

УДК 547.7

DOI: 10.31040/2222-8349-2025-0-2-44-51

Обзор

## ИНСТРУМЕНТАРИЙ ЭФФЕКТИВНЫХ РЕАГЕНТОВ В ХИМИИ ГЕТЕРОАТОМСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

© Н.С. Ахмадиев, В.Р. Ахметова

В кратком обзоре представлены достижения уфимских ученых, реализованные под руководством профессора А.Г. Ибрагимова, в области синтеза гетероциклов на основе катализируемых переходными металлами двухкомпонентных реакций циклоконденсации, рециклизации, трансаминирования, циклотии- и аминометилирования *N,O,S*-нуклеофилов с реагентами, имеющие в структуре скрытую форму формальдегида. Учитывая эффективность таких реагентов, мы систематизировали материал, ранжируя их на следующие инструментарию – *N,N*-бис(метоксикал)-*N*-амины, бис(диметиламинометан), диметиламинодисульфиды, *N*-арил-1,5,3-диоксазепаны, 1,3,6-оксадитиепан, арил-1,3,5-триазинаны, *N*-замещенные 1,3,5-дитиазинаны, бис(оксазолидин-3-ил)метан, гликольурил и 1,4,5,8-тетраазадекалин. Наибольшую каталитическую активность в активации реагентов продемонстрировали коммерчески доступные соли переходных и редкоземельных металлов ( $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CuCl}$ ,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ). Возможным механизмом реакций, протекающих при катализе кислотами Льюиса, является смешанный  $S_N1$ – $S_N2$ -тип, ключевые стадии которого представляют собой координацию ионов металла катализатора к гетероатому реагентов, присоединение нуклеофилов к образовавшемуся карбокатиону и последующее элиминирование уходящих групп.

Ценность полученных реагентов заключается в возможности получения широкого комбинаторного ряда насыщенных гетероциклических систем с шести-, семи- и восьмичленными ядрами, циклофанов и макроциклических соединений.

Ключевые слова: *N,O,S*-содержащие гетероциклы, катализ, двухкомпонентные реакции.

Асхат Габдрахманович Ибрагимов – химик-органик, специалист в области синтетической органической химии и металлокомплексного катализа. О высоком профессионализме А.Г. Ибрагимова свидетельствует его публикационная активность, а именно – индекс Хирша, равный 20 по наукометрической базе данных Scopus (общее количество публикаций – 236, цитирований – 2141) [1].

В последние годы Асхатом Габдрахмановичем, совместно с сотрудниками лаборатории гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН была разработана методология синтеза библиотеки новых *N,O,S*-содержащих гетероциклов. Ключевым подходом стало использование двухкомпонентных реакций с новыми реагентами, полученных *in-situ* или выделенных, путем связывания формальдегида (параформальдегид) с различными нуклеофильными реактантами с применением в качестве каталитических систем солей переходных и редкоземельных металлов. В результате одним из научных

наследий А.Г. Ибрагимова является разработка методов синтеза гетероциклов различного строения, основанных на использовании новых реагентов и катализаторов в реакциях циклоконденсации, рециклизации, трансаминирования, циклотии- и аминометилирования, имеющих важное значение для развития химии гетероциклических соединений (рис. 1).

Несомненным преимуществом предложенной методологии является высокая конверсия, хемоселективность, выход целевых продуктов и универсальность, позволяющая получить библиотеку структурно-разнообразных гетероатомсодержащих соединений. Однако большинство представленных реагентов коммерчески недоступны и неизбежно возникает необходимость в их предварительном синтезе. При этом методы получения реагентов **1-10** характеризуются типичной реакцией конденсации с хорошим выходом и селективностью, не требующие специальной подготовки или очистки реактантов и растворителей.

АХМАДИЕВ Наиль Салаватович – к.х.н., Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,  
e-mail: nail-ahmadiev@mail.ru

АХМЕТОВА Внира Рахимовна – д.х.н., Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,  
e-mail: vnirara@mail.ru

