

Синтез, исследование структуры и модификация продуктов взаимодействия 4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот с тиомочевинной

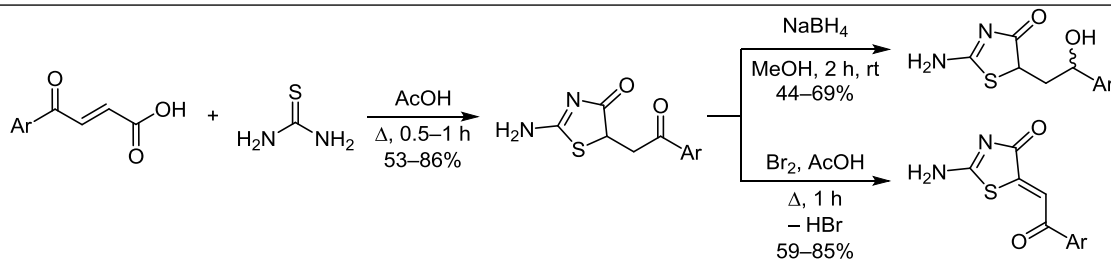
Надежда Н. Колос^{1*}, Николай В. Назаренко¹, Светлана В. Шишкина^{1,2},
Андрей О. Дорошенко¹, Елена Г. Швец¹, Максим А. Колосов¹, Федор Г. Яременко²

¹ Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина,
пл. Свободы, 6, Харьков 61022, Украина; e-mail: kolos_n@ukr.net

² НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины,
пр. Науки, 60, Харьков 61001, Украина

Поступило 1.06.2020

Принято 10.08.2020



Реакцией (*E*)-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот с тиомочевинной синтезирован ряд неописанных производных 2-амино-5-(2-оксо-2-арилэтил)тиазол-4(*5H*)-она, содержащих донорные заместители в ароматическом цикле. При восстановлении продуктов NaBH_4 получены диастереомерные спирты, а бромирование в AcOH сопровождается элиминированием HBr и образованием (*Z*)-2-амино-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)тиазол-4(*5H*)-онов.

Ключевые слова: 2-амино-5-(2-оксо-2-арилэтил)тиазол-4(*5H*)-оны, 4-арил-4-оксобут-2-еновые кислоты, тиомочевина, восстановление, окислительное бромирование, циклоконденсация.

Производные тиазолидин-4-онов проявляют разнообразную физиологическую активность:^{1–3} среди них найдены анальгетики и противовоспалительные средства,^{4–6} фунгициды,⁷ ингибиторы циклооксигеназы-2,⁸ противораковые и противовирусные агенты.^{9,10} Синтетические подходы к 2-амино(имино)тиазолидин-4-онам основаны, как правило, на реакциях тиомочевинной и ее производных с биелектрофильными реагентами.^{4,7,11–14} Так, взаимодействие 4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот с тиомочевинами является весьма удобным методом формирования тиазолидинового цикла.^{15–20}

Несмотря на то, что циклоконденсация 3-бензоил-акриловой кислоты с тиомочевинной была впервые осуществлена еще в 1947 г.,¹⁵ строение молекул образующихся соединений до последнего времени являлось предметом дискуссий. Так, авторы работ, в которых описано образование тиазол-4(*5H*)-онов **A** в реакциях 3-ароилакриловых кислот с тиомочевинами при кипячении в EtOH с каталитическими добавками AcOH (рис. 1),^{16,17} постулируют существование в структуре продукта кето-енольного равновесия с участием эндоциклической карбонильной группы. Образование

иминоформы **B** описано в других работах,^{18–20} причем иминоформа становится единственно возможной при использовании в таких конденсациях N,N' -дизамещенных тиомочевин.²¹ Вместе с тем кипячение исходных реагентов в AcOH приводит к тетрагидропиримидин-2-тиону²² либо к его ароматизованному аналогу **C** при проведении реакции в MeOH в присутствии EtONa .²³ Данные ранних работ,^{24,25} авторы которых постули-

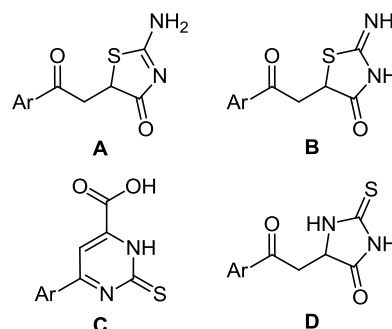


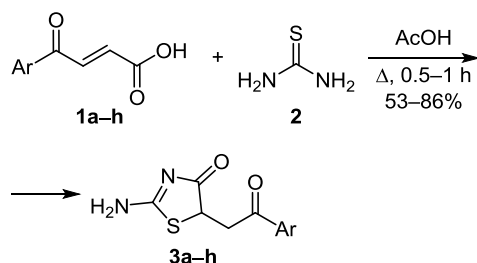
Рисунок 1. Предложенные в литературе структуры продуктов циклоконденсации 3-ароилакриловых кислот с тиомочевинной.

рвали образование тиогидантоинов **D**, были убедительно опровергнуты в более поздних исследованиях.

Известно, что первой стадией реакции 3-ароилакриловых кислот с нуклеофилами является образование аддуктов Михаэля по α -положению к активированной двойной связи, что обусловлено большими электроноакцепторными свойствами карбонильной группы по сравнению с карбоксильной.^{26–30} Подобный механизм следует из легкости образования α -аддуктов при взаимодействии с тиолами и аминами. Например, при взаимодействии 3-ароилакриловых кислот с производными 1,3-дiazин-2(1*H*)-тиона, которые формально являются циклическими производными тиомочевины, всегда образуется аддукт Михаэля по атому серы,³¹ а не по эндоциклическому атому азота, что логично согласуется со шкалой нуклеофильности.

Целью настоящей работы стал синтез на основе 4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот **1a–h** и тиомочевины (**2**) новых производных тиазол-4(5*H*)-онов **3c–h**, а также описанных ранее продуктов **3a, b** и надежное установление их структуры (схема 1). Использование в реакции 3-ароилакриловых кислот **1a–h**, содержащих донорные группы в ароматическом цикле, обусловлено большей синтетической доступностью последних. Целевые соединения **3a–h** были получены с хорошими выходами по известным литературным методикам: при кипячении исходных реагентов в ледяной AcOH.^{14–18}

Схема 1



a Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeC₆H₄, **c** Ar = 2,4-Me₂C₆H₃,
d Ar = 3,4-Me₂C₆H₃, **e** Ar = 2,5-Me₂C₆H₃,
f Ar = 4-EtC₆H₄, **g** Ar = 4-EtOC₆H₄, **h** Ar = 4-MeSC₆H₄

