

Diaminothiadiazoles – Building Blocks for Macroheterocycles[⊗]

Elena A. Danilova, Tat'yana V. Melenchuk, Olga N. Trukhina,
and Mikhail K. Islyaikin[@]

Ivanovo State University of Chemistry and Technology, 7, Engels Av., 153000, Ivanovo, Russia

[@]Corresponding author E-mail: islyaikin@isuct.ru

Syntheses and properties of 2,5-diamino-1,3,4-thiadiazole, 3,5-diamino-1,2,4-thiadiazole and 3-N-alkyl-5-amino-2-imino-1,3,4-thiadiazolines – building blocks for macroheterocyclic compounds are discussed in this review. The convenient methods of their synthesis were elaborated and peculiarities of their geometrical structure were discussed. The mechanism of 3,5-diamino-1,2,4-thiadiazole formation from 2-imino-4-thiobiuret was simulated by quantum chemistry methods at the level of Density Functional Theory (DFT).

Keywords: S,N-Containing heterocycles, diaminothiadiazoles, 2-imino-4-thiobiuret, 3-alkyl-5-amino-2-imino-1,3,4-thiadiazolines, DFT.

Диаминотиадиазолы – исходные соединения для макрогетероциклов[⊗]

Е.А. Данилова, Т.В. Меленчук, О.Н. Трухина, М.К. Исляйкин[@]

Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Ф.Энгельса, 7, 153000, Иваново, Россия

[@]E-mail: islyaikin@isuct.ru

Приведен обзор по синтезу, свойствам 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазола, 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола и 3-N-алкил-5-амино-2-имино-1,3,4-тиадиазолинов, представляющих интерес для получения макрогетероциклических соединений. Предложены удобные способы их получения, рассмотрены особенности геометрического строения. С помощью методов квантовой химии, основанных на теории функционала плотности, проведено моделирование механизма образования 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола.

Ключевые слова: S,N-Замещенные гетероциклы, диаминотиадиазолы, 2-имино-4-тиобиурет, 3-алкил-5-амино-2-имино-1,3,4-тиадиазолины, теория функционала плотности.

Введение

В органической химии в разные годы проводились и в настоящее время проводятся многочисленные исследования, связанные с разработкой методов синтеза и функционализации гетероциклических соединений, обладающих потенциальной биологической активностью и являющихся исходными соединениями для получения разнообразных макрогетероциклов. В связи с этим наибольший интерес представляют диаминоазолы.^[1-12]

Пятичленные гетероароматические соединения, имеющие в цикле не менее двух гетероатомов, из кото-

рых, по крайней мере, один - атом азота, а также би- и полициклические соединения, включающие азольный цикл, принято называть *азолами*.^[13] Основные представители - оксазол, тиазол, имидазол, изоксазол, изотиазол, пиразол, *сим*-триазол, тетразол; из конденсированных систем - бензимидазол, бензотиазол, бензотриазол.

Многие производные азолов являются природными биологически активными веществами (витамины В₁ и В₁₂), синтетическими лекарственными препаратами (амидопирин, анальгин, гистидин, гистамин, сульфатазол и др.).

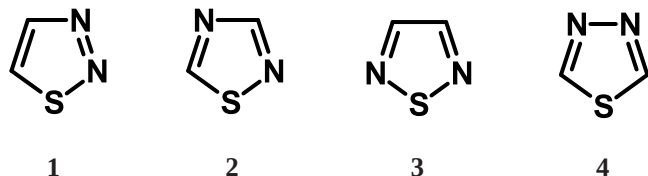
В последнее время все большее внимание уделяется гетероциклическим соединениям, содержащим в цикле, наряду с атомами азота, атом серы. Значительный интерес к этим соединениям вызван использованием их для получения медицинских препаратов: ацетазоламида, диакарба, этазола, тизанидина и др.^[14,15] Кроме того,

[⊗] This contribution is dedicated to professor Vasilij Fedorovich Borodkin on occasion of his 100th Anniversary.

[@] Статья посвящена 100-летию юбилею профессора Василия Фёдоровича Бородкина.

аминотиазолы применяются в качестве промежуточных продуктов в производстве красителей,^[16,17] а также в аналитических целях.^[18]

В зависимости от расположения атомов азота и серы в пятичленном кольце можно выделить следующие тиадазолы: 1,2,3-тиадазол (**1**), 1,2,4-тиадазол (**2**), 1,2,5-тиадазол (**3**) и 1,3,4-тиадазол (**4**):



Тиадазолы наряду с тиофеном, тиазолами и другими пятичленными циклами моно- и диазолов обладают ароматической системой, включающей 6 π -электронов. В то же время по физическим и химическим свойствам они близки диазолам, у которых вместо атома серы присутствует метиленовая группировка.^[18]

С точки зрения влияния гетероатома на электронное и геометрическое строение макроциклической системы наиболее интересными представляются 1,2,4-тиадазол (**2**) и 1,3,4-тиадазол (**4**).

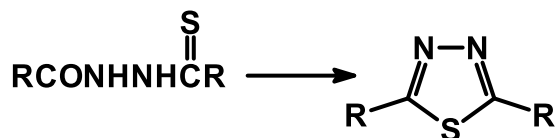
Из всех изомерных тиадазолов на сегодняшний день наиболее изучены 1,3,4-тиадазолы.^[19] Они чувствительны к сильным основаниям, в результате действия которых наблюдается раскрытие цикла, что напоминает свойства других азолов, в частности 1,3,4-оксадиазолов.^[20]

Для незамещенного 1,3,4-тиадазола не известно ни одной реакции электрофильного замещения. Его нитрование не идет, а в случае 2-фенил-1,3,4-тиадазола образуются продукты, содержащие нитрогруппу в фенильном заместителе.^[20] В то же время амино-1,3,4-тиадазолы вступают в реакции, характерные для ароматических аминов. Они легко диазотируются с последующим замещением диазогруппы.

Диаминотиадазолы применяются в качестве прекурсоров синтеза макрогетероциклических соединений.

2,5-Диамино-1,3,4-тиадазол

Наиболее распространенным методом получения замещенных 1,3,4-тиадазолов является циклизация соответствующих карбомилтиосемикарбазидов под действием ацилирующих агентов с последующей дегидратацией полученных продуктов фосфорной, серной кислотой или фосфорным ангидридом^[21] (Схема 1).



где R = NH₂, Alk, Ar

Схема 1.

При обработке дитиомочевин и ее замещенных соляной кислотой, фосгеном и другими реагентами также образуются тиадазолы, которые в начале были ошибочно описаны как триазолы. Однако, впоследствии

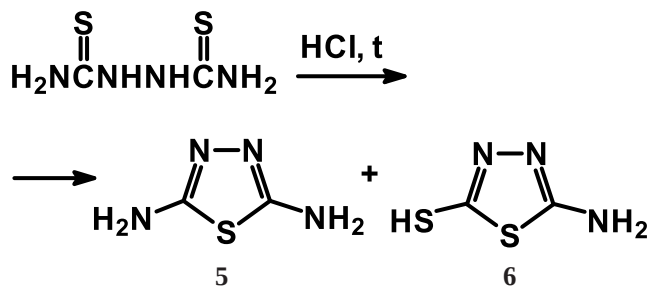


Схема 2.

было показано,^[22] что это различные замещенные 1,3,4-тиадазола **5** и **6** (Схема 2).

Практического применения описанные выше методы не нашли в виду того, что карбомилтиосемикарбазиды труднодоступны, а выход целевого продукта в обоих случаях невысок.

Анализ литературных данных показал, что более удобным способом получения соединения **5** является окислительная конденсация дитиомочевин^[23] (Схема 3):

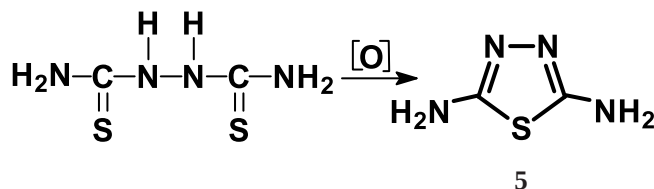


Схема 3.

Сущность метода заключается в окислении дитиомочевин 3% раствором пероксида водорода. Избыток перекиси разрушается барботированием сероводорода через реакционную массу, выделившаяся сера отделяется фильтрованием. После частичного упаривания раствора выпадают белые кристаллы **5** с невысоким выходом 40-43 %.

Нередко вместо белых кристаллов наблюдалось образование окрашенных продуктов, которые по своим физико-химическим свойствам не соответствовали **5**.^[23] Долгое время строение этих продуктов оставалось неясным. Высказывалось предположение,^[23,24] что появление окраски может быть вызвано присутствием азосоединений.

Нами было установлено, что образованию этого вещества способствует серная кислота, которая присутствует в пероксиде водорода. В связи с этим был получен монокристалл **5a** и его структура выявлена методом РСА.¹ Кристалл **5a** C₄H₁₀N₈O₄S₃ размером 0,20x0,20x0,10 мм³ моноклинный, пространственная группа симметрии C2/c; параметры элементарной ячейки: a = 11,6225(14), b = 9,2006(12), c = 10,7084(12) Å, β = 91,184(4)°, V = 1144,8(2) Å³, $\rho_{\text{выч}}$ = 1,917 мг/м³, Z = 4, F(000) = 680, T = 100(2) К. Фрагмент кристаллической структуры **5a** представлен на Рисунке 1.

Рентгеноструктурное исследование показало, что соединение **5a** является сульфатом 2,5-диамино-3H-1,3,4-тиадазолия. Структурные единицы кристалла

¹ РСА выполнен в лаборатории рентгено-структурного анализа Мадридского автономного университета, Мадрид, Испания

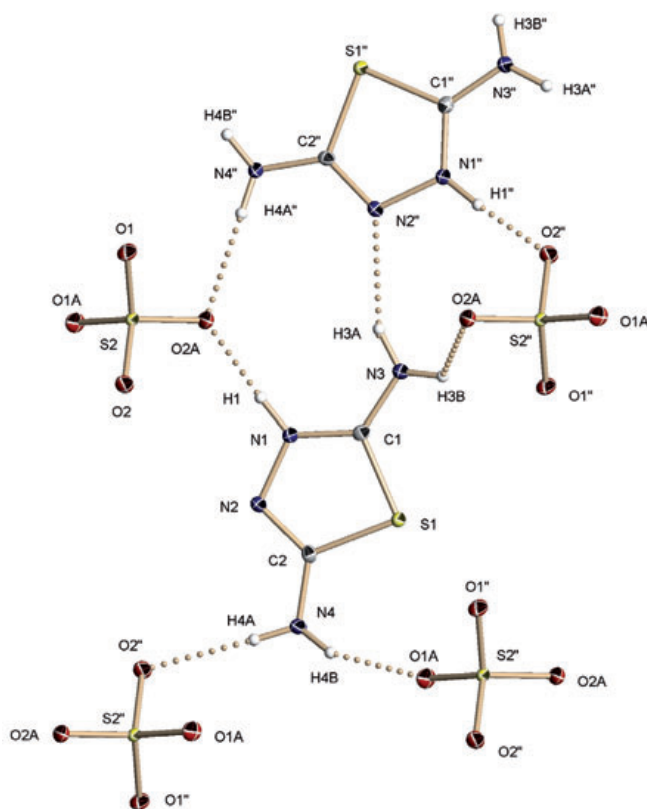


Рисунок 1. Фрагмент кристаллической структуры соединения **5a**.

