

На правах рукописи



**КАЛИНИНА Татьяна Андреевна**

**СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ  
СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ 1,2,3-ТИАДИАЗОЛ-4(5)-ИЛКАРБОНИЛ-  
И 1,2,3-ТИАДИАЗОЛ-5-ИЛГИДРАЗИНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2016

Работа выполнена на кафедре технологии органического синтеза Химико-технологического института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

**Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор,  
**Моржерин Юрий Юрьевич**

**Официальные оппоненты:** **Бабаев Евгений Вениаминович**, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», ведущий научный сотрудник кафедры органической химии

**Юсубов Мехман Сулейман оглы**, доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», заведующий кафедрой технологии органических веществ и полимерных материалов

**Ведущая организация:** ФГБУН Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Защита диссертации состоится «19» декабря 2016 года в 15:00 ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?d=51&rid=262563>.

Автореферат разослан «\_\_» октября 2016 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



**Поспелова Татьяна Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Химия производных 1,2,3-тиадиазола активно развивается на протяжении 130 лет с 1879 года, когда Ф. Бейльштейн впервые синтезировал 1,2,3-бензотиадиазол. Привлекательность этого гетероцикла обусловлена многогранностью его реакционной способности, его вкладом в теорию и химию гетероциклов, а также практическим использованием производных 1,2,3-тиадиазола в качестве пестицидов, лекарственных средств, технических реагентов и средств регуляции роста и развития растений. Широкое применение в сельском хозяйстве и исследованиях в области физиологии и биотехнологии растений нашел препарат тидиазурон. Различные виды биологической активности проявляют и его структурные аналоги. Однако, несмотря на то, что в настоящее время известно много различных способов синтеза и модификации тидиазурана и его производных, некоторые аспекты реакционной способности как самого 1,2,3-тиадиазольного цикла, являющегося ключевым фрагментом его структуры, так и его боковых заместителей и функциональных групп, до конца не исчерпаны.

Большими препаративными возможностями обладают гидразино- и гидразидопроизводные 1,2,3-тиадиазола. Наличие в структуре этих соединений высокореакционноспособных функциональных фрагментов дает возможность конструировать на их основе новые гетероциклические ансамбли. В то же время 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолы легко вовлекаются в процессы перегруппировки тиадиазольного цикла, что позволяет трансформировать их в уникальные конденсированные структуры. Это является особо ценным обстоятельством, поскольку в последние десятилетия в рамках изучения биологической активности 1,2,3-тиадиазолов значительно возрос интерес к линейно связанным и конденсированным гетероциклическим системам, содержащим помимо тиадиазольного фрагмента и другие азот-, кислород- и серусодержащие циклы.

**Степень разработанности темы исследования.** В последние десятилетия биологическая активность 1,2,3-тиадиазолов наиболее широко изучалась по отношению к растениям. В результате этих исследований были получены такие синтетические активаторы системной приобретенной устойчивости (СПУ) растений как *бион* (S-метиловый эфир бензотиадиазол-тиокарбоновой кислоты) и *тиадинил* (5-карбоксамид-4-метил-1,2,3-тиадиазола). Тиадиазолилфенилмочевина – *тидиазурон* является синтетическим аналогом цитокининов. *Тидиазурон* применяется для роста клеточных тканей новых гибридов и трансгенных растений и находит широкое применение в сельскохозяйственной биотехнологии. Коммерческий препарат *Дропн*, активным веществом которого является тидиазурон, применяется как эффективный дефолиант тонковолокнистого хлопчатника. Также следует отметить, что в последние годы в литературе в основном описывают соединения, полученные на основе реакций этилового эфира 4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновой кислоты. Причиной этого является доступность этого соединения по сравнению, например, с изомерным этиловым эфиром 5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты, синтез которого имеет ряд технологических трудностей.

**Цель диссертационной работы** заключалась в разработке новых эффективных методов синтеза биологически активных гетероциклических соединений на основе производных 1,2,3-тиадиазол-5-илгидразинов и 1,2,3-тиадиазол-4(5)-илкарбонилгидразинов.

**Задачи.** В рамках этой темы были выработаны основные направления исследования: разработка эффективных методов синтеза 1,2,3-тиадиазолилзамещенных моно- и диамидов угольной кислоты; создание оптимальных методов синтеза ансамблей гетероциклов, содержащих 1,2,3-тиадиазол; разработка новых подходов к синтезу конденсированных производных 1,2,3-триазола, ключевой стадией которых является перегруппировка 1,2,3-тиадиазолилгидразинов; исследование биологической активности синтезированных соединений.

**Научная новизна и теоретическая значимость работы:**

1. Разработан и реализован новый альтернативный метод синтеза аналогов тиадиазурона 1,2,3-тиадиазолилмочевин, содержащих ароматические и аминокислотные фрагменты.
2. Впервые обнаружена перегруппировка Димрота в ряду 5-уреидо-1,2,3-тиадиазолов.
3. Предложены новые синтетические подходы для получения ранее не описанных гетероциклических ансамблей, таких как 1,2,3-тиадиазол-4(5)-илимидазолидин-2,4-дионы, 1,3,4-оксадиазол-2-ил-1,2,3-тиадиазолы, 1,3,4-тиадиазол-2-ил-1,2,3-тиадиазолы, пиразол-1-ил-1,2,3-тиадиазолы.
4. Впервые изучено влияние микроволнового облучения на протекание реакции получения 1,2,3-тиадиазол-5-илимидазолидин-2,4-дионов.
5. Разработаны новые подходы к синтезу производных [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин.
6. Впервые получены спиросочлененные производные [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин.
7. Синтезирована новая гетероциклическая система [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепин.
8. Впервые обнаружены синтетические вещества, стимулирующие *in vitro* пролиферацию различных клеточных линий.

**Практическая значимость результатов** диссертационного исследования состоит в том, что разработаны методы синтеза новых соединений, среди которых обнаружены вещества, проявляющие фунгицидную, противовирусную активность и способность стимулировать СПУ. Установлена росторегулирующая активность нескольких 1,2,3-тиадиазолилмочевин и 1,2,3-тиадиазолимидазолидин-2,4-дионов в отношении растений и показана перспективность поиска в их ряду фитогормонов. Выявлен класс соединений, которые способны селективно регулировать пролиферацию клеток и могут быть рекомендованы для применения в исследованиях в области клеточных технологий, как в культивировании клеточных культур, так и в восстановлении их функций после криоконсервирования. Спиросочлененные 1,2,3-триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазины, для которых обнаружена способность стимулировать пролиферацию дермальных фибробластов, являются перспективными веществами для применения в медицине, например, при восстановлении поврежденных тканей и ранозаживлении.

**Объекты исследования.** Производные 1,2,3-тиадиазол-5-илгидразина, гидразиды 4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновой кислоты и 5-метил-1,2,3-тиадиазол-4-илкарбоновой кислоты.

**Методология и методы исследования.** При выполнении работы использовался комплексный подход к решению поставленных задач. Для получения исходных реагентов и

целевых продуктов применялись методы органического синтеза, активация реакций с помощью микроволнового облучения, перегруппировки, циклоконденсация. Для изучения фунгицидной, противовирусной, росторегулирующей активности и способности стимулировать СПУ синтезированных соединений использовались общепринятые и описанные в литературе методы биологических исследований.

**Достоверность полученных данных** подтверждается сопоставлением полученных результатов с литературными данными и данными независимых стандартных методов. Анализ структуры, чистоты и состава получаемых соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах Центра коллективного пользования уникальным оборудованием Уральского федерального университета лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов такими методами, как инфракрасная спектроскопия (ИК), спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрия, в том числе высокого разрешения, элементный анализ. Рентгеноструктурный анализ (РСА) проводили в институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН.

**На защиту выносятся следующие положения:**

1. Синтез 1,2,3-тиадиазолилзамещенных моно- и диамидов угольной кислоты.
2. Синтез гетероциклических ансамблей на основе производных 1,2,3-тиадиазола.
3. Перегруппировка Димрота производных 5-гидразино-1,2,3-тиадиазола в синтезе конденсированных 1,2,3-триазолов.
4. Результаты исследований биологической активности веществ.

**Личный вклад автора.** Диссертант принимал непосредственное участие во всех этапах работы, включая планирование целей и задач исследования, выполнение экспериментов, в том числе и биологических испытаний, анализ и интерпретацию полученных данных, написание и оформление публикаций по результатам исследования.

**Апробация работы.** Полученные результаты представлены диссертантом на конференциях регионального, всероссийского и международного уровня, в том числе на конференциях «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2014, 2015), Международной конференции молодых ученых «Молодежь в науке – 2011» (Минск, 2011), конференции «Химия в федеральных университетах» (Екатеринбург, 2014), Международной конференции «Проблемы органической химии» (Шанхай, Китай, 2014), Молодежной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2014), Международном симпозиуме по гетероциклической химии (Москва, 2015), 13ой Международной конференции в Киото «Новые аспекты органической химии» (Киото, Япония, 2015), Зимней конференции молодых ученых по органической химии (Красновидово, 2016).

Финансирование диссертационной работы проводилось при поддержке Министерства образования и науки РФ (госзадание № 4.560.2014-К, грант Президента РФ для обучения за рубежом студентов и аспирантов российских вузов в 2011/2012 гг.), Программы повышения конкурентоспособности Постановление № 211 Правительства Российской Федерации (контракт № 02.А03.21.0006) и Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 13-03-00137 и мол\_а 16-33-00556), а также при финансовой поддержке молодых ученых в рамках реализации программы развития УрФУ.

