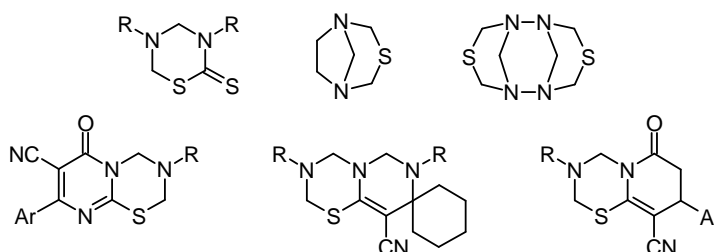


Синтез частично гидрированных 1,3,5-тиадиазинов по реакции Манниха

Виктор В. Доценко^{1*}, Константин А. Фролов¹,
Сергей Г. Кривоколыско¹

¹ Кубанский государственный университет,
ул. Ставропольская, 149, Краснодар 350040, Россия
e-mail: victor_dotsenko@bigmir.net

Поступило 13.01.2015
Принято 25.02.2015



Систематизированы и обобщены литературные данные последних 10 лет по синтезу моноциклических и конденсированных производных 1,3,5-тиадиазина в условиях реакции Манниха.

Ключевые слова: 1,3,5-дитиазины, дитиокарбаматы, 1,3,5-тиадиазины, тиоамиды, 3-цианопиридин-2-тиолаты, аминотетрагидро-1,3,5-тиадиазин-2-тионы, циклоконденсация.

1,3,5-Тиадиазины представляют собой перспективный и практически значимый класс гетероциклических соединений. Постоянный интерес к соединениям данного типа обусловлен в первую очередь биологической активностью 1,3,5-тиадиазин-2-тионов (ТГТТ) общей формулы **1** (рис. 1) – весьма широк и включает в себя антифибринолитический,^{1,2} противотуберкулезный,³⁻⁵ фунгицидный и бактерицидный,⁶ антигельминтный,⁷ противоопухолевый и антираковый,⁸ гипергликемический⁹ и другие виды активности. Многие ТГТТ являются активными антидерматофитами,¹⁰ среди которых стоит отметить противогрибковый препарат сульбензин (дибензтион) **2**.¹¹

ТГТТ также являются доступными липофильными и биодоступными переносчиками-пролекарствами.^{4,12} Так, недавно была продемонстрирована перспективность использования соединений **3** для транспорта

прекурсора допамина, 2-(4-гидроксифенил)этиламина, через гематоэнцефалический барьер.¹³ Карбоновые кислоты **4** зарекомендовали себя в качестве эффективных антипротозойных средств, пригодных для лечения трипаносомоза, лейшманиоза и трихомониаза,¹⁴ аспекты синтеза этих соединений и их биологической активности рассмотрены в недавнем обзоре.¹⁵

Наиболее широко используемое соединение ряда ТГТТ, 3,5-диметилтетрагидро-1,3,5-тиадиазин-2-тион (**5**),

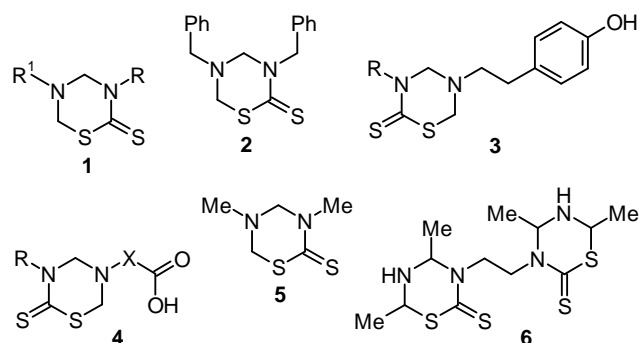


Рисунок 1. Биологически активные тетрагидро-1,3,5-тиадиазин-2-тионы.

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звёздочкой.

известный под торговыми названиями Dazomet, тиазон (в СССР), Basamid, Mylone, ДМТТ, является высокоактивным почвенным фумигантом, фунгицидом, гербицидом и мощным инсектицидом, а также используется в бумажной промышленности как средство для борьбы с образованием слизи.^{16–18} В почве соединение **5** быстро разлагается с образованием MeNCS, MeNH₂, CH₂O и H₂S, что обуславливает его эффективность как фумигатора.^{18,19} Также сообщалось об овицидном действии тиазона **5** на яйца гельминтов в почве.²⁰ Из родственных тиазону соединений стоит упомянуть близкий структурный аналог – препарат мильнеб (**6**) (Milneb, Banlate, Sanipa),²¹ являющийся фунгицидом и консервантом древесины.

Другим популярным производным 1,3,5-тиадиазина является бупрофезин (Arplaud, 2-*mpet*-бутилимино-3-изопропил-5-фенил-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-1,3,5-тиадиазин-4-он (**7**), рис. 2), открытый в 1981 г. компанией Nihon Nohyaku, – инсектицид широкого спектра действия по отношению к вредителям сельскохозяйственных культур, в первую очередь к представителям отрядов *Hemiptera* (таким как тепличная белокрылка *Trialeurodes vaporariorum* и коричневый дельфицид *Nilaparvata lugens*) и *Coleoptera*.^{22,23} Действие бупрофезина связано с нарушением биосинтеза хитина,^{24,25} гормональным регулированием у нимф на стадии линьки и ингибированием синтеза простагландина у самок насекомых.²⁶ Относительно недавно было показано, что бупрофезин ингибирует активность ацетилхолинэстеразы у белянок *Bemisia tabaci*.²⁷ Согласно известным данным,²⁸ тиадиазин **8** (NIP-200) обладает сильным гипогликемическим и антиатерогенным действием за счет активации 7 α -холестерингидроксилазы, осуществляющей превращение холестерина в желчные кислоты, а тиадиазины общей формулы **9** обнаруживают инсектицидное и нейроболирующее действие.²⁹ Интересно отметить, что производные пергидро-1,3,5-тиадиазина обнаружены в природе: так, соединение **10**, в индивидуальном виде имеющее сильный запах попкорна, образуется при термоллизе цистеина и в числе прочих компонентов обуславливает запах жареного мяса.³⁰

Несмотря на доступность и разнообразие конденсированных производных 1,3,5-тиадиазина, вопросы их практического использования изучены в заметно меньшей степени. Стоит упомянуть о фунгицидном действии пиазоло[1,5-*c*][1,3,5]тиадиазин-2-онов **11** (рис. 3),³¹ которые также являются ингибиторами

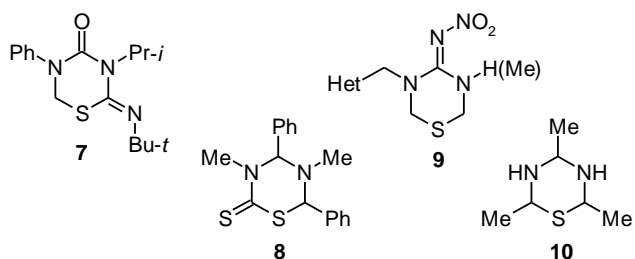


Рисунок 2. Биологически активные и природные 1,3,5-тиадиазины.

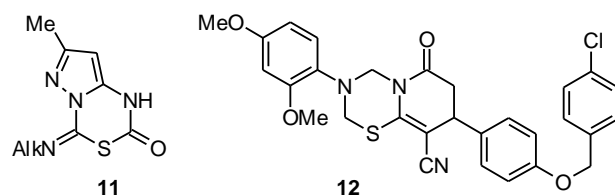


Рисунок 3. Биологически активные конденсированные 1,3,5-тиадиазины.

фотосинтетического транспорта электронов фотосистемы II.³² Недавно было обнаружено, что пиридо[2,1-*b*]-[1,3,5]тиадиазин **12** является эффективным ингибитором репликации клещевых флавивирусов.³³

Среди всех возможных стратегий построения 1,3,5-тиадиазинового скаффолда следует особо выделить направление, основанное на различных вариантах реакции Манниха, – двойном аминотетилировании различных *S,N*-бинуклеофильных субстратов (тиоамидов, дитиокарбаматов, 2-меркаптоазолов и -азинов, тиолактамов и т. д.), тиометилировании аминов и прочих *N*-нуклеофилов и т. п. Вследствие эффективности, простоты реализации и доступности исходных реагентов данный подход сейчас является, пожалуй, наиболее популярным среди химиков-гетероциклистов способом, который позволяет получать частично гидрированные 1,3,5-тиадиазины (либо пергидро-1,3,5-тиадиазины) в рамках одной синтетической операции.

Общие вопросы химии 1,3,5-тиадиазина рассмотрены в ряде фундаментальных обзоров.³⁴ Ряд обзорных работ посвящен более узким аспектам химии 1,3,5-тиадиазина. Так, недавно появились работы, обобщающие литературу по вопросам синтеза^{15,35} и биологической активности ТГТТ.^{15,35,36} Химия 1,3,5-тиадиазина представлена в обзорах,³⁷ посвященных реакции циклотиметилирования первичных аминов. Синтез и реакции изомерных триазоло-1,3,5-тиадиазинов кратко рассмотрены в обзорной работе.³⁸

В настоящей работе обобщены данные преимущественно последних 10 лет по синтезу производных 1,3,5-тиадиазина в условиях реакции Манниха. Основной акцент сделан на химию конденсированных производных 1,3,5-тиадиазина, согласно приоритетным интересам авторов. Весь материал в обзоре систематизирован по типам исходных реагентов и соответствующим им способам построения тиадиазиновой системы.

1. Структурные исследования

Начало конформационному анализу пергидро-1,3,5-тиадиазинов было положено в начале 1970-х гг. работами Катрицкого и сотрудников.³⁹ Теоретические и экспериментальные результаты структурных исследований, опубликованные до 2005 г., суммированы в обзорных работах.³⁴ За последние годы появилось несколько работ, посвященных изучению структурных особенностей пергидро-1,3,5-тиадиазинов и ТГТТ. В работах^{40,41} рассматривается строение ряда простейших пергидро-1,3,5-тиадиазинов **13** (рис. 4) с позиций выявления так

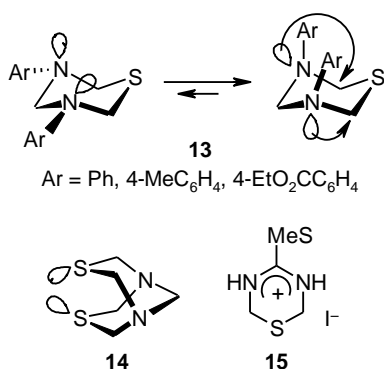


Рисунок 4. 1,3,5-Тиадиазины, изученные методом РСА.

называемого обобщенного аномального эффекта – аномальной предпочтительности *gou*-конформации относительно связи углерод–гетероатом в системах R–X–C–Y, обусловленной возможностью переноса заряда с неподеленной электронной пары (lp) донорного атома X на разрыхляющую орбиталь σ^*_{C-Y} . Методом РСА установлено, что заместители в соединениях **13** имеют *син*-диаксиальное расположение – невыгодное с точки зрения пространственного взаимодействия, но отвечающее максимально возможному стереоэлектронному взаимодействию в системе lp–N–C–S (рис. 4). Во фрагментах N–C–S длины связей C–S изменялись в диапазоне 1.837(4)–1.847(2) Å при типичной длине связи C(sp³)–S 1.817 Å. Вопреки дестабилизирующему действию эффекта "хоккейных клюшек" атомов серы в положениях 3 и 7, два дополнительных взаимодействия lp–N–C–S обуславливают выгодность конформации "кресло-кресло" в молекуле 3,7-дифтиа-1,5-дизабикло-[3.3.1]нонана (**14**).⁴² Строение соли тетрагидро-1,3,5-тиадиазиния **15** было исследовано методом порошковой рентгеновской дифракции с уточнением по методу Ритвельда, показано, что гетероцикл имеет конформацию "кресло".⁴³

В ряде недавних работ приведены результаты структурных исследований различных ТГТТ: данные рентгеноструктурных исследований,⁴⁴ спектроскопии ЯМР⁴⁵ и масс-спектрометрические данные,⁴⁶ а также результаты

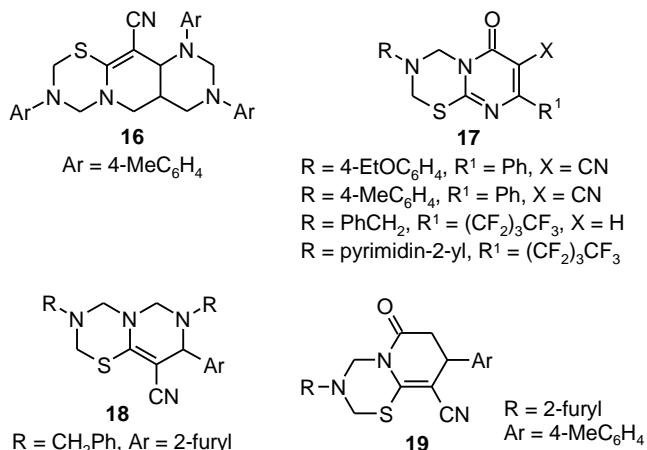


Рисунок 5. Конденсированные 1,3,5-тиадиазины, изученные методом РСА.

квантово-химических расчетов (DFT B3LYP/631-G*) механизма образования ТГТТ в воде.⁴⁷

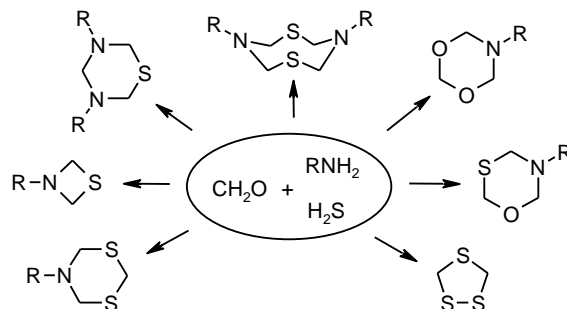
Структурные особенности конденсированных производных 1,3,5-тиадиазина – пиримидо[4',5':4,5]пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина (**16**),⁴⁸ пиримидо[2,1-*b*][1,3,5]-тиадиазин-6-онов (**17**),^{49–51} пиримидо[4,3-*b*][1,3,5]тиадиазина (**18**)⁵² и октагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина (**19**)⁵³ – изучены методом РСА (рис. 5).

2. Методы получения 1,3,5-тиадиазинов по реакции Манниха

2.1. Циклотиометилирование *N*-нуклеофилов

Реакциям циклотиометилирования первичных аминов и родственных *N*-нуклеофильных субстратов были посвящены недавние обзорные работы,^{37,54,55} охватывающие литературу за последние 10–15 лет. В настоящем разделе кратко рассмотрены последние данные по синтезу 1,3,5-тиадиазинов взаимодействием формальдегида, сероводорода и первичных аминов. Эта реакция, открытая Альфредом Водем в 1886 г.,⁵⁶ изначально рассматривалась как метод получения производных 1,3,5-дифтиазина.^{41b} Однако более поздние детальные исследования показали,^{37,54,57} что в целом циклотиометилирование первичных аминов протекает неоднозначно и в качестве продуктов, помимо 1,3,5-дифтиазинов, дает целый ряд других гетероциклических соединений. Было установлено, что направление реакции циклотиометилирования существенным образом зависит от ряда факторов: температуры, соотношения реагирующих веществ, строения аминов, влияния растворителя, времени протекания реакции, порядка смешивания реагентов и т. д.^{37,41,54,55} В целом взаимодействие первичных аминов с H₂S и CH₂O может приводить к образованию четырех-, пяти-, шести- и восьмичленных N,S,O-содержащих гетероциклических соединений (схема 1).