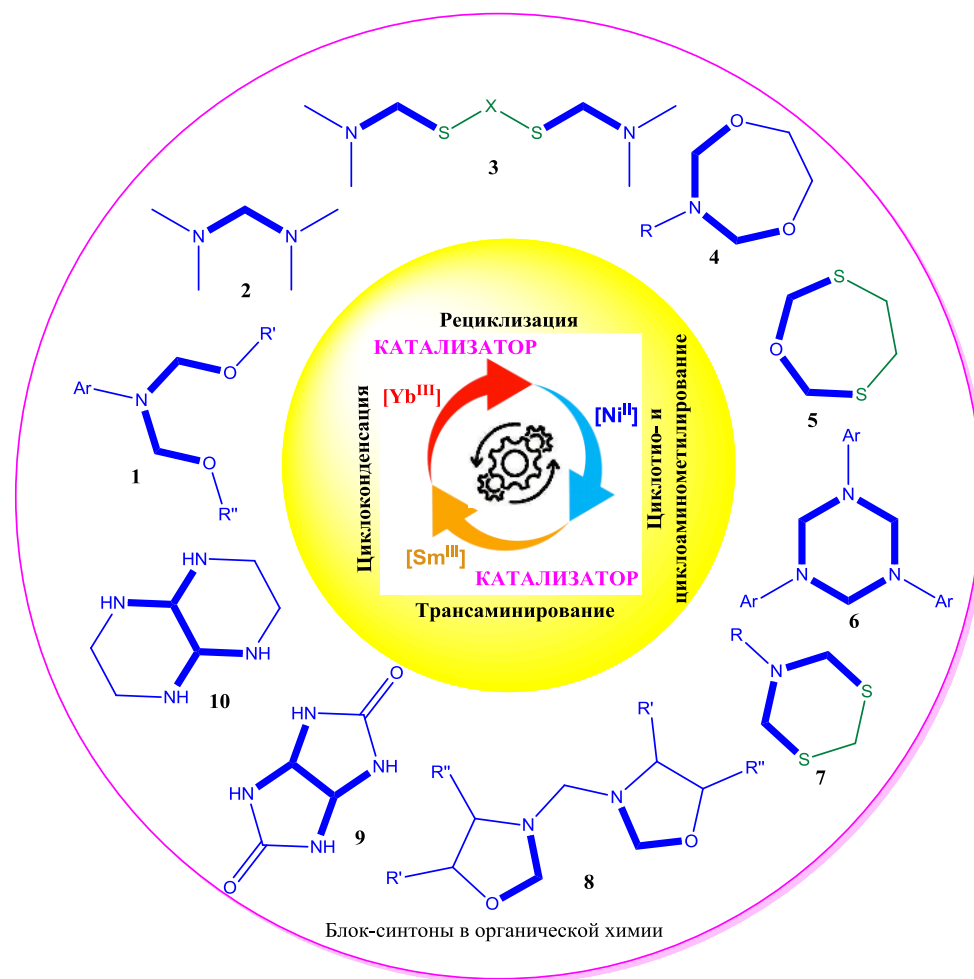


Рис. 1. Гетероатомсодержащие реагенты и наиболее часто используемые катализаторы в реакциях с их участием

В настоящее время коллектив лаборатории гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН продолжает развивать данную методологию, поскольку области практического применения гетероциклов простираются от разработки активных фармацевтических субстратов инновационных лекарственных препаратов до современных органических светодиодных излучателей [2]. Среди реагентов, получивших наибольшее применение для селективного конструирования циклических и ациклических гетероатомсодержащих соединений в различных типах реакций, следует отметить *N,N*-бис(метоксиалкил)-*N*-амины **1**, *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамин **2**, диметиламиноди-сульфиды **3**, *N*-арил-1,5,3-диоксазепан **4**, 1,3,6-оксидитиепан **5**, арил-1,3,5-триазины **6**, 1,3,5-дителиазинан **7**, бис(оксазолидин-3-ил)метан **8**, гликольурил (тетрагидроимидазо-[4,5-*d*]-имидазолдион-2,5) **9**, 1,4,5,8-тетраазадекалин **10**

и 1,3,5-триитан **11** (схема 1). Коммерчески доступными являются *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамин (CAS 51-80-9), гликольурил (CAS 496-46-8), *N*-замещенные 1,3,5-триазины и 1,3,5-триитан (CAS 291-21-4) [3].

***N,N*-Бис(метоксиалкил)-*N*-амин.** Методология синтеза гетероциклических соединений основана на участии реагента **1** в двухкомпонентной циклоконденсации, в которой в качестве первого компонента вместо формальдегида (объект химии одноуглеродных молекул) используется его синтетический эквивалент, а в качестве второго компонента – амин. По сути, *N,N*-бис(метоксиалкил)-*N*-амины **1** являются циклоаминометилирующими реагентами. Эффективность предлагаемой стратегии показана на примере получения *N*-гидроксиалкил-1,5,3-дителиазепанов **12** в реакции циклоконденсации реагента **1** с 1,2-этандитиолом в условиях катализа хлоридом самария(III) с выходами 42–65%

(схема 1). В качестве *N*-нуклеофилов были использованы алифатические аминокислоты ( $R = MeC(CH_2OH)_2, HC(CH_2OH)_2, CH_2CH(OH)CH_2OH$ ) [4]. Следует отметить, что реагент **1** может быть использован в разработанных условиях через каскадные превращения, генерируемые *in situ*. Область применения разработанных условий может быть расширена на примере использования метоксилированных алифатических карбо(гетеро)цепных  $\alpha, \omega$ -диаминов в синтезе  $\alpha, \omega$ -бис-1,5,3-дитиазепанов с выходами от 45 до 71% [5]. При этом в ходе протекания реакции конденсации происходит образование побочного продукта в виде метанола от двух до четырех моль-эквивалентов, соответственно [4, 5].