**Публикации.** Основное содержание исследования опубликовано в 21 научной работе, в том числе 5 научных статьях в рецензируемых научных журналах, которые рекомендованы ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 2 патентах КНР и 14 тезисах докладов научных конференций международного, российского и регионального уровней.

**Структура диссертации.** Диссертационная работа включает в себя введение, обзор литературы, результаты и их обсуждение, экспериментальную часть, заключение, список цитируемой литературы из 239 наименований и приложения. Работа изложена на 175 страницах машинописного текста и включает 5 таблиц, 31 рисунок, 3 приложения. Диссертационная работа по своей актуальности, целям, решаемым задачам и полученным результатам соответствует п. 1, 2, 3 и 8 паспорта специальности 02.00.03 – Органическая химия.

**Краткое содержание работы.** Во введении кратко сформулированы актуальность, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы. Первая глава представляет собой обзор и анализ литературы по методам синтеза и свойствам производных 1,2,3-тиадиазола за последние 10 лет. Во второй главе обсуждаются разработанные методы синтеза производных азотсодержащих гетероциклов на основе гидразинопроизводных 1,2,3-тиадиазола, представлены результаты биологических испытаний синтезированных соединений. Третья глава содержит описание экспериментальных методик и характеристик синтезированных соединений. Приложение включает первичные экспериментальные данные по исследованиям биологической активности синтезированных соединений.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю д.х.н., профессору Моржерину Юрию Юрьевичу и к.х.н., доценту Глухаревой Татьяне Владимировне за чуткое руководство и всестороннюю поддержку, сотрудникам кафедры технологии органического синтеза Химико-технологического института УрФУ, к.б.н., доценту Улитко Марии Валерьевне (кафедра физиологии человека и животных, Институт естественных наук УрФУ), к.б.н., доценту Киселевой Ирине Сергеевне (кафедра физиологии и биохимии растений, Институт естественных наук УрФУ), к.х.н., доценту Емельянову Виктору Владимировичу (кафедра иммунохимии Химико-технологического института УрФУ) за сотрудничество и проведение биологических испытаний, к.б.н. Черепановой Ольге Евгеньевне, м.н.с. Кочубей Алене Александровне (ФГБУН Ботанический сад УрО РАН) за помощь в биологических испытаниях, сотрудникам лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов УрФУ под руководством к.х.н., доцента Олега Станиславовича Ельцова за выполнение спектральных исследований соединений, к.х.н. Слепухину Павлу Александровичу (Институт органического синтеза УрО РАН) за проведение рентгеноструктурных исследований. Автор благодарит профессора Фана Жи-Джина (Нанкайский университет, г. Тяньцзинь, КНР) за плодотворное сотрудничество в области изучения биологической активности синтезированных соединений.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность и практическая значимость работы, сформулированы цели и задачи исследования. **В обзоре литературы (глава 1)** обсуждается

синтез и биологические свойства производных 1,2,3-тиадиазола. **Результаты и обсуждение** собственных исследований приведены в **главе 2. В экспериментальной части (глава 3)** описаны объекты исследования, оборудование, реактивы и материалы, методы и методики проведения синтеза и биологических исследований.

## 2. Синтез и биологические свойства производных 1,2,3-тиадиазолов и 1,2,3-триазолов, полученных на основе реакций 1,2,3-тиадиазолил- и 1,2,3-тиадиазолилкарбонилгидразинов (обсуждение результатов)

### 2.1. Синтез 1,2,3-тиадиазолилзамещенных моно- и диамидов угольной кислоты

В данном разделе приводится разработанный нами подход к синтезу мочевины и эфиров карбаминовой кислоты, содержащих 1,2,3-тиадиазольный заместитель у атома азота.

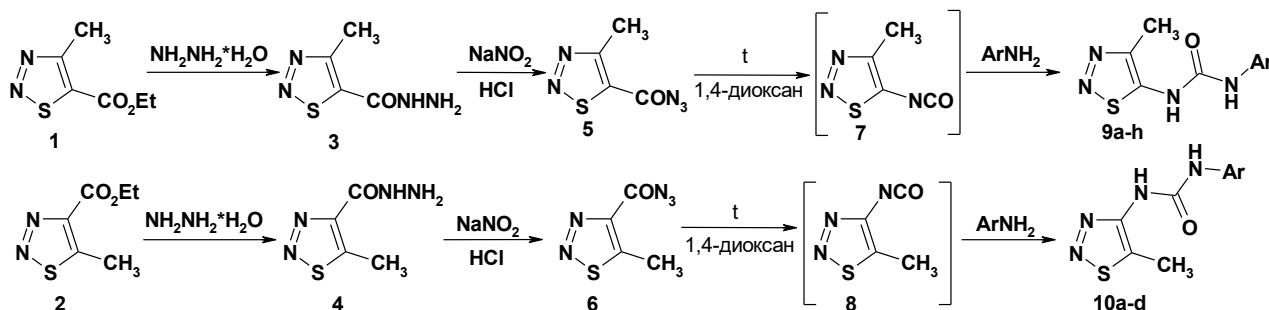
#### 2.1.1. Синтез *N*-арил-*N'*-1,2,3-тиадиазолилмочевин

Среди производных 1,2,3-тиадиазола одним из самых широко применяемых препаратов, как в сельском хозяйстве, так и в научных исследованиях в области биотехнологии и физиологии растений, является тиадиазурон – *N*-фенил-*N'*-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)мочевина.

Нами был разработан новый подход к синтезу производных 1,2,3-тиадиазол-5-ил- и 1,2,3-тиадиазол-4-илмочевин, включающий альтернативный вариант получения 1,2,3-тиадиазолилкарбонилазидов, основанный на диазотировании гидразидов 1,2,3-тиадиазолилкарбоновых кислот.

Взаимодействием этиловых эфиров 1,2,3-тиадиазолилкарбоновой кислоты **1** и **2** с гидразингидратом были получены соответствующие гидразиды 1,2,3-тиадиазолилкарбоновых кислот **3** и **4**.

Реакцией диазотирования гидразидов **3** и **4** синтезированы 1,2,3-тиадиазолилкарбонилазиды **5** и **6**. Следует отметить, что в литературе ранее были описаны способы синтеза 1,2,3-тиадиазол-5-илкарбонилазидов **5**, которые заключались во взаимодействии хлорангидридов 1,2,3-тиадиазол-5-карбоновых кислот с азидом натрия. 1,2,3-Тиадиазол-4-илкарбонилазид **6** ранее описан не был. Ацилазиды **5** и **6** были использованы нами для синтеза 1,2,3-тиадиазолилмочевин **9a-h** и **10a-d**.



**9:** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (a), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f), 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (g), 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (h);

**10:** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (a), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b); 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d)

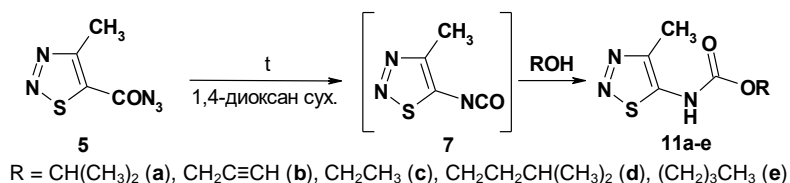
Образующиеся *in situ* в результате перегруппировки ацилазидов **5**, **6** по Курциусу, 1,2,3-тиадиазолизоцианаты **7**, **8** при взаимодействии с анилинами превращались в 1,2,3-тиадиазолилмочевин **9a-h**, **10a-d** с выходами от 32 до 89 %. Строение

синтезированных соединений было подтверждено данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрии и ИК-спектроскопии, а также данными элементного анализа.

### 2.1.2. Получение эфиров 1,2,3-тиадиазол-5-илкарбаминовой кислоты

Производные карбаминовой кислоты широко применяют в различных отраслях сельского хозяйства, главным образом в качестве инсектицидов, акарицидов, гербицидов, регуляторов роста растений, фунгицидов и бактерицидов. Большую группу производных карбаминовой кислоты, обладающих гербицидными свойствами, составляют *O*-алкил-*N*-арилкарбаминовые кислоты. Они нашли применение в качестве средств борьбы с сорняками и регуляторов роста растений, некоторые из них также проявили высокую фунгицидную активность.

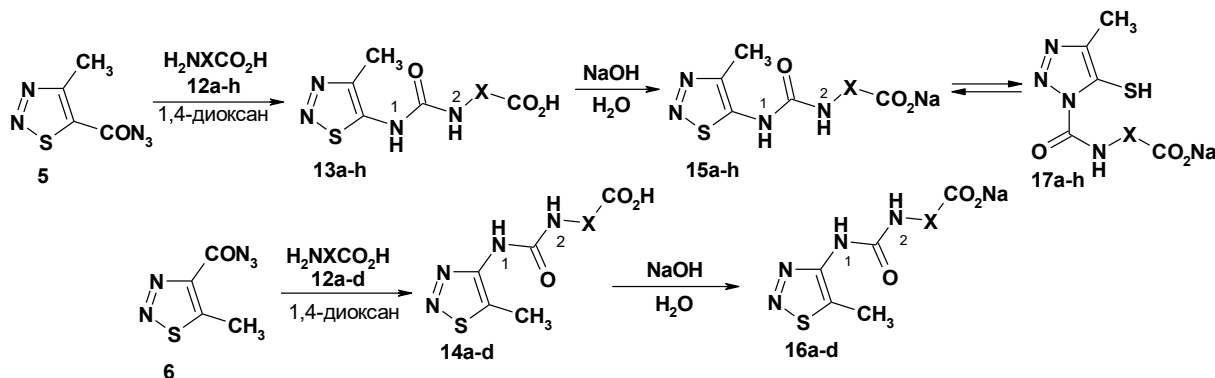
Для получения эфиров тиадиазолилкарбаминовых кислот нами были изучены реакции 1,2,3-тиадиазол-5-илацилазида **5** с различными алифатическими спиртами. 1,2,3-Тиадиазол-5-илуретаны **11a-e** были получены с выходом 64–88 %.



