций инициируются лабильной группой, в связи с чем, изучение особенностей протекания протонного обмена применительно к конкретной структурной модели имеет важное практическое значение.

Результаты спектроскопических исследований показывают, что тиазолидинтионы с атомами азота и серы в цикле обладают способностью принимать участие в таутомерных превращениях. Эффективным способом контроля состояния тион-тиольного равновесия является УФ-спектроскопия. Ниже представлена схема возможных таутомерных превращений для тиазолидинтионов, исследованных в настоящей работе.



Как показали УФ-спектральные исследования 4,4-диалкил-5-метилентиазолидин-2-тионов (**1g-e**) и их производных (**7-8a-b**), каждая из таутомерных форм имеет свой максимум поглощения, и в большинстве случаев дистанцирование между этими максимумами находится в пределах

40-50 нм. (табл.1). В УФ -спектре отмечено появление максимумов поглощения при 240 и 310 нм, при которых соотношение таутомеров во всех случаях соответствует примерно двукратному преобладанию одного из них.

Некоторое влияние на положение максимумов имеет характер растворителя. Так, в растворе пропилового спирта поглощение тиольной формы **Б** проявляется при 230 нм, а тионной формы **А** при 280 нм, причем данные сигналы имеют различную интенсивность, что в свою очередь позволяет провести оценку содержания в смеси каждой из таутомерных форм (табл. 1 и рис. 6).

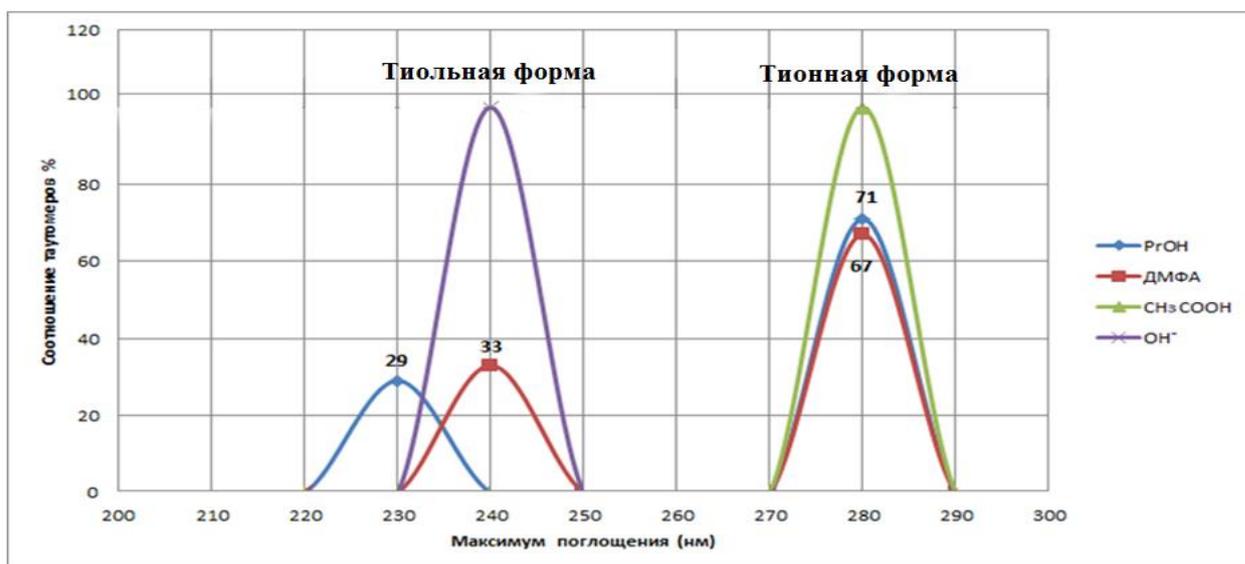


Рис.6. УФ спектр соотношение таутомерных форм тиазолидинтионов в зависимости от растворителя.

В растворе диметилформамида (ДМФА) максимумы поглощения наблюдаются при 240 и 280 нм. По-видимому, наблюдаемые спектральные изменения связаны с взаимодействием между тиольным таутомером и ДМФА по типу водородных связей, как это представлено ниже:

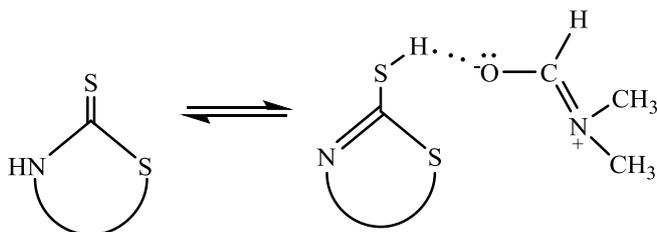
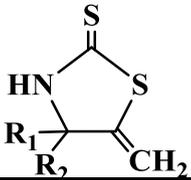
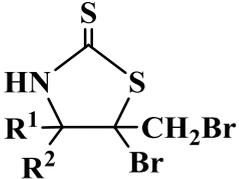
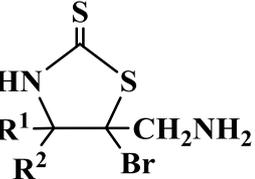
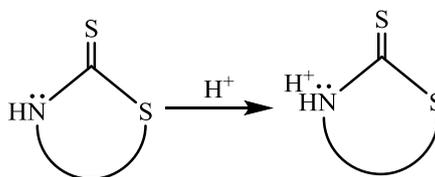


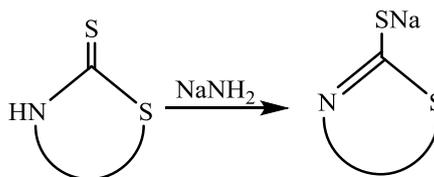
Таблица 1

| № соединения | Растворитель | Максимум поглощения для форм, (нм) | | Соотношение таутомеров, (%) | |
|--|----------------------|------------------------------------|--------|-----------------------------|--------|
| | | Тиол Б | Тион А | Тиол Б | Тион А |
| 1г-е  | PrOH | 230 | 280 | 28.5 | 71.5 |
| | ДМФА | 240 | 280 | 32.6 | 67.4 |
| | CH ₃ COOH | - | 280 | 4.0 | 96 |
| 7а-в  | PrOH | 230 | 280 | 18 | 82 |
| | ДМФА | 230 | 280 | 29.6 | 70.4 |
| | CH ₃ COOH | - | 280 | 0.0 | 100 |
| 8а-в  | PrOH | 240 | 310 | 37 | 63 |
| | ДМФА | 240 | 310 | 23.2 | 76.8 |
| | ОН ⁻ | 240 | - | 95 | 5.0 |

В некоторых случаях спектроскопический удается наблюдать проявление больше количество одной таутомерной формы, причем в зависимости от условий и воздействия химических реагентов возможно выделение как тиольного, так и тионного таутомера. В растворе уксусной кислоты отмечено проявления больше количество тионной формы, имеющее максимум поглощения при 280 нм. Данное состояние проиллюстрировано ниже:



При воздействии на равновесную систему высокоосновными реагентами, такими как амид натрия в жидком аммиаке спектроскопический удалось обнаружить тиольную форму в виде тиолята и провести, таким образом, однозначное отнесение в УФ -спектре по схеме:

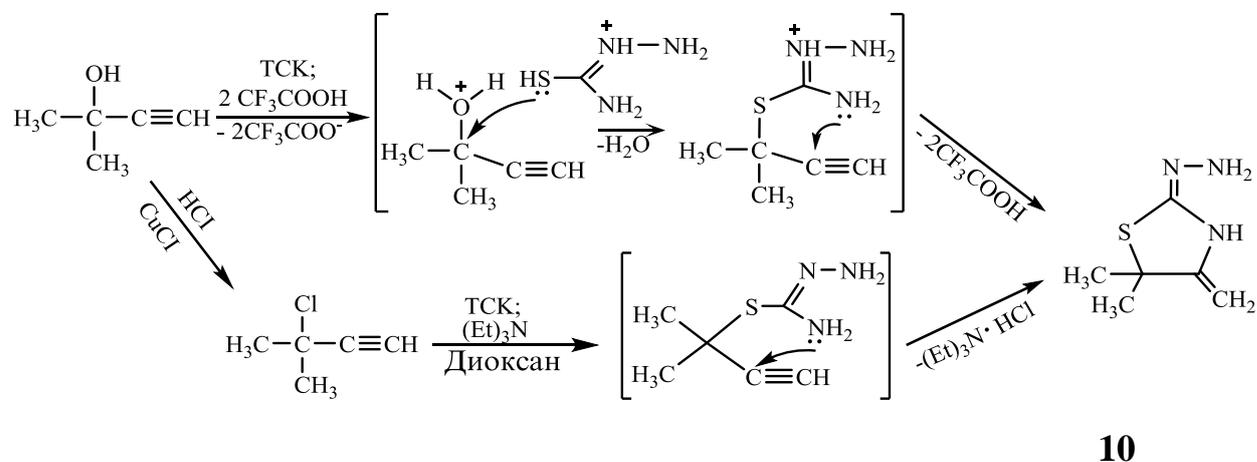


Аналогично выше рассмотренным случаям, равновесие таутомерных форм представленных двумя максимумами в УФ -спектре, имеет место и для производных 4,4-диалкил-5-метилентиазолидин-2-тионов (**7а-в**), в частности, для 5-бром- 5-(бромметил) 4,4-диметил-1,3-тиазолидин-2-тиона (**7а**), с максимумами при 230 и 280 нм.