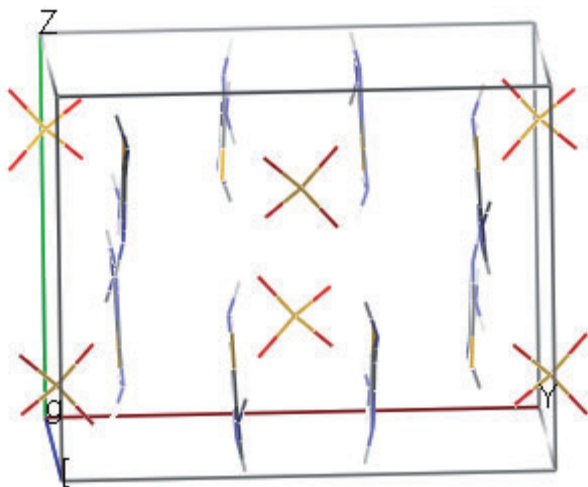


Рисунок 2. Упаковка молекул в **5a**.

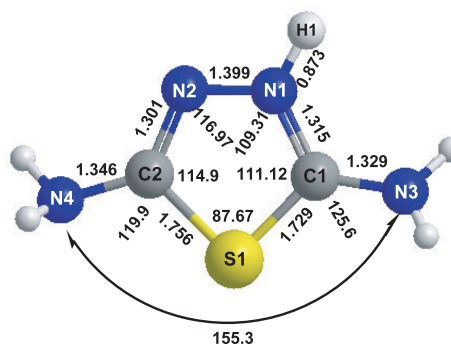
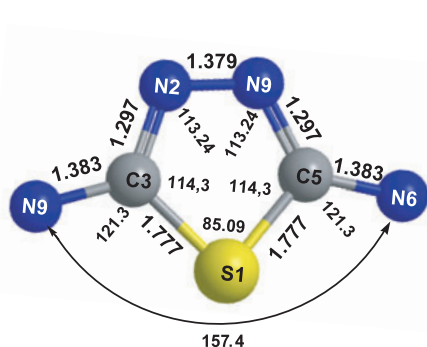


Рисунок 3. Длины связей (Å) и валентные углы (°) в молекулах 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола (**5**)^[27] и катиона **5a** по данным PCA.

объединены между собой в стопки водородными связями NH...O трех типов, что приводит к образованию надмолекулярных структур в виде «сэндвича» (Рисунок 2).

Геометрические характеристики катиона $C_2H_5N_3S^+$ отличаются от ранее опубликованных для основания **5**^[25] (Рисунок 3) и совпадают с таковыми для солей, полученных в результате непосредственного взаимодействия 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазола с серной,^[26] кремнефторводородной^[27] и хлороводородной^[28] кислотами.

5a охарактеризовано данными электронной, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа. В масс-спектре MALDI-TOF обнаружен молекулярный ион $m/z = 331[M+H]^+$, соответствующий составу $(C_2H_5N_4S)_2^+SO_4^{2-}$. В электронном спектре поглощения, измеренным в воде, присутствует одна полоса поглощения с максимумом при 248 нм. В ИК спектре **5a** наряду с основными полосами поглощения, присутствующими в спектре 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазола, обнаружены полосы поглощения в области 1130 и 610 cm^{-1} , характеризующие колебания связей в неорганическом анионе SO_4^{2-} .

Таким образом, при взаимодействии дитиомочевны с пероксидом водорода, содержащим примеси серной кислоты, наряду с целевым продуктом – 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазолом, вероятнее всего образуется сульфат 2,5-диамино-3H-1,3,4-тиадиазолия, а не азосоединение, о котором упоминается в литературе.^[23,24]

Полученные результаты показывают, что протонирование идет по атому азота, находящемуся в 3 положении гетероцикла и который, таким образом, выступает в качестве нуклеофильного центра.

Нами было изучено влияние концентрации пероксида водорода на выход **5**. Использование 26% H_2O_2 в совокупности с аналитическими методами контроля позволило повысить выход соединения **5** до 79 – 98 %.^[29,30]

3-Алкил-5-амино-2-имино-1,3,4-тиадиазолины

В 1929 году Штолле и Ференбах^[31] сделали предположение, что 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазол может существовать в трех формах: 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазольной (**5**), 2-имино-5-амино-1,3,4-тиадиазолиновой (**5b**) и 2,5-диимино-1,3,4-тиадиазолидиновой (**5c**) (Схема 4).

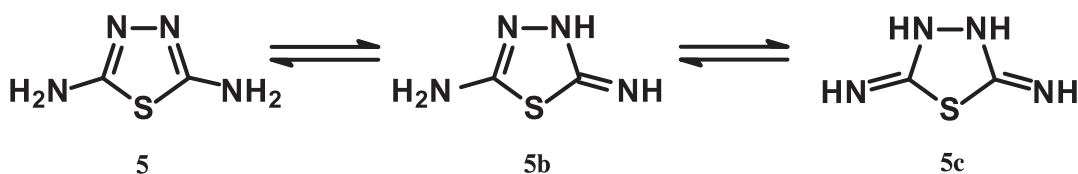
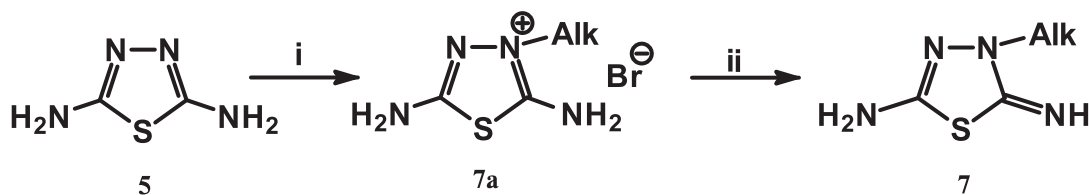


Схема 4.



7, 7a – Alk = C₄H₉, i – *n*-AlkBr, MeOH, 24 час, кип. ii – NH₃ водн.

Схема 5.

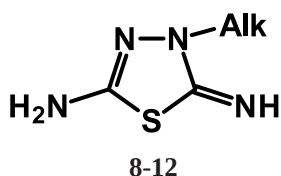
Однако эти выводы не были подтверждены экспериментально. Утверждалось,^[32,33] что при ацилировании **5** в реакцию вступают иминогруппы в 3- и 4- положениях. Фромм^[34] получил противоположные результаты. Он показал, что ацилирование идет по аминогруппам, находящимся при 2 и 5 углеродных атомах. Позднее было показано, что при диазотировании **5** в концентрированной соляной кислоте образуется только монодiazониевая соль, которая при сочетании с фенолом дает азосоединение.^[33] Однако конденсация **5** с бензальдегидом, фенилизотиоцианатом и цианом проходит лишь по одной аминогруппе. Так, взаимодействием *S*-метил-1,4-дифенилизотиосемикарбазида с фенилизотиоцианатом был получен 2-амино-4-фенил-5-фенилимино-1,3,4-тиадиозин.^[35,36]

Таким образом, было показано, что 2-амино-5-имино-1,3,4-тиадиазолины можно выделить в виде различных производных.^[37] В 1977 году была опубликована работа, которая подтвердила ранее выдвинутые гипотезы.^[38] Авторам прямым алкилированием 2-амино-1,3,4-тиадиазола йодистым метилом удалось получить 3-метил-2-имино-1,3,4-тиадиазолин.

Первая публикация по прямому *N*-алкилированию 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазола **5** в положение 3 появились в 2001 году.^[39] По аналогии с ранее описанной методикой^[38] было проведено алкилирование 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазола бутилбромидом в кипящем MeOH. После обработки водным раствором аммиака был выделен 5-амино-3-бутил-2-имино-1,3,4-тиадиазолин (**7**) (Схема 5).

Таким образом, циклический атом азота является нуклеофильным центром не только при протонировании, но и при алкилировании. Развивая этот подход, нами был получен ряд новых *N*-алкилзамещенных тиадиазолинов **8** - **12**.

Как оказалось, реакция алкилирования проходит достаточно легко и с высоким выходом целевых



8-12

Alk – **8** C₅H₁₁; **9** C₁₀H₂₁; **10** C₁₂H₂₅; **11** C₁₅H₃₁; **12** C₁₆H₃₃

продуктов. Характеристика полученных соединений^[10,30,40] представлена в Таблице 1.

Введение алкильного заместителя увеличивает растворимость **8** - **12** в органических растворителях. Все алкилированные продукты растворяются в спиртах, в бензоле, хлороформе, дихлорметане, не растворяются в воде.

Строение полученных соединений установлено на основании данных элементного анализа, масс-спектрометрии, ИК и ¹H ЯМР спектроскопии. Так, в масс-спектре соединения **8** присутствуют сигналы с *m/z* = 185, отвечающий молекулярному иону [M+H]⁺, а также продуктов фрагментации этого соединения.

В спектре ¹H ЯМР соединения **8** уширенный сигнал при 5,92 м.д. характеризует резонанс протона иминогруппы. Синглет при 4,22 м.д. относится к протонам аминогруппы. Два триплета (3,69 и 0,87 м.д.) и два мультиплета (1,68 и 1,27 м.д.) обусловлены резонансом протонов алкильной цепи.

