

**В. Р. Ахметова*, Г. Р. Надыргулова, З. Т. Ниатшина,
У. М. Джемилев**

**ЦИКЛОТИОМЕТИЛИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНЫХ АМИНОВ
ФОРМАЛЬДЕГИДОМ И СЕРОВОДОРОДОМ
В АЗОТ- И СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ**

(ОБЗОР)

Обобщены литературные данные и собственные экспериментальные результаты по синтезу азот- и серусодержащих гетероциклов на основе реакции циклотииометилирования аминов с помощью формальдегида и H_2S . Рассмотрены особенности трехкомпонентной конденсации в зависимости от природы и структуры исходных аминов, а также условий реакции.

Ключевые слова: 1,3,5-дйтиазинаны, 1,5-дйтиа-3,7-дитазациклооктан, 1,3,5-тиадиазинаны, 1,3-тиазетидины, N,S-содержащие гетероциклы, циклоконденсация.

Гетероциклы, содержащие в своей молекуле одновременно атомы азота и серы – тиазетидины, тиазолы, изотиазолы, тиазолины, тиазолидины, дйтиазинаны, тиадиазины и их производные, широко применяются в промышленности и медицинской практике.

На основе указанных классов гетероциклов разработаны и внедрены в медицинскую практику препараты с антимикробной активностью, диуретики, митодепрессанты, антигистаминные, антипаразитарные, противовирусные и жаропонижающие средства [1–4].

До настоящего времени разработка методов получения азот- и серусодержащих гетероциклов определенной структуры с заданными свойствами является важной задачей синтетической органической химии. Подавляющее большинство методов их синтеза связано с реакциями [4+2] и 1,3-диполярного циклоприсоединения к ненасыщенным атомам углерода или с циклоконденсацией функционально замещенных мономеров [5–9]. В литературе эти два типа реакций часто объединяются под общим названием, "гетероциклизация", при этом формирование молекулы гетероциклов осуществляется с участием двух, трех и более молекул, содержащих разные гетероатомы.

В последние годы проявляется большой интерес к насыщенным серу- и азотсодержащим гетероциклам, которые благодаря наличию неподеленных пар электронов на гетероатомах, обладают высокой комплексообразующей активностью к катионам металлов и биологическим системам. Например, 1,3,5-дйтиазинаны эффективны в качестве лигандов бор-

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

и алюминийорганических соединений [10, 11], они запатентованы как сорбенты золота и серебра [12], антагонисты патогенных микроорганизмов [13], фунгициды [14, 15], пищевые добавки [16–22].

Среди различных способов получения 1,3,5-дителиазинанов [23–34] особый интерес и перспективность представляет простой и удобный метод, основанный на мультикомпонентной реакции доступных первичных аминов, формальдегида и H_2S . Эта реакция, открытая А. Водем [23] более 100 лет назад, не получила должного развития, а немногочисленные литературные данные в ряде случаев содержат противоречивые сведения.

Учитывая практическое значение 1,3,5-дителиазинанов и нераскрытый потенциал синтетических возможностей указанной выше мультикомпонентной реакции для получения гетероциклов различного строения, мы в данном обзоре рассмотрели имеющийся в литературе материал, а также тенденции развития реакции циклоконденсации формальдегида и H_2S с алифатическими (раздел 1.1), ароматическими (раздел 1.2), а также с функциональнозамещенными аминами, а именно, алифатическими аминок спиртами (раздел 2.1), аминифенолами (раздел 2.2); алифатическими (раздел 3.1) и ароматическими (раздел 3.2) аминокислотами и их производными.

В настоящем обзоре рассмотрены литературные данные за последние 15–20 лет, посвященные исследованию реакции циклотиметилирования первичных аминов различной структуры с помощью формальдегида и H_2S . В ряде случаев будут приведены и более ранние публикации для того, чтобы представить хронологию развития работ в данном направлении.

1. Гетероциклизация первичных аминов с помощью формальдегида и H_2S

Рассматриваемая выше мультикомпонентная реакция описывается двумя типами химических превращений и приводит к получению 1,3-тиазетидинов (**1**), 1,3,5-дителиазинанов (**2**), 1,3,5-тиадиазинанов (**3**) и 1,5-дителиа-3,7-диазациклооктанов (**4**). Первый тип превращений основан на конденсации аминов с тио- и полутиоацетальными формальдегидами, предварительно полученными барботированием H_2S в раствор формальдегида (метод А). Второй тип построения азот- и серусодержащих гетероциклических систем включает взаимодействие H_2S с циклическими аддуктами **5–7** и основаниями Шиффа **8**, предварительно полученными конденсацией аминов с формальдегидом (метод Б). Следует отметить, что в случае реализации как метода А, так и метода Б при соотношении компонентов амин– CH_2O – H_2S , равном 1:3:2, заключительной стадией в большинстве случаев является образование 1,3,5-дителиазинанов **2**. Эти два маршрута гетероциклизации могут быть представлены общей схемой.

Направление приведенных выше реакций и состав образующихся гетероциклов в значительной степени зависят от устойчивости промежуточных N-, S-содержащих интермедиатов, а также целевых гетероциклов – 1,3-тиазетидинов **1**, 1,3,5-дителиазинанов **2**, 1,3,5-тиадиазинанов **3**, 1,5-дителиа-3,7-диазациклооктанов **4**, 1,3-оксазетидинов **5**, диоксазинанов **6**, оксадиазинанов **7** и 1,3,5-триазинанов **8а**.

Несколько позднее [40] в аналогичных условиях в присутствии метиламина наряду с соединением **9** были получены и выделены продукты конденсации CH_2O с H_2S – 1,2,4-тритиолан **10** и 1,2,4,6-тетратиепан **11**.



10



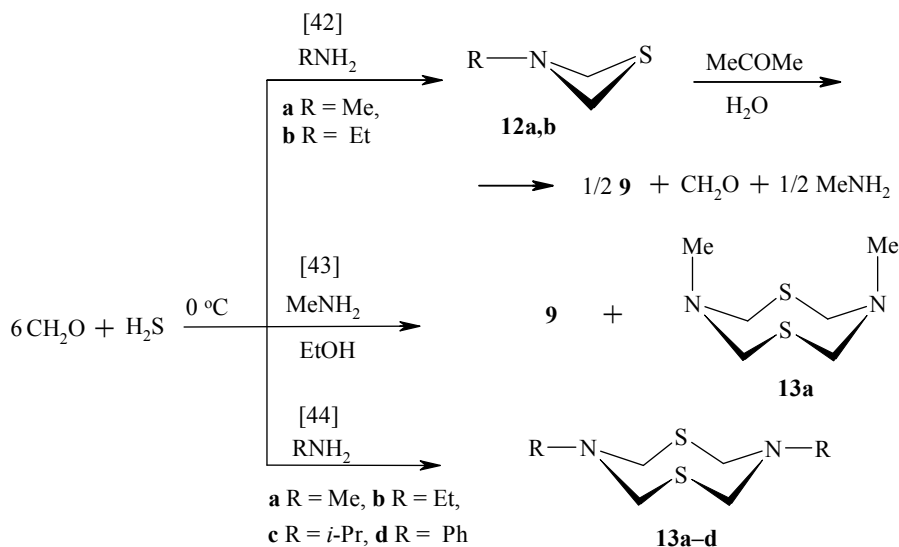
11

Согласно [41], при замене H_2S на Na_2S в реакции циклотиметилирования солянокислого метиламина наблюдается селективное образование соединения **9**.

В работе [42] показано, что при циклотиметилировании метил- и этиламина с помощью H_2S и CH_2O с увеличением концентрации последнего не удастся направить реакцию в сторону образования соединения **9**. Кроме того, авторы выяснили, что при проведении данной реакции при 0°C образуется N-метилпергидро-1,3-тиазетидин **12a**, который под действием водного ацетона медленно превращается в соединение **9**.

При проведении циклотиметилирования метиламина с помощью H_2S и CH_2O в аналогичных условиях в среде этанола наряду с дитиазином **9** был получен 3,7-диметил-1,5-дитиа-3,7-диазациклооктан (**13a**) [43].

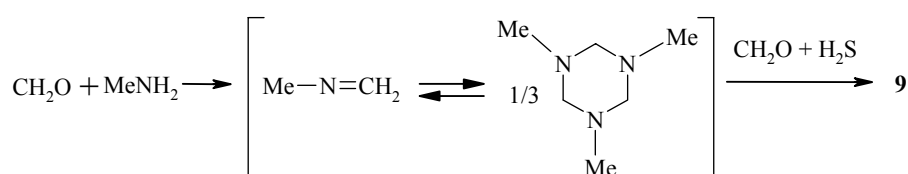
Использование метил-, этил-, *изо*-пропил- и фениламино в аналогичных условиях циклотиметилирования с помощью CH_2O и H_2S при соотношении исходных реагентов 1:6:4 приводит к селективному образованию 1,5-дитиа-3,7-диазациклооктанов. В результате получены N-замещенные 1,5-дитиа-3,7-диазациклооктаны **13a-d**, для которых с помощью динамической ЯМР ^1H была установлена конформация симметричной (C_1) короны [44]. К сожалению, авторы в своей работе не приводят физико-химические характеристики синтезированных образцов.



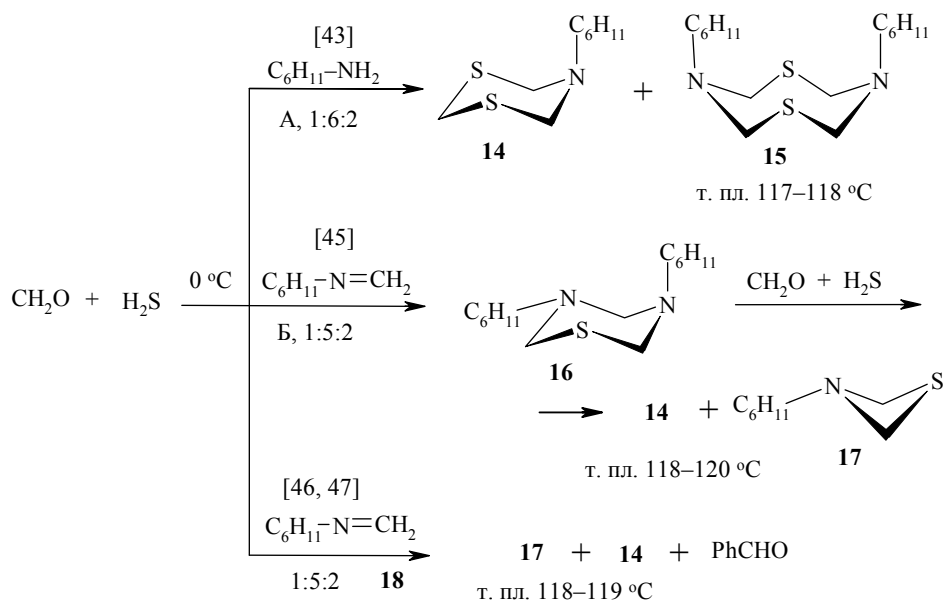
Следует заметить, что в работе [43] имеются противоречия в резуль-

татах циклотиметилирования циклогексиламина с помощью H_2S и CH_2O . Так например, по методу А при 0°C и соотношении амин– CH_2O – H_2S , равном 1:6:2, получены 1,3,5-дителиазинан **14** и восьмичленный гетероцикл **15** (т. пл. 117 – 118°C).