Спектроскопические данные указывают, что для 4,4-диалкил-5-метилентиазолидин-2-тионов **1г-е** и его производных **7-9 а-в** преобладающей таутомерной формой в большинстве исследованных случаях является тионная, однако, это не исключает возможность выделения как тионной, так и тиольной таутомерных форм.

1.3. Синтез 2-Гидразино-5,5-диметил-4-метилен-1,3-тиазолидина

Экспериментально установлено, что ацетиленовый спирт реагирует с тиосемикарбазидом (ТСК) в водном растворе в присутствии каталитических количеств $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ с образованием 2-гидразино-1,3-тиазолидина **10**, тогда как хлорпроизводное ацетиленового спирта с ТСК взаимодействует при кипячении в растворе диоксана в присутствии триэтиламина с образованием аналогичного продукта **10** в соответствии со схемой:



В случае 3-гидрокси-3-метилбутина-1 реакция инициируется протонизацией гидроксильной группы за счёт $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ и дальнейшего

отщепления молекулы воды, а в случае 3-хлор-3-метилбутина-1 выделяется HCl в виде амонийной соли. В обоих случаях направление реакции определяется атакой тиольной группы ТСК по С(3) углероду внутримолекулярного присоединения аминогруппы тиосемикарбазидного фрагмента по тройной связи с образованием тиазолидина **10**. Строение полученного соединения **10** подтверждено данными ИК- и ПМР -спектров.

В ИК -спектре обнаружены полосы поглощения в областях 1668, 1574 и 1510 см^{-1} , которые отнесены к экзоциклическим С=C, С=N и N-N связям, соответственно, а полосы поглощения в областях 3385, 3088 см^{-1} к валентным колебаниям эндо- и экзоциклических аминогрупп.

В ПМР -спектре соединений **10** обнаружено появление сигналов в области 1.82-1.85 м. д., отнесенных к С-5 диметильным группам и два сигнала при 5.86 м. д. и 7.47 м. д., отнесенных к протонам экзоциклической =CH₂ группы. Сигналы, наблюдаемые при 8.04 м. д. и 11.03 м. д. в виде синглета, отнесены к протонам эндо- и экзоциклических NH- и NH₂ -групп, соответственно.

Таким образом, на основе ацетиленового спирта при взаимодействии с тиосемикарбазидом удалось получить замещенных тиазолидины. Ранее в этих целях использовались труднодоступные их ацетиленовые амины.

1.4. Синтез 5-Иминозамещённых тиазолидин-2-тионов и их конденсированных производных

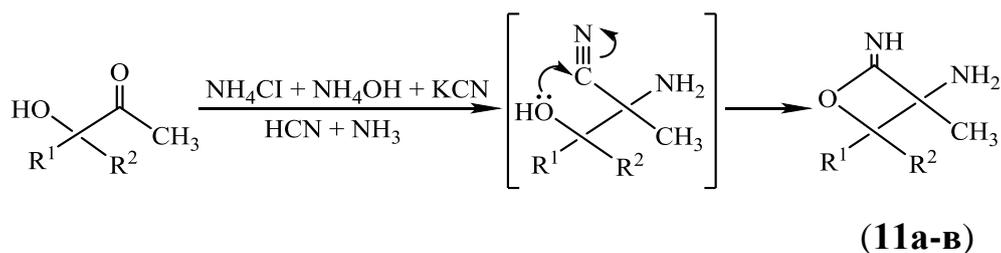
Известные до настоящего времени методики синтеза тиазолидинов представляют собой многостадийный процесс, который включает ряд промежуточных стадий, таких как получение ацетиленовых хлорпроизводных, ацетиленовых аминов, которые склонны к полимеризации. Более того, выход ацетиленовых аминов составляет от 5 до 35%, что не отвечает запросам исследователей.

1.4.1 Синтез Амино- и этоксиаминонитрилов и аминоксетаниминов

В связи с выше указанным, возникает необходимость поиска альтернативных путей синтеза гетероциклических соединений, с использованием в качестве исходных производных ацетиленовых спиртов.

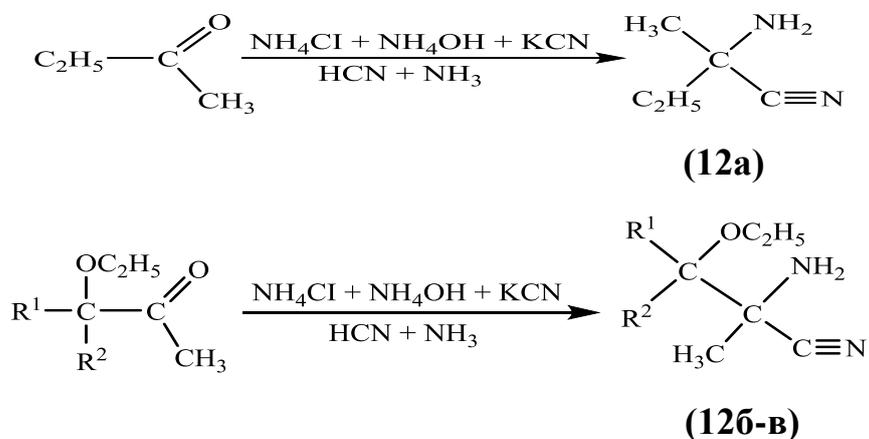
Гидроксикетоны, полученные из ацетиленовых спиртов в этом плане являются чрезвычайно удобными. Они довольно устойчивы и в синтетическом плане более доступны в отличие от галогенпроизводных. Их синтетический потенциал обусловлен наличием двух реакционных центров, локализованных на оксо- и окси- углеродных атомах.

Одним из направлений наших исследований была функционализация α -гидроксикетонов в щелочной среде с образованием аминоксетаниминов (**11а-в**) по схеме:



где $\text{R}^1 = \text{R}^2 = -\text{CH}_3$ (**11а**), $\text{R}^1 = -\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = -\text{C}_2\text{H}_5$ (**11б**), $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -\text{C}_6\text{H}_{10}$ (**11в**).

В случае этилового эфира α -гидроксикетона и кетонов образуются этоксизамещенный аминокнитрилы (**12б-в**), аминокнитрил (**12а**).

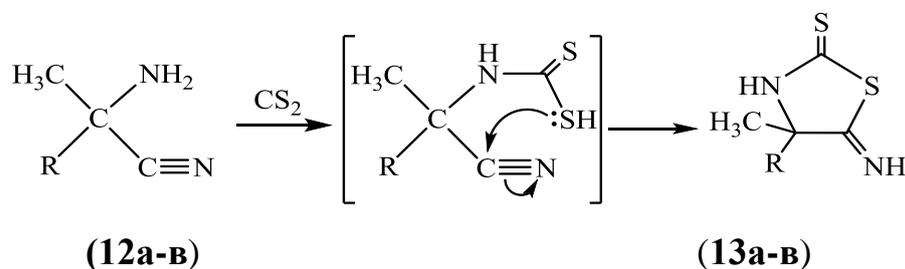


где $\text{R}^1 = \text{R}_2 = (\text{CH}_3)_2$ (**12б**), $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**12в**).

Выход амино- и этоксиаминонитрилов **12а-в** и аминоксетаниминов **11а-в** составляет от 60 до 95%. Указанные продукты выделены путём экстрагирования эфиром реакционной среды и представляют собой прозрачные жидкости.

1.4.2. Синтез иминотиазолидинтионов и аминоксетантиазолидинтионов

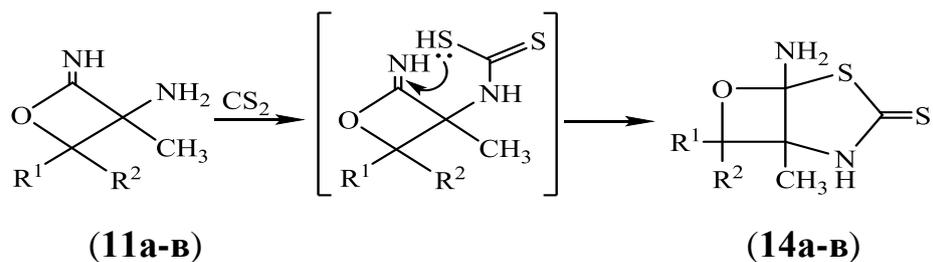
На основе полученных амино- и этоксиаминонитрилов **12а-в** при взаимодействии с сероуглеродом получены иминотиазолидинтионы **13а-в** и аминоксетантиазолидинтионы **14а-б** по схеме:



где, R = -C₂H₅ (**12-13а**), R = -(CH₃)₂C-OC₂H₅ (**12-13б**),
-C(CH₃)(C₂H₅)-OC₂H₅ (**12-13в**).

Полученные иминотиазолидинтионы **13а-в** являются кристаллическими веществами жёлтого цвета, структура которых подтверждена ИК- и ПМР-спектрами. В ИК-спектрах соединений **13а-в** отсутствуют полосы поглощения в областях 2240, 1690, 3500 см⁻¹, отнесённых к CN, C=N и NH₂ группам исходных аминонитрилов **12а-в**. Данные ПМР -спектров свидетельствуют в пользу соединений **13а-в**.