Синтезированные продукты **3a–h** представляют собой порошки белого цвета с низкой растворимостью в органических растворителях. Их строение подтверждено спектроскопией ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, масс-спектрометрией. Обращает на себя внимание отсутствие в ИК спектрах полос поглощения валентных колебаний первичной аминогруппы в области 3200–3500 см⁻¹, однако наблюдается полоса переменной интенсивности в области 3200 см⁻¹. Такой характер поглощения может быть обусловлен способностью молекул циклических амидинов (2-аминоазилинов и 2-аминоазинов) к димеризации в результате образования коротких водородных контактов N–H...N между амидиновыми фрагментами.³² Масс-спектры соединений **3a–h** характеризуются наличием пика молекулярного иона низкой либо средней интенсивности. Основное направление фрагментации включает элимирование ароильного

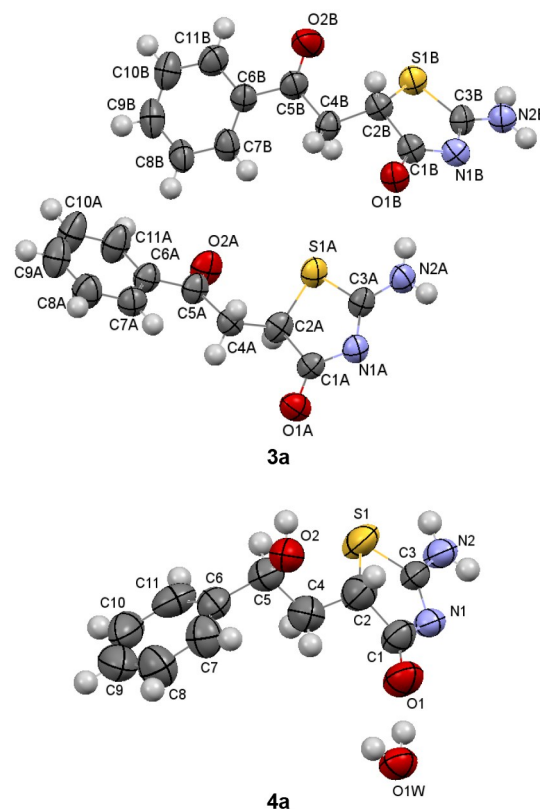


Рисунок 2. Строение молекул соединений **3a** и **4a** по данным РСА. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

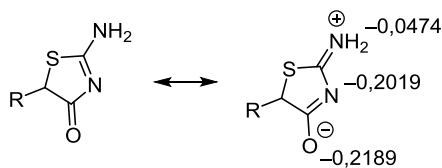
радикала с последующей деструкцией тиазолинового цикла. В спектрах ЯМР ¹H продуктов **3a–h** наблюдаются два уширенных сигнала протонов аминогруппы при 8.72–8.78 и 8.93–9.01 м. д., что свидетельствует о заторможенном вращении аминогруппы. Спектры ЯМР ¹³C соединений **3a–h** содержат сигналы атома углерода иминной, C=O (амидной) и C=O (кетонной) групп. Таким образом, синтезированные нами тиазол-4(5*H*)-оны **3a–h**, согласно полученным спектральным данным, существуют в 2-аминной таутомерной форме.

Дополнительным подтверждением этого факта стало рентгеноструктурное исследование (рис. 2) соединения **3a** и его восстановленной формы **4a**, синтез которой описан ниже. В симметрически независимой части элементарной ячейки обнаружено две молекулы соединения **3a** (**3aA** и **3aB**). Восстановленная форма спирта **4a** представлена в кристалле в виде моногидрата. Анализ длин связей в этих молекулах выявил значительную делокализацию электронной плотности в сопряженном фрагменте O(1)–C(1)–N(1)=C(3)–N(2). Координаты атомов водорода аминогруппы выявлены из разностного синтеза электронной плотности, их наличие подтверждает существование соединений **3a** и **4a** в кристаллах в аминной таутомерной форме. Вместе с тем формально одинарная экзоциклическая связь C(3)–N(2) оказалась короче по сравнению с формально двойной связью N(1)–C(3) (табл. 1) в молекулах **3aB** и **4a**, в отличие от молекулы **3aA**, в которой сопряжение в фрагменте O(1)–C(1)–N(1)=C(3)–N(2) выражено слабее.

Таблица 1. Некоторые длины связей (Å) в молекулах **3a** и **4a** по данным PCA

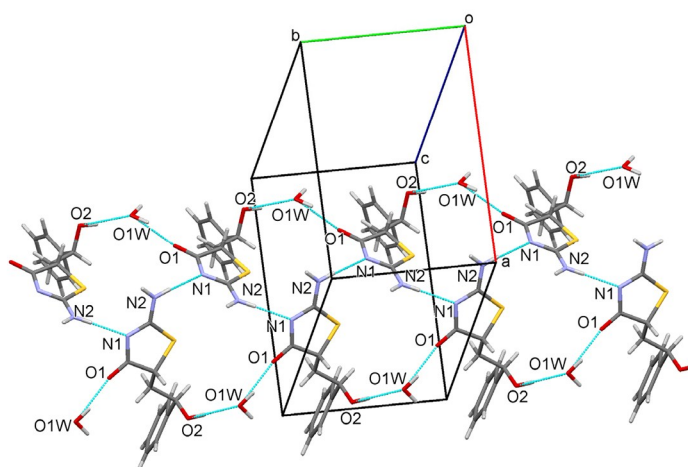
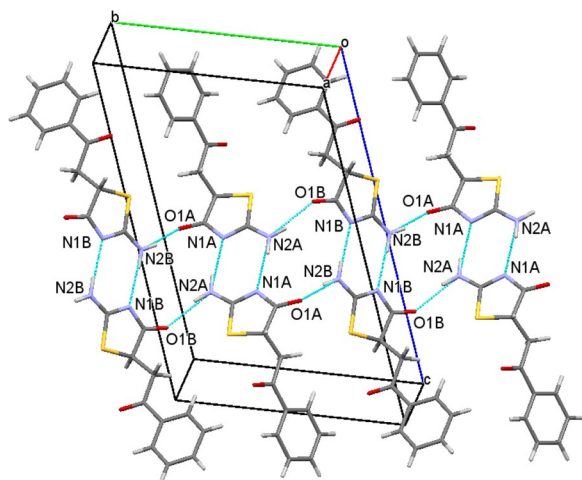
Связь	Молекула			Среднее значение
	3aA	3aB	4a	
C(1)–O(1)	1.213(6)	1.227(6)	1.225(8)	1.210
C(1)–N(1)	1.355(7)	1.337(7)	1.337(8)	1.376
N(1)–C(3)	1.307(6)	1.342(6)	1.325(7)	1.313
C(3)–N(2)	1.320(8)	1.298(8)	1.292(7)	1.336

На основании подобного перераспределения электронной плотности строение молекул **3aB** и **4a** можно описать как суперпозицию двух резонансных структур, нейтральной и цвиттер-ионной (схема 2).