В аналогичных условиях при проведении данной реакции по методу Б авторы [45] описывают образование 3,5-дициклогексил-1,3,5-тиадиазинана **16**, который далее, по мнению авторов, вступает в реакцию с CH_2O и H_2S , образуя преимущественно 3-замещенный 1,3-тиазетидин **17** с т. пл. 118 – 120°C (близка по значению с т. пл. **15**) и незначительное количество 1,3,5-дителиазинана **14**. Авторы считают, что образование 5-метил-1,3,5-дителиазинана (**9**) по способам Воля и Ле Февра, вероятно, происходит через стадию формирования метиленимина.

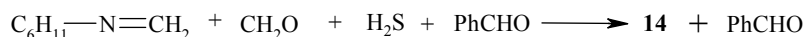


Эти же авторы [46] синтезировали соединение **17** с т. пл. 118 – 119°C по методике, основанной на циклотиметилировании N-метиленамина **18**, в условиях (циклогексилимин **18**– CH_2O – H_2S , 1:5:2, 0°C) [47].

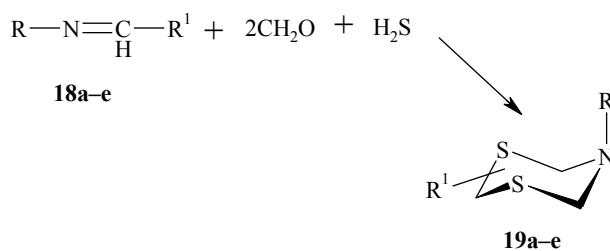


В дальнейшем [48] были проведены эксперименты с одновременным

введением в реакционную среду формальдегида и бензальдегида. При этом авторы установили, что N-метиленциклогексиламин с H₂S и CH₂O в присутствии бензальдегида образует исключительно N-циклогексил-1,3,5-дитиазинан (**14**), а маточный раствор содержит свободный бензальдегид. Авторы утверждают, что получение 2- (или 4-)-5-дизамещенных 1,3,5-дитиазинанов по этому способу затруднено.



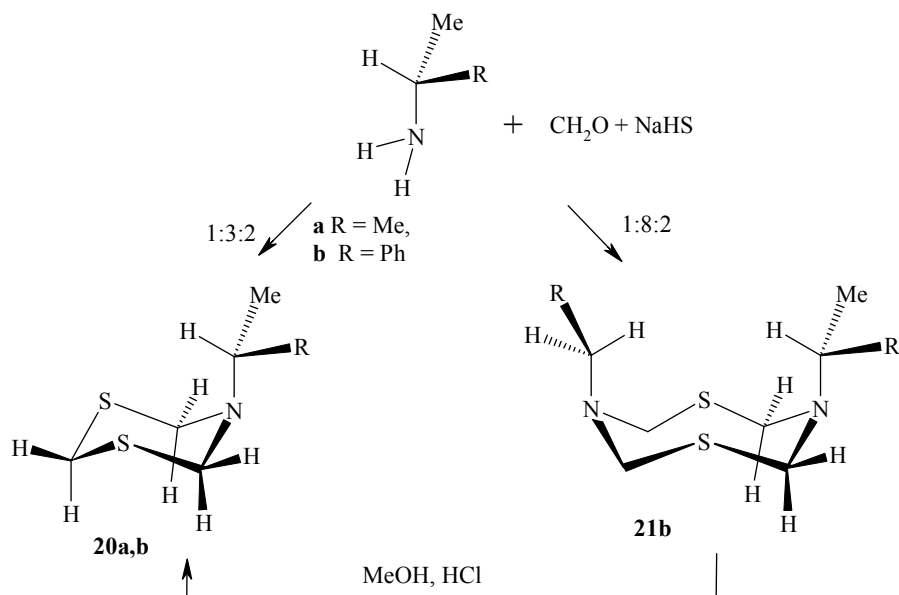
В то же время, конденсация формальдегида и H₂S с использованием оснований Шиффа **18a–e** [48, 49], полученных из циклогексил(метил, этил)аминов с бензальдегидом и другими ароматическими альдегидами, приводит к 2- (или 4-)-5-дизамещенным 1,3,5-дитиазинанам **19a–e**.



8, 19 a R = C₆H₁₁, R¹ = Ph; **b** R = C₆H₁₁, R¹ = 4-MeC₆H₄;
c R = C₆H₁₁, R¹ = 4-MeOC₆H₄; **d** R = Me, R¹ = Ph; **e** R = Et, R¹ = Ph

Надо полагать, что различное направление гетероциклизации иминов **18a–e** с формальдегидом и H₂S, описанных в работах [46–49], зависит как от соотношения исходных реагентов, так и температуры циклотиметилирования.

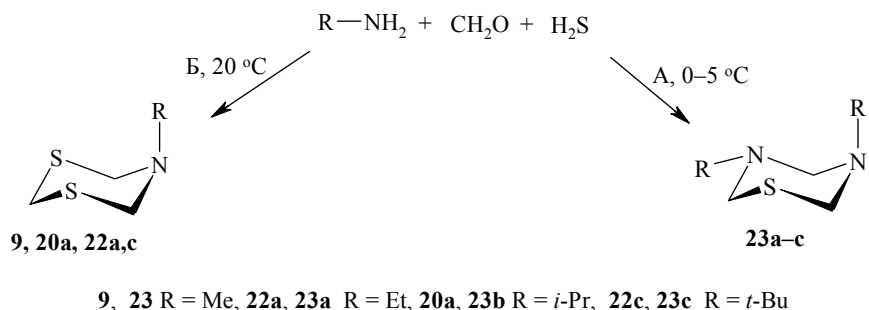
При взаимодействии изопропиламина или (R)-(+)-1-метилбензиламина с CH₂O и NaSH, взятых в соотношении 1:3:2, образуются соответствующие дитиазинаны **20a** и (R)-**20b** с выходами 64 и 63%. При увеличении концентрации формальдегида в тиометилирующей смеси (1:8:2) из (R)-(+)-1-метилбензиламина селективно получен хиральный 1,5-дитиа-3,7-диазациклооктан **21b** с выходом ~70% ([α]_D = +134.7 (0.02, CH₂Cl₂)), при последующей обработке которого соляной кислотой в среде метанола выделен 5-[(R)-(+)-1'-метилбензил]-1,3,5-дитиазинан **20b** с [α]_D = +72.2 (0.02, CH₂Cl₂) [50].



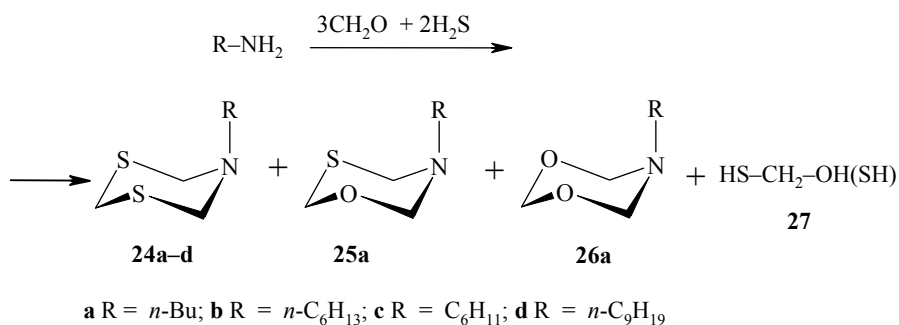
Таким образом, согласно литературным данным, преимущественное образование 1,5-дитиа-3,7-диазациклооктанов наблюдается при проведении реакции циклотиметилирования аминов при 0 °С и соотношении исходных реагентов амин-CH₂O-H₂S, равном 1:(6-8):2, а при 20 °С и соотношении реагентов 1:3:2 образуются, в основном, 1,3,5-дитиазинаны. Вышеописанные результаты позволяют предположить, что Ле Февром и группой Д. Грамор, вероятно, были получены 1,5-дитиа-3,7-диазациклооктаны **13а-с**, а не тиазетидины **12а**.

Этил- и *изо*-пропил-1,3,5-дитиазинаны **23а** и **23б** селективно были синтезированы по методу Б с использованием NaHS при 20 °С и запатентованы как эффективные сорбенты для выделения серебра и золота [12].

В работе [51] подробно описано получение дитиазинанов **9**, **20а**, **22а,с** по методу Б путем предварительного смешивания эквивалентных количеств первичного амина с формальдегидом с последующим барботированием в реакционную смесь H₂S при 20 °С. В этих условиях первоначально образуется имин, который далее вступает в реакцию гетероциклизации с H₂S. Аналогичная реакция по методу А при 0-5 °С дает тиазидины **23а-с**.



В описанных выше публикациях содержатся ограниченные сведения, касающиеся влияния структуры исходных реагентов и условий реакции на направление и выход продуктов циклотиметилирования аминов с помощью формальдегида и H_2S . Недавно [52] осуществлено детальное исследование жидкофазной конденсации алифатических первичных аминов различной структуры [(*n*-бутил- (**a**), *n*-гексил- (**b**), циклогексил- (**c**), *n*-нониламмин (**d**)] с формальдегидом и H_2S в водной среде с целью разработки эффективных методов синтеза 5-алкил-1,3,5-дитиазинанов. Так, на примере модельной реакции циклотиметилирования *n*-гексиламина формальдегидом и H_2S установлено, что более эффективно дитиазинаны **24a–d** образуются по методу Б при 80 °С.



Наряду с дитиазинаном **24b** в реакционной смеси обнаружены тио- и полутиоацетали формальдегида **27**, которые являются промежуточными продуктами, участвующими в циклотиметилировании исходных аминов. Аналогичные тиоацетали **27** получены также при циклотиметилировании нониламина.

