

На правах рукописи



Федотова Екатерина Сергеевна

**СИНТЕЗ ТИАЗА(ОКСА)ЦИКЛОАЛКАНОВ
ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЕЙ АМИНОВ И АМИНОКИСЛОТ
С α,ω -ДИТИОЛАМИ И ФОРМАЛЬДЕГИДОМ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2017

Работа выполнена в лаборатории гетероатомных соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института нефтехимии и катализа Российской академии наук (ИНК РАН)

- Научные руководители: **Хабибуллина Гузель Ражаповна**
кандидат химических наук, старший научный сотрудник
лаборатории гетероатомных соединений Института
нефтехимии и катализа Российской академии наук (ИНК
РАН)
- Официальные оппоненты: **Султанова Римма Марсельевна**
доктор химических наук, доцент, старший научный
сотрудник лаборатории биоорганической химии и катализа
Федерального государственного бюджетного учреждения
науки Уфимского института химии Российской академии
наук (УФИХ РАН)
- Латыпова Эльвира Разифовна**
кандидат химических наук, доцент кафедры органической
и биоорганической химии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Башкирский государственный университет»
(БашГУ)
- Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук

Защита диссертации состоится «30» ноября 2017 года в 11.00 на заседании
диссертационного совета Д 002.062.01 в Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Институте нефтехимии и катализа Российской академии наук по
адресу: 450075, г. Уфа, пр. Октября, 141. Тел./факс: (347) 2842750, e-mail: ink@anrb.ru,
веб-сайт: <http://ipc-ras.ru>.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального
государственного бюджетного учреждения науки Института нефтехимии и катализа
Российской академии наук и с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и
науки РФ: <http://vak.ed.gov.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года

Ученый секретарь
диссертационного совета ИНК РАН,
доктор химических наук, профессор



Шарипов Г.Л.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы¹. Разработка эффективных одnoreакторных экологически ориентированных методов синтеза гетероциклических соединений является одним из важных направлений органической химии. Среди большого разнообразия гетероциклических соединений особый интерес и практическую значимость представляют насыщенные *S,N,O*-содержащие гетероциклы, что обусловлено их широким применением в аналитической и супрамолекулярной химии в качестве реагентов и лигандов; селективных сорбентов и экстрагентов для разделения и выделения благородных, радиоактивных и редкоземельных элементов в процессе флотации и переработки отработанного ядерного топлива; медицинских препаратов, а также распознавателей биологических молекул в живых организмах.

Одним из простых препаративных методов синтеза насыщенных *S,N*-гетероциклов является мультикомпонентная циклоконденсация первичных аминов с формальдегидом и сероводородом по реакции Воля, приводящая к простейшим *N*-замещенным 1,3,5-дигидроимидазинам. К моменту начала наших исследований в литературе имелись ограниченные сведения о синтезе насыщенных *S,N*-содержащих гетероциклов и макроциклов с участием в мультикомпонентной гетероциклизации α,ω -дителиолов.

В этой связи разработка эффективного одnoreакторного метода синтеза перспективных для практического применения тиаза- и оксатиазациклоалканов реакцией гетероциклизации первичных аминов с формальдегидом и карбо(гетеро)цепными α,ω -дителиолами является важной и актуальной задачей.

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института нефтехимии и катализа РАН по теме «Катализ комплексами переходных и редкоземельных элементов в гетероциклизации непредельных и гетероатомных соединений» № Гос. Регистрации 01701460333 (2014 – 2016 гг), «Металлокомплексный катализ в синтезе гетеро- и металлогетероциклов» № Гос. регистрации АААА-А17-117012610060-7 (2017 – 2019 гг), а также при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 14-03-00240-а, 14-03-97023 *p_Поволжье_a*).

Цель работы. Разработка эффективного метода синтеза *N*-замещенных тиаза- и оксатиазациклоалканов реакцией гетероциклизации первичных аминов и аминокислот с формальдегидом, карбо(гетеро)цепными алифатическими и ароматическими α,ω -дителиолами, изучение сорбционных свойств и биологической активности полученных *S,N,O*-содержащих гетероциклов и макроциклов.

Для достижения цели были сформулированы и решены следующие **задачи**:

- разработка перспективного метода синтеза тиаза- и оксатиазациклоалканов гетероциклизацией алифатических, ароматических моно- и диаминов, а также аминокислот с формальдегидом и α,ω -дителиолами;
- изучение основных закономерностей гетероциклизации алифатических, *S,O*- и арилсодержащих α,ω -дителиолов с аминами, аминокислотами и формальдегидом;

¹ Автор выражает благодарность член-корреспонденту РАН Джемилеву У.М. за выбор направления исследования, обсуждение результатов и ценные советы

– изучение практически полезных свойств полученных тиаза(окса)циклоалканов (сорбционные, трибологические, биологическая активность).

Научная новизна работы. Разработан эффективный метод синтеза *N*-замещенных тиаза- и оксатиазацicloалканов гетероциклизацией алифатических аминов и гидразида метилового эфира малеопимаровой кислоты с формальдегидом и карбо(гетеро)цепными α,ω -дитиолами по типу [1+2+1]-циклоконденсации.

Впервые осуществлен синтез новых производных *N*-арилзамещенных 1,5,3-дитиазепанов (74 – 93%) и макрогетероциклов (56 – 91%) гетероциклизацией ароматических аминов с формальдегидом и α,ω -дитиолами. Показано, что проведение данной реакции в присутствии катализатора $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ способствует увеличению выхода макроциклов.

Впервые однореакторной гетероциклизацией аминокислот с формальдегидом и α,ω -дитиолами синтезированы *N*-карбоксиметилзамещенные дитиаза- и диоксатиазацicloалканы (41 – 95%), в том числе оптически активные. Установлено, что в этих опытах (1,5,3-дитиазепан-3-ил)алкановые кислоты образуются в водной среде при комнатной температуре, что открывает путь к «зеленому» методу синтеза дитиазацicloалканов.

Разработан однореакторный метод синтеза бис-1,5,3-дитиазепанов гетероциклизацией алифатических и ароматических диаминов с формальдегидом и 1,2-этандитиолом, которые перспективны в качестве эффективных сорбентов палладия(II) и серебра(I).

Изучены закономерности гетероциклизации первичных аминов с CH_2O и ароматическими дитиолами. В результате установлено, что циклизация 1,2-бензолдитиолов с CH_2O и аминами или аминокислотами осуществляется по типу [1+2+1]-циклоконденсации с образованием *N*-алкил-, арил- или (карбоксиметил)замещенных 1,5,3-бензодитиазепинов, а 1,3-, 1,4-бензолдитиолы и 4,4'-димеркаптодифенилоксид образуют в реакции с CH_2O и первичными аминами макрогетероциклы по типу [3+6+3]-циклоконденсации.

Практическая значимость. В результате проведенных исследований впервые разработаны препаративные методы синтеза перспективных для практического применения *N*-алкил-, *N*-арил-, *N*-ацилзамещенных тиаза(окса)циклоалканов и бис-1,5,3-дитиазепанов различной структуры. Установлено, что 3-пропил-1,5,3-дитиазепан проявляет свойства присадок к маслам, значительно повышая противоизносные и противозадирные свойства моторных масел при использовании в количестве 3 мас.%. Обнаружено, что среди синтезированных тиаза(окса)циклоалканов бис-1,5,3-дитиазепаны обладают высокой сорбционной активностью к ионам серебра(I) и палладия(II) из азотно- и солянокислых растворов в широком диапазоне исходных концентраций. Показано, что 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)уксусная кислота извлекает ионы тяжелых металлов и может быть использована для очистки подотвальных вод Башкирского Зауралья от Cu(II) , Pb(II) , Fe(II) , Mn(II) . В ряду синтезированных соединений обнаружены тиаза(окса)циклоалканы, обладающие фунгицидной активностью по отношению к фитопатогенному грибу *Rhizoctonia solani*, поражающего сельскохозяйственные культуры.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения диссертационной работы для синтеза тиаза(окса)циклоалканов были использованы современные методологии синтеза, основанные на мультикомпонентной гетероциклизации аминов с формальдегидом и α,ω -дителиолами.

Для установления структуры полученных соединений использованы современные физико-химические методы анализа: элементный анализ, ИК-, УФ-, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F -спектроскопия, масс-спектрометрия (ГХ-МС, Maldi TOF/TOF, ионизация электрораспылением и химической ионизацией при атмосферном давлении), рентгено-структурный анализ, оптическая спектроскопия.

Положения, выносимые на защиту:

– Эффективные методы синтеза дитиаза- и диоксадитиазациклоалканов, основанные на гетероциклизации аминов и аминокислот с формальдегидом и α,ω -дителиолами;

– Новые подходы к синтезу циклофанов гетероциклизацией аминов и аминокислот с формальдегидом и 1,2-, 1,3-, 1,4-бензолдителиолами или 4,4'-димеркаптодифенилоксидом;

– Результаты испытаний синтезированных соединений на сорбционную, антибактериальную, фунгицидную активности.

Личный вклад автора заключается в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации; проведении синтетических экспериментов, разработке методик, выделении и подготовке полученных соединений к физико-химическим методам анализа и к испытаниям; обработке и обсуждении полученных данных; представлении результатов работы на конференциях; подготовке материалов к публикации в научных журналах и патентах РФ.

Исследование сорбционной активности бис-1,5,3-дителиазепанов по отношению к ионам палладия(II) из солянокислых растворов выполнено автором совместно с к.х.н., с.н.с. УФИХ РАН Анпиловой Г.Р.

Апробация работы. Основные результаты исследований представлены на ежегодной международной научно-практической Интернет-конференции «Научные исследования и их практическое применение. Современное состояние и пути развития» (Одесса, 2013), X Всероссийской конференции «Химия и медицина» с молодежной научной школой (Абзаково, РБ, 2015), Международном конгрессе «KOST-2015» по химии гетероциклических соединений (Москва, 2015), I Всероссийской молодежной школы-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016), II Международной научной конференции «Химические проблемы современности» (Донецк, 2016), VII молодежной конференции ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского (Москва, 2017), Всероссийской «Байкальской школы-конференции по химии» (Иркутск, 2017), III Всероссийской молодежной конференции-школы с международным участием «Достижения химии в агропромышленном комплексе» (Уфа, 2017), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 19 работ, в том числе 6 статей в центральных российских и зарубежных журналах, включенных

в перечень ВАК РФ, 11 тезисов в сборниках докладов российских и международных конференций, получено 2 патента РФ на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора на тему «Синтез тиазациклоалканов мультикомпонентной конденсацией аминов с формальдегидом и *SH*-кислотами», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы из 206 наименований. Материал диссертации изложен на 183 страницах машинописного текста, включает 86 схем, 18 рисунков, 10 таблиц.

