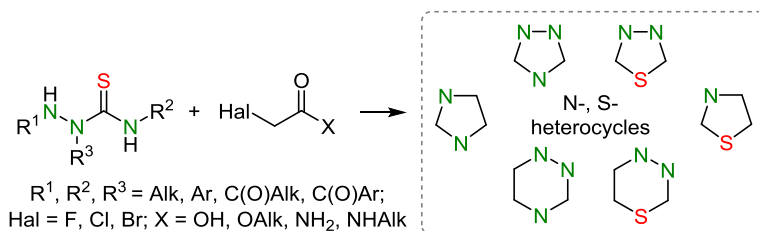


## Хемо- и региоселективность циклизаций тиосемикарбазидов с галогенуксусными кислотами и их производными

Алексей Н. Измествев<sup>1\*</sup>, Андрей А. Стрельцов<sup>1</sup>,  
Ангелина Н. Кравченко<sup>1</sup>, Галина А. Газиева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: nebeli@mail.ru

Поступило 29.06.2022  
Принято после доработки 17.08.2022



Рассмотрены структурные особенности исходных тиосемикарбазидов, а также условия проведения реакций циклизации, влияющие на хемо- и региоселективность образования гетероциклических систем.

**Ключевые слова:** азины, азолы, тиазолидин-4-оны, тиосемикарбазиды, региоселективность, циклоконденсация.

Физико-химические и биологические свойства тиосемикарбазидов привели к его широкому применению в различных областях промышленности и в медицине. Представленные к настоящему времени исследования посвящены использованию тиосемикарбазидов в качестве эффективных лигандов для связывания тяжелых металлов,<sup>1</sup> перспективных антиоксидантов<sup>2</sup> и противокоррозионных добавок,<sup>3</sup> а также при разработке новых противовирусных средств.<sup>4</sup>

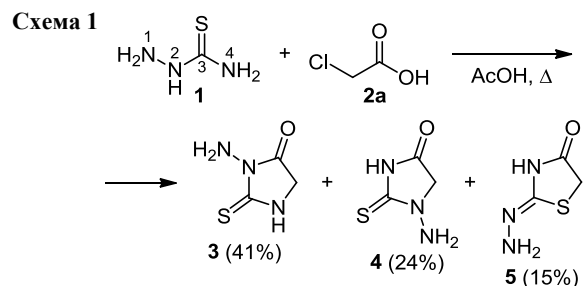
Тиосемикарбазиды являются также удобными и ценными предшественниками в синтезе разнообразных пяти- и шестичленных азот- и серосодержащих гетероциклических соединений. Недавние обзорные работы<sup>5</sup> демонстрируют в основном общие принципы построения различных гетероциклических систем на основе тиосемикарбазидов, часто опуская обсуждение влияния тех или иных параметров на селективность данных процессов. Вероятно, богатая химия данного класса соединений не позволяет создать подробный и всеобъемлющий обзор по всем подобным превращениям, потому настоящий обзор посвящен исключительно циклизациям тиосемикарбазидов с галогенуксусными кислотами и их производными, представленным в работах за последние 20–25 лет.

Аналогичные циклизации с участием тиомочевин, в том числе их циклических аналогов, освещены в литературе достаточно широко, поскольку являются удобным методом формирования гетероциклической

системы тиазолидин-4-она, демонстрирующей широкий спектр биологической активности и представляющей значительный интерес для медицинской химии.<sup>6</sup> Циклизации же с участием замещенных тиосемикарбазидов описаны в литературе гораздо меньше. Кроме того, представленные данные об их региоселективности часто неубедительны, а иногда противоречивы. Именно поэтому рассмотрение хемо- и региоселективности данных превращений стало одной из главных задач настоящего обзора.

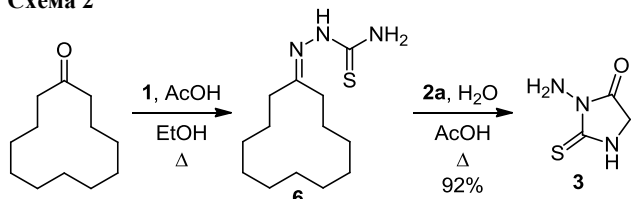
### Циклизации незамещенного тиосемикарбазид с хлоруксусной кислотой и ее производными

Простое кипячение незамещенного тиосемикарбазид (1) с хлоруксусной кислотой (2a) в уксусной кислоте сопровождается неселективной реакцией образования трех изомерных пятичленных азотсодержащих гетероциклов – азолов 3–5 (схема 1).<sup>7</sup>



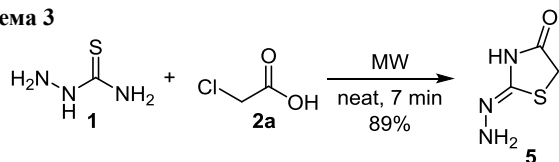
Для селективного образования 3-амино-2-тиогидантоина (**3**) предложен подход,<sup>7</sup> заключающийся в предварительном получении тиосемикарбазона **6**, который в реакции с хлоруксусной кислотой (**2a**), предположительно, давал бы имидазолидинон **3** в качестве единственного продукта (схема 2). Данный метод, однако, выглядит сомнительно, поскольку спектральные данные анонсированного продукта<sup>7</sup> не соответствуют ранее описанному<sup>8</sup> 3-амино-2-тиогидантоину (**3**).