В ИК спектрах синтезированных алкилтиадиазолинов (Рисунок 4) присутствует ряд полос, вызванных

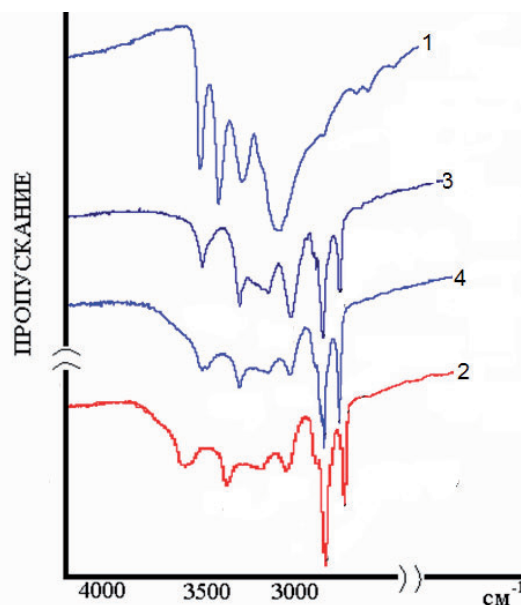
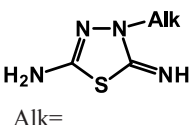


Рисунок 4. ИК спектры соединений в области 4000-2500 см⁻¹ (таблетка с KBr): 1 – 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазол (**5**); 2 – 3-пентил- (**8**); 3 – 3-децил- (**9**); 4 – 3-додecilтиадиазолин (**10**).

Таблица 1. Основные характеристики 3-алкил-5-амино-2-имино-1,3,4-тиадиазолинов **8** – **12**.

 Alk=	Выход, %	Т.пл., °C	R_f^*	Данные элементного анализа. Найдено, % Вычислено, %				m/z	$\lambda_{\max}$ (lgε), EtOH	^1H ЯМР, м.д.
				C	H	N	S			
8 C_5H_{11}	71	175-177	0,67	<u>45,07</u> 45,88	<u>6,42</u> 6,05	<u>30,96</u> 30,57	<u>17,28</u> 17,50	185 [M+H] ⁺ MM 186,1	269 (4,05)	5,92 (с., 1H; -NH); 4,22 (с., 2H; -NH ₂); 3,69 (тр., 2H; N-CH ₂ -); 1,68 (с., 2H; N-CH ₂ -CH ₂ -); 1,27 (с., 2H; -CH ₂ -CH ₃); 0,87 (тр., 3H; -CH ₃)
9 $\text{C}_{10}\text{H}_{21}$	63	182-184	0,75	<u>56,13</u> 56,43	<u>9,77</u> 9,08	<u>22,45</u> 21,94	<u>12,63</u> 12,55	255 [M+H] ⁺ MM 256,2	271 (3,69)	3,39 (тр., 2H; N-CH ₂ -); 1,68 (с., 2H; N-CH ₂ -CH ₂ -); 1,25 (м., 14H; -CH ₂); 0,86 (-CH ₃)
10 $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	82	173-175	0,70	<u>58,82</u> 59,11	<u>9,47</u> 9,92	<u>20,14</u> 19,70	<u>10,89</u> 11,27	284 [M] ⁺ MM 284,2	270 (3,72)	4,28 (с., 2H; -NH ₂); 3,74 (тр., 2H; N-CH ₂); 0,89 (3H; -CH ₃)
11 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}$	60	-	0,73	<u>61,77</u> 62,53	<u>11,27</u> 10,49	<u>17,47</u> 17,16	<u>9,77</u> 9,82	326 [M] ⁺ MM 326,5	271 (3,70)	4,50 (тр., 2H; N-CH ₂ -); 1,90 (с., 2H; N-CH ₂ -CH ₂ -); 1,29 (м., 24H; -CH ₂ -); 0,91 (тр., 3H; -CH ₃).
12 $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$	26	145-147	0,71	<u>63,20</u> 63,48	<u>10,72</u> 10,65	<u>16,75</u> 16,45	<u>9,25</u> 9,41	341 [M+H] ⁺ MM 340,6	273 (3,73)	5,61 (с., 1H; -NH); 4,22 (с., 2H; -NH ₂); 3,40 (тр., 2H; N-CH ₂ -); 1,65 (с., 2H; N-CH ₂ -CH ₂ -); 1,27 (с., 2H; -CH ₂ -CH ₃); 0,87 (тр., 3H; -CH ₃).

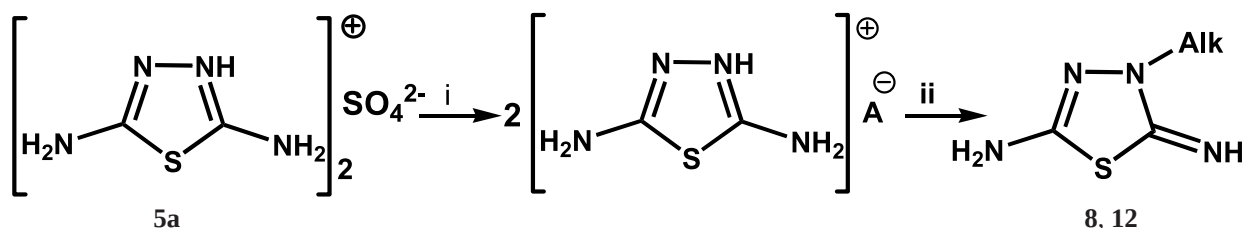
различными видами колебаний функциональных групп заместителей. Так, полосы при 3311-3425 и 3271 см^{-1} соответствуют частотам асимметричных и симметричных валентных колебаний связей N-H первичной аминогруппы. Уширенная полоса при 3058-3076 см^{-1} отвечает валентным колебаниям N-H иминогруппы. Набор полос при 2961, 2921-2933 и 2850-2863 см^{-1} характеризует асимметричные и симметричные валентные колебания связей C-H алкильной цепи. Полосы 1633-1639, 1609 и 1541-1544 см^{-1} могут быть отнесены к деформационным колебаниям остова и валентным колебаниям связей C=N.

Введение алкильной цепи не оказывает существенного влияния на положение основной полосы

поглощения в электронном спектре алкилированных тиадиазолинов. Так, если 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазол поглощает при 267 нм, то при введении алкильных заместителей, полоса поглощения незначительно смещается в область 270 нм.

Нами было показано, что сульфат 2,5-диамино-3H-1,3,4-тиадиазолиния может быть использован для получения 3-*N*-алкилтиадиазолинов (Схема 6). Однако в этом случае выход целевого продукта (23 - 26 %) ниже по сравнению с алкилированием основания.

Синтезированные алкилтиадиазолины **8**, **12** имеют те же характеристики, что и соединения, полученные непосредственно из 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазола.^[41]



i – $n\text{-AlkBr}$, MeOH, 24 час, кип. ii – NH_3 водн. **8** Alk= C_5H_{11} , **12** Alk= $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$, A = Br или HSO_4^-

Схема 6.

3,5-Диамино-1,2,4-тиадиазол

Известно, что 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол (**13**) обладает антигипоксической активностью и применяется в качестве лекарственного средства «Амтизол». Он эффективен при всех формах гипоксии и может быть использован при ожоговом, травматическом и геморрагическом шоке, механической травме, кровопотере, ишемическом и геморрагическом инсульте, расстройстве мозгового и периферического кровообращения, при дыхательной недостаточности, при операциях на сердце и др.^[1-4]

В основе получения **13** лежит окислительная конденсация 2-имино-4-тиобиурета **14**^[42,43] (Схема 7).

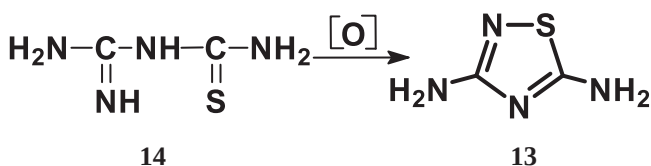


Схема 7.

2-Имино-4-тиобиурет (**14**) также является лекарственным препаратом «Гутимин»,^[1-4] а его производные широко применяются не только в фармацевтической, но и в других областях промышленности.

Он обладает широким спектром терапевтического действия, малотоксичен, имеет слабую кумуляцию, оказывает выраженное *антигипоксическое действие* при разных способах введения. Его высокая эффективность установлена при многих патологических состояниях и заболеваниях, возникновение которых связано с кислородной недостаточностью в организме.^[4] Так гутимин рассматривают в настоящее время как эталонный антигипоксикант. 2-Имино-4-тиобиурет и его производные обладают *радиопротекторными свойствами*.^[44] Они позволяют получать 66% норму выживания при облучении смертельными лучевыми дозами. Некоторые производные являются *антиоксидантами*, т.е. веществами, замедляющими или предотвращающими окислительные процессы, приводящие к старению полимеров, прогорканию пищевых жиров, осмолению топлив и образованию шлама.^[45] Производные 2-имино-4-тиобиурета аминотиолового ряда являются *антигипоксантами* - препаратами, улучшающими утилизацию циркулирующего в организме кислорода и уменьшающими гипоксию, повышая тем самым устойчивость организма к различным кислородозависимым патологическим состояниям.^[46] Другие же аналоги 2-имино-4-тиобиурета применяются в качестве *актопротекторов* - синтетических препаратов, препятствующих развитию утомления и повышающих работоспособность.^[47,48]

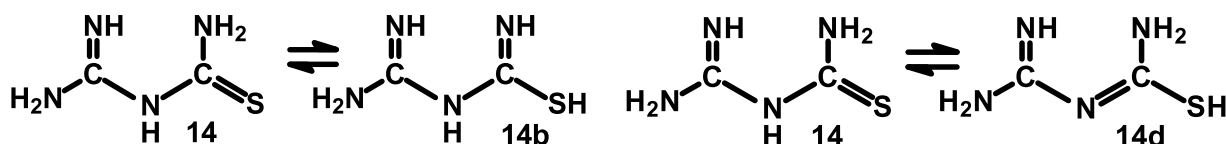


Схема 8.

Наиболее распространенный способ получения **14** основан на взаимодействии дициандиамида с газообразным сероводородом.^[43,49-51] Нами разработан более простой и удобный способ получения 2-имино-4-тиобиурета, заключающийся во взаимодействии дициандиамида с тиосульфатом натрия в присутствии 25% серной кислоты.^[52,53] При этом общий выход продукта повысился с 42% до 74% (в пересчете на дициандиамид), а продолжительность синтеза сократилась с 75 до 6 часов. Исключение газообразного сероводорода делает этот метод экологически приемлемым.

Моделирование механизма образования 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола

К моменту постановки данных исследований вопросы структурной нежесткости 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола **12** и 2-имино-4-тиобиурета **14**, из которого он получается, в частности, пространственная изомерия, таутомерия, были изучены недостаточно полно. Также оставался нерассмотренным возможный механизм циклизации 2-имино-4-тиобиурета, протекающий под действием пероксида водорода.

Для выявления механизма окислительной конденсации 2-имино-4-тиобиурета, приводящей к образованию 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола, первоначально необходимо изучить геометрические особенности строения и конформационные свойства этой молекулы.