Схема 2

Смоделированное в рамках теории функционала плотности (DFT) распределение электронной плотности в частично гидрогенизированном аминотиазольном фрагменте молекулы типа **3** в полной мере отвечает резонансной структуре, представленной на схеме 2: отрицательный заряд на атоме азота аминогруппы существенно снижен по абсолютному значению, а на атоме азота тиазольного цикла и карбонильном атоме кислорода – повышен (см. приведенные на схеме 2 рассчитанные заряды на соответствующих атомах по Малликену).

В кристалле соединения **3a** за счет межмолекулярных водородных связей N(2A)–H···N(1A) и N(2B)–H···N(1B) образуют centrosymmetric димеры типа A–A и B–B (рис. 3). Последние в свою очередь связаны межмолекулярными водородными связями N(2A)–H···O(1B) и N(2B)–H···O(1A), формируя цепочки вдоль кристаллографического направления [0 1 0].

**Рисунок 3.** Упаковка молекул соединений **3a** (слева) и **4a** (справа) в кристалле.

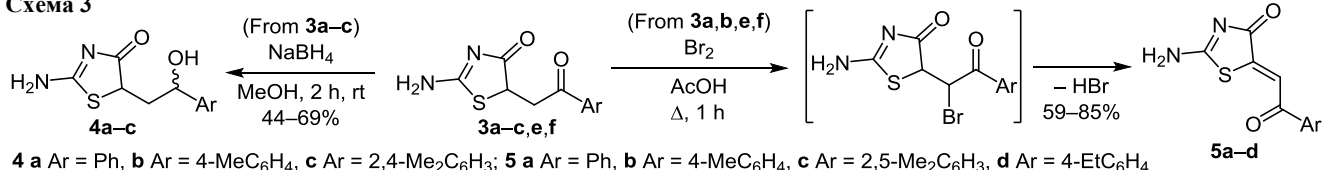
В кристалле соединения **4a** молекулы образуют зигзагообразные цепочки вдоль кристаллографического направления [0 1 0] за счет межмолекулярной водородной связи N(2)–H···N(1) (табл. 2). Молекулы H₂O, включенные в кристаллическую ячейку соединения **4a**, расположены между цепочками и образуют водородные связи N(2)–H···O(1W), O(2)–H···O(1W), O(1W)–H···O(1) и O(1W)–H···O(2) (табл. 2).

Как отмечалось ранее, синтезированные продукты **3a–h** ограниченно растворимы в полярных органических растворителях, поэтому мы решили повысить их растворимость путем модификации структуры для дальнейшего биологического скрининга. С этой целью было проведено восстановление карбонильной группы. При восстановлении карбонильной группы соединений **3a–c** NaBH₄ в MeOH были получены соответствующие спирты **4a–c** в виде смесей двух диастереомеров с различной относительной пространственной ориентацией гидроксильной группы и протона 5-CH гетероцикла (схема 3). По данным спектроскопии ЯМР ¹H, они представлены в соотношении 2:1, что, может быть, связано с различной растворимостью при перекристаллизации из смеси MeOH–H₂O.

Таблица 2. Геометрические характеристики межмолекулярных водородных связей в кристаллах соединений **3a** и **4a**

Водородная связь	Операция симметрии	Длина связи H···A, Å	Угол D–H···A, град.
Структура 3a			
N(2A)–H···O(1B)	x, y, z	1.95	163
N(2A)–H···N(1B)	$3 - x, 1 - y, 1 - z$	2.09	169
N(2B)–H···N(1B)	$2 - x, -y, 1 - z$	2.08	173
N(2B)–H···O(1A)	$x - 1, y - 1, z$	1.96	166
Структура 4a			
N(2)–H···O(1W)	$0.5 + x, 1.5 - y, 1 - z$	2.17	157
N(2)–H···N(1)	$1.5 - x, -0.5 + y, z$	2.03	170
O(2)–H···O(1W)	$x, y - 1, z$	1.97	162
O(1W)–H···O(1)	x, y, z	1.87	162
O(1W)–H···O(2)	$0.5 - x, 0.5 + y, z$	1.92	170

Схема 3



Для объяснения нарушения ожидаемого эквивалентного соотношения диастереомерных пар нами было проведено квантово-химическое моделирование строения *R,R*- и *R,S*-изомеров соединения **4a**, которые образуются при восстановлении карбонильной группы *R*-энантиомера соединения **3a**. Другая диастереомерная пара, *S,R* и *S,S*, имеет аналогичные характеристики. Обе структуры характеризуются наличием прочной внутримолекулярной водородной связи OH \cdots O=C, чему способствует избыточная электронная плотность на карбонильном атоме кислорода (см. выше). Энергия обсуждаемой водородной связи, оцененная в рамках теории Р. Бейдера "атомы в молекулах" согласно рекомендациям,³³ составила 10–11 ккал/моль. Следует отметить, что *R,S*-изомер оказался несколько более стерически затрудненным по сравнению с *R,R*-изомером (рис. 4), что обусловило чуть большую энергетическую выгодность последнего, особенно в растворителях более высокой полярности. Согласно нашим расчетам в рамках DFT в приближении PCM, разница в энергиях *R,R*- и *R,S*-изомеров в MeOH (в котором проводилось восстановление соединения **3a**) составляет всего 0.175 ккал/моль, что тем не менее приводит к соотношению *R,R/R,S* \approx 57:43 (по Аррениусу). Отклонение рассчитанного значения от экспериментально определенного по данным спектра ЯМР ¹H может быть вызвано как неучетом в компьютерном моделировании специфических межмолекулярных взаимодействий, которые играют важную роль для растворов в протондонорном метаноле, так и различной растворимостью диастереомеров.

Бромирование соединений **3a,b,e,f** проводили в AcOH. Предполагалось, что бромирование продуктов типа **3** приведет к образованию соответствующих α -бромкарбонильных производных – удобных двухуглеродных синтонов в синтезе пяти- и шестичленных гетероциклов. Оказалось, что реакцию практически не удается остановить на стадии α -бромпроизводного, поскольку в реакционной смеси параллельно проходит процесс дегидробромирования. Для получения индиви-

дуальных соединений реакционную смесь после добавления раствора Br₂ дополнительно кипятили в AcOH, что позволило получить с хорошими выходами 5-арилэтилдигидроксиазол-4(5*H*)-оны **5a-d** – продукты желтого цвета (схема 3). Заметим, что даже в условиях избытка Br₂ дальнейшего бромирования двойной связи в продуктах **5a-d** в описанных экспериментальных условиях не наблюдалось. Процесс окислительного бромирования был описан нами ранее для 3-(2-оксо-2-арилэтил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов – продуктов реакции 3-ароилакриловых кислот с *o*-фенилендиамином.³⁴

Структура кетонов **5a-d** убедительно подтверждена спектральными характеристиками. В спектрах ЯМР ¹H указанных продуктов исчезает типичная АВХ-система сигналов протонов тиазолинового фрагмента, но появляется сигнал виниленового протона в интервале 7.65–7.90 м. д., а сигналы протонов аминогрупп смещаются в область слабого поля. В спектрах ЯМР ¹³C фиксируются сигналы атомов углерода двойной связи в состоянии *sp*²-гибридизации. Сигналы углеродных атомов иминной, амидной и карбонильной групп смещены в область сильного поля, что свидетельствует о наличии π -сопряжения в системе. Характер фрагментации в масс-спектрах кетонов **5a-d** аналогичен таковому для тиазол-4(5*H*)-онов **3a-h**.