Следует отметить, что соединения **11a,c,d** были получены ранее с использованием другого метода.

### 2.1.3. Синтез и свойства тиадиазолилмочевин, содержащих остатки аминокислот<sup>1</sup>

Нами было выдвинуто предположение, что введение фрагментов аминокислот в молекулы 1,2,3-тиадиазолилмочевин позволит увеличить их биодоступность, а также получить водорастворимые формы в виде натриевых солей. Разработанная ранее методика стала основой для синтеза 1,2,3-тиадиазолилмочевин **13a-h** и **14a-d**, которые были синтезированы при взаимодействии ацилазидов **5**, **6** с аминокислотами **12a-h** (Таблица 1).



<sup>1</sup> Часть результатов опубликована в статье: Емельянов В. В., Мусальникова А. В., Саватеева Е. А., Шамина Ю. С., Калинина Т. А., Глухарева Т. В., Моржерин Ю. Ю. Синтез и оценка влияния производных 5-сульфанил-1,2,3-триазол-1-иламинокислот на кинетику окисления аскорбиновой кислоты // Изв. Академии наук. Серия химическая. – 2016. – № 1. – С. 203–209.



Натриевые соли полученных кислот **15a-h**, **16a-d** были получены при обработке водным раствором NaOH при комнатной температуре.

Структура полученных соединений была установлена с помощью данных спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , ИК-спектроскопии.

Поскольку в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  солей **15a-h** отсутствовал сигнал протона при N(1), нами было выдвинуто предположение, что в растворе натриевые соли (4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-илкарбамоил)аминокарбоновых кислот **15a-h** перегруппировываются в 1-карбамоил-4-метил-5-меркапто-1,2,3-триазолы **17a-h**. Это позволяет объяснить факт исчезновения сигнала NH протона. Также для соединений **17c,e-g** в области 11,6–12,0 м.д. регистрировался уширенный сигнал, который можно отнести к сигналу SH-группы. Для солей **17a,b,d,h** данный сигнал отсутствует, что является особенностью 5-меркапто-1,2,3-триазолов. Дополнительным подтверждением протекания перегруппировки может служить сдвиг сигнала протона при N(2) на 0,7–1,1 м.д. (для соединений **17a-c,e-h**) и 2,0 м.д. (для **17d**) в область слабого поля по сравнению с соответствующим сигналом для тиадиазолов **13a-h**. Также характерным является сдвиг сигнала углерода C(5) триазольного цикла в область слабого поля на 0,6–1,5 м.д. в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  триазолов **17** по сравнению с сигналом углерода C(5) в спектрах тиадиазолов **13**.

Для 1,2,3-тиадиазол-4-илмочевин **14a-d** протекание перегруппировки Димрота невозможно, и в результате реакции образуются натриевые соли **16a-d**. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  солей **16** сигналы протонов при N(1) регистрируются в области более слабого поля (9,57–9,61 м.д.) по сравнению с аналогичным сигналом NH-протона в кислотах **14a-d** (8,97–9,16 м.д.). Для натриевых солей **16a-d** отсутствует сигнал протона карбоксильной группы, который для исходных кислот **14a-d** наблюдался в области 12,04–12,23 м.д.

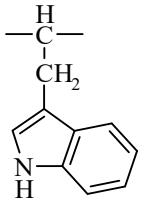
Таким образом, нами был разработан препаративно-удобный метод синтеза широкого ряда моно- и диамидов угольной кислоты, содержащих 1,2,3-тиадиазольный цикл, а также обнаружена перегруппировка Димрота в ряду 1,2,3-тиадиазол-5-илмочевин.

## 2.2. Синтез гетероциклических ансамблей на основе производных 1,2,3-тиадиазола

### 2.2.1. Синтез 1,2,3-тиадиазолил-имидазолидин-2,4-дионов

Известно, что в ряду замещенных гидантоинов (имидазолидиндионов-2,4) обнаружены вещества с высокой фунгицидной, гербицидной и инсектицидной активностью. Мы предположили, что объединение 1,2,3-тиадиазольного и имидазолидин-2,4-дионного

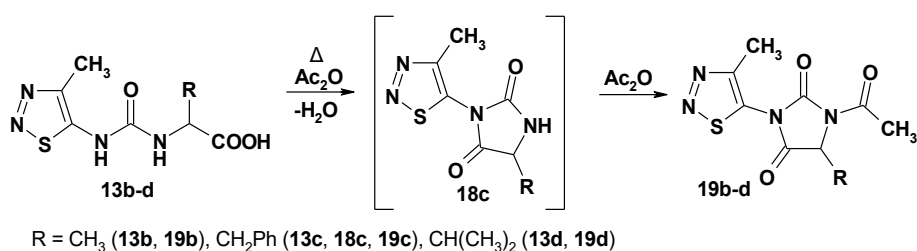
Таблица 1 – Аминокислоты **12a-h**, используемые для синтеза 1,2,3-тиадиазолилмочевин **13a-h**, **14a-d** и солей тиадиазолилмочевин **15a-h** и **16a-d**

Аминокислота	Соединения	–X–
глицин	<b>12a, 13a, 14a, 15a, 16a</b>	–CH <sub>2</sub> –
<i>D</i> -α-аланин	<b>12b, 13b, 14b, 15b, 16b</b>	–CH(CH <sub>3</sub> )–
<i>D</i> -β-фенил-α-аланин	<b>12c, 13c, 14c, 15c, 16c</b>	–CH(CH <sub>2</sub> Ph)–
<i>L</i> -валин	<b>12d, 13d, 14d, 15d, 16d</b>	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{—C—} \\   \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$
<i>D</i> -триптофан	<b>12e, 13e, 15e</b>	
глицилглицин	<b>12f, 13f, 15f</b>	–CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> –
<i>L</i> -серин	<b>12g, 13g, 15g</b>	–CH(CH <sub>2</sub> OH)–
β-аланин	<b>12h, 13h, 15h</b>	–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> –

особенностью 5-меркапто-1,2,3-триазолов.

цикла в одной молекуле может усилить или изменить спектр биологического действия полученных ансамблей.

Основным способом получения имидазолидиндионов-2,4 является циклоконденсация производных *N*-карбамоил- $\alpha$ -аминокислот в присутствии водоотнимающих агентов. Этот подход мы использовали для синтеза новых гетероциклических ансамблей – 1,2,3-тиадиазолил-имидазолидин-2,4-дионов **19b-d**. Циклоконденсация 1,2,3-тиадиазолилмочевин **13b-d** проводилась при кипячении в уксусном ангидриде при 140 °С в течение 2,5–10 ч. Было установлено, что реакция сопровождается ацелированием по атому азота имидазольного кольца. 1,2,3-Тиадиазол-5-илимидазолидин-2,4-дионы **19b-d** были получены с выходами 40–60 %. Только в случае 1,2,3-тиадиазолилмочевины **13c**, содержащей остаток фенилаланина, удалось выделить промежуточный продукт **18c**. При дальнейшем кипячении в уксусном ангидриде имидазолидиндиона **18c** в течение 9 ч был получен ацилированный продукт **19c**.



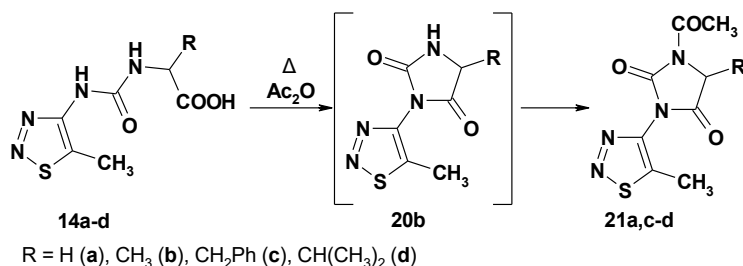
Известно, что проведение реакции в микроволновом реакторе позволяет осуществлять ее при температуре выше температуры кипения растворителя. При этом благодаря повышению температуры и избыточному давлению уменьшается время ее протекания и повышается выход целевого продукта. Последнее также связано с более селективным нагревом, в отличие, например, от нагревания в автоклаве.

Нами показано, что при проведении циклоконденсации 1,2,3-тиадиазол-5-ил-уреидоуксусных кислот **13b-d** с использованием микроволнового облучения при температуре 170 °С сокращается время реакции (в 6–12 раз в зависимости от заместителя) и увеличивается выход целевых соединений **19**.