Использование *N,N*-бис(метоксиметил)алкаламинов **1** оказалось действенным инструментом для конструирования уникальных по структуре полиазаполициклов **13** и **14**. Так, синтез 2,7-диалкилгексаазапергидропиренов **13** основан на межмолекулярной циклизации 1,4,5,8-тетраазадекалина **10** с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламином **1** в мягких условиях [6]. В качестве стартового реагента для синтеза полицикла **14** используют гликольурил **9**, а в качестве аминов для получения реагента **1** – алканамины (*cyclo*- $C_6H_{11}$ , *i*-Pr, *t*-Bu,  $HO(CH_2)_2$ ) [7]. В обоих примерах наибольшую каталитическую активность проявил хлорид самария(III).

Альтернативным методом получения пропаргиламинов, традиционно синтезируемых с помощью металл-катализируемой трехкомпонентной реакции А<sup>3</sup>-сочетания (реакция алкин-альдегид-амин), можно отметить использование реагента **1** в реакции аминотилирования терминальных ацетиленов [8]. Например, реакция алкинов с реагентом **1** в присутствии катализатора CuCl селективно приводит к *N,N*-бис(2-пропинил)аминам **15**. В зависимости от используемого катализатора (CuCl или CuBr<sub>2</sub>) и исходного  $\alpha, \omega$ -диацетилена, в разработанных условиях (5 мол. % катализатора, толуол, 80°C, 6 ч) могут быть получены ациклические **16** и циклические пропаргиламины. Авторами сделано предположение, что начальным этапом активации субстрата является координация иона меди(I) с *N,N*-бис(этоксиметил)амином **1**, а не с терминальным ацетиленом с образованием соответствующего ацетиленида меди(I) [9].

***N*-Замещенные 1,5,3-диоксазепаны.** Успешным примером синтеза бис-пропаргилами-

нов **16** стала попытка вовлечения *N*-алкил-1,5,3-диоксазепанов **4** в реакцию рециклизации с терминальными ацетиленами и  $\alpha, \omega$ -диацетиленами, вместо ранее предложенных *N,N*-бис(этоксиметил)аминов **1** (схема 1). Примечательно, что в модельной реакции фенилацетилена с *N*-бутил-1,5,3-диоксазепаном каталитическую активность проявил  $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$  (64%), причем максимальный выход целевого продукта наблюдается при использовании 5 мол. % CuCl (96%) [10]. Недостатком разработанного метода следует отметить образование 1,2-этиленгликоля, побочного продукта реакции в количестве одного моль эквивалента, что свидетельствует о низком факторе атомной эффективности, как одного из оценочных показателей соответствия принципам «зеленой химии» [11]. К тому же, авторы работы [10] не предусмотрели возможные варианты регенерации двухатомного спирта из кубового остатка реакционной смеси.

***N,N,N',N'*-Тетраметилметандиамин.** Реагент **2** – один из наиболее электрофильных реагентов, легко метилирующий амины, амиды карбоновых кислот, нафтол и алкины. В отличие от газообразного формальдегида или его водного раствора, может неограниченно смешиваться с водой. Несомненным преимуществом **2** является отсутствие полиморфного состояния, характерного для параформальдегида, и «выпадения» последнего из формалина при длительном стоянии.

В работе [12] разработан подход к получению гексаазапергидрибензотетраценов путем каталитической (5 мол. %  $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ ) гетероциклизации промежуточного соединения **17**, полученного *in situ* реакцией *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена и аминотилирующего реагента **2**, с последующим присоединением первичных аминов (схема 1).

Аминотилирование с участием реагента **2** хорошо реализуется с использованием  $CH_3$ -кислот, таких как нафтол и индол. Так, 1-[(диметиламино)метил]нафталин-2-ол **18** был получен реакцией 2-нафтола с бис(диметиламинометаном) **2** с хорошим выходом и селективностью в условиях катализа карбонатом калия. Полученные соединения были задействованы в качестве полидентатных лигандов для дизайна купрагетероциклических комплексов [13], которые проявляли высокую цитотоксическую активность *in vitro* в отношении различных линий опухолевых клеток

(Jurkat, K562, U937, MDA-MB-231, MCF7 и T47D) [14], а также острое токсическое действие в отношении тест-объекта *Chlorella vulgaris* [15]. В аналогичных условиях был получен *N*-(1*H*-индол-3-илметил)-*N,N*-диметиламин **19** с выходом 24% [16]. В качестве недостатка разработанного метода следует отметить выделение в ходе реакций газообразного и токсичного диметиламина.

В продолжение исследований по получению реакционноспособных пропаргиламинов было исследовано каталитическое аминометилирование терминальных ацетиленов с использованием тетраметилметандиамина **2**. В результате получен ряд соответствующих *N,N*-диметилпроп-2-ин-1-аминов **20** с выходом ~ 95%. Следует отметить, что наибольшую каталитическую активность в реакции проявили галогениды меди(I) при нагревании в среде толуола [17].