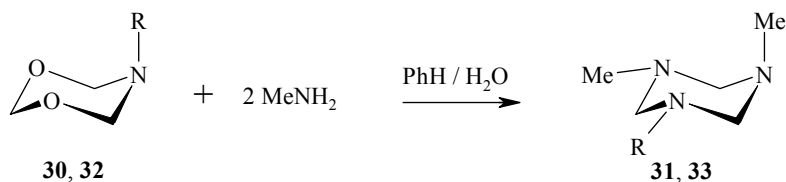
Методом хроматомасс-спектрометрии установлено, что из бутиламина в данной реакции образуются оксатиазинан **25a** и диоксазинан **26a**, которые были выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы спектрами ЯМР ¹H и ¹³C [52].

Наибольший выход дитиазинанов удается получить из *n*-бутиламина и циклогексиламина (33–43%). Наименее активными в реакции циклотиметилирования оказались *n*-гексил- и *n*-нониламины, выходы соответствующих дитиазинанов с их участием составляют 10–36%. На основании полученных данных сделано предположение, что на выходы дитиазинанов существенное влияние оказывает подвижность атомов водорода в исходных аминах, а именно, с понижением основности последних повышается выход целевых гетероциклов.

Гетероциклизация *n*-гексиламина с помощью формальдегида и NaHS по описанному выше способу [17] проходит также с образованием дитиазинана **24b**, но с меньшим выходом, чем при применении H_2S [52]. Таким образом, синтез дитиазинов в водной среде на основе алифатических аминов успешно проходит с трехмольным избытком формальдегида по отношению к исходному амину при 80 °С. При этом обнаружено, что с уменьшением основности исходных аминов увеличивается их реакционная способность в реакции циклотиметилирования.

В отличие от алифатических аминов линейной структуры разветвлен-

про-пил(*трет*-бутил)-1,3,5-триазины **31**, **33** с выходами 87 и 70% соответ-ственно.

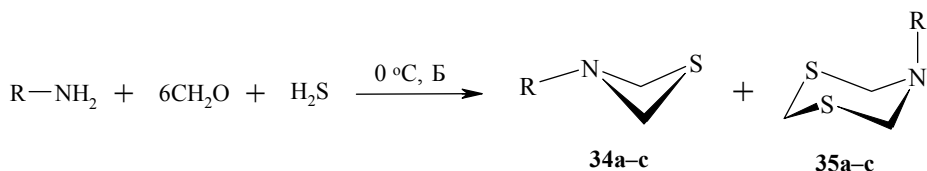


30, 31 R = *t*-Bu; **32, 33** R = *i*-Pr; **31** 87%, **33** 70%

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что при циклотиметилировании алифатических аминов формальдегидом и H₂S (NaHS) при 0 °С и соотношении исходных реагентов, равном 1:2:1 (метод А и Б), образуются преимущественно 1,3-тиазетидины **1**, а при соотношении исходных реагентов 1:(6–8):2 – 1,5-дитиа-3,7-дизазадиазациклооктаны **4**, тогда как при температуре от 20 до 80 °С и соотношении 1:3:2 – образуются 1,3,5-дитиазины. Синтез 1,3,5-тиадиазинанов **3** удается осуществить при циклотиметилировании низших аминов (MeNH₂, EtNH₂, *i*-PrNH₂ и *t*-BuNH₂) при температуре 0 °С в водной среде.

1.2. Взаимодействие ароматических аминов с CH₂O и H₂S

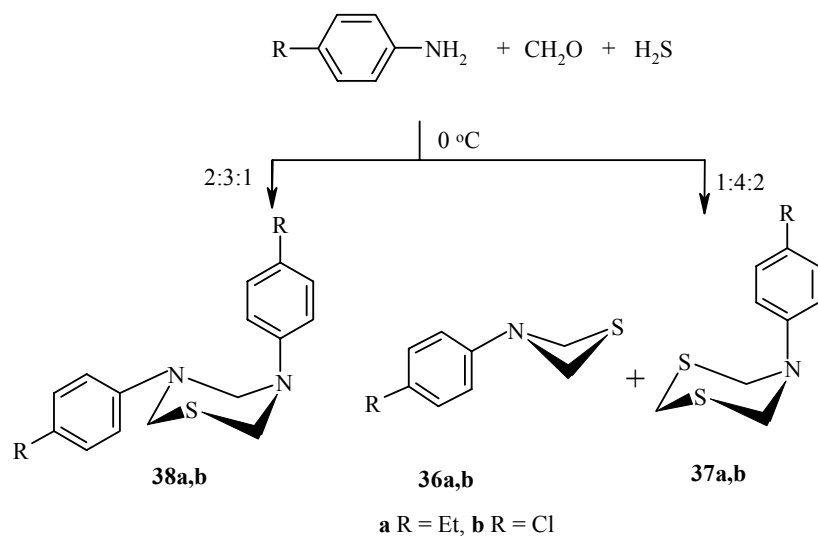
Согласно [42–46], ароматические первичные амины также как и алифатические амины легко вступают в реакцию с CH₂O и H₂S, давая соответствующие четырех-, шести- и восьмичленные N,S-содержащие гетероциклы различной структуры. Так, по методу Б при 0 °С из бензил-, *n*-анизил- и 2,4,6-триметилфениламинов с формальдегидом и H₂S (соотношение 1:6:2) получены тиазетидины и дитиазины [45].



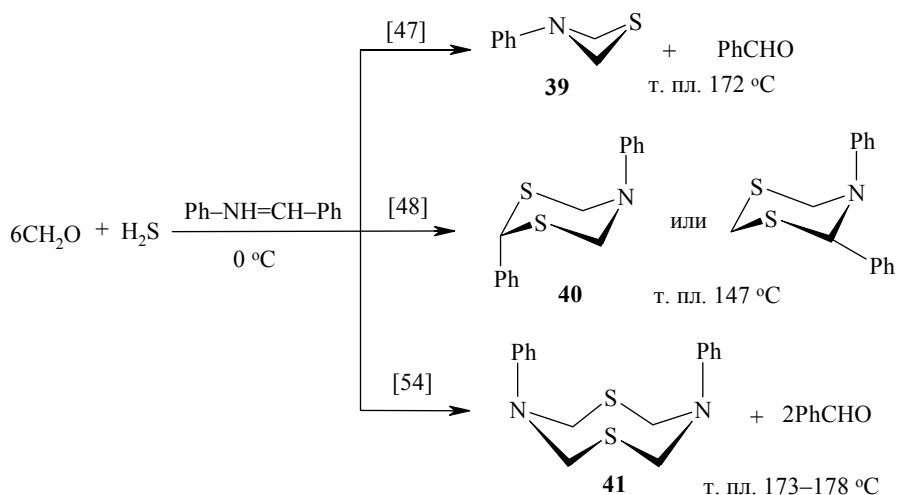
34, 35 a R = PhCH₂, **b** R = 4-MeOC₆H₄, **c** R = 2,4,6-Me₃C₆H₂

В продолжение этих исследований на основе *n*-фенетидина или *n*-хлорбензиламина с использованием метода А синтезирована смесь ароматических 1,3-тиазетидинов **36a,b** и 1,3,5-дитиазинов **37a,b** различной структуры в реакции с формальдегидом и H₂S (соотношение 1:4:2) в растворе EtOH при 0 °С. Гетероциклы **36a,b** и **37a,b** выделены методом дробной кристаллизации из этанола. По аналогичной методике при соотношении

исходных реагентов амин–CH₂O–H₂S, равном 2:3:1, получены 1,3,5-тиадиазинаны **38a,b**. Синтезированные N,S-содержащие гетероциклы запатентованы как противомикробные и фунгицидные препараты [14].



К сожалению, в опубликованных работах [46, 48, 49] для одних и тех же алифатических и ароматических аминов в реакции с H_2S и CH_2O приводятся различные результаты, а также структуры образующихся N,S-гетероциклов, что затрудняет объективный анализ и интерпретацию полученных этими авторами результатов. Так, получение 3-фенил-1,3-тиазетидина **39** (т. пл. 172°C) из бензилиденбензиламина с CH_2O и H_2S описано в [47]. В работе [48] приведены примеры использования оснований Шиффа, в том числе бензилиденбензиламина в конденсации с H_2S и CH_2O с получением 2-(или 4-)-5-дифенилзамещенных 1,3,5-дизиазинанов **40**. Немного позже [54] был получен в этих же условиях симметричный 3,7-дифенил-1,5-дитиа-3,7-дизаациклооктан **41** с эмпирической формулой $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}_2$ (т. пл. $173\text{--}178^\circ\text{C}$, $M_{\text{ebull}} = 308$) с одинаковым элементарным составом, что и **39**.



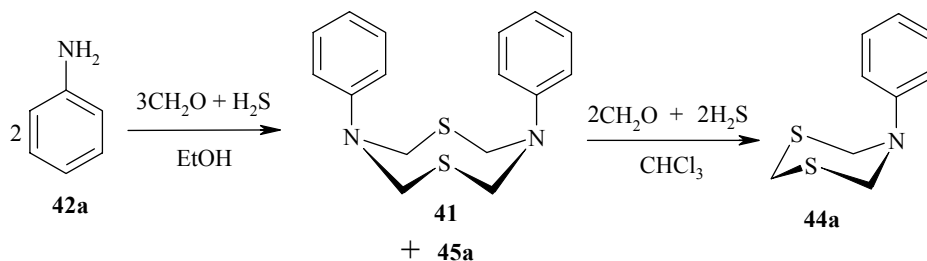
Учитывая противоречивость результатов в этих работах, авторы [55] предприняли попытку детально изучить циклотиметилирование различ-

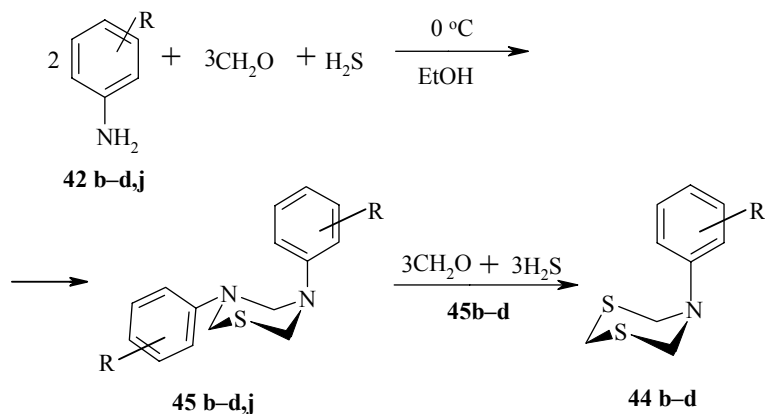
подвижностью атомов водорода в исходных анилинах. Так, например, менее основной *m*-толуидин **42c** образует тиазетидин **43c**, а более основной *n*-толуидин **42d** – тиадиазинан **45d**. Это согласуется с известными литературными данными [56], согласно которым скорость реакции толуидинов с формальдегидом уменьшается в ряду: *m*-толуидин > *o*-толуидин > *n*-толуидин. Гетероцикл **46** был получен только в опытах по циклотииометилированию *o*-толуидина **42b**, *n*-толуидина **42d**, *n*-ксилидина **42i** и *o*-фенетидина **42h** и его выход не превышает ~6%.