Взаимодействие аминоксетаниминов **11а-в** с CS₂ протекает в соответствии со схемой:



R¹=R²= -CH₃ (**14а**), R¹= -CH₃, R²= -C₂H₅ (**14б**), R¹+R² = -C₆H₁₀ (**14в**).

Аминооксетанимины **11а-в** с CS_2 реагируют в присутствии каталитических количеств пиридина.

В ИК -спектрах соединений **14а-в** наблюдается появление полос поглощения в областях 1236-1213, 3154-3046, 2914-2842, 1137-1039, 2993-2934 см^{-1} , которые отнесены к валентным колебаниям $\text{C}=\text{S}$, NH , NH_2 и $\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{C}=\text{NH}$ связей, соответственно.

В ПМР -спектре для аминооксетантиазолидинтионов **14а-в** в области 2.60-2.70 м. д. имеются дублетные сигналы, соответствующие двум протонам, отнесенным к $\text{C}(5^1)$ экзоциклической NH_2 группе и 3.25 м. д. в виде синглета, отнесенного к эндоциклической NH группе. Фармакологический скрининг соединений **13в** и **14а** показал их высокую антираковую активность.

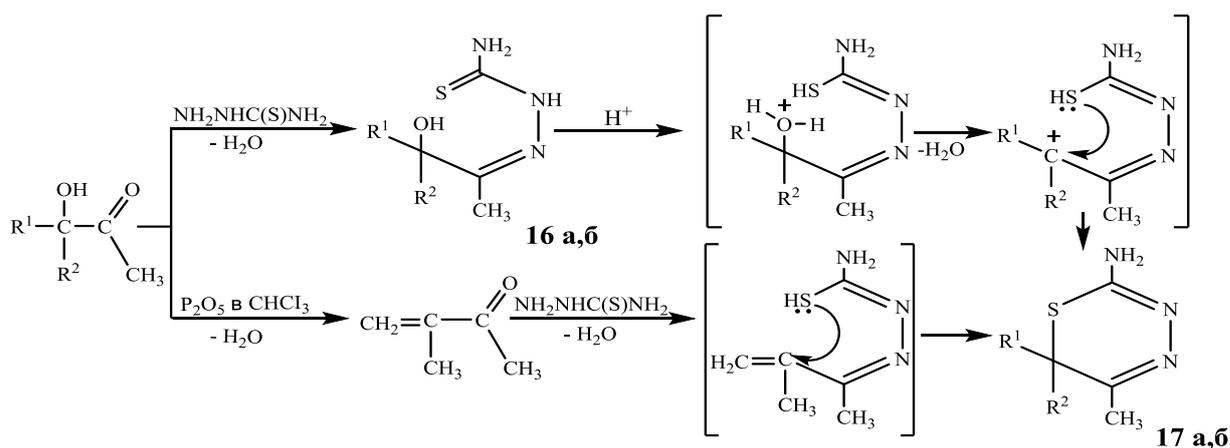
Таким образом, проведенные исследования показали перспективность использования α -гидроксикетонов и их этоксиэфиров для получения циклических аминооксетаниминов **11а-в**, иминотиазолидинтионов **13а-в** и аминооксетантиазолидинтионов **14а-в**, что открывает путь к синтезу новых труднодоступных конденсированных аналогов гетероциклов.

2. α -Гидроксикетоны и их производные в синтезе 1,3,4-тиадиазинов

2.1. Применение тиосемикарбазида, гидразид дитиоугольной кислоты и тиокарбогидразида в синтезе 1,3,4-тиадиазиновых гетероциклов

Взаимодействие α -гидроксикетонов с ТСК сопровождается во всех исследованных случаях на начальной стадии с образованием тиосемикарбазонов.

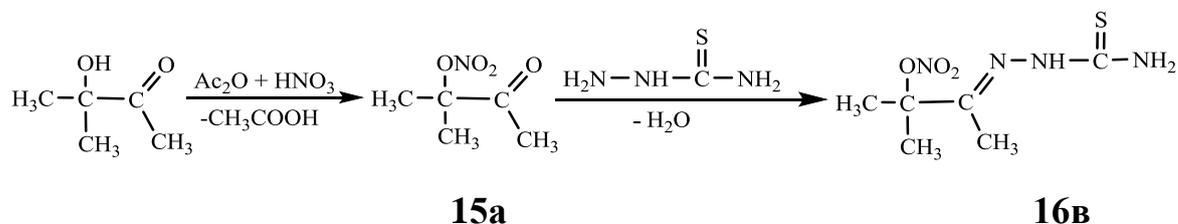
Циклизация тиосемикарбазонов **16а, б** с образованием 2-аминотиадиазинов **17а-б** возможна при обработке реакционной массы каталитическим количеством серной или трифторуксусной кислоты (ТФУК) в соответствии со схемой:



где $R^1=R^2=CH_3$ (**16-17a**), $R^1+R^2=(CH_2)_5$ (**16-17b**).

Образование шестичленного тиadiaзинового цикла **17a** доказано встречным синтезом - взаимодействием ТСК с изопропенилметилкетонам. Для соединений **17a, б** в спектре ЯМР 1H наблюдается исчезновение сигнала в области 6.30 м. д., соответствующего ОН группе в исходных тиосемикарбазонах 3-метил-3-гидроксибутан-2-она (**16a**) и 1-(1-гидроксициклогексил) этанона (**16b**). В ИК -спектре соединений **17a-б** наблюдаются полосы поглощения в областях 1425, 1520 и 1650 cm^{-1} , соответствующие C-N, N-N и C=N связям. Широкие полосы поглощения, наблюдаемые в области 3240-3060 cm^{-1} , отнесены к эндоциклической NH и экзоциклической NH_2 группам.

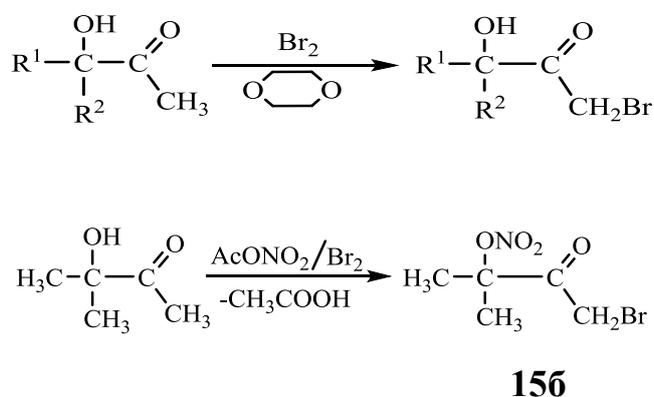
В случае 3-метил-3-нитрооксибутан-2-она (**15a**) наличие нитроэфирной группы, по-видимому, является фактором, который препятствует циклизации и основным продуктом реакции является тиосемикарбазоны, как это указано на примере соединения **16b**.



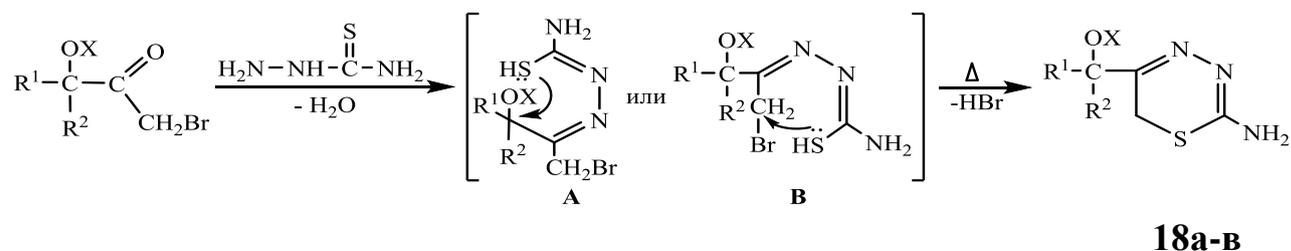
Для тиосемикарбазона 3-метил-3-нитрооксибутан-2-она (**16b**) в ИК-спектре наблюдаются новые полосы поглощения в областях 1170, 1275, 1650,

1520 и 3200 cm^{-1} , которые отнесены к валентным колебаниям N-C(S)-N, O-NO₂, C=N, N-N и -NH₂ групп.

Проведены исследования возможности вовлечения бромпроизводных и нитроэфиров, указанных оксикетонов в синтезе гетероциклических соединений. Бромоксикетоны синтезированы по методу Назарова, а нитрование проведено с использованием ацетилнитрата. Выход конечного продукта **156** в этом случае достигал 75%.



Взаимодействие бромоксикетона и его нитроэфира **156** с ТСК в среде кипящего этанола протекает по схеме:



где ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{X}=\text{H}$) -**18a**; ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{X}=\text{NO}_2$) -**18б**;

($\text{R}^1+\text{R}^2=(\text{CH}_2)_5$, $\text{X}=\text{H}$) -**18в**.