Автор выражает искреннюю благодарность д.х.н., профессору, заведующему лабораторией гетероатомных соединений ИНК РАН Ибрагимову А.Г. за постоянное внимание, поддержку при выполнении работы и обсуждении научных результатов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В диссертационной работе обсуждаются методы направленного синтеза новых типов *N*-замещенных тиаза-, оксатиазациклоалканов и гетероциклофанов реакцией гетероциклизации первичных аминов (алифатических, ароматических и аминокислот) и диаминов (алифатических, ароматических) с формальдегидом и карбо(гетеро)цепными алифатическими и ароматическими α,ω -дитиолами. Рассмотрены региоселективность реакций в зависимости от структуры исходных аминов и α,ω -дитиолов, а также влияние природы растворителя, температуры реакции и катализатора на выход и состав продуктов гетероциклизации аминов с формальдегидом и α,ω -дитиолами.

1. Реакция гетероциклизации первичных аминов с CH_2O и алифатическими α,ω -дитиолами

Изучена реакция одnoreакторной гетероциклизации алкил- [*n*-пропил-, *n*-бутил-, *трет*-бутил-, *цикло*-гексилламин, гидразид метилового эфира малеопимаровой кислоты], ариламинов [анилин, нитроанилины, 2-(*z*)-(1-метил-2-бутенил)анилин, 2-(1-циклопентенил)анилин] и аминокислот с формальдегидом и карбо- [1,2-этан-, 1,3-пропан-, 1,4-бутан-, 1,5-пентан-, 1,6-гександитиолы] или гетероцепными [3-тиа-1,5-пентандитиол, 3,6-диокса-1,8-октандитиол] α,ω -дитиолами. Выбор исходных соединений обусловлен необходимостью направленного конструирования *S*- и *N*-содержащих гетероциклов и макроциклов заданной структуры.

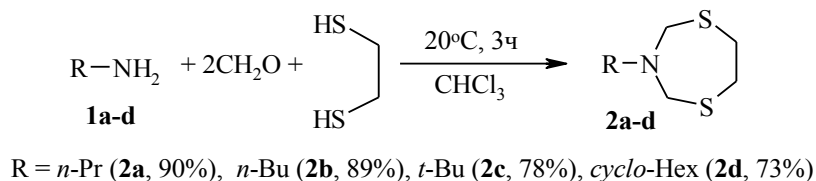
1.1. Гетероциклизация алифатических аминов с CH_2O и α,ω -дитиолами

С целью разработки эффективного метода синтеза новых *N*-алкилзамещенных тиаза- и оксатиазациклоалканов на первом этапе запланированной работы была изучена реакция гетероциклизации алифатических аминов с формальдегидом и карбо(гетеро)цепными α,ω -дитиолами.

В ходе исследования установлено, что реакция многокомпонентной гетероциклизации проходит путем первоначального взаимодействия α,ω -дитиола с CH_2O с последующим добавлением в реакционную смесь соответствующего амина, взятых в мольном соотношении 1 : 2 : 1, в среде хлороформа при комнатной температуре.

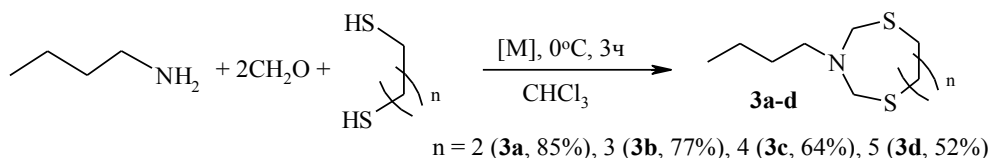
В оптимальных условиях алифатические амины **1a-d** (*n*-пропил- **1a**, *n*-бутил- **1b**, *трет*-бутил- **1c**, *цикло*-гексиламин **1d**) вступают в реакцию [1+2+1]-циклоконденсации с формальдегидом и 1,2-этандитиолом с образованием *N*-алкилзамещенных 1,5,3-дитиазепанов **2a-d** с выходами 73 – 90% (схема 1).

Схема 1



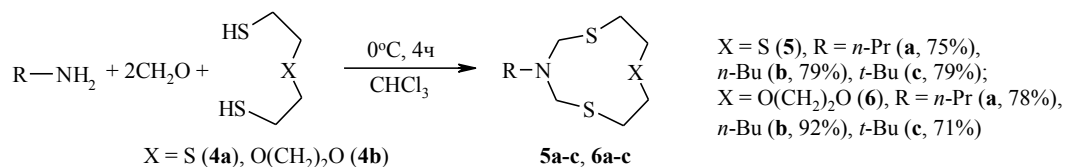
На примере *n*-бутиламина обнаружено, что хемоселективность и структурная избирательность этих реакций в значительной степени зависят от длины углеводородной цепочки, соединяющей две тиольные группы в исходных α,ω -дителиолах, и приводит в зависимости от их структуры к 8–11-членным гетероциклам. С увеличением длины метиленовой цепочки в исходных карбоцепных α,ω -дителиолах выход целевых дитиазациклоалканов снижается от 70 до 25%. На примере реакции *n*-бутиламина с формальдегидом и 1,3-пропандитиолом установлено, что при использовании $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора (0°C, 3 ч, хлороформ) образуется 3-бутил-1,5,3-дитиазокан **3a** с выходом 85%. С участием других катализаторов на основе переходных и редкоземельных металлов [$\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{acac})_2$, $\text{Ni}(\text{acac})_2$, $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$] выход продукта **3a** в этой реакции составляет 63 – 80% (0°C, 3 ч, хлороформ). При комнатной температуре (20°C) реакция проходит неселективно. Разработанные условия позволили осуществить синтез 3-бутилзамещенных 1,5,3-дитиазациклоалканов с выходами 52 – 85% (схема 2).

Схема 2



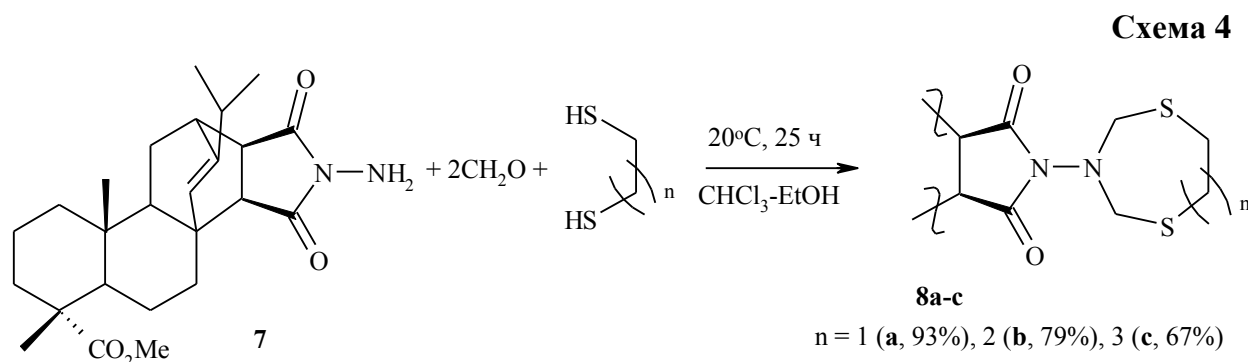
Гетероциклизация первичных алиламинов с CH_2O и гетероцепными α,ω -дителиолами (3-тиа-1,5-пентандитиол **4a**, 3,6-диокса-1,8-октандитиол **4b**) в мольном соотношении 1 : 2 : 1 в хлороформе (0°C, 4 ч) проходит с образованием *N*-алкилзамещенных тритиазациклодеканов **5a-c** и диоксадитиазациклотридеканов **6a-c** (схема 3).

Схема 3



Следующий этап работы был направлен на расширение области применения разработанного метода на другие классы соединений – природные объекты, которые применяются в качестве удобных и доступных реагентов в синтезе биологически активных соединений. Наше внимание привлекли производные диенового аддукта левопимаровой кислоты (основной компонент сосновой живицы) и малеинового

ангидрида. В результате проведенных экспериментов установлено, что гидразид малеопимаровой кислоты, а также аминпропоксипроизводное бетулиновой кислоты не вступают в реакцию гетероциклизации с CH_2O и α,ω -дителиолами в разработанных нами условиях. Реакция гидразида метилового эфира малеопимаровой кислоты (МЭМПК) **7** с CH_2O и карбоцепными α,ω -дителиолами проходит при комнатной температуре ($\sim 20^\circ\text{C}$) в среде CHCl_3 -EtOH за 25 ч с образованием дитиазациклоалкановых производных гидразида МЭМПК **8a-c** с выходами 67 – 93% (схема 4).

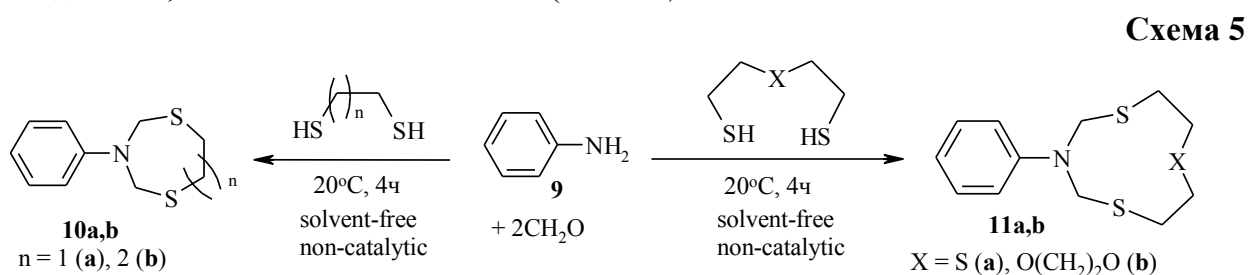


Таким образом, реакция гетероциклизации первичных алифатических аминов с CH_2O и карбо(гетеро)цепными α,ω -дителиолами позволяет с высокой селективностью получать *N*-алкилзамещенные 1,5,3-дитиазациклоалканы, 1,5,3,8-тритиазациклодеканы и 1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридеканы по типу [1+2+1]-циклоконденсации.

1.2. Гетероциклизация ароматических аминов с формальдегидом и α,ω -дителиолами

Для расширения границ приложения трехкомпонентной гетероциклизации и синтеза новых классов тиаза(окса)циклоалканов изучена реакция ариламинов с формальдегидом и α,ω -дителиолами.

В ходе проведения экспериментов обнаружены перспективные с экологической точки зрения условия гетероциклизации анилина **9** с формальдегидом и 1,2-этандитиолом – отсутствие растворителей и катализаторов, мольное соотношение исходных реагентов 1 : 2 : 1, температура $\sim 20^\circ\text{C}$, продолжительность 4 ч приводит к образованию 3-фенил-1,5,3-дитиазепана **10a** с выходом $\sim 77\%$ (схема 5). В аналогичных условиях из анилина, CH_2O и α,ω -дителиолов (1,3-пропандитиол, 3-тиа-1,5-пентандитиол **4a**, 3,6-диокса-1,8-октандитиол **4b**) получены *N*-арилзамещенные 1,5,3-дитиазокан **10b**, 1,5,3,8-тритиазациклодекан **11a** и 1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридекан **11b** с выходами 73, 65 и 70% соответственно (схема 5).