На основании экспериментальных данных авторы установили, что циклотииометилирование ароматических аминов проходит более эффективно, чем алифатических аминов вследствие их более слабой основности за счет сопряжения свободной пары электронов на атоме азота с π -электронами ароматического кольца (*p*-, π -сопряжение). В результате образуется смесь тиазетидинов, дитиазинанов и тиадиазинанов. Для всех описанных выше анилинов характерно образование 1,3,5-дитиазинанов.

Известно, что *N*-алкиламещенные тиадиазинаны являются неустойчивыми соединениями и легко диспропорционируют с образованием дитиазинанов [45, 57, 58], тогда как арилзамещенные тиадиазинаны являются стабильными продуктами [55].

Можно предположить, что на основе ароматических аминов возможен региоселективный синтез *N*-арил-1,3,5-тиадиазинанов. При изучении влияния природы растворителя на направление циклотииометилирования ароматических аминов при 0 °С установлено, что анилин с формальдегидом и H₂S (2:3:1) в среде EtOH–H₂O при 0 °С образует 1,5-дитиа-3,7-диазациклооктан **41** и минорный тиадиазинан **45a** с выходами ~80 и 10%, тогда как *o*-, *m*-, *n*-толуидины и *n*-броманилин в этих условиях склонны к образованию преимущественно 1,3,5-тиадиазинанов **45b–d,j**. Авторами данного обзора найдено, что полученные гетероциклы **41** и **45b–d** под действием формальдегида и H₂S в растворе CHCl₃ через 6–12 ч диспропорционируют в соответствующие *N*-арилзамещенные 1,3,5-дитиазинаны с выходами ~60–70%. Вместе с тем синтез последних по методу А (амин–CH₂O–H₂S, 1:3:2, 20–30 °С) сопровождается образованием побочных гетероциклов – тиазетидинов (**43a–d,g,h**) и тиадиазинанов **45a–g** в зависимости от структуры используемого анилина. Следует заметить, что для формирования молекулы дитиазинанов **44b–d** в условиях циклотииометилирования из тиадиазинанов **45b–d** необходимо больше времени, так как последние являются более устойчивыми соединениями, чем 1,5-дитиа-3,7-диазациклооктан **41**.





Полученные результаты свидетельствуют о том, что для большинства дитиазинанов, синтезированных циклотиметилированием ароматических аминов с формальдегидом и H_2S в водной среде, эта реакция проходит неселективно и наряду с дитиазинанами образуется смесь тиазетидинов, тиadiaзинанов и оксатиазинанов, тогда как в среде $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ наблюдается увеличение региоселективности. Так, *o*- и *n*-нитроанилины по методу А в водно-спиртовой среде реагируют с CH_2O и H_2S , взятых в соотношении 1:3:2 (20 °С), с образованием только 1,3,5-дитиазинанов, а *m*-нитроанилин – с образованием смеси 1,3,5-дитиазинана и 3,7-ди-1,5-дитиазациклооктана (5:1). Следовательно структурные особенности исходных ароматических аминов также влияют на данную реакцию.

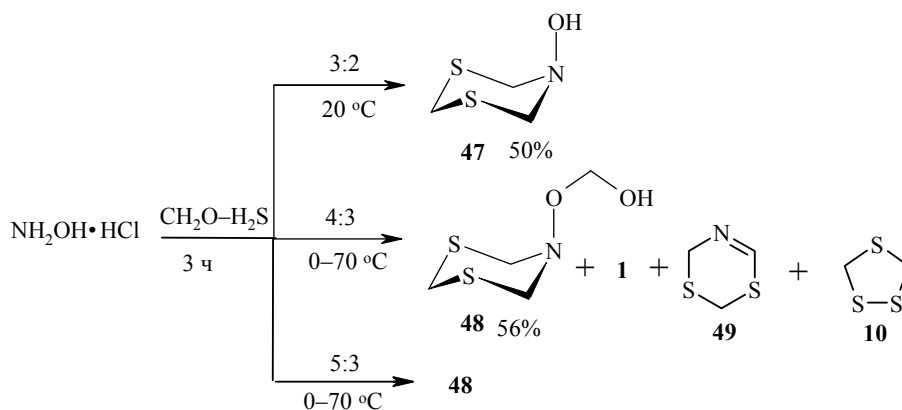
Совершенно очевидно, что для дальнейшего развития химии и технологии арилзамещенных азот- и серусодержащих гетероциклов, представляющих интерес в качестве фотохромных и фоточувствительных материалов, чрезвычайно важен поиск региоселективных методов построения гетероциклов на основе реакции циклотиметилирования ароматических аминов с формальдегидом и H_2S .

2.1. Алифатические аминоспирты в реакции циклотиметилирования с помощью H_2S и CH_2O

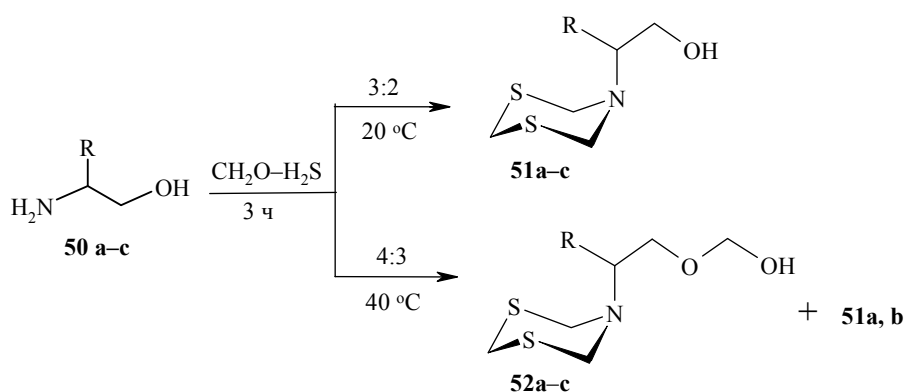
Авторы [59] предположили, что введение в молекулу первичных аминов гидроксильных групп будет способствовать увеличению подвижности атомов водорода групп NH_2 , что может привести к повышению активности последних в реакции циклотиметилирования.

Так например, гидросиламин реагирует с формальдегидом, давая исключительно 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиан [60]. При взаимодействии гидросиламина с CH_2O и H_2S , в соотношении 1:2:1 при 20 °С, наблюдается образование 5-гидрокси-1,3,5-дитиазинана (47) с выходом ~31%. В условиях стехиометрического соотношения компонентов реакции $\text{NH}_2\text{OH-CH}_2\text{O-H}_2\text{S}$, 1:3:2 в интервале температур от 20 до 70°С, выход дитиазинана 47 составляет ~50%. С увеличением концентрации тиометилирующей смеси $\text{NH}_2\text{OH-CH}_2\text{O-H}_2\text{S}$, 1:4:3, в данной реакции обра-

зуется преимущественно (1,3,5-дителиазинан-5-ил)оксиметанол (**48**) с выходом ~56%. Надо полагать, в выбранных условиях образование соединения **48** происходит путем последовательного окси- и тиометилирования гидросиламина первоначально по аминогруппе, а затем и гидроксильной. В этих экспериментах в качестве побочных продуктов обнаружены 4Н-1,3,5-дителиазинан (**49**) ~3% и 1,2,4-трителиолан **10** ~2%. Последующее увеличение концентрации тиометилирующей смеси (CH₂O–H₂S, 5:3) по отношению к NH₂OH способствует образованию преимущественно соединения **48**.



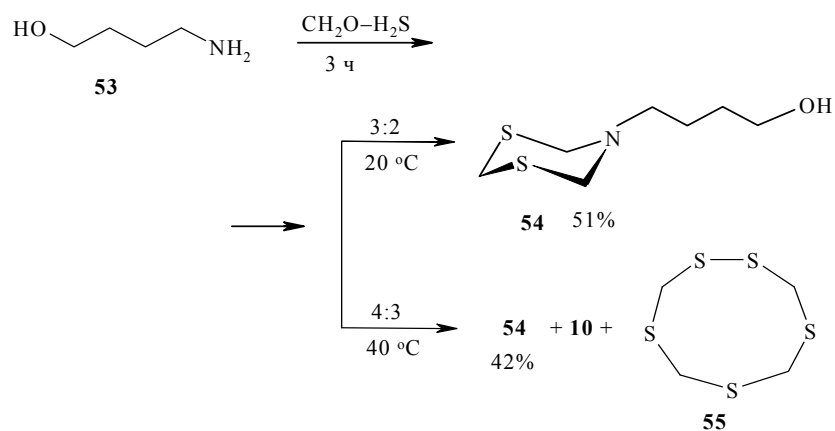
При циклотиметилировании моноэтаноламина **50a**, R-(–)-2-аминобутанола **50b** и 2-амино-3-гидроксипропановой кислоты **50c** с помощью CH₂O и H₂S, взятых в соотношении 3:2 по отношению к исходному аминспирту, образуются соответствующие дителиазинаны **51a–c** с выходами 56–73%. С увеличением концентрации CH₂O и H₂S (амин–CH₂O–H₂S, 1:4:3), как и в опытах с гидросиламином, наблюдается оксиметилирование 2-аминоспиртов по гидроксильной группе, приводящее к [2-(1,3,5-дителиазинан-5-ил)этокси]метанолу (**52a**) (18%) и **51a**, (R)-[2-(1,3,5-дителиазинан-5-ил)бутокси]метанолу (**52b**) (52%) и **51b**, а также 2-(1,3,5-дителиазинан-5-ил)-3-(гидроксиметокси)пропановой кислоте (**52c**) (64%).



a R = H, b R = Et, c R = COOH

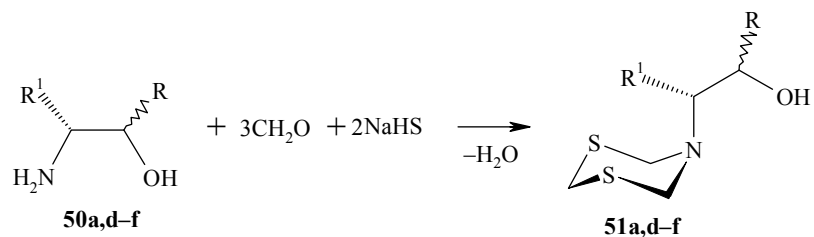
Циклотиметилирование 4-аминобутанола **53** формальдегидом и сероводородом (1:4:3) дает 4-(1,3,5-дителиазинан-5-ил)-1-бутанол (**54**) с выходом

~ 42% и в минорных количествах продукты конденсации CH_2O и H_2S – 1,2,4-трисульфид **10** и 1,2,4,6,8-пентатионан (**55**), содержание которых в реакционной среде составляет 5 и 3% соответственно.