Схема 2



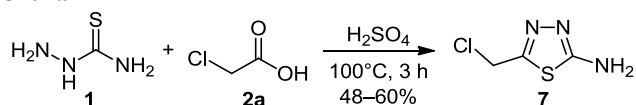
Селективное формирование тиазолидинового цикла происходило при экспозиции измельченной смеси незамещенного тиосемикарбазида (**1**) и хлоруксусной кислоты (**2a**) в микроволновом реакторе без растворителя (схема 3).<sup>9</sup> Следует отметить, что ацилирование на второй стадии протекало с участием атома азота N-4 и приводило к образованию 2-гидразонотиазолидин-4-она (**5**), выход которого после перекристаллизации из EtOH составил 89%.

Схема 3



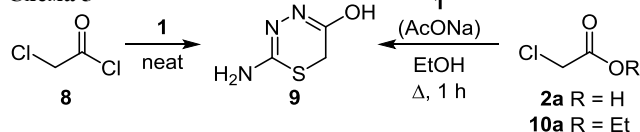
Использование концентрированной серной кислоты приводит к изменению хемоселективности нуклеофильной атаки атомов серы и азота тиосемикарбазида (**1**) по карбоксильной группе хлоруксусной кислоты (**2a**) с сохранением хлорметильной группы в образующемся 1,3,4-тиадиазоле **7** (схема 4).<sup>10</sup> Аналогичный результат достигается при проведении реакции в полифосфорной<sup>11</sup> или бромистоводородной<sup>12</sup> кислотах, однако выход тиадиазола **7** в соответствующих работах не указан, поскольку он без выделения использовался в дальнейших превращениях.

Схема 4



Высокая ацилирующая способность хлорангидрида хлоруксусной кислоты (**8**) способствует первоначальному протеканию соответствующей реакции по наиболее нуклеофильному атому азота тиосемикарбазида (**1**) N-1, вслед за которой происходит внутримолекулярное S-алкилирование промежуточного соединения и замыкание шестичленного цикла в 2-амино-1,3,4-тиадиазине **9** (схема 5).<sup>13</sup> Тот же продукт был получен и при кипя-

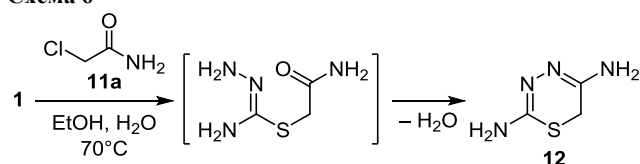
Схема 5



чении тиосемикарбазида (**1**) с хлоруксусной кислотой (**2a**) и AcONa<sup>14</sup> или с этилхлорацетатом (**10a**)<sup>15</sup> в EtOH.

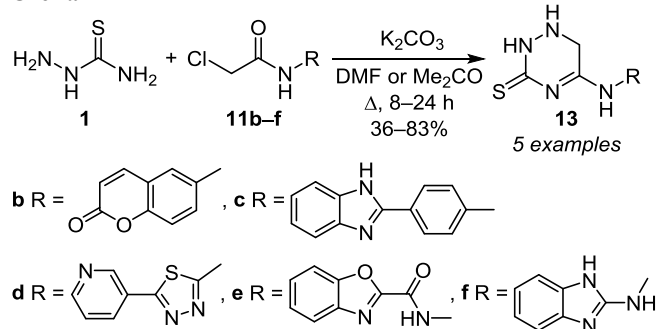
Аналогичный результат наблюдается и в реакции тиосемикарбазида (**1**) с хлорацетамидом (**11a**) (схема 6),<sup>16</sup> приводящей к 6H-1,3,4-тиадиазин-2,5-диамину (**12**). Образование шестичленного, а не пятичленного цикла связано в данном случае, судя по всему, наоборот, с пониженной электрофильностью амидной группы, подвергающейся атаке наиболее нуклеофильным атомом азота N-1 на стадии формирования цикла.

Схема 6



Использование системы ДМФА–K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или Me<sub>2</sub>CO–K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> изменяет хемоселективность первоначального алкилирования тиосемикарбазида (**1**) вторичными амидами или гидразидами хлоруксусной кислоты **11b–f** (схема 7). Стадии алкилирования и ацилирования в этом случае происходят по атомам азота N-1 и N-4 соответственно, приводя к 1,2,4-триазин-3-тионам **13**.<sup>17</sup>

Схема 7

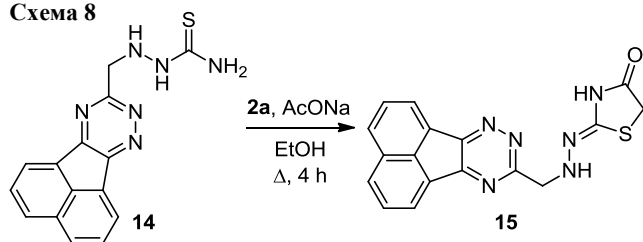


### Реакции 1-монозамещенных тиосемикарбазидов с производными галогенуксусных кислот

Среди 1-монозамещенных тиосемикарбазидов наиболее широко представлены реакции с участием 1-арил- и 1-гетарилтиосемикарбазидов, их ацильных, формильных и ариольных производных, а также тиосемикарбазонов альдегидов и кетонов. Аналогичные циклизации галогенуксусных кислот с 1-алкиламещенными тиосемикарбазидами в литературе освещены мало из-за труднодоступности последних.