В состав молекулы 2-имино-4-тиобиурета **14** входит сульфидная группировка в совокупности с аминок- и иминогруппами, принадлежащими тиомочевинному фрагменту, а также гуанильный остаток, что предопределяет склонность данной молекулы к таутомерным превращениям и к внутреннему вращению относительно одинарных связей.

В виду отсутствия в литературе данных об изменении строения данной молекулы при переходе от одной таутомерной формы к другой, нами проведено изучение таутомерных превращений 2-имино-4-тиобиурета и свободного внутреннего вращения фрагментов молекулы. Расчеты выполнялись методом DFT с использованием гибридного функционала B3LYP и базисного набора 6-31G(d,p)^[54] с помощью программного комплекса PC GAMESS V.7.^[55] Подготовка данных для расчета и обработка результатов расчетов осуществлялись с использованием программы ChemCraft.^[56] Все расчеты выполнены с полной оптимизацией геометрических параметров. Найденные стационарные точки (устойчивые конфигурации и переходные состояния) соответствуют критическим условиям.^[57]

На первом этапе была изучена аминок-иминная и тиол-тионная таутомерия 2-имино-4-тиобиурета (Схема 8).

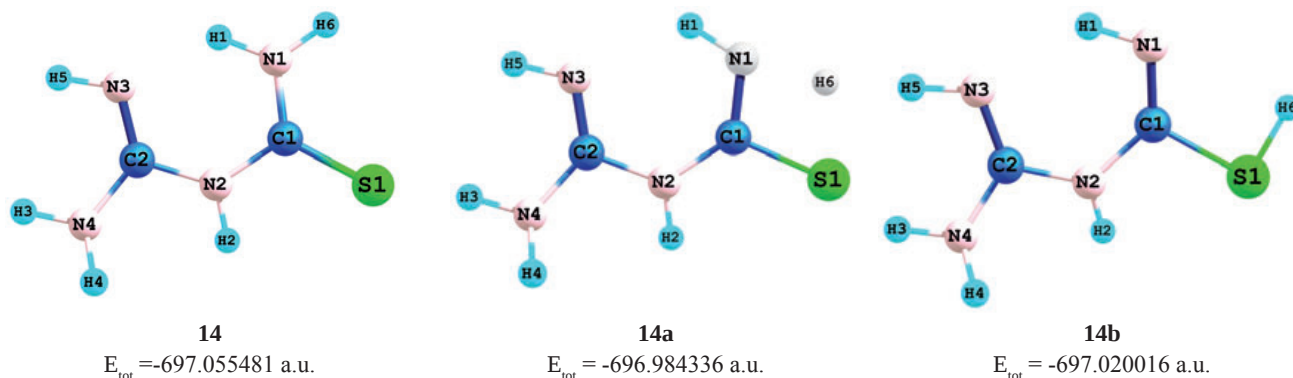


Рисунок 5. Модели и вычисленные значения энергий оптимизированных конфигураций 2-имино-4-тиобиурета (**14**), переходного состояния (**14a**) и *N*-(амино(имино)метил)карбамимидосульфениевой кислоты (**14b**).

Модели оптимизированных конфигураций 2-имино-4-тиобиурета **14**, переходного состояния **14a** и *N*-(амино(имино)метил)карбамимидосульфениевой кислоты **14b** представлены на Рисунке 5.

В исходной молекуле **14** атом водорода H(6) удален от серы на 2,804 Å. Расстояния C(1)-N(1) и C(1)-S(1) составляют 1,337 Å и 1,681 Å соответственно. Связи C(2)-N(2) и C(1)-N(2) неэквивалентны. Связь, прилегающая к сульфидной группе, длиннее связи C(2)-N(2), соседней с иминогруппой (приблизительно на 0,004 Å). Это находится в соответствии с представлениями теории отталкивания валентных электронных пар^[58] о влиянии акцепторного заместителя: если заместитель проявляет большие электроакцепторные свойства, то соседняя с ним связь будет длиннее. Угол N(1)-C(1)-S(1) составляет 125° и близок к таковому для *sp*²-гибридного состояния атома углерода. В переходном состоянии **14a** этот угол N(1)-C(1)-S(1) уменьшается до 108°. В таутомере **14b** угол N(1)-C(1)-S(1) практически сохраняет свою величину, соответствующую переходному состоянию, и равен 109,4°, что соответствует значению тетраэдрического угла для углеродного атома в *sp*³-гибридном состоянии. Длина связи C(1)-N(1) приближается к величине двойной связи^[13] **14** и равна 1,299 Å.

В ИК спектре переходного состояния **14a** присутствует одна мнимая частота 1617i см⁻¹. Спуск по внутренней координате реакции в разных направлениях приводит к реагенту **14** и к продукту **14b**, что подтверждает правильность отнесения данной конфигурации к переходному состоянию.^[57] Величина активационного барьера таутомерного превращения **14** => **14a** составляет 44,64 ккал·моль⁻¹ (Рисунок 6). Величина активационного барьера обратного перехода составляет 22,39 ккал·моль⁻¹. Полученное значение качественно согласуется с результатами расчетов аминок-иминной таутомерии дииминоизоиндолина.^[59]

Принимая во внимание, что конфигурация **14** энергетически выгоднее конфигурации **14b** на 22,25 ккал·моль⁻¹, 2-имино-4-тиобиурет должен существовать в газовой фазе преимущественно в форме **14**.

Тиол-тионная таутомерия **14**⇌**14d** обусловлена переносом атома водорода H(2) центральной иминогруппы к атому S(1) (Схема 7). Модели оптимизированных конфигураций **14**, переходного

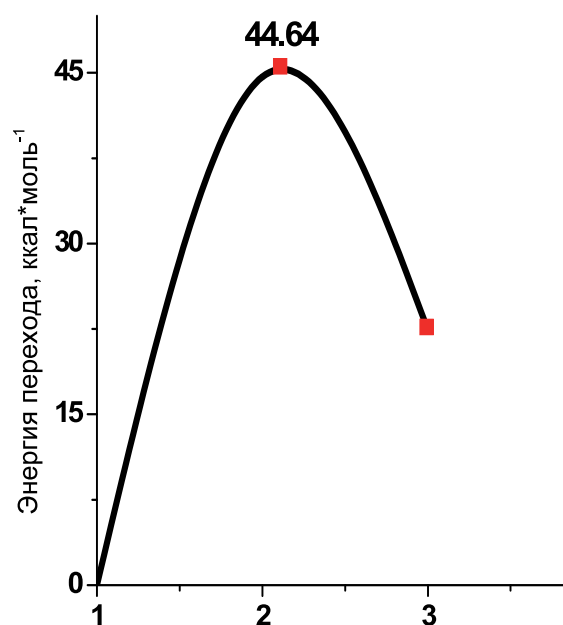


Рисунок 6. Энергетический профиль таутомерных превращений **14** (1) => **14a** (2) => **14b** (3).

состояния **14c** и *N*-(аминомеркаптометилен)гуанидина **14d** приведены на Рисунке 7.

В переходном состоянии мигрирующий протон H(2) находится в поле атомов азота N(2) и S(1). Расстояния N(2)-H(2) и H(2)-S(1) соответственно равны 1,409 и 1,621 Å. Как и для переходного состояния **14a**, для **14c** угол N(2)-C(1)-S(1) уменьшается по сравнению с **14** до 105,8°.

В таутомере **14d** неэквивалентность связей C(2)-N(2) и C(1)-N(2) сохраняется. Расстояние между C(1)-N(1) составляет 1,392 Å, а C(2)-N(2) = 1,300 Å, угол N(1)-C(1)-S(1) при переходе **14c** => **14d** равен 118°, что делает форму **14d** более стабильной, чем **14b**. Конфигурация **14d** энергетически выгоднее конфигурации **14b** на 1,74 ккал·моль⁻¹.

В ИК спектре переходного состояния **14c** обнаружена одна мнимая частота 1539i см⁻¹. Величина активационного барьера **14** => **14c** составляет 33,70 ккал·моль⁻¹ (Рисунок 8), а обратного перехода – 20,78 ккал·моль⁻¹.

Конфигурация **14** энергетически выгоднее конфигурации **14d** на 12,92 ккал·моль⁻¹, поэтому и в этом

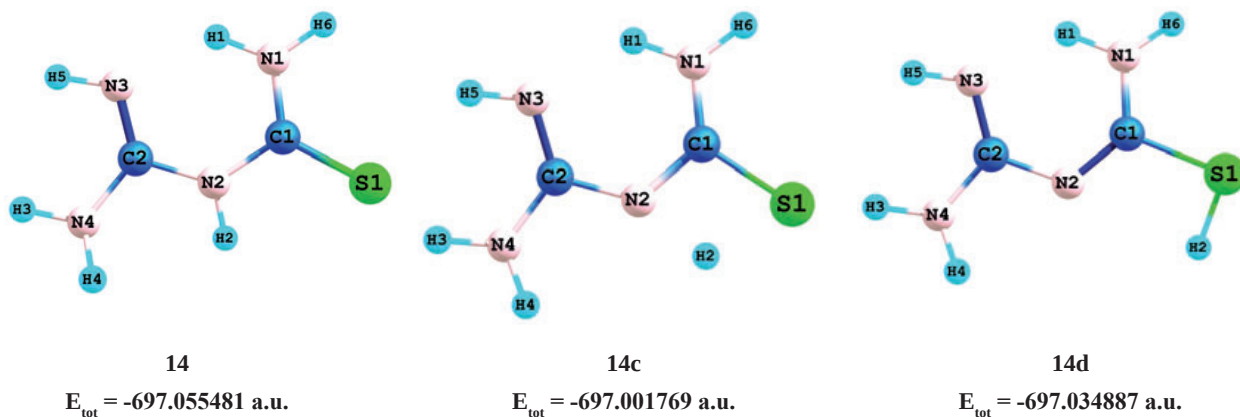


Рисунок 7. Модели и вычисленные значения полных энергий оптимизированных конфигураций 2-имино-4-тиобиурета (14), переходного состояния (14c), *N*-(аминомеркаптометилен)гуанидина (14d).