Также следует отметить, что при проведении циклоконденсации 1,2,3-тиадиазол-5-ил-уреидоуксусной кислоты **13c** в условиях микроволнового нагрева при 140 °С время реакции составило 7 ч (Таблица 2), а конечный продукт – 1,2,3-тиадиазолил-имидазолидин-2,4-дион **19c** – был выделен с выходом 56 %. Таким образом, микроволновое облучение способствует сокращению времени протекания реакции и увеличению выхода продукта. Однако микроволновый синтез при более высокой температуре (170 °С) является более эффективным (Таблица 2).

Таблица 2 – Время и выход реакций синтеза 1,2,3-тиадиазолил-имидазолидин-2,4-дионов **18c** и **19b-d**

Соединение	Кипячение, 140 °С		Микроволновый нагрев, 170 °С	
	Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %
<b>18c</b>	480	60	40	72
<b>19b</b>	360	40	60	57
<b>19c</b>	690	49	150	64
<b>19d</b>	360	54	60	67



1,2,3-Тиадiazол-4-ил-имидазолин-2,4-дионы **21a,c,d** были получены при кипячении тиадiazол-4-илмочевин **14a,c,d** в уксусном ангидриде в течение 5–10 ч с выходами 50–60 %. В результате превращения 1,2,3-тиадiazолилмочевин **14b**, содержащей остаток аланина, в условиях традиционного нагревания при 140 °С в течение 6 ч был выделен неацелированный 1,2,3-тиадiazолилимидазолин-2,4-дион **20b**.

Таблица 3 – Время и выход реакций синтеза 1,2,3-тиадiazолил-имидазолидин-2,4-дионов **20b** и **21a,c,d**

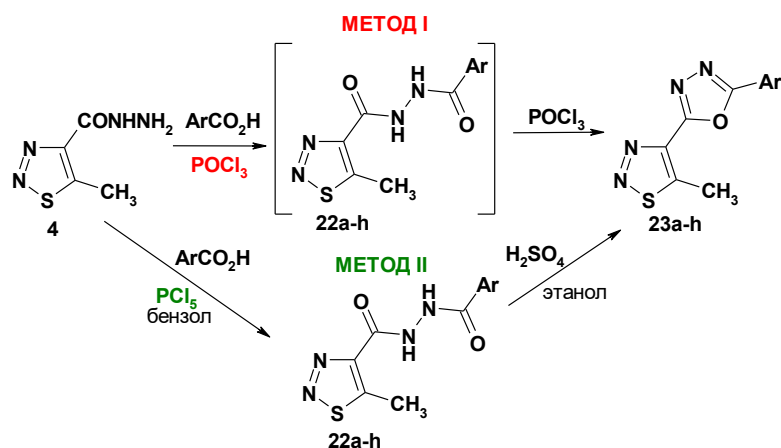
Соединение	Кипячение, 140 °С		Микроволновый нагрев, 170 °С	
	Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %
<b>20b</b>	240	52	50	–
<b>21a</b>	720	45	10	–
<b>21c</b>	480	64	50	–
<b>21d</b>	480	48	50	–

Для 1,2,3-тиадiazол-4-ил-уреидоуксусных кислот **14a-d** проведение реакции при микроволновом облучении оказалось неэффективным. В результате реакций были получены неразделимые смеси продуктов, включая продукты разложения тиадiazольного цикла. Процессы разложения наблюдались после протекания реакций в течение 10 мин, при этом образования конечных продуктов реакций – ансамблей **21** – зафиксировано не было (контроль с помощью ТСХ).

### 2.2.2. Получение 1,3,4-тиадiazол-2-ил- и 1,3,4-оксадiazол-2-ил-1,2,3-тиадiazолов<sup>2</sup>

Во время стажировки в Нанкайском университете (г. Тяньцзинь, Китай) под руководством профессора Ж.-Дж. Фана были получены гетероциклические ансамбли 4-[1,3,4]оксадiazол-2-ил- и 4-[1,3,4]тиадiazол-2-ил-1,2,3-тиадiazолы **23a-h** и **26a-k** соответственно и проведены исследования их противовирусной и фунгицидной активности.

<sup>2</sup> Работа выполнена в группе профессора Фан Жи-Джина в Нанкайском университете (г. Тяньцзинь, КНР) по программе стипендий Президента РФ для обучения за рубежом студентов и аспирантов российских вузов в 2011/2012 гг. Часть результатов опубликована в двух патентах (Пат. 102816135 КНР. 5-Methyl-1,2,3-thiadiazole-containing 1,3,4-thiadiazole derivatives and their preparation method and use / Zh.-J. Fan, T. A. Kalinina, X.-W. Hua, D. Wang, X.-T. Ji, Yu. Yu. Morzherin, N. P. Belskay, V. A. Bakulev. Опубл. 12.12.2012. Пат. 102816158 КНР. 5-Methyl-1,2,3-thiadiazole-1,3,4-oxadiazole derivatives, and preparation method and application thereof / Zh.-J. Fan, T. A. Kalinina, W.-T. Mao, X.-W. Hua, D. Wang, X.-T. Ji, Yu. Yu. Morzherin, N. P. Belskay, V. A. Bakulev. Опубл. 12-12-2012).



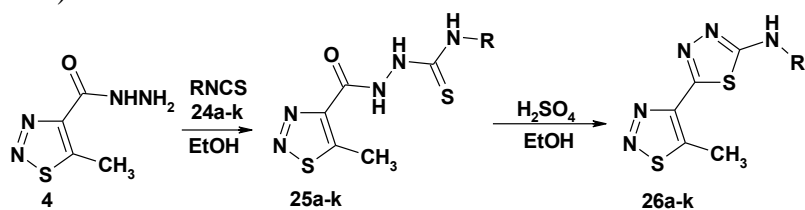
R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (a), 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (g), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (h)

В качестве исходного соединения для получения 1,2,3-оксадиазол-2-ил-1,2,3-тиадиазолов **23a-h** использовался гидразид 1,2,3-тиадиазол-4-илкарбоновой кислоты **4**. Для синтеза 1,2,3-оксадиазол-2-ил-1,2,3-тиадиазолов **23a-h** были разработаны два подхода. Ансамбли **23a-h** были получены ацилированием гидразида **4** хлорангидридами бензойных кислот, образующихся *in situ* в присутствии оксихлорида фосфора, с последующей дегидратацией промежуточного семикарбазида **22a-h** под действием POCl<sub>3</sub>.

Второй подход к синтезу ансамблей **23a-h** отличается использованием на стадии ацилирования гидразида **4** пентахлорида фосфора вместо POCl<sub>3</sub>. Это позволило выделить промежуточные семикарбазида **22a-h**. Дегидратация соединений **22a-h** с образованием ансамблей **23a-h** проводилась в этаноле в присутствии серной кислоты.

Следует отметить, что первый метод, позволяет получать 1,2,3-оксадиазол-2-ил-1,2,3-тиадиазолы **23a-h** с более высокими выходами (83–92 % для первого метода, 71–86 % – для второго).

1,3,4-Тиадиазол-2-ил-1,2,3-тиадиазолы **26a-k** были синтезированы в две стадии из гидразида 1,2,3-тиадиазол-4-илкарбоновой кислоты **4**. При взаимодействии гидразида **4** с изотиоцианатами **24a-k** были получены тиосемикарбазида **25a-k**. Внутримолекулярная дегидратация соединений **25a-k** с образованием ансамблей **26a-k** протекала с высокими выходами (72–91%).



R = Ph (a); PhCO (b); 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (c); 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (d); 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (e); 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (f); 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (g); 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (h); 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (i); 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (j); 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO (k)

Таким образом, нами были разработаны методы синтеза новых гетероциклических ансамблей 4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,3-тиадиазолов **23a-h** и 4-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1,2,3-тиадиазолов **26a-k**, а также 1,2,3-тиадиазол-4-ил-замещенных семикарбазида **22a-h** и тиосемикарбазида **25a-k**, представляющих интерес для изучения биологических свойств.

### 2.2.3. Синтез 1,2,3-тиадиазолов, содержащих пиразольный цикл

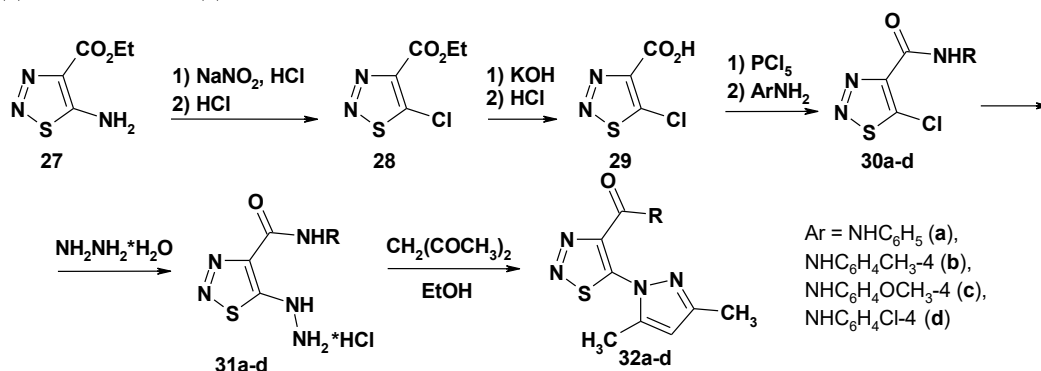
В литературе описано всего несколько примеров гетероциклических ансамблей, содержащих 1,2,3-тиадиазольный и пиразольный циклы. Большинство этих гетероцикличес-

ких ансамблей проявляют различные виды биологической активности.