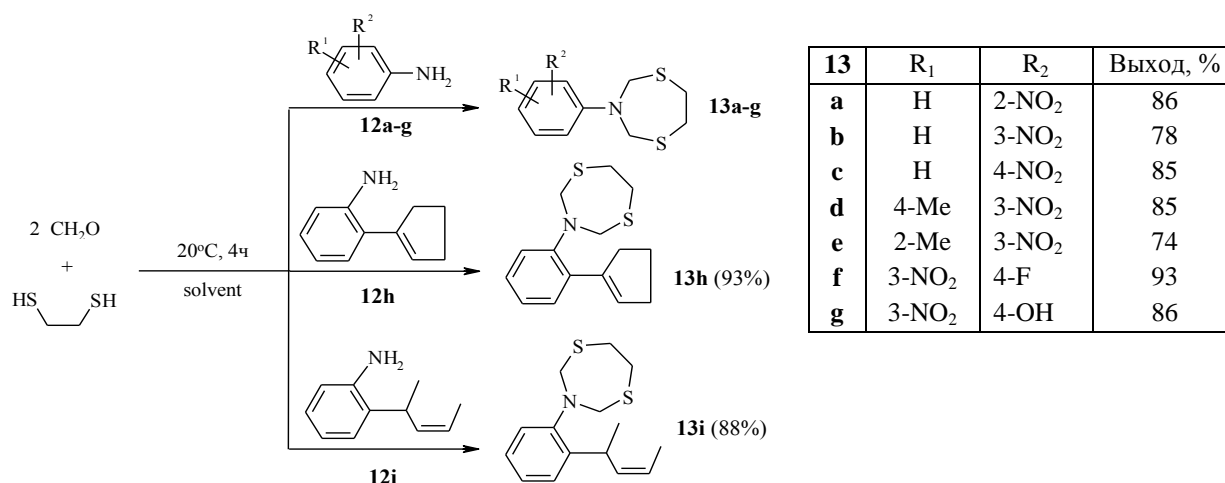
Разработанный нами *one-pot* метод позволяет получать дитиазациклоалканы **10a,b**

и макроциклы **11a,b** с достаточно высокими выходами в отсутствие растворителей и катализаторов, что является перспективным с точки зрения «зеленой» химии. К числу достоинств предложенного метода следует отнести образование только воды в качестве побочного продукта.

С целью синтеза новых типов тиазациклоалканов, содержащих различные функциональные и алкеновые группы в ароматическом кольце, нами были изучены мультикомпонентные реакции нитро-, гидрокси-, фтор- и алкенилзамещенных ариламинов. Согласно литературным данным, нитропроизводные бензокраунэфиров проявляют высокую селективность при экстракции палладия(II) из солянокислых растворов[#], а производные олефинов являются перспективными прекурсорами в органическом синтезе.

Экспериментально установили, что ариламины **12a-i** легко подвергаются межмолекулярной [1+2+1]-циклоконденсации с участием CH_2O и 1,2-этандитиола с образованием 1,5,3-дителиазепанов **13a-i** с выходами 74 – 93% в среде растворителя (**12a-e** в этилацетате, **12f,h,i** в хлороформе, **12g** в ацетоне) (схема 6). Выбор растворителя реакции обусловлен растворимостью исходных ариламинов.

Схема 6



Для дителиазепанов **10a,b** и **13d,g** нами получены монокристаллы и их структура была подтверждена методом РСА (рисунок 1).

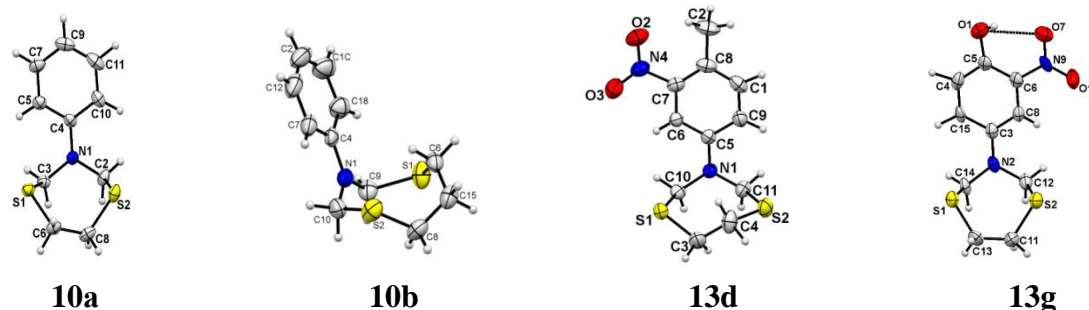


Рисунок 1 – Структура соединений **10a,b** и **13d,g** в кристалле

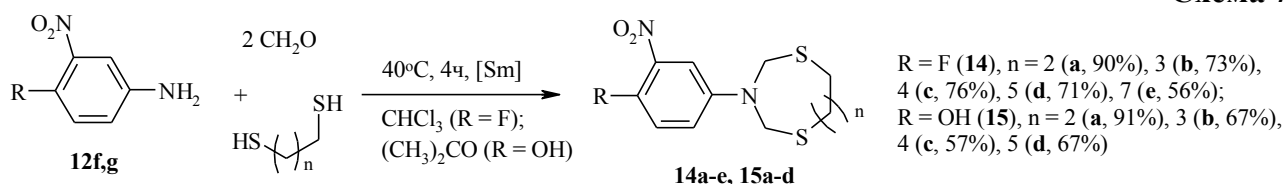
Согласно РСА 1,5,3-дителиазепановый цикл в соединении **10a** в кристаллическом состоянии принимает конформацию *твист-ванна*, а в **13d** гетероцикл имеет *твист-конформацию*. В **13g** гетероциклический остов принимает конформацию *ванны*

[#] S.N. Dmitrieva. Inorg. Chem. – 2011. – 50. – P. 7500–7510.

с отклонением атомов серы S1 и S2 от плоскости цикла на $-0.864(4)$ и $-0.788(3)$ Å, 1,5,3-дитиазокановый цикл в соединении **10b** находится в конформации *твист-кресло*. Следует отметить, что *N*-арильный заместитель в дитиазациклоалканах **10a,b** и **13d,g** занимает аксиальное положение относительно плоскости гетероциклического фрагмента.

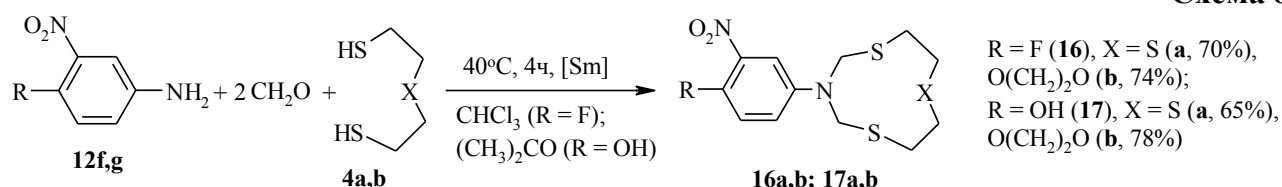
С целью синтеза дитиазациклоалканов различной структуры в реакцию с нитроанилинами и CH_2O были вовлечены алифатические карбоцепные α,ω -дитиолы (схема 7). С увеличением длины метиленовой цепочки в исходных α,ω -дитиолах, также как в реакциях с алифатическими аминами, в разработанных условиях выход *N*-арилзамещенных дитиазациклоалканов **14a-e** снижается от 73 до 24%. С более высокими выходами проходят указанные реакции с участием $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора. На примере модельной реакции 4-фтор-3-нитроанилина **12f** с формальдегидом и 1,3-пропандитиолом установлено, что данная реакция проходит с достаточно высокими выходами при температуре 40°C . В этих условиях (40°C , 4 ч, [Sm]) получены дитиазациклоалканы **14a-e** и **15a-d** с выходами 56 – 90% и 57 – 91% соответственно (схема 7).

Схема 7



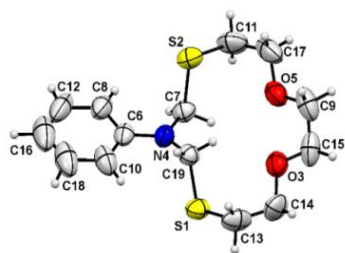
Реакция гетероциклизации ариламинов с CH_2O и гетероцепными α,ω -дитиолами (3-тиа-1,5-пентандитиол **4a**, 3,6-диокса-1,8-октандитиол **4b**) в разработанных условиях (40°C , 4ч, [SmCl₃]) позволяет осуществить синтез новых типов макрогетероциклов **16a,b** и **17a,b** с высокими выходами (схема 8).

Схема 8

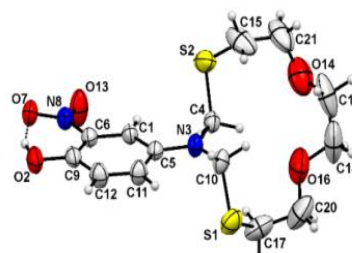


В спектрах ЯМР ^1H соединений **11b**, **16b** и **17b** атомы водорода метиленовых групп, расположенных между атомами N и S (NCH_2S) в макрогетероцикле, проявляются в виде синглетов в сильном поле в области 5.07-5.13 м.д. Характерным для соединений **11b**, **16b** и **17b** является проявление протонов метиленовых групп $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ в области 2.68-2.79 и 3.89-3.91 м.д. соответственно в виде триплетов с константами J_{HH} 3.8-4.6 Гц и $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ в области 3.70-3.72 м.д. в виде синглета.

Для установления трехмерной структуры соединений **11b** и **17b** было проведено рентгеноструктурное исследование монокристаллов указанных соединений (рисунок 2). Показано, что 1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридекановый фрагмент в соединении **11b** имеет конформацию *кресло-твист-кресло*, тогда как в соединении **17b** – *ванна-твист-кресло*. В молекулах соединений **11b** и **17b** *N*-арильные заместители занимают экваториальное положение относительно плоскости гетероциклических фрагментов.



11b



17b

Рисунок 2 – Молекулярные структуры соединений **11b** и **17b**

Таким образом, разработан эффективный способ синтеза дитиаза(диокса)циклоалканов гетероциклизацией замещенных анилинов с помощью CH_2O и α,ω -дитиолов, что открывает простой и эффективный путь синтеза важных гетероциклов различной структуры.

1.3. Гетероциклизация аминокислот с CH_2O и α,ω -дитиолами

Многокомпонентные реакции (МКР) являются эффективным инструментом для разработки оригинальных методов синтеза биологически активных гетероциклов. К их числу можно отнести реакцию гетероциклизации аминов в водной среде. Способность аминокислот растворяться в воде открывает путь к реакциям, основанным на принципах «зеленой химии».

С целью синтеза (1,5,3-дитиазепан-3-ил)карбоновых кислот, представляющих практический интерес, мы осуществили гетероциклизацию коммерчески доступного глицина **18a** с CH_2O и 1,2-этандитиолом (соотношение 1 : 2 : 1). При изучении влияния природы растворителя и температуры реакции на эффективность синтеза целевого продукта **19a** установлено, что региоселективность МКР сохраняется в полярных растворителях при температуре от 20 до 80°C (таблица 1). В водной среде реакция проходит за 3 ч при 20°C с образованием 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)уксусной кислоты **19a** с выходом 98% (схема 9).