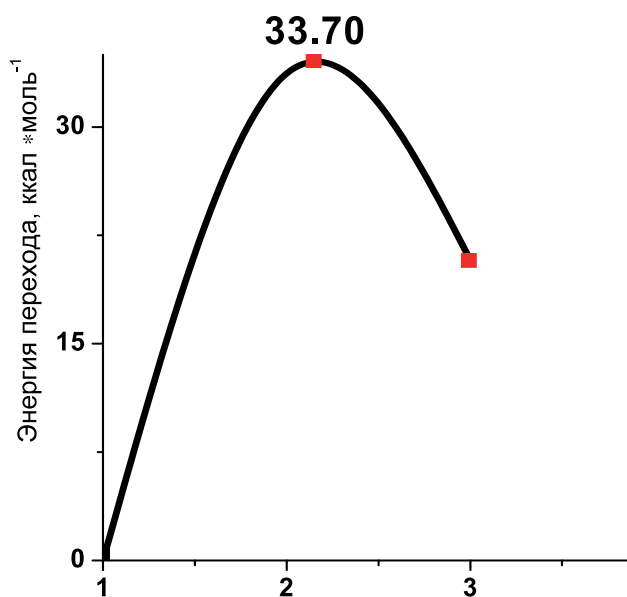


Рисунок 8. Энергетический профиль таутомерных превращений 14 (1) $\Rightarrow$ 14c (2) $\Rightarrow$ 14d (3).

случае следует ожидать, что в газовой фазе молекула будет существовать преимущественно в форме 2-имино-4-тиобиурета 14.

Таким образом, в газовой фазе более вероятным представляется проявление тиол-тионной таутомерии, т.к. значение энергии активационного барьера последней ниже, чем для аминок-иминной таутомерии.

Вычисленные термодимические характеристики таутомерных форм и переходных состояний 2-имино-4-тиобиурета приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Основные термодимические характеристики таутомерных форм 14, 14b,c и переходных состояний 14a,c 2-имино-4-тиобиурета при 298,15 К.

Номер соединения	Энтальпия (ΔH_f), а.у.	Свободная энергия (ΔG), а.у.	Энтропия (ΔS), кал/моль·К
14	- 696,945623	- 696,986276	85,56
14a	- 696,881155	-696,921553	85,03
14b	- 696,913633	- 696,955104	87,28
14c	- 696,898890	- 696,938977	84,37
14d	- 696,929156	- 696,970701	87,44

Молекула 2-имино-4-тиобиурета имеет две нежесткие координаты, связанные с вращением гуанильного фрагмента вокруг связи N(2)-C(1) и вращением тиомочевинного остатка вокруг связи N(2)-C(2). Изучение свободного вращения относительно связи C(1)-N(2) в молекуле 14 осуществлялось изменением двугранного угла S(1)-C(1)-N(2)-C(2) в интервале (-180 – 0)° с шагом 20° и полной оптимизацией всех прочих параметров. Начальная 14 и конечная 14e конфигурации представлены на Рисунке 9.

Данное вращение приводит к угловой инверсии атома N(2). Конечная модель 14e является энергетически

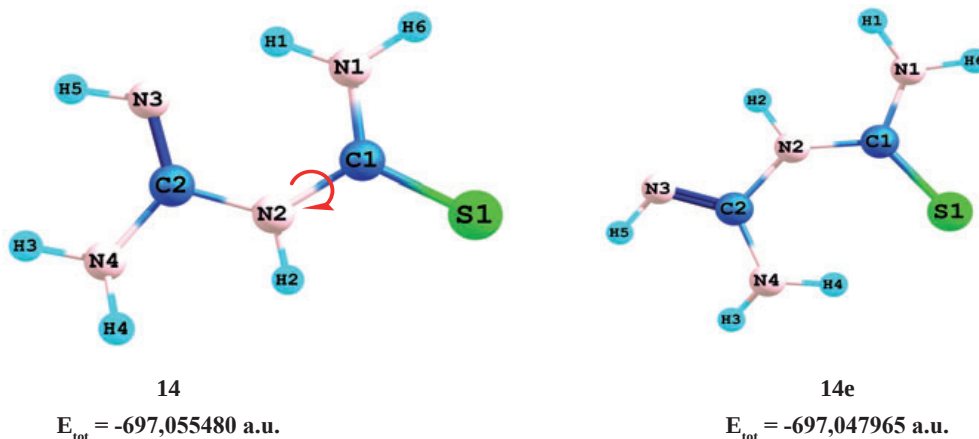


Рисунок 9. Модели оптимизированных начальной (14) и конечной (14e) конфигураций 2-имино-4-тиобиурета.

менее выгодной, чем начальная, следовательно, менее стабильной.

В исследованном конфигурационном пространстве внутреннее вращение протекает с преодолением низкого энергетического барьера 4,72 ккал·моль⁻¹.

Далее изучалась возможность деформации молекулы **14** за счет изменения двугранного угла S(1)-C(1)-N(2)-C(2) в интервале (-180–0)° с шагом 20° и полной оптимизацией всех прочих параметров. Активационный барьер внутреннего вращения молекулы относительно связи N(2)-C(2) при этом составляет 12 ккал·моль⁻¹.

Таким образом, вращение относительно связи C(1)-N(2) в молекуле **14** проходит значительно легче с преодолением активационного барьера 4,72 ккал·моль⁻¹.

Совокупность полученных результатов позволяет отнести молекулу 2-имино-4-тиобиурета к *структурно нежестким*. Вклад в структурную нежесткость вносят имино-аминная, тиол-тионная таутомерии в совокупности с внутренним вращением фрагментов молекулы относительно простых связей C-N.

Известно, что реакция циклизации 2-имино-4-тиобиурета проходит в результате окислительного действия пероксида водорода. В литературе^[60,61] на основании кинетических данных реакции окисления 2-имино-4-тиобиурета подкисленными броматами и иодатами смоделирован механизм сложной реакции образования 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола **12**, включающий от 9 до 14 уравнений. Ниже приведен механизм окисления 2-имино-4-тиобиурета подкисленными иодатами (Схема 9).

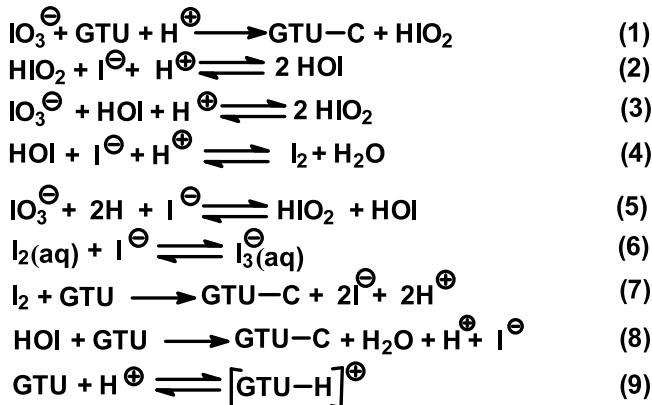


Схема 9. Механизм окисления 2-имино-4-тиобиурета подкисленными иодатами. GTU—C – 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол, GTU – 2-имино-4-тиобиурет.

Во всех случаях авторы постулируют, что использование химических, а также природных окислителей, к которым относится пероксид водорода, может приводить к образованию 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола. В ходе этих исследований была выяснена

стехиометрия некоторых реакций. Однако, механизм реакции, как идентификация физических процессов, составляющих сущность химического превращения, не рассмотрен.

Вместе с тем изучение этого вопроса является важной задачей, т.к. совокупность теоретических и экспериментальных данных позволит приблизиться к пониманию истинного механизма реакции окислительной конденсации 2-имино-4-тиобиурета.

Предполагаемый механизм данной реакции может быть представлен следующим образом: под действием пероксида водорода циклическая конденсация 2-имино-4-тиобиурета (Схема 10) проходит через стадию образования [(аминоиминометил)]амино(гидрокситио)-иминометана **14f**, который, в свою очередь, отщепляя молекулу воды, превращается в 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол **12**.

Однако, циклизация промежуточного продукта будет возможна только в случае поворота фрагмента молекулы гидрокситиоиминометана вокруг одинарной связи C-N.

Для моделирования первой фазы механизма образования 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола была выбрана система **I**, включающая оптимизированную конфигурацию 2-имино-4-тиобиурета **14e** и молекулу пероксида водорода. Оптимизированные молекулы реагентов помещались на расстояние 10 Å между реакционными центрами S(1)-O(1), которое в интервале 10-4 Å изменялось с шагом 2 Å, а затем от 4 Å до 1 Å с шагом 1 Å. На каждом шаге проводилась оптимизация всех остальных параметров системы. Было установлено, что в исследованном конформационном пространстве зависимость энергии системы – расстояние S(1)-O(1) – носит экстремальный характер. Полная оптимизация геометрических параметров (DFT B3LYP/6-31G(d,p)) точки, отвечающей минимуму данной кривой, привела к минимуму поверхности потенциальной энергии (ППЭ) сближения реагентов. Вид, а также характеристики этой конфигурации приведены на Рисунке 10. Анализ распределения зарядов на атомах в **I** показывает, что нуклеофильная атака углеродного атома C(1), несущего на себе наибольший положительный заряд (0,346 ед.заряда), будет осуществляться атомом кислорода O(1) с зарядом -0,367 молекулы пероксида. Расстояние между атомами S(1) и O(1) в предреакционном комплексе **I** равно 3,422 Å, в то время дистанция как между H(6)-S(1) составляет 2,282 Å. Угол C(1)-N(2)-C(2) равен 129,2°.

В переходном состоянии атомы S(1) и O(1) сближены до 2,038 Å. Расстояние между атомами кислорода O(1)-O(2) становится равным 1,975 Å, между O(2)-H(8) соответственно 1,677 Å. Сближение атомов S(1) и O(1) приводит к образованию ковалентной связи.

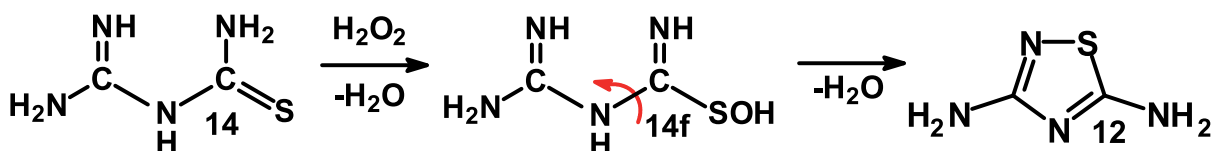


Схема 10.