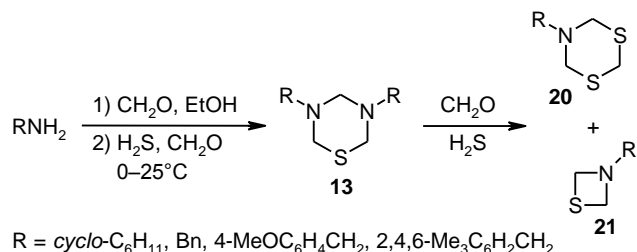
Схема 1



В обзорной работе^{37a} отмечается, что взаимодействие алифатических аминов с H₂S и CH₂O приводит в основном к 1,3,5-дифтиазинам (при 20–80 °C и соотношении RNH₂ : H₂S : CH₂O = 1:3:2), 1,5-дифтиа-3,7-дизабиклооктанам (при 0 °C и соотношении 1:(6–8):2) или 1,3-тиазетидинам (при 0 °C и соотношении 1:2:1). Однако в ряде случаев доминирующими продуктами могут быть и 1,3,5-тиадиазины. Так, пергидро-1,3,5-тиадиазины **13** могут быть получены при обработке

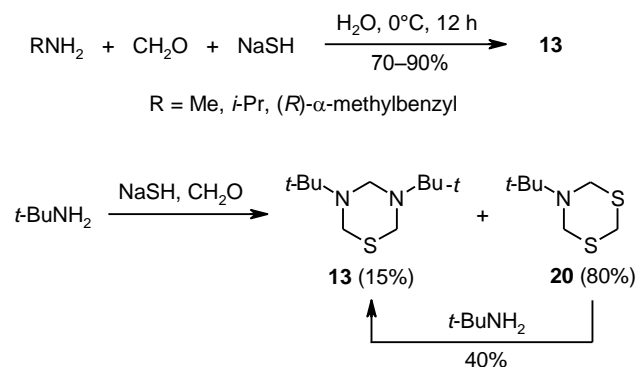
раствора, содержащего CH_2O и продукты его конденсации с первичными аминами, предварительно приготовленным раствором 0.6 экв. H_2S в формалине.⁵⁸ Отмечалось, что при дальнейшей обработке CH_2O и H_2S тиadiaзины **13** превращаются либо в смеси дитиазинов **20** с тиаетидинами ("тиоформальдинами") **21**, либо только в соединения **21** (схема 2).

Схема 2



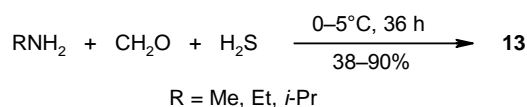
С хорошими выходами 3,5-диалкилпергидро-1,3,5-тиadiaзины **13** могут быть получены взаимодействием алкиламинов с 3 экв. CH_2O и избытком NaSH . Однако *трет*-бутиламин в этих условиях дает смесь 1,3,5-тиadiaзина **13** и соответствующего 1,3,5-дитиазина **20**, причем последний под действием *t*- BuNH_2 рециклируется в тиadiaзин (схема 3).⁵⁹

Схема 3



Для получения пергидро-1,3,5-тиadiaзинов **13** ($\text{R} = \text{алкил}$) предложен метод, основанный на обработке алкиламинов раствором H_2S в формалине при соотношении реагентов 2:1:6.5^{39b} (схема 4).

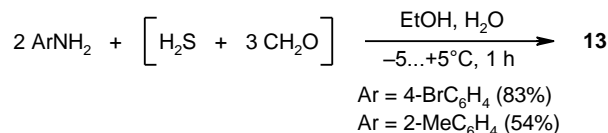
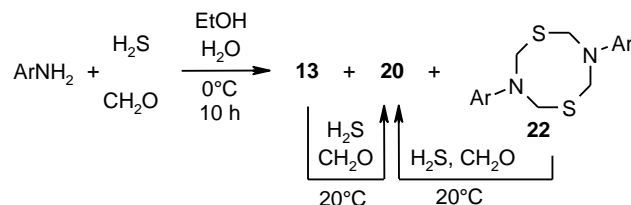
Схема 4



В последние годы было детально изучено взаимодействие ариламинов с системой $\text{CH}_2\text{O}-\text{H}_2\text{S}$.^{37,41,55,57,60} Как и в случае алкиламинов, строение образующихся продуктов существенным образом зависит как от соотношения реагентов, так и от температуры реакции, однако наиболее весомыми факторами, определяющими направление процесса, оказались строение ариламина и его основность.^{41,55,57,60} При проведении реакции в водно-спиртовом растворе при 0°C и соот-

ношении $\text{ArNH}_2 : \text{CH}_2\text{O} : \text{H}_2\text{S} = 2:3:1$ слабоосновные нитроанилины образуют либо 1,3,5-дитиазины **20**, либо их смеси с 1,5-дитиа-3,7-дизаациклооктанами **22**. Для *орто*-замещенных анилинов характерна низкая конверсия в целом, при этом предпочтительно образуются дитиазины **20**. Анилин и *мета*-замещенные анилины в этих условиях склонны образовывать смеси соединений **13**, **20** и **22** в различных соотношениях (схема 5), при этом доля дитиазинов **20** увеличивается с продолжительностью реакции; полная конверсия амина достигается через 10 ч. В целом отмечается,^{37a} что 3,5-диарилзамещенные пергидро-1,3,5-тиadiaзины более стабильны, чем 3,5-диалкиланы, которые легко диспропорционируют с образованием дитиазинов. Наилучшие результаты в синтезе тиadiaзинов были получены с *пара*-замещенными анилинами,^{41,55,60} причем их активность в данной реакции увеличивается с ростом NH -кислотности, которая, в свою очередь, в зависимости от заместителя, возрастает в следующем ряду: $\text{OMe} < \text{Me} < \text{Br} < < \text{CO}_2\text{Et}$.^{41a} Так, выходы тиadiaзинов **13** составили 83% (для $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$) и 93% ($\text{Ar} = 4\text{-EtO}_2\text{CC}_6\text{H}_4$). Однако общий метод синтеза 3,5-диарилпергидро-1,3,5-тиadiaзинов пока отсутствует: селективно и с высокими выходами они могут быть получены лишь в случае определенных анилинов и в особых условиях. Например, описан способ получения тиadiaзинов **13** тиометилированием *пара*-броманилина и *орто*-толуидина при $-5 \div +5^\circ\text{C}$ и строго соблюдаемом соотношении реагентов $\text{ArNH}_2 : \text{CH}_2\text{O} : \text{H}_2\text{S} = 2:3:1$ (схема 5).^{60b} При других соотношениях, с другими ариламины или иной температуре селективность реакции снижается.

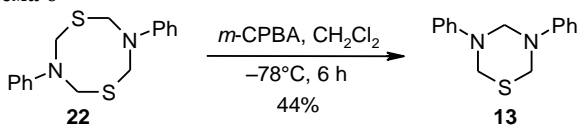
Схема 5



Тиadiaзины **13**, как и соединения **22**, полностью рециклируются в соответствующие дитиазины **20** при обработке избытком тиометилирующей смеси $\text{CH}_2\text{O}-\text{H}_2\text{S}$ при комнатной температуре, обратное превращение осуществить не удается.⁴¹

Интересно отметить, что 1,3,5,7-дитиадiazоканы **22** подвергаются аналогичной рециклизации под действием окислителей с образованием производных тиadiaзина.⁶¹ Так, взаимодействие соединения **22** ($\text{Ar} = \text{Ph}$) с *мета*-хлорпербензойной кислотой (МХПБК, *m*-CPBA) дает тиadiaзин **13** с выходом 44% (схема 6).

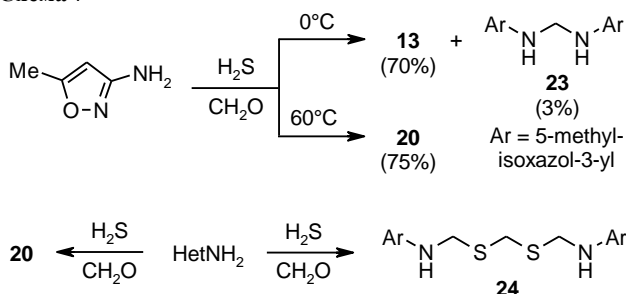
Схема 6



При проведении циклотиметилирования *para*-аминобензсульфамидов и аминокислот, ^{41b} α - и β -аминокислот, ³⁷ гидроксилamina и аминокислот различного строения, ^{62,63} а также аминифенолов ^{55,57,63,64} и аминотиофенолов ⁵⁷ с помощью $\text{CH}_2\text{O}-\text{H}_2\text{S}$ ни в одном из случаев не удалось выделить производные 1,3,5-тиадиазина **13**: вместо них, как правило, образуются производные 1,3,5-дитаиазина **20** или S,N-содержащие макроциклы.

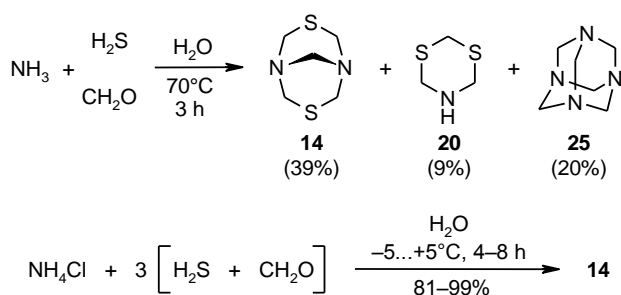
Циклотиметилирование гетероароматических аминов протекает неоднозначно. ^{55,65,60c} Так, при 0°C тиометилирование 3-амино-5-метилизоксазола приводит к соответствующему тиадиазину **13** с примесью метиленадиамина **23**, тогда как при 60°C образуется термодинамически более стабильный 1,3,5-пергидротиазин **20**. Однако прочие гетероароматические амины (аминопиридины, 2-амино-6-нитробензтиазол, 3-аминопиразол и 2-аминотиазолы) при обработке $\text{CH}_2\text{O}-\text{H}_2\text{S}$ в различных температурных режимах дают либо дитаиазины **20**, либо линейные продукты тиометилирования **24** (схема 7).

Схема 7



В 1898 г. Марсель Делепин описал образование продукта $(\text{CH}_2)_5\text{N}_2\text{S}_2$ с т. пл. 198°C в результате реакции NH_3 с CH_2O и H_2S . ⁶⁶ В 1931 г. было установлено, что продукту соответствует строение 3,7-дитаиа-1,5-дизабцикло[3.3.1]нонана (**14**), ⁶⁷ позже строение соединения **14** детально изучалось с привлечением спектральных методов и РСА. ^{42,68,69} Недавно взаимодействие NH_3 с CH_2O и H_2S было изучено более тщательно: ⁶² показано, что соединение **14** образуется в смеси с уротропином (**25**) и простейшим пергидротиазином **20** ($\text{R} = \text{H}$), причем относительные выходы продуктов зависят от соотношения исходных реагентов и температуры реакции. Препаративно соединение **14** может быть синтезировано со 100% селективностью и высоким выходом реакцией тиометилирующей смеси, полученной барботированием H_2S через 37% CH_2O , с водным раствором NH_4Cl в мольном соотношении $\text{NH}_4\text{Cl} : \text{CH}_2\text{O} : \text{H}_2\text{S} = 10:(25-35):(25-35)$, при пониженной температуре (схема 8). ⁷⁰ Показано, что соединение **14** обладает фунгицидным действием.

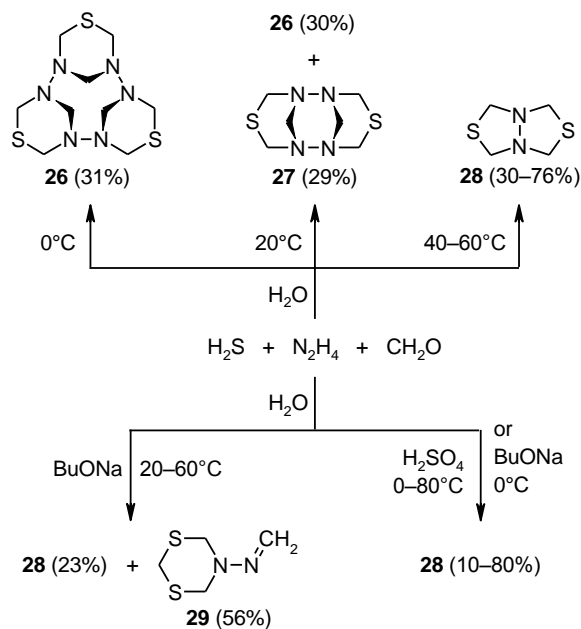
Схема 8



Взаимодействие гидразинов с CH_2O и H_2S было детально рассмотрено в работах уфимских авторов. ^{37b,54,57,63,71-75}

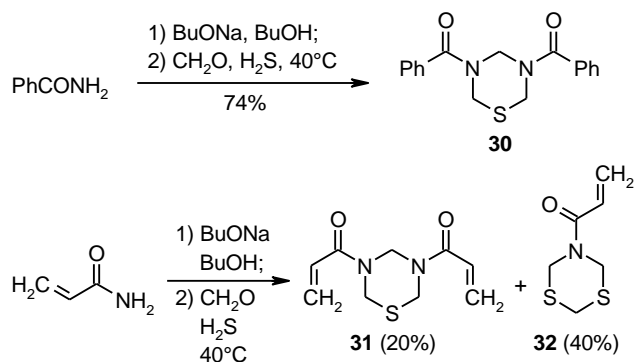
Как и в случае первичных аминов, реакция протекает неоднозначно. Так, циклотиметилирование простейшего гидразина (соотношение $\text{N}_2\text{H}_4 : \text{CH}_2\text{O} : \text{H}_2\text{S} = 1 : 6 : 4$) при 0°C в отсутствие катализаторов дает тетрациклический продукт **26**, при 20°C – его смесь с соединением **27**, а при $40-60^\circ\text{C}$ единственным выделенным продуктом оказался дитаиадизабциклооктан **28** (схема 9). ^{63,74} В то же время использование катализаторов (H_2SO_4 или BuONa) решительным образом меняет ход реакции и приводит либо к бициклу **28**, либо к его смеси с *N*-метилден-5-аминодитаиазином **29**. ^{63,73} Циклотиметилирование моно- или дзамещенных гидразинов, ^{71,75} а также реакция гидразинов с H_2S и алифатическими или ароматическими альдегидами ⁷² ни в одном из случаев не приводит к образованию 1,3,5-тиадиазинов. Также безуспешными оказались попытки синтезировать производные 1,3,5-тиадиазина реакцией гидразидов кислот с CH_2O и H_2S . ^{63,71,76,77}

Схема 9



В работе ⁷⁸ было показано, что амиды карбоновых кислот в условиях циклотиметилирования склонны к образованию 1,3,5-дитаиазинов. Однако в ряде случаев удалось получить производные тиадиазина: так, тиометилирование бензамида в присутствии *n*-BuONa

Схема 10



приводит к тиadiaзину **30** (схема 10). В аналогичных условиях акриламид дает смесь тиadiaзина **31** и дитиadiaзина **32**.

Строение продуктов циклотиметилирования ди- и полиаминов сложным образом зависит от температуры, используемого растворителя, соотношения реагентов и строения амина.^{79–83} Производные тиadiaзина **33a,b** удалось получить при взаимодействии этилендиаминов с H₂S и CH₂O (в соотношении 1:4:6)⁷⁹ или алифатическими альдегидами (в соотношении 1:2:3)⁸⁰ при 0 °C. Аналогичный подход применительно к 1,ω-диаминам показал несколько худшую селективность: циклотиметилирование в соотношении диамин : CH₂O : H₂S = 1:3:2 при 0 °C, как правило, сопровождается образованием побочных продуктов – дитиadiaзинов **35** (схема 11).⁷⁹ Однако изменение соотношения реагентов или температуры приводит к снижению селективности или кардинальному изменению направления реакции.