Схема 9

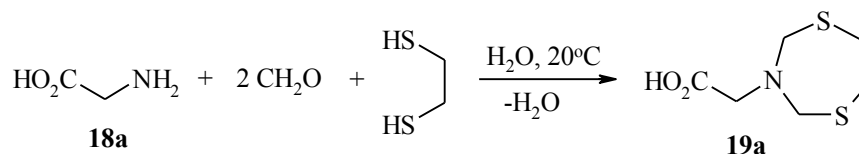


Таблица 1 – Влияние условий реакции гетероциклизации глицина с CH_2O и 1,2-этандитиолом в синтезе 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)уксусной кислоты **19a**

№ п/п	Продолжительность, ч	T, °C	Растворитель	Выход, %
1	3	20	CH_3CN	95
2	3	20	CH_3OH	95
3	3	20	EtOH	97
4	3	0	H_2O	90
5	1	20	H_2O	95
6	3	20	H_2O	98
7	3	40	H_2O	96
8	3	60	H_2O	95
9	3	80	H_2O	94

Полученный дитиазепан **19a** легко растворяется как в органических растворителях, таких как хлороформ и ДМСО, так и в воде. При медленном испарении воды или ДМСО образуются соответственно кристаллогидрат или кристаллосольват с ДМСО, структуры которых доказаны с помощью РСА (рисунок 3).

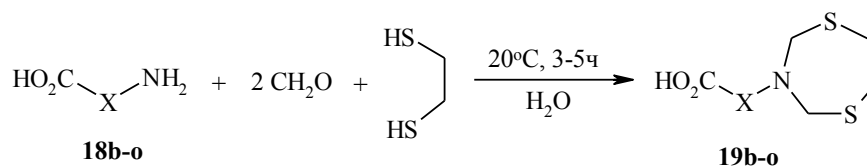


Рисунок 3 – Структура 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)уксусной кислоты **19a**

МКР эффективно проходит только с использованием формальдегида (37%-й раствор), тогда как ацетальдегид и изовалериановый альдегид дают смесь стереоизомеров 2,4-диметил-1,5,3-дитиазепанов и дитиоацеталей, а использование 2-метилпропанового и 4-фторбензальдегидов проходит с низкой конверсией (10%).

Разработанный нами метод позволяет осуществить гетероциклизацию аминокислот **18b-n** при комнатной температуре в водной среде в соответствующие (1,5,3-дитиазепан-3-ил)карбоновые кислоты **19b-n** с выходами 62 – 93% (схема 10).

Схема 10



X = (CH₂)₂ (**b**), (CH₂)₃ (**c**), (CH₂)₅ (**d**), CHCH₃ (**e**), CHC₂H₅ (**f**), CH(CH₂)₃CH₃ (**g**), CHCH(CH₃)₂ (**h**), CHCH₂OH (**i**), CHCH₂CO₂H (**j**), CHCH₂Ph (**k**), CHCH₂C₆H₄-4-OH (**l**), CH₂CHPh (**m**), CH(CH₂)₄NH₂ (**n**), CHCH₂CH(CH₃)₂ (**o**)

При использовании оптически активных аминокислот S-(+)-**e,i,j,o** и R-(–)-**i,o** реакции проходят с высокой стереоселективностью и сохранением конфигурации исходных аминокислот. Для определения абсолютной конфигурации полученных энантиомеров проведен спектральный анализ соединения S-(+)-**19o** с использованием хирального лантанидного сдвигающего реагента трис[3-(гептафторбутирил)-1-камфорато]европий(III) (Eu(hfbc)₃)*. В спектре ЯМР ¹³C сигнал асимметричного атома углерода проявляется как уширенный синглет при δ_C 61.21 м.д. (Δ^{1/2}W=200 Гц). В спектре ЯМР ¹H не обнаруживаются дополнительные сигналы, а протоны резонируют в виде уширенных синглетов, что указывает на присутствие только S-(+)-энантиомера (>99%).

Соединения **19a-c,e,m**, S-(+)-**19i,o** были получены в виде кристаллов путем медленного упаривания растворителя (вода) на воздухе и охарактеризованы с помощью РСА (рисунок 4).

Доступные реагенты, оптимальные условия реакции («water media», «non-catalytic», room temperature), легкое выделение конечных продуктов делают

* Автор выражает благодарность д.х.н., профессору, заведующему лабораторией структурной химии ИНК РАН Халилову Л.М.

предложенный нами подход перспективным для получения (1,5,3-дителиазепан-3-ил)карбоновых кислот.

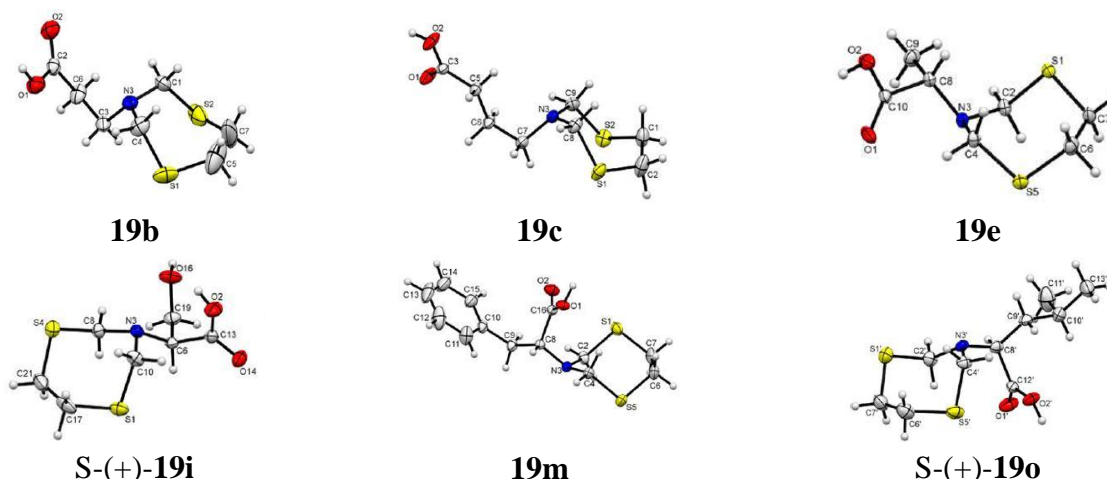
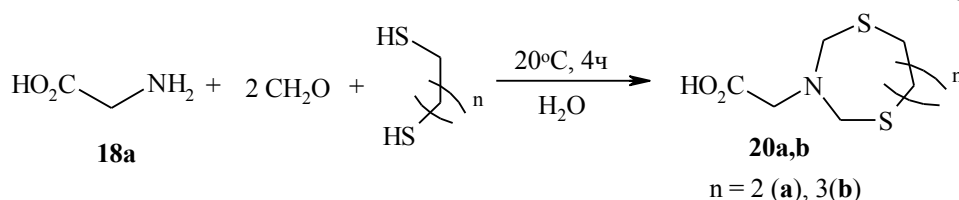


Рисунок 4 – Структуры (1,5,3-дителиазепан-3-ил)карбоновых кислот **19a-c,e,m,S-(+)-19i,o** согласно PCA

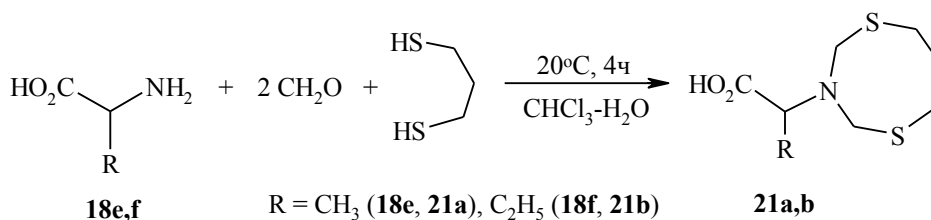
Для выяснения влияния длины углеводородной цепочки, соединяющей две тиольные группы в дитиолах, мы изучили реакцию гетероциклизации аминокислот с формальдегидом и α,ω -дитиолами. В результате проведенного исследования установлено, что глицин вступает в реакцию [1+2+1]-циклоконденсации с формальдегидом и 1,3-пропан- или 1,4-бутандитиолами в водной среде при комнатной температуре и мольном соотношении 1 : 2 : 1 с образованием 2-(1,5,3-дителиазепан-3-ил)-**20a** или 2-(1,5,3-дителиазепан-3-ил)уксусной **20b** кислот с выходом 60% и 45% соответственно (схема 11). В случае 1,5-пентандитиола образуются трудноразделимые гетероатомные соединения.

Схема 11



Реакция гетероциклизации замещенных аминокислот (α -аланин **18e**, α -аминомасляная кислота **18f**) с формальдегидом и 1,3-пропандитиолом проходит в двухфазной системе $\text{CHCl}_3\text{-H}_2\text{O}$ на границе раздела фаз с образованием 1,5,3-дителиазепанов **21a,b** с выходами 72 и 76% (схема 12). С длинноцепными α,ω -дитиолами образуется смесь трудноразделимых соединений.

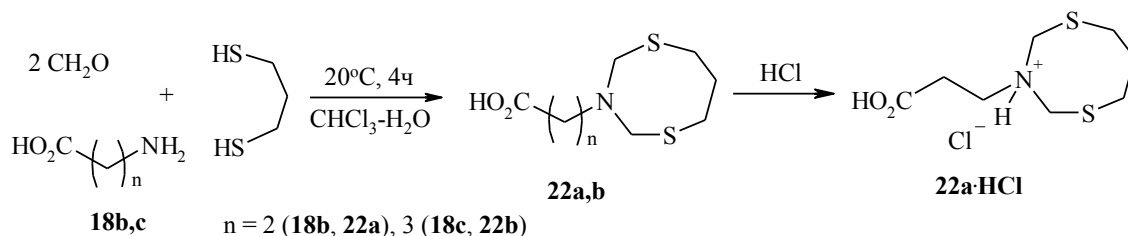
Схема 12



Увеличение длины углеводородной цепи между амино- и карбоксильной группами в исходных аминокислотах **18b,c** приводит к уменьшению выхода продуктов

гетероциклизации **22a,b** (схема 13). Так, при взаимодействии β-аланина **18b** или γ-аминомасляной кислоты **18c** с формальдегидом и 1,3-пропандитиолом в разработанных условиях (мольное соотношение 1 : 2 : 1, 20°C, CHCl₃-H₂O) образуются соответствующие *N*-карбоксилалкилзамещенные 1,5,3-дитиазоканы **22a,b** с выходами 44 и 41% соответственно. ε-Аминокапроновую кислоту не удалось вовлечь в реакцию с формальдегидом и 1,3-пропандитиолом в вышеуказанных условиях.