Образование шестичленных аминотиадиазиновых гетероциклов **18a-в** подтверждается данными ИК- и ЯМР ¹H -спектров. В ИК-спектре соединений **18a-в** отсутствует полоса поглощения, соответствующая C-Br связи. Обнаружены новые полосы поглощения в областях 1325-1175, 1425, 3250 и 760, 675, 1520, 1650 cm^{-1} , которые отнесены к колебаниям экзоциклических (C-C, C-N, C-O) и эндоциклических (C-S, N-N, C=N) связей, соответственно. В ЯМР ¹H -спектре соединений **18a-в** имеются два синглета

при 4.40 м. д. и 4.80 м. д. с интегральной интенсивностью 4 Н, которые отнесены к метиленовым протонам в С(6) положении цикла и экзоциклической аминогруппе. В случае соединения **18а** в области 6.30 м. д. сохраняется протон гидроксильной группы в виде синглета.

Фармакологический скрининг соединений (**17а, б**) показал их противораковую активность.

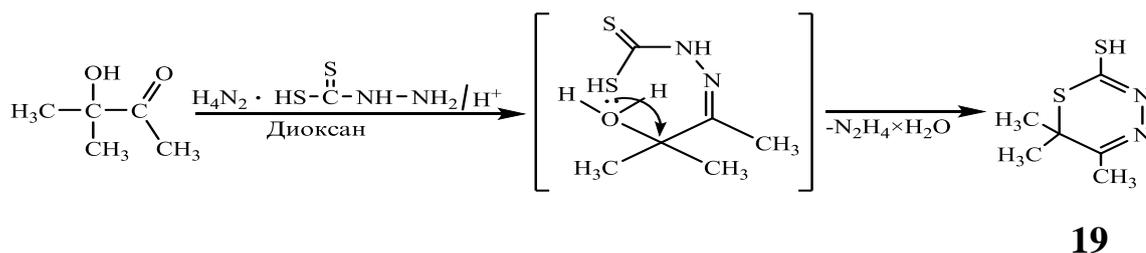
Таким образом, взаимодействие α -гидроксикетона его бром- и нитро-производных с ТСК удается получить 2,5-дизамещенные 1,3,4-тиадиазины.

2.2. Сравнительная реакционная способность оксикетонов и их производных с N, S-нуклеофилами

В разделе 2 нами показано, что гидроксипроизводные ацетиленовых соединений реагируют с тиосемикарбазидом (ТСК) с образованием 2-амино-**17а,б** и 5-алкоксизамещенных производных 1,3,4-тиадиазина **18а-в**.

Расширяя синтетические возможности данной реакции, нами исследовано взаимодействие 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она и 1-бром-3-гидрокси-3-метилбутан-2-она с гидразиновой солью дитиокарбаминовой кислоты (ДТКК) и тиокарбогидразидом (ТКГ).

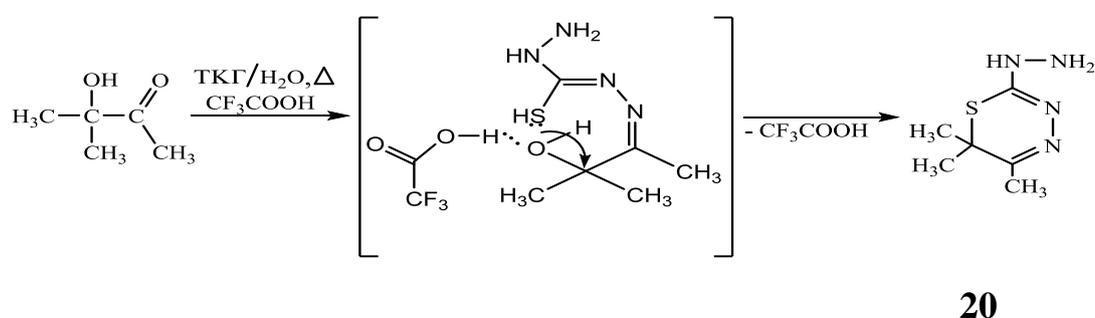
При взаимодействии 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она с гидразиновой солью (ДТКК) при комнатной температуре в диоксановом растворе, в присутствии каталитических количеств кислоты, реакция протекает с образованием шестичленного гетероцикла: 5,6,6-триметил-3,6-дигидро-2H-1,3,4-тиадиазин-2-тиола (**19**) по схеме:



Строение **19** подтверждается данными ИК- и ПМР -спектров. В ПМР -

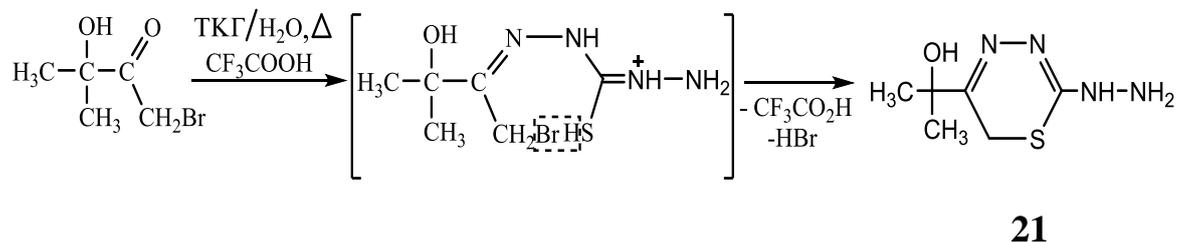
спектре в области 13.04 м. д. наблюдается уширенный синглет с интегральной интенсивностью, эквивалентной одному протону, который отнесен к протону SH группы. Синглетный сигнал при 2.10 м. д. отнесен к протонам C₅-CH₃ группы. Протоны двух CH₃ групп проявляются при 1.35 м. д.

При взаимодействии 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она с ТКГ реакция протекает с образованием тиадиазина **20** с экзоциклической гидразиновой группой. Механизм образования тиадиазина **20** аналогичен ранее описанному, как это представлено на схеме:

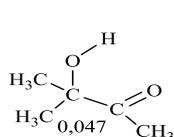


Особый интерес представляет анализ направленности реакции при конкурирующем взаимодействии гидроксигруппы и галогеновой группы в молекуле бромпроизводных оксикетона с бифункциональными реагентами, играющими роль уходящей группы.

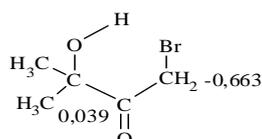
В данной структурной системе, включающей кетонную и конкурирующие гидроксигруппы и бромметиленовую группы, большую активность проявляет последняя. Анализ продуктов реакции показывает, что циклизация 1-бром-3-гидрокси-3-метилбутан-2-она с ТКГ протекает посредством замещения атома брома и образования 2-гидразинил-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-1,3,4-тиадиазин (**21**) по схеме:



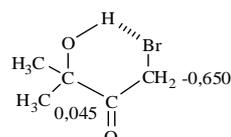
Для возможного объяснения данной ситуации проведен квантовохимический расчет распределения электронной плотности и минимума энергии молекул 1-бром-3-гидрокси-3-метилбутан-2-она с использованием гибридного метода теории функционала плотности DFT/B3LYP (Becke, Lee, Yang, Parr) с базисами 3-21 программы квантовохимических расчетов «Gaussian».

**A**

E= -21.61 кКал/моль

**Б**

E= -182.03 кКал/моль

**В**

E= -182.03 кКал/моль.

Как следует из расчетных данных, различие в энергиях структур **A**, **Б** и **В** не являются определяющим фактором в реакционной способности данных соединений.

Большой вклад вносит, по-видимому, образование внутримолекулярной водородной связи между протоном гидроксильной группы и неподелённой электронной парой атома азота в промежуточно образующемся гидразоне. Данная конформация способствует пространственному сближению тиолят аниона, существующего в щелочной среде гидразинсодержащих реагентов и углеродного атома бромметильной группы.

Строение **20-21** установлено по ИК- и ПМР -спектрам. В ИК -спектрах соединений **20-21** отмечено появление новых полос поглощения в области 3385, 3088 см⁻¹, характерных для колебаний аминогруппы гидразинового фрагмента. Полоса поглощения в области 600-700 см⁻¹, характерная для C-SH связи, проявляющейся в ИК -спектрах соединения **19**, в полученных соединениях не обнаружена. Полосы поглощения, наблюдаемые для соединений **19-21** в областях 1701-1650 см⁻¹ и 1701-1628 см⁻¹, отнесены к эндоциклической N=C связи, а интенсивная полоса поглощения в области

1510-1520 cm^{-1} отнесена к эндо- и экзоциклической N-N связям. В случае соединений **21** широкая полоса поглощения в области 3440 cm^{-1} отнесена к колебаниям OH группы. В ПМР -спектре для соединений **20-21** наблюдаются сигналы при 7.05 и 7.35 м. д. в виде уширенного синглета соответствующим протонам NH и NH₂ групп, а сигналы 1.39 и 2.16 м. д. отнесены к протонам C₅-CH₃ и C₆-(CH₃)₂ метильных групп.