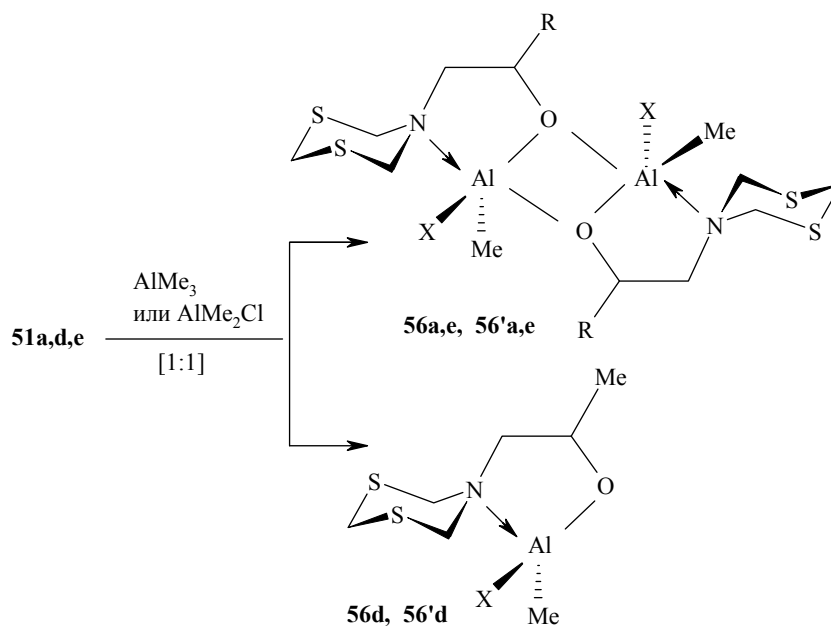


Следует заметить, что во всех опытах при циклотиметилировании аминспиртов авторы не наблюдали образования продуктов внутримолекулярной циклизации, хотя в литературе [61–64] имеются примеры конденсации 2-аминспиртов с CH_2O в 1,3-оксазолидины. По-видимому, это связано с тем, что аминогруппа в аминспиртах более нуклеофильна, чем гидроксигруппа, и реакция с CH_2O и H_2S проходит поэтапно, а именно, первоначально по группе NH_2 с образованием дитиазинов **51a–c**, последующее оксиметилирование образующихся N-оксиалкилдитиазинов избытком CH_2O приводит к соответствующим 1,3,5-дитиазинанил-5-алкоксиметанолам **52a–c**.

Впервые сообщение о возможности циклотиметилирования этаноламина с помощью CH_2O и NaHS в дитиазинан появилось в 1964 г. [12]. Как отмечают авторы, полученные гетероциклы представляют интерес в качестве сорбента золота и серебра. Данный способ был использован для получения дитиазинанов **51a,d–f** [65, 66], которые давали устойчивые комплексы **56a,d,e** с кислотами Льюиса.

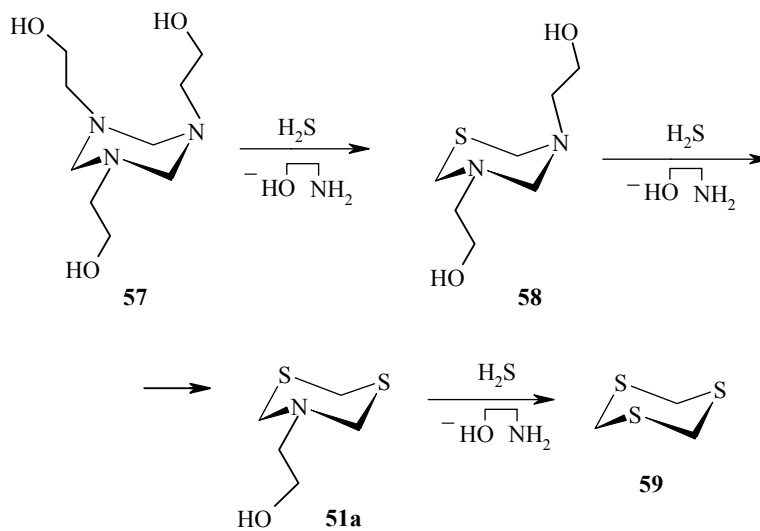


50, 51 a $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, **d** $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, **e** $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, **f** $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$



56 a R = H, **e** R = Ph, **a, d, e** X = Me; **56' a** R = H, **e** R = Ph, **a, d, e** X = Cl

Реакцией 1,3,5-трис-(2-гидроксиэтил)-*s*-триазинана **57**, синтезированного из этаноламина и формальдегида с H₂S (метод Б), получены 1,3,5-тиадиазинан **58** и 1,3,5-дитиазинан **51a**, которые при взаимодействии с избытком H₂S превращаются в тритиан **59** [67].



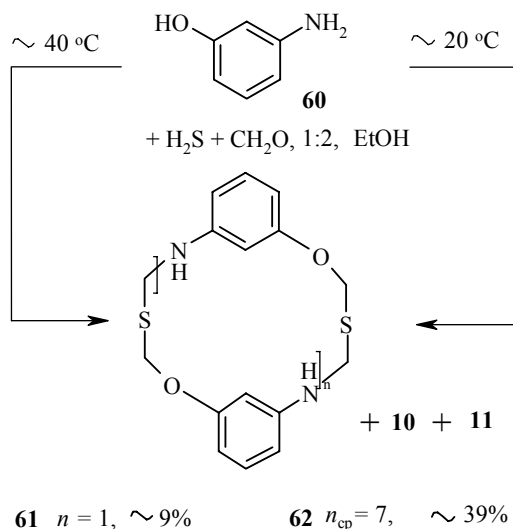
2-Гидрокси-1-(дитиазинан-5-ил)этан (**51a**) запатентован [68] как эффективное средство для подавления роста сульфатвосстанавливающих бактерий в различных технологических средах, используемых в нефтяной промышленности.

Таким образом, применение реакции циклотиметилирования аминок спиртов различной структуры с помощью H_2S и CH_2O как по методу А, так и по методу Б открывает перспективный и эффективный путь синтеза ранее труднодоступных гидроксисодержащих 1,3,5-дитиазинанов.

2.2. Аминофенолы в реакции циклотиметилирования

В соответствии с литературными данными [69] аминотиметилирование простейших фенолов проходит в ароматическое кольцо с образованием аминотиметильных производных. В работе [70] отмечается, что в отличие от ароматических аминов и фенолов направление тиометилирования аминок фенолов определяется структурой последних.

Так например, при взаимодействии *мета*-аминофенола **60** с H_2S и CH_2O , взятых в соотношении 1:2:2 (95% EtOH, 3 ч, $\sim 40^\circ\text{C}$), образуется смесь циклических сульфидов, состоящая из 1,2,4-тритиолана **10**, 1,2,4,6-тетратиепана **11** и серусодержащего макроциклического гетероцикла **61** с общим выходом $\sim 40\%$ [70].



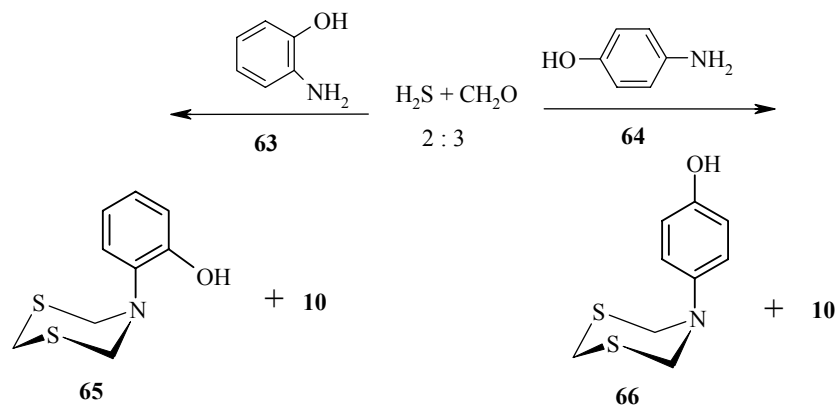
На основании данных спектров ЯМР ^1H , ^{13}C для соединения **61** предложена структура 2,12-диокса-4,14-дитиа-6,16-дiazатрицикло[15.3.1.1^{7,11}]-докоза-1(20),7(22),8,10,17(21),18-гексаена.

Обнаружено, что при увеличении концентрации исходных реагентов, а именно, *м*-аминофенола, CH_2O и H_2S (1:2:2) в растворе 95% EtOH, повышается общий выход **61**, однако в этих экспериментах наряду с последним образуется смесь макроциклических гетероатомных соединений **62**, в молекуле которых содержится два и более аминок фенольных остатков ($M_{\text{кр}}^{12} = 1333 \pm 10$. Среднечисленное значение степени циклоолигоконденсации составляет ~ 8). При этом сильно уменьшается растворимость полученных макрогетероциклов в органических растворителях, что затрудняет очистку и выделение этих уникальных по своей структуре соединений.

При проведении конденсации **60** с CH_2O и H_2S в соотношении, равном

1:3:2, наблюдается образование малорастворимых олигомеров, идентификация которых пока весьма затруднена.

В отличие от *m*-аминофенола *o*- и *p*-изомеры вступают в реакцию мультикомпонентной конденсации с CH_2O и H_2S , давая соответствующие дитиазинаны – 2-[1,3,5-дитиазинан-5-ил]фенол (**65**) и 4-[1,3,5-дитиазинан-5-ил]фенол (**66**) с выходами 86 и 71% соответственно.