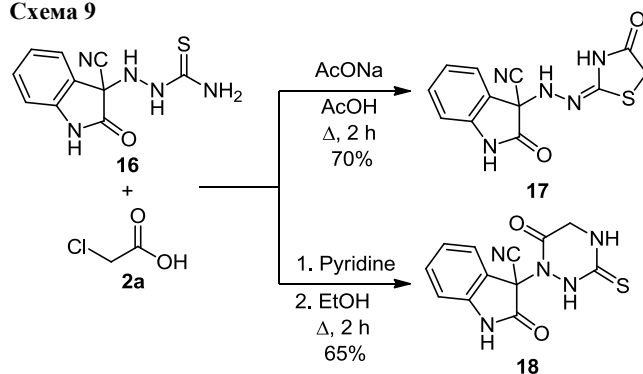
Так, описана реакция тиосемикарбазида **14** с хлоруксусной кислотой (**2a**), селективно приводящая в кипящем EtOH к 2-гидразонотиазолидин-4-ону **15** (схема 8).<sup>18</sup>

Схема 8



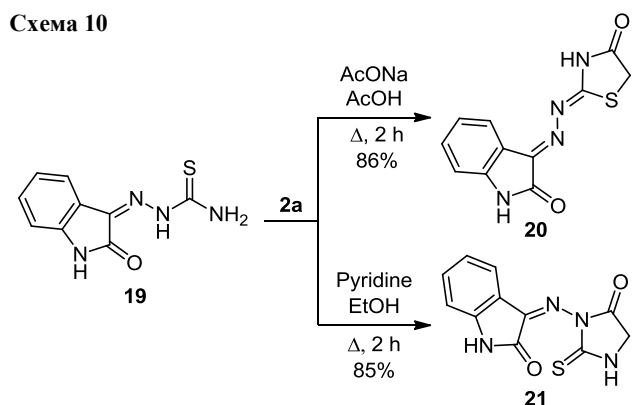
В результате схожего взаимодействия хлоруксусной кислоты (**2a**) с тиосемикарбазидом **16**, содержащим оксиндольный заместитель при атоме азота N-1, в уксусной кислоте образуется 2-гидразонотиазолидин-4-он **17** (схема 9).<sup>19</sup> Показано также, что замена ацетата натрия пиридином способствовала изменению направления реакции и селективному образованию 1,2,4-триазина **18** – продукта алкилирования и последующего ацилирования тиосемикарбазида хлоруксусной кислотой (**2a**) по атомам азота N-4 и N-1 соответственно.

Схема 9



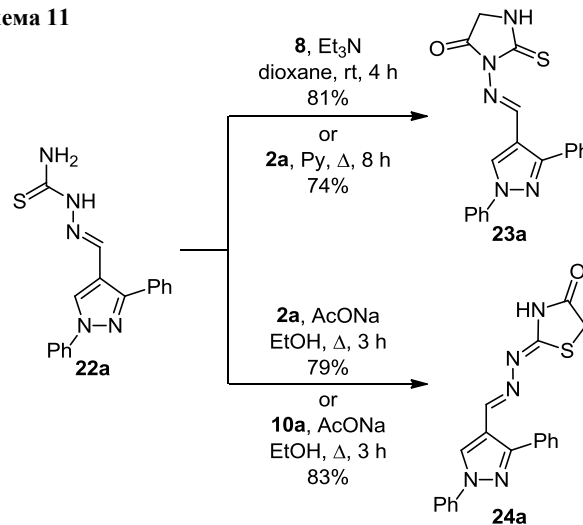
Подобное влияние условий проведения реакции на хемо- и региоселективность процесса не единично. Аналогичные результаты были получены и в реакции хлоруксусной кислоты (**2a**) с тиосемикарбазоном изатина (**19**), идущей по различным направлениям в зависимости от условий и приводящей к тиазолидину **20** или имидазолидину **21** в уксусной кислоте или пиридине соответственно (схема 10).<sup>19</sup> При использовании микроволнового реактора отмечается значительное сокращение (до 8 мин) продолжительности конверсии тиосемикарбазида изатина (**19**) в продукты **20** или **21**.<sup>20</sup>

Схема 10



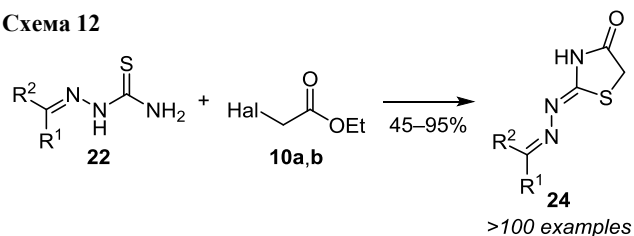
На примере циклизации с участием тиосемикарбазида пиразол-4-карбальдегида (**22a**) показано, что образование имидазолидинового цикла (продукт **23a**) происходит и в реакции с хлорацетилхлоридом (**8**) в системе диоксан–Et<sub>3</sub>N, а тиазолидиноновый цикл (продукт **24a**) формируется также под действием эфира хлоруксусной кислоты **10a** в EtOH (схема 11).<sup>21</sup>