Вопрос о пространственной конфигурации 2-амино-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)тиазол-4(5*H*)-онов **5a-d** было затруднительно решить доступными физическими методами исследования. Применение ЯЭО невозможно из-за отсутствия в исследуемой молекуле пространственно сближенных атомов водорода: расстояние между винилиденовым протоном и протонами аминогруппы в положении 2 тиазольного цикла составляет \sim 5 Å и более.

Указанная проблема была решена с применением методов компьютерного моделирования молекулы **5a**, полученного при оптимизации ее молекулярной геометрии в рамках DFT (B3LYP/cc-pVDZ, вакуум). Начальное приближение для обоих расчетов задавалось

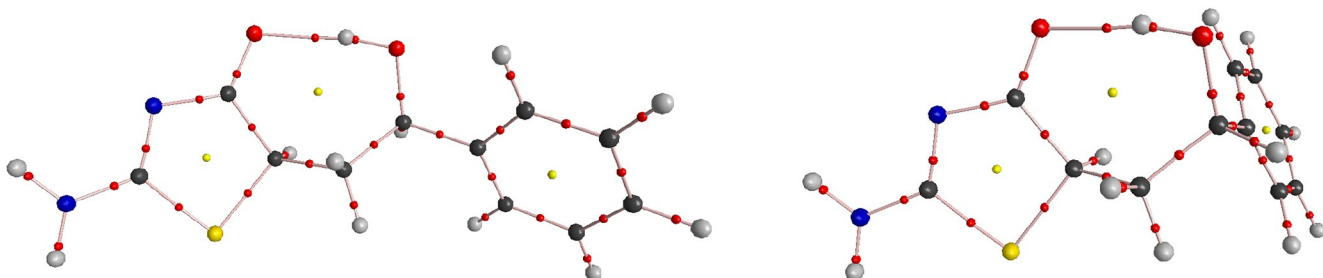


Рисунок 4. Строение молекул *R,R*- (слева) и *R,S*-изомеров (справа) соединения **4a** согласно расчетам по методу B3LYP/cc-pVDZ. Показаны критические точки (–3, 1) химических связей, оцененные в рамках теории Р. Бейдера "атомы в молекулах".

плоским, оптимизация проводилась без наложения ограничений для допустимых диапазонов длин связей, валентных и торсионных углов. В исходной планарной *E*-конфигурации атомы кислорода экзо- и эндоциклической карбонильных групп оказались сближенными на расстояние, меньшее суммы их вандерваальсовых радиусов, в результате возникшие пространственные затруднения были устранены путем разворота бензоильного фрагмента вокруг ординарной связи C–C, соединяющей его с метилиденовой группой. Таким образом, расчеты предсказали существенно непланарное строение *E*-изомера, делающего его энергетически невыгодным по сравнению с *Z*-формой, имеющей плоское строение. Рассчитанная разность энергий составила около 11 ккал/моль, что позволило с высокой вероятностью исключить формирование *E*-конфигурации в условиях реакции.

К аналогичным выводам несколько ранее пришли и другие исследователи, изучавшие бензилиденовое производное тиазолидин-4-она.¹⁰ Несмотря на отсутствие у него экзоциклической карбонильной группы, *Z*-конфигурация оказалась более предпочтительной.

Таким образом, нами установлено, что 5-замещенные тиазол-4(5*H*)-оны, полученные из 3-ароилакриловых кислот и тиомочевины, существуют преимущественно в 2-аминной таутомерной форме в растворах и в кристаллическом виде. Показано, что при восстановлении исходных тиазол-4(5*H*)-онов борогидридом натрия образуется смесь диастереомерных спиртов в соотношении 2:1, а бромирование в AcOH приводит к 2-амино-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)тиазол-4(5*H*)-онам, существующим в *Z*-конфигурации, согласно данным квантово-химического моделирования.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Agilent Technologies Cary 630 методом диффузного отражения в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Varian MR-400 (400 и 100 МГц соответственно) в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт TMS. Отнесения сигналов атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C проведено по описанному методу.³⁵ Масс-спектры соединений записаны на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на автоматизированном анализаторе EA 3000 EuroVector. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системах CHCl₃–MeOH, 9:1, проявление – раствор фосфорномолибденовой кислоты в 2-PrOH.

3-Ароилакриловые кислоты **1a–h** синтезированы по литературным методикам.³⁶

Синтез 2-амино-5-(2-оксо-2-арилэтил)тиазол-4(5*H*)-онов 3a–h (общая методика). Смесь 0.01 моль кислоты **1a–h** и 0.01 моль тиомочевины (**2**) кипятят в 10–15 мл ледяной AcOH в течение 0.5–1 ч (реакционная смесь при этом мутнеет, контроль методом ТСХ). После охлаждения до комнатной температуры выпавший

осадок отфильтровывают, промывают AcOH, потом MeOH (2 × 10 мл) и сушат.

2-Амино-5-(2-оксо-2-фенилэтил)тиазол-4(5*H*)-он (3a). Выход 1.56 г (67%), белый порошок, т. пл. 240–241 °C (с разл., AcOH) (т. пл. 221 °C,¹⁵ т. пл. >300 °C²⁰). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3242, 2943, 1674 (C=O), 1488, 1387, 1287, 1215, 1141, 755, 685. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.47 (1H, д. д., ²*J* = 18.8, ³*J* = 10.8) и 3.92 (1H, д. д., ²*J* = 18.8, ³*J* = 3.0, CH₂); 4.38 (1H, д. д., ³*J* = 10.8, ³*J* = 3.0, CH); 7.51 (2H, т, *J* = 7.8, H Ph); 7.63 (1H, т, *J* = 7.3, H Ph); 7.95 (2H, д, *J* = 8.0, H Ph); 8.75 (1H, уш. с) и 8.97 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 47.9 (CH₂); 55.9 (CH); 133.2, 134.0, 138.8, 141.0 (C Ph); 182.8 (C=N); 190.3 (C=O); 198.0 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 234 [M]⁺ (24), 129 [M–PhCO]⁺ (100), 105 [PhCO]⁺ (64), 87 (22), 77 (50). Найдено, %: C 56.22; H 4.15; N 11.86. C₁₁H₁₀N₂O₂S. Вычислено, %: C 56.40; H 4.30; N 11.96.