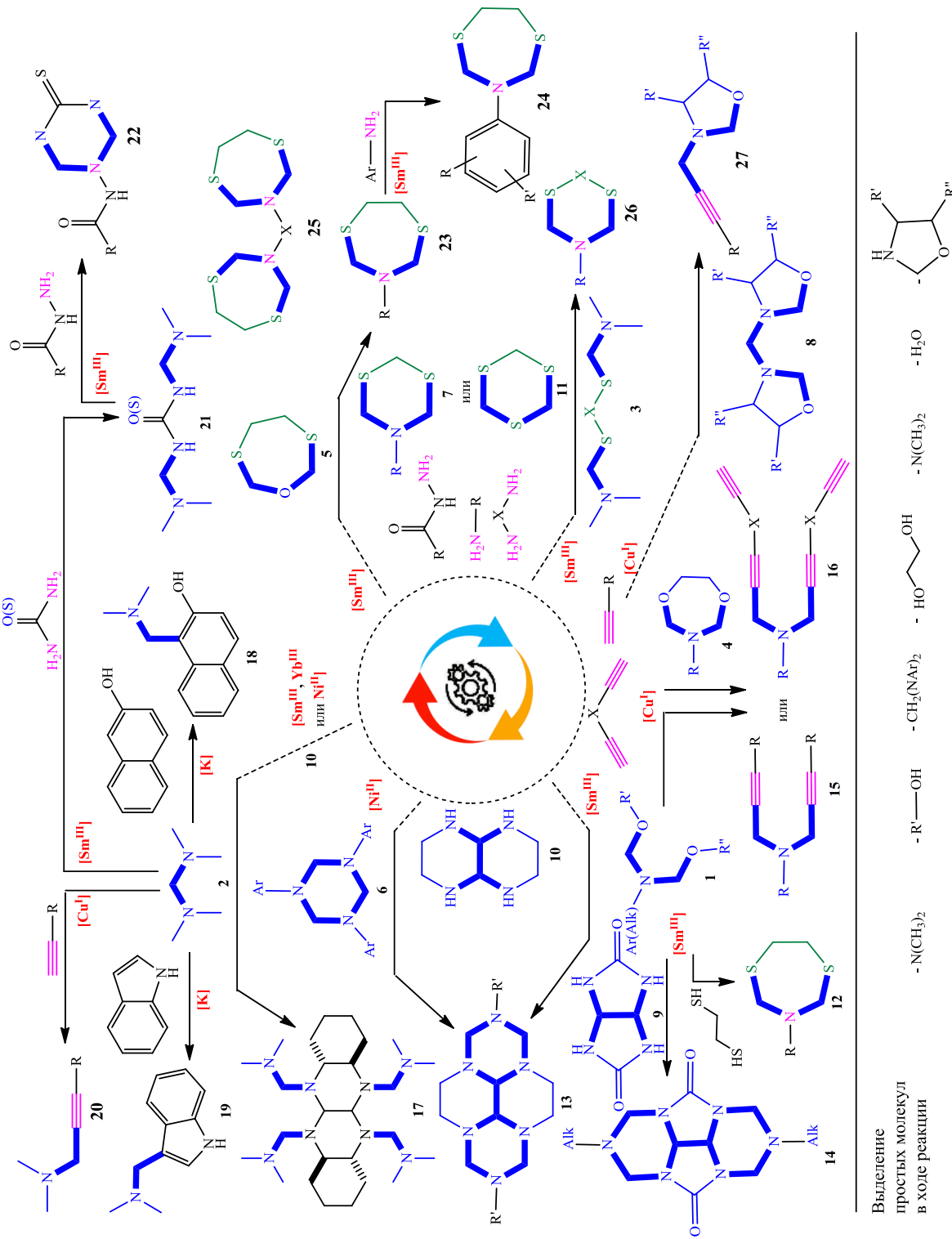
В реакцию тиометилирования с участием реагента **2** вступают арилгидразиды, для которых отмечается низкая реакционная способность. Предложен способ получения *N,N'*-бис[(диметиламино)метил](тио)мочевины **21** взаимодействием мочевины (тиомочевины) с *N,N,N',N'*-тетраметилметилендиамином **2** с использованием в качестве катализатора хлорида самария(III) или нитрата самария(III) с выходом 98% [18]. Полученные аминометилированные производные (тио)мочевины **21** реагируют с первичными алкиламинами, давая 1,3,5-триазинан-2-оны или -тионы **22** [19].

***N*-Арил-1,3,5-триазины.** Альтернативный подход к построению полиазаполициклов **13** возможен с использованием *N*-арил-1,3,5-триазинов **6**, полученных *in situ* из аминов и параформальдегида. При катализе  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  синтезированы целевые пергидрогексаазадибензотетрацены **13** с выходом до 40%, что сопоставимо с выходом полициклов полученных *псевдо*-девятоккомпонентной конденсацией с участием формальдегида, аминов, глиоксаля и 5 мол. % катализатора  $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  [20]. Катализ хлоридом никеля(II) показал хорошие результаты в реакции с циклоаминометилирующими реагентами **6** и аминами при конструировании диоксадекаазадициклопента[*e,l*]пиренов с выходами 41–63% и несимметричных пентаазадибензо[*a,h*]циклопента[1,2,3,4-*def*]флуоренов с выходами от 55 до 62% [21].