Схема 11



Тиосемикарбазины других альдегидов и кетонов **22** взаимодействуют с эфирами галогенуксусных кислот – этилхлорацетатом (**10a**) или этилбромацетатом (**10b**), приводя к образованию замещенных по положению 2 гидразонотиазолидин-4-онов **24** (схема 12). Реакции проходят в присутствии AcONa,<sup>22</sup> K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>23</sup> или алкоголятов натрия<sup>24</sup> в спиртах, а также в присутствии Et<sub>3</sub>N в PhMe,<sup>25</sup> диоксане<sup>26</sup> или EtOH,<sup>27</sup> а также в системе AcOH–AcONa.<sup>28</sup>

Схема 12

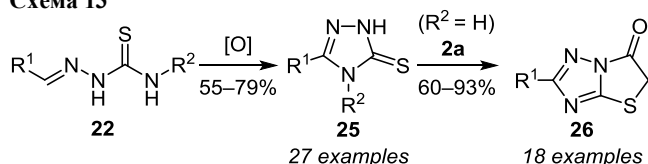


R<sup>1</sup> = H, Me, Et; R<sup>2</sup> = Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu, Hex, Cy, CH<sub>2</sub>OPh, Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-furyl, 2-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, etc.  
 R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, n = 4–7; **10 a** Hal = Cl, **b** Hal = Br

Значительно реже для получения продуктов **24** применяют хлоруксусную кислоту (**2a**). В этом случае реакцию проводят при кипячении исходных соединений в уксусной кислоте в присутствии AcONa в течение 2–24 ч.<sup>29</sup>

Под действием брома в уксусной кислоте или хлороформе,<sup>30</sup> дихлорида дисеры,<sup>31</sup> бромид меди(II) в ДМСО<sup>32</sup> или фотохимически<sup>33</sup> происходит окислительная гетероциклизация тиосемикарбазинов алифатических или ароматических альдегидов **22** и формирование триазольного цикла (схема 13). Несмотря на то,

Схема 13

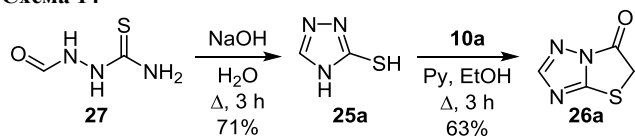


$R^1 = \text{Me, Ph, Ar, Het}$ ;  $R^2 = \text{H, Me, NMe}_2, \text{Ph, Ar, Het}$

что авторы цитированных выше работ<sup>30–33</sup> не вводили полученные триазолтионы **25** в реакции с галогенуксусными кислотами,<sup>30–33</sup> синтез соответствующих им тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-6-онов **26** описан в ряде других работ.<sup>34</sup>

Действие раствора NaOH на 1-формилтиосемикарбазид (**27**) инициирует его циклизацию в триазол **25a**, реакция которого с этилхлорацетатом (**10a**) приводит к аналогичному рассмотренным выше гетероаннелированному тиазолидинону **26a** (схема 14).<sup>35</sup>

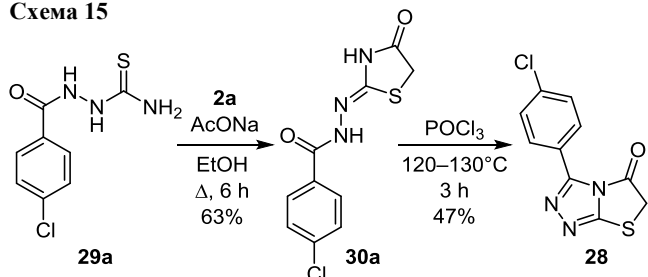
Схема 14



Аналогичные циклизации 1-ацил- и 1-арилтиосемикарбазидов в триазолтионы **25** встречаются в литературе достаточно часто, что связано с наличием простых и хорошо отработанных схем получения исходных тиосемикарбазидов. Дальнейшие реакции с хлоруксусной кислотой (**2a**) происходят лишь в присутствии уксусного ангидрида или хлорокси фосфора, способствующих циклизации промежуточных сульфанилуксусных кислот в соответствующие бициклические структуры **26**.<sup>34a,36</sup>

На одном примере показано, что синтез региономерной бициклической системы тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]-триазола **28** может быть осуществлен исходя из 1-(4-хлорбензоил)тиосемикарбазид (**29a**) через промежуточный гидразонотиазолидинон **30a**, циклизирующийся в целевой продукт под действием хлороксида фосфора (схема 15).<sup>37</sup>