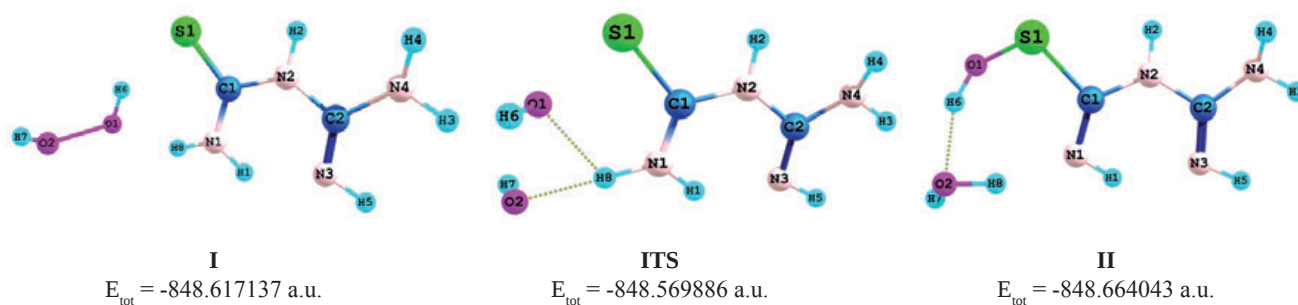


Рисунок 10. Модели предреакционного комплекса **I**, переходного состояния **ITS** и конечного продукта **II**, оптимизированные с помощью метода DFT B3LYP 6-31G(d, p).

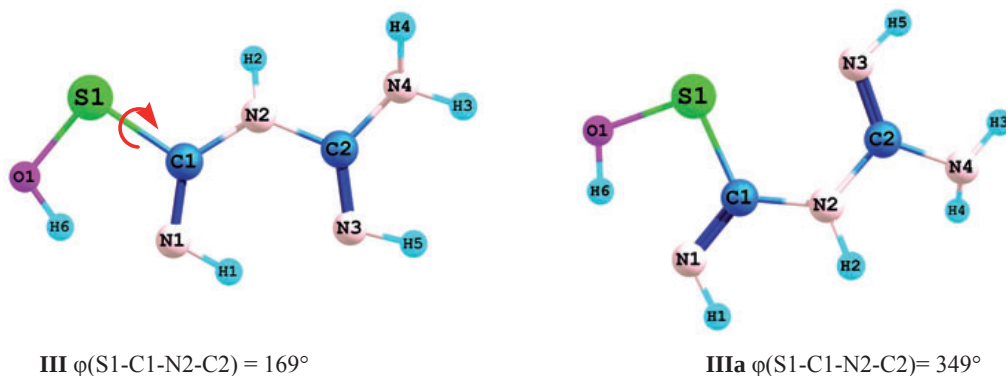


Рисунок 11. Модели оптимизированных начальной (**III**) и конечной (**IIIa**) конфигураций [(аминоиминометил)]-амино(гидрокситио)иминометана.

Угол C(1)-N(2)-C(2) равен 128° . Расстояние между N(1)-N(3) равно $2,726 \text{ \AA}$.

В конечном продукте **II** элементарного химического акта, представленном на Рисунке 10, длина связи O(1)-S(1) равна $1,657 \text{ \AA}$, O(2)-H(8) соответственно $0,995 \text{ \AA}$. Угол C(1)-N(2)-C(2) близок к тетраэдрическому и составляет 126° . Иминогруппы удалены на расстояние $2,837 \text{ \AA}$.

Основные термодинамические характеристики предреакционного комплекса **I**, переходного состояния **ITS** и конечного продукта **II** представлены в Таблице 3.

Энергия активационного барьера **I** $\Rightarrow$ **ITS** составляет $59,08 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$. Тепловой эффект реакции равен $-29,65 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$.

С целью упрощения последующих расчетов молекула воды была исключена из **II**. Полная оптимизация геометрии привела к минимуму ППЭ **III**.

Таблица. 3. Основные термодинамические характеристики предреакционного комплекса **I**, переходного состояния **ITS** и конечного продукта **II**.

Номер соединения	Энтальпия (ΔH_f), а.е.	Свободная энергия (ΔG), а.е.	Энтропия (ΔS), кал/моль·К
I	- 848,474130	- 848,525555	108,23
ITS	- 848,431569	- 848,479089	100,02
II	- 848,522252	- 848,571305	103,24

Для осуществления циклизации необходимо, чтобы гидроксигруппа при атоме серы S(1) находилась в *транс*-положении по отношению к иминогруппе при N(2). Поэтому следующим этапом моделирования механизма образования тиадиазольного цикла явилось изучение внутреннего вращения OH-группы относительно связи S(1)-C(1) с оптимизацией всех остальных

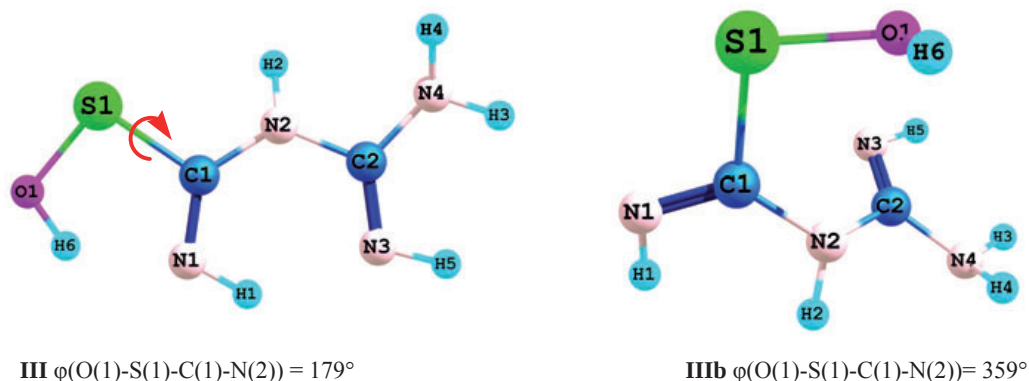


Рисунок 12. Модели оптимизированных начальной (**III**) и конечной (**IIIb**) конфигураций [(аминоиминометил)]-амино(гидрокситио)иминометана.

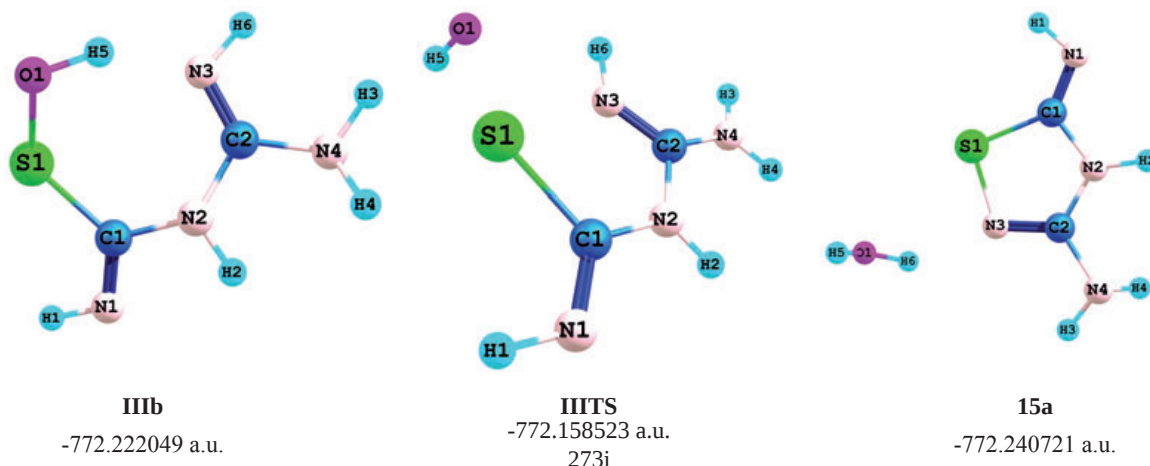


Рисунок 13. Модели и вычисленные значения полных энергий оптимизированных конфигураций [(аминоиминетил)]амино(гидрокситио)иминометана (**IIIb**), переходного состояния (**IIITS**), системы 3-амино-5-имино-4Н-1,2,4-тиадиазолин-вода (**15a**).

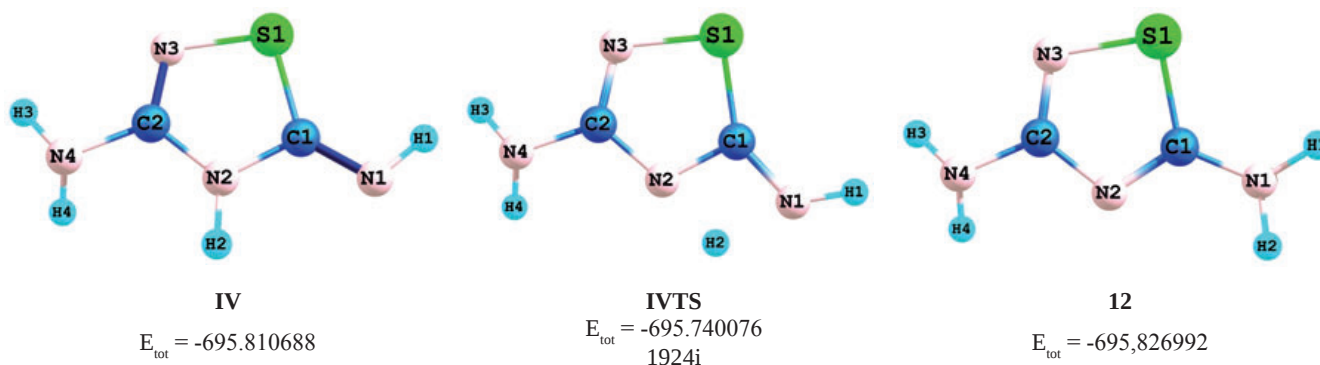


Рисунок 14. Модели и вычисленные значения полной энергии (a.u.) 3-амино-5-имино-1,2,4-тиадиазола **IV**, переходного состояния **IVTS** и 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола **12**. Геометрия оптимизирована с помощью метода DFT B3LYP 6-31G(d, p).

геометрических параметров молекулы, т.н. *мягкое вращение*. Модели конформеров **III** и **IIIa** представлены на Рисунке 12. Вращение осуществлялось в интервале от 0° до 180° с шагом 20°.

Очевидно, что циклизация с образованием тиадиазольного цикла в конформере **IIIa** не пойдет, т.к. гидроксильная группа и атом водорода Н(5) расположены друг относительно друга в *транс*-положении.

Второе вращение относительно связи S(1)-C(1) осуществлялось в интервале от 180° до 360° с шагом 20°. Полученные конформеры **III** и **IIIb**, представлены на Рисунке 12.

Вращение проходит с преодолением активационного барьера, величина которого составляет 12,64 ккал·моль⁻¹. Пространственное расположение конформера **IIIb** предопределяет возможность образования тиадиазольного цикла, поэтому данная модель была использована для дальнейших расчетов при моделировании третьей фазы механизма реакции.

Как и предполагалось ранее, образование 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола **12** может осуществляться за счет отщепления молекулы воды от конформера **IIIb** через переходное состояние **IIITS**. Модели [(аминоиминетил)]амино(гидрокситио)иминометана (**IIIb**), переходного состояния (**IIITS**), системы 3-амино-5-имино-4Н-1,2,4-тиадиазолин-вода (**15a**), оптимизированных с помощью DFT B3LYP, приведены на Рисунке 13.