***N*-Арил-1,5,3-диоксазепан, 1,3,6-оксадитиепан и 1,3,5-дитиазинан.** Последние

достижения и синтетические возможности реакции каталитического циклотиометилирования аминных субстратов с 1,3,6-оксадитиепаном **5** в синтезе *N*-замещенных 1,5,3-дитиазепанов **23** и реакции переаминирования на их основе в синтезе *N*-арил-1,5,3-дитиазепанов **24** рассмотрены в обзоре [22]. Методы построения 1,3,5-дитиазинановых каркасов **7** и реакции с их участием, а также макрогетероциклических соединений подробно описаны в ранее опубликованных работах [23, 24].

**Диметиламинодисульфиды.** Синтез бис(аминосульфидов) **3** основан на реакции аминометилирования  $\alpha,\omega$ -дитиолов (1,2-этан-, 1,3-пропан-, 1,4-бутан-, 3,6-диокса-1,8-октандитиол, 4,4'-оксидитиофенол) с *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамином **2** с выходом целевых продуктов более 80% [25]. Возможность использования диметиламинодисульфидов **3** в качестве тиометилирующего реагента, оказалась вполне успешной после серии работ с вовлечением в реакцию каталитической рециклизации 1,3,6-оксадитиепана **5**. Было установлено, что хлорид самария(III) оказался эффективным катализатором реакции между адамантанаминами или алифатическими карбо(гетеро)цепными  $\alpha,\omega$ -диаминными и *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>6</sup>,*N*<sup>6</sup>-тетраметил-2,5-дитиагексан-1,6-диамином с получением *N*-(*Ad*)-1,5,3-дитиазепанов **23** и  $\alpha,\omega$ -бис-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)алканов **25** с выходами 54–95% [5, 26]. Предложенный авторами механизм заключается в координации третичного атома азота  $\alpha,\omega$ -диаминов с ионом самария(III) на первой стадии каталитического цикла и последующим нуклеофильным присоединением алкиламина к карбокатиону. Расширение границ применимости разработанного способа позволило вовлечь в приведенных условиях ароматические амины и диаминобифенилы в реакцию циклотиометилирования в присутствии катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  с образованием восьмичленных *N*-арилзамещенных гетероциклов с выходом 58–82% [27]. Реакция тиометилирования бисульфидов  $(\text{H}_3\text{C})_2\text{NCH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{SCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  ( $n = 2-4$ ) с гидразидами карбоновых кислот приводит к образованию *N*-(ациламино)замещенных дитиазепанов, дитиазоканов и дитиазонанов. Эти соединения могут быть получены с помощью мультикомпонентного тиометилирования гидразидов карбоновых кислот с  $\text{CH}_2\text{O}$  и  $\alpha,\omega$ -алкандитиолами в условиях катализа  $\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . Следует отметить, что выход целевых продуктов сопоставим при двух- и трехкомпонентной конденсации [28].



С х е м а 1. Гетероатомсодержащие системы, полученные на основе двухкомпонентных реакций реагентов **1-11** с различными нуклеофильными агентами, катализируемые солями *d*- и *f*-металлов

**Бис(оксазолидин-3-ил)метан.** В синтезе потенциальных биологически активных молекул предложен селективный метод получения 3-(алк-2-ин-1-ил)-1,3-оксазолидинов **27** реакцией бис(оксазолидин-3-ил)метанов **8** с терминальными ацетиленами в присутствии медьсодержащих катализаторов. Вероятный механизм реакции аминометилирования основан на координации молекулы бис(оксазолидин-3-ил)метана по центральному атому катализатора, а затем нуклеофильное присоединение ацетилена к образовавшемуся карбокатиону, приводящее к селективному получению целевой молекулы **27**. В качестве побочного продукта образуется один моль-эквивалента оксазолидина. Авторы отмечают, что трехкомпонентная конденсация терминальных ацетиленов с параформальдегидом или 1,3-оксазолидином **8**, полученным *in situ* при катализе CuCl, оказались безуспешными [29].

Большой кластер синтетических подходов (схема 1) с участием катализаторов для получения практически важных гетероатомсодержащих соединений, разработанный коллективом сотрудников лаборатории гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН под руководством Асхата Габдрахмановича Ибрагимова в составе д.х.н. Н.Н. Махмудияровой, к.х.н. Г.Р. Хабибуллиной, к.х.н. Е.Б. Рахимовой и к.х.н. Р.Р. Хайруллиной, способствовал формированию плеяды молодых исследователей и защите ими кандидатских диссертаций: К.И. Прокофьев (2013), Б.Ф. Акмалов (2014), И.В. Озден (2016), Е.С. Федотова (2017), В.Ю. Кирсанов (2021) [30].

Таким образом, представленные направления в области синтеза циклических и ациклических гетероатомсодержащих соединений с использованием новых реагентов, реализованные под руководством профессора А.Г. Ибрагимова, позволяют переориентировать некоторые классические многокомпонентные синтетические подходы к построению гетероциклических каркасов на двухкомпонентные реакции с использованием катализа солями переходных и редкоземельных металлов, как одного из ключевых принципов «зеленой химии». Мы надеемся, что этот материал поможет химикам-синтетикам и исследователям реализовать синтез уникальных органических молекул, содержащих несколько гетероатомов, и вдохновит на дальнейшие разработки в области химии гетероциклических соединений.