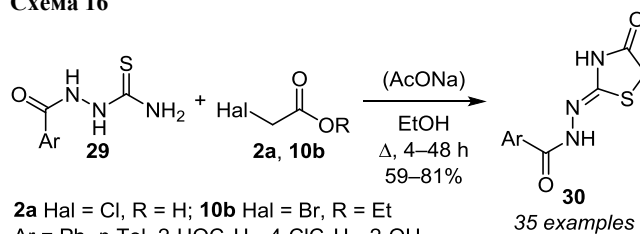
Схема 15



Первая же стадия – образование тиазолидин-4-она – имеет общий характер и может быть распространена на широкий круг 1-арил- и 1-гетарилтиосемикарбазидов **29** (схема 16), кипячение которых с хлоруксусной кислотой (**2a**) или этилбромацетатом (**10b**) в EtOH приводит к образованию продуктов **30**.<sup>34b,36a–c,37,38</sup>

Сообщается, что использование AcOH вместо EtOH приводит к изменению селективности циклоконден-

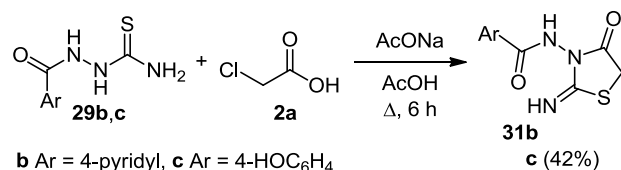
Схема 16



**2a** Hal = Cl, R = H; **10b** Hal = Br, R = Et  
 Ar = Ph, *p*-Tol, 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-OH, 3,5-Br<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 3-pyridyl, 4-pyridyl, etc.

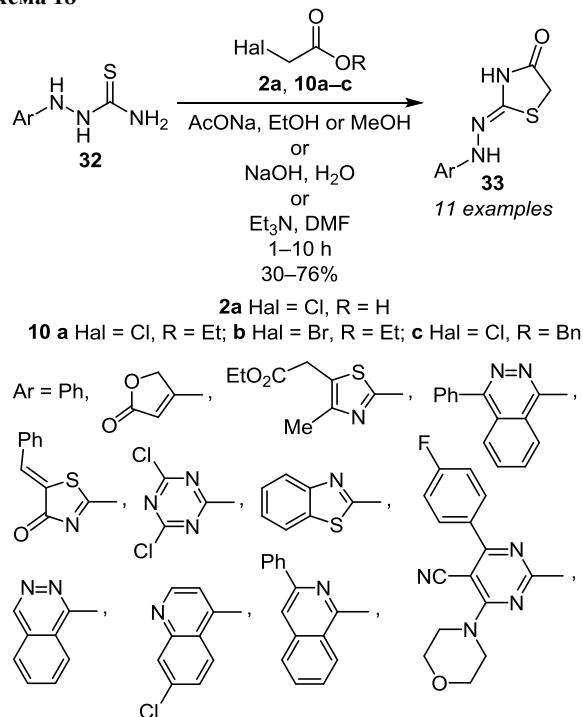
сации хлоруксусной кислоты (**2a**) с 1-арилтиосемикарбазидами **29b,c** и к образованию 3-ароиламино-2-иминотиазолидин-4-онов **31b,c** в качестве единственных продуктов (схема 17).<sup>39</sup>

Схема 17



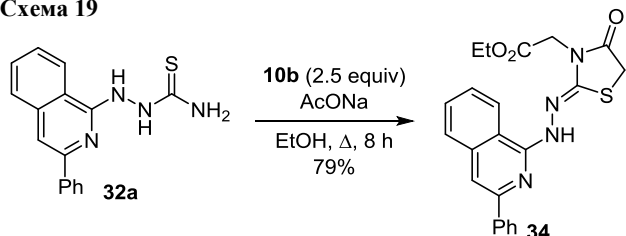
Реакции монозамещенных 1-арил- и 1-гетарилтиосемикарбазидов **32** с хлоруксусной кислотой (**2a**) или эфирами **10a–c** протекают в присутствии AcONa в EtOH (реже в MeOH)<sup>22a,b,40</sup> или NaOH в H<sub>2</sub>O,<sup>41</sup> приводя к 2-гидразонотиазолидин-4-онам **33** (схема 18). В случае использования в качестве исходного соединения производного цианурхлорида с тиосемикарбазидным фрагментом в качестве растворителя использовали ДМФА из-за возможности побочного сольволиза остатка цианурхлорида в этаноле или H<sub>2</sub>O.<sup>42</sup> В качестве основания был использован Et<sub>3</sub>N, поскольку широко используемый AcONa в ДМФА нерастворим.

Схема 18



При использовании избыточных количеств алкилирующих агентов (2.0<sup>22c</sup> или 2.5<sup>40a</sup> экв. этилбромацетата (**10b**)) наблюдается алкилирование образующихся тиазолидинонов по эндоциклическому атому азота с образованием соответствующего эфира **34** (схема 19).

