

В. Р. Ахметова^{1*}, Н. Н. Махмудиярова¹, И. С. Бушмаринов²,
Г. Р. Хабибуллина¹, Н. Ф. Галимзянова³

СИНТЕЗ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ АЛКИЛ(АРИЛ)ЗАМЕЩЁННЫХ 1,3,4-ТИАДИАЗОЛИДИНОВ

Циклотиометилированием метилгидразина формальдегидом и H_2S получен 3,3'-метандиилбис(4-метил-1,3,4-тиадиазолидин). Циклотиометилированием фенол(бензил)-гидразинов с помощью алифатических и ароматических альдегидов и H_2S синтезирован ряд 2,5-диалкил(арил)-3-фенил(бензил)-1,3,4-тиадиазолидинов. Выявлена фунгицидная активность 2,5-диметил-3-фенил-1,3,4-тиадиазолидина относительно *Bipolaris sorokiniana* и *Fusarium oxysporum* и водорастворимого аддукта метилиодида и 2,5-диметил-3-фенил-1,3,4-тиадиазолидина относительно *Bipolaris sorokiniana*.

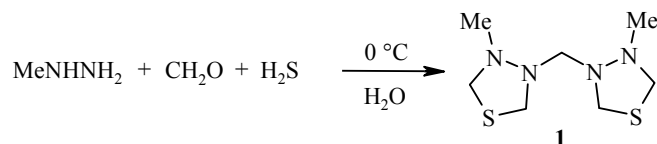
Ключевые слова: альдегиды, замещённые гидразины, сероводород, 1,3,4-тиадиазолидин, фунгицидная активность, циклотиометилирование.

Интерес к соединениям, содержащим в молекуле тиadiaзольные циклы, обусловлен их гербицидной, антимикробной, противосудорожной, сосудорасширяющей, противотуберкулезной активностью [1–5]. Известно, что насыщенные производные этих соединений – 1,3,4-тиадиазолидины – проявляют фунгицидное действие [6].

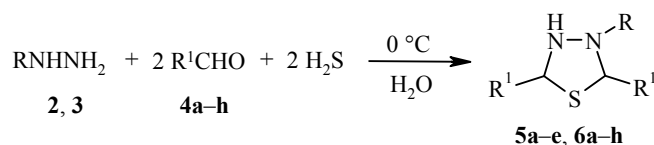
Один из способов синтеза 1,3,4-тиадиазолидинов основывается на реакции циклотиометилирования гидразинов сероводородом и формальдегидом [6–11], однако существенный недостаток указанного способа связан с образованием 1,3,4-тиадиазолидинов с низкими выходами или в смеси с *N*-амино-1,3,5-ди-тиазинанами. Отметим, что сведения о циклотиометилировании гидразинов с участием H_2S и других алифатических альдегидов немногочисленны [12–15].

В продолжение наших исследований циклотиометилирования гидразинов [6–10] и с целью получения потенциально биоактивных алкил(арил)производных 1,3,4-тиадиазолидинов мы изучили трёхкомпонентную конденсацию метил- и арилзамещённых фенол- и бензилгидразинов с различными альдегидами и H_2S .

Нами установлено, что селективный синтез 3,3'-метандиилбис(4-метил-1,3,4-тиадиазолидина) (**1**) с выходом 78% осуществляется взаимодействием метилгидразина с формальдегидом и H_2S в соотношении 1 : 2.5 : 2 при 0 °С в воде. Изменение соотношения реагентов приводит к снижению селективности реакции. Вместе с тем реакция метилгидразина с другими алифатическими альдегидами и H_2S проходит неселективно и с неполной конверсией.