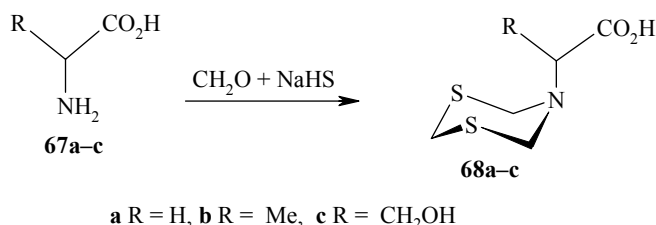


Необходимо отметить, что в литературе [12] описан синтез *p*-дитиазинилфенола **66** циклотиометилированием *p*-аминофенола **64** с помощью CH_2O и NaHS , однако физико-химические характеристики данного соединения авторы не приводят.

Таким образом, направление циклоконденсации изомерных аминофенолов с формальдегидом и H_2S зависит от расположения функциональных групп в ароматическом кольце и их взаимного влияния. Как оказалось, из трех аминофенолов лишь *m*-изомер, имеющий группу NH_2 с наименьшей основностью и группу OH с большей кислотностью, подвергается конденсации одновременно по обеим функциональным группам, давая макрогетероциклы, что открывает простой и оригинальный путь построения новых классов азот- и серусодержащих макрогетероциклов различной структуры [71].

3.1. Циклотиометилирование алифатических аминокислот

Впервые циклотиометилирование простейших алифатических аминокислот осуществлено в работе [12] с помощью NaHS и CH_2O с получением соответствующих 1,3,5-дитиазинилкарбоновых кислот **68** с удовлетворительными выходами.

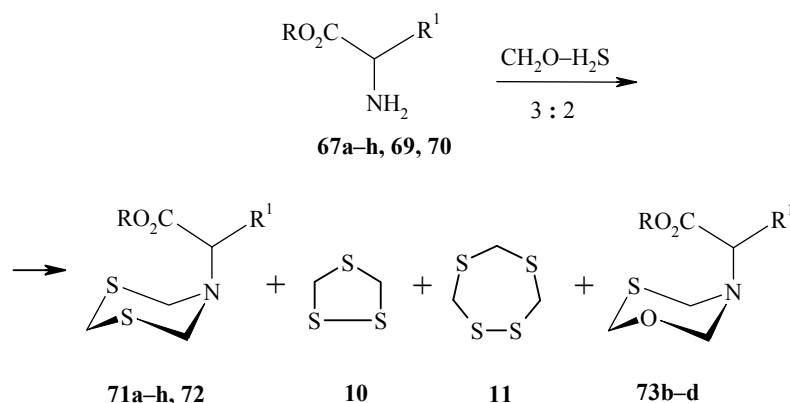


Спустя почти 40 лет авторы [72] в развитие исследований по изучению циклотиметилирования соединений различных классов, содержащих активные первичные аминогруппы, попытались распространить мультикомпонентную конденсацию аминов с помощью CH_2O и H_2S на аминокислоты и их производные с целью разработки эффективных препаративных методов синтеза дитиазинанилкарбоновых кислот с высокими выходами.

Для разработки оптимальных условий получения 1,3,5-дитиазинилкарбоновых кислот с высокими выходами на основе реагента $\text{CH}_2\text{O}-\text{H}_2\text{S}$, исключая образование ациклических тиоэфиров, подробно изучена модельная реакция глицина с CH_2O и H_2S [73]. При этом исследовано влияние концентрации исходных реагентов, последовательности их смешивания и температуры проведения реакции на общий выход и состав образующихся продуктов.

Установлено, что наибольший выход (1,3,5-дитиазинан-5-ил)уксусной кислоты (**68a**) достигается при введении глицина **67a** в водный раствор формальдегида, предварительно насыщенного H_2S при соотношении аминокислота-формальдегид- H_2S , равном 1:3:2 (метод А). Наряду с целевым гетероциклом **68a** (58%) наблюдается образование 1,2,4-трисиолана **10** и 1,2,4,6-тетратиепана **11** с выходами 4 и 11% соответственно.

В гетероциклизацию в разработанных условиях с участием смеси формальдегид – H_2S были вовлечены также производные глицина – калиевая соль **69** и метиловый эфир **70** [73].

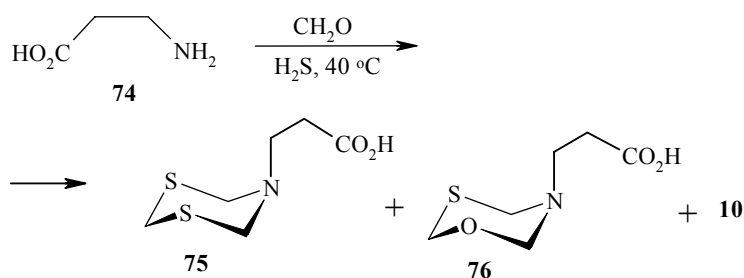


67, 71, 73 R = H; **69, 71** R = K; **70, 72** R = Me; **67, 71 a** R¹ = H; **67, 71, 73 b** R¹ = Et,
c R¹ = *i*-Pr; **d** R = CH₂OH; **67, 71 e** R = CH₂COOH, **f** R = CH₂CH₂COOH, **g** R = CH₂Ph,
h R = CH₂SH

При циклотиметилировании глицината калия **69**, метилглицината **70** и его гидрохлорида образуются только дитиазинанзамещенные глицинаты **71a, 72**, но с меньшими выходами (~23%). Вероятно, свободная аминокислота **67a**, существующая в водных растворах в виде внутренней молекулярной соли, лучше растворяется в воде, чем ее производные **69** и **70**, что обеспечивает более полное вовлечение ее в реакцию и, как следствие, больший выход продукта гетероциклизации **71a**.

Циклотиометилирование замещенных аминокислот **67b–h** в разработанных условиях проходит с образованием наряду с дитиазинами **71b–h** и оксатиазинами **73b–d**. Исключение составляют α -аминоянтарная (**67e**) и α -аминоглутаровая (**67f**) кислоты, для которых наблюдается образование только дитиазинаминов **71e,f** с выходами 89 и 52% соответственно.

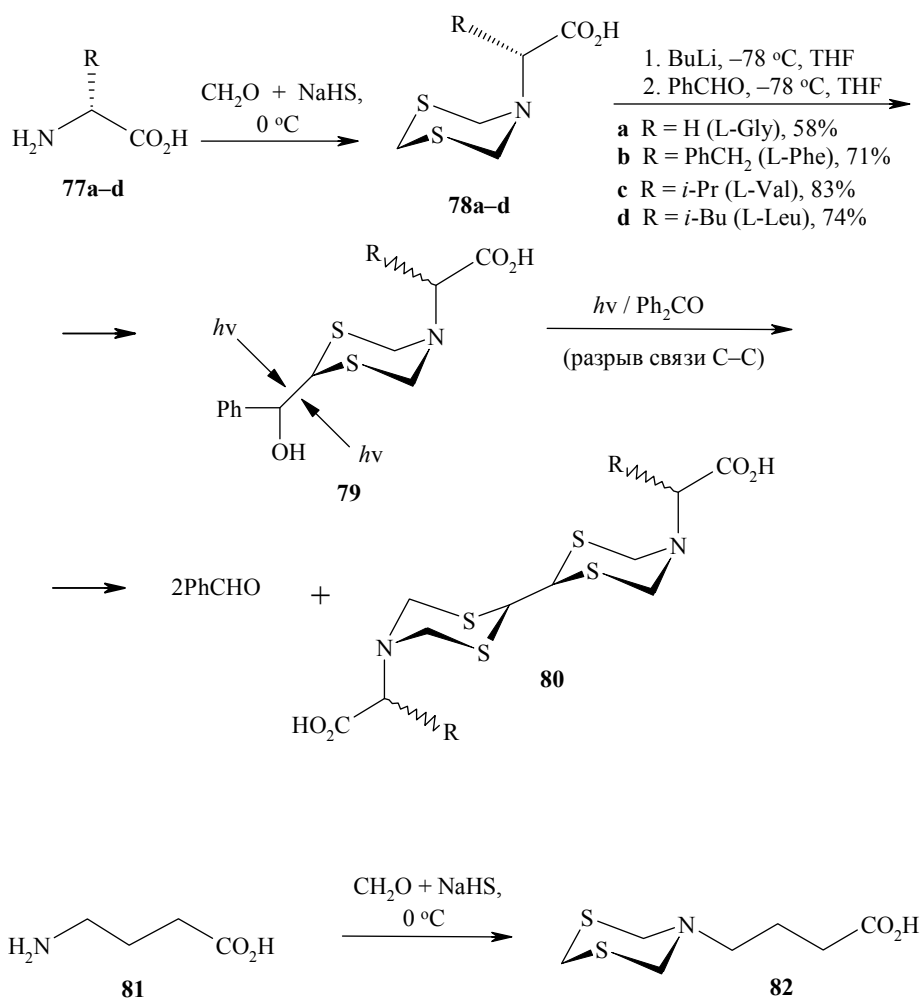
С низкой конверсией вступают в реакцию циклотометилирования цистеин **67h** и β -аминопропионовая кислота **74**, для которых выходы дитиазинаминов **71h**, **75** составили 11 и 13% соответственно. Увеличение температуры циклотометилирования до 40 °С в случае β -аминопропионовой кислоты **74** приводит к образованию наряду с дитиазинамином **75** (41%) оксатиазинамина **76** (12%). На реакционную способность исходных аминокислот существенное влияние оказывает подвижность атомов водорода аминогруппы в исходных аминокислотах. Более высокая подвижность атомов водорода, связанных с атомом азота, в исходных аминокислотах по сравнению с алифатическими первичными аминами, вероятно, обусловлена стерическими факторами – особенностью конфигурации молекул аминокислот, для которых атом азота выходит из плоскости остальной части молекулы (для глицина **67a** на 0.26 Å) и наблюдается увеличение межатомного расстояния C–N по сравнению с общепринятыми стандартами длин соответствующих ковалентных связей [74]. Кроме того, карбоксильная группа и ароматическое кольцо уменьшают основность α -аминогруппы, что приводит к увеличению подвижности атомов водорода. Наиболее активными в реакции циклотометилирования являются аминокислоты **67e,f**, фенилаланин **67g** и глицин **67a**. Снижение подвижности атомов водорода в β -аминопропионовой кислоте **74** можно объяснить меньшим влиянием более удаленной карбоксильной группы на основность атома азота. Что касается низкой реакционной способности цистеина **67h**, то можно предположить, что в условиях реакции исходная аминокислота превращается в цистин [75], в котором происходит уменьшение длины связи C–N, приводящее к изменению подвижности атомов водорода в аминогруппе.