Схема 19

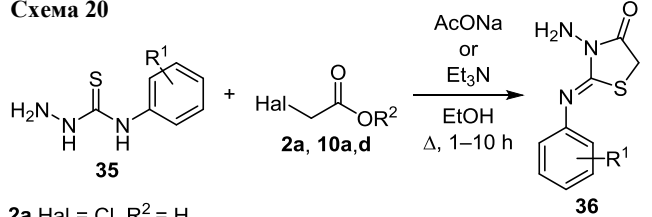


### Реакции 4-монозамещенных тиосемикарбазидов с производными галогенуксусных кислот

Выше было показано, что приводящие к формированию тиазолидинового цикла реакции галогенуксусных кислот или их эфиров с 1-монозамещенными тиосемикарбазидами протекают в основном через внутримолекулярное ацилирование по концевому атому азота N-4, и поэтому их направление оказывается мало зависящим от природы и структуры заместителя при атоме азота N-1. В случае использования в качестве исходных соединений 4-монозамещенных тиосемикарбазидов можно ожидать существенного влияния электронных и стерических факторов заместителей на региоселективность аналогичных превращений.

Ароматические заместители понижают электронную плотность связанного с ними атома азота, поэтому циклизации 4-арилтиосемикарбазидов **35** с галогенуксусными кислотами или их эфирами происходят с участием атома азота N-2 (схема 20).<sup>43</sup> Выходы 3-амино-2-арилиминотиазолидинонов **36** при этом лежат в широком диапазоне значений. Так, например, 4-фенилтиосемикарбазид в одних и тех же условиях (этилхлорацетат (**10a**), AcONa, EtOH) был превращен в 3-амино-2-фенилиминотиазолидин-4-он с выходом 26<sup>43a</sup> и 80%.<sup>43b</sup>

Схема 20



**2a** Hal = Cl, R<sup>2</sup> = H

**10 a** Hal = Cl, R<sup>2</sup> = Et; **d** Hal = Br, R<sup>2</sup> = Me

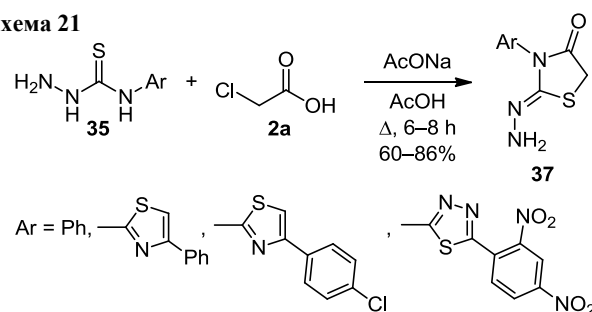
R<sup>1</sup> = H, 2-Me, 2-*i*-Pr, 4-Me, 2,6-Me<sub>2</sub>, 2-OMe, 4-OMe, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br

10 examples

Региоселективность циклизации меняется, если проводить реакции тиосемикарбазидов **35** с хлоруксусной кислотой (**2a**) в кипящей AcOH. Внутримолекулярное ацилирование в этом случае проходит по атому азота N-4, приводя к 3-арил-2-гидразонотиазолидин-4-онам **37** (схема 21).<sup>44</sup>

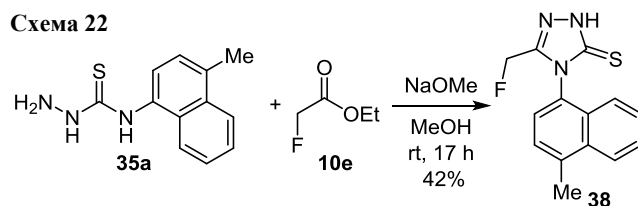
Низкая алкилирующая способность этилфторацетата (**10e**) не лишает, однако, возможности получения на его

Схема 21



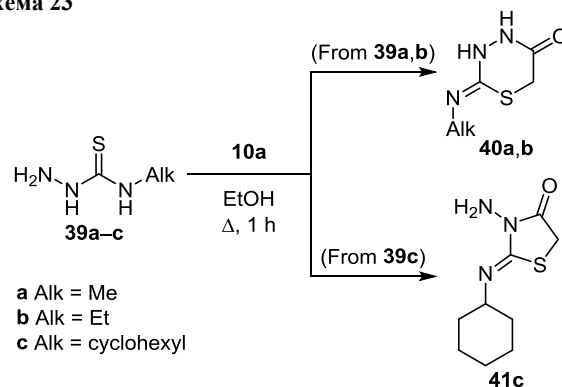
основе циклического продукта в реакциях с тиосемикарбазидами. Первичная и вторичная нуклеофильная атака замещенного тиосемикарбазида **35a** (схема 22) в MeOH происходят по сложноэфирной группе этилфторацетата (**10e**), однако, в отличие от рассмотренной выше циклизации (схема 4), с участием двух атомов азота, что приводит к формированию 1,2,4-триазол-2-тиона **38**.<sup>45</sup>

Схема 22



Несмотря на повышенную за счет введения алкильного заместителя нуклеофильность соответствующей аминогруппы в 4-алкилтиосемикарбазидах, их реакции с этилхлорацетатом (**10a**) по ней не протекают. 4-Метил- и 4-этилтиосемикарбазида **39a,b** циклизуются в 1,3,4-тиадиазины **40a,b**,<sup>14,15</sup> в то время как циклогексилпроизводное **39c** образует тиазолидинон **41c** (схема 23).<sup>43a</sup>

Схема 23



**a** Alk = Me

**b** Alk = Et

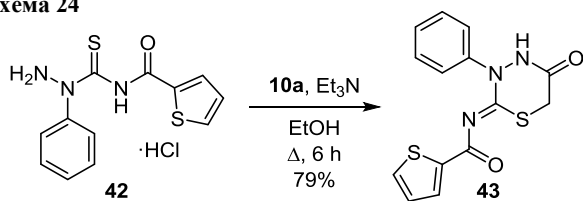
**c** Alk = cyclohexyl

### Реакции тиосемикарбазидов, замещенных по атому азота N-2

Циклизации 2-монозамещенных тиосемикарбазидов с галогенуксусными кислотами или их производными в литературе не представлены.