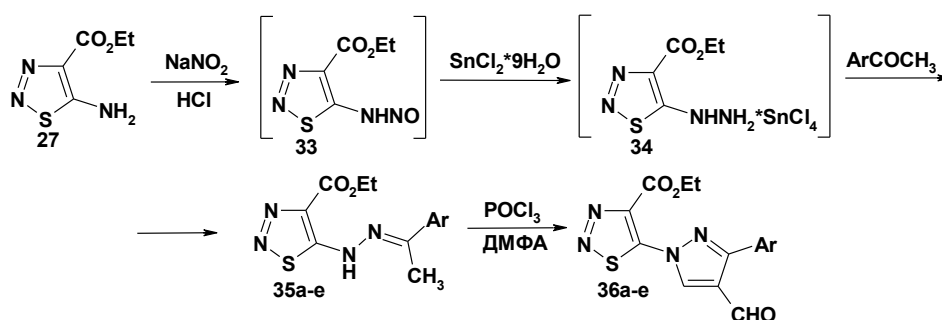
Нами были использованы два метода синтеза 5-пиразол-1-ил-1,2,3-тиадиазолов: 1) циклоконденсация гидразинопроводных с  $\beta$ -дикетонами, 2) реакция гидразонов ацетофенонов с комплексом Вильсмайера – Хаака.

Нитрозированием 5-амино-1,2,3-тиадиазола **27** с последующим замещением нитрозаминогруппы на хлор был получен 5-хлор-1,2,3-тиадиазол **28**. Амиды 5-гидразино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **31a-d** синтезированы из амидов 5-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-илкарбоновой кислоты **30a-d** в две стадии: 1) гидролиз до кислоты **29**; 2) образование хлорангидрида и последующее амидирование.

Для синтеза 5-пиразол-1-ил-1,2,3-тиадиазолов была проведена реакция амидов 5-гидразино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **31a-d** с ацетилацетоном. Ансамбли **32a-d** были выделены с выходом 48–67 %.



1,2,3-Тиадиазолилгидразоны ацетофенонов **35a-e** были синтезированы по известной методике реакцией ацетофенонов и комплекса тиадиазолилгидразина с хлоридом олова (IV) **34**, образующегося в результате нитрозирования 5-амино-1,2,3-тиадиазола **32** и последующего восстановления *N*-нитрозамина **33** хлоридом олова (II). 5-Пиразол-1-ил-1,2,3-тиадиазолы **36a-e**, содержащие в положении 4 этоксикарбонильную группу, удалось получить при использовании второго метода – реакции 1,2,3-тиадиазол-5-илгидразонов ацетофенонов **35a-e** с комплексом Вильсмайера – Хаака.



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**35a**, **36a**); C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-4 (**35b**, **36b**); C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4 (**35c**, **36c**); C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OEt-4 (**35d**, **36d**); C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (**35e**, **36e**)

Таким образом, нами был осуществлен синтез новых гетероциклических ансамблей – 5-пиразол-1-ил-1,2,3-тиадиазолов – с использованием двух методов.

### 2.3. Перегруппировка Димрота в ряду производных 5-гидразино-1,2,3-тиадиазола.

#### Синтез конденсированных 1,2,3-триазолов

Отличительной особенностью 1,2,3-тиадиазолов является их способность к перегруппировкам и трансформациям цикла. Производные 5-гидразино-1,2,3-тиадиазола способны перегруппировываться в 5-меркапто-1,2,3-триазолы, являющиеся в свою очередь

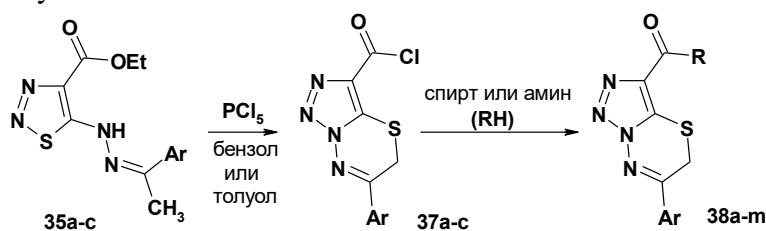
удобными синтонами для получения конденсированных 1,2,3-триазолов. Однако данная стратегия применяется не достаточно широко. Нами было запланировано несколько направлений для осуществления синтеза новых производных [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов и неописанных ранее в литературе гетероциклических систем – [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепинов.

### 2.3.1. Синтез 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Перегруппировка Димрота 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов является удобным методом синтеза [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов, биологическая активность которых до сих пор не изучена. В то же время производные 1,3,4-тиадиазинов обладают различными видами биологической активности [192–194]. Так, например, близкие структурные аналоги 1,2,3-триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин проявляют *in vitro* цитотоксическую активность в отношении различных линий опухолевых клеток. Таким образом, синтез 1,2,3-триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазиновых систем и изучение их цитотоксических свойств является актуальным направлением в поиске регуляторов пролиферативной активности животных клеток.

#### 2.3.1.1. Взаимодействие 1,2,3-тиадиазолилгидразонов ацетофенонов с пентахлоридом фосфора<sup>3</sup>

Нами были проведены реакции гидразонов **35a-c** с пентахлоридом фосфора в бензоле и толуоле. В результате были получены 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазины **37a-c**, образующиеся в ходе перегруппировки Димрота и последующей внутримолекулярной циклоконденсации. Кроме этого, происходило превращение сложноэфирной группы в хлорангидридную. При этом реакция в бензоле протекала с более высоким выходом продукта, чем в толуоле.



**35, 37:** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-4 (**b**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4 (**c**);

**38:** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = OEt (**a**); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-4, R = OEt (**b**); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**c**); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4, R = OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**d**);

Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**e**); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-4, R = O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**f**); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**g**); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,

R = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (**h**); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**i**); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-4, R = NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**j**); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4 (**k**);

Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-4, R = NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4 (**l**); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-4 (**m**)

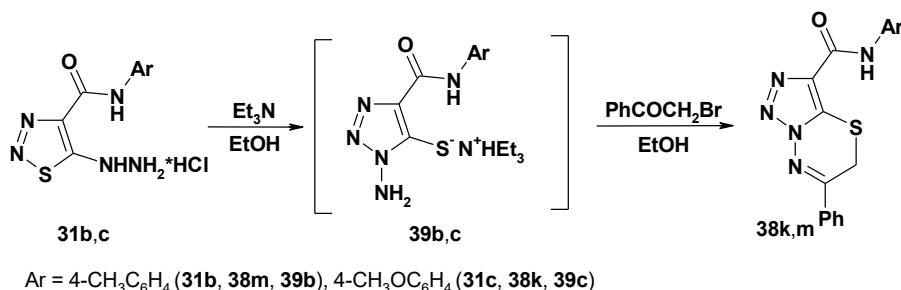
Интересно отметить, что полученные хлорангидриды **37a-c** обладают достаточно высокой устойчивостью, что позволило выделить их в чистом виде и охарактеризовать. Они практически не взаимодействуют при комнатной температуре с такими нуклеофилами, как вода и спирты. Однако при нагревании спиртовых растворов хлорангидридов **37a-c** был получен ряд эфиров триазолотиадиазин-3-карбоновых кислот **38a-f**. Амиды триазолотиадиазин-3-карбоновых кислот **38g-m** были синтезированы из

<sup>3</sup> Результаты опубликованы в статье: Калинина Т. А., Прохорова П. Е., Глухарева Т. В., Моржерин Ю. Ю. Трансформация (1,2,3-тиадиазол-5-ил)гидразонов ацетофенонов под действием PCl<sub>5</sub> // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2011. – № 5. – С. 957–960.

1,2,3-тиадиазолилгидразонов ацетофенонов **37a-c** без выделения промежуточных хлорангидридов **37a-c** добавлением в реакционную массу соответствующих аминов.

Следует отметить, что впервые гетероциклическая система – 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин была получена Лаббе [G. L'abbe, E. Vanderstede. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**. V. 26. № 6. P. 1811–1814] при взаимодействии 1-амино-1,2,3-триазол-5-тиолате, образующегося в ходе перегруппировки 1,2,3-тиадиазолилгидразина по Димроту, с различными  $\alpha$ -бромацетофенонами. Данный подход к синтезу был осуществлен только для сложных эфиров 5-гидразино-1,2,3-тиадиазол-4-ил-карбоновой кислоты.

Нами был использован метод Лаббе как альтернативный для получения амидов 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин-3-карбоновых кислот **38k,m**. В результате перегруппировки амидов 5-гидразино-1,2,3-тиадиазол-4-илкарбоновых кислот **30b,c** в присутствии триэтиламина и последующей конденсации образующихся 1-амино-5-меркапто-1,2,3-триазолов **39b,c** с  $\alpha$ -бромацетофеноном были получены амиды **38k,m** с выходом 64–78 %.



Сравнение двух методов получения карбоксамидных производных 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **38k,m** показало, что метод с использованием PCl<sub>5</sub> является более эффективным. Суммарный выход соединений **38k,m** исходя из этилового эфира 5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-илкарбоновой кислоты **27**, полученных по этому методу составляет 29 %, в то время как выход соединений **38k,m**, синтезированных по методу Лаббе из того же исходного соединения **27**, – 16 %. Метод Лаббе предполагает использование  $\alpha$ -бромацетофенонов, являющихся лакриматорами и высокотоксичными соединениями, что является существенным недостатком этого метода.