2-Амино-5-[2-оксо-2-(*n*-толил)этил]тиазол-4(5*H*)-он (3b). Выход 1.96 г (79%), белый порошок, т. пл. 243–244 °C (с разл., AcOH) (т. пл. 250 °C²²). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3238, 3190, 1668 (C=O), 1607, 1490, 1383, 1356, 1284, 1222, 1175, 1138, 814. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.38 (3H, с, CH₃); 3.45 (1H, д. д., ²*J* = 18.7, ³*J* = 10.9) и 3.91 (1H, д. д., ²*J* = 18.7, ³*J* = 3.0, CH₂); 4.40 (1H, д. д., ³*J* = 10.8, ³*J* = 3.0, CH); 7.34 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar); 7.88 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar); 8.78 (1H, уш. с) и 9.00 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.7 (CH₃); 43.1 (CH₂); 51.2 (CH); 128.7, 129.8, 133.8, 144.6 (C Ar); 182.9 (C=N); 189.7 (C=O); 197.7 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 248 [M]⁺ (31), 129 [M–ArCO]⁺ (100), 119 [ArCO]⁺ (64), 91 (47), 87 (23). Найдено, %: C 58.13; H 4.85; N 11.19. C₁₂H₁₂N₂O₂S. Вычислено, %: C 58.05; 4.87; N 11.28.

2-Амино-5-[2-(2,4-диметилфенил)-2-оксоэтил]тиазол-4(5*H*)-он (3c). Выход 1.39 г (53%), белый порошок, т. пл. 224–225 °C (с разл., AcOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3242, 2965, 1668 (C=O), 1609, 1495, 1391, 1269, 1218, 1147, 988, 823, 743. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.29 (3H, с, CH₃); 2.38 (3H, с, CH₃); 3.37 (1H, д. д., ²*J* = 18.4, ³*J* = 10.7) и 3.79 (1H, д. д., ²*J* = 18.4, ³*J* = 3.2, CH₂); 4.34 (1H, д. д., ³*J* = 10.7, ³*J* = 3.2, CH); 7.09 (1H, с, H Ar); 7.11 (1H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.75 (1H, д, *J* = 8.4, H Ar); 8.74 (1H, уш. с) и 8.98 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.4 (CH₃); 21.7 (CH₃); 45.4 (CH₂); 51.5 (CH); 127.1, 130.2, 133.0, 133.9, 138.4, 142.6 (C Ar); 182.9 (C=N); 189.7 (C=O); 198.1 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 262 [M]⁺ (26), 133 [ArCO]⁺ (100), 129 [M–ArCO]⁺ (62), 105 (35), 87 (15), 79 (6). Найдено, %: C 59.41; H 5.30; N 10.43. C₁₃H₁₄N₂O₂S. Вычислено, %: C 59.52; H 5.38; N 10.68.

2-Амино-5-[2-(3,4-диметилфенил)-2-оксоэтил]тиазол-4(5*H*)-он (3d). Выход 1.97 г (75%), белый порошок, т. пл. 243–244 °C (с разл., AcOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3250, 2970, 1670 (C=O), 1607, 1504, 1445, 1409, 1373, 1279, 1208, 1117, 824, 751. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.26 (6H, с, 2CH₃); 3.42 (1H, д. д., ²*J* = 18.8, ³*J* = 11.0) и 3.88 (1H, д. д., ²*J* = 18.8, ³*J* = 3.0, CH₂); 4.37 (1H, д. д., ³*J* = 11.0, ³*J* = 3.0, CH); 7.27 (1H, д, *J* = 7.9, H Ar); 7.69 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.75 (1H, с, H Ar); 8.77 (1H, уш. с) и 9.01 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C,

δ , м. д.: 19.7 (CH₃); 20.1 (CH₃); 43.1 (CH₂); 51.2 (CH); 126.2, 129.5, 130.3, 134.1, 137.3, 143.4 (C Ar); 182.8 (C=N); 189.7 (C=O); 197.8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 262 [M]⁺ (30), 133 [ArCO]⁺ (100), 129 [M–ArCO]⁺ (70), 105 (37), 87 (15), 79 (18). Найдено, %: C 59.38; H 5.21; N 10.55. C₁₃H₁₄N₂O₂S. Вычислено, %: C 59.52; H 5.38; N 10.68.

2-Амино-5-[2-(2,5-диметилфенил)-2-оксоэтил]тиазол-4(5H)-он (3e). Выход 2.04 г (78%), белый порошок, т. пл. 179–180 °С (2-PrOH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.28 (3H, с, CH₃); 2.32 (3H, с, CH₃); 3.37 (1H, д, $^2J = 18.6$, $^3J = 10.6$) и 3.78 (1H, д, $^2J = 18.6$, $^3J = 3.2$, CH₂); 4.34 (1H, д, $^3J = 10.6$, $^3J = 3.2$, CH); 7.15 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.23 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.64 (1H, с, H Ar); 8.74 (1H, уш. с) и 8.97 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 20.9 (CH₃); 21.0 (CH₃); 45.7 (CH₂); 51.4 (CH); 130.1, 132.1, 132.9, 134.8, 135.7, 136.8 (C Ar); 182.9 (C=N); 189.7 (C=O); 198.8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 262 [M]⁺ (30), 133 [ArCO]⁺ (97), 129 [M–ArCO]⁺ (100), 105 (52), 87 (22), 79 (20). Найдено, %: C 59.48; H 5.27; N 10.48. C₁₃H₁₄N₂O₂S. Вычислено, %: C 59.52; H 5.38; N 10.68.

2-Амино-5-[2-оксо-2-(4-этилфенил)этил]тиазол-4(5H)-он (3f). Выход 1.38 г (53%), белый порошок, т. пл. 257–258 °С (с разл., AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3246, 2962, 1670 (C=O), 1607, 1491, 1383, 1308, 1282, 1219, 1175, 1136, 993, 832, 752. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (3H, т, $J = 7.6$, CH₂CH₃); 2.63 (2H, к, $J = 7.6$, CH₂CH₃); 3.42 (1H, д, $^2J = 18.8$, $^3J = 11.0$) и 3.88 (1H, д, $^2J = 18.8$, $^3J = 3.0$, CH₂); 4.36 (1H, д, $^3J = 11.0$, $^3J = 3.0$, CH); 7.32 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar); 7.86 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar); 8.74 (1H, уш. с) и 8.96 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.7 (CH₂CH₃); 28.7 (CH₂CH₃); 43.1 (CH₂); 51.2 (CH); 128.7, 128.8, 134.0, 150.6 (C Ar); 182.9 (C=N); 189.6 (C=O); 197.7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 262 [M]⁺ (34), 133 [ArCO]⁺ (98), 129 [M–ArCO]⁺ (100), 105 (61), 87 (63), 79 (5). Найдено, %: C 59.48; H 5.35; N 10.80. C₁₃H₁₄N₂O₂S. Вычислено, %: C 59.52; H 5.38; N 10.68.