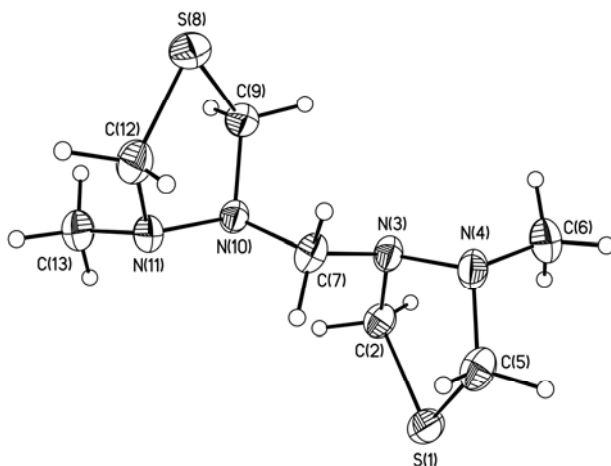
В отличие от метилгидразина циклотиметилирование фенолгидразина (**2**) в разработанных условиях с уксусным (**4a**), пропионовым (**4b**), масляным (**4c**), валериановым (**4d**), капроновым (**4e**) альдегидами и H_2S при $0^\circ C$ в соотношении исходных реагентов 1:2:2 селективно приводит к серии 2,5-диалкил-1,3,4-тиадиазолидинов **5a–e** с выходами 64–81%. Причём выход 2,5-диалкил-3-фенил-1,3,4-тиадиазолидинов возрастает симбатно длине алифатической цепи альдегидов **4a–e**. В свою очередь, взаимодействие фенол(бензил)-гидразинов **2, 3** с CH_2O и H_2S даёт соответствующие тиадиазолидины в смеси с 1,3,5-дитиазинанами, а селективное образование 3-фенил-1,3,4-тиадиазолидина (выход 35%) конденсацией гидразина **2** с CH_2O и H_2S происходит только в присутствии HCl [7]. Реакция бензилгидразина (**3**) с алифатическими **4a–e** и ароматическими альдегидами (фурфуролом (**4f**), *m*-бромбензальдегидом (**4g**), салициловым альдегидом (**4h**)) и H_2S приводит к образованию соответствующих 2,5-диалкил(арил, фурил)-3-бензил-1,3,4-тиадиазолидинов **6a–h**. Выходы алкилзамещённых тиадиазолидинов **6a–e** составляют 64–81%, а арил(фур-фурил)замещённых **6f–h** – 80–88%.



2, 5a–e R = Ph; **3, 6a–h** R = Bn; **4–6 a** $R^1 = Me$, **b** $R^1 = Et$, **c** $R^1 = Pr$, **d** $R^1 = Bu$, **e** $R^1 = C_5H_{11}$;
4, 6 f $R^1 = 2\text{-фурил}$, **g** $R^1 = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4$, **h** $R^1 = 2\text{-НОС}_6\text{H}_4$

Структуры бистиадиазолидинилметана **1** и 2,5-дизамещённых 1,3,4-тиадиазолидинов **5a–e** и **6a–h** установлены спектроскопией ЯМР 1H и ^{13}C , а соединения **1** – также методом РСА (рисунок).

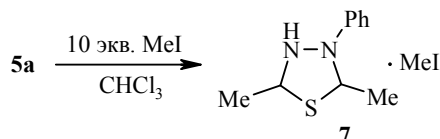
В кристалле **1** 1,3,4-тиадиазолидиновые циклы имеют конформацию "твист-конверт" с *транс*-конфигурацией *N*-заместителей (атомы азота отклоняются на 0.27–0.34 Å в противоположные стороны от плоскости, образованной атомами серы и углерода). Двугранный угол между циклами – 73.4° . Геометрические параметры циклов одинаковы, средние длины связей N–N, C–N и C–S равны 1.44, 1.46 и 1.84 Å соответственно.



Молекулярная структура 3,3'-метандиилбис(4-метил-1,3,4-тиадиазолидина) (**1**) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

В спектрах ЯМР ^1H соединений **5a–e**, помимо сигналов атомов водорода фенильных заместителей, наблюдаются сигналы неэквивалентных метиновых протонов тиadiaзолидиновых циклов в виде мультиплетов с разницей сдвигов при атомах С-2 и С-5 0.8–1.5 м. д., что характерно для *N*-фенил-1,3,4-тиadiaзолидинов [7]. Например, в спектре соединения **5a** метиновые протоны цикла резонируют в виде мультиплетов в областях 3.35–3.75 и 4.50–4.80 м. д. Атомы водорода алкильных заместителей в положениях 2 и 5 тиadiaзолидинов резонируют в виде мультиплетов (соединение **5a**: 1.22–1.29 м. д.). Очевидно, заместители в положениях 2 и 5 соединений **5a–e** и **6a–e** находятся в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров, что согласуется с литературными данными [14, 16]. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **1**, **5a–e** и **6a–h** за счёт наличия магнитно-неэквивалентных метиновых углеродов в тиadiaзолидиновых циклах наблюдаются два резонансных сигнала углеродных атомов в положениях 2 и 5, причём для соединений **6a–e** данные сигналы смещаются в слабopольную область. Отметим, что в спектрах 2,5-диарил-1,3,4-тиadiaзолидинов **6f–h** аналогично наблюдается набор углеродных сигналов заместителей в положениях 2 и 5. В ИК спектрах соединений **5a–e**, **6a–h** для связи С–S характерно поглощение в области 670–750 см^{-1} , при 1590–1600 см^{-1} наблюдается поглощение, характерное для колебаний ароматического кольца. Соединения **1**, **5a–e** и **6a–h** стабильны при хранении до года.