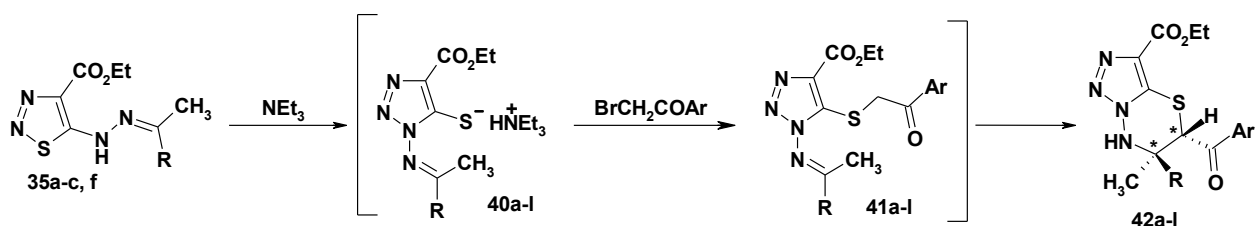
Таким образом, нами предложен метод одностадийного синтеза хлорангидридов триазолотиадиазинов **37a-c** исходя из 1,2,3-тиадиазолилгидразонов ацетофенонов **35a-c**, включающий четыре последовательных стадии: перегруппировку Димрота, хлорирование метильной группы ацетофенонового фрагмента, внутримолекулярное алкилирование нуклеофильного атома серы меркаптогруппы, превращение сложноэфирной группы в хлорангидридную. Использование этого метода позволило получить ряд амидов и сложных эфиров 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин-3-карбоновых кислот **38a-m**.

### 2.3.1.2. Взаимодействие 1,2,3-тиадиазолилгидразонов с $\alpha$ -бромацетофенонами<sup>4</sup>

Нами проведены реакции 1,2,3-тиадиазолилгидразонов ацетофенонов **35a-c** и ацетона **35f** с различными  $\alpha$ -бромацетофенонами. В результате мы ожидали получить

<sup>4</sup> Результаты данного раздела опубликованы в виде письма в редакцию: Калинина Т. А., Быстрых О. А., Поздина В. А., Глухарева Т. В., Улитко М. В., Моржерин Ю. Ю. Синтез и биологическая активность спиропроизводных 1,2,3-триазоло-[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов // Химия гетероциклических соединений. – **2015**. – Т. 51. – № 6. – С. 589–592 и принята в печать статья: Kalinina T. A., Bystrykh O. A., Glukhareva T. V., Morzherin Yu. Yu. Transformation of 1,2,3-Thiadiazolyl Hydrazones as Method for Preparation of 1,2,3-Triazolo[5,1-*b*][1,3,4]thiadiazines // Journal of Heterocyclic Chemistry.

3-меркапто-1,2,3-триазол **41a-l**, продукт перегруппировки Димрота и реакции алкилирования  $\alpha$ -бромацетофеноном исходного тиadiaзола **35a-c,f**, либо 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин **42a-l**, образующийся в результате последующей внутримолекулярной циклоконденсации соединения **41a-l**. В результате анализа спектральных данных полученным продуктам была приписана структура (5*R*<sup>\*</sup>,6*S*<sup>\*</sup>)-5-ароил-6-метил-6-арил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин **42a-l**. Следует отметить, что реакция протекает с образованием двух асимметрических центров и возможно образование четырех диастереомеров. Однако с помощью данных спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C было показано, что реакция протекает стереоселективно и образуется только одна пара энантиомеров с относительной конфигурацией асимметрических центров 5*R*<sup>\*</sup>,6*S*<sup>\*</sup>.



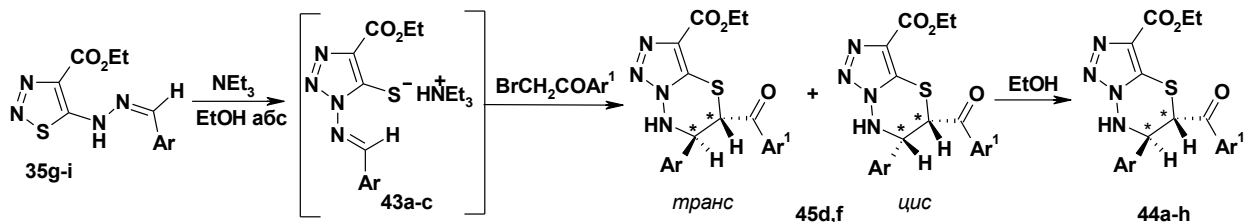
**35, 40 a** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **b** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f** R = CH<sub>3</sub>;

**41, 42 a** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **b** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **d** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **g** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **h** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **i** R = CH<sub>3</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **j** R = CH<sub>3</sub>, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **k** R = CH<sub>3</sub>, Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **l** R = CH<sub>3</sub>, Ar = 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Структура соединения **42b** однозначно подтверждена данными РСА (Рисунок 7).

Границы распространения данной реакции были расширены использованием в качестве исходных соединений 1,2,3-тиадиазол-5-илгидразонов бензальдегидов **35g-i** и циклических кетонов **35j-l**. Гидразоны **35g-i** и **35j-l** были получены взаимодействием гидразина **34** с соответствующими бензальдегидами или циклическими кетонами (циклопентаном, циклогексаном и циклогептаном).

При взаимодействии 1,2,3-тиадиазолилгидразонов бензальдегидов **35g-i** с  $\alpha$ -бромацетофенонами в присутствии триэтиламина образуются (5*R*<sup>\*</sup>,6*S*<sup>\*</sup>)-5-ароил-6-арил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазины **44a-h**. При этом реакция протекает стереоселективно и образуется смесь энантиомеров с *транс*-расположением протонов в дигидро-1,3,4-тиадиазининовом цикле.



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**35g, 43a**); 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**35h, 43b**); 3,4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**35i, 43c**);

**44, 45 a** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **b** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

**e** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **f** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **g** Ar = 3,4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

**h** Ar = 3,4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, Ar<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

С целью выделения промежуточных продуктов, либо смеси изомеров было уменьшено время протекания реакции с 18 до 5 ч. Это позволило выделить смесь *цис*- и *транс*-изомеров **45d,f**.

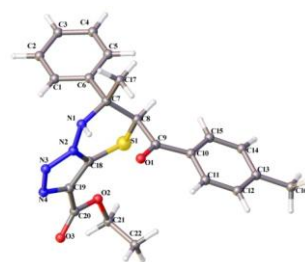


Рисунок 7 – Молекулярная структура соединения **42b** по данным РСА



Так, для продукта **45d** было показано, что при проведении реакции в абсолютном этаноле в течение 5 ч образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров с выходом 49 % в соотношении приблизительно 1:4 (рассчитано исходя из значений интегральных интенсивностей сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , растворитель  $\text{DMSO-}d_6$ ). Однако при более длительном кипячении в аналогичных условиях с выходом 50–60 % образуется только продукт термодинамического контроля *транс*-изомер **44d**. Также показано, что кипячение смеси диастереомеров **45d** в этаноле в течение 6 ч приводит к образованию диастереомерно чистого изомера с *транс*-расположением протонов в тиadiaзиновом цикле.

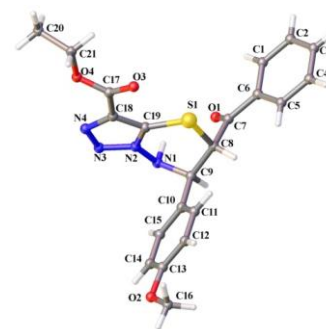


Рисунок 9 – Молекулярная структура соединения **44d** по данным РСА

Структура соединения **44d** однозначно доказана данными РСА (Рисунок 9).

На примере соединения **45f** было исследовано влияние температуры и природы растворителя на соотношение изомеров в растворе. Следует отметить незначительное влияние природы растворителя на соотношение изомеров, в отличие от результатов, представленных в работе, посвященной синтезу дигидротриазолотиadiaзинов циклоконденсацией 1-бензилиденамино-5-меркапто-1,3,4-триазолов с  $\alpha$ -бромацетофенонами.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , зарегистрированных в разных растворителях ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ), наблюдались два набора сигналов, соответствующие *транс*- и *цис*-стереоизомерам. Во всех растворителях преобладал *транс*-стереоизомер. При этом в более полярных растворителях его относительное количество незначительно увеличивалось. Увеличение температуры практически не сказывалось на соотношении изомеров.

Использование в качестве исходных соединений тиadiaзолилгидразонов циклических кетонов **35j-1** позволило синтезировать спиро-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиadiaзины **46a-j**, строение которых было однозначно подтверждено данными РСА (Рисунок 10).