Работа выполнена в рамках Государственного задания по теме FMRS-2025-0037.

## Литература

1. Scopus is a scientific abstract and citation database. URL: <https://www.scopus.com/free/lookup/form/author.uri> (дата обращения: 10.01.2025).
2. Чарушин В.Н., Вербицкий Е.В., Чупахин О.Н., Воробьева Д.В., Грибанов П.С., Осипов С.Н. и др. Успехи в химии гетероциклических соединений в 21 веке // Успехи химии. 2024. Т. 93. № 7. С. 1–366 [Charushin V.N., Verbitskiy E.V., Chupakhin O.N., Vorobyeva D.V., Gribanov P.S., Osipov S.N. et al. The chemistry of heterocycles in the 21st century // Russ. Chem. Rev. 2024. V. 93. No 7. P. 1–348].
3. Sigma-Aldrich – компания по производству и продаже особо чистых химических веществ. URL: <https://www.sigmaaldrich.com> (дата обращения: 13.01.2025).
4. Рахимова Е.Б., Исмагилов Р.А., Мещерякова Е.С., Зайнуллин Р.А., Халилов Л.М., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Синтез *N*-гидроксиперметил-1,5,3-дитиазепанов на основе аминокислот // Химия гетероцикл. соединений. 2014. Т. 50. № 5. С. 782–787 [Rakhimova E.B., Ismagilov R.A., Meshcheryakova E.S., Zainullin R.A., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Synthesis of *N*-hydroxyalkyl-1,5,3-dithiazepanes based on amino alcohols // Chem. Heterocycl. Comp. 2014. V. 50. P. 720–725].
5. Рахимова Е.Б., Исмагилов Р.А., Зайнуллин Р.А., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М., Новые методы синтеза  $\alpha,\omega$ -бис-1,5,3-дитиазепанов на основе алифатических  $\alpha,\omega$ -диаминов // Химия гетероцикл. соединений. 2013. Т. 49. № 8. С. 1325–1330 [Rakhimova E.B., Ismagilov R.A., Zainullin R.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. New methods for the synthesis of  $\alpha,\omega$ -bis-1,5,3-dithiazepanes on the basis of aliphatic  $\alpha,\omega$ -diamines // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. V. 49. P. 1237–1242].
6. Rakhimova E.B., Ismagilov R.A., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. An efficient catalytic method for the synthesis of 2,7-dialkyl-2,3a,5a,7,8a,10a-hexaazaperhydropyrenes // Tetrahedron Lett. 2014. V. 55. No 46. P. 6367–6369.
7. Хайруллина Р.Р., Генятова А.Р., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Каталитическое циклоаминометилирование (тио)карбамидов с помощью *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов // Журн. орг. химии. 2015. Т. 51. № 1. С. 118–122 [Khairullina R.R., Geniyatova A.R., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Catalytic cycloaminomethylation of ureas and thioureas with *N,N*-bis(methoxymethyl)alkanamines // Russ. J. Org. Chem. 2015. V. 51. P. 116–120].
8. Volkova Y., Baranin S., Zavarzin I. A<sup>3</sup> Coupling reaction in the synthesis of heterocyclic compounds // Adv. Synth. Catal. 2021. V. 363. No 1. P. 40–61.
9. Khabibullina G.R., Zaynullina F.T., Valiakhmetova A.P., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M.

A new strategy for the synthesis of bis(alkadiynyl)amines and azacycloalkadiynes using copper-containing catalysts // *Synthesis*. 2016. V. 48. No 14. P. 2294–2302.

10. Khabibullina G.R., Zaynullina F.T., Karamzina D.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Efficient one-pot method for the synthesis of bispropargylamines by the reaction of terminal acetylenes with 1,5,3-dioxazepanes catalyzed by copper chloride // *Tetrahedron*. 2017. V. 73. No 17. P. 2367–2373.

11. Sheldon R.A. Atom efficiency and catalysis in organic synthesis // *Pure and Appl. Chem*. 2000. V. 72. No 7. P. 1233–1246.

12. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Kuzmina U.Sh., Galyautdinov I.V., Vakhitova Y.V. Synthesis and cytotoxic activity of new hexaazadibenzotetracenes derived from trans-1,2-diaminocyclohexane // *Mendeleev Commun*. 2023. V. 33. P. 112–114.

13. Akhmetova V.R., Bikbulatova E.M., Mescheryakova E.S., Akhmadiev N.S., Abdullin M.F., Ibragimov A.G. Synthesis of novel N- and S-derivatives of 2-naphthol – promising ligands for the binuclear copper complexes // *Polyhedron*. 2020. V. 187. P. 114678.

14. Akhmetova V.R., Galimova E.M., Mescheryakova E.S., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M., D'yakonov V.A. Mono- and binuclear complexes of copper(II) with dimethylaminomethyl derivatives of 2-naphthol and 6-quinolinol: synthesis and in vitro study of antitumor properties // *Metallomics*. 2023. V. 15. No 6. mfad037.