Учитывая, что тиadiaзолидиновый аддукт с метилиодидом проявляет высокую фунгицидную активность [6], мы осуществили трансформацию соединения **5a** с избыточным количеством метилиодида и получили водорастворимый аддукт **7**. Согласно данным спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , вероятно, образуется *N*-координированный моноаддукт с MeI. Так, в спектре ЯМР ^1H аддукта **7** наблюдается смещение в слабое поле химических сдвигов протонов фенильного заместителя, а также метиновых и метильных групп по сравнению с исходным соединением **5a**.



Нами изучена фунгицидная активность 2,5-диметил-3-фенил-1,3,4-тиadiaзолидина **5a** и водорастворимого аддукта **7**. Исследование фунгицидной активности осуществлено с использованием микроскопических грибов *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, и *Paecilomyces variotii*, которые вызывают различные заболевания сельскохозяйственных растений [17, с. 127, 168], аллергические реакции и микозы у людей с ослабленной иммунной системой [18, с. 52, 58, 292], а *Paecilomyces variotii* и *Aspergillus niger* используются при лабораторных испытаниях материалов и изделий на грибкостойкость [19].

Для проведения сравнительной оценки изучена также фунгицидная активность метилиодида и растворителя диметилформамида (ДМФА). Оценка влияния ДМФА на тест-культуры грибов показала отсутствие негативного воздействия на развитие микроскопических грибов. Раствор метилиодида в ДМФА подавляет развитие большинства тест-культур грибов в зоне непосредственного действия. При этом в зоне действия наблюдается слабое

развитие субстратного мицелия микроскопических грибов и слабое спорообразование, что свидетельствует о задержке развития тест-культур под влиянием метилиодида. Вне зоны действия микроскопические грибки развиваются в соответствии со своими видовыми характеристиками. Ингибирующий эффект по отношению *Paecilomyces variotii* проявляется начиная с концентрации 0.04% MeI в ДМФА. Не выявлена достоверная прямая зависимость степени подавления развития микроскопических грибов от концентрации метилиодида (табл. 1).

1,3,4-Тиадиазолидин **5a** проявляет фунгицидную активность во всех испытанных концентрациях по отношению *Bipolaris sorokiniana* и *Fusarium oxysporum* и не оказывает негативного воздействия на *Aspergillus fumigatus*, *Paecilomyces variotii*, незначительно задерживает развитие *Aspergillus niger* в концентрациях 0.16 и 0.2% (табл. 2).

Водорастворимый аддукт **7** не оказывает негативного воздействия на *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Paecilomyces variotii*, однако нарушает развитие колоний *Bipolaris sorokiniana* в концентрациях 0.04–0.13%, вызывая утрату окраски воздушного мицелия (табл. 3, депигментированный воздушный мицелий), а при концентрации 0.16–0.2% полностью подавляют развитие грибка в зоне действия вещества.

Таблица 1

Фунгицидная активность раствора MeI в ДМФА через 7 суток инкубирования (диаметр зоны подавления роста грибка, мм)

Тест-культура	Концентрация MeI в ДМФА, %					
	0.04	0.09	0.13	0.16	0.2	Контроль
<i>Bipolaris sorokiniana</i>	СПО*	12.3±0.8	12.3±1.6	14.7±1.6	13.8±0.8	СПО
<i>Fusarium oxysporum</i>	17.1±1.2	15.0±5.4	16.7±1.6	16.7±3.2	12.8±0.8	СПО
<i>Aspergillus fumigatus</i>	15.8±1.5	18.3±3.1	14.0±0.7	16.8±2.0	16.0±2.0	СПО
<i>Aspergillus niger</i>	14.1±4.1	18.1±1.3	16.8±0.8	20.3±2.1	11.3±1.6	СПО
<i>Paecilomyces variotii</i>	13.6±4.1	СПО	СПО	СПО	СПО	СПО

* СПО — спорообразование.

Таблица 2

Фунгицидная активность раствора 2,5-диметил-3-фенил-1,3,4-тиадиазолидина 5a через 7 суток инкубирования (диаметр зоны подавления роста грибка, мм)

Тест-культура	Концентрация соединения 5a в ДМФА, %					
	0.04	0.09	0.13	0.16	0.2	Контроль
<i>Bipolaris sorokiniana</i>	14.6± 3.3	23.0± 5.0	24.4± 6.3	25.9± 2.5	28.9 ±9.5	СПО
<i>Fusarium oxysporum</i>	15.3±3.2	15.5±1.2	14.8±1.3	16.5±2.7	15.0±1.7	СПО
<i>Aspergillus fumigatus</i>	СПО*	СПО	СПО	СПО	СПО	СПО
<i>Aspergillus niger</i>	СПО	СПО	СПО	28.6±0.9**	СПО	СПО
<i>Paecilomyces variotii</i>	СПО	СПО	СПО	СПО	СПО	СПО

* СПО — спорообразование.