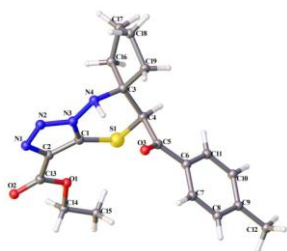
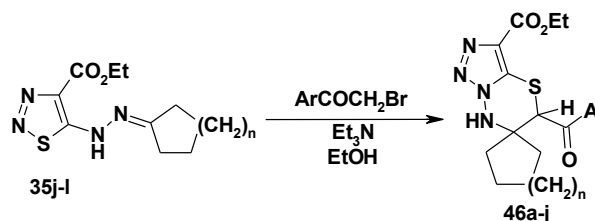


Рисунок 10 – Молекулярная структура соединения **46b** по данным РСА



**35 j**  $n=1$ ;  $k=2$ ;  $l=3$ ;  
**46 a**  $n=1$ ,  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ ; **b**  $n=1$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ; **c**  $n=1$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ;  
**d**  $n=1$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ ; **e**  $n=2$ ,  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ ; **f**  $n=2$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ;  
**g**  $n=2$ ,  $\text{Ar} = \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ; **h**  $n=2$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ ; **i**  $n=3$ ,  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ ;  
**j**  $n=3$ ,  $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$

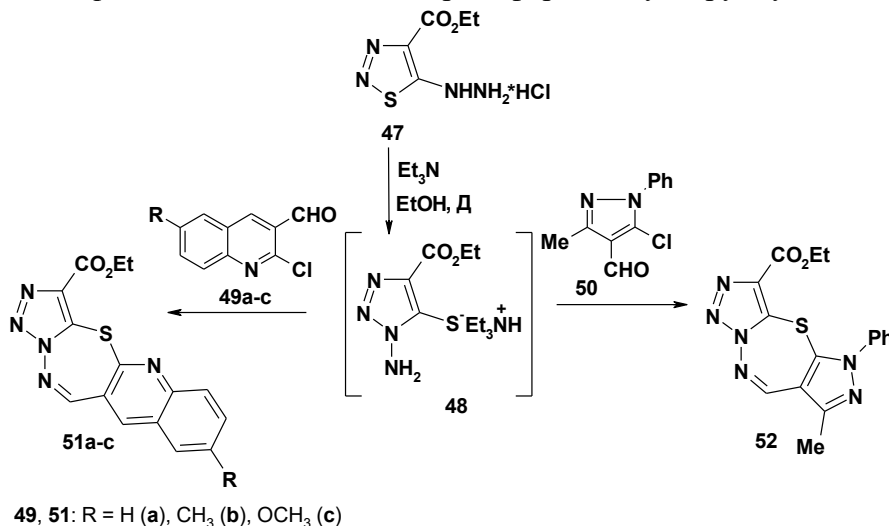
Таким образом, нами был предложен удобный подход к синтезу ранее не описанных в литературе производных 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиadiaзина, первой стадией которого является перегруппировка 1,2,3-тиadiaзолилгидразонов по Димроту.

### 2.3.2. Синтез конденсированных [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиadiaзепинов<sup>5</sup>

Мы предложили метод синтеза новых гетероциклических систем – [1,2,3]триазоло[5',1':2,3][1,3,4]тиadiaзепино-[7,6-*b*]хинолина **51a-c** и 5*H*-пиразоло[4,3-

<sup>5</sup> Результаты опубликованы в виде письма в редакцию: Калинина Т. А., Шатунова Д. В., Глухарева Т. В., Моржерин Ю. Ю. Синтез конденсированных [1,2,3]триазоло-[5,1-*b*][1,3,4]тиadiaзепиновых систем // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – № 2. – С. 375–377.

f)[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепина **52** исходя из 5-гидразино-1,2,3-тиадиазола **47**. Первой стадией является перегруппировка Димрота 5-гидразино-1,2,3-тиадиазола **47** в этаноле под действием триэтиламина. На следующей стадии протекает циклоконденсация образующегося 5-меркапто-1,2,3-триазола **48** с производными хинолина **49a-c** или пиразола **50**, содержащими в *орто*-положении атом хлора и формильную группу.



Подобные конденсированные хинолино- и пиразолотиадиазепины ранее были синтезированы только на основе 1-амино-5-меркапто-1,2,4-триазола.

Следует отметить, что синтезированные триазолотиадиазепины **51a-c** и **52** не растворимы в большинстве широко применяемых растворителей (ДМСО, ДМФА, этанол, хлороформ, ацетон, бензол, пиридин и др.), что затрудняет исследование их свойств и биологической активности.

#### 2.4. Изучение биологической активности

Для синтезированных соединений была исследована биологическая активность. Выявлено стимулирующее действие *N*-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-*N'*-(4-метилфенил)мочевины **9b** на рост семян огурца. Показано, что данное соединение проявляет цитокининовую активность на данных тест-системах, однако является менее эффективным, чем 6-бензиламинопурин и тиадиазурон.

Для оценки фитогормонального действия соединений **13a,c-d**, **18c** и **19d** было проведено исследование их влияния на прорастание семян и последующий ход роста сеянцев *Pinus silvestris* L. В качестве веществ-сравнения использовали фитогормоны – гиббереллиновую кислоту, 6-БАП и тиадиазурон. К наиболее перспективным веществам для дальнейшего изучения биологических свойств, как в качестве самостоятельных стимуляторов роста, так и в сочетании с ТДЗ, можно отнести соединения **13d** и **18c**.

Для 1,3,4-оксадиазол- и 1,3,4-тиадиазол-4-ил-1,2,3-тиадиазолов **23a-h** и **26b-k**, а также *N*-[*N'*-(5-метил-[1,2,3]тиадиазол-4-карбонил)-гидразинкарботиоил]ариламидов **25b-k** была изучена способность индуцировать СПУ и противовирусная активность веществ. В результате проведенных исследований были обнаружены соединения перспективные для дальнейшего исследования в качестве противовирусных средств (**25e**, **25g**, **26h**, **26f**) и активаторов СПУ растений (**23b**, **25h**, **26j**).

Нами была исследована фунгицидная активность 1,3,4-оксадиазол- и 1,3,4-тиадиазол-4-ил-1,2,3-тиадиазолов **23a-h**, **26b-k**, *N*-[*N'*-(5-метил-[1,2,3]тиадиазол-4-карбонил)-

гидразинкарботиоил]ариламидов **25b-k**, 1,2,3-тиадиазолимочевин **9a-h** и эфиров 1,2,3-тиадиазол-5-илкарбаминовых кислот **11a-e** в отношении 9 фитопатогенов. Для соединений **11e** и **25b**, которые проявили высокую активность *in vitro* в отношении возбудителя ризоктониоза злаков, целесообразным является дальнейшее изучение их биологической активности.

Исследовано влияние синтезированных нами [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов **38a,c-d,j,l**, **42d,g,h**, **44g**, **46b-d,f-h** на жизнеспособность и пролиферативную активность различных линий клеточных культур. Были использованы перевиваемые линии трансформированных клеток (глиома крысы 2211, опухолевые клетки рабдомиосаркомы человека RD и спонтанно-трансформированные фибробласты крысы линии K-22), а также нормальные клеточные линии (фибробласты кожи человека, нормальные фибробласты кожи крысы и эмбриональные клетки почки человека НЕК-293). Наиболее интересные результаты показали спиропроизводные [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **46b-d,f-h**, проявляющие избирательную биологическую активность. В зависимости от типа клеточной культуры, эти соединения оказывают цитотоксическое действие или стимулируют пролиферативную активность клеток. Особый интерес вызывают соединения, которые стимулируют рост нормальных клеток, оказывая при этом ингибирующее действие на опухолевые и трансформированные линии. Выявленный благоприятный пролиферативный ответ культуры фибробластов человека на воздействие соединений **46d**, **46g** и **46h** позволяет рассматривать их в качестве основы для направленного синтеза веществ, повышающих скорость восстановительных процессов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан новый подход к получению широкого ряда 1,2,3-тиадиазолилмочевин и 1,2,3-тиадиазолилуретанов, являющихся структурными аналогами фитогормона тиадиазурона. Получены 1,2,3-тиадиазолилмочевины, содержащие в своей структуре природные фрагменты аминокислот.
2. Разработаны подходы к синтезу новых гетероциклических ансамблей: 1,2,3-тиадиазол-4(5)-илимидазолидин-2,4-дионон, 5-пиразол-1-ил-1,2,3-тиадиазолов, 4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,3-тиадиазолов, 4-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1,2,3-тиадиазолов. Показана эффективность микроволнового нагрева в синтезе 1,2,3-тиадиазол-5-илимидазолидин-2,4-дионон.
3. Предложены новые методы получения производных [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов, с использованием перегруппировки Димрота.
4. Впервые синтезированы спиросочлененные производные [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов, в ряду которых обнаружены вещества, селективно стимулирующие или ингибирующие *in vitro* пролиферативную активность нормальных, трансформированных и опухолевых клеточных линий.
5. Показана перспективность поиска в ряду 1,2,3-тиадиазолилмочевин и 1,2,3-тиадиазол-4(5)-илимидазолидин-2,4-дионон веществ – регуляторов роста растений.
6. В ряду 1,2,3-тиадиазолилуретанов и 1,2,3-тиадиазол-4-илтиосемикарбазидов обнаружены соединения, обладающие высокой фунгицидной активностью в отношении возбудителя ризоктониоза злаков.