Аналогичные 1,ω-диамины, содержащие гетероатомы O или S в цепи, в реакции с H₂S и CH₂O образуют только производные 1,3,5-дитиadiaзина, подобные соединениям **35**.⁸² Взаимодействие тетраамина **36** с CH₂O и H₂S (1:6:4) при 20 °C дает тиadiaзин **37**, но выход продукта и селективность реакции существенно зависят от температуры.⁸³

Менее активные *N,N*-динуклеофилы, такие как мочевина или тиомочевина, подвергаются циклотиметилированию в более жестких условиях и в присутствии катализаторов. Реакция чувствительна как к соотношению реагентов и температуре, так и к количеству вводимого катализатора. Производные пергидро-1,3,5-тиadiaзина **38** могут быть получены с выходами до 66% при обработке (тио)мочевинной смесью CH₂O и H₂S (1:2:1) в присутствии 4 экв. *n*-BuONa при нагревании (схема 12).^{43,84} Отмечается,⁴³ что в других условиях образуются преимущественно макроциклические продукты конденсации. Также известен⁸⁵ способ циклотиметилирования *N,N'*-дизамещенных (тио)мочевин: соединения **39** образуются с колеблющимися выходами при барботировании H₂S в раствор субстрата и параформа в присутствии кислоты. Полученные соединения вполне устойчивы и могут быть, например, проалкилированы по экзоциклическому атому серы⁴³ или окислены до 1-оксида и 1,1-диоксида действием МХПБК.⁸⁵

Схема 11

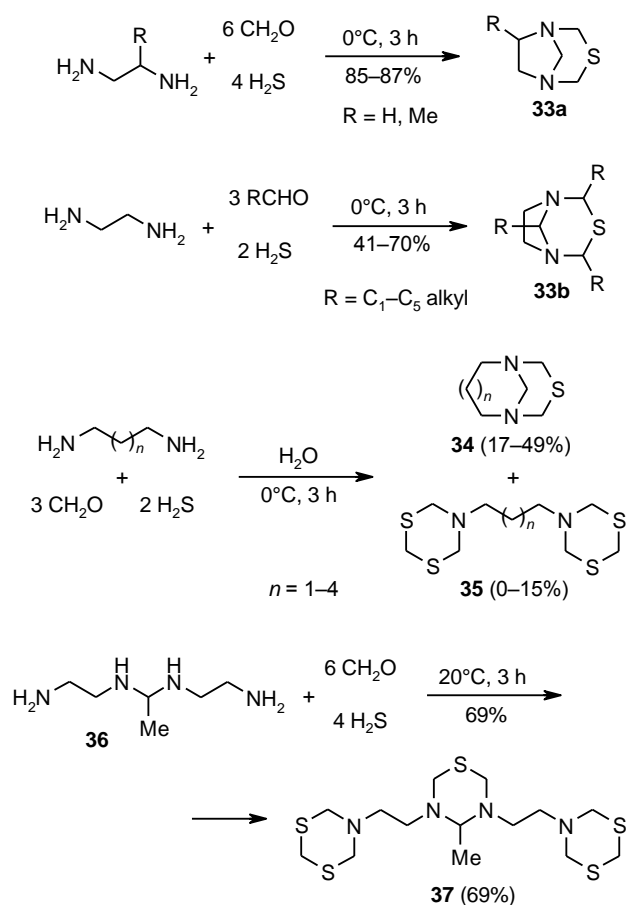
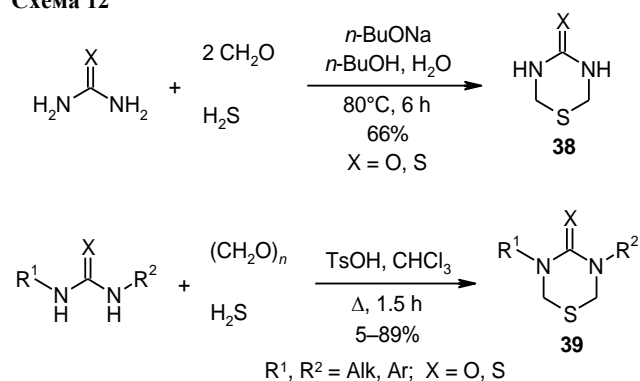


Схема 12

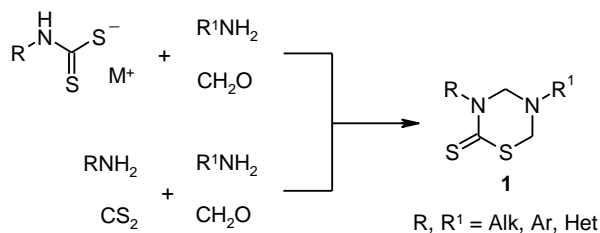


2.2. Синтезы на основе *S,N*-бинуклеофильных субстратов

2.2.1. Синтез 1,3,5-тиadiaзинов из дитиокарбаматов.

Реакция Манниха между первичными аминами, CH₂O и *N*-монозамещенными дитиокарбаматами является, пожалуй, наиболее популярным способом получения как ТГТТ **1**, так и производных 1,3,5-тиadiaзина в целом (схема 13). Широко применяются на практике модифицированные варианты данного синтеза: взаимодействие CS₂ с продуктами конденсации аминов с альдегидами или генерирование дитиокарбамата *in situ* из сероуглерода и первичного амина с последующим аминотиметилированием.

Схема 13



Первый синтез на основе подобного подхода был осуществлен еще в середине XIX в.: Редтенбахер и Либих в 1848 г.⁸⁶ синтезировали "карботиальдин" реакцией "альдегид-аммиака" с CS₂ (исторически первое сообщение о получении производного 1,3,5-тиадиазина). Позже, в 1944 г., было установлено, что "карботиальдин" и аналогичные ему продукты конденсации аминов с альдегидами и CS₂ имеют строение тетрагидро-1,3,5-тиадиазин-2-тионов.⁸⁷ К настоящему времени в литературе накопился весьма внушительный объем информации по методам получения, строению и свойствам ТГТТ, различным модификациям реакции аминотетрагидро-1,3,5-тиадиазин-2-тионов; большая часть этих данных рассмотрена в обзорных работах.^{15,34–37} Ниже мы остановимся на последних примерах использования данного подхода, новых модификациях реакции, а также некоторых свойствах полученных ТГТТ.

Одним из успешно развивающихся направлений классического дитиокарбаматного синтеза ТГТТ является введение в реакцию новых аминных субстратов, позволяющих дополнительно функционализировать полученные производные. Так, для получения обладающих фунгицидной активностью ТГТТ **40** в качестве исходного реагента был использован 2,3-диаминопропионат **41**,^{6a} реакция протекала через образование соответствующего бис(дитиокарбамата). Аналогичным образом бис-ТГТТ **42**, обладающие противоопухолевым действием, легко образуются при последовательной обработке этилендиамина CS₂, KOH, CH₂O и аминокислотами^{8d} (схема 14).

Отмечено, что введение функциональных фрагментов в положения 3 и особенно 5 тиадиазинового цикла часто приводит к усилению антибактериального и фунгицидного действия ТГТТ. Примерами успешной функционализации такого рода являются синтезы, ориентированные на введение в положение 5 ТГТТ-цикла ω-карбоксиалкильных и ω-карбамоилалкильных фрагментов.^{2,3,6g,14,88–92} В качестве иллюстрации подобного подхода можно привести схему синтеза соединения **43**, вызывающего апоптоз раковых клеток (схема 15).⁸⁹

Определенные успехи к настоящему времени достигнуты в области твердофазного синтеза ТГТТ,⁹³ хотя имеются сведения и о неудачных попытках подобного рода: в работе³ указывается, что продукты отщепления от полимерной матрицы представляют собой сложные смеси, из которых не удалось выделить 1,3,5-ТГТТ в индивидуальном виде.

Схема 14

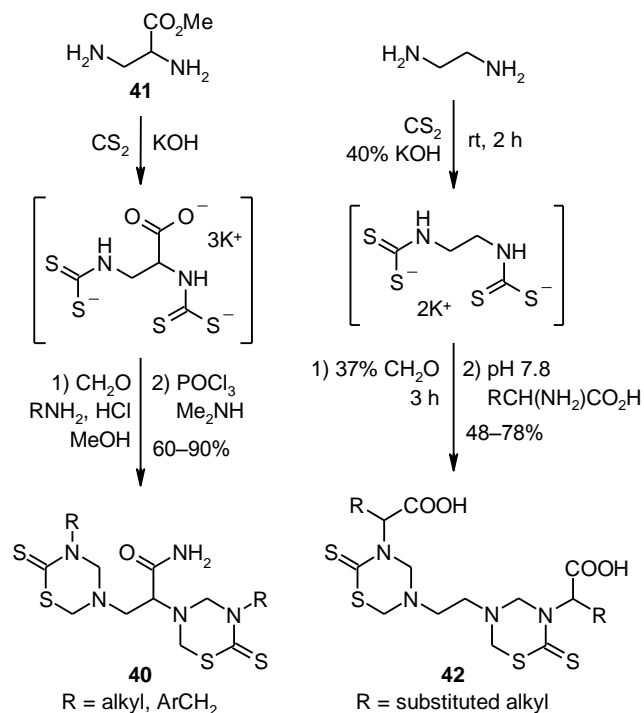


Схема 15

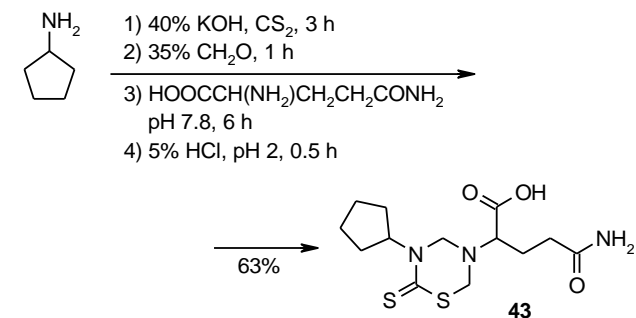
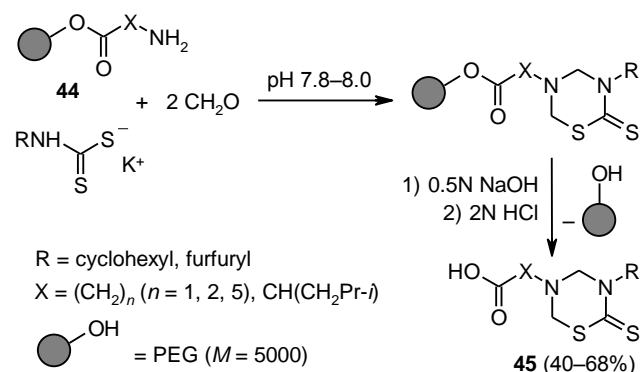


Схема 16

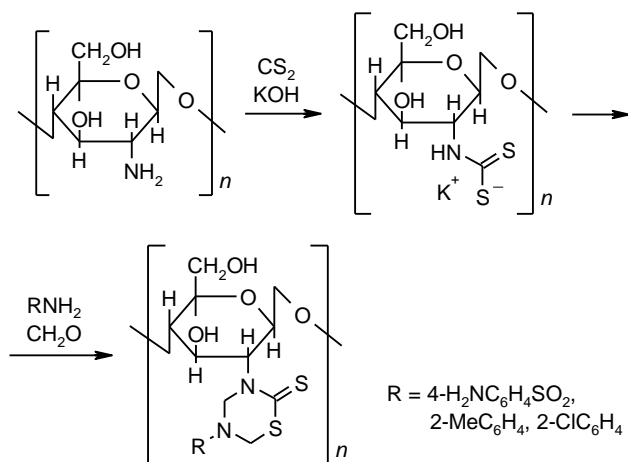


Недавно был описан жидкофазный синтез ТГТТ с использованием растворимой полимерной подложки – полиэтиленгликоля PEG 5000: иммобилизованные на полимерной матрице аминокислоты **44** были последовательно обработаны дитиокарбаматом калия и CH₂O, после чего ТГТТ **45** были сняты с подложки действием NaOH (схема 16).⁹⁴ Следует отметить,

однако, что чистота полученных продуктов составляет 87–95%, а выходы сопоставимы с таковыми при обычном способе синтеза.

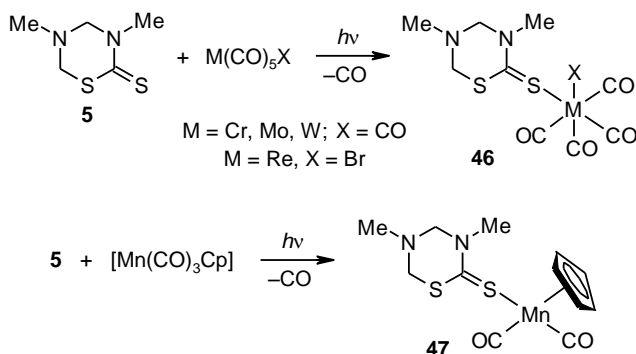
Описан синтез ТГТТ, привитых на олигомерные хитозаны с $M \approx 2400\text{--}3500$ (схема 17).⁹⁵ Степень замещения составила 0.36–0.47 на глюкозаминную субъединицу. Полученный продукт обладает антиоксидантными свойствами.

Схема 17



3,5-Диметилтетрагидро-1,3,5-тиадиазин-2-тион (5) обладает свойствами монодентатного лиганда, координирующегося с атомами металлов по донорному атому серы C=S.⁹⁶ Так, описано образование устойчивых комплексов 46 и 47 с выходами ~80% в результате фотохимической реакции ТГТТ 5 с карбонилами металлов (схема 18).

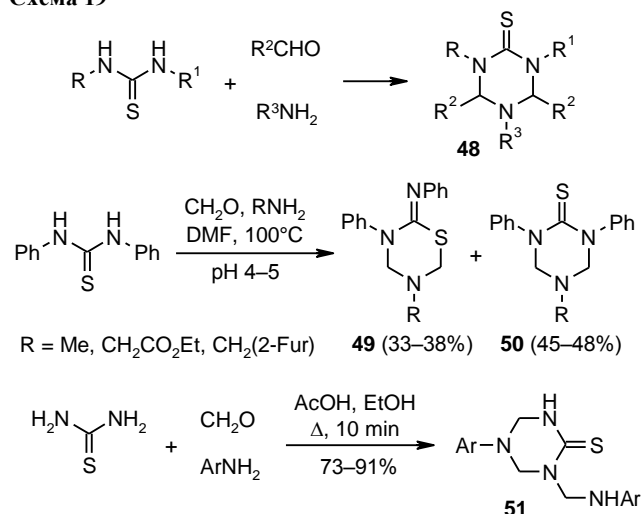
Схема 18



2.2.2. Синтез 1,3,5-тиадиазин-2-тионов из тиоамидов и тиомочевин. Благодаря наличию нуклеофильных атомов серы и азота, тиоамиды и тиомочевинны часто используются в качестве *S,N*-бинуклеофильных реагентов в синтезе 1,3,5-тиадиазин-2-тионов.³⁴ Однако, как следует из литературных данных,⁹⁷ прямое аминоалкилирование тиомочевинны и ее *N*-замещенных аналогов действием первичных аминов и альдегидов в нейтральной или слабощелочной среде приводит к образованию производных пергидро-1,3,5-тиадиазин-2-тиона 48 (схема 19).

Проведение реакции в кислой среде смещает направление реакции в сторону образования 1,3,5-тиади-

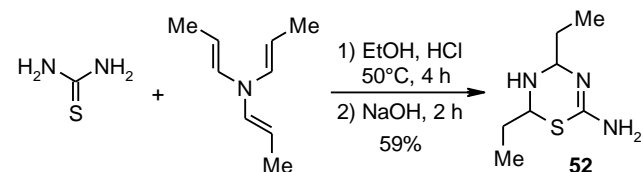
Схема 19



зинов (выходы до 54%).⁹⁸ Аминометилирование дифенилтиомочевинны в этих условиях дает смеси тиадиазин-2-тионов 49 и триазинов 50.⁹⁹ В то же время, согласно данным работы,¹⁰⁰ аминометилирование тиомочевинны в присутствии AcOH дает 1-аминометил-2-тиоксо-1,3,5-пергидротриазины 51. Очевидно, вопрос регионарности аминометилирования тиомочевин в кислой среде нуждается в дополнительных исследованиях.