** Вне зоны действия вещества – задержка развития грибка, т. е. ослабление пигментации за счёт уменьшения интенсивности спорообразования.

Фунгицидная активность раствора *N*-координированного метилиодидом 2,5-диметил-3-фенил-1,3,4-тиадиазолидина **7** в H₂O через 7 суток инкубирования (диаметр зоны подавления роста грибка, мм)

Тест-культура	Концентрация соединения 7 в H ₂ O, %					
	0.04	0.09	0.13	0.16	0.2	Контроль
<i>Bipolaris sorokiniana</i>	ДВМ*	ДВМ	ДВМ	14.9± 2.6	16.0 ±1.7	СПО
<i>Fusarium oxysporum</i>	СПО**	СПО	СПО	СПО	СПО	СПО
<i>Aspergillus fumigatus</i>	СПО	СПО	СПО	СПО	СПО	СПО
<i>Aspergillus niger</i>	СПО	СПО	СПО	СПО	СПО	СПО
<i>Paecilomyces variotii</i>	СПО	СПО	СПО	СПО	СПО	СПО

* ДВМ – депигментированный воздушный мицелий.

** СПО — спорообразование.

Таким образом, селективные синтезы алкил(арил)производных 1,3,4-тиадиазолидинов реализуются при циклотиметилировании метил-, фенил- и бензилгидразинов при 0 °С в воде. В случае взаимодействия метилгидразина с формальдегидом и H₂S происходит образование димерного 3,3'-метандиил-бис(4-метил-1,3,4-тиадиазолидина), а при циклотиметилировании фенил(бензил)гидразинов с помощью неразветвлённых алифатических альдегидов и H₂S образуются соответствующие 2,5-диалкил-3-фенил(бензил)-1,3,4-тиадиазолидины. Показано, что 2,5-диметил-3-фенил-1,3,4-тиадиазолидин проявляет фунгицидную активность по отношению к *Bipolaris sorokiniana* и *Fusarium oxysporum*, а его координированная метилиодидом водорастворимая форма – только по отношению к *Bipolaris sorokiniana*. В то же время метилиодид оказывает фунгистатическое действие по отношению ко всем вышеперечисленным микроскопическим грибкам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрофотометре Specord 75 IR в суспензии в вазелиновом масле (соединения **6f–h**) и в таблетках с KBr (соединения **5, 6 a–e**). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **6f–h** и **7** зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно), спектры остальных соединений – на спектрометре Jeol FX-90Q (90 и 23 МГц соответственно). Растворители: ДМСО-d₆ (для соединений **6g,h**), D₂O (для соединения **7**) или CDCl₃ (для остальных соединений). В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя (ДМСО-d₆: 2.50 м. д. для ядер ¹H, 39.5 м. д. для ядер ¹³C; D₂O: 4.79 м. д. для ядер ¹H; CDCl₃: 7.27 м. д. для ядер ¹H, 77.1 м. д. для ядер ¹³C). Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе фирмы Karlo Erba, модель 1108. Количественное определение галогенов и серы проведено по методу Шенигера [20]. Температуры плавления определены на приборе РНМК 80/2617. Анализ продуктов реакции проведён методом ГЖХ на хроматографе Chrom-5 с пламенно-ионизационным детектором, неподвижная фаза SE-30 (5%) на носителе Chromaton N-AW-HMDS (насадочная стальная колонка 2400 × 3 мм, программирование температуры 50–270 °С, 8 град./мин, газ-носитель гелий). Для оценки биологической активности соединений **5a, 7** и MeI использованы тест-грибки из коллекции Института биологии УНЦ РАН. Наблюдение за развитием микроскопических грибков проведено с помощью микроскопа марки Amplival (Carl Zeiss, JENA). Сероводород получен из расчётного количества Na₂S·9H₂O реакцией с HCl. В реакциях тиометилирования использовали водный раствор формальдегида (37%).

3,3'-Метандиилбис(4-метил-1,3,4-тиадиазолидин) (1). При 0 °С 0.93 мл (12.5 ммоль) формальдегида (37% формалина) насыщают 10 ммоль сероводорода в течение 30 мин, затем по каплям добавляют 0.26 мл (5 ммоль) метилгидразина. Смесь перемешивают 3 ч при 0 °С. Продукт экстрагируют CHCl_3 (2 × 30 мл), высушивают над CaCl_2 и упаривают. Выход 0.42 г (77%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 96–98 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.35 (6H, с, 2 CH_3); 2.93 (2H, с, CH_2); 3.94 (4H, с, 2 CH_2); 4.23 (4H, с, 2 CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 43.7; 54.8; 60.2; 76.4. Найдено, %: С 38.23; Н 7.27; N 25.56; S 29.05. $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 38.15; Н 7.32; N 25.43; S 29.10.