15. Лубянов А.А., Яхин О.И., Ахмадиев Н.С., Зайнуллин Р.А., Валишина А.И., Заманова Р.Ф. Оценка токсичности аминометилованных производных 1,2,4-триазола и 2-нафтола с использованием тест-объекта *Chlorella vulgaris* // Башкирский химический журнал. 2024. Т. 31. № 4. С. 43–49 [Lubyonov A.A., Yakhin O.I., Akhmadiev N.S., Zainullin R.A., Valishina A.I., Zamanova R.F. Assessment of the toxicity of aminomethylated derivatives of 1,2,4-triazole and 2-naphthol using the *Chlorella vulgaris* test object // *Bashkirkii khimicheskii zhurnal*, 2024, vol. 31, no 4, pp. 43–49].

16. Ахметова В.Р., Бикбулатова Э.М., Ахмадиев Н.С., Яныбин В.М., Бойко Т.Ф., Кунакова Р.В., Ибрагимов А.Г. Направленное аминометилирование пиррола, индола и карбазола *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамин // Журн. орг. химии. 2018. Т. 54. № 5. С. 699–704 [Akhmetova V.R., Bikbulatova E.M., Akhmadiev N.S., Yanybin V.M., Boiko T.F., Kunakova R.V., Ibragimov A.G. Directed aminomethylation of pyrrole, indole, and carbazole with *N,N,N',N'*-tetramethylmethanediamine // *Russ. J. Org. Chem*. 2018. V. 54. No 5. P. 701–706].

17. Шайбакова М.Г., Титова И.Г., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Тетраметилметандиамин – новый реагент для аминометилирования ацетиленов // Журн. орг. химии. 2008. Т. 44. № 8. С. 1141–1144 [Shaibakova M.G., Titova I.G., Ibragimov A.G. *N,N,N',N'*-Tetramethylmethanediamine – a new reagent

for aminomethylation of acetylenes // *Russ. J. Org. Chem*. 2008. V. 44. P. 1126–1129].

18. Хайруллина Р.Р., Генятова А.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Синтез 5-алкил-1,3,5-триазиан-2-онов и 5-алкил-1,3,5-триазиан-2-тионов с участием Cu- и Sm-содержащих катализаторов // Журн. орг. химии. 2013. Т. 49. № 6. С. 918–922 [Khairullina R.R., Geniyatova A.R., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Synthesis of 5-alkyl-1,3,5-triazinan-2-ones and 5-alkyl-1,3,5-triazinan-2-thiones using Cu- and Sm-containing catalysts // *Russ. J. Org. Chem*. 2013. Vol. 49. No 6. P. 904–908].

19. Хайруллина Р.Р., Генятова А.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Синтез N-(4-оксо(тиоксо)-1,3,5-триазиан-1-л)ариламидов с участием самарий-содержащих катализаторов // Химия гетероцикл. соединений. 2014. № 5. С. 777–784 [Khairullina R.R., Geniyatova A.R., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Synthesis of N-(4-oxo(thioxo)-1,3,5-triazinan-1-yl)arylamides using samarium-containing catalysts // *Chem. Heterocycl. Comp*. 2014. V. 50. No 5. P. 715–719].

20. Rakhimova E., Kirsanov V., Mescheryakova E., Khalilov L., Ibragimov A. Dzhemilev U. First Synthesis of 2,9-disubstituted *cis*-2,3a,7b,9,10a,14b-hexaazaperhydrodibenzotetracenes // *Synlett*. 2018. V. 29. No 14. P. 1861–1866.

21. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Mescheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G. N-substituted tetrahydropentaazadibenzocycloheptafluorenes – a new type of condensed polyazapolycyclic system // *New J. Chem*. 2021. V. 45. P. 1240–1246.

22. Рахимова Е.Б. Методы синтеза N-замещенных 1,5,3-дитиазепанов (микрообзор). Химия гетероцикл. соединений. 2022. Т. 58. № 6/7. С. 304–306 [Rakhimova E.B. Methods of synthesis of N-substituted 1,5,3-dithiazepanes (microreview) // *Chem. Heterocycl. Comp*. 2022. V. 58. P. 304–306].

23. Akhmetova V.R., Akhmadiev N.S. Synthesis and biological evaluation of 1,3,5-dithiazinanes: Synthesis, stereochemistry and applications // *S-Heterocycles synthesis and biological evaluation* / In ed. K.L. Ameta. Singapore, 2024. P. 153–187.

24. Рахимова Е.Б., Озден И.В., Ибрагимов А.Г. Катализ в синтезе S,N-гетероциклов и O,N-, S,N- и O,S,N-макрогетероциклов // Журн. орг. химии. 2018. Т. 54. № 7. С. 959–984 [Rakhimova E.B., Ozden I.V., Ibragimov A.G. Catalysis in the synthesis of S,N-heterocycles and O,N-, S,N-, and O,S,N-macroheterocycles // *Russ. J. Org. Chem*. 2018. V. 54. P. 961–986].