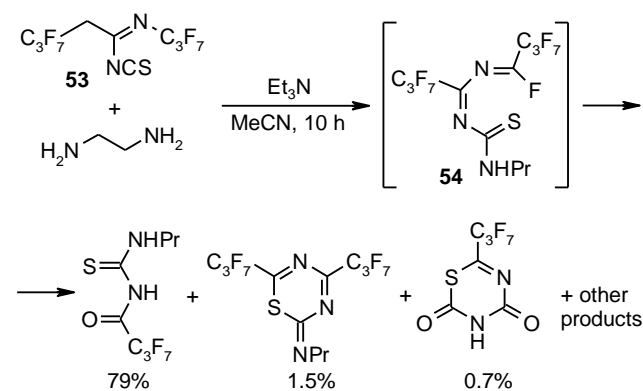
Известен¹⁰¹ специфический вариант аминоалкилирования тиомочевинны – действием три(1-пропенил)амина в кислой среде; тиадиазин 52 был выделен после подщелачивания реакционной смеси с выходом 59% (схема 20).

Схема 20



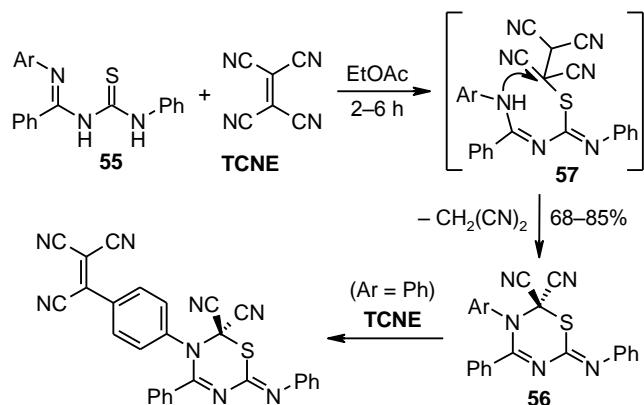
Образование производных тиадиазина наблюдалось при аммонолизе изотиоцианата 53 как следствие внутримолекулярного аминоалкилирования и последующих трансформаций интермедиата – тиомочевинны 54 (схема 21).¹⁰²

Схема 21



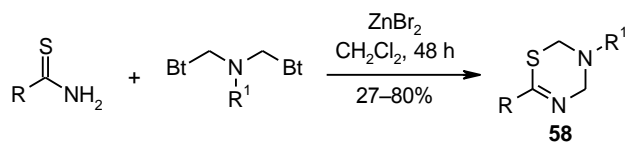
N-Имидоилтиомочевины **55** под действием тетрацианэтилена подвергаются гетероциклизации с образованием тиadiaзинов **56**.¹⁰³ Реакция, очевидно, протекает через образование интермедиата **57**, который подвергается внутримолекулярному *N*-алкилированию с отщеплением малонитрила. В случае Ar = Ph реакция сопровождается дополнительным трициановинилированием фенольного цикла (схема 22).

Схема 22



Удобным способом получения 1,3,5-тиadiaзинов **58** по реакции Манниха является разработанная в группе Катрицкого реакция первичных тиоамидов с бис-(бензтриазолилметил)аминами в присутствии кислот Льюиса (схема 23).¹⁰⁴

Схема 23

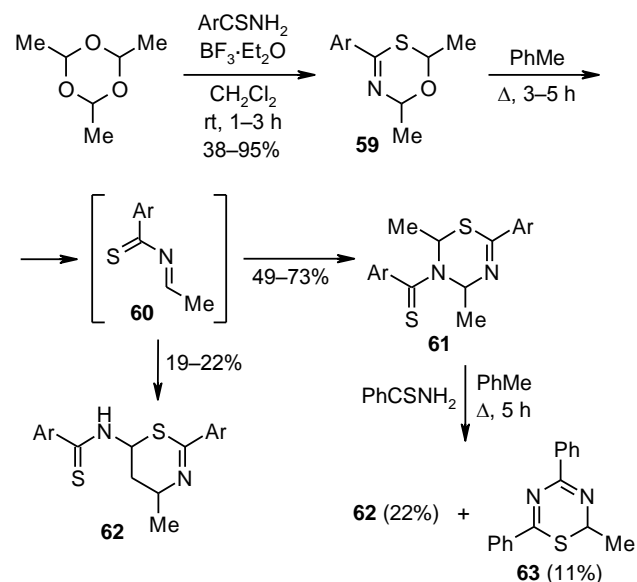


Bt = benzotriazolyl; R = Me, Ph, 3-Py; R¹ = Alk, Ar, CH_2Ph

Описан термолит доступных 6*H*-1,3,5-оксатиазинов **59** с образованием высокореакционноспособных тиоамидоалкилирующих агентов – 1-тиа-3-азабутадиенов **60**.¹⁰⁵ В отсутствие нуклеофилов или диенофилов гетеродиены **60** димеризуются с образованием 1,3,5-тиadiaзинов **61** (в виде смеси диастереомеров) с примесью тиadiaзинов **62**. Интересно, что тиadiaзины **61** сами являются тиоамидоалкилирующими агентами и при обработке тиобензамидом дают смеси продуктов, включающие 2*H*-тиadiaзин **63** (схема 24). Следует отметить, что как синтез 1,3,5-оксатиазинов **59**,¹⁰⁶ так и разложение соединений **59** с образованием гетеродиенов **60** и последующей их димеризацией в тиadiaзины типа **61**^{107,108} были описаны в литературе ранее. Более детально синтез тиadiaзинов с использованием тиоамидоалкилирующих агентов рассмотрен в монографиях.^{109,110}

2.2.3. Синтез конденсированных 1,3,5-тиadiaзинов аминотетилированием 2-меркаптоазолов (-азинов). Отдельные аспекты химии конденсированных 1,3,5-тиadiaзинов ранее частично рассматривались в обзорных работах.^{37,54} В целом следует

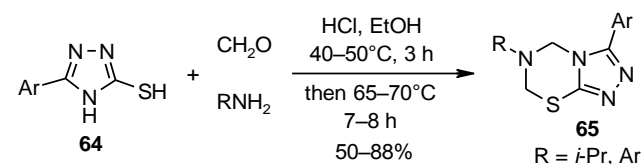
Схема 24



отметить, что, несмотря на доступность исходных субстратов – 2-меркаптоазолов (-азинов) и их аналогов, вопросы получения, реакционной способности и строения конденсированных тиadiaзинов еще недостаточно освещены в литературе. В настоящем разделе систематизированы данные по синтезу конденсированных 1,3,5-тиadiaзинов в условиях реакции Манниха и некоторым свойствам полученных продуктов.

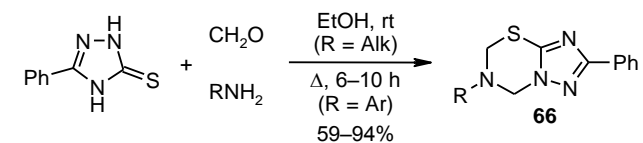
Первое сообщение о получении конденсированных 1,3,5-тиadiaзинов двойным аминотетилированием 2-меркаптотриазолов появилось, по-видимому, в 1996 г.¹¹¹ Продуктам взаимодействия 5-арил-3-меркапто-1,2,4-триазолов **64** с первичными аминами и 37% формалином в присутствии HCl было приписано строение *симм*-триазоло[3,4-*b*][1,3,5]тиadiaзинов **65** (схема 25).

Схема 25



Однако годом позже вышла работа других авторов,¹¹² где в результате аналогичной реакции (в отсутствие кислоты) постулировалось образование изомерных продуктов – 1,2,4-триазоло[3,2-*b*][1,3,5]тиadiaзинов **66** (схема 26). Интересно отметить, что в обеих работах^{111,112} отсутствовала необходимая экспериментальная доказательная база для однозначного вывода о строении полученных соединений.

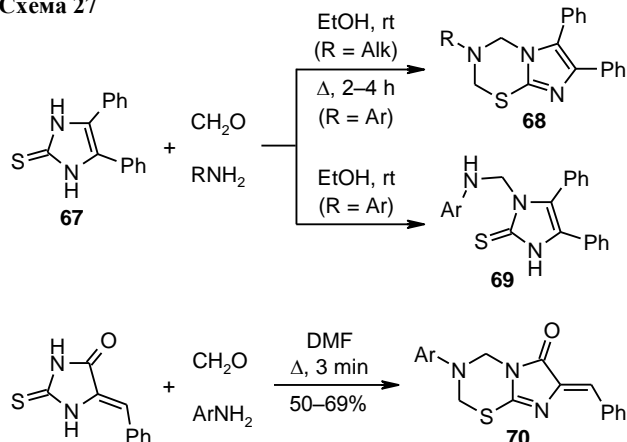
Схема 26



С тех пор вышло несколько работ, содержащих противоречивые сведения о строении продуктов реакции Манниха 3-меркапто-1,2,4-триазолов с аминами и CH_2O . Так, по одним данным,¹¹³ продуктами кислотнокатализируемой реакции Манниха являются триазоло-[3,4-*b*][1,3,5]тиадиазины типа **65**, по другим – в результате некатализируемой реакции селективно образуются изомерные структуры **66**.¹¹⁴ Авторы работы¹¹⁴ предполагают, что подобное несоответствие возможно объясняется тем, что в кислой среде протонируется более основной атом азота N-1 триазольного цикла и аминометилирование протекает по атому N-4. В целом следует отметить, что вопрос селективности аминометилирования меркаптотриазолов **64** требует дополнительного, более тщательного изучения.

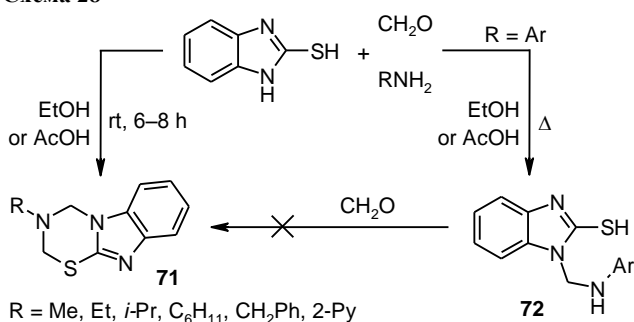
Двойное аминометилирование 2-меркаптоимидазола **67** под действием алифатических аминов и CH_2O протекает в мягких условиях и ожидаемо приводит к имидазотиадиазинам **68**; ариламины в этих условиях дают продукты моноаминметилирования **69**; для циклизации с образованием имидазотиадиазин требуются более жесткие условия.¹¹⁵ Реакция бензилидентииогидантоина с CH_2O и анилинами протекает при кратковременном нагревании в ДМФА и дает производные имидазо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина **70** (схема 27).¹¹⁶

Схема 27



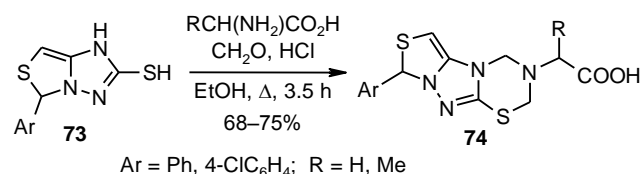
2-Меркаптобензимидазол легко реагирует с первичными аминами (алифатическими или бензиламином) и CH_2O в нейтральной или слабокислой среде с образованием 3-алкил[1,3,5]тиадиазино[3,2-*a*]бензимидазолов **71** с выходами 46–86% (схема 28).¹¹⁷

Схема 28



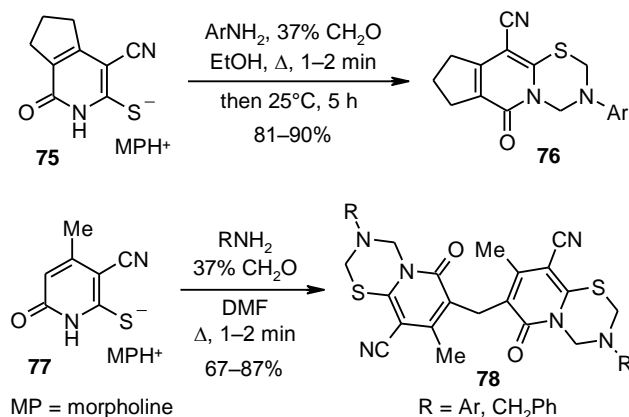
В то же время из ароматических аминов в реакцию удалось ввести только 2-аминопиридин (выход продукта 17%), в остальных случаях, независимо от условий реакции, продуктом реакции являются основания Манниха **72**. Попытки перевести последние в тиадиазины действием избытка CH_2O в широком диапазоне pH или обработкой CH_2Cl_2 в присутствии оснований не увенчались успехом.¹¹⁷ Из числа реакций прочих конденсированных азолов стоит упомянуть реакцию Манниха с 2-меркаптотиазоло[3,4-*b*][1,2,4]триазолами **73**;¹¹⁸ следует, однако, отметить отсутствие в данной работе однозначных доказательств в пользу строения соединений **74** как продуктов региоселективного *N*(1),*S*-диаминметилирования (схема 29).

Схема 29



Производное [2]пириндин-3-тиолата **75** вступает в реакцию Манниха в мягких условиях и в отсутствие катализаторов с образованием конденсированных тиадиазинов **76**.¹¹⁹ В то же время аминметилирование пиридин-2-тиолата **77**, имеющего высоконуклеофильный центр C(5), сопровождается сшивкой двух пиридиновых циклов метиленовым мостиком, что в результате дает бис(пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазин-7-ил)метаны **78** (схема 30).¹²⁰

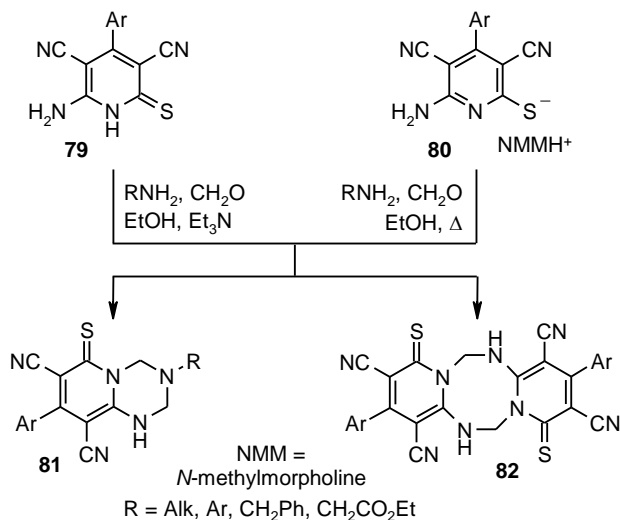
Схема 30



Следует, однако, отметить, что реакция синтеза производных 1,3,5-тиадиазина из производных 3-циано-пиридин-2-тиолата и соответствующих тионов не носит общего характера. Так, структурные аналоги тиолата **77**, содержащие в положении 5 сильные акцепторные заместители (CN, CO_2R), в указанных условиях не дают производных пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина, вероятно, из-за снижения нуклеофильности атома серы. Кроме того, введение в пиридиновый цикл других функциональных заместителей способно кардинальным образом изменить региональность реакции. Так, тионы **79** и тиолаты **80**, содержащие аминогруппу в положении 6,

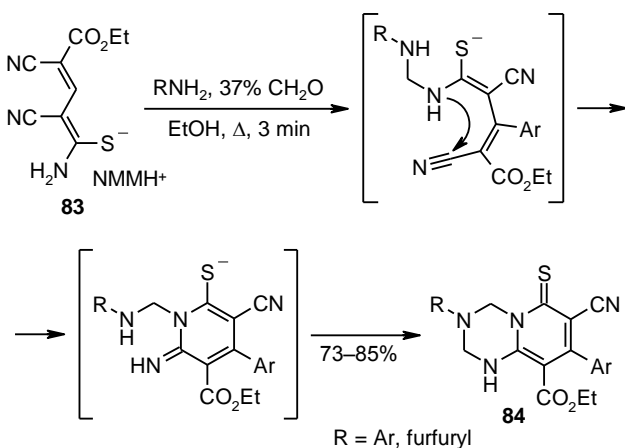
реагируют исключительно как *N,N*-динулеофилы с образованием производных пиридо[1,2-*a*][1,3,5]триазины **81** или дипиридо[1,2-*a*:1',2'-*e*][1,3,5,7]тетразоцина **82** (либо их смесей) в зависимости от условий реакции и природы первичного амина (схема 31).^{121,122}

Схема 31



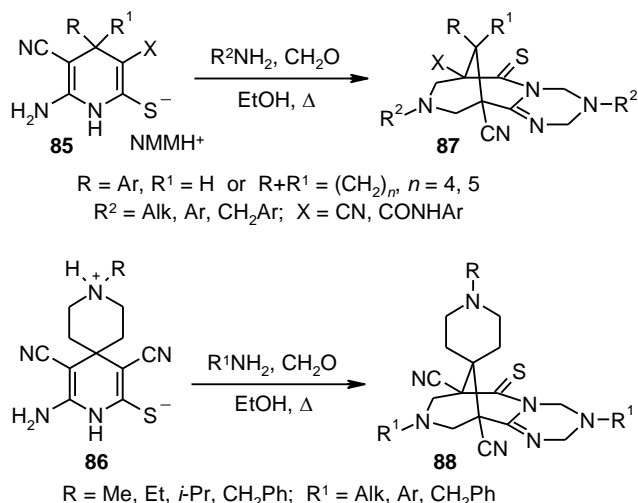
Схожий результат был получен и при аминометилировании полифункционального диена **83**: пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины **84** образуются в ходе спонтанной циклизации исходного реагента в α -аминопиридиновый интермедиат и последующего двойного аминометилирования (схема 32).¹²³

Схема 32



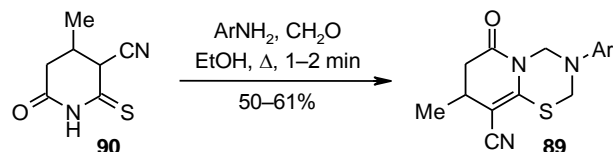
Еще менее однозначно протекают реакции аминометилирования в случае частично гидрированных пиридин-2-тиолатов и -тионов. Так, обработка дигидропиридин-2-тиолатов **85**^{124–128} и бетаинов **86**^{127–129} первичными аминами и CH_2O приводит к производным 3,5,7,11-тетраазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридец-2-ена **87** или **88** соответственно (схема 33).