Синтез 2,5-диалкил(арил)-3-фенил(бензил)-1,3,4-тиадиазолидинов 5a–e, 6a–h (общая методика). При 0 °С 0.01 моль соответствующего альдегида **4a–h** в 5 мл H_2O насыщают 0.01 моль сероводорода в течение 30 мин, затем по каплям добавляют 0.005 моль фенилгидразина или бензилгидразина. Смесь перемешивают в течение 3 ч при 0 °С. Продукт экстрагируют CHCl_3 (2 × 30 мл), высушивают над CaCl_2 и упаривают.

2,5-Диметил-3-фенил-1,3,4-тиадиазолидин (5a). Выход 0.63 г (65%). Красное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 750 (C–S), 1380, 1600, 2900, 3300–3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.22–1.29 (6H, м, 2 CH_3); 3.35–3.75 (1H, м, CH); 4.20 (1H, уш. с, NH); 4.50–4.80 (1H, м, CH); 6.76 (2H, м, H Ph); 7.25 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.9; 22.4; 48.9; 50.1; 112.8; 117.3; 129.5; 146.6. Найдено, %: С 61.55; Н 7.09; N 14.24; S 16.39. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 61.82; Н 7.26; N 14.42; S 16.50.

3-Фенил-2,4-диэтил-1,3,4-тиадиазолидин (5b). Выход 0.75 г (68%). Красное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 755 (C–S), 1380, 1600, 2900, 3250–3390 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.92–1.15 (6H, м, 2 CH_3); 1.72–1.92 (4H, м, 2 CH_2); 3.01–3.22 (1H, м, CH); 4.48 (H, уш. с, NH); 4.78–5.03 (1H, м, CH); 6.55–6.69 (2H, м, H Ph); 7.06–7.22 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.1; 11.2; 25.2; 28.8; 50.8; 56.3; 112.4; 117.0; 129.0; 146.0. Найдено, %: С 64.63; Н 8.09; N 12.24; S 14.39. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.82; Н 8.16; N 12.60; S 14.42.

2,4-Дипропил-3-фенил-1,3,4-тиадиазолидин (5c). Выход 0.91 г (73%). Красное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 745 (C–S), 1380, 1600, 2850, 3270–3410 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.04–1.11 (6H, м, 2 CH_3); 1.50–1.90 (8H, м, 4 CH_2); 3.12–3.39 (1H, м, CH); 4.39 (H, уш. с, NH); 4.73–5.12 (1H, м, CH); 6.68–6.85 (2H, м, H Ph); 7.19–7.27 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.4; 13.5; 13.7; 13.8; 16.5; 17.7; 18.9; 19.9; 36.1; 36.6; 37.2; 37.7; 49.4; 52.9; 112.2; 117.0; 129.1; 146.5. Найдено, %: С 67.08; Н 8.64; N 11.15; S 12.56. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 67.15; Н 8.86; N 11.19; S 12.80.

2,5-Дибутил-3-фенил-1,3,4-тиадиазолидин (5d). Выход 1.07 г (77%). Красное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 750 (C–S), 1380, 1600, 2900, 3300–3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.90–1.13 (6H, м, 2 CH_3); 1.30–2.12 (12H, м, 6 CH_2); 2.90–3.20 (1H, м, CH); 3.97 (1H, уш. с, NH); 4.67–5.11 (1H, м, CH); 6.77 (2H, м, H Ph); 7.27 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7; 13.8; 22.2; 22.3; 26.9; 27.3; 28.0; 28.4; 33.7; 34.02; 34.5; 35.5; 49.8; 53.9; 112.4; 116.9; 129.3; 146.0. Найдено, %: С 68.88; Н 9.29; N 10.00; S 11.32. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 69.01; Н 9.41; N 10.06; S 11.52.

2,5-Дипентил-3-фенил-1,3,4-тиадиазолидин (5e). Выход 1.27 г (83%). Красное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 750 (C–S), 1380, 1600, 2900, 3300–3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.87 (6H, уш. с, 2 CH_3); 1.30–1.36 (8H, м, 4 CH_2); 1.57–1.74 (8H, м, 4 CH_2); 3.26–3.30 (1H, м, CH); 3.81 (1H, уш. с, NH); 4.78–4.82 (1H, м, CH); 6.56–7.17 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.8; 22.4; 26.7; 27.3; 28.3; 31.6; 33.4; 34.5; 63.6; 68.1; 116.9; 118.4; 128.3; 146.0. Найдено, %: С 70.46; Н 9.90; N 9.01; S 10.22. $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 70.53; Н 9.87; N 9.14; S 10.46.