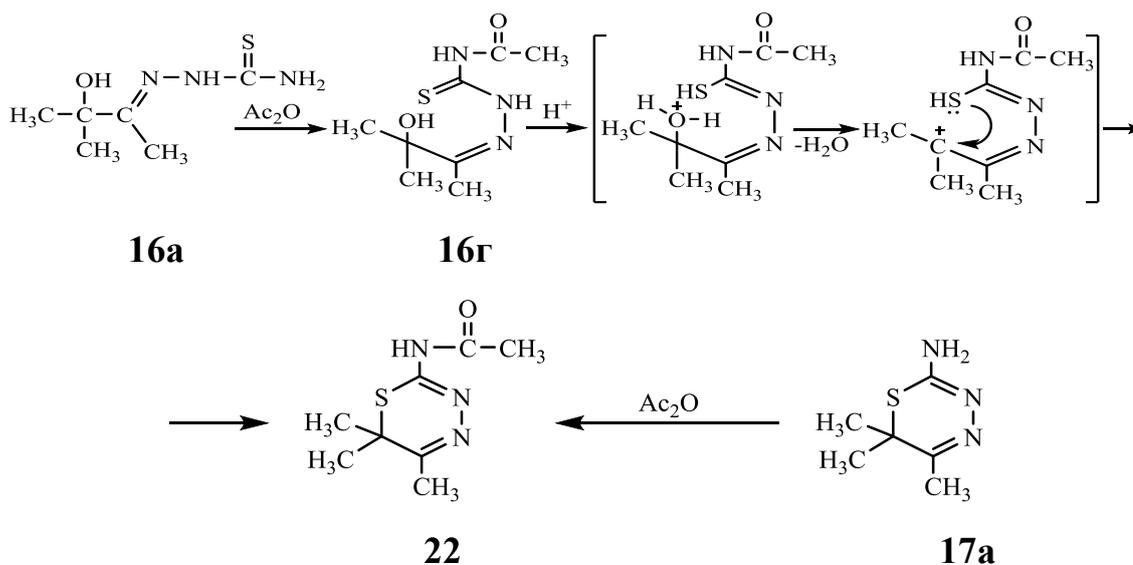
Для соединения **21** отмечено появление нового сигнала при 4.30 м. д., который отнесён к протонам (CH₂S) группы цикла. Сигнал при 1.36 м. д. соответствует протонам двух C(CH₃)₂ метильных групп. Широкий сигнал при 3.20 м. д. отнесён к протонам OH группы.

Таким образом, можно сделать вывод, что образование тиadiaзинов при взаимодействии α -гидроксикетонов с тиосемикарбазидом возможно в присутствии каталитических количеств серной или трифторуксусной кислоты, тогда как тиосемикарбазоны этокси- и нитроэфиров α -гидроксикетонов в этих условиях в реакцию не вступают.

2.3. Синтез 2-ацил- и сульфамидозамещенных 1,3,4-тиadiaзинов

Наличие свободной аминогруппы использовано нами для получения амидов и сульфамидов 1,3,4, - тиadiaзинов. Ранее было показано, что амиды и сульфамиды тиазолидинов обладают бактерицидной активностью, что так же стимулировало исследования в направлении модификации 1,3,4, - тиadiaзинов.

Взаимодействие тиосемикарбазона **16a** с ангидридом уксусной кислоты ведет к образованию N(4)-ацетилтиосемикарбазона **16г**. В присутствии ТФУК наблюдается циклизация **16a** с образованием 1,3,4-тиadiaзина с экзоциклической N-ацильной группой, как показано на схеме:



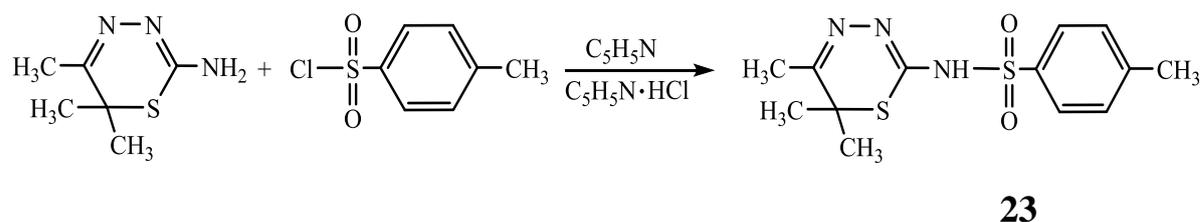
Строение амида тиосемикарбазона **16g** охарактеризовано ИК- и ПМР-спектрами. В спектрах ПМР соединения **16g** обнаружены сигналы в области 5.0-5.5 м. д. с интегральной интенсивностью, соответствующие одному протону, которые отнесены к протонам OH и NH(1) групп. Сигналы протонов ацетильной группы обнаружены при 2.25 м. д., а алкильных CH₃ групп в области 1.4-2.0 м. д. Сигнал в слабом поле при 10.6 м. д. отнесен к амидному протону.

В ИК -спектрах соединений **16g** наблюдается появление новой полосы поглощения при 1700 см⁻¹, характерной для колебания карбонильной группы. Полосы поглощения, отвечающие NH группе, наблюдаются в области 3000 см⁻¹.

Соединение **22** получено встречным синтезом, ацилированием соединения **17a** ацетил хлористым для подтверждения строения. Физико-химические константы, ИК- и ПМР -спектры соединений, синтезированных независимыми способами, совпадают. В спектрах ЯМР ¹H соединения **22** проявляются сигнал при 2.12 м. д., который отнесён к протонам ацетильной группы. Протоны CH₃ групп при C-5 и C-6 атомах углерода цикла проявляются в области 3.75 и 1.48 м. д. Сигналы при 9.5 м. д. отнесен к амидной NH группе.

В ИК -спектрах **22** наблюдаются полосы поглощения в областях 1670-1610 см^{-1} и 1575-1560 см^{-1} , соответствующие эндоциклическим N=C и N-N связям. Полосы поглощения, отвечающие карбонильной группе, наблюдаются в области 1710 см^{-1} .

Далее путём взаимодействия **17a** с толуосульфохлоридом получен 2-*n*-толуосульфамино-5,6,6-триметил-1,3,4-тиадиазин (**23**) в соответствии со схемой:



В спектре ЯМР ^1H сульфаминотиадиазина **23** наблюдаются два дублета с КССВ $J= 10$ Гц и химическим сдвигом 7.5-7.7 м. д., которые отнесены к протонам паразамещенного фенильного кольца. Широкий синглетный сигнал в области 10.18 м. д. отнесён к сульфамидному протону NH группы. Сигналы метильных групп при C-5 и C-6 атомов углерода сохраняются. В ИК- спектре соединения **23** наблюдается появление новой полосы поглощения в области 1360-1180 см^{-1} , характерной для колебаний сульфогруппы. Полоса поглощения, отвечающая колебаниям NH группы, проявляется при 3000 см^{-1} .

Фармакологический скрининг соединения (**23**) выявил противораковую активность и способность агглютинации тромбоцитов.

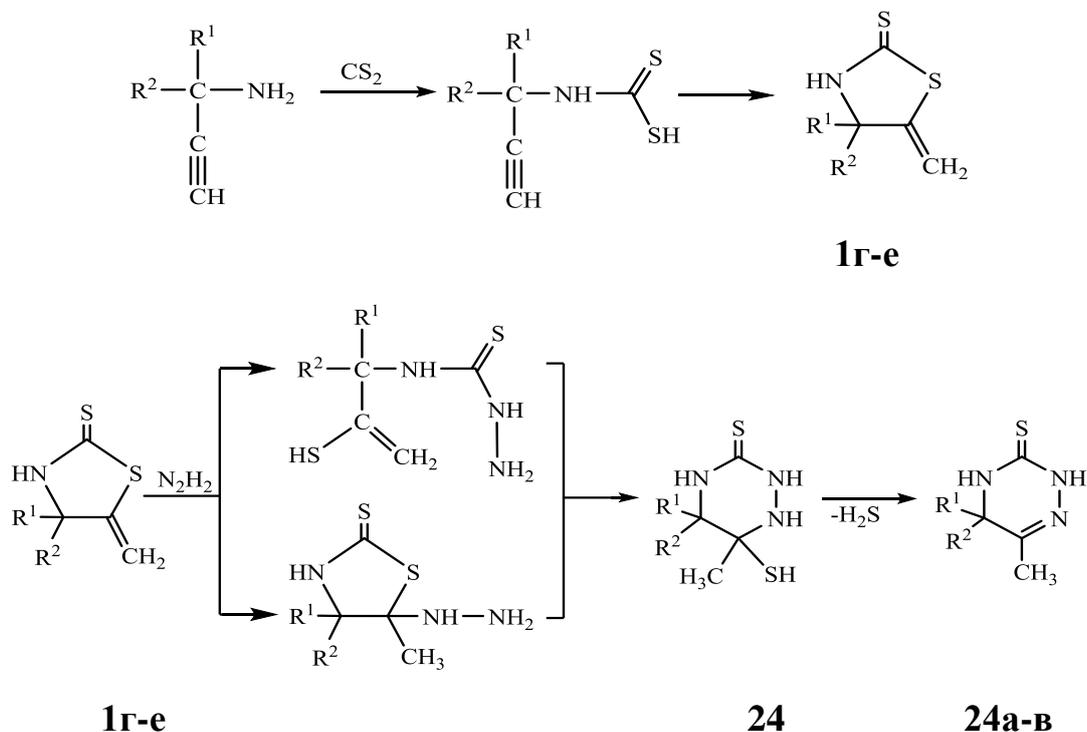
Синтезы амидов- и сульфамидов 1,3,4-тиадиазина протекает в условиях аналогичных ранее рассмотренным в предыдущих разделах способов получения амидо- и сульфамидо производных тиазолидинтинов.