Схема 33



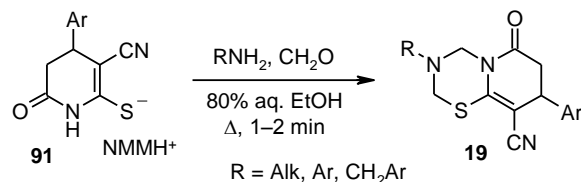
Производные пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины **89** были получены с умеренными выходами при аминометилировании моноиоглутаримида **90** в мягких условиях и в отсутствие катализаторов (схема 34).¹³⁰

Схема 34



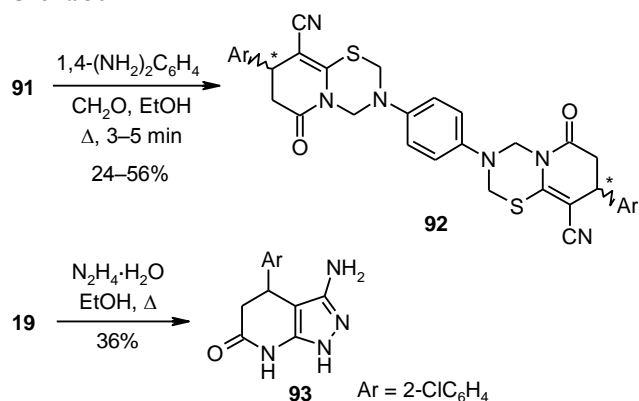
Исключительно легко протекает аминометилирование тетрагидропиридин-2-тиолатов **91**, что позволило получить структурные аналоги соединений **89** – пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины **19** (схема 35).^{33,53,131} Следует упомянуть, что, согласно результатам недавних исследований, некоторые из пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов **19** могут представлять интерес как частичные активаторы рецепторов PPAR- γ с антидиабетическим действием.¹³²

Схема 35



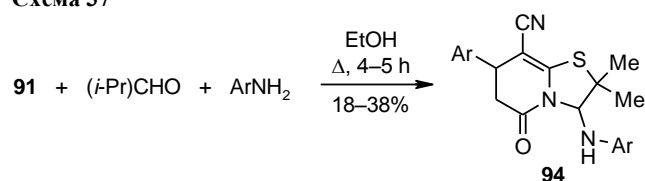
Реакция Манниха с участием тиолатов **91** была детально изучена. Обнаружено, что выходы продуктов **19** колеблются в очень широких пределах и существенным образом зависят от природы первичного амина и строения заместителя в положении 4 тиолата **91**.¹³¹ В реакцию не вступают пространственно затрудненные амины; с *para*-фенилендиамином тиолаты **91** легко образуют 3,3'-(1,4-фенилен)бис(пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины) **92**, существующие в виде смесей диастереомеров.¹³³ Попытка переаминирования соединений **19** гидразином приводит к разрушению тиадиазинового цикла и образованию пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **93** (схема 36).¹³¹

Схема 36



Ограничениями описанного выше способа синтеза пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов из тетрагидропиридин-2-тиолатов являются достаточно жесткие структурные требования к исходным реагентам. Так, область применения реакции ограничивается использованием только формальдегида. Ароматические альдегиды и MeCHO ввести в реакцию не удалось.¹³¹ В аналогичных условиях из тиолатов **91**, изобутирала и анилина образуются производные тиазоло[3,2-*a*]пиридина **94** с низкими выходами (схема 37).¹³⁴

Схема 37



Для аналогов тиолатов **91** критическим условием также является отсутствие акцепторного заместителя в положении C(5) 6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридинового цикла. Введение такого заместителя кардинально меняет направление реакции аминотетирования: пиридинтиолаты реагируют не как *S,N*-, а как C(3),C(5)-бинуклеофилы с образованием производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (биспидина). Так, тетрагидропиридин-2-тиолаты **95** и **96** вступают в реакцию Манниха с образованием соответственно биспидинов **97** и **98** (схема 38).^{135–137}

Схема 39

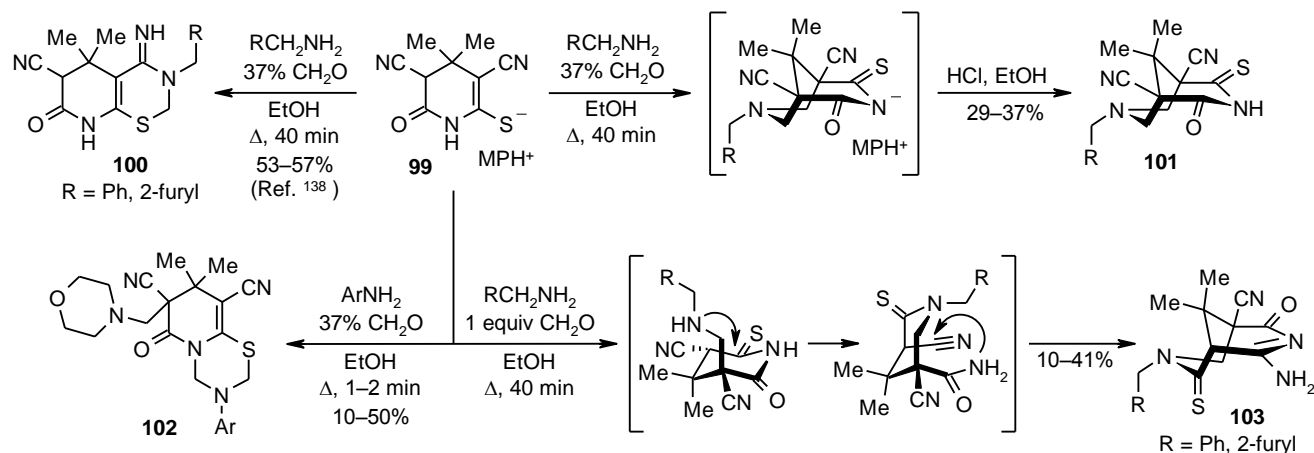
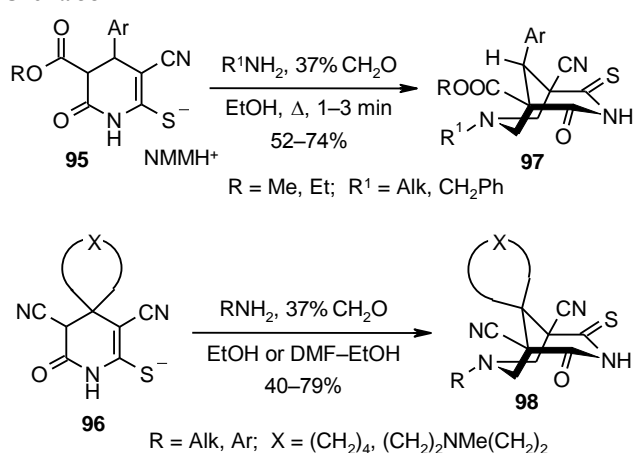
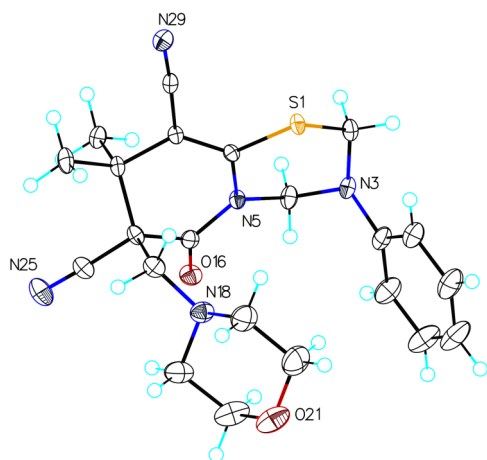
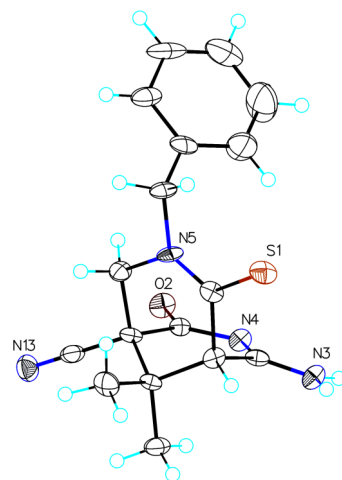


Схема 38



Недавно появилось сообщение¹³⁸ о том, что тетрагидропиридин-2-тиолат морфолина **99** вступает в реакцию Манниха с образованием пиридо[3,2-*e*][1,3]-тиазинов **100** (схема 39). Авторами настоящей работы было установлено, что данные результаты являются следствием экспериментальной ошибки и неверной интерпретации спектральных данных полученных соединений. В указанных¹³⁸ условиях (4 экв. CH₂O, 1 экв. AgCH₂NH₂, кипячение 40 мин) были получены ожидаемые биспидины **101**, однако при введении в реакцию менее активных ариламинов были получены пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины **102** (рис. 6). Очевидно, здесь первоначально происходит блокирование активного положения C(5) через аминотетирование с участием морфолина с последующим построением 1,3,5-тиадиазинового цикла. Соединения, идентичные описанным в работе¹³⁸ как пиридо[3,2-*e*]тиазины **100**, были получены при проведении реакции аминотетирования строго в соотношении тиолат : амин : CH₂O = 1:1:1; согласно данным PCA (рис. 7), им соответствует строение 3,7-диазабицикло[3.3.1]нон-3-енов **103**.*

* Доценко, В. В.; Фролов, К. А.; Кривоколыско, С. Г.; Пехтерева, Т. М.; Суйков, С. Ю.; Папаянина, Е. С.; Дмитриенко, А. О.; Бушмаринов, И. С., неопубликованные результаты.

Рисунок 6. Строение соединения **102** (Ar = Ph) по данным PCA.Рисунок 7. Строение соединения **103** (R = Ph) по данным PCA.

Представляется интересным аминотетилирование тиолатов **104**: единственными выделенными продуктами неожиданно оказались пиримидо[4,3-*b*][1,3,5]-тиадиазины **18**, как результат аминотетилирования тиоакриламидов **105**, образующихся в ходе ретро-реакции Михаэля.¹³⁹ Ранее эти соединения были получены несколькими методами: рециклизацией 4*H*-тиопиранов **106** в условиях реакции Манниха¹⁴⁰ или прямым аминотетилированием 2-цианотиоакриламидов **105** (схема 40).⁵²

Препаративно пиримидо[4,3-*b*][1,3,5]тиадиазины удобно получать однореакторным взаимодействием альдегидов, цианотиоацетамида, первичных аминов и CH_2O .^{139–141} В сравнении с другими методами данный подход оправдывает себя более высокими выходами и большей вариабельностью заместителей: в частности,

8-алкильные производные, труднодоступные другими методами, можно получить, вводя в реакцию алифатические альдегиды. Однако в реакцию не удастся ввести кетоны; так, соответствующие спироаналоги **107** были синтезированы только аминотетилированием продуктов предварительной конденсации цианотиоацетамида с циклогексаноном (схема 40).⁵²

Неожиданно протекает аминотетилирование (*2E,4E*)-5-фенил-2-цианопента-2,4-диентииоамидов **108**: под действием 3.5 экв. ароматического амина и избытка CH_2O в результате серии каскадных трансформаций образуются пиримидо[4',5':4,5]пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины **16** (схема 41).⁴⁸ Эти же соединения могут быть получены однореакторным взаимодействием коричневого альдегида, цианотиоацетамида, анилинов и CH_2O с сопоставимыми выходами.