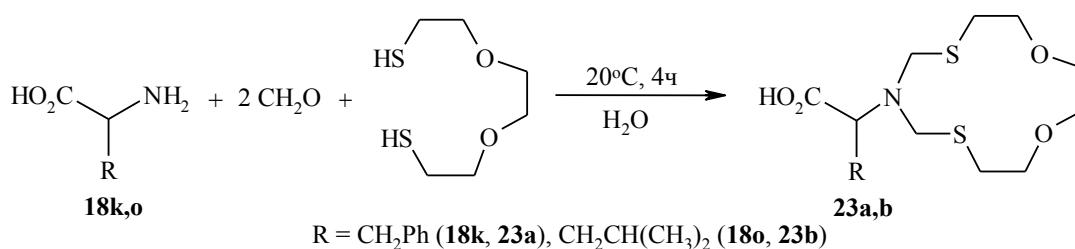
Схема 13



Синтезированная нами 3-(1,5,3-дитиазокан-3-ил)пропановая кислота **22a** нерастворима в органических растворителях (хлороформ, ДМСО), а также в воде, что затрудняет идентификацию полученного соединения. В этой связи гетероцикл **22a** был переведен в растворимый в воде гидрохлорид, а затем получены спектральные данные ЯМР ¹H и ¹³C соответствующей соли **22a·HCl**.

Гетероциклизация аминокислот с CH₂O и 3,6-диокса-1,8-октандитиолом, взятых в мольном соотношении 1 : 2 : 1 в водной среде при комнатной температуре (~ 20°C) проходит неоднозначно. Реакция CH₂O, 3,6-диокса-1,8-октандитиола и аминокислот с более объемными заместителями (β-фенил-α-аланин **18k** и *L*-лейцин **18o**) приводит к образованию 2-(1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридеканил)-3-фенилпропановой **23a** и 2-(1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридекан-6-ил)-4-метилпентановой **23b** кислот с выходами 45 и 69% соответственно (схема 14). Реакция 3,6-диокса-1,8-октандитиола с CH₂O и глицином **18a** (или α-аланином **18e**, α-аминомасляной кислотой **18f**, β-аланином **18b**, γ-аминомасляной кислотой **18c**) проходит с преимущественным образованием 1,6,9-триокса-3,12-дитиациклотридекана – продукта конденсации формальдегида с 3,6-диокса-1,8-октандитиолом.

Схема 14



Таким образом, разработанный нами подход, благодаря высокой эффективности и экспериментальной простоте, позволил синтезировать ряд ранее труднодоступных *N*-замещенных тиаза(окса)циклоалканов.

2. Реакция гетероциклизации первичных диаминов с CH₂O и 1,2-этандитиолом

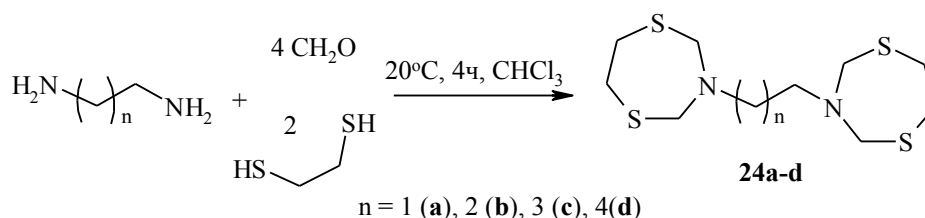
Насыщенные серо- и азотсодержащие гетероциклические соединения, являясь полидентатными лигандами, представляют интерес в качестве комплексообразующих

сорбентов и экстрагентов благородных металлов. Мы предположили, что высокое содержание электронодонорных атомов S и N в бис-гетероциклах позволит ожидать от последних высокие величины сорбционной емкости, поэтому с целью разработки одnoreакторного метода синтеза насыщенных бис-гетероциклов, мы изучили реакцию алифатических и ароматических диаминов с формальдегидом и 1,2-этандитиолом.

2.1. Гетероциклизация алифатических α,ω -диаминов с CH_2O и 1,2-этандитиолом

Учитывая практический интерес к насыщенным бис-гетеро(S,N)циклам, изучена гетероциклизация алифатических диаминов (1,2-этан-, 1,3-пропан-, 1,4-бутан- и 1,5-пентандиаминов) с формальдегидом и 1,2-этандитиолом. В ходе исследований обнаружено, что реакция эффективно проходит в среде хлороформа при комнатной температуре ($\sim 20^\circ\text{C}$) и соотношении исходных реагентов 1 : 4 : 2 с образованием бис-1,5,3-дитиазепанов **24a-d** с выходами 70 – 85% (схема 15).

Схема 15

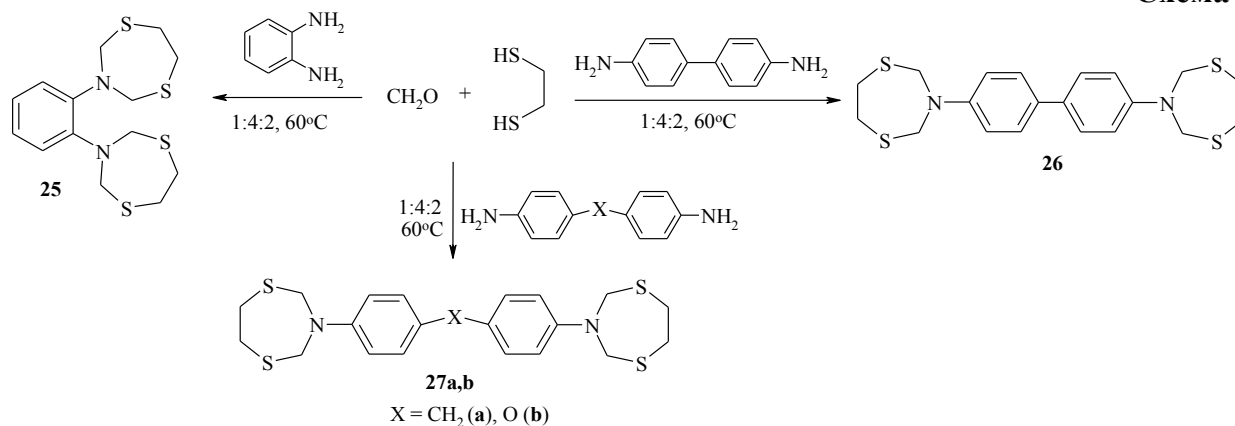


2.2. Гетероциклизация ароматических диаминов с CH_2O и 1,2-этандитиолом

Для разработки эффективного метода синтеза новых арилсодержащих бис-1,5,3-дитиазепанов, потенциально обладающих высокой сорбционной активностью по отношению к ионам благородных металлов, изучено взаимодействие *o*-, *m*-, *p*-фенилендиаминов, 4,4'-диаминодифенила, 4,4'-диаминодифенилоксида и 4,4'-диаминодифенилметана с формальдегидом и 1,2-этандитиолом.

Для лучшей растворимости исходных соединений опыты с ароматическими диаминами проведены при 60°C в смеси растворителей CHCl_3 -EtOH. Установлено, что *o*-фенилендиамин с CH_2O и 1,2-этандитиолом в соотношении 1 : 4 : 2 вступает в гетероциклизацию с участием двух аминогрупп с образованием 3,3'-(1,2-фенилен)-бис-1,5,3-дитиазепана **25** с выходом 35% (схема 16).

Схема 16



В аналогичных условиях 4,4'-диаминодифенилы образуют бис(1,5,3-дитиазепан-3-ил)фенилы **26**, **27a** и **27b** с выходами 40, 46 и 51% соответственно (схема 16). В качестве побочных гетероатомных соединений в этих реакциях образуются трудноразделимые олигомерные соединения межмолекулярной конденсации 4,4'-диаминодифенилов с CH_2O и 1,2-этандитиолом. Соединения **22** – **24a,b** выделены методом дробной кристаллизации и дополнительно очищены методом колоночной хроматографии, за исключением соединения **26**.

Выход бис-1,5,3-дитиазепанов **25** – **27a,b** увеличивается до 60% при проведении реакции ароматических диаминов с CH_2O и 1,2-этандитиолом с участием катализатора $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Структура соединений **24b** и **25** подтверждена методом РСА (рисунок 5).

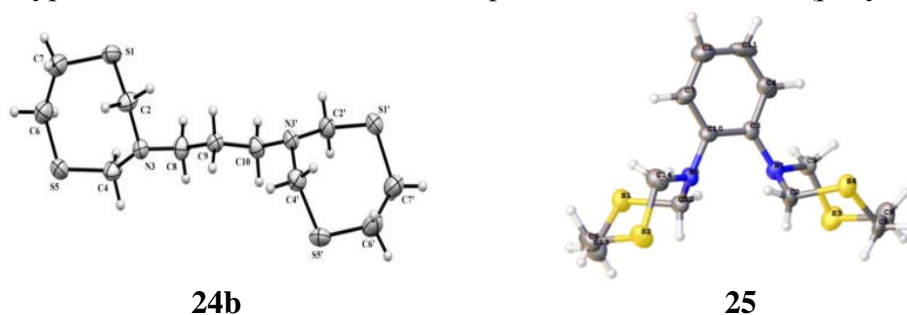


Рисунок 5 – Общий вид молекул **24b** и **25** в кристалле

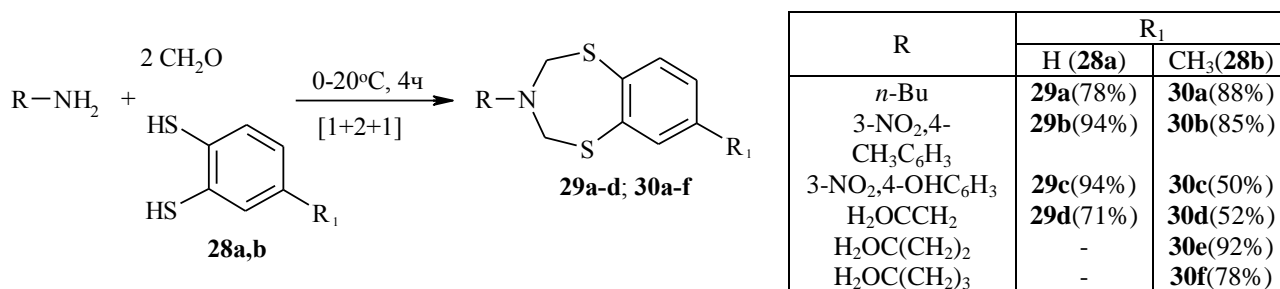
В отличие от *o*-изомера, *m*-фенилендиамин в реакции с CH_2O и 1,2-этандитиолом, вследствие межмолекулярной конденсации, образует смесь труднорастворимых олигомерных продуктов, выделение и идентификация которых пока затруднена, а *p*-изомер не вступает в реакцию с вышеуказанными реагентами ввиду способности катализировать конденсацию CH_2O с *SH*-кислотами.

В разработанных условиях, в том числе в присутствии $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, длинноцепные алифатические α,ω -дителилы (1,3-пропан-, 1,4-бутан- и 1,5-пентандителилы) в этой реакции в результате межмолекулярной конденсации образуют смесь олигомерных соединений.