Завершающим этапом в моделировании механизма реакции явилось изучение amino-иминной таутомерии продукта реакции **IV**.

Превращение **IV** в **12** проходит через переходное состояние **IVTS**, модель которого приведена на Рисунке 14. Данная конфигурация отвечает требованиям, предъявляемым к критическим точкам ППЭ, и является переходным состоянием: в ИК спектре присутствует одна мнимая частота, равная 1924i см⁻¹, остальные частоты положительны.

Структуры **IV** и **12** неплоские, атомы концевых аминогрупп незначительно выведены из плоскости кольца.

Переход из amino-иминной **IV** в aminoформу **12** осуществляется с незначительным изменением валентных углов и длин связей (Таблицы 4, 5).

Таблица 4. Рассчитанные длины связей (Å) 3-амино-5-имино-1,2,4-тиадиазола (**IV**), переходного состояния (**IVTS**) и 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола (**12**).

Связь	IV	IVTS	12
N(3)-S(1)	1,727	1,728	1,699
C(1)-S(1)	1,813	1,744	1,801
C(1)-N(2)	1,396	1,355	1,307
C(2)-N(2)	1,381	1,369	1,381
C(2)-N(3)	1,294	1,315	1,316
C(1)-N(1)	1,272	1,313	1,364
C(2)-N(4)	1,385	1,376	1,377

Таблица 5. Величины углов (град.) 3-амино-5-имино-1,2,4-тиадиазола **IV**, переходного состояния **IVTS** и 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола (**12**).

Угол	IV	IVTS	12
C(1)-S(1)-N(3)	94,43	92,42	91,35
S(1)-C(1)-N(2)	103,89	109,19	112,33
N(3)-C(2)-N(2)	118,49	118,42	121,26
C(1)-N(2)-C(2)	114,903	112,047	108,262
N(3)-C(2)-N(4)	123,205	121,636	123,205
S(1)-C(1)-N(1)	131,861	145,067	133,328

Так при переходе от **IV** к **12** длина связи N(3)-S(1) уменьшается с 1,727 до 1,699 Å; уменьшение отмечается также и для связи C(1)-N(2) с одновременным ростом C(1)-N(1). При этом длина связи C(2)-N(2) не изменяется.

В переходном состоянии **IVTS** атом водорода H(2) находится в поле циклического N(2) и терминального атома N(1). Расстояния H(2)-N(2) и H(2)-N(1) соответственно составляют 1,314 Å и 1,404 Å.

Величина активационного барьера равна 44,31 ккал·моль⁻¹ (Рисунок 15), а для обратного перехода – 10,23 ккал·моль⁻¹. Диаминная форма **12** энергетически выгоднее амино-иминной формы **IV** на 34,09 ккал·моль⁻¹, поэтому в газовой фазе она должна преобладать.

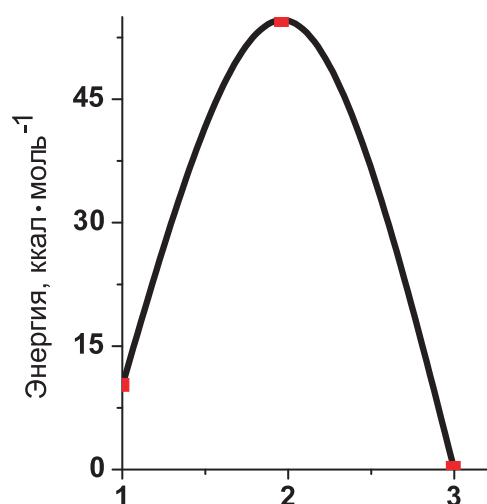
Таким образом, в соответствии с предложенным механизмом (Схема 10), образование циклического соединения на пути следования от реагентов к продуктам преодолевает ряд активационных барьеров. Причем стадией, лимитирующей скорость данной реакции, является образование интермедиата **II** (Схема 11), активационный барьер которой составляет 59,08 ккал·моль⁻¹.

Предложенный механизм согласуется с кинетическими данными, приведенными в литературе^[59,60,62] для реакции окисления 2-имино-4-тиобиурета кислотами иодатами и броматами.

Синтез 3,5-Диамино-1,2,4-тиадиазола

Основным методом получения 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола является окисление 2-имино-4-тиобиурета 3–6% пероксидом водорода^[43] в среде метанола и соляной кислоты (Схема 12).

Курцер^[43] предложил целевой продукт **13** выделять в виде соли. Такой прием он объяснял тем,

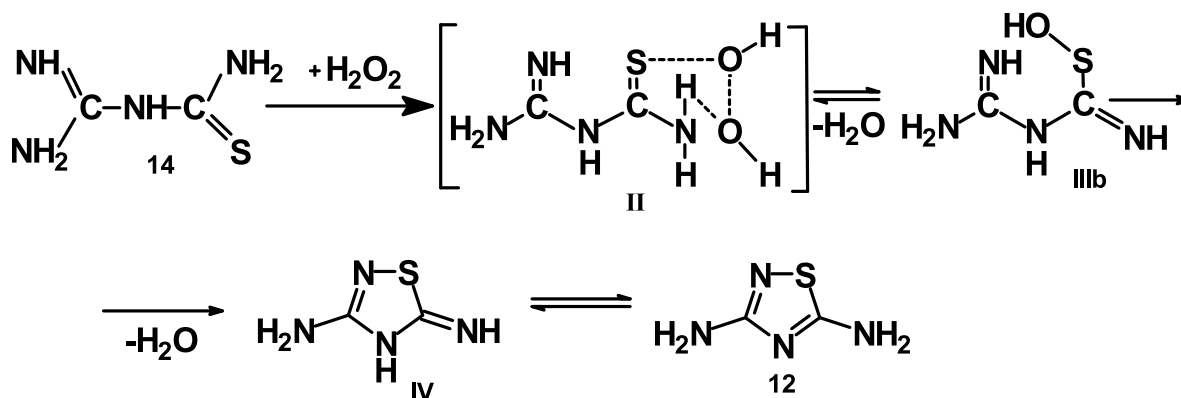
**Рисунок 15.** Энергетический профиль превращений **IV** (1) => **IVTS** (2) => **15** (3).

что образующаяся солянокислая соль 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола легко переходит под действием ароматических сульфокислот в соответствующие соли арилсульфонатов, которые легко выделяются и идентифицируются.

В литературе^[60–62] авторы показали, что усиление окислительной способности реагента приводит к раскрытию пятичленного цикла с последующим образованием моно-, ди- и триоксида серы, в результате чего образуется гуанилмочевина. Этот вывод подтверждается результатами, описанными в работе^[63]. При окислении 2-имино-4-тиобиурета 30% раствором пероксида водорода наблюдается образование диаминометилениуронид гидросульфата, $C_2H_7N_4O^+ \cdot HSO_4^-$. Данное соединение было выделено, и изучена его кристаллическая структура.^[63] Таким образом, увеличение концентрации пероксида водорода приводит к снижению выхода целевого продукта.

Производные мочевины легко окисляются перекисью водорода, поэтому перевод их в соль не обязателен, а реакционная среда – этанол с образующейся в результате реакции водой – легко удаляется с помощью вакуумной отгонки или упаривания реакционной массы на водяной бане.

Принимая во внимание выше изложенное, нами разработан достаточно простой в технологическом отношении способ,^[64] включающий в себя одну стадию,

**Схема 11.**

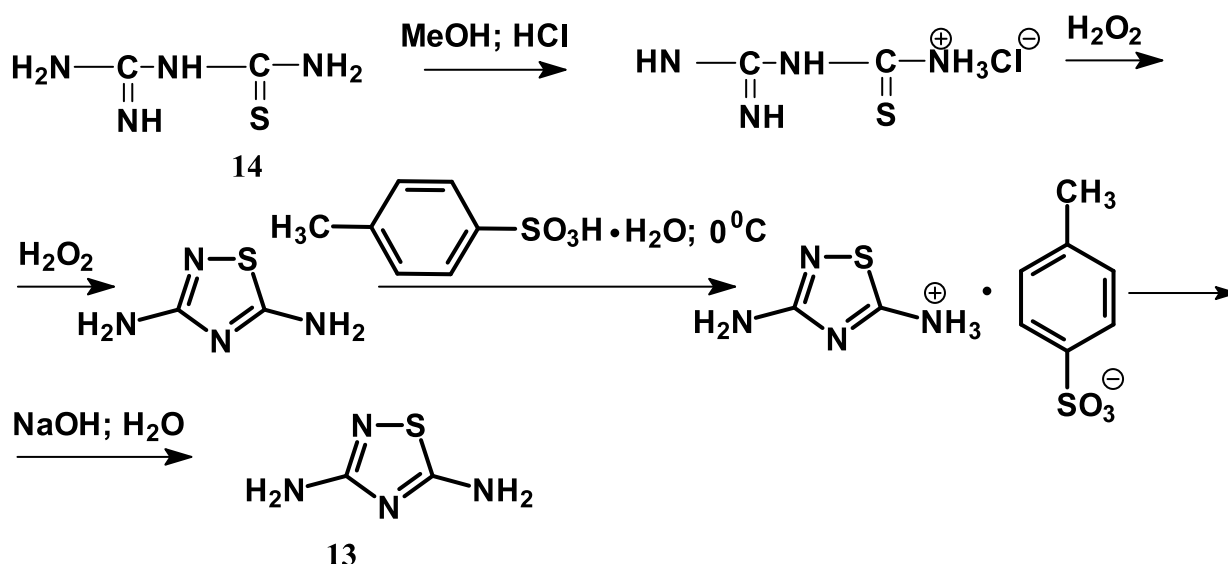


Схема 12.

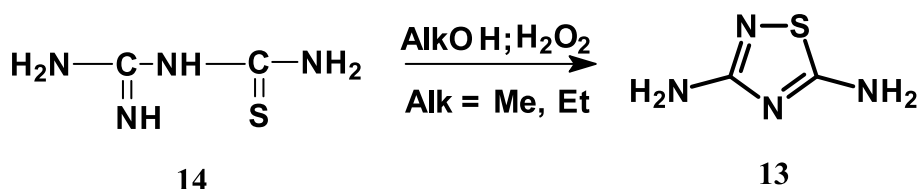


Схема 13.

что позволило сократить время синтеза с двух суток до 2 часов (Схема 13).