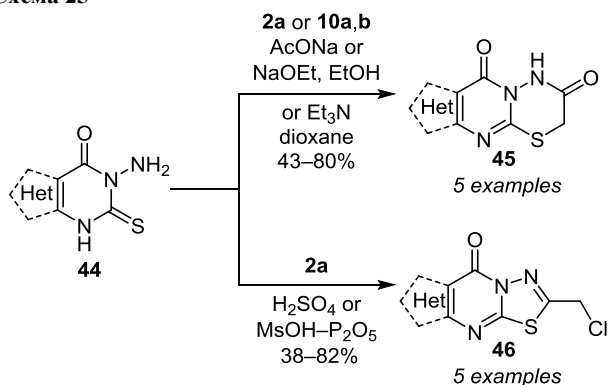
Имеющиеся сведения о циклоконденсации с участием 2,4-дизамещенных тиосемикарбазидов ограничены единственной реакцией соединения **42** с этилхлорацетатом (**10a**), приводящей за 6 ч кипячения исходных соединений в EtOH с Et<sub>3</sub>N к 1,3,4-тиадиазину **43** (схема 24).<sup>46</sup>

Схема 24



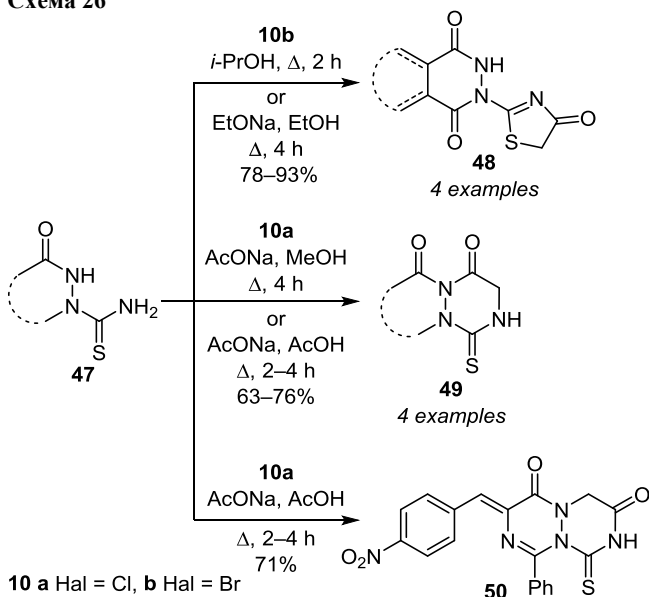
Циклические производные 2,4-дизамещенных тиосемикарбазидов **44** взаимодействуют с хлоруксусной кислотой (**2a**) или эфирами **10a,b** по двум направлениям, приводя к гетероаннелированным 1,3,4-тиадиазинам **45** в присутствии оснований<sup>47</sup> или 1,3,4-тиадиазолам **46** в серной кислоте или смеси MsOH–P<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>48</sup> (схема 25).

Схема 25



Данные по реакциям циклических производных 1,2-дизамещенных тиосемикарбазидов **47** с эфирами хлор- или бромуксусной кислот **10a,b** весьма противоречивы. Схожие условия образования тиазолидинового<sup>49</sup> или 1,2,4-триазиновых<sup>50,51</sup> циклов (схема 26), а также отсутствие убедительных доказательств строения получаемых продуктов требуют осторожности при их отнесении к структурам **48**, **49** или **50**.

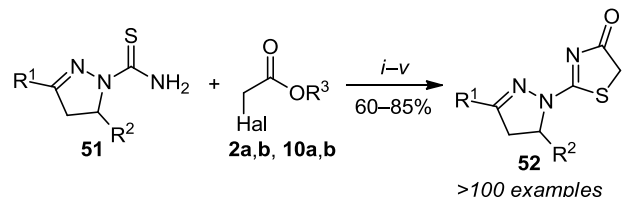
Схема 26



**10 a** Hal = Cl, **b** Hal = Br

Реакции галогенуксусных кислот и их эфиров с другими циклическими производными 1,2-дизамещенных тиосемикарбазидов **51**, в которых гидразиновый фрагмент тиосемикарбазид является частью пиразольного цикла, протекают безальтернативно по тиоамидной группе с образованием тиазолинонов **52** (схема 27).<sup>52</sup>