3-Бензил-2,5-диметил-1,3,4-тиадиазолидин (6a). Выход 0.70 г (67%). Красное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 750 (C–S), 1030 (C–N), 1300, 1600, 2920, 3050–3100 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.19–1.54 (6H, м, 2 CH_3); 2.86 (H, с, NH); 3.76 (2H, с, CH_2); 4.13–4.16 (1H, м, CH); 4.64–4.66 (1H, м, CH); 6.74–7.34 (5H, м, H Ph). Спектр

ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.0; 26.7; 59.4; 66.5; 73.4; 127.2; 128.3; 128.7; 138.4. Найдено, %: С 63.13; Н 7.52; N 13.42; S 15.24. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 63.42; Н 7.74; N 13.45; S 15.39.

3-Бензил-2,5-диэтил-1,3,4-гиадиазолидин (6b). Выход 0.84 г (71%). Красное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 750 (C-S), 1035 (C-N), 1300, 1600, 2925, 3050–3100 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.19–1.26 (6H, м, 2CH_3); 1.46–1.68 (4H, м, 2CH_2); 4.12 (2H, с, CH_2); 4.28–4.42 (1H, м, CH); 4.92–5.06 (1H, м, CH); 7.26–7.31 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.6; 18.2; 21.1; 23.6; 57.4; 59.7; 71.9; 127.1; 128.3; 128.7; 138.4. Найдено, %: С 66.17; Н 8.43; N 11.94; S 13.51. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 66.06; Н 8.53; N 11.85; S 13.57.

3-Бензил-2,5-дипропил-1,3,4-гиадиазолидин (6c). Выход 1.07 г (81%). Красное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 750 (C-S), 1035 (C-N), 1300, 1600, 2925, 3060–3100 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.90–0.97 (6H, м, 2CH_3); 1.25–1.56 (8H, м, 4CH_2); 3.80 (2H, с, CH_2); 4.10–4.32 (1H, м, CH); 4.77–4.98 (1H, м, CH); 7.28–7.79 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.1; 13.3; 18.5; 18.6; 33.8; 35.7; 53.1; 64.2; 71.6; 127.7; 128.0; 128.3; 138.0. Найдено, %: С 67.95; Н 9.16; N 10.61; S 12.10. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 68.13; Н 9.15; N 10.59; S 12.13.

3-Бензил-2,5-дибутил-1,3,4-гиадиазолидин (6d). Выход 0.93 г (64%). Красное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 750 (C-S), 1055 (C-N), 1300, 1600, 2925, 3060–3100 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.90–0.97 (6H, м, 2CH_3); 1.28–1.72 (12H, м, 6CH_2); 3.86 (2H, с, CH_2); 4.02–4.36 (1H, м, CH); 4.77–4.97 (1H, м, CH); 7.11–7.29 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.4; 22.0; 28.0; 29.4; 35.2; 35.5; 51.7; 57.1; 71.1; 126.9; 127.9; 128.9; 138.1. Найдено, %: С 69.85; Н 9.27; N 9.42; S 10.75. $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 69.81; Н 9.65; N 9.58; S 10.96.

3-Бензил-2,5-дипентил-1,3,4-гиадиазолидин (6e). Выход 1.26 г (79%). Красное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 750 (C-S), 1055 (C-N), 1305, 1600, 2925, 3050–3100 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.05–1.13 (6H, м, 2CH_3); 1.40–1.85 (16H, м, 8CH_2); 3.34 (2H, с, CH_2); 4.10–4.80 (2H, м, 2CH); 7.13–7.88 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 9.0; 18.9; 19.5; 26.8; 29.7; 42.8; 57.2; 59.5; 125.7; 127.0; 128.0; 138.0. Найдено, %: С 71.05; Н 10.00; N 8.42; S 9.55. $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 71.19; Н 10.06; N 8.74; S 10.00.

3-Бензил-2,5-ди(2-фурил)-1,3,4-гиадиазолидин (6f). Выход 1.25 г (80%). Тёмно-коричневые кристаллы. Т. пл. 65–67 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 675, 750 (C-S), 880, 1120 (C-N), 1450, 1590, 2972, 3060–3100 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.86–5.17 (4H, м, 2CH , CH_2); 6.12–6.50 (6H, м, H Ar); 7.20–7.43 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 44.6; 46.4; 50.8; 109.0; 110.4; 110.6; 111.1; 125.9; 128.8; 129.0; 142.9; 143.0; 143.2; 149.9.