7. Среди 4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,3-тиадиазолов и 4-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1,2,3-тиадиазолов выявлены вещества, обладающие противовирусной активностью в отношении вируса табачной мозаики выше, чем препарат сравнения рибавирин.
8. Обнаружены вещества, стимулирующие системную приобретенную активность растений на уровне препарата-лидера, активирующего СПУ, тиадинила.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

***Статьи в рецензируемых научных изданиях, определённых ВАК***

1. **Калинина, Т. А.** Трансформация (1,2,3-тиадиазол-5-ил)гидразонов ацетофенонов под действием  $PCl_5$  [Текст] / Т. А. Калинина, П. Е. Прохорова, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2011. – № 5. – С. 957–960 (0,23 п.л./0,12 п.л.).
2. **Калинина, Т. А.** Синтез конденсированных [1,2,3]триазоло-[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепиновых систем [Текст] / Т. А. Калинина, Д. В. Шатунова, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – № 2. – С. 375–377 (0,16 п.л./0,12 п.л.).
3. **Калинина, Т. А.** 1,2,3-Тиадиазолилизотиоцианаты в синтезе биологически активных соединений. исследование цитокининовой активности *N*-(4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-*N'*-(4-метилфенил)мочевины [Текст] / Т. А. Калинина, Ю. С. Шахмина, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин, Ж.-Дж. Фан, Р. А. Борзенкова, Е. С. Сколобанова, И. С. Киселева // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – № 7. – С. 1127–1134 (0,50 п.л./0,20 п.л.).
4. **Калинина, Т. А.** Синтез и биологическая активность спиропроизводных 1,2,3-триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов [Текст] / Т. А. Калинина, О. А. Быстрых, В. А. Поздина, Т. В. Глухарева, М. В. Улитко, Ю. Ю. Моржерин // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – № 6. – С. 589–591 (0,23 п.л./0,12 п.л.).
5. **Калинина, Т. А.** Синтез и оценка влияния производных 5-сульфанил-1,2,3-триазол-1-иламинокислот на кинетику окисления аскорбиновой кислоты [Текст] / В. В. Емельянов, А. В. Мусальникова, Е. А. Саватеева, Ю. С. Шахмина, Т. А. Калинина, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2016. – № 1. – С. 203–209 (0,43 п.л./0,18 п.л.).

***Патенты***

6. Пат. 102816135 КНР. 5-Methyl-1,2,3-thiadiazole-containing 1,3,4-thiadiazole derivatives and their preparation method and use/ Zh.-J. Fan, T.A. Kalinina, X.-W. Hua, D. Wang, X.-T. Ji, Yu.Yu. Morzherin, N.P. Belskay, V. A. Bakulev; заявитель и патентообладатель Нанкайский университет. – заявл. 01.08.2012; опубл. 12.12.2012.
7. Пат. 102816158 КНР. 5-Methyl-1,2,3-thiadiazole-1,3,4-oxadiazole derivatives, and preparation method and application thereof/ Zh.-J. Fan, T.A. Kalinina, W.-T. Mao, X.-W. Hua, D. Wang, X.-T. Ji, Yu.Yu. Morzherin, N.P. Belskay, V. A. Bakulev; заявитель и патентообладатель Нанкайский университет. – заявл. 01.08.2012; опубл. 12.12.2012.

***Тезисы докладов конференций и статьи в сборниках***

8. **Калинина, Т. А.** Два метода синтеза производных 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов [Текст] / Т. А. Калинина, Е. А. Мезенцева, П. Е. Прохорова, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин // Вести Национальной академии наук Беларуси. – 2011. – Приложение ч. 1. – С. 20–22 (0,20 п.л./0,10 п.л.).

9. **Калинина, Т. А.** Реакции гидразинопроизводных 1,2,3-тиадиазола с ацетилацетоном [Текст] / О. А. Быстрых, Ю. С. Шахмина, Т. А. Калинина, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин // Сборник докладов XXIII Российской молодежной научной конференции. – Екатеринбург: Изд-во УрФУ, 2013. – С. 488–490 (0,20 п.л./0,10 п.л.).
10. **Калинина, Т. А.** Синтез и циклизация 1,2,3-тиадиазолилмочевин, содержащих фрагменты аминокислот [Текст] / Ю. С. Шахмина, Т. А. Калинина, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: сборник тезисов XXIV Российской молодежной научной конференции, Екатеринбург, 23–25 апреля, 2014 г. – Екатеринбург, 2014. – С. 404 (0,12 п.л./0,06 п.л.).
11. **Калинина, Т. А.** Два подхода к синтезу 5-пиразол-1-ил-1,2,3-тиадиазолов [Текст] / О. А. Быстрых, Т. А. Калинина, Т. В. Глухарева, Т. А. Поспелова, Ю. Ю. Моржерин // Современные проблемы органической химии: сборник тезисов докладов XVII Молодежной школы-конференции по органической химии, Екатеринбург, 8–12 июня, 2014 г. – Екатеринбург, 2014 – С. 125 (0,12 п.л./0,06 п.л.).
12. **Калинина, Т. А.** Исследование цитотоксической активности производных 1,2,3-тиадиазола на клеточные культуры глиомы [Текст] / Ю. С. Шахмина, Т. А. Калинина, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин, А. А. Минин, В. А. Поздина, М. В. Улитко // Современные проблемы органической химии: сборник тезисов докладов XVII Молодежной школы-конференции по органической химии, Екатеринбург, 8–12 июня, 2014 г. – Екатеринбург, 2014 – С. 225 (0,12 п.л./0,06 п.л.).
13. **Калинина, Т. А.** Synthesis of 1,2,3-triazolo[5,1-*b*][1,3,4]thiadiazines via Dimroth rearrangement of 1,2,3-thiadiazolylhydrazones [Текст] / Т. А. Kalinina, О. А. Bystrykh, Т. V. Glukhareva, Yu. Yu. Morzherin // Challenges in Organic Chemistry, Shanghai, China, August 7-10, 2014. Shanghai: Shanghai Institute of Organic Chemistry, 2014. – P. 105 (0,12 п.л./0,06 п.л.).
14. **Калинина, Т. А.** Синтез 1,2,3-триазоло-[1,5-*b*]-1,3,4-тиадиазин-карбоксамидов [Текст] / О. А. Быстрых, Т. А. Калинина, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин // Химия в федеральных университетах: материалы II науч.-практ. конф., г. Екатеринбург, 4–7 ноября, 2014 г. – Екатеринбург, 2014. – С. 32–34 (0,20 п.л./0,10 п.л.).
15. **Калинина, Т. А.** Синтез и исследование *цис-транс* изомерии 5-(4-метоксибензоил)-6-(4-метоксифенил)-6,7-дигидро-5Н-[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина [Текст] / Т. А. Калинина, О. А. Быстрых, Ю. С. Шахмина, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин // *Chimica Techno Acta*. – 2014. – Т. 1. – № 2. – С. 45–49. (0,20 п.л./0,10 п.л.).
16. **Калинина, Т. А.** Получение и исследование биологических свойств 1,2,3-тиадиазолилмочевин [Текст] / Ю. С. Шахмина, Т. А. Калинина, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин, А. А. Минин, В. А. Поздина, М. В. Улитко, Р. А. Борзенкова, Е. С. Сколобанова, И. С. Киселева // Химия в федеральных университетах: материалы II науч.-практ. конф., г. Екатеринбург, 4–7 ноября, 2014 г. – Екатеринбург, 2014. – С. 304–306 (0,12 п.л./0,06 п.л.).
17. **Калинина, Т. А.** Two approaches to synthesis of 5Н-[1,2,3]triazolo[5,1-*b*][1,3,4]thiadiazine systems [Текст] / Т. А. Kalinina, О. А. Bystrykh, Т. V. Glukhareva, Yu. Yu. Morzherin // Anatolian Conference of Synthetic Organic Chemistry, Antalya, Turkey, March 16–19, 2015. – Antalya, 2015. – P. 150 (0,12 п.л./0,06 п.л.).
18. **Калинина, Т. А.** Синтез производных 1,2,3-тиадиазолилмочевин и исследование их влияния на проращивание семян сосны обыкновенной [Текст] / Ю. С. Шахмина,

Т. А. Калинина, О. Е. Черепанова, А. А. Кочубей, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: сборник тезисов XXV Российской молодежной научной конференции, Екатеринбург, 22–24 апреля, 2015 г. – Екатеринбург, 2015. – С. 448–449 (0,12 п.л./0,06 п.л.).

19. **Калинина, Т. А.** Синтез и фунгицидная активность производных 1,2,3-тиадиазолилмочевин и 1,2,3-тиадиазолилкарбаминовых кислот [Текст] / Ю. С. Шахмина, И. С. Хажиева, Т. А. Калинина, Т. В. Глухарева, Дж.-Ж. Фан, Ю. Ю. Моржерин // Тезисы докладов Международного симпозиума по гетероциклической химии, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста, Москва, 18–23 октября 2015 г. – Москва, 2015. – С. 533 (0,12 п.л./0,06 п.л.).

20. **Калинина, Т. А.** Synthesis and biological activity of spiro derivatives of 1,2,3-triazolo[5,1-*b*][1,3,4]thiadiazines [Текст] / Т. А. Kalinina, О. А. Bystrykh, V. A. Pozdina, Т. V. Glukhareva, M. V. Ulitko, Yu. Yu. Morzherin // The 13<sup>th</sup> International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, Kyoto, Japan, November 9–13, 2015 – Kyoto, 2015 – PB(C)-18 (P. 93) (0,10 п.л./0,05 п.л.).

21. **Калинина, Т. А.** Синтез и биологическая активность гетероциклических ансамблей на основе 1,2,3-тиадиазолов [Текст] / Т. А. Калинина, Ю. С. Шахмина, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин // Сборник тезисов Зимней конференции молодых ученых по органической химии, г. Краснови́дово, 16–21 января, 2016 г. – Москва, 2016 – С. 124 (0,12 п.л./0,06 п.л.).

---

Подписано в печать

Формат 60 x 90 1/16

Бумага типографская.

Плоская печать.

Усл. печ. л. 1,39

Уч.-изд. л. 1,5.

Тираж 150 экз.

Заказ

---