3. Новые подходы к синтезу триазиновых гетероциклов

3.1. Синтез триазинтионовых гетероциклов и их производных

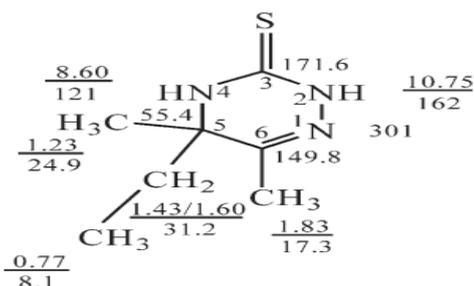
Пятичленный тиазолидинтионовый цикл является напряженным, и имеется потенциальная возможность перехода к шестичленному. Синтезированные ранее 4,4-диалкил-5-метилтиазолидин-2-тионы (**1г-е**) при

обработке гидразингидратом в кипящем диоксане, как показали исследования, реагируют с бурным выделением H_2S с образованием шестичленных 5,5,6-триалкил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H) -тионовых гетероциклов. Вывод о возможности образования триазинтионовых гетероциклов **24а-в** вытекает из анализа ИК-, одно- и двухмерного ЯМР (^1H , ^{15}N) НМВС и (^1H и ^{13}C) спектров.



где $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$ (**24а**), $\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$ (**24б**), $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$ (**24в**).

Прямые спин-спиновые взаимодействия отмечены для 2-Н на N-2, N-1и N-4 атомов. Химические сдвиги ^1H , ^{13}C и ^{15}N некоторых ядер представлены ниже:



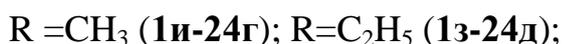
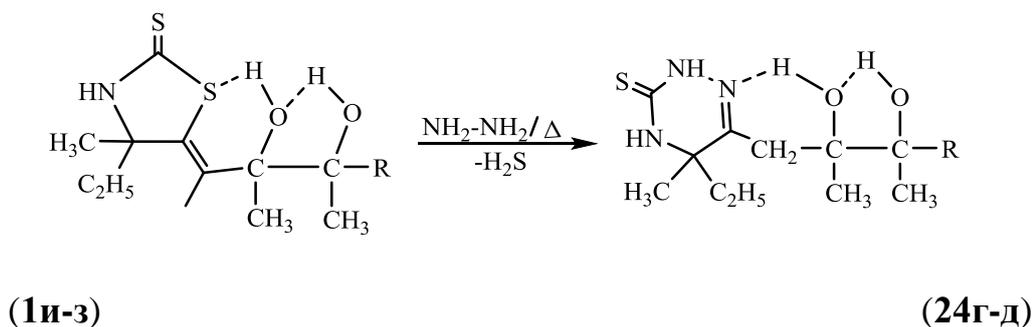
В спектре ПМР соединений **24а-в** в областях 8.6 и 10.7 м. д. обнаружены два синглета с интегральной интенсивностью соответствующих одному протону, отнесенные к протонам NH (2) и NH (4) цикла. При этом сигналы

протонов метиленовой группы в положении С (5) цикла, наблюдаемые в исходных соединениях **1г-е** при 4.8-5.0 м. д., не обнаружены.

Наличие тионной группы в положении С (3) цикла соединения **24а-в** подтверждается наличием в ИК -спектре полосы поглощения в области 1205 см^{-1} .

Таким образом, можно сделать вывод, что взаимодействие 5-метилентиазолидин-2-тионов (**1г-е**) с гидразингидратом в кипящем диоксане приводит к реакции рециклизации - расширению пятичленного кольца с образованием 5,5,6-триалкил-1,2,4-триазин-3-тионов (**24а-в**).

Методология выше рассмотренной реакции апробирована на более сложной структурной системе -тиазолидинтионах **1и-з**, включающей гликолевый фрагмент. Выход целевого продукта в данном случае составлял 68-70%.



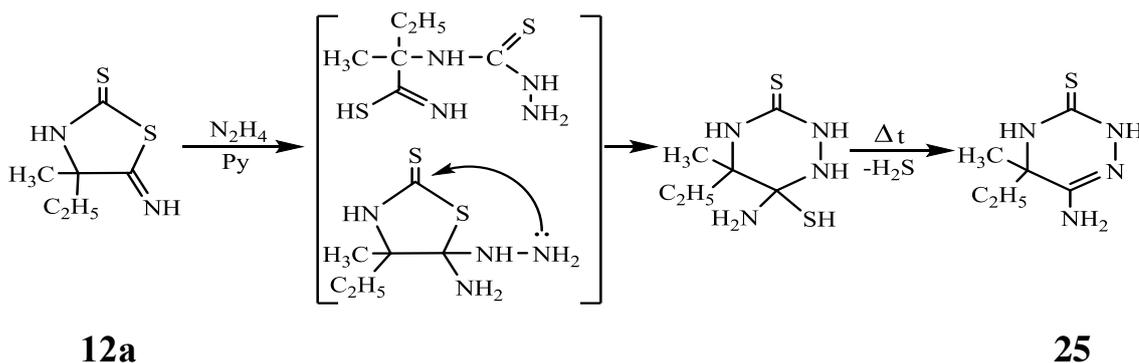
В ИК-спектрах соединений **24г-д** наблюдаются валентные колебания $\text{C}=\text{S}$ связи, и OH групп в области 1210 см^{-1} и 3500 см^{-1} соответственно, однако, полоса поглощения, отнесенная к экзоциклической $\text{C}=\text{C}$ метиленовой связи не обнаружена. Появление новой полосы поглощения в областях 1510 и 1610 см^{-1} отнесено к валентным колебаниям эндоциклических $\text{N}-\text{N}$ и $\text{C}=\text{N}$ связей.

В спектрах ЯМР ^1H продуктов **24г-д** синглеты протонов N-2 и N-4 наблюдаются при 10.70-8.56 м. д., соответственно, а протоны алкильные при С(5) проявляются при 0.85-5.32 м. д.

Таким образом, использование тиазолидинтионов в реакциях с гидразингидратом позволяет получить ряд ранее неизвестных триазинов и их производных.

3.2. Синтез 6-аминозамещённых производных 1,3,4-триазинтионов

Синтез триазинтионов, содержащих аминогруппу в положении С(6) цикла, представляет особый интерес, так как открывает возможность вовлечь аминогруппу в различные реакции, и провести таким образом модификацию триазинтионов. В качестве исходного взят ранее синтезированный 5-имино-2-тиазазолидинтион **12a**, при взаимодействии которого с гидразингидратом образуется 5,5-диалкил-6-амино-4,5-дигидро-2H-[1,2,4] триазин-3-тион (**25**) с выходом 60%.



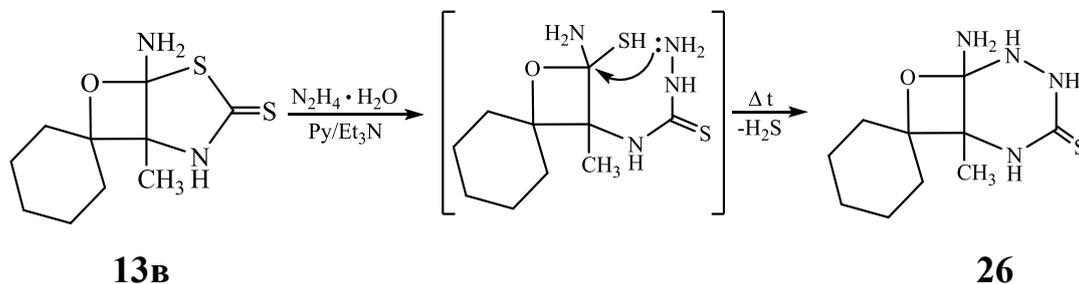
где $R^1 = -\text{CH}_3$, $R^2 = -\text{C}_2\text{H}_5$ (**12a**, **25**)

Строение **25** доказано с помощью методов ЯМР (^1H , ^{13}C) и ИК - спектроскопии, а состав -элементным анализом.

В ИК-спектре соединения **25** наблюдается появление новых полос поглощения в областях 1565 и 3500 см^{-1} , которые отнесены к валентным колебаниям С-N связи и NH_2 группы, а полоса поглощения в области 1220 см^{-1} относится к колебаниям экзоциклической С=S связи. В спектрах ПМР продукта **25** наблюдается синглет протонов эндоциклических NH-(2) и NH-(3) групп при 4.0-11.0 м. д., а протоны экзоциклической NH_2 группы -при 5.0-6.0 м. д.