3-Бензил-2,5-ди(3-бромфенил)-1,3,4-гиадиазолидин (6g). Выход 2.03 (83%), Тёмно-коричневые кристаллы. Т. пл. 69–71 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 670, 750 (C-S), 880, 1120 (C-N), 1450, 1590, 2970, 3060–3100 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.67 (2H, с, CH_2); 3.80–4.12 (2H, м, CH); 7.10–7.63 (13H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 50.0; 56.1; 67.2; 121.8 (2C); 129.7; 129.8; 131.1; 131.4; 131.5; 131.8; 131.9; 134.2; 136.9; 137.1, 140.1. Найдено, %: С 51.14; Н 3.42; N 5.65; S 6.31. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 51.45; Н 3.70; N 5.71; S 6.54.

2,2'-(3-Бензил-1,3,4-гиадиазолидин-2,5-диил)дифенол (6h). Выход 1.60 г (88%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 67–69 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 690, 750 (C-S), 875, 1120 (C-N), 1450, 1595, 2975, 3060–3100 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.80–6.06 (4H, м, 2CH , CH_2); 7.02–7.07 (8H, м, H Ar); 7.32–7.41 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 50.8; 64.4; 79.2; 116.0; 119.7; 120.3; 121.3; 124.5; 129.0; 129.7; 153.6; 153.9; 156.0.

Аддукт метилиодида и 2,5-диметил-3-фенил-1,3,4-гиадиазолидина (7). В колбу с механической мешалкой помещают 0.19 г (1 ммоль) соединения **5a** в 5 мл CHCl_3 и добавляют 10 ммоль MeI, перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. В реакционную смесь добавляют 5 мл H_2O , перемешивают в течение 10 мин. Водную фазу упаривают. Выход 0.22 г (67%). Оранжевый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.:

1.10 (3H, с, CH₃); 1.34–1.36 (6H, м, 2CH₃); 3.40–3.43 (2H, м, CH); 4.33 (1H, уш. с, NH); 6.52–6.55 (1H, м, CH); 7.13–7.40 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 5.7; 21.5; 22.2; 48.5; 49.8; 112.7; 117.2; 129.1; 146.1. Найдено, %: С 39.14; Н 4.94; I 37.66; N 8.11; S 9.18. С₁₁H₁₇IN₂S. Вычислено, %: С 39.29; Н 5.10; I 37.74; N 8.33; S 9.54.

Рентгеноструктурное исследование соединения 1. Бесцветные пластинчатые кристаллы (C₇H₁₆N₄S, *M* 220.36) моноклинные; при 120 К: *a* 6.700(2), *b* 17.678(5), *c* 9.526(3) Å; β 108.426(5)°; *V* 1070.3(6) Å³, пространственная группа P2₁/c; *Z* 4; *D*_{выч} 1.367 г/см³. Экспериментальный набор 6584 отражений получен на дифрактометре Bruker SMART CCD area detector при 120 К (λMoKα-излучение, 2θ_{max} 56.0°) с монокристалла размером 0.20 × 0.18 × 0.16 мм. После усреднения эквивалентных отражений получено 2560 независимых отражений (*R*_{int} 0.0172), которые использованы для расшифровки и уточнения структуры. Поглощение (μ 0.461 мм⁻¹) учитывалось с помощью программы SADABS [21], коэффициенты трансмиссии *T*_{max} и *T*_{min} соответственно равны 0.930 и 0.913. Структура расшифрована прямым методом, все неводородные атомы локализованы в разностных синтезах электронной плотности и уточнены по *F*²_{hkl} в анизотропном приближении; все атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции и учтены при уточнении по модели "наездник" с *U*(H) = 1.2 *U*(C), где *U*(C) – эквивалентный температурный фактор атома углерода, с которым связан соответствующий атом водорода. Окончательное значение факторов недоверности: *R*₁ 0.0356 (вычислен по *F*_{hkl} для 2195 отражений с *I* > 2σ(*I*)), *wR*₂ 0.0882 (вычислен по *F*²_{hkl} для всех 2560 отражений), *GOOF* 1.008, 120 уточняемых параметров. Все расчёты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [22].

Оценку фунгицидной активности проводят методом диффузии в агар [23]. Поверхность питательной среды (картофельно-глюкозный агар), разлитой по 20–25 мл в стандартные чашки Петри *d* 90 мм, засевают суспензией спор тест-культур грибов. Затем в среде сверлом диаметром 10 мм вырезают 4 лунки, в которые помещают по 100 мкл испытуемых растворов. Фунгицидную активность оценивают по диаметру зоны подавления роста микромицетов, а также наблюдая за развитием тест-культур с использованием светового микроскопа. Контролем служит развитие грибов на питательной среде. Время инкубации 7 сут при 28 °С.