Как известно, азот- и серусодержащие гетероциклы широко применяются для извлечения и очистки драгоценных металлов, например серебра и золота. Проблематичным является извлечение малых концентраций серебра из отходов производства кинофотоматериалов, так как содержащие серебро коллоидные растворы в виде многокомпонентной смеси образуют трудно извлекаемые комплексы серебра. С целью реализации наиболее эффективных реагентов в промышленности, в качестве сорбента

серебра из отходов кинофотоиндустрии была испытана 1,3,5-дителиазинан-5-ил-уксусная кислота (**71a**), емкость которой составляет 0.9 г/г [73]. Также установлено [76], что N-замещенные дителиазины **71a** перспективны в качестве биоцидов – специальных реагентов для подавления жизнедеятельности сульфатовосстанавливающих бактерий в различных технологических средах. Исходный продукт **71a** нетоксичен, подавляет коррозию и имеет слабую растворимость в нефти, по многим параметрам превосходит известный и широко применяемый в нефтедобыче реагент "Дон" [77].

Синтез 2-замещенных 1,3,5-дителиазинанил-5-карбоновых кислот **78a-d**, **82** реакцией NaHS с формальдегидом и аминокислотами **77a-d**, **81** при 0 °C описан в [76]. Последовательная обработка полученных кислот **78a-d** *n*-BuLi и бензальдегидом в ТГФ при температуре –78 °C позволяет ввести в молекулу дителиазинана (гидрокси)бензильную группу. Эти соединения представляют интерес в качестве биологических фоточувствительных "замков", которые связывают различные молекулярные блоки и освобождают их при фотооблучении.

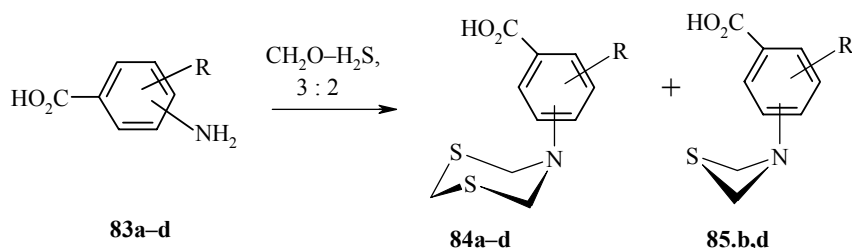


3.2. Ароматические аминокислоты и их производные в реакции

циклотиометилирования

В соответствии с данными авторов [72, 73, 78] наряду с алифатическими аминокислотами в реакцию циклотиометилирования были вовлечены и ароматические аминокислоты и их эфиры. В частности, в качестве объектов исследования выбраны *o*- (**83a**) и *n*-аминобензойные кислоты (**83b**), 4- (**83c**) и 5-аминосалициловые кислоты (**83d**), этиловый (**86e**) и β-диэтиламиноэтиловый (**86f**) эфиры *n*-аминобензойной кислоты [78]. На примере *o*- (**83a**), *n*- (**83b**) аминобензойных и 4- (**83c**), 5- (**83d**) аминосалициловых кислот изучено влияние положения группы COOH в ароматическом кольце на активность групп NH₂ и OH в реакции циклотиометилирования.

Так, конденсация *o*-аминобензойной кислоты **83a** с CH₂O и H₂S, взятых в соотношении 1:3:2, приводит исключительно к *o*-(1,3,5-дйтиазианан-5-ил)бензойной кислоте **84a** с выходом 61%, а *n*-аминобензойная кислота **83b** в этих условиях образует смесь *n*-(1,3,5-дйтиазианан-5-ил)- и *n*-(1,3-тиазетидин-3-ил) бензойных кислот **84b** и **85b** с выходами 51 и 34% соответственно. Селективное образование дйтиазианана **84a** происходит при 60 °C с выходом ~95%.



a, b R = H; c, d R = 2-OH; положение NH₂: a R = 2-NH₂, b, c R = 4-NH₂, d R = 5-NH₂

4-Аминосалициловая кислота **83c**, подобно аминокислоте **83a**, реагирует с CH₂O и H₂S с образованием исключительно 4-(1,3,5-дйтиазианан-5-ил)-2-гидроксibenзойной кислоты (**84c**) с выходом ~89%, а 5-аминосалициловая кислота **83d** дает смесь 5-(1,3,5-дйтиазианан-5-ил)-2-гидроксibenзойной и 5-(1,3-тиазетидин-3-ил)-2-гидроксibenзойной кислот **84d** и **85d** с выходами 32 и 22% соответственно.

Как видно, направление циклотиометилирования изомерных ароматических аминокислот с помощью CH₂O и H₂S также как и аминофенолов зависит от расположения функциональных групп (OH, COOH) в ароматическом кольце и их взаимного влияния.

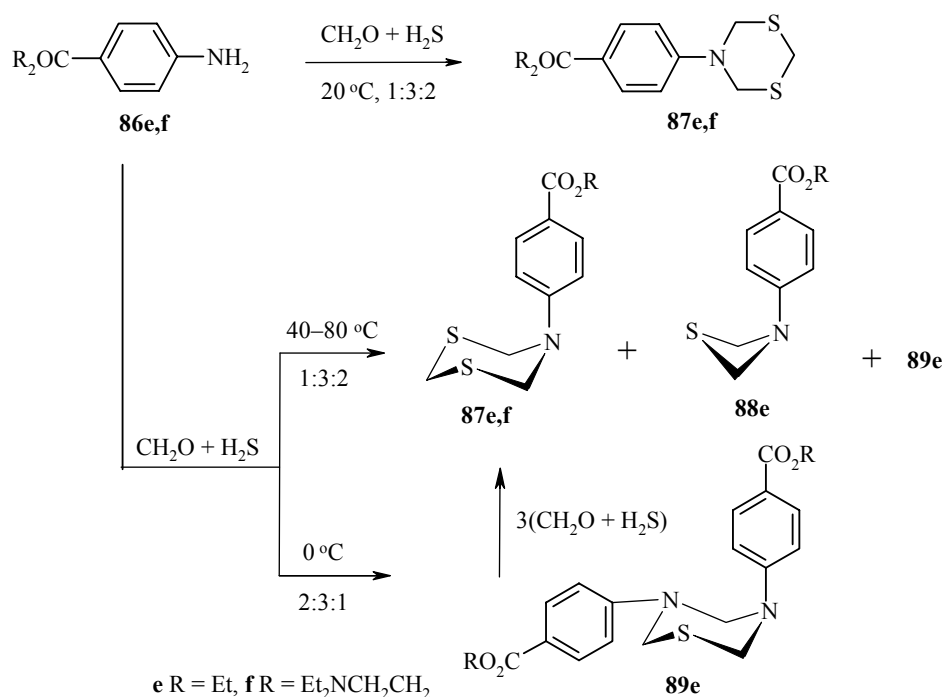
Гетероцикл **84a** ранее [12] был получен с выходом 81% циклоконденсацией **83a** с NaHS и CH₂O, для которого отсутствуют физико-химические характеристики.

Реакцией этилового (**86e**) или β-диэтиламиноэтилового (**86f**) эфира *n*-аминобензойной кислоты с CH₂O и H₂S, взятых в соотношении 1:3:2 при

20 °С, получены дитиазинаны **87e,f**. При циклотиметилировании аминоэфира **86e** при 40–80 °С наряду с этил-4-(1,3,5-дитиазинан-5-ил)бензоатом **87e** получены этил-4-(1,3-тиазетидин-3-ил)бензоат (**88e**) и 3,5-ди-(4-этоксикарбонилфенил)-1,3,5-тиадиазинан **89e** с выходами 56, 18 и 15%, соответственно, которые разделены колоночной хроматографией и идентифицированы спектральными методами.

В ходе исследования циклотиметилирования ароматических аминокислот и их производных авторы [78] обнаружили, что изменением соотношения исходных реагентов можно направить данную реакцию в сторону межмолекулярной конденсации, а именно, двух молекул исходной аминокислоты с CH_2O и H_2S .

Так, при взаимодействии эфиров *n*-аминобензойных кислот с тиометилирующей смесью $\text{CH}_2\text{O}-\text{H}_2\text{S}$, взятых в соотношении амин– $\text{CH}_2\text{O}-\text{H}_2\text{S}$, 2:3:1, основным продуктом реакции является **89e** (93%), который при действии трехмольного избытка тиометилирующей смеси $\text{CH}_2\text{O}-\text{H}_2\text{S}$ при комнатной температуре полностью превращается в соответствующий дитиазинан **87e**, что открывает перспективный путь синтеза *N*-замещенных бифункциональных мономеров для получения новых полимерных материалов, сорбентов, экстрагентов и водорастворимых биологически активных соединений.



Таким образом, ароматические аминокислоты и их производные реагируют с CH_2O и H_2S по группе NH_2 , причем заместители в *n*-положении (COOH и COOR) способствуют увеличению активности аминогрупп, что приводит к увеличению выхода 1,3,5-дитиазинанов.

Анализ литературных данных показывает, что реакция циклотиметилирования ациклических и циклических алифатических, ароматических и гетероатомсодержащих первичных аминов с помощью CH_2O и H_2S явля-

ется одним из перспективных и препаративно удобных методов синтеза четырех-, шести- и макроциклических N,S-содержащих гетероциклов – тиазетидинов, дитиазинанов и тиadiaзинанов и их производных.

Доступность исходных соединений и возможность однореакторного синтеза указанных классов гетероциклов в водной и водно-органической среде делает этот метод чрезвычайно эффективным для создания современных экологически сбалансированных технологий получения широкого ассортимента полезных веществ и материалов.