В случае использования 1-амино-5-метил-7-оксо-2-тиа-4-азаспиро [бицикло [3.2.0] гептан-6,1'-циклогексан]-3-тиона (**13в**) с гидразингидратом,

реакция расширения пятичленного гетероцикла протекает с образованием 1-амино-6-метил-8-оксо-2,3,5-триазаспиро [бицикло[4.2.0] октан-7,1'-циклогексан]-4-тиона (**26**) в соответствии со схемой:



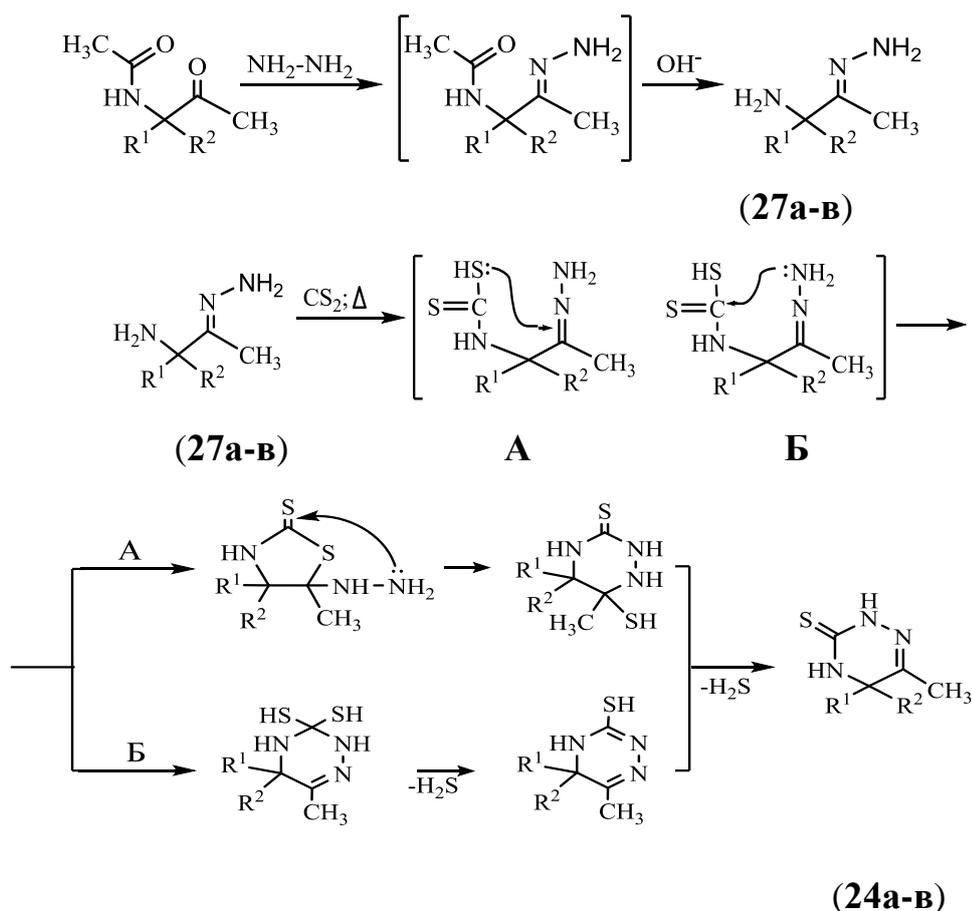
Строение **26** доказано методом ЯМР (^1H , ^{13}C) и ИК -спектроскопии, а состав -элементным анализом. В ИК-спектрах соединений **26** наблюдаются полосы поглощения в областях 1220 см^{-1} и 3500 см^{-1} , которые отнесены к валентным колебаниям $\text{C}=\text{S}$ связи и NH_2 группы.

В спектрах ПМР имеются сигналы протонов NH групп при 9.20 м. д. и 10.3 м. д. и сигнал при 5.4 м. д. NH_2 группы. В спектре ЯМР ^{13}C соединений **26** сигнал метильного углерода при C(6) проявляется в области 36.0 м. д., циклогексильные атомы углерода при 26.0-34.0 м. д., атомы углерода C-1 и C-4 триазинового цикла проявляются при 140.0-180.0 м. д., циклические C-6 и C-7 в области 40.0-65.0 м. д.

Исходя из полученных данных можно заключить, что в независимости от строения исходного пятичленного цикла в реакциях с гидразингидратом наблюдается расширение цикла до 6- членного.

3.3. Альтернативные пути построения триазинтионовых гетероциклов

Для вовлечения в реакцию синтеза 1,2,4-триазинов разработана методика их получения с использованием более доступных аминогидразонов. В качестве исходных использованы амидокетоны, которые при взаимодействии с гидразингидратом образуют аминогидразоны **27а-в**. Далее аминогидразоны **27а-в** при взаимодействии с сероуглеродом образуют искомые триазинтионы, как указано на схеме:



где $R^1=R^2=CH_3$ (**24-27a**), $R^1=CH_3$, $R^2=C_2H_5$ (**24-27б**), $R^1=R^2=C_2H_5$ (**24-27в**).

Реакция протекает при кипячении в диоксане в течение 6 ч выделением H_2S . По данным ИК- и ПМР -спектров, в обоих случаях конечными продуктами являются 1,2,4-триазин-3-тионовые гетероциклы.

Таким образом, ключевой данной цепочке реакций при использовании амидокетонов является стадия образования аминокетонов.

3.4. Биологическая активность некоторых производных 1,3-тиазолидиновых и 1,3,4-тиадиазининовых гетероциклов

На кафедре микробиологии Таджикского госмедуниверситета имени Абуали ибн Сино проведено исследование синтезированных амидных, сульфамидных и карбаматных производных 2-фенилимино-4,4-диалкил-5-метилентиазолидинового ряда на антимикробную активность по нескольким видам бактерий, выращенных на мясопептоном агаре в сравнении с метиленовым синим, использованным в качестве эталона.

Проведён скрининг 8 соединений, два из которых имеют в положении 3 тиазолидинового цикла амидные, четыре-сульфамидные и два-карбаматные группы.

Бактерицидное действие изучалось на золотистом, сапрофитном и эпидермальном стафилококках, на сарцине, кишечной палочке, палочке сине-зеленого гноя и на протее.

Установлено, что исследованное соединение в зависимости от природы заместителя в положении 3 гетероцикла проявляют бактерицидную активность, причём наибольший эффект обнаружен у амидных производных тиазолидинового ряда, которые в дозах от 625 мкг/мл до 2500 мкг/мл являются губительными для указанных выше возбудителей болезней. Так, ЭА-1 проявлял активность при дозе, в 8 раз меньшей по сравнению с метиленовым синим, взятым в качестве эталона.

При введении к атому азота в положении 3 гетероцикла сульфо- и карбамоильной группы такая же активность обнаружена в дозах от 1250 до 5000 мкг/мл (табл.2).

Таблица 2

| Вид микро- организмов | Бактерицидно действующая доза в мкг/мл | | | | | | | | |
|--------------------------------|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------------------------|
| | Испытуемые соединения | | | | | | | | Метиле- новая синь |
| | ЭА - 1 | ЭА - 2 | ЭС - 1 | ЭС - 2 | ЭС - 3 | ЭС - 4 | ЭК - 1 | ЭК - 2 | |
| Стафилококки: - золотистый | 2500 | 1250 | 5000 | 5000 | 5000 | 2500 | 2500 | 5000 | 625 |
| - сапрофитный | 625 | 625 | 1250 | 625 | 625 | 312 | 1250 | 625 | 625 |
| - эпидермальный | 1250 | 1250 | 2500 | 1250 | 2500 | 325 | 2500 | 2500 | 625 |
| Протей | 2500 | 5000 | 5000 | 2500 | 2500 | 5000 | 2500 | 1250 | 20000 |
| Палочка сине- зеленого гноя | 1250 | 5000 | 2500 | 1250 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 20000 |
| Кишечная палочка | 1250 | 1250 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 20000 |
| Сарцины | 2500 | 2500 | 5000 | 5000 | 5000 | 5000 | 1250 | 2500 | 20000 |

Эксперименты по изучению влияния 1,3,4-тиадиазинов на функциональную активность тромбоцитов «in vitro», проводили с использованием венозной крови здоровых кроликов (n=8). Агрегацию тромбоцитов изучали методом светорассеяния на агрометрах («Biola» Россия). Как показали исследование **22** ингибирует аглюгацию тромбоцитов индуцированную аспирином на 20%, соединение **23** снижало тромбообразование на 40% эффективнее по сравнению с контрольным образцом.

ВЫВОДЫ

1. Разработан общий подход к синтезу пяти- и шестичленных гетероциклических соединений - тиазолидинов, тиадиазинов и триазинов посредством взаимодействия одно- и многофункциональных реагентов с производными ацетиленовых соединений.

2. Установлено, что образование тиадиазинов при взаимодействии α -гидроксикетонов с тиосемикарбазидом возможно в присутствии каталитических количеств серной или трифторуксусной кислоты, тогда как тиосемикарбазоны этокси- и нитроэфиров α -гидроксикетонов в этих условиях в реакцию не вступают.

3. Путём взаимодействия бинуклеофильных реагентов с продуктами бромирования метильной группы ацетильного фрагмента α -гидроксикетонов, а также нитрования ОН-группы ацетилнитратом получены тиадиазины.

4. Показано, что взаимодействие тиазолидинов с ангидридами и хлорангидридами карбоновых и ароматических кислот, эфирами хлормуравьиной кислоты и ароматических сульфокислот протекает по эндоциклическому атому азота гетероцикла.

5. Определены границы нахождения тиазолидинов в тион-тиольной форме и влияние внешних факторов на данное равновесие.

6. Получены данные, касающиеся конкурирующей реакции нитрования N-фенилзамещенных тиазолидинов. Установлено, что нитрование направлено в ароматическое кольцо. Параллельно протекает окисление метиленовой группы.