25. Хайруллина Р.Р., Акманов Б.Ф., Тюмкина Т.В. *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамин – эффективный реагент для аминометилирования тиолов // Журн. орг. химии. 2012. Т. 48. № 2. С. 189–193 [Khairullina R.R., Akmanov B.F., Tyumkina T.V. Kunakova R.V., Ibragimov A.G. *N,N,N',N'*-Tetramethylmethanediamine, efficient reagent for thiols aminomethylation. *Russ. J. Org. Chem*. 2012. V. 48. P. 175–179].

26. Рахимова Е.Б., Исмагилов Р.А., Галимзянова Н.Ф., Ибрагимов А.Г. Синтез и фунгицидные свойства *N*-адамантил-1,5,3-дитиазепанов // Журн. орг. химии. 2015. Т. 51. № 11. С. 1636–1639 [Rakhimova E.B., Ismagilov R.A., Galimzyanova N.F. Ibragimov A.G. Synthesis and fungicidal activity of *N*-(Ad)-1,5,3-dithiazepanes. Russ. J. Org. Chem. 2015. V. 51. P. 1606–1609].

27. Рахимова Е.Б., Озден И.В., Ибрагимов А.Г. Каталитический синтез *N*-арилзамещенных 1,5,3-дитиазоканов // Журн. орг. химии. 2020. Т. 56. № 3. С. 475–478 [Rakhimova E.B., Ozden I.V., Ibragimov A.G. Catalytic synthesis of *N*-aryl-1,5,3-dithiazocanes // Russ. J. Org. Chem. 2020. V. 56. P. 544–547].

28. Хайруллина Р.Р., Акманов Б.Ф., Кунакова Р.В., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Каталитическое тиометилирование гидразидов карбоновых кислот // Изв. АН. Сер. хим. 2013. № 1. С. 98 [Khairullina R.R., Akmanov B.F., Kunakova R.V.,

Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Catalytic thiomethylation of carboxylic acid hydrazides // Russ. Chem. Bull. 2013. V. 62. P. 98–103].

29. Хабибуллина Г.Р., Яныбин В.М., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Синтез 3-(алк-2-ин-1-ил)-1,3-оксазолидинов с участием медь содержащих катализаторов // Химия гетероциклических соединений. 2014. № 5. С. 788–796 [Khabibullina G.P., Yanybin V.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Synthesis of 3-(alk-2-yn-1-yl)-1,3-oxazolidines using copper-containing catalysts // Chem. Heterocycl. Comp. 2014. V. 50. P. 726–733].

30. Ахметова В.Р., Хайруллина Р.Р. Катализ органических реакций в разработках уфимского химика А.Г. Ибрагимова // Известия Уфимского научного центра РАН. 2022. № 4. С. 113–120 [Akhmetova V.R., Khairullina R.R. Kataliz organicheskikh reaktsii v razrabotkakh ufimskogo khimika A.G. Ibragimova // Izvestiia Ufinskogo nauchnogo tsentra RAN. 2022. No 4. P. 113–120].



## TOOLKIT OF EFFECTIVE REAGENTS IN THE CHEMISTRY OF HETEROATOM-CONTAINING COMPOUNDS (MINI-REVIEW)

© N.S. Akhmadiev, V.R. Akhmetova

Institute of Petrochemistry and Catalysis – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre  
of the Russian Academy of Sciences,  
141, prospect Oktyabrya, 450075, Ufa, Russian Federation

The mini-review presents the achievements of Ufa scientists, implemented under the supervision of Professor A.G. Ibragimov, in the field of heterocycle synthesis based on transition metal-catalyzed two-component reactions of cyclocondensation, recyclization, transamination, cyclothio- and aminomethylation of *N,O,S*-nucleophiles with reagents that have a latent formaldehyde form in the structure. Taking into account the efficiency of such reagents, we systematized the material, ranking them into the following tools: *N,N*-bis(methoxyalkyl)-*N*-amines, bis(dimethylaminomethane), dimethylamino disulfides, *N*-aryl-1,5,3-dioxazepanes, 1,3,6-oxadithiepane, aryl-1,3,5-triazinanes, *N*-substituted 1,3,5-dithiazinanes, bis(oxazolidin-3-yl)methane, glycoluril, and 1,4,5,8-tetraazadecalin. The highest catalytic activity in reagent activation was demonstrated by commercially available salts of transition and rare earth metals ( $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CuCl}$ ,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ). A possible mechanism of reactions occurring under Lewis acid catalysis is a mixed  $S_N1$ – $S_N2$  type, the key stages of which are the coordination of catalyst metal ions to the heteroatom of the reactants, the addition of nucleophiles to the formed carbocation, and the subsequent elimination of leaving groups.

The value of the obtained reagents lies in the possibility of obtaining a wide combinatorial series of saturated heterocyclic systems with six-, seven-, and eight-membered nuclei, cyclophanes, and macrocyclic compounds.

Keywords: *N,O,S*-containing heterocycles, catalysis, two-component reactions.