2-Амино-5-[2-оксо-2-(4-этоксифенил)этил]тиазол-4(5H)-он (3g). Выход 1.97 г (71%), белый порошок, т. пл. 233–235 °С (с разл., AcOH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, т, $J = 6.9$, CH₃CH₂); 3.39 (1H, д, $^2J = 18.6$, $^3J = 10.8$) и 3.84 (1H, д, $^2J = 18.6$, $^3J = 3.2$, CH₂); 4.10 (2H, к, $J = 6.9$, CH₂CH₃); 4.35 (1H, д, $^3J = 10.8$, $^3J = 3.2$, CH); 6.99 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.91 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.72 (1H, уш. с) и 8.93 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.0 (CH₂CH₃); 42.9 (CH₂); 51.3 (CH); 64.1 (OCH₂CH₃); 114.8, 129.0, 130.9, 163.3 (C Ar); 182.9 (C=N); 189.8 (C=O); 196.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 278 [M]⁺ (45), 149 [ArCO]⁺ (88), 129 [M–ArCO]⁺ (100), 121 (90), 93 (24), 87 (24). Найдено, %: C 56.06; H 5.15; N 9.89. C₁₃H₁₄N₂O₃S. Вычислено, %: C 56.10; H 5.07; N 10.07.

2-Амино-5-[2-(4-метилсульфанил)фенил]-2-оксоэтилтиазол-4(5H)-он (3h). Выход 2.40 г (86%), белый порошок, т. пл. 255–256 °С (с разл., AcOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3256, 2988, 1674 (C=O), 1591, 1509, 1382, 1275, 1219, 1186, 1129, 1096, 991, 820, 753. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.47 (3H, с, SCH₃); 3.41 (1H, д, д,

$^2J = 18.7$, $^3J = 10.8$) и 3.86 (1H, д, $^2J = 18.7$, $^3J = 2.9$, CH₂); 4.35 (1H, д, $^3J = 10.8$, $^3J = 2.9$, CH); 7.33 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.86 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.73 (1H, уш. с) и 8.96 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.3 (SCH₃); 42.9 (CH₂); 51.1 (CH); 125.3, 129.0, 132.3, 146.5 (C Ar); 182.8 (C=N); 189.7 (C=O); 197.1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 280 [M]⁺ (61), 156 (38), 151 [ArCO]⁺ (85), 129 [M–ArCO]⁺ (85), 97 (11), 87 (67). Найдено, %: C 51.28; H 4.43; N 9.67. C₁₂H₁₂N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 51.41; H 4.31; N 9.99.

Синтез 2-амино-5-[2-гидрокси-2-(арил)этил]тиазол-4(5H)-онон 4a–с (общая методика). К взвеси 0.01 моль тиазол-4(5H)-она **3a–с** в 15 мл MeOH, охлаждаемой смесью NaCl–лед, при перемешивании на магнитной мешалке добавляют 1.9 г (0.05 моль) NaBH₄. Смесью оставляют на 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор медленно выливают в 75 мл H₂O, выпавший осадок фильтруют, промывают H₂O и кристаллизуют из 50% водного MeOH. Получают продукт в виде смеси диастереомеров А и В в соотношении 2:1.

2-Амино-5-(2-гидрокси-2-фенилэтил)тиазол-4(5H)-оны (4a). Выход 1.63 г (69%), белый порошок, т. пл. 207–208 °С (MeOH–H₂O, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3550 (OH), 3235, 3013, 1647, 1529, 1383, 1273, 1142, 1057, 769, 729, 700. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.76–1.92 (1H, м) и 2.44–2.54 (1H, м, CH₂); 4.03 (0.33H, д, $^3J = 10.6$, $^3J = 2.8$, CH В); 4.20 (0.67H, д, $^3J = 10.6$, $^3J = 2.8$, CH А); 4.62 (0.65H, д, т, $J = 8.1$, $J = 4.0$, СНОН А); 4.74 (0.35H, д, т, $J = 8.2$, $J = 4.0$, СНОН В); 5.19 (0.34H, д, $J = 3.2$, OH В); 5.57 (0.66H, д, $J = 3.2$, OH А); 7.25–7.34 (5H, м, H, Ph); 8.71–8.90 (2H, м, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 44.4 (CH₂В); 44.1 (CH₂А); 53.6 (CH); 72.0 (СНОН А); 72.1 (СНОН В); 126.3, 127.6, 128.6, 145.3 (C Ph); 182.5 (C=N В); 183.1 (C=N А); 190.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 236 [M]⁺ (52), 219 (32), 156 (38), 151 (85), 129 (85), 97 (11), 87 (67). Найдено, %: C 55.70; H 5.27; N 11.62. C₁₁H₁₂N₂O₂S. Вычислено, %: C 55.92; H 5.12; N 11.86.

2-Амино-5-[2-гидрокси-2-(*n*-толил)этил]тиазол-4(5H)-оны (4b). Выход 1.22 г (49%), белый порошок, т. пл. 209–210 °С (MeOH–H₂O, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3553 (OH), 3239, 3026, 1650, 1489, 1377, 1281, 1138, 1059, 813, 754, 719. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.72–1.90 (1H, м, CH₂); 2.30 (3H, с, CH₃); 2.40–2.50 (1H м, CH₂); 3.98 (0.34H, д, $J = 8.4$, СН В); 4.18 (0.67H, д, $J = 8.4$, СН А); 4.57–4.62 (0.67H, м, СНОН А); 4.69–4.73 (0.33H, м, СНОН В); 5.42 (0.67H, д, $J = 3.2$, OH А); 5.47 (0.33H, д, $J = 3.2$, OH В); 7.14 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.22 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 8.66 (1H, уш. с) и 8.90 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.2 (CH₃); 44.1 (CH₂ В); 44.5 (CH₂ А); 53.6 (CH); 71.8 (СНОН В); 71.9 (СНОН А); 126.3, 129.2, 136.5, 142.3 (C Ar); 183.0 (C=N В); 182.5 (C=N А); 190.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 250 [M]⁺ (31), 233 (42), 135 (27), 129 (22), 116 (100), 93 (26), 91 (32). Найдено, %: C 57.40; H 5.49; N 11.10. C₁₂H₁₄N₂O₂S. Вычислено, %: C 57.58; H 5.64; N 11.19.