Схема 40

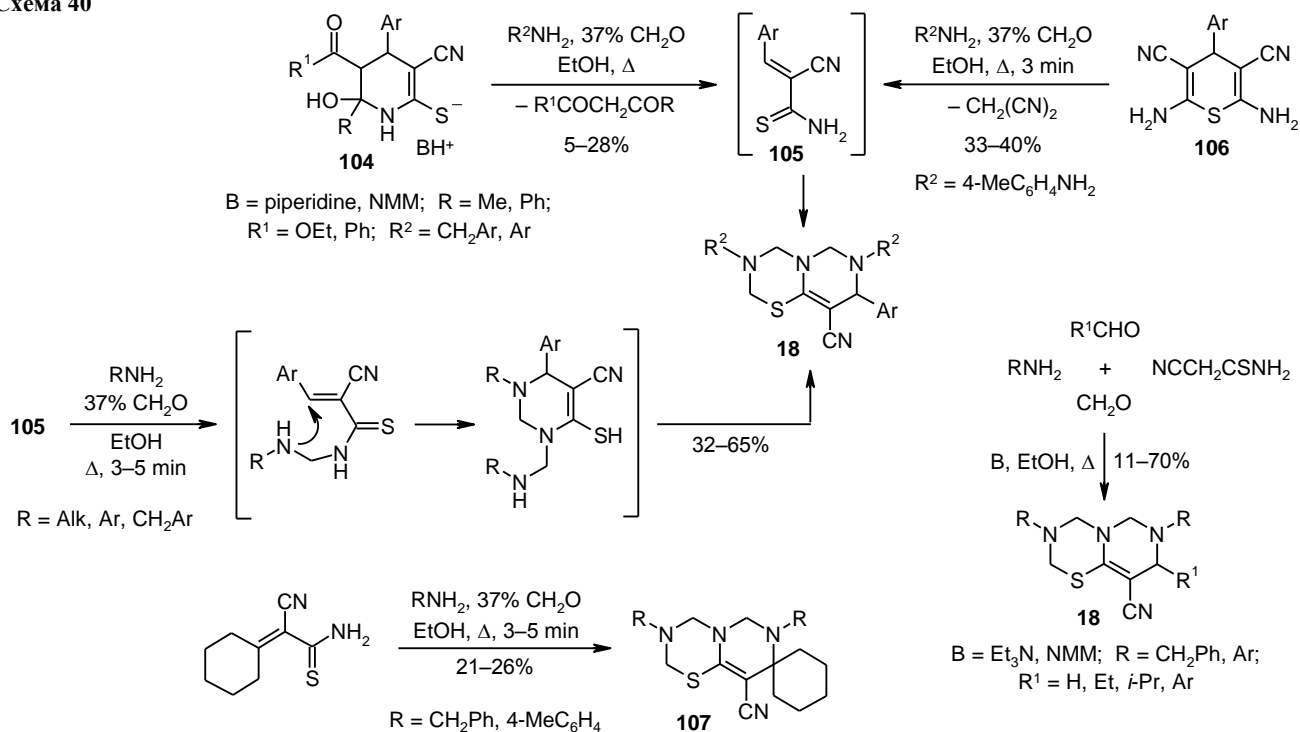
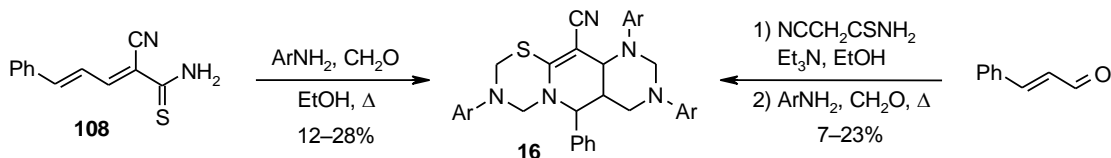
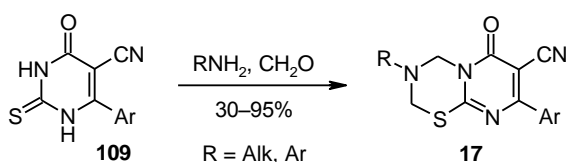


Схема 41



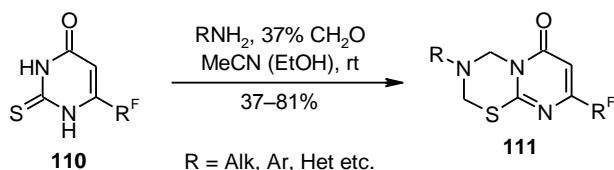
6-Арил-5-цианотиоурацилы **109** весьма легко вступают в реакцию Манниха с CH_2O и первичными аминами, образуя пиримидо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазин-6-оны **17** с хорошими выходами (до 95%).^{49,51} Реакция протекает селективно по атому серы и атому азота N(3) при кратковременном кипячении в спирте⁴⁹ или при комнатной температуре в системе EtOH–диоксан или EtOH–AcOH (схема 42).⁵¹ Некоторые из полученных соединений показали антибактериальную активность.⁵¹

Схема 42



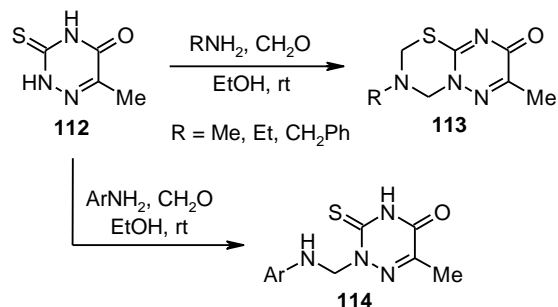
Следует отметить, что в целом для 2-тиоурацилов данная реакция не является общей. Так, 6-метил-2-тиоурацил в указанных выше условиях в реакцию с ариламинами и CH_2O не вступает и выкристаллизовывается из реакционной смеси в неизменном виде.⁴⁹ В более жестких условиях 2-тиоурацил¹⁴² и 6-метил-2-тиоурацил¹⁴³ склонны аминотилироваться по атому С-5, 6-амино-2-тиоурацил аминотилируется по аминогруппе и по атому С-5 с образованием би- и полигетероциклических систем.¹⁴⁴ Однако 6-перфторалкил-2-тиоурацилы **110** при обработке CH_2O и аминами (включая гетероароматические)⁵⁰ или аминокислотами¹⁴⁵ с хорошими выходами превращаются в пиримидо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины **111** (схема 43). Изменение регионарности реакции аминотилирования в данном случае объясняется дезактивирующим влиянием акцепторного полифторалкильного заместителя на соседние положения С-5 и N-1. В опытах *in vitro* некоторые из аннелированных тиадиазин-6-онов **111** обнаружили слабую туберкулостатическую активность.^{50,145}

Схема 43



Аминотилирование 3-тиоксо-1,2,4-триазина **112** алкиламинами или бензиламином при 25 °С приводит к [1,2,4]триазино[3,2-*b*][1,3,5]тиадиазинам **113**, тогда как ариламины в тех же условиях дают основания Манниха **114** (схема 44).¹¹⁵ Отмечается, что для получения производных тиадиазина из ариламинов необходимы более жесткие условия (кипячение в EtOH).

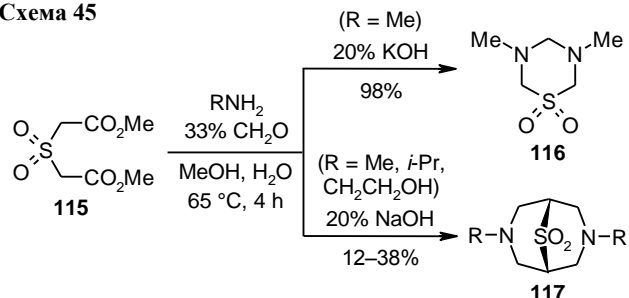
Схема 44



2.3. Другие методы получения производных 1,3,5-тиадиазина

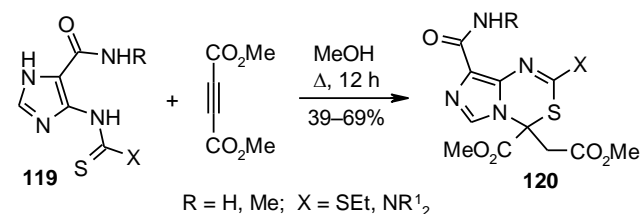
Согласно данным работы,¹⁴⁶ аминотилирование активированного сульфона **115** метиламином и CH_2O в присутствии 20% KOH количественно приводит к тиадиазин-1,1-диоксиду **116**. При этом стоит отметить, что в случае других аминов или замены KOH на NaOH направление реакции меняется, и в качестве конечных продуктов образуются 9-тиа-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны **117** (схема 45).^{146,147}

Схема 45



Необычный способ построения имидазо[1,5-*c*][1,3,5]тиадиазин-6-онов описан в работах.^{148,149} Так, взаимодействие имидазолов **119** с диметилацетилендикарбоксилатом протекает как формальное *S,N*-диалкилирование и приводит к аннелированным тиадиазинам **120** (схема 46).

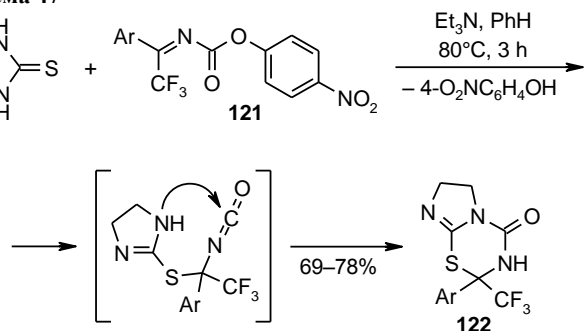
Схема 46



Взаимодействие имидазолидин-2-тиона с активированными *N*-алкилиденуретанами **121** протекает как тандемная реакция *S*-амидоалкилирования, отщепления

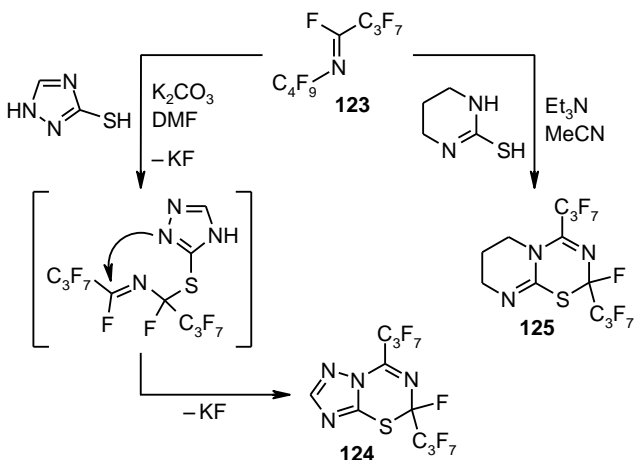
нитрофенола и внутримолекулярной циклизации образующегося изоцианата и приводит к имидазо[2,3-*b*]-[1,3,5]тиадиазинам **122** с выходами 69–78% (схема 47).¹⁵⁰

Схема 47



Различные *S,N*-бинуклеофильные реагенты вступают во взаимодействие с перфторметиленимином **123**;¹⁵¹ реакцию можно рассматривать как специфический вариант аминоалкилирования. Механизм взаимодействия включает в себя атаку тиолат-ионом по связи C=N метиленимина **123**, элиминирование иона F⁻ с восстановлением связи C=N и последующее *N*-аминоалкилирование с циклизацией. Таким образом были получены [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазин **124** и пиримидо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазин **125** (выходы не указаны) (схема 48).

Схема 48



Проведенный анализ литературных данных позволяет сделать вывод о важности 1,3,5-тиадиазин-2-тионов как класса гетероциклических соединений – с одной стороны, а также о перспективности исследований в области поиска направлений практического использования и разработки новых методов получения тиадиазин-2-тионов – с другой. Реакция Манниха является простым и эффективным способом конструирования 1,3,5-тиадиазин-2-тионов в рамках одноконтурного синтеза из доступных исходных реагентов. Важным положительным моментом при получении тиадиазин-2-тионов по реакции Манниха является варибельность исходных реагентов, что позволяет варьировать строение

заместителей в широких пределах. Вместе с тем зависимость региональности и селективности реакции от множества факторов делает исследования в этом направлении интересными и непредсказуемыми. Еще не раскрытый в полной мере потенциал тиадиазин-2-тионов как веществ с практически важными свойствами гарантирует в будущем постоянный интерес химиков-исследователей как к классу соединений в целом, так и к методам построения 1,3,5-тиадиазин-2-тионов с использованием реакции Манниха, в частности.

Список литературы

1. Würbach, G.; Klöcking, H. P. *Pharmazie* **1973**, *28*, 254.
2. Özçelik, A. B.; Ersan, S.; Ural, A. U.; Ozkan, S.; Ertan, M. *Arzneim. Forsch.* **2007**, *57*, 554.
3. Katiyar, D.; Tiwari, V. K.; Tripathi, R. P.; Srivastava, A.; Chaturvedi, V.; Srivastava, R.; Srivastava, B. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4369.
4. Aboul-Fadl, T.; Hassanin, K. *Pharmazie* **1999**, *54*, 244.
5. Sriram, D.; Mallika, K. J.; Yogeewari, P. *Sci. Pharm.* **2004**, *72*, 35.
6. 1,3,5-Тиадиазин-2-тионы с бактерицидным и фунгицидным действием: (a) El Bialy, S. A. A.; Abdelal, A. M.; El-Shorbaji, A.-N.; Kheira, S. M. M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2005**, *338*, 38. (b) Rieche, A.; Hilgetag, G.; Martini, A.; Nejedly, O.; Schlegel, J. *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1960**, *293*, 957. (c) El-Shorbaji, A.-N. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2000**, *333*, 281. (d) Hussein, M. A.; El-Shorbaji, A.-N.; Khallil, A.-R. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, *334*, 305. (e) Ertan, M.; Tayhan, A. B.; Yulug, N. *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 605. (f) Sarac, S.; Ertan, M.; Balkan, A.; Yulug, N. *Arch. Pharm.* **1991**, *324*, 449. (g) Aboul-Fadl, T.; Khallil, A.-R. *Arzneim. Forsch.* **2003**, *53*, 526. (h) Ertan, M.; Bilgin, A. A.; Palaska, E.; Yulug, N. *Arzneim. Forsch.* **1992**, *42*, 160. (i) Ertan, M.; Sarac, S.; Yulug, N. *Arzneim. Forsch.* **1990**, *40*, 790. (j) Balkan, A.; Ertan, M.; Sarac, S.; Yulug, N. *Arzneim. Forsch.* **1990**, *40*, 1246. (k) Ertan, M.; Ayyildiz, H. G.; Yulug, N. *Arzneim. Forsch.* **1991**, *41*, 1182. (l) Ilhan, E.; Capan, G.; Ergenc, N.; Uzun, M.; Kiraz, M.; Kaya, D. *Farmaco* **1995**, *50*, 787. (m) Chen, G. Q.; Zou, J. X.; Song, X. Y.; Li, Y. L. *Yao Xue Xue Bao* **1996**, *31*, 425 [in Chinese]. (n) Hussein, M. A.; Hashem, M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2008**, *341*, 370.
7. Schorr, M.; Durckheimer, W.; Klatt, P.; Lammler, G.; Nesemann, G.; Schrunner, E. *Arzneim. Forsch.* **1969**, *19*, 1807.
8. 1,3,5-Тиадиазин-2-тионы с антираковым или противоопухолевым действием: (a) Pérez, R.; Rodríguez, H.; Pérez, E.; Suárez, M.; Reyes, O.; González, L. J.; López de Cerain, A.; Ezpelata, O.; Pérez, C.; Ochoa, C. *Arzneim. Forsch.* **2000**, *50*, 854. (b) Carrasco, R.; Padrón, J. A.; Pérez, R.; Rodríguez, H.; Suárez, M.; Ochoa, C. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2005**, *8*, 586. (c) Chen, G.; Han, K.; Xu, X.; Du, X.; Zhang, Z.; Tang, J.; Shi, M.; Wang, M.; Li, J.; Cao, B.; Mao, X. *Br. J. Cancer* **2014**, *110*, 63. (d) Radwan, A. A.; Aboul-Fadl, T.; Al-Dhfyhan, A.; Abdel-Mageeda, W. M. *Asian J. Chem.* **2014**, *26*, 8145.
9. Klinger, W.; Kersten, L. *Acta Biol. Med. Ger.* **1964**, *13*, 574.
10. 1,3,5-Тиадиазин-2-тионы с противогрибковым действием: (a) Würbach, G. *Dermatol. Monatsschr.* **1971**, *157*, 239. (b) Manohar, V.; Narasimha Murthy, S. V. K.; Sirsi, M.; Ramananda Rao, G.; Narasimha Rao, P. L. *J. Pharm. Sci.* **1975**, *64*, 164.