3. Реакция гетероциклизации первичных аминов с CH_2O и ароматическими дителилами

С целью конструирования новых типов гетероциклов, а также для расширения границ приложения трехкомпонентной гетероциклизации аминов с CH_2O и α,ω -дителилами, мы исследовали взаимодействие ароматических дителилов с формальдегидом и первичными аминами.

В результате установлено, что реакция гетероциклизации первичных аминов с формальдегидом и 1,2-бензолдителилами **28a,b** при мольном соотношении исходных реагентов 1 : 2 : 1 и температуре 0 – 20°C (алкил- и ариламины в среде CHCl_3 , аминокислоты в среде CHCl_3 : H_2O) проходит за 4 часа с образованием 1,5,3-бензодитиазепинов **29a-d** и **30-f** с выходами 69 – 94% и 50 – 92% соответственно (схема 17).



Структура 1,5,3-бензодитиазепинов **29b** и **30c** установлена методом РСА (рисунок 6). *N*-Арильный заместитель при атоме азота находится в аксиальном положении относительно семичленного гетероцикла.

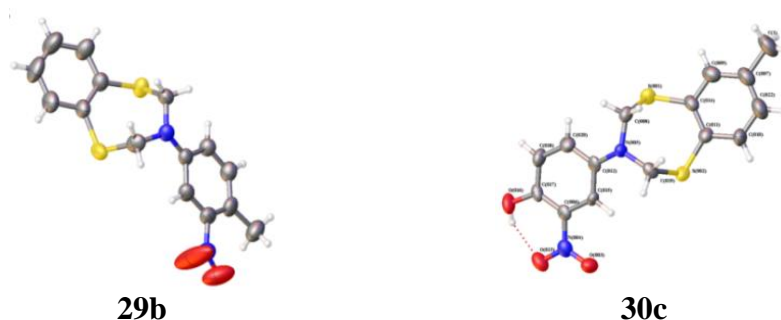
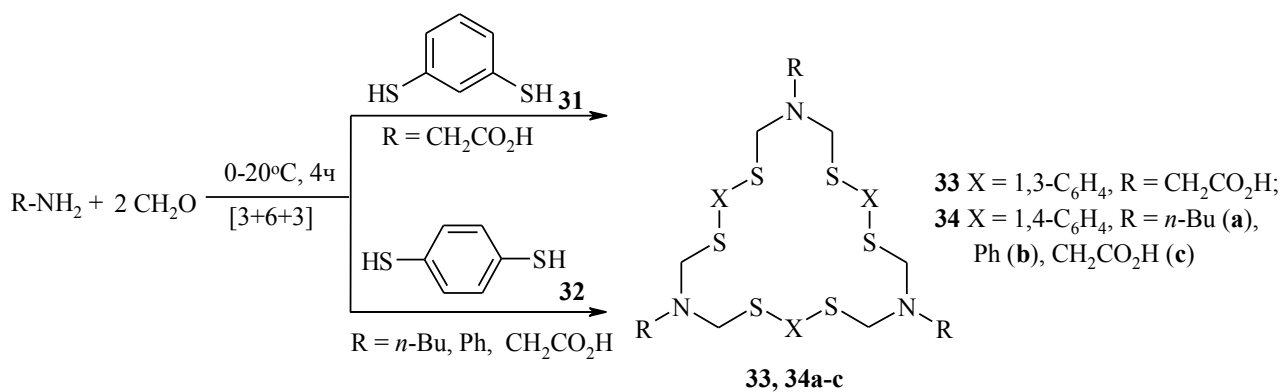


Рисунок 6 – Структура соединений **29b** и **30c** в кристалле

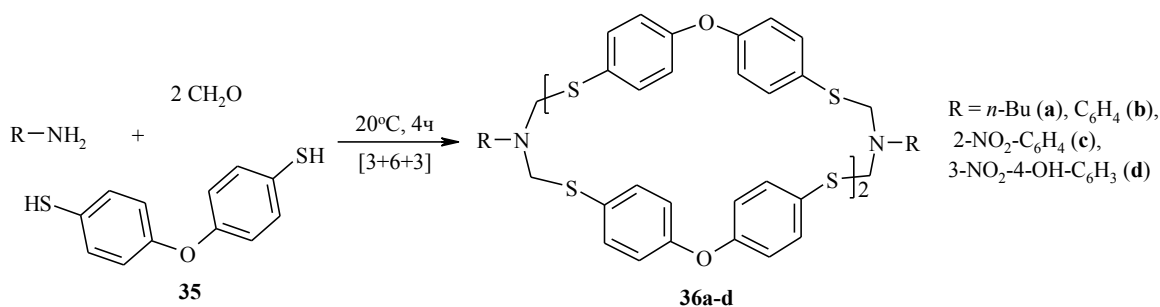
В спектре ЯМР ¹³C магнитно-неэквивалентные метиленовые атомы водорода NCH₂S в соединениях **30b** и **30c** резонируют в виде двух синглетов, тогда как в подобных системах 1,5,3-бензодитиазепинов **29a-d** и **30a,d-f** наблюдается синглет. В спектрах ЯМР ¹H 1,5,3-бензодитиазепинов **29a-d** и **30a-c,e,f** сигналы атомов водорода при NCH₂S проявляются широким синглетом в области 4.34-4.91 м.д., а в бензодитиазепине **30d** в виде двух синглетов, свидетельствующие о замедленной инверсии конденсированного гетероцикла в шкале времени ЯМР при комнатной температуре. В случае насыщенных 1,5,3-дитиазепанов происходит свободная инверсия цикла, о чем свидетельствуют узкие синглетные сигналы метиленовых протонов NCH₂S в спектре ЯМР ¹H.

Исходный 1,3-бензолдитиол **31** участвует в гетероциклизации с глицином и CH₂O в разработанных условиях (мольное соотношение исходных реагентов 1 : 2 : 1, ~ 20°C, хлороформ, 4 ч) с образованием соединения **33** (схема 18) с выходом 8% в смеси с продуктами конденсации 1,3-бензолдитиола с CH₂O. В реакции 1,3-бензолдитиола **31** с алифатическими и ароматическими аминами выход целевых гетероциклов также не превышает 8%.

Аналогично, 1,4-бензолдитиол **32** вступает в гетероциклизацию с первичными аминами и формальдегидом, давая как и в случае *m*-изомера, макрогетероциклы – циклофаны **34a-c** с выходами до 45% (схема 18). Масс-спектры MALDI-TOF/TOF соединений **33** и **34c** характеризуется наличием малоинтенсивного пика ионов [M+H+Na]⁺ и [M+K]⁺ с *m/z* 746.598 и 763.378 соответственно. На основании этих данных для соединений **33** и **34c** предложена структура [3+6+3]-типа циклоконденсации.



Для направленного синтеза циклофанов по типу [3+6+3]-циклоконденсации в реакцию с первичными аминами и CH₂O был вовлечен 4,4'-димеркаптодифенилоксид **35**. Найдено, что дитиол **35** в разработанных условиях (хлороформ, 20°C) в реакции с формальдегидом и первичными аминами образует циклофаны **36a-d** с выходами 39 – 75% (схема 19). Аминокислоты в разработанных условиях не вступают в реакцию с CH₂O и 4,4'-димеркаптодифенилоксидом.



Структуры всех синтезированных соединений идентифицированы на основании данных масс-спектров MALDI-TOF/TOF, ИК-, ЯМР ¹H-, ¹³C-спектроскопии и элементного анализа.

4. Некоторые аспекты практического применения синтезированных *S,N*-гетероциклов

Учитывая, что *S*- и *N*-содержащие гетерокарбоциклы весьма востребованы в промышленности, мы рассмотрели актуальные области практического применения некоторых впервые синтезированных тиаза(окса)циклоалканов.

4.1. Противоизносные и противозадирные свойства 3-пропил-1,5,3-дитиазепана в минеральном масле

Исследование трибологических свойств* синтезированного 3-пропил-1,5,3-дитиазепана **2a** проводилось в растворе индустриального масла И-20А, т.к. вязкость

* Автор выражает благодарность д.т.н. Нигматуллину Р.Г. и к.т.н. Нигматуллину В.Р. (ООО «Химмотолог», г. Уфа)

основы трансмиссионного масла, получаемая смешением индустриальных масел, мало влияет на трибологические свойства последних. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Влияние 3-пропил-1,5,3-дителиазепана (**2a**) на характеристики масла И-20А

№	Масло с присадкой (% вес.)	Показатели на ЧМТ-1			
		P _С , кгс	P _К , кгс	I _з	D _и , мм
1	Масло И-20А без присадки (Контроль)	135	75	22	1.1
2	Масло И-20А с 2a (3%)	350	89	55	0.78
3	Масло И-20А с присадкой Англамол-99N (3%) (Контроль)	335	94	52	0.6

Приведенные в таблице 2 результаты показывают, что 3-пропил-1,5,3-дителиазепан **2a** обладает достаточно высокими противозадирными и противоизносными свойствами. При 3 мас.% содержании **2a** в масле И-20А нагрузка сваривания составила (P_С) 350 кгс, индекс задира (I_з) 55 и превосходит по эффективности действия эталон сравнения – присадку Англамол-99N (таблица 3, пункт 3).

Синтезированное соединение **2a** (3 мас.%) было испытано на демонстраторе трения (ДТ), работающего по схеме «обойма-ролик». Площадь пятна износа (S_и) в узле трения «обойма-ролик» (время испытания 20 мин) с присадкой на основе соединения **2a** в индустриальном масле И-20А составила 3.2 мм² при нагрузке 2.0 кгс (таблица 3), превысив противоизносный эффект присадки Англамол-99N. При использовании масла И-20А без присадки при нагрузке 2.0 кгс происходит заклинивание узла трения.

Таблица 3 – Влияние соединения **2a** на противоизносные свойства масла И-20А

Масло с присадкой, мас. %	Нагрузка, кгс			
	0.5	1.0	1.5	2.0
	Площадь пятна износа (S _и) ролика образцов, мм ²			
Масло И-20А, без присадки	3.2	4.2	4.97	заклинивание
Масло И-20А с 2a (3%)	1.3	1.4	2.1	3.2
Базовая основа масла с присадкой Англамол-99N (3%) (Контроль)	1.0	1,3	2.3	3.4

Таким образом, синтезированный нами 3-пропил-1,5,3-дителиазепан **2a** в количестве 3 мас.% в составе минерального масла проявляет трибологические свойства (противозадирное и противоизносное действие).

4.2. Противогрибковые свойства S,N-гетероциклов

Изучена фунгицидная активность* синтезированных соединений в ряду N-алкил- (**2a**), N-арил- (**10a**, **11b**, **13f**, **16b**) и N-карбоксиметилзамещенных (**19a** и **19a·HCl**) дителиазациклоалканов *in vitro* по отношению к фитопатогенным микроскопическим грибам *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, которые вызывают корневые гнили зерновых культур. Кроме того, в тест-систему включены *Rhizoctonia solani* – фитопатогенный гриб, возбудитель бурой и сухой гнили (ризоктониоза), поражающий

* Автор выражает благодарность с.н.с. лаборатории прикладной микробиологии Уфимского института биологии РАН, к.б.н. Галимзяновой Н.Ф.