2-Амино-5-[2-гидрокси-2-(4-этилфенил)этил]тиазол-4(5H)-оны (4c). Выход 1.16 г (44%), белый порошок,

т. пл. 204–205 °С (MeOH–H₂O, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3554 (OH), 3240, 3024, 2961, 1650, 1491, 1379, 1284, 1138, 1060, 830, 744. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.16 (3H, т, *J* = 7.6, CH₂CH₃); 1.74–1.91 (1H, м) и 2.41–2.51 (1H, м, CH₂); 2.58 (2H, к, *J* = 7.6, CH₂CH₃); 3.98–4.01 (0.34H, м, CH В); 4.18–4.22 (0.68H, м, CH А); 4.57–4.62 (0.67H, м, CHОН А); 4.67–4.71 (0.33H, м, CHОН В); 5.43 (0.33H, д, *J* = 2.8, ОН В); 5.48 (0.67H, д, *J* = 2.8, ОН А); 7.17 (2H, д, *J* = 7.8, Н Ar); 7.25 (2H, д, *J* = 7.8, Н Ar); 8.70 (1H, уш. с) и 8.95 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 16.1 (CH₂CH₃); 28.3 (CH₂CH₃); 44.0 (CH₂ В); 44.4 (CH₂ А); 53.7 (CH В); 53.8 (CH А); 71.8 (CHОН В); 71.9 (CHОН А); 126.3, 128.0, 142.5, 143.0 (С Ar); 182.5 (C=N В); 183.0 (C=N А); 190.3 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 264 [M]⁺ (32), 247 (28), 149 (31), 135 (17), 116 (100), 97 (13), 91(12). Найдено, %: С 59.28; Н 6.19; N 10.36. C₁₃H₁₆N₂O₂S. Вычислено, %: С 59.07; Н 6.10; N 10.60

Синтез (Z)-2-амино-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)тиазол-4(5H)-онов 5a–d (общая методика). К смеси 1 ммоль 2-аминотиазол-4(5H)-она **3a,b,e,f** и 10 мл АсОН порциями при перемешивании на магнитной мешалке приливают раствор 0.5 мл (1 ммоль) Br₂ в 10 мл АсОН. После добавления всего количества Br₂ смесь кипятят в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из АсОН.

(Z)-2-Амино-5-(2-оксо-2-фенилэтилиден)тиазол-4(5H)-он (5a). Выход 0.16 г (69%), желтый порошок, т. пл. 279–280 °С (с разл., АсОН). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3205, 3006, 1683 (C=O), 1643, 1597, 1504, 1447, 1383, 1286, 1225, 1147, 1020, 743, 683. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 7.54 (2H, т, *J* = 7.6, Н Ar); 7.66 (1H, т, *J* = 7.6, Н Ar); 7.94 (1H, с, СН); 8.09 (2H, д, *J* = 7.7, Н Ar); 9.48 (1H, уш. с) и 9.78 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 116.8 (C=CH); 128.3, 129.1, 133.7, 136.4 (С Ph); 147.9 (C=CH); 179.2 (C=N); 179.3 (C=O); 188.4 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 232 [M]⁺ (100), 204 (14), 190 (99), 162 (53), 127 (39), 105 [ArCO]⁺ (94). Найдено, %: С 56.52; Н 3.29; N 12.17. C₁₁H₈N₂O₂S. Вычислено, %: С 56.89; Н 3.47; N 12.06.

(Z)-2-Амино-5-[2-оксо-2-(*n*-толил)этилиден]тиазол-4(5H)-он (5b). Выход 0.21 г (85%), желтый порошок, т. пл. >300 °С (АсОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.37 (3H, с, CH₃); 7.35 (2H, д, *J* = 8.1, Н Ar); 7.92 (1H, с, СН); 8.00 (2H, д, *J* = 8.1, Н Ar); 9.44 (1H, уш. с) и 9.73 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.8 (CH₃); 117.5 (C=CH); 129.1, 130.2, 134.6, 145.1 (С Ar); 148.2 (C=CH); 179.6 (C=N); 179.8 (C=O); 188.5 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 246 [M]⁺ (99), 218 (35), 204 (100), 177 (30), 148 (37), 120 (87), 119 [ArCO]⁺ (90), 127 (39), 91 (92). Найдено, %: С 58.40; Н 4.14; N 11.32. C₁₂H₁₀N₂O₂S. Вычислено, %: С 58.52; Н 4.09; N 11.37.

(Z)-2-Амино-5-[2-(2,5-диметилфенил)-2-оксо-этилиден]тиазол-4(5H)-он (5c). Выход 0.16 г (62%), желтый порошок, т. пл. 253–254 °С (с разл., АсОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.31 (3H, с, CH₃); 2.36 (3H, с, CH₃); 7.19 (1H, д, *J* = 7.8, Н Ar); 7.27 (1H, д, *J* = 7.8, Н Ar); 7.65 (1H, с, СН); 7.89 (1H, с, Н Ar); 9.50 (1H,

уш. с) и 9.75 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 20.8 (CH₃); 20.9 (CH₃); 121.6 (C=CH); 130.3, 132.3, 133.7, 135.8, 136.0, 136.8 (С Ar); 144.7 (C=CH); 177.7 (C=N); 178.0 (C=O); 187.0 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 260 [M]⁺ (99), 232 (5), 218 (78), 190 (99), 185 (75), 157 (97), 133 [ArCO]⁺ (98), 105 (100). Найдено, %: С 59.49; Н 4.49; N 10.60. C₁₃H₁₂N₂O₂S. Вычислено, %: С 59.98; Н 4.65; N 10.76.

(Z)-2-Амино-5-[2-оксо-2-(4-этилфенил)этилиден]тиазол-4(5H)-он (5d). Выход 0.17 г (65%), желтый порошок, т. пл. >300 °С (АсОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (3H, т, *J* = 7.5, CH₂CH₃); 2.69 (2H, к, *J* = 7.5, CH₂CH₃); 7.40 (2H, д, *J* = 8.1, Н Ar); 7.88 (1H, с, СН); 8.05 (2H, д, *J* = 8.1, Н Ar); 9.49 (1H, уш. с) и 9.77 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.9 (CH₂CH₃); 28.1 (CH₂CH₃); 116.9 (C=CH); 128.4, 128.6, 134.3 (С Ar); 147.6 (C=CH); 150.5 (С Ar); 179.3 (C=N); 179.4 (C=O); 187.9 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 260 [M]⁺ (98), 232 (47), 218 (100), 191 (33), 189 (37), 162 (52), 133 [ArCO]⁺ (94), 105 (79). Найдено, %: С 59.86; Н 4.57; N 10.55. C₁₃H₁₂N₂O₂S. Вычислено, %: С 59.98; Н 4.65; N 10.76.

Квантово-химические расчеты проведены в рамках теории DFT в программном пакете Gaussian 09³⁷ с использованием функционала электронной плотности B3LYP³⁸ в орбитальном базисе cc-pVDZ.³⁹ Для анализа волновой функции применялись элементы теории Р. Бейдера "атомы в молекулах".^{40,41}

Рентгеноструктурное исследование соединений 3a,4a. Кристаллы соединения **3a** получены при перекристаллизации из ДМСО, триклинные, C₁₁H₁₀N₂O₂S, при 293 °С: *a* 5.3108(8), *b* 11.509(2), *c* 18.476(3) Å; α 102.36(1), β 94.34(1), γ 94.39(1)°; *V* 1095.0(3) Å³; *M_r* 234.27; *Z* 4; пространственная группа *P* $\bar{1}$; *d*_{выч} 1.421 г/см³; μ (MoK α) 0.281 мм⁻¹; *F*(000) 488. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 7813 отражений (3874 независимых, *R*_{int} 0.078) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, 2 θ _{макс} 50°). Структура расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELXTL.⁴² Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с *U*_{изо} = 1.2*U*_{экви} неводородного атома, связанного с данным водородным. Структура уточнена по *F*² полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до *wR*₂ 0.147 по 3874 отражениям (*R*₁ 0.072 по 1789 отражениям с *F* > 4 σ (*F*), *S* 0.950). Координаты атомов, а также полные таблицы длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2005302).