3,5-Диамино-1,2,4-тиадиазол, полученный по разработанной нами методике, охарактеризован данными электронной, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа, которые находятся в соответствии с литературными.^[43,61]

Список литературы

References

1. Semigolovskiy N.Y. *Anesteziologiya i Reanimatologiya* **1998**, 2, 56-59 (in Russ).
2. Smirnov A.V., Krivoruchko B.I. *Anesteziologiya i Reanimatologiya* **1998**, 2, 51-55 (in Russ).
3. Smirnov A.V., Krivoruchko B.I. *Anesteziologiya i Reanimatologiya* **1997**, 3, 97-98 (in Russ).
4. Krapivin S.V., Malishev A.Y., Kharitonov A.V., Ermishina O.S., Shubin S.N., Luk'yanova L.D. *Vestnik RAMN* **2002**, 8, 32-37 (in Russ).
5. Werber G., Buccheri, Gentile M. *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, 14, 1263-1265.
6. Danilova E.A., Islyaikin M.K. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol.* **1994**, 37, 77-81 (in Russ).
7. Islyaikin M.K., Danilova E.A., Yagodarova L.D., Rodriguez-Morgade M.S., Torres T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2153 – 2156.
8. Islyaikin M.K., Danilova E.A., Kudrik E.V. In: *Uspekhi Khimii Porfirinov (Advances in Porphyrin Chemistry)* (Golubchikov O.A., Ed.) Snt.-Petersburg: NII Khimii SpbGU **1999**, Vol. 2, 300-319 (in Russ).
9. Islyaikin M.K., Borodkin V.F., Danilova E.A., Kononov S.P., Panov A.A. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol.* **1990**, 33, 18-21 (in Russ).
10. Danilova E.A., Melenchuk T.V., Islyaikin M.K. In: *Allrussian Conference "Prirodnie Makroeterotsiklicheskie Soedineniya i ikh Sinteticheskie Analogi"* ("Natural Macroheterocyclic Compounds and their Synthetical Analogs") April 2–5, 2007. Russia, Siktivkar, **2007**, p. 52 (in Russ).
11. Melenchuk T.V., Danilova E.A., Islyaikin M.K. In: *Allrussian Conference "Prirodnie Makroeterotsiklicheskie Soedineniya i ikh Sinteticheskie Analogi"* ("Natural Macroheterocyclic Compounds and their Synthetical Analogs"), April 2–5, 2007. Russia, Siktivkar, **2007**, p. 83 (in Russ).
12. Melenchuk T.V., Danilova E.A., Islyaikin M.K. In: *29th Nauchnaya Sessiya po Khimii Porfirinov i ikh Analogov (29th Scientific Session on the Chemistry of Porphyrins and their Analogs)*, December 26, 2006. Russia, Ivanovo: ISUCT. **2006**, p.76 (in Russ).
13. *Khimicheskaya Entsiklopediya (Chemical Encyclopedia)* (Knunyanst I.L., Ed), Moscow: Sov. Entsikl., **1990**, Vol. 1. p. 55 (in Russ).
14. Joule J.A., Mills K. *Heterocyclic Chemistry*. Blackwell Science, **2004**. 728 p.
15. Mashkovskii M.D. *Lekarstvennie Sredstva (Medicinal Remedies)*, Moscow: Izdatelstvo Novaya Volna, **2002**. 540 p. (in Russ).
16. *The Chemistry of Synthetic Dyes* (Venkataraman K., Ed.) New York: Academic Press, **1971**. 541 p.
17. Taube Karl. Pat. FRG, № 927944, 1955.
18. Ivanskii V.I. *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii (Chemistry of Heterocyclic Compounds)* Moscow: Vishaya Shkola, **1978**. 559 p. (in Russ).
19. *Heterocyclic Compounds* (Elderfield R., Ed.) New York, 1961, Vol. 7. 467 p.
20. Barton D., Ollis Y. D. *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 9: Sulfur Compounds, **1985**, 800 p.
21. Busch M. *J. Prak. Chem.* **193**, 124, 301-312 (in Germ).
22. Fromm E. *Ann. der Chemie* **1922**, 426, 313-345 (in Germ).
23. Fromm E. *Ann. der Chemie* **1923**, 433, 1-9 (in Germ).
24. Busch H., Lotz. L. *J. Prak. Chem.* **1914**, 90, 257-273.
25. Hitoshi Senda, Juro Maruha. *Acta Cryst.* **1987**, 43, 347-349.
26. Antolini L., Cornia A., Fabretti A.C., Malavasi J. *Crystall. and Spectroscopic Research* **1993**, 23, 967-971.

27. Gel'mbol'dt V.O., Ilyukhin A.B., Ganin E.V., Ennan A.A. *Rus. J. Coord. Chem.* **2001**, 27, 573–577.
28. Hitoshi Senda, Hajime Matsuoka, Juro Maruha. *Acta Cryst.* **1986**, C42, 1087-1089.
29. Danilova E.A., Islyaikin M.K., Kolesnikov N.A., Melenchuk T.V. Patent RF № 2313523. B.I., **2007**, № 36.
30. Melenchuk T.V., Danilova E.A., Stryapan M.G., Islyaikin M.K., *Rus. J. Gen. Chem.* **2008**, 78, 495–499.
31. Stolle R., Fehrbach K. *J. Prak. Chemie* **192**, 122, 289-318 (in Germ).
32. Guha P.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, 45, 1036–1042.
33. Guha P.C., Mehta D.R. *Chem. Abstr.* **1939**, 33, 598-599.
34. Fromm E., Layer H., Nerr N. *Ann. der Chemie* **1923**, 433, 1-8 (in Germ).
35. Busch M., Holzmam Her. *Ber.* **1901**, 34, 320-345.
36. Busch M., Schmidt R. *J. Prak. Chem.* **1931**, 130, 342-346 (in Germ).
37. Bambas L.L. In: *Five-membered Heterocyclic Compounds with Nitrogen and Sulfur or Nitrogen, Sulfur and Oxygen*. New York, London: Interscience publishers LTD, **1952**, p. 124-142.
38. Werber G., Buccheri, Gentile M. *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, 14, 1263–1265.
39. Islyaikin M.K. *Sintez, Osobennosti Stroyeniya i Svoystva Zameschennikh Makroheterotsiklicheskih Soedinenii i ikh Kompleksov s Metallami (Synthesis, Structure Peculiarities and Properties of Substituted Macroheterocyclic Compounds and their Metallocomplexes)*. Dis. Dr. Chem. Sci. Ivanovo State University of Chemistry and Technology, **2004**. 353 p. (in Russ).
40. Danilova E.A., Melenchuk T.V., Islyaikin M.K. In: *23rd International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur*. June 29 – July 4, 2008. Russia, Moscow. **2008**, p. 81-82.
41. Melekhonova E.E., Melenchuk T.V. In: *Scientific Conference of the Festival of Students, Post-graduate Students and Young Scientists*. April 20-24, 2009. Russia, Ivanovo: Ivanovo State University, Part VIII, **2009**, p.53.
42. Tomchin A.B., Etingova N.I., Smirnov A.V., Vainshtein V.A., Munzhukova M.Y., Marysheva V.V., Krivoruchko B. I., Shustov E.B. Pat. 2096043 RF, **1997**.
43. Kurzer F. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1-6.
44. Stratton K., Davis E.M. *Int. J. Radiat. Biol.* **1962**, 5, 105-121.
45. Zarubina I.V., Mironova O.P., Krivoruchko B.I., Smirnov A.V. *Voprosy Biologicheskoi, Medicinskoi i Farmaceuticheskoi Khimii: Kvartal'nyi Nauchno-Practicheskii Zhurnal* **2001**, 1, 51-55 (in Russ).
46. Marysheva V.V. *Obzory po Klinicheskoi Farmakologii i Lekarstvennoi Terapii: Recenziruemyi Nauchno-Prakticheskii Zhurnal* **2007**, 5, 17-27 (in Russ).
47. Bulanov Y.B. *Anabolicheskie Sredstva (Anabolic Remedies)*. **2004**. <http://bulanoff.ru/anabolic.html>.
48. Castro A., Castano T., Encinas A., Porcal W., Gil C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1644–1652.
49. Baumann E. *Ber.*, **1873**, 6, 1371-1377.
50. Sheehan J.C., Buchi G., Knutson D. *Organic Syntheses* **1963**, 4, 502-504.
51. Zasosov V.A., Metelkova E.I., Voljina O.N., Shagalov L.B., Vlasov A.S. *Med. Promishlennost* **1963**, 9, 15-22 (in Russ).
52. Melenchuk T.V., Konovalova E.A., Danilova E.A., Islyaikin M.K. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol.* **2008**, 51, 125-127 (in Russ).
53. Danilova E.A., Melenchuk T.V., Konovalova E.A., Islyaikin M.K. *Accepted Patent Application* № 2008131730/04 (039594), September 10, 2009.
54. Kon V. *Uspekhi Fiz. Nauk* **2002**, 172, 336-348 (in Russ).
55. Granovsky A.A. PC GAMESS version 7.1.E (FireFly), build number 5190 <http://classic.chem.msu.su/gran/games/index.html>
56. Zhurko G.A. Chemcraft. <http://www.chemcraftprog.com/>.
57. Minkin V.I., Simkin B.Ya., Minyaev R.M. *Kvantovaya Khimiya Organicheskikh Soedinenii. Mehanizmi Reakcii (Quantum Chemistry of Organic Compounds. Reaction Mechanisms)* Moscow: Khimiya, **1986**. 248 p. (in Russ).
58. Gillespi Er. *Model Ottalkivaniya Elektronnikh Par Valentnoi Obolochki i Stroyenie Molekul (The Model of Repulsion of Electron Pairs of the Valent Shell)* Moscow: Mir, **1992**. 296 p. (in Russ).
59. Lybimtsev A.V., Baran'ski A., Islyaikin M.K., Smirnov R.P. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1997**, 8, 1074-1079.
60. Chikwana E., Simoyi R.H. *J. Phys. Chem.* **2004**, 108, 1024-1032.
61. Chikwana E., Otoikhian A., Simoyi R.H. *J. Phys. Chem.* **2004**, 108, 11592–11599.
62. Makarov S.V., Mundoma C., Penn J.H., Svarovski S.A., Simoyi R.H. *J. Phys. Chem.* **1998**, 102, 6786-6792.
63. Holyńska M., Kubiak M. *Acta Crystal.* **2008**, C64, 609–612.
64. Danilova E.A., Islyaikin M.K., Melenchuk T.V., Syd'ina E.N. Patent RF № 2348623. B.I., **2009**, № 7.

Received 22.10.2009

Accepted 25.12.2009

First published on the web 24.03.2010