230 видов сельскохозяйственных растений (картофель, томат, капуста, редис, свекла, фасоль, чечевица, люцерна, лен и др.).

Соединения испытаны в концентрации 0.5%, растворитель – ДМФА. В качестве препарата сравнения использовали раствор Флуконазола (2 мг/мл) в растворе NaCl (0.9%).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения **2a** и **16b** подавляют развитие *Rhizoctonia solani* в степени сопоставимой с препаратом сравнения, соединение **13f** подавляет развитие *Rhizoctonia solani* в большей степени, чем стандарт, а **19a·HCl** – в меньшей степени, чем флуконазол. Соединение **10a** проявляет фунгицидную активность по отношению к *Bipolaris sorokiniana* (зона подавления роста меньше, чем у стандарта) и *Rhizoctonia solani* (степень подавления сопоставима с влиянием флуконазола). Соединения **11b** и **19a** не проявляют фунгицидной активности к испытанным тест-объектам.

Соединения **8a**, **13f**, **16b**, **19a**, **29b,d** были испытаны *in vitro* на антибактериальную активность по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginos* и противогрибковую к патогенным грибам *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans var. Grubii**. Было установлено, что соединение **29d** подавляет развитие *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans var. Grubii*.

4.3. Комплексообразование родия(III) с 6-фенил-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридеканом

С целью поиска новых комплексных соединений родия(III), перспективных в качестве катализаторов и аналитических реагентов, нами был синтезирован и исследованы физико-химические свойства хлорокомплекса родия(III)** с 6-фенил-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридеканом **11b** (L). Установлено, что комплексообразование осуществляется за счёт образования координационной связи S→Rh: в электронном спектре поглощения (ЭСП) комплекса (растворитель – этанол) имеются широкие полосы (42000 – 36000 см⁻¹) с максимумом при 38080 см⁻¹, характеризующие реагент, и при 34960 см⁻¹, соответствующая полосе переноса заряда S→Rh. В ИК-спектре комплекса полосы поглощения при 348, 332 и 294 см⁻¹ соответствуют валентным колебаниям ν (Rh-Cl), при 536 см⁻¹ – ν (Rh-S), при 448 см⁻¹ – ν (Rh-O). Деформационные колебания δ (ОН) проявляются в виде слабой полосы поглощения при 972 см⁻¹, относящейся к ОН⁻ группе в комплексе. Согласно данным элементного анализа, ИК- и электронных спектров поглощения, полученному комплексу приписана структура Rh₂Cl₄(OH)₂L₃.

* Скрининг антибактериальной и противогрибковой активности выполнен CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery) при финансовой поддержке Wellcome Trust (Великобритания) и Университета Квисланда (The University of Queensland, Австралия).

** Автор выражает благодарность с.н.с. лаборатории координационной химии Уфимского института химии РАН, к.х.н. Афзалетдиновой Н.Г.

4.4. Сорбция серебра(I) и палладия(II) N-арилдитиазацicloалканами из азотнокислых растворов

Насыщенные серо- и азотсодержащие гетероциклические соединения, нерастворимые в воде, а также в разбавленных растворах минеральных кислот, представляют интерес в качестве комплексообразующих сорбентов и экстрагентов мягких ионов платиновых металлов, золота, серебра и ртути.

В этой связи методом сорбции в статических условиях проведена оценка сорбционной активности синтезированных нами 3-фенил-1,5,3-дитиазепана **10a** и 6-фенил-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азацicloтридекана **11b** по отношению к ионам серебра(I) и палладия(II) из 0.1 – 2 М растворов азотной кислоты*.

Величина сорбционной емкости по серебру(I) реагентами **10a** и **11b** составляет 7.4 и 3.93 ммоль/г из раствора с концентрацией по металлу 0.1 М в 0.1 М HNO₃.

Установлено, что при концентрации ионов Pd(II) в растворе до 0.001 М величина сорбционной емкости составляет 0.48 и 0.34 ммоль/г (степень извлечения 100 и 72%), а при концентрации 0.01 М – 1.76 и 1.37 ммоль/г для соединений **10a** и **11b** соответственно.

Сорбция ионов серебра(I) и палладия(II) 3-фенил-1,5,3-дитиазепаном **10a** и 6-фенил-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азацicloтридеканом **11b** из азотнокислых растворов протекает с невысокими значениями сорбционной емкости, поэтому их целесообразно использовать для концентрирования Pd(II) и Ag(I) только в аналитических целях.

4.5. Сорбция серебра(I) и палладия(II) 1,2-бис-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)этаном из азотно- и солянокислых растворов

Синтезированный реагент 1,2-бис-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)этан **24a** нерастворим в воде и разбавленных растворах минеральных кислот в области менее 5 М HCl и менее 3 М HNO₃. Высокое содержание донорных атомов S и N на единицу массы реагента **24a**, рассчитанное по данным элементного анализа (E_S 13.49 мг-атом S/г и E_N 6.74 мг-атом N/г), позволяет ожидать более высокие величины сорбционной емкости реагента по ионам благородных металлов, чем у моногетероциклов, что определяет интерес к изучению его сорбционных свойств.

Установлено, что извлечение ионов Ag(I) при концентрации ионов металла в растворе 0.01 М из растворов 0.1 М HNO₃ протекает с величиной предельной сорбционной емкости (PE_{Ag}) 2.00 ммоль/г, а при концентрации 0.5 М – 24.83 ммоль/г. По величине PE_{Ag} новый реагент 1,2-бис-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)этан может быть отнесен к ряду самых эффективных в настоящее время гетероцепных S- и S,N-содержащих комплексообразующих сорбентов, таких как полиметиленмоносульфид ($PE_{Ag} = 22.0$ ммоль/г) и сорбент ГС, содержащий тиоэфирные и вторичные аминогруппы, ($PE_{Ag} = 29 - 30$ ммоль/г).

Соотношение $PE_{Ag} : E_S = 1.84 : 1$ свидетельствует о том, что в сорбате на один атом S приходится около двух ионов Ag(I). Это позволяет предположить, что сорбция

* Автор выражает благодарность сотруднику Института тонких химических технологий Московского технологического университета д.х.н., профессору Буслаевой Т.М.

серебра(I) сопровождается деструкцией реагента, как и при извлечении известными сероазотсодержащими сорбентами ГС и бис-(1,3,5-дитиазинан-5-ил)этаном.

При изучении сорбции палладия(II) 1,2-бис-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)этаном **24a** из 0.1 – 2 М растворов азотной кислоты в статических условиях установлено, что практически количественное извлечение палладия в виде тетрахлооропалладат(II)-иона реагентом **24a** достигается при времени контакта фаз 24 ч, а из раствора 0.1 М HNO₃ количественное извлечение PE_{Pd} 4.35 ммоль/г наблюдается через 20 мин из достаточно концентрированных по металлу растворов C_{Pd} = 0.037 М.

В гидрометаллургии платиновых металлов палладий(II) содержится в солянокислых растворах в интервале концентраций от 0.01 до 4 М HCl, поэтому изучение сорбции Pd(II) также проводилось из солянокислых растворов.

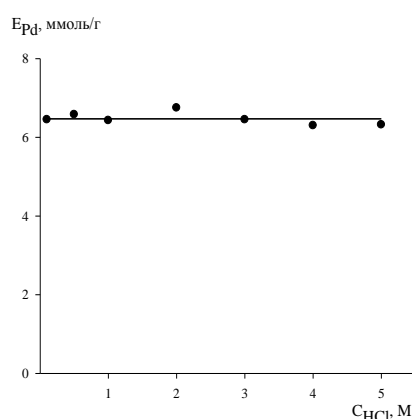


Рисунок 8 – Зависимость статической сорбционной емкости соединения **24a** по Pd(II) от кислотности водной фазы при времени контакта фаз $\tau = 24$ ч

Установлено*, что палладий(II) (C_{Pd} = 0.002 – 0.037 М) эффективно извлекается реагентом **24a** в широком интервале концентраций соляной кислоты (0.1 – 5 М) с величиной сорбционной емкости PE_{Pd} = 6.71 ± 0.11 ммоль/г и степенью извлечения 100% (рисунок 8). Отношение PE_{Pd} к концентрации атомов S в исходном реагенте (E_S = 14.07 мг-атом/г) составляет 1 : 2.1, что соответствует стехиометрическому соотношению для сорбционного взаимодействия Pd(II) : реагент, равному 2 : 1.

Сорбция Pd(II) необратима и сопровождается деструкцией реагента.

Таким образом, синтезированный 1,2-бис(1,5,3-дитиазепан-3-ил)этан **24a** характеризуется высокими значениями предельной сорбционной емкости по серебру(I) и палладию(II) вследствие высокой концентрации тиозфирных групп в реагентах.

4.6. Сорбция палладия(II) с помощью бис-[4-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)фенил]оксида из солянокислых растворов

Схожее строение и свойства (нерастворимы в воде и разбавленных растворах HCl) синтезированных ароматических бис-1,5,3-дитиазепанов **26**, **27a,b** с 1,2-бис-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)этаном **24a** позволили надеяться на близкие сорбционные свойства данных соединений. В качестве модельного соединения выбрали бис-1,5,3-дитиазепан **27b** и изучили его сорбционные свойства по отношению к ионам палладия(II).

Установлено, что сорбционная емкость соединения **27b** по палладию(II) (C_{Pd} = 0.002 – 0.037 М) возрастает с увеличением концентрации HCl выше 0.5 М и в области 4 – 5 М HCl достигает величины предельной сорбционной емкости PE_{Pd} = 6.84 ± 0.10 ммоль/г. Соотношение PE_{Pd} : (E_S + E_N) = 1 : 2 позволяет предположить, что

* Автор выражает благодарность с.н.с. лаборатории координационной химии УФИХ РАН, к.х.н. Анпиловой Г.Р.

в сорбционном взаимодействии с палладием(II) участвуют тиоэфирные функциональные группы и протонированные аминогруппы соединения **27b**.

Таким образом, бис[4-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)фенил]оксид **27b** извлекает палладий(II) из растворов 4 – 5 М HCl при комнатной температуре с величиной предельной сорбционной емкости $PE_{Pd} = 6.84$ ммоль/г и сопоставим с соединением **24a**.

4.7. Извлечение тяжелых металлов с помощью 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)уксусной кислоты

На сегодняшний день одной из актуальных экологических проблем является очистка сточных вод и промышленных стоков. В связи с этим представляло интерес исследовать извлечение ионов тяжелых металлов из подотвальных вод горно-обогатительных комбинатов Приуралья. В продолжение работ по исследованию сорбционных свойств 1,5,3-дитиазепанов изучили 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)уксусную кислоту **19a** по отношению к ионам тяжелых металлов, поскольку их токсичность представляет основную угрозу для окружающей среды.

Подотвальная вода содержит ионы таких металлов как железо(II), марганец(II), цинк(II), медь(II), никель(II), свинец(II), кадмий(II) и кобальт(II), поэтому извлечение указанных ионов (за исключением Co(II)) исследовали на модельных растворах.