Кристаллы соединения **4a**, пригодные для РСА, получены при медленном упаривании раствора в 2-PrOH, ромбические, C₁₁H₁₂N₂O₂S·H₂O, при 293 °С: *a* 12.130(1), *b* 8.1701(5), *c* 25.642(3) Å; *V* 2541.1(4) Å³; *M_r* 254.30; *Z* 8; пространственная группа *Pbca*; *d*_{выч} 1.329 г/см³; μ (MoK α) 0.253 мм⁻¹; *F*(000) 1072. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 11159 отражений (2235

независимых, R_{int} 0.095) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}}$ 50°). Структура расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELXTL. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{эв}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n = 1.5$ для гидроксильной группы и молекулы воды и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.269 по 2235 отражениям (R_1 0.097 по 1386 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 1.097). Координаты атомов, а также полные таблицы длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2005303).

Список литературы

- Manjal, S. R.; Kaur, R.; Bratia, R.; Kumar, K.; Signh, V.; Shankar, R.; Kaur, R.; Raval, R. K. *Bioorg. Chem.* **2017**, *75*, 406.
- Lesyk, R. *J. Med. Sci.* **2020**, *89*, e406.
- Tripathi, A. C.; Gupta, S. J.; Fatima, G. N.; Sonar, P. K.; Verma, A.; Saraf, S. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *72*, 52.
- Alwiswasy, R. M.; Jameel, R. M.; Hameed, B. J. *Int. J. Res. Pharm. Sci. (Madurai, India)* **2019**, *10*, 1763.
- Bayoumi, W. A.; Abdel-Rhman, S. H.; Shaker, M. E. *Open Chem. J.* **2014**, *1*, 33.
- Saeed, A.; Abbas, N.; Flörke, U. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 559.
- Liu, H.-L.; Li, Z.; Anthonsen, T. *Molecules* **2000**, *5*, 1055.
- Zarghi, A.; Najafnia, L.; Daraee, B.; Dadrass, O. G.; Hedayati, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5634.
- Appalanaidu, K.; Kotcherlakota, R.; Dadmal, T. L.; Bollu, V. S.; Kumbhare, R. M.; Patra, C. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5361.
- Küçükgülzel, İ.; Satılmış, G.; Gurukumar, K. R.; Basu, A.; Tatar, E.; Nichols, D. B.; Talele, T. T.; Kaushik-Basu, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 931.
- Porshamsian, K.; Montazeri, N.; Rad-Moghadam, K.; Ali-Asgari, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1439.
- Metwally, M. A.; Farahat, A. A.; Abdel-Wahab, B. F. *J. Sulfur Chem.* **2010**, *31*, 315.
- Samala, G.; Madhuri, C.; Sridevi, P. J.; Nallangi, R.; Perumal, Y.; Dharmarajan, S. *Eur. J. Chem.* **2014**, *5*, 550.
- Haouas, B.; Sbei, N.; Ayari, H.; Benkhoud, M. L.; Batanero, B. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 11776.
- Bougault, J.; Chabrier, P. *Compt. Rend.* **1947**, *224*, 656.
- El-Sakka, S. S.; Soliman, M. H.; Abdullah, S. R. *J. Chem. Sci.* **2014**, 1883.
- El-Hashash, M. A.; Essawy, A.; Fawzy, A. S. *Adv. Chem.* **2014**, 619749.
- Abdel-Ghani, E. *J. Chem. Res., Synop.* **1999**, 174.
- Salem, M. S.; Guirguis, D. B.; El-Helw, E. A. E.; Ghareeb, M. A.; Derbala, H. A. Y. *Int. J. Sci. Res.* **2014**, *3*(5), 1274.
- El-Aasar, N. K.; Saied, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 645.
- Kaminsky, D.; Den Hartog, G. J. M.; Wojtyra, M.; Lelyukh, M.; Gzella, A.; Bast, A.; Lesyk, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *112*, 180.
- El-Mobayed, M. M.; Hussein, A. M.; Mohlhel, W. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 534.
- El-Hashash, M. A.; Rizk, S. A.; Ahmed, E. A. *Am. J. Chem.* **2012**, *2*(1), 1.
- Хачикян, Р. Дж.; Аташян, С. М.; Агбальян, С. Г. *Арм. хим. журн.* **1981**, *34*, 775.
- Хачикян, Р. Дж.; Григорян, Р. Т.; Аташян, С. М.; Паносян, Г. А.; Агбальян, С. Г. *Арм. хим. журн.* **1984**, *37*, 237.
- El-Desuky, S.; El-Deen, I. M.; Abdel-Megid, M. *J. Indian Chem. Soc.* **1992**, *69*, 340.
- Kolos, N. N.; Beryozkina, T. V.; Orlov, V. D. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2115.
- Beryozkina, T. V.; Kolos, N. N.; Orlov, V. D.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 2153.
- Kolos, N. N.; Kovalenko, L. U.; Borovskoy, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 983 [Химия гетероцикл. соединений **2011**, 1198.]
- Yaseen, R.; Ekinici, D.; Senturk, M.; Hameed, A. D.; Ovais, S.; Rathore, P.; Samim, M.; Javed, K.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1337.
- El-Hashash, M. A.; Abdel-Rahman, T. M.; Soliman, F. M. *Boll. Chim. Farm.* **1998**, *137*, 87.
- Ramsh, S. M.; Smorygo, V. K.; Ginak, A. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, *20*, 865 [Химия гетероцикл. соединений **1984**, 1066.]
- Espinosa, E.; Molins, E.; Lecomte, C. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *285*, 170.
- Kolos, N. N.; Kovalenko, L. Yu.; Kulikov, A. Yu. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, *58*, 1041 [Изв. АН, Сер. хим. **2009**, 1014.]
- Wolinski, K.; Hinton, J. F.; Pulay, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251.
- (a) Onoue, K.; Shintou, T.; Zhang, C. S.; Itoh, I. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 22. (b) Sonye, J. P.; Koide, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6254. (c) Runcie, K. A.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **2002**, 974.
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voith, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision B.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2010.
- Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- Woon, D. E.; Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1358.
- Bader, R. F. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 893.
- Bader, R. F. W. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7314.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.