7. Впервые получены аминоксидантиазаолидинтионы путем взаимодействия CS_2 с аминоксиданами α -гидроксикетонов или оксиаминитрилов. В случае блокирования гидроксильной группы реакция завершается на стадии образования иминотиазаолидинтионов.

8. Выявлено, что взаимодействие гидразингидрата с тиазолидинтионами приводит к расширению цикла до 6-членного с образованием триазинтионов.

9. Представлены данные, касающиеся биологической активности ряда синтезированных соединений. Выявлены бактерицидные свойства амидных, сульфамидных и карбаматных производных 2-фенилимино-4,4-диалкил-5-метилтиазаолидинового ряда. Для амидов тиадиазина выявлена способность к агглютинации т. е. противодействия коагуляции и седиментации тромбоцитов.

Основные результаты диссертации отражены в следующих публикациях.

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК РФ:

1. Исобаев М.Д. Таутомерные формы тиазолинов в нуклеофильных реакциях / **Пулатов Э.Х.**, Куканием М. // Изв. АН Республики Таджикистан. Отд. физ-мат., хим., геол. и техн. наук, 1995, №3(II), с. 86-92.

2. Исобаев М.Д. N-ацильные и N-сульфонильные производные тиазолинов / **Пулатов Э.Х.** // Известия РАН. Серия хим. -1996, №12, с. 2968-2970. Isobaev M.D. N-Acyl and N-sulfonyl derivatives of thiazolidines. **Pulatov E. Kh.** / Russ. Chem. Bull., 1996, V. 45, No 12, p. 2820-2822.

3. Исобаев, М.Д. Биологически активные производные ацетиленов / Исобаев М.Д., Абдуллаев Т.Х., **Пулатов Э.Х.**, Хайдаров К.Х. // Изв. АН Республики Таджикистана. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук. 1999, №1, с. 43-45.
4. Исобаев, М.Д. Тион-тиольная таутомерия в пятичленных гетероциклах / Исобаев М.Д., **Пулатов Э.Х.**, Хусенов Р.Б., Ташбаев Г.А. // Доклады АН Республики Таджикистан, 2004, т. 47, № 12, с. 23-26.
5. **Пулатов Э.Х.** Двухстадийное построение триазинтионового цикла / Э.Х. Пулатов, М.Д. Исобаев. // Доклады АН Республики Таджикистан, 2007, т. 50, № 5. с. 442-445.
6. Safarov S. Ring-Expansion of 5-Metylenethiazolidine-2-thione with Hydrazine / Safarov S., **Pulatov E.**, Kukaniev M.A., Heinz Kolshorn and Herbert Meier // J. Heterocyclic Chem., 2009, V. 46, p. 552-554.
7. **Пулатов Э.Х.** Гидразингидрат в реакции образования триазинового цикла / Э.Х. Пулатов, М.Д. Исобаев, Б.Г. Мавлонов. // Изв. АН Республики Таджикистан. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук. 2011, № 4, -с. 90-95.
8. **Пулатов Э.Х.** Аминонитрилы в построении тиазолидиновых гетероциклов / Э.Х. Пулатов, М.Д. Исобаев, Б.Г. Мавлонов, И.У. Файзилов // Известия АН Республики Таджикистан. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук, 2014, №1. с. 88-93.
9. **Пулатов Э.Х.** Гидроксикетоны в реакциях образования тиадиазинового цикла / Э.Х. Пулатов, М.Д. Исобаев, Б.Г. Мавлонов // Изв. РАН. Серия хим. 2016, № 10, с. 2475-2478.
10. **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.
11. 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. с. 338-342.

Статьи, опубликованные в материалах конференции:

1. **Пулатов Э.Х.** Тиазолин-тиазиновая изомеризация и реакционная способность таутомерных форм тиазолинов / Пулатов Э.Х. // НПИЦентр Вып. 2, 1995. № 27(1004). -Та 95 (31.07.95), Душанбе, с. 1-13.

2. **Пулатов Э.Х.** Сравнительная реакционная способность тиазолинов и тиазолидинов в реакциях с сульфохлоридами / Пулатов Э.Х. // НПИЦентр Вып. 2, 1995. № 44 (1021). -Та 95 (13.11.95), Душанбе, с. 1-10.

3. Исобаев М.Д. Конформационнолабильные амиды тиазолидинов / **Пулатов Э.Х.**, Ташбаев Г.А. // Материалы 19-ой Всеросс. конф. по химии и техн. орг. соед. серы, Казань, 1995, с.123.

2. Исобаев М.Д. Карбаматы тиазолидинов / Исобаев М.Д., **Пулатов Э.Х.** // Материалы науч. конф., посв. 50-летию Института химии им. В.И. Никитина АН Республики Таджикистан. Душанбе, 1996, с. 76.

3. **Пулатов Э.Х.** Биологически активные вещества и экология / Пулатов Э.Х., Абдуллаев Т.Х., Исобаев М. Д., Саидов А. А., Хайдаров К. Х., Кенджаева И.А. // Материалы 1-ой конф. Центральной Азии «Здоровье, болезни и экология» Худжанд, 1996, с.88.

4. Абдуллаев Т.Х. Бактерицидные свойства оптически активных производных ацетиленовых аминов / Абдуллаев Т.Х., **Пулатов Э.Х.**, Исобаев М.Д., Саидов А.А., Хайдаров К.Х., Кенджаева И.А. // Материалы 1-ой конф. Центральной Азии «Здоровье, болезни и экология» -Худжанд, 1996, с.3.

5. Исобаев, М.Д. Асимметрические тиазолидинтионы // Материалы I Межд. конф. «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алколоидов»: сб. тезисов, т. 1 / Исобаев М.Д., **Пулатов Э.Х.**, Хусенов Р.Х. // Москва, 2001, с. 126.

6. Исобаев, М. Д. Синтетические возможности и биологическая активность тиазолидинтионов / Материалы I Межд. конф. «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алколоидов»: сб. тезисов, т. 1 // Исобаев М.Д., **Пулатов Э.Х.**, Хусенов Р.Х. // Москва, 2001. с. 127.

7. Исобаев, М.Д. Нанотехнология в производстве лекарственных средств. Разработка технологических основ модификации серии бактерицидных препаратов / Исобаев М.Д., **Пулатов Э.Х.**, Абдуллаев Т.Х. // Материалы Респ. науч. -практ. конф. «Инновация эффективный фактор связи науки с производством» Душанбе, 2008, с. 278-281.

8. Исобаев, М.Д. Нанотехнология в производстве лекарственных средств как один из путей понижения их токсичности // Исобаев М.Д., **Пулатов Э.Х.**, Абдуллаев Т.Х. // Материалы межд. конф. «Токсикологические и нормативные аспекты производства и применения наноматериалов в России» 2009. Москва, с.72.

9. Абдуллаев Т.Х. Нанотехнология в области направленного синтеза биологически активных веществ / Абдуллаев Т.Х., Исобаев М. Д., **Пулатов Э.Х.**, Мурзагулова К. // Материалы VI Нумановских чтений . 2009, Душанбе, с. 89-94.

10. Исобаев М.Д. Современное состояние исследований и перспективы химии тиазолидинтионов / Исобаев М.Д. **Пулатов Э.Х.** // Материалы VI Нумановских чтений. 2009, Душанбе, с. 94-96.

11. **Пулатов Э.Х.** Новые подходы в синтезе триазиновых и оксидиазиновых гетероциклов. Материалы II Всероссийская науч. конф. с международным участием “Успехи синтеза и комплексообразования”, посв. 95-летию со дня рождения Н.С. Простакова / Э.Х. Пулатов, М. Д. Исобаев. Москва, 2012, с. 266.

12. **Пулатов Э.Х.** Гидразоноамины в синтезе триазинов. / Материалы межд. конф.: «Химия производных глицерина: синтез, свойства и аспекты их

применения», посв. международному году химии и памяти проф., чл.- корр. АН Республики Таджикистан -Кимсанова Б.Х. / Пулатов Э.Х., Исобаев М.Д., Абдуллаев Т.Х., Мавлонов Б. // Душанбе, 2012, с. 209-212.

13. **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 / Isobaev M. J., Haji Akber Aisa, **Pulatov E. Kh.** // Dushanbe, Tajikistan. 2014, p. 48-49.

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

15. **Пулатов Э.Х.** Влияние внешних факторов на циклизацию дигалоидацетиленов. Материалы XIII Нумановских чтений “Достижения химической науки за 25 лет независимости Республики Таджикистана”, посв. 70-летию образования Института химии им. В.И. Никитина АН РТ: сб. тезисов // Э.Х. Пулатов, М.Д. Исобаев, Б.Г. Мавлонов // 2016. Душанбе, с. 255.

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

17. М.Д. Исобаев, Синтез триазинов и их функционализация. Сб. материалов Международной научно-практической конференции “Перспективы использования материалов устойчивых к каррозии в промышленности Республики Таджикистана”, посвященной «Дню химика» и 70-летию д.х.н., профессора, академика АН Республики Таджикистан Ганиева И.Н. // М.Д. Исобаев, **Э.Х. Пулатов**, К.Х. Хайдаров // 2018. г. Душанбе, с. 194-196.