При проведении опытов с модельными растворами установлено, что соединение **19a** в большей степени проявляет сорбционные свойства по отношению к ионам Cu(II), Pb(II), Cd(II) и в меньшей степени Fe(II), Mn(II), а Zn(II) практически не извлекается.

Сравнение данных содержания ионов металлов в подотвальной воде карьера Приуралья* до очистки и после очистки с использованием полученного нами сорбента **19a** показало, что в пробе подотвальной воды после очистки концентрация ионов металлов значительно снижается, и сопоставимы с результатами исследований модельных растворов (кроме Cd(II)) (таблица 5).

Таблица 5 – Сорбция тяжелых металлов из подотвальной воды карьера Приуралья

Ионы металла, [M]	Содержание [M] в исходном растворе, мг/л (растворенная форма)	Содержание [M] после добавления сорбента, мг/л	R, %
Fe(II)	98.72	29.49	70
Mn(II)	111.6	36.31	67
Zn(II)	4.11	4.11	-
Cu(II)	270.0	0.0002	100
Ni(II)	0.015	0.015	-
Pb(II)	0.037	0.0056	85
Cd(II)	0.011	0.011	-
Co(II)	2.778	1.751	37

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)уксусная кислота может быть использована для очистки сточных вод от ионов Cu(II), Pb(II), Fe(II), Mn(II).

* Автор выражает благодарность с.н.с. отдела медицинской экологии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», к.б.н. Бактыбаевой З.Б.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработан метод селективного синтеза *N*-алкилзамещенных 1,5,3-дитиазациклоалканов, 1,5,3,8-тритиазациклодеканов и 1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридеканов с выходами 52 – 92%, основанный на реакции гетероциклизации первичных алифатических аминов с CH_2O и карбо- или гетероцепными α,ω -дитиолами.
2. Впервые осуществлен синтез ранее неописанных дитерпеноидных соединений с дитиазациклоалкановым фрагментом, перспективных в качестве прекурсоров для современных лекарственных препаратов, реакцией гидразида метилового эфира малеопимаровой кислоты с CH_2O и α,ω -дитиолами.
3. Установлено, что мультикомпонентная реакция ариламинов с CH_2O и алифатическими α,ω -дитиолами реализуется по типу [1+2+1]-циклоконденсации. Показано, что замещенные анилины реагируют с CH_2O и 1,2-этандитиолом, давая 1,5,3-дитиазепаны с выходами 74 – 93%, а с карбо- и гетероцепными α,ω -дитиолами в присутствии $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора реакция проходит с образованием *N*-арилзамещенных тиаза- и оксатиазациклоалканов с выходами до 90%.
4. Впервые осуществлен синтез (1,5,3-дитиазепан-3-ил)карбоновых кислот, в том числе оптически активных, с выходами 62 – 98% гетероциклизацией аминокислот с CH_2O и 1,2-этандитиолом при $\sim 20^\circ\text{C}$ в водной среде. Гетероциклизация аминокислот с CH_2O и 1,3-пропан- или 1,4-бутандитиолом приводит к образованию *N*-карбоксилалкилзамещенных 1,5,3-дитиазоканов и 1,5,3-дитиазонанов с выходами 41 – 76%.
5. Разработан метод синтеза насыщенных бис-1,5,3-дитиазепанов гетероциклизацией алифатических или ароматических диаминов с CH_2O и 1,2-этандитиолом.
6. Установлено, что гетероциклизация первичных аминов с CH_2O и 1,2-бензолдитиолами реализуется по типу [1+2+1]-циклоконденсации с образованием 1,5,3-бензодитиазепинов, а с 1,3-, 1,4-бензолдитиолами и 4,4'-димеркаптодифенилоксидом реакция проходит с образованием циклофанов по типу [3+6+3]-циклоконденсации.
7. Показано, что 3-пропил-1,5,3-дитиазепан оказывает высокое противозадирное и противоизносное действие в качестве присадки в количестве 3 мас.% в составе минерального масла. Найдено, что бис-1,5,3-дитиазепаны являются эффективными сорбентами для извлечения палладия(II) и серебра(I) из соляно- и азотнокислых растворов. Установлено, что 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)уксусная кислота извлекает Cu(II) , Pb(II) , Fe(II) и Mn(II) из сточных вод.

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНО
В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:**

Статьи в журналах:

1. Khabibullina G.R., **Fedotova E.S.**, Akhmetova V.R., Mesheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G. A green synthesis in water of novel (1,5,3-dithiazepan-3-yl)alkanoic acids by multicomponent reaction of amino acids, CH₂O and 1,2-ethanedithiol // *Molecular Diversity*. – 2016. – 20. – P. 557-565.
2. Хабибуллина Г.Р., **Федотова Е.С.**, Анпилогова Г.Р., Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Мультикомпонентное циклотиметилирование фенилендиаминов и 4,4'-диаминодифенилов с помощью CH₂O и 1,2-этилдитиола // *Журнал общей химии*. – 2016. – Т. 86. – Вып. 7. – С. 1130-1134.
3. Хабибуллина Г.Р., **Федотова Е.С.**, Ахметова В.Р., Нигматуллин В.Р., Ибрагимов А.Г. Противоизносные и противозадирные свойства *N*-замещенных дитиазациклоалканов в минеральных маслах // *Нефтехимия*. – 2016. – Т. 56. – № 6. – С. 662-665.
4. Хабибуллина Г.Р., **Федотова Е.С.**, Мещерякова Е.С., Буслаева Т.М., Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г. Синтез дитиаза- и диоксадитиазациклоалканов циклотиметилированием ариламинов формальдегидом и α,ω-дितिолами // *Химия гетероциклических соединений*. – 2016. – Т. 52. – № 10. – С. 840-848.
5. Хабибуллина Г.Р., **Федотова Е.С.**, Абдуллин М.Ф., Тюмкина Т.В., Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г. Эффективный синтез *N*-(карбоксиметил)замещенных дитиаза- и диоксадитиазациклоалканов циклоконденсацией аминокислот с формальдегидом и α,ω-дितिолами // *Журнал органической химии*. – 2017. – Т. 53. – № 2. – С. 277-281.
6. Хабибуллина Г.Р., Буслаева Т.М., **Федотова Е.С.**, Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г. Эффективный синтез бис-1,5,3-дитиазепанов. Сорбция палладия(II) из азотнокислых растворов // *Журнал общей химии*. – 2017. – Т. 87. – Вып. 5. – С. 772-777.

Патенты:

7. Способ получения *N*-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)карбоновых кислот: пат. 2601310 Рос. Федерация: МРК С07D 285/36 / Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Хабибуллина Г.Р., **Федотова Е.С.**, Ахметова В.Р., заявитель и патентообладатель ФГБУН ИНК РАН – № 2014154616/04, заявл. 31.12.14, опублик. 10.11.16. Бюл. № 31.
8. Способ получения 1,2-бис-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)этана, обладающего сорбционной активностью по отношению к палладию(II) и серебру(I): пат. 2608730 Рос. Федерация: МРК С07D 285/36, В01J 20/22 / Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Хабибуллина Г.Р., Ахметова В.Р., Анпилогова Г.Р., **Федотова Е.С.**; заявитель и патентообладатель ФГБУН ИНК РАН – № 2014150374, заявл. 11.12.14, опублик. 23.01.17. Бюл. № 3.

Тезисы докладов:

9. Анпилогова Г.Р., **Федотова Е.С.**, Хабибуллина Г.Р., Ахметова В.Р. Сорбционные свойства 1,2-бис-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)этана по отношению к палладию(II) и серебру(I). Сборник научных трудов SWorld. Одесса: Куприенко СВ. – 2013. – Вып.3. – Т. 48. — С. 87-90.
10. **Федотова Е.С.** Однореакторный синтез *N*-арилзамещенных дитиазациклоалканов и их сорбционные свойства по отношению к палладию(II) // *Материалы I Всероссийской*

конференции молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий». – Уфа, 2015. – С.144.

11. **Федотова Е.С.**, Хабибуллина Г.Р., Ибрагимов А.Г. Эффективный синтез *N*-(4-фтор-3-нитрофенил)-1,5,3-дитиазациклоалканов // Материалы IV Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации». – Уфа, 2015. – С.79.

12. Хабибуллина Г.Р., **Федотова Е.С.**, Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У. М. Синтез *N*- и *S*-содержащих гетероциклов реакцией циклотиметилирования первичных аминов // Материалы X Всероссийской конференции «Химия и медицина» с молодежной научной школой. – Абзаково, 2015. – С.48.

13. Akhmetova V.R., Khabibullina G.R., **Fedotova E.S.**, Baktybaeva Z.B., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. A green *one-pot* synthesis of (1,5,3-dithiazepan-3-yl)alkanoic acids in water using amino acids, CH₂O and 1,2-ethanedithiol // Book of abstracts International Congress of Heterocyclic Chemistry «KOST-2015». – Moscow, 2015. – P.267.

14. Хабибуллина Г.Р., **Федотова Е.С.**, Буслаева Т.М., Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г. Синтез макрогетероциклов мультикомпонентной реакцией аминов с CH₂O и 3,6-диокса-1,8-оксандитиолом // Тезисы докладов I Всероссийской молодежной школы-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования». – Москва, РУДН, 2016. – С.188.

15. **Федотова Е.С.**, Хабибуллина Г.Р., Ибрагимов А.Г. Эффективный синтез *N*-карбоксиметилзамещенных дитиазациклоалканов циклоконденсацией аминокислот с формальдегидом и α,ω -дитиолами // Тезисы докладов II Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы современности». – ДНУ, Издательство Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, 16 – 18 мая 2016 г. – С. 163

16. **Федотова Е.С.**, Хабибуллина Г.Р., Ибрагимов А.Г. Эффективный метод синтеза *N*-замещенных 1,5,3-бензодитиазепинов // Тезисы докладов VII молодежной конференции Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. – Москва, 2017. – С. 163.

17. **Федотова Е.С.**, Афзалетдинова Н.Г., Хабибуллина Г.Р., Ибрагимов А.Г. Комплексообразование родия(III) с 6-фенил-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридеканом // Тезисы докладов Всероссийской «Байкальской школы-конференции по химии – 2017». – Иркутск, 2017. – С. 363.

18. **Федотова Е.С.**, Хабибуллина Г.Р., Ибрагимов А.Г. Мультикомпонентная реакция первичных аминов с формальдегидом и α,ω -дитиолами в синтезе *N*-замещенных тиазациклоалканов // Тезисы докладов III Всероссийской молодежной конференции-школы с международным участием «Достижения химии в агропромышленном комплексе», посвященная 75-летию академика АН РБ И.Б. Абдрахманова. – Уфа, 2017. – С. 54-61.

19. **Федотова Е.С.**, Хабибуллина Г.Р., Галимзянова Н.Ф., Ибрагимов А.Г. Фунгицидные свойства дитиазациклоалканов по отношению к микроскопическим грибам // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии». – Новосибирск, 2017. – С. 304.