Эти исследования находятся на начальном этапе развития и в дальнейшем следует ожидать на этом пути новых и неожиданных результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, М., Медицина, 1986, т. 2, с. 280.
2. Р. Г. Глушкова, Г. А. Модникова, А. И. Львов, Л. Ю. Крылова, Т. В. Пушкина, Т. А. Гуськова, Н. П. Соловьева, *Хим.-фарм. журн.*, **38**, № 8, 16 (2004).
3. S. N. Pandeya, P. Ram, *Indian J. Chem.*, **20B**, 825 (1981).
4. Л. Г. Толди, *ХГС*, 878 (1978). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **14**, 705 (1978)].
5. В. И. Иванский, *Химия гетероциклических соединений*, М., Высшая школа, 1978.
6. М. А. Юровская, *Химия гетероциклических соединений*, М., Мир, 1996.
7. *Общая органическая химия*, под ред. Н. К. Кочеткова, 1985, т. 9.
8. Б. А. Трофимов, Н. К. Гусарова, *Успехи химии*, **76**, 550 (2007).
9. К. В. Кудрявцев, А. А. Загуляева, *ЖОрХ*, **44**, 384 (2008).
10. J. C. Gálvez-Ruiz, C. Guadarrama-Pérez, H. Nöth, A. Flores-Parra, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 601 (2004).
11. A. Flores-Parra, G. Cadenas-Pliego, L. M. Martinez-Agulera, M. L. Garcia-Nares, R. Contreras, *Chem. Ber.*, **126**, 863 (1993).
12. Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vorm. Roessler, French Pat., 1 341 792 (1963); *Chem. Abstr.*, **5**, 398 (1964).
13. Р. Р. Гафиатуллин, Дис. канд. хим. наук, Уфа, 2000.
14. Brit. Pat. 943 273 (1963); *Chem. Abstr.*, **60**, 5528a (1964).
15. Nihon Nohyaku Co., Ltd., Jpn Pat. JP 6004177 (1985); *Chem. Abstr.*, **102**, 149292d (1985).
16. H. W. Brinkman, H. Copier, J. J. M. de Leuw, S. B. Tjan, *J. Agr. Food Chem.*, **20**, 177 (1972).
17. G. MacLeod, B. M. Coppock, *J. Agr. Food Chem.*, **25**, 113 (1977).
18. P. Farkas, P. Hradsky, M. Kovac, *Z. Lebensm.-Untersuch. Forsch.*, **195**, 459 (1992).
19. L. L. Hinrichsen, H. Andersen, *J. Agr. Food Chem.*, **42**, 1537 (1994).
20. C. Shu, B. D. Mookherjee, M. H. Vock, Заявка США № 4235938, 1980; *РЖХим*, 23P282 (1981).
21. C. Shu, B. D. Mookherjee, M. H. Vock, Заявка США № 4200741, 1980, *РЖХим*, 2P248 (1981).
22. C. Shu, B. D. Mookherjee, M. H. Vock, Заявка США № 4228278, 1980; *РЖХим*, 11P270 (1981).
23. A. Wohl, *Ber.*, **19**, 2344 (1886).
24. Т. Е. Глотова, А. С. Нахманович, А. И. Албанов, Н. И. Процук, Т. В. Низовцева, В. А. Лопырев, *ХГС*, 81 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 74 (2002)].

25. В. А. Трофимов, Г. М. Гаврилов, Г. А. Калабин, В. В. Баиров, С. В. Амосова, *ХТС*, 1466 (1979). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **15**, 1177 (1979)].
26. Т. Е. Глотова, Н. И. Процук, М. Ю. Дворко, А. И. Албанов, *ЖОрХ*, **40**, 1269 (2004).
27. Т. Е. Глотова, Н. И. Процук, А. И. Албанов, *ЖОрХ*, **39**, 1749 (2003).
28. Т. В. Кашик, Г. В. Рассолова, Г. М. Гаврилова, В. И. Гостевская, С. В. Амосова, Б. А. Трофимов, *ХТС*, 333 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 268 (1983)].
29. В. К. Воронов, Б. А. Трофимов, Г. М. Гаврилова, С. В. Амосова, В. И. Гостевская, *ХТС*, 485 (1981). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **17**, 347 (1981)].
30. С. Giordano, A. Belli, *Synthesis*, 193 (1977).
31. V. I. Gorbatenko, L. I. Samarai, *Synthesis*, 85 (1980).
32. Л. И. Самарай, В. И. Горбатенко, М. В. Вовк, *Укр. хим. журн.*, **55**, 966 (1989).
33. М. В. Вовк, И. Г. Крайникова, В. И. Дорохов, *ХТС*, 996 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 868 (1995)].
34. E. Schaumann, U. Wriede, G. Adiwidjaja, *Chem. Ber.*, **117**, 2205 (1984).
35. Г. Г. Бутенко, А. Н. Верещагин, Б. А. Арбузов, *ХТС*, 321 (1972). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **8**, 290 (1972)].
36. R. D. Balanson, *J. Org. Chem.*, **42**, 393 (1977).
37. G. Cadenas-Pliego, L. M. R. Martinez-Aguilera, A. M. Bello-Ramirez, M. J. Rosales-Hoz, R. Contreras, J. C. Daran, S. Halut, A. Flores-Parra, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **81**, 111 (1993).
38. A. Flores-Parra, S. A. Sanchez-Ruiz, C. Guadarrama, H. Noth, R. Contreras, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2069 (1999).
39. C. Guadarrama-Pérez, G. Cadenas-Pliego, L. M. R. Martínez-Aguilera, A. Flores-Parra, *Chem. Ber.*, **130**, 813 (1997).
40. Р. С. Алеев, Ю. С. Дальнова, Ю. Н. Попов, Р. М. Масагутов, С. Р. Рафиков, *ДАН*, 873 (1988).
41. VEB Farbenfabric Wolfen, Ger. Pat. 1 155 450 (1963); *Chem. Abstr.*, **60**, 2941 (1964).
42. C. S. Le Fevre, R. I. W. Le Fevre, *J. Chem. Soc.*, 1142 (1932).
43. J. L. Nelson, C. Kenneth, E. Y. Andrew, *J. Org. Chem.*, **27**, 2019 (1962).
44. J. M. Lehn, F. G. Riddell, *Chem. Comm.*, **21**, 803 (1966).
45. E. R. Braithwaite, J. Graymore, *J. Chem. Soc.*, 208 (1950).
46. E. R. Braithwaite, J. Graymore, *J. Chem. Soc.*, 143 (1953).
47. D. Collins, J. Graymore, *J. Chem. Soc.*, 4089 (1953).
48. D. Collins, J. Graymore, *J. Chem. Soc.*, 9 (1957).
49. D. Collins, J. Graymore, *J. Chem. Soc.*, 2893 (1958).
50. G. Cadenas-Pliego, M. J. Rosales-Hoz, R. Contreras, A. Flores-Parra, *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 633 (1994).
51. L. Angiolini, R. P. Duke, A. Y. Jones, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. Perkin 2*, 674 (1972).
52. С. Р. Хафизова, В. Р. Ахметова, Л. Ф. Коржова, Т. В. Хакимова, Г. Р. Надыргулова, Р. В. Кунакова, Э. А. Круглов, У. М. Джемилев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 423 (2005).
53. A. Flores-Parra, S. A. Sánchez-Ruiz, *Heterocycles*, **51**, 2079 (1999).
54. T. W. Campbell, *J. Org. Chem.*, **22**, 569 (1957).
55. С. Р. Хафизова, В. Р. Ахметова, Р. В. Кунакова, У. М. Джемилев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1722 (2003).
56. Y. Ogata, M. Okano, M. Sugawara, *J. Chem. Soc.*, 1715 (1954).
57. T. Kawai, M. Irie, M. Sakaguchi, *J. Agr. Food Chem.*, **33**, 393 (1985).
58. Y. Zhang, H. Chi-Tang, *J. Agr. Food Chem.*, **37**, 1016 (1989).
59. В. Р. Ахметова, Г. Р. Надыргулова, Т. В. Тюмкина, З. А. Старикова, М. Ю. Антипин, Р. В. Кунакова, У. М. Джемилев, *ЖОрХ*, **43**, 151 (2007).

60. Дж. Ф. Уокер, *Формальдегид*, М., Госхимиздат, 1957.
61. А. Н. Гафаров, Л. Н. Пунегова, Э. И. Логинова, С. С. Новиков, Н. К. Титов, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2189 (1978).
62. Б. Ф. Кухарев, В. К. Станкевич, Г. Р. Клименко, А. Н. Баранов, *Журн. прикл. химии*, **68**, 142 (1995).
63. С. К. Огородников, *Формальдегид*, Л., Химия, 1984.
64. А. У. Rulev, L. I. Larina, Y. A. Chuvashhev, V. V. Novorshonov, *Mendeleev Commun.*, 128 (2005).
65. J. C. Galvez-Ruiz, H. Noth, A. Flores-Parra, *Inorg. Chem.*, **42**, 7596 (2003).
66. J. C. Galvez-Ruiz, J. C. Jaen-Gaspar, I. G. Gastellanos-Arazola, R. Contreras, A. Flores-Parra, *Heterocycles*, **10**, 2269 (2004).
67. J. M. Bakke, J. Buhang, J. Riha, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **40**, 6051 (2001).
68. У. М. Джемилев, Р. С. Алеев, Ю. С. Дальнова, Р. В. Кунакова, С. Р. Хафизова, С. В. Ковтуненко, А. А. Калимуллин, В. М. Андрианов, Ф. Р. Исмагилов, Р. Р. Гафиатуллин, Пат. РФ № 2160233; *Б. И.*, № 34 (2000).
69. F. E. Poppelsdorf, S. J. Holt, *J. Chem. Soc.*, 1124 (1954).
70. В. Р. Ахметова, Г. Р. Надыргулова, С. Р. Хафизова, Т. В. Тюмкина, А. А. Яковенко, М. Ю. Антипин, Л. М. Халилов, Р. В. Кунакова, У. М. Джемилев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 305 (2006).
71. Г. Р. Надыргулова, Дис. канд. хим. наук, Уфа, 2006.
72. Р. В. Кунакова, С. Р. Хафизова, Ю. С. Дальнова, Р. С. Алеев, Л. М. Халилов, У. М. Джемилев, *Нефтехимия*, 382 (2002).
73. С. Р. Хафизова, В. Р. Ахметова, Г. Р. Надыргулова, И. В. Русаков, Р. В. Кунакова, У. М. Джемилев, *Нефтехимия*, 374 (2005).
74. Г. В. Гурская, *Структуры аминокислот*, Наука, М., 1996, с. 158.
75. У. М. Джемилев, Р. С. Алеев, Ю. С. Дальнова, Р. В. Кунакова, С. Р. Хафизова, Пат. РФ 2206726; *Б. И.*, № 17 (2003).
76. A. N. Kurchan, A. G. Kutateladze, *Org. Lett.*, **4**, 4129 (2002).
77. С. Р. Хафизова, Дис. канд. хим. наук, Уфа, 2003.
78. В. Р. Ахметова, Г. Р. Надыргулова, З. Т. Ниатшина, Р. Р. Хайруллина, З. А. Старикова, М. Ю. Антипин, Р. В. Кунакова, У. М. Джемилев, *Heterocycles*, **77**, 45 (2009).

Институт нефтехимии и катализа РАН,
Уфа 450075, Россия
e-mail: ink@anrb.ru

Поступило 06.10.2008