11. (a) Meinhof, W. Z. *Haut. Geschlechtskr.* **1962**, 33, 124. (b) Meinhof, W.; Jannasch, G. Z. *Haut. Geschlechtskr.* **1963**, 34, 172. (c) Paldrok, H. *Sven. Lakartidn.* **1964**, 61, 2922. (d) Weuffen, W. *Mykosen.* **1968**, 11, 33. (e) Hänel, H.; Raether, W.; Dittmar, W. *Ann. New York Acad. Sci.* **1988**, 544, 329. (f) Von Krempf-Lamprecht, L. *Mycoses* **1966**, 9, 11.
12. (a) El-Shorbagi, A.-N. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, 29, 11. (b) Aboul-Fadl, T.; El-Shorbagi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, 31, 165. (c) Alfaro-Lopez, J.; Okayama, T.; Hosohata, K.; Davis, P.; Porreca, F.; Yamamura, H. I.; Hruby V. J. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5359. (d) Abd-Elrahman, M. I.; Ahmed, M. O.; Ahmed, S. M.; Aboul-Fadl, T.; El-Shorbagi, A. *Biophys. Chem.* **2002**, 97, 113.
13. El-Shorbagi, A.-N.; Tarazia, H.; Semreen, M.; Hayallah, A. *Int. J. Pharma Sci. Res.* **2014**, 5, 460.
14. Антипротозойные тиадазины: (a) Monzote Fidalgo, L.; Montalvo Álvarez, A. M.; Fonseca Geigel, L.; Pérez Pineiro, R.; Suárez Navarro, M.; Rodríguez Cabrera, H. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2004**, 99, 329. (b) Muelas, S.; Suárez, M.; Pérez, R.; Rodríguez, H.; Ochoa, C.; Escario, J. A.; Gómez-Barrio, A. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2002**, 97, 269. (c) Monzote, L.; Montalvo, A. M.; Fonseca, L.; Pérez, R.; Suárez, M.; Rodríguez, H. *Arzneim. Forsch.* **2005**, 55, 232. (d) Monzote Hidalgo, L.; Montalvo Álvarez, A. M.; Fonseca Géigel, L.; Pérez Pineiro, R.; Suárez Navarro, M.; Rodríguez Cabrera, H. *Rev. Cubana Med. Trop.* **2006**, 58, 25. (e) Coro, J.; Pérez, R.; Rodríguez, H.; Suárez, M.; Vega, C.; Rolón, M.; Montero, D.; Nogal, J. J.; Gómez-Barrio, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3413. (f) Coro, J.; Atherton, R.; Little, S.; Wharton, H.; Yardley, V.; Alvarez, A.; Suárez, M.; Pérez, R.; Rodríguez, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1312.
15. Coro Bermello, J.; Pérez Piñeiro, R.; Monzote Fidalgo, L.; Rodríguez Cabrera, H.; Suárez Navarro, M. *Open Med. Chem. J.* **2011**, 5, 51.
16. Синтез и биологическая активность тиазона: (a) Goksøyg, J. *Acta Chem. Scand.* **1964**, 18, 1341. (b) Peluso, M.; Bolognesi, C.; Munnia, A.; Landini, E.; Parodi, S. *Environ. Mol. Mutagen.* **1998**, 32, 179 и цитируемая там литература. (c) Papavizas, G. C.; Lewis, J. A. *Phytopathology* **1972**, 62, 417. (d) Barnard, A. J.; Hornby, D. *J. Agric. Sci.* **1982**, 98, 7. (e) Fu, C. H.; Hu, B. Y.; Chang, T. T.; Hsueh, K. L.; Hsu, W. T. *Pest. Manage. Sci.* **2012**, 68, 959. (f) Mao, L.; Yan, D.; Wang, Q.; Li, Y.; Ouyang, C.; Liu, P.; Shen, J.; Guo, M.; Cao, A. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, 62, 4864.
17. *The Pesticide Manual Incorporating the Agrochemical Handbook*, 11th ed., Tomlin, C., Ed.; Crop Protection Publications, 1997, p. 279.
18. *Evaluation of Methyl Isothiocyanate as a Toxic Air Contaminant. Part A – Environmental Fate* by Pamela C. Wales. Technical report, California Environmental Protection Agency, Sacramento, California, 2002, p. 42. Avail. URL: <http://www.cdpr.ca.gov/docs/emon/pubs/mitc/augfinl02/augparta.pdf>
19. Разложение и пестицидный эффект тиазона: (a) Munnecke, D. E. *Phytopathology* **1963**, 53, 1140. (b) Munnecke, D. E.; Martin, J. P. *Phytopathology* **1964**, 54, 941. (c) Subramanian, P.; Teesch, L.; Thorne, P. S. *Environ. Toxic. Chem.* **1996**, 15, 503. (d) Morrell, J. J.; Sexton, C. M.; Lebow, S. *Wood Fiber Sci.* **1988**, 20, 422. (e) Lam, W. W.; Kim, J. H.; Sparks, S. E.; Quistad, G. B.; Casida, J. E. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, 41, 1497. (f) Drescher, N.; Otto, S. *Residue Rev.* **1968**, 23, 49.
20. Бабаева, Р. И. *Мед. паразитол. и паразитарн. болезни* **1989**, (2), 25.
21. *A World Compendium. The Pesticide Manual. Sixteenth Edition. Supplementary Entries – Extended*, MacBean, C., Ed.; BCPC (British Crop Production Council), 2012, p. 386. Avail. URL: http://bcpcdata.com/_assets/files/PM16-supplementary-BCPC.pdf
22. Краткий обзор по бупрофезину: Kanno, H. *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 1027.
23. *Evaluation of Fully Approved or Provisionally Approved Products. Evaluation on: BUPROFEZIN*. Technical report, Pesticides Safety Directorate, UK, 1993. Avail. URL: http://www.pesticides.gov.uk/Resources/CRD/ACP/081_buprofezin.pdf
24. Merzendorfer, H. *J. Comp. Physiol. B* **2006**, 176, 1 и цитируемая там литература.
25. Недавние исследования биоактивности бупрофезина: (a) James, D. G. *J. Econ. Entomol.* **2004**, 97, 900. (b) Das, C.; Rov, S.; Pal, R.; Kole, K.; Chowdhury, A. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **2004**, 72, 307. (c) Wang, Y.; Gao, C.; Xu, Zh.; Zhu, Y. C.; Zhang, J.; Li, W.; Dai, D.; Lin, Y.; Zhou, W.; Shen, J. *Pest. Manage. Sci.* **2008**, 64, 1050. (d) Nasr, H. M.; Badawy, M. E. I.; Rabea, E. I. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2010**, 98, 198. (e) Cabra, S.; Garcia, P.; Soares, A. O. *Biocontrol Sci. Techn.* **2008**, 18, 307.
26. Uchida, M.; Izawa, Y.; Sugimoto, T. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1987**, 27, 71.
27. Cottage, E. L. A.; Gunning, R. V. *J. Mol. Neurosci.* **2006**, 30, 39.
28. Синтез и биоактивность препарата NIP-200: (a) Sakamoto, K.; Yamauchi, M.; Nakayama, S.; Tsuruzoe, N.; Sakashita, M.; Fujikawa, Y. *Nippon Yakurigaku Zasshi* **1987**, 90(4), 187. (b) Sakashita, M.; Nakayama, S.; Kitahara, M.; Tsuruzoe, N.; Oguchi, K. *Nihon Yakurigaku Zasshi* **1992**, 99(1), 37. (c) Sakashita, M.; Toyoda, K.; Kitahara, M.; Tsuruzoe, N.; Nakayama, S.; Oguchi, K. *Jpn. J. Pharmacol.* **1993**, 62(1), 87.
29. Kagabu, S.; Murata, N.; Hibino, R.; Hanzawa, M.; Nishimura, K. *J. Pestic. Sci.* **2005**, 30(2), 111.
30. 2,4,6-Триметилпергидро-1,3,5-тиадиазин как компонент запаха мяса: (a) Kawai, T.; Irie, M.; Sakaguchi, M. *J. Agric. Food Chem.* **1985**, 33, 393. (b) Zhang, Y.; Chien, M.; Ho, C. T. *J. Agric. Food Chem.* **1988**, 36, 992. (c) Zhang, Y.; Ho, C. T. *J. Agric. Food Chem.* **1989**, 37, 1016.
31. Пиразолотиадиазины как фунгициды: (a) Mares, D.; Romagnoli, C.; Andreotti, E.; Forlani, G.; Guccione, S.; Vicentini, C. B. *Mycol. Res.* **2006**, 110, 686. (b) Mares, D.; Romagnoli, C.; Vicentini, C. B.; Sacchetti, G.; Bruni, A. *Microbios* **1996**, 86(348), 185. (c) Vicentini, C. B.; Forlani, G.; Manfrini, M.; Romagnoli, C.; Mares, D. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 50, 4839.
32. Пиразолотиадиазины как ингибиторы фотосинтетического транспорта электронов: (a) Vicentini, C. B.; Mares, D.; Tartari, A.; Manfrini, M.; Forlani, G. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 1898. (b) Vicentini, C. B.; Guccione, S.; Giurato, L.; Ciaccio, R.; Mares, D.; Forlani, G. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 3848.
33. Osolodkin, D. I.; Kozlovskaya, L. I.; Dueva, E. V.; Dotsenko, V. V.; Rogova, Yu. V.; Frolov, K. A.; Krivokolysko, S. G.; Romanova, E. G.; Morozov, A. S.; Karganova, G. G.; Palyulin, V. A.; Pentkovski, V. M.; Zefirov, N. S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 869.
34. Обзоры по химии 1,3,5-тиадиазина: (a) Moody, C. J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1984, vol. 3, p. 1039. (b) Smalley, R. K. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Boulton, A. J., Ed.; Elsevier: Oxford, 1996, vol. 6, p. 783. (c) Shobana, N.; Farid, P. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. (Eds.); Elsevier: Oxford, 2008, vol. 9, p. 457.

35. Rodriguez, H.; Suárez, M.; Albericio, F. *Molecules* **2012**, *17*, 7612.
36. Rodriguez-Fernández, E.; Manzano, J. L.; Benito, J. J.; Hermosa, R.; Monte, E.; Criado, J. J. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 1558.
37. Обзоры реакций циклотиметилирования аминов: (a) Akhmetova, V. R.; Nadyrgulova, G. R.; Niatshina, Z. T.; Dzhemilev, U. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 1155. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 1443.] (b) Akhmetova, V. R.; Rakhimova, E. B.; Galimzyanova, N. F.; Ibragimov, A. G. In *Bioactive Heterocycles: Synthesis and Biological Evaluation*, Ameta, K. L.; Pawar, R. P.; Domb, A. J., Eds.; Nova Science Publishers: New York, 2012, chap. 5, p. 97.
38. Обзор по химии триазолотиадиазинов: Abdel-Wahab, B. F.; Althagafi, I. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2014**, *189*, 1433.
39. (a) Angiolini, L.; Jones, R. A. Y.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2209. (b) Angiolini, L.; Duke, R. P.; Jones, R. A. Y.; Katritzky, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 674.
40. Бушмаринов, И. С. Автореф. дис. канд. хим. наук, Москва, 2010.
41. (a) Akhmetova, V. R.; Niatshina, Z. T.; Khabibullina, G. R.; Bushmarinov, I. S.; Borisova, A. O.; Starikova, Z. A.; Korzhova, L. F.; Kunakova, R. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, *59*, 1002. [Изв. АН, Сер. хим. **2010**, 980.] (b) Akhmetova, V. R.; Nadyrgulova, G. R.; Niatshina, Z. T.; Khairullina, R. R.; Starikova, Z. A.; Borisova, A. O.; Antipin, M. Yu.; Kunakova, R. V.; Dzhemilev, U. M. *Heterocycles* **2009**, *78*, 45.
42. Bushmarinov, I. S.; Fedyanin, I. V.; Lyssenko, K. A.; Lapteva, V. L.; Pisarev, S. A.; Palyulin, V. A.; Zefirov, N. S.; Antipin, M. Yu. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 12738.
43. Akhmetova, V. R.; Khairullina, R. R.; Bushmarinov, I. S.; Tyumkina, T. V.; Yanybin, V. M. *ARKIVOC* **2011**, (viii), 149.
44. Данные PCA 1,3,5-тиадиазин-2-тионов: (a) Arfan, M.; Tahir, M. N.; Shah, M. I. A.; Iqbal, M. S. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2009**, *65*, o468. (b) Arfan, M.; Tahir, M. N.; Shah, M. I. A.; Khan, R.; Iqbal, M. S. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2009**, *65*, o902. (c) Perez, R.; Suarez, M.; Ochoa, E.; Rodriguez, H.; Martin, N.; Seoane, C.; Novoa, H.; Blaton, N.; Peeters, O. M.; De Ranter, C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7361.
45. (a) Molero, D.; Coro, J.; Perez, R.; Suarez, M.; Martinez-Alvarez, R.; Herrera, A.; Martin, N. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, *45*, 93. (b) Molero, D.; Perez, R.; Martinez, R.; Suarez, M.; Rodriguez, H.; Martin, N.; Seoane, C. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, 222.
46. Martinez-Alvarez, R.; Martin, N.; Seoane, C.; Suarez, M.; Perez, R.; Rodriguez, H.; Kayali, N. *Rapid Commun Mass Spectrom.* **2001**, *15*, 758.
47. Coro, J.; Alvarez-Puebla, R.; Montero, A. L.; Suárez, M.; Martin, N.; Perez-Pineiro, R. *J. Mol. Model.* **2008**, *14*, 641.
48. Frolov, K. A.; Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1555. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 1668.]
49. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Rusanov, E. B.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2007**, *56*, 1437. [Изв. АН, Сер. хим. **2007**, 1384.]
50. (a) Khudina, O. G.; Ivanova, A. E.; Burgart, Ya. V.; Slepukhin, P. A.; Saloutin, V. I.; Chupakhin, O. N.; Kravchenko, M. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2013**, *62*, 1060. [Изв. АН, Сер. хим. **2013**, 1059]. (b) Khudina, O. G.; Ivanova, A. E.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I.; Kravchenko, M. A. *J. Fluor. Chem.* **2013**, *147*, 31.
51. El-Sherief, H. A. H.; Hozien, Z. A.; El-Mahdy, A. F. M.; Sarhan, A. A. O. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1294.
52. Dotsenko, V. V.; Frolov, K. A.; Krivokolysko, S. G.; Chernega, A. N.; Litvinov, V. P. *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 1089.
53. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Chernega, A. N.; Litvinov, V. P. *Dokl. Chem.* **2003**, *389*(4–6), 92. [Докл. АН **2003**, *389*(6), 763.]
54. Последний обзор по реакции тиометилирования аминов: Akhmetova, V. R.; Rakhimova, E. B. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1711. [Журн. орган. химии **2014**, *50*, 1727.]
55. Ниатшина, З. Т. Дис. канд. хим. наук, Уфа, 2010.
56. Wohl, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 2344.
57. Akhmetova, V. R.; Khabibullina, G. R.; Rakhimova, E. B.; Vagarov, R. A.; Khairullina, R. R.; Niatshina, Z. T.; Murzakova, N. N. *Mol. Diversity* **2010**, *14*, 463.
58. (a) Braithwaite, E. R.; Graymore, J. *J. Chem. Soc.* **1950**, 208. (b) Braithwaite, E. R.; Graymore, J. *J. Chem. Soc.* **1953**, 143.
59. Flores-Parra, A.; Sánchez-Ruiz, S. A. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2079.
60. Тиометилирование анилинов: (a) Khafizova, S. R.; Akhmetova, V. R.; Kunakova, R. V.; Dzhemilev, U. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, *52*, 1817. [Изв. АН, Сер. хим. **2003**, 1722.] (b) Джемилев, У. М.; Ахметова, В. Р.; Ниатшина, З. Т.; Ибрагимов, А. Г.; Кунакова, Р. В. Патент РФ 2440347; *Бюл. изобрет.* 2012, (2). (c) Akhmetova, V. R.; Niatshina, Z. T.; Burakaeva, A. D.; Galimzyanova, N. F.; Kunakova, R. V. *Russ. J. Appl. Chem.* **2011**, *84*, 416. [Журн. прикл. химии **2011**, *84*, 424.]
61. Takikawa, Y.; Koyama, Y.; Yoshida, T.; Makino, K.; Shibuya, H.; Sato, K.; Otsuka, T.; Shibata, Y.; Onuma, Y.; Aoyagi, S.; Shimada, K.; Kabuto, C. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1913.
62. Akhmetova, V. R.; Nadyrgulova, G. R.; Tyumkina, T. V.; Starikova, Z. A.; Antipin, M. Yu.; Kunakova, R. V.; Dzhemilev, U. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 918. [Журн. орган. химии **2007**, *43*, 919.]
63. Надьргулова, Г. Р. Дис. канд. хим. наук, Уфа, 2006.
64. Akhmetova, V. R.; Nadyrgulova, G. R.; Khafizova, S. R.; Tyumkina, T. V.; Yakovenko, A. A.; Antipin, M. Yu.; Khalilov, L. M.; Kunakova, R. V.; Dzhemilev, U. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2006**, *55*, 312. [Изв. АН, Сер. хим. **2006**, 305.]
65. Akhmetova, V. R.; Niatshina, Z. T.; Starikova, Z. A.; Korzhova, L. F.; Ibragimov, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 920. [Журн. орган. химии **2011**, *47*, 903.]
66. (a) Delépine, M. *Ann. Chim. Phys.* **1898**, *7*(15), p. 571. (b) Delépine, M. *Bull. Soc. Chim. Paris* **1898**, Ser. 3, *19*, 435.
67. Le Fevre, C. G.; Le Fevre, R. J. W. *J. Chem. Soc.* **1932**, 1142.
68. (a) Potekhin, K. A.; Kurkutova, E. N. *Sov. Phys. Dokl.* **1977**, *22*, 420. (b) Gleiter, R.; Zefirov, N. S.; Palyulin, V. A.; Potekhin, K. A.; Kurkutova, E. I.; Struchkov, Yu. T.; Antipin, M. Yu. *J. Org. Chem. USSR* **1978**, *14*, 1630 [Журн. орган. химии **1978**, *14*, 1630.]
69. Cadenas-Pliego, G.; Contreras, R.; Flores-Parra, A.; Daran, J. C.; Halut, S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *84*(1–4), 9.
70. Ахметова, В. Р.; Сафиуллини, И. И.; Галимзянова, Н. Ф.; Хабибуллина, Г. Р.; Мухамедьярова, Р. Р.; Кунакова, Р. В.; Старикова, З. А. Патент РФ 2489438; *Бюл. изобрет.* 2013, (22).
71. Akhmetova, V. R.; Nadyrgulova, G. R.; Tyumkina, T. V.; Starikova, Z. A.; Golovanov, D. G.; Antipin, M. Yu.; Kunakova, R. V.; Dzhemilev, U. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2006**, *55*, 1824. [Изв. АН, Сер. хим. **2006**, 1758.]