Работа выполнена при финансовой поддержке отделения химии и наук о материалах РАН (программа ОХНМ №7).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Kubo, R. Sato, I. Hamura, T. Ohi, *J. Agric. Food Chem.*, **18**, 60 (1970).
2. G. Asato, G. Berkelhammer, E. L. Moon, *J. Med. Chem.*, **13**, 1015 (1970).
3. C. B. Chapleo, M. Myers, L. Peter, J. F. Saville, A. C. B. Smith, M. R. Stillings, I. F. Tulloch, D. S. Walter, A. P. Welbourn, *J. Med. Chem.*, **29**, 2273 (1986).
4. S. Turner, M. Myers, B. Gadie, A. J. Nelson, R. Pape, J. F. Saville, J. C. Doxey, T. L. Berridge, *J. Med. Chem.*, **31**, 906 (1988).
5. E. E. Oruç, S. Rollas, F. Kandemirli, N. Shvets, A. S. Dimoglo, *J. Med. Chem.*, **47**, 6760 (2004).
6. В. Р. Ахметова, Н. Н. Мурзакова, Г. Р. Хабибуллина, Н. Ф. Галимзянова, *Журн. прикл. химии*, **84**, № 2, 229 (2011).
7. В. Р. Ахметова, Г. Р. Надыргулова, Т. В. Тюмкина, З. А. Старикова, Д. Г. Голованов, М. Ю. Антипин, Р. В. Кунакова, У. М. Джемилев, *Изв. АН, Сер. хим.*, **10**, 1758 (2006).
8. С. Р. Хафизова, В. Р. Ахметова, Т. В. Тюмкина, Л. М. Халилов, Р. В. Кунакова, У. М. Джемилев, *Изв. АН, Сер. хим.*, **8**, 1652 (2004).

9. В. Р. Ахметова, Г. Р. Надыргулова, С. Р. Хафизова, Р. Р. Хайруллина, Е. А. Парамонов, Р. В. Кунакова, У. М. Джемилев, *Журн. орган. химии.*, **42**, 151 (2006).
10. В. Р. Ахметова, Г. Р. Надыргулова, Н. Н. Мурзакова, З. А. Старикова, М. Ю. Антипин, Р. В. Кунакова, *Изв. АН, Сер. хим.*, **5**, 1063 (2009).
11. Р. Г. Костяновский, П. Радемахер, Ю. И. Эльнатанов, Г. К. Кадоркина, Г. А. Никифоров, И. И. Червин, С. В. Усачев, В. Р. Костяновский, *Изв. АН, Сер. хим.*, **7**, 1346 (1997).
12. K. Rühlmann, *J. Prakt. Chem.*, **8**, 285 (1959).
13. J. Buter, S. Wassenaar, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.*, **37**, 4045 (1972).
14. R. M. Kellogg, M. Noteboom, J. K. Kaiser, *J. Org. Chem.*, **40**, 2573 (1975).
15. L. R. Collazo, F. S. Guzies, Jr, *J. Org. Chem.*, **58**, 43 (1993).
16. В. Р. Ахметова, Н. Н. Мурзакова, Г. Р. Хабибуллина, Т. В. Тюмкина, З. А. Старикова, И. С. Бушмаринов, Л. Ф. Коржова, *Изв. АН, Сер. хим.*, **1**, 139 (2012).
17. *Микроорганизмы – возбудители болезней растений*, под ред. В. И. Билай, Наукова думка, Киев, 1988.
18. Д. Саттон, А. Фотергилл, М. Ринальди, *Определитель патогенных и условно-патогенных грибов*, Мир, Москва, 2001.
19. И. Г. Каневская, *Биологическое повреждение промышленных материалов*, Наука, Ленинград, 1984, с. 43.
20. *Методы количественного органического элементного микроанализа*, под общ. ред. Н. Э. Гельмана, Химия, Москва, 1987, с. 226.
21. Bruker Molecular Analysis Research Tool, v. 5.059, Bruker AXS, Madison, 1998.
22. G. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A.: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).
23. *Практикум по микробиологии*, под редакцией Н. С. Егорова, МГУ, Москва, 1976, с. 251.

¹ *Институт нефтехимии и катализа РАН,
пр. Октября, 141, Уфа 450075, Россия
e-mail: ink@anrb.ru*

*Поступило 11.03.2012
После доработки 21.06.2013*

² *Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова РАН,
ул. Вавилова, 28, Москва 119991, Россия
e-mail: star@xray.ineos.ac.ru*

³ *Институт биологии УНЦ РАН,
пр. Октября, 69, Уфа 450054, Россия
e-mail: ib@anrb.ru*