72. (a) Akhmetova, V. R.; Murzakova, N. N.; Khabibullina, G. R.; Tyumkina, T. V.; Starikova, Z. A.; Bushmarinov, I. S.; Korzhova, L. F. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 141. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2012**, 139.] (b) Akhmetova, V. R.; Makhmudiyarova, N. N.; Bushmarinov, I. S.; Khabibullina, G. R.; Galimzyanova, N. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1224. [*Химия гетероцикл. соединений* **2013**, 1311.]
73. Akhmetova, V. R.; Nadyrgulova, G. R.; Khafizova, S. R.; Khairullina, R. R.; Paramonov, E. A.; Kunakova, R. V.; Dzhemilev, U. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 145. [*Журн. орган. химии* **2006**, *42*, 151.]
74. Khafizova, S. R.; Akhmetova, V. R.; Tyumkina, T. V.; Khalilov, L. M.; Kunakova, R. V.; Dzhemilev, U. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, *53*, 1717. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2004**, 1652].
75. Murzakova, N. N.; Rakhimova, E. B.; Vasil'yeva, I. V.; Prokof'yev, K. I.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4090.
76. Akhmetova, V. R.; Khairullina, R. R.; Tyumkina, T. V.; Nelyubina, Yu. V.; Smol'yakov, A. F.; Bushmarinov, I. S.; Starikova, Z. A.; Abdullin, M. F.; Kunakova, R. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, *59*, 425. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2010**, 416].
77. Khairullina, R. R.; Akmanov, B. F.; Kunakova, R. V.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2013**, *62*, 98. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2013**, 98.]
78. Akhmetova, V. R.; Khairullina, R. R.; Nadyrgulova, G. R.; Kunakova, R. V.; Dzhemilev, U. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 190. [*Журн. орган. химии* **2008**, *44*, 200.]
79. (a) Akhmetova, V. R.; Vagapov, R. A.; Nadyrgulova, G. R.; Tyumkina, T. V.; Starikova, Z. A.; Antipin, M. Yu.; Kunakova, R. V.; Dzhemilev, U. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11702. (b) Akhmetova, V. R.; Vagapov, R. A.; Nadyrgulova, G. R.; Kunakova, R. V.; Dzhemilev, U. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 940. [*Журн. орган. химии* **2007**, *43*, 940.]
80. Взаимодействие этилендиаминов с алифатическими альдегидами и H₂S: (a) Akhmetova, V. R.; Rakhimova, E. B.; Vagapov, R. A.; Minnebaev, A. B.; Kopylova, E. V.; Buslaeva, T. M.; Kunakova, R. V. *Trends Heterocycl. Chem.* **2011**, *15*, 33. (b) Akhmetova, V. R.; Vagapov, R. A.; Tyumkina, T. V.; Khabibullina, G. R.; Starikova, Z. A.; Lobov, A. H.; Nelyubina, Yu. V.; Kunakova, R. V.; Dzhemilev, U. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, DOI: 10.1002/jhet.2095
81. Khafizova, S. R.; Akhmetova, V. R.; Korzhova, L. F.; Tyumkina, T. V.; Nadyrgulova, G. R.; Kunakova, R. V.; Kruglov, E. A.; Dzhemilev, U. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 432. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2005**, 423.]
82. Akhmetova, V. R.; Rakhimova, E. B.; Minnebaev, A. B.; Kunakova, R. V.; Galimzyanova, N. F. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 202. [*Журн. орган. химии* **2012**, *48*, 214.]
83. Akhmetova, V. R.; Rakhimova, E. B.; Vagapov, R. A.; Kunakova, R. V.; Dzhemilev, U. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 499. [*Журн. орган. химии* **2008**, *44*, 504.]
84. Джемилев, У. М.; Ахметова, В. Р.; Хайруллина, Р. Р.; Ибрагимов, А. Г.; Кунакова, Р. В. Патент РФ 2447067; *Бюл. изобрет.* 2012, (10).
85. Seidel, M. C.; Boettner, F. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 231.
86. Redtenbacher, J.; Liebig, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1848**, *65*, 43.
87. Ainley, A. D.; Davies, W. H.; Gudgeon, H.; Harland, J. C.; Sexton, W. A. *J. Chem. Soc.* **1944**, 147.
88. Aboul-Fadl, T.; Hussein, M. A.; El-Shorbagi, A.-N.; Khallil, A.-R. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002**, *335*, 438.
89. Radwan, A. A.; Al-Dhfyhan, A.; Abdel-Hamid, M. K.; Al-Badr, A. A.; Aboul-Fadl, T. *Arch. Pharm. Res.* **2012**, *35*, 35.
90. Radwan, A. A.; Hussein, N. A. *Bull. Pharm. Sci., Assiut Univ.* **2005**, *28*, pt. 2, 255.
91. Sağlam, E.; Saraç, S.; Kiliç, E.; Özalp, M.; Ertan, M. *Turk. J. Pharm. Sci.* **2011**, *8*(2), 159.
92. Coro, J.; Little, S.; Yardley, V.; Surez, M.; Rodriguez, H.; Martin, N.; Perez-Pineiro, R. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2008**, *341*, 708.
93. Pérez, R.; Reyes, O.; Suárez, M.; Garay, H. E.; Cruz, L. J.; Rodríguez, H.; Molero-Vichez, M. D.; Ochoa, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 613.
94. Rodríguez, H.; Coro, J.; Suárez, M.; Martínez-Álvarez, R.; Martín, N.; Albericio, F. *ARKIVOC* **2012**, *viii*, 326.
95. Ji, X.; Zhong, Z.; Chen, X.; Xing, R.; Liu, S.; Wang, L.; Li, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4275.
96. Sert, S.; Ercag, A.; Sentürk, O. S.; Sterenberg, B. T.; Udachin, K. A.; Özdemir, Ü.; Sarikahya, F. U. *Polyhedron* **2003**, *22*, 1689.
97. Недавние работы по синтезу пергидро-1,3,5-триазин-2-тионов аминометилированием тиомочевин: (a) Lazarev, D. B.; Ramsh, S. M.; Ivanenko, A. G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2000**, *70*, 442. [*Журн. общ. химии* **2000**, *70*, 475]. (b) Dandia, A.; Arya, K.; Sati, M. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1141. (c) Rajanarendar, E.; Ramu, K.; Karunakar, D.; Ramesh, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 711. (d) Garibov, E. N.; Rzaeva, I. A.; Shykhaliyev, N. G.; Kuliev, A. I.; Farzaliev, V. M.; Allakhverdiev, M. A. *Russ. J. Appl. Chem.* **2010**, *83*, 707. [*Журн. прикл. химии* **2010**, *83*, 655.] (e) Minyan, S.; Ramsh, S. M.; Fundamensky, V. S.; Solov'eva, S. Yu.; Zakharov, V. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, *82*, 236. [*Журн. общ. химии* **2012**, *82*, 240.]
98. Сазонов, А. А. Автореф. дис. канд. хим. наук, Саратов, 2005.
99. Клочкова, И. Н.; Сазонов, А. А. *Изв. вузов. Химия и хим. технология* **2005**, *48*(3), 106.
100. Zhang, Z.; Wang, S.; Zhang, G. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 433.
101. Musorin, G. K. *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, *73*, 323. [*Журн. общ. химии* **2003**, *73*, 347.]
102. Furin, G. G.; Zhuzhgov, E. L. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 1534. [*Журн. общ. химии* **2004**, *74*, 1655.]
103. Aly, A. A.; El-Shaieb, K. M. *J. Chem. Res.* **2007**, 207.
104. Katritzky, A. R.; Vakulenko, A. V.; Xu, Y.-J.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4960.
105. Shimada, K.; Aikawa, K.; Fujita, T.; Sato, M.; Goto, K.; Aoyagi, S.; Takikawa, Y.; Kabuto, C. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 511.
106. См. например: (a) Giordano, C.; Belli, A. *Synthesis* **1975**, 789. (b) Giordano, C.; Belli, A.; Erbea, R.; Panossian, S. *Synthesis* **1979**, 801.
107. Giordano, C.; Belli, A.; Abis, L. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *17*, 1537.
108. Wijma, J.; van Daalen, J. J.; Daams, J.; van Deursen, F. W. *J. Agric. Food Chem.* **1970**, *18*, 674.
109. Драч, Б. С.; Броварец, В. С.; Смолий, О. Б. *Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов*; Кухарь, В. П., Ред.; Наукова думка: Киев, 1992.
110. Броварец, В.; Зябрев, В. *Синтезы азотистых гетероциклов на основе α-галогеналкиламидов*; LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012.
111. Wang, Z. Y.; You, T. P.; Shi, H. J.; Shi, H. X. *Molecules* **1996**, *1*(8), 89.
112. Hozién, Z. A.; Sarhan, A. A. O.; El-Sherief, H. A. H.; Mahmoud, A. M. *Z. Naturforsch.* **1997**, *52b*, 1401.
113. О синтезе симм-триазоло[3,4-b][1,3,5]тиадиазинов: (a) Shi, H. J.; Wang, Z. Y.; Shi, H. X. *Chimia* **1997**, *51*, 529; *Ref. Zhurn. Khim.* **1998**, 13Ж272. (b) Wang, Z. Y.; You, T. P.;

- Shi, H. J.; Shi, H. X. *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao (Chem. J. Chin. Univ.)* **1997**, *18*, 550 [in Chinese]; *Chem. Abstr.* **1997**, *127*, 95265t. (c) Shi, H. X.; Shi, H. J.; Wang, Z. Y. *Youji Huaxue (Chin. J. Org. Chem.)* **2000**, *20*, 344 [in Chinese]; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 120280c. (d) Wang, Z. Y.; Shi, H. X.; Shi, H. J. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2841. (e) Shi, H.; Wang, Z.; Shi, H. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2027. (f) Sarfraz, T. B.; Husain, S. A.; Murtaza, N.; Siddiqui, B. S. *Pak. J. Sci. Ind. Res.* **2000**, *43*, 334. (g) Shi, H. J.; Shi, H. X.; Wang, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 929.
114. Mahmoud, A. M.; El-Sherif, H. A. H.; Habib, O. M. A.; Sarhan, A. A. O. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 1757.
115. Hozien, Z. A. *J. Chem. Res. (S)* **2000**, (3), 99.
116. Frolov, K. A.; Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 2226. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2005**, 2158].
117. Sarhan, A. E.-W. A. O.; Abdel-Hafez, S. H.; El-Sherief, H.; Aboel-Fadl, T. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 987.
118. Yadav, L. D. S.; Vaish, A.; Sharma, S. *J. Agric. Food Chem.* **1994**, *42*, 811.
119. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 271.
120. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 657.
121. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 517. [Химия гетероцикл. соединений **2007**, 621.]
122. Dotsenko, V. V.; Suikov, S. Yu.; Pekhtereva, T. M.; Krivokolysko, S. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1009. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 1082.]
123. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Rusanov, E. B.; Gutov, A. V.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 906. [Химия гетероцикл. соединений **2007**, 1075.]
124. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 2692. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2005**, 2605.]
125. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Chernega, A. N.; Litvinov, V. P. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 35.
126. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 136. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2012**, 134.]
127. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P.; Rusanov, E. B. *Dokl. Chem.* **2007**, *413*, pt. 1, 68. [Докл. АН **2007**, *413*(3), 345.]
128. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Chernega, A. N.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2007**, *56*, 1053. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2007**, 1014.]
129. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 1455. [Химия гетероцикл. соединений **2007**, 1709.]
130. Frolov, K. A.; Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1117. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 1197.]
131. Dotsenko, V. V.; Frolov, K. A.; Pekhtereva, T. M.; Paraiianina, O. S.; Suikov, S. Yu.; Krivokolysko, S. G. *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 543.
132. Vidović, D.; Busby, S. A.; Griffin, P. R.; Schürer, S. C. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 94.
133. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 131. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2012**, 129.]
134. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 672. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 721.]
135. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 489.
136. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2007**, *56*, 2482. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2007**, 2397.]
137. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 1428. [Химия гетероцикл. соединений **2005**, 1695.]
138. Dyachenko, V. D.; Nikishin, A. A.; Dyachenko, A. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1135. [*Журн. орган. химии* **2012**, *48*, 1135.]
139. Dotsenko, V. V.; Frolov, K. A.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2009**, *58*, 1479. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2009**, 1436.]
140. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2007**, *56*, 1474. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2007**, 1420.]
141. Dotsenko, V. V.; Frolov, K. A.; Krivokolysko, S. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 642. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 689.]
142. Pospieszny, T.; Wyrzykiewicz, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5319.
143. Аминометилирование 6-метил-2-тиоурацила: (a) Monti, L.; Franchi, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1955**, *85*, 516. (b) Besyadetskaya, E. I.; Zubenko, V. G.; Lozyuk, L. V.; *Pharm. Chem. J.* **1980**, *14*, 451. [*Хим.-фарм. журн.* **1980**, *14*(7), 42.] (c) Pospieszny, T.; Małecka, I.; Paryzek, Z. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4166.
144. Недавние примеры аминометилирования 6-амино-2-тиоурацила: (a) Mohamed, M. S.; Awad, S. M.; Sayed, A. I. *Molecules* **2010**, *15*, 1882. (b) Garcia, D.; Jatzcak, M.; Muylaert, K.; De Coen, L. M.; Stevens, C. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1732.
145. Khudina, O. G.; Ivanova, A. E.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 901. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 976.]
146. Vlasova, L. I.; Baibulatova, N. Z.; Dokichev, V. A.; Tomilov, Yu. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 2129. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2012**, 2112.]
147. Vlasova, L. I.; Baibulatova, N. Z.; Latypova, D. R.; Yunusov, M. S.; Dokichev, V. A.; Tomilov, Yu. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 479. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2005**, 469.]
148. Eltsov, O. S.; Kamalova, E. A.; Mokrushin, V. S. *Mendeleev Commun.* **2006**, *16*, 32.
149. Eltsov, O. S.; Smirnova, M. V.; Morzherin, Yu. Yu.; Belskaiya, N. P.; Mokrushin, V. S. *ARKIVOC* **2008**, (xvii), 306.
150. Vovk, M. V.; Dorokhov, V. I.; Samarai, L. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 241. [Химия гетероцикл. соединений **2004**, 282.]
151. Furin, G. G.; Zhuzhgov, E. L. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 434. [*Журн. орган. химии* **2005**, *41*, 441.]