Схема 27



**2** R<sup>3</sup> = H, **a** Hal = Cl, **b** Hal = Br; **10** R<sup>3</sup> = Et, **a** Hal = Cl, **b** Hal = Br  
**51**, **52** R<sup>1</sup> = Me, Ph, Ar, Het; R<sup>2</sup> = Me, Ph, Ar, Het  
*i*: EtOAc or EtOH, Δ, 1–4 h; *ii*: NH<sub>4</sub>OH or Et<sub>3</sub>N, EtOH, Δ, 2–3 h  
*iii*: AcONa, EtOH or *i*-PrOH, 80°C, 5–10 h  
*iv*: AcONa, (Ac<sub>2</sub>O), AcOH, 80°C, 3–9 h; *v*: DMF, rt, 24 h

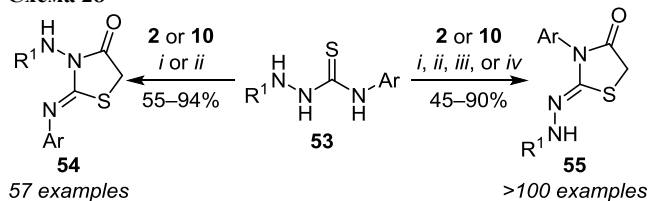
Описаны также циклизации 1,2-дизамещенных тиосемикарбазидов ациклического строения, приводящие к аналогичным тиазолинонам.<sup>53</sup>

### Реакции 1,4-дизамещенных тиосемикарбазидов с производными галогенуксусных кислот

Выше было показано, что основным фактором, влияющим на хемоселективность реакций галогенуксусных кислот с тиосемикарбазидами, являются условия проведения процесса. В случае образования тиазольного цикла региоселективность соответствующих циклизаций по атомам азота N-2 или N-4 в первую очередь зависит от природы заместителя в положении 4 тиосемикарбазид, в то время как заместитель при атоме азота N-1 не оказывает влияние на направление процесса. Проявление обнаруженных закономерностей следует ожидать и при рассмотрении аналогичных превращений с участием 1,4-дизамещенных тиосемикарбазидов.

Тем не менее в имеющихся в литературе примерах циклизаций 1,4-дизамещенных тиосемикарбазидов **53**, содержащих при атоме азота N-4 ароматический или гетероароматический заместитель, с галогенуксусными кислотами или их эфирами образуются как 3-амино-2-иминотиазолидин-4-оны **54**,<sup>54</sup> так и 2-гидразонотиазолидин-4-оны **55**<sup>40b,55</sup> (схема 28) вне зависимости от природы группы при атоме азота N-1, условий проведения реакции или выбранного реагента.

Схема 28

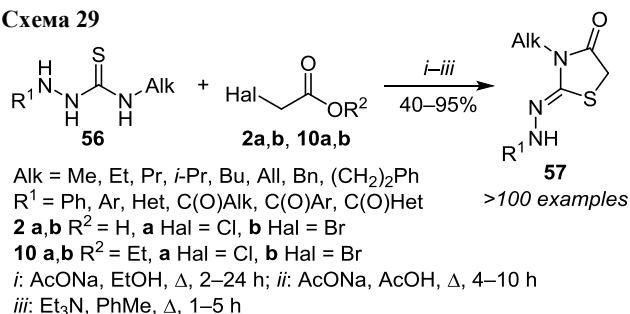


**57** examples

Ar = Ph, R<sup>1</sup> = Ph, Ar, Het, C(O)Alk, C(O)Ar, C(O)Het  
*i*: (AcONa), EtOH, Δ, 2–20 h; *ii*: AcONa, AcOH, Δ, 4–10 h  
*iii*: piperidine, dioxane, rt, 24 h; *iv*: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt, 12–16 h

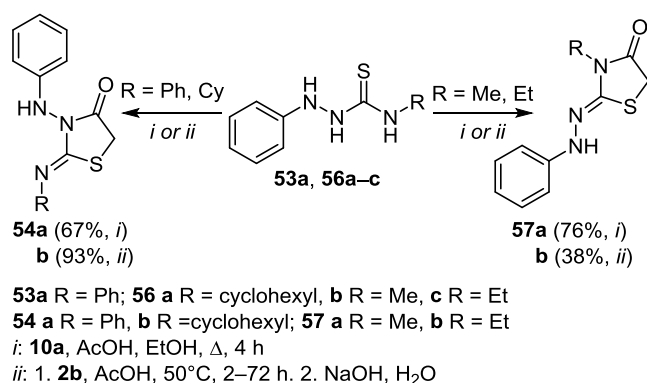
Реакции большинства 4-алкилтиосемикарбазидов **56** с галогенуксусными кислотами или эфирами приводят к 2-гидразонтиазолидин-4-онам **57** (схема 29).<sup>40b,c,55a-d,56</sup>

Схема 29

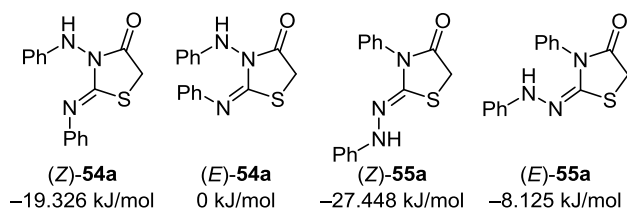


Подробно обсуждалась региоселективность циклизаций с участием 1,4-дизамещенных тиосемикарбазидов.<sup>54a</sup> Данными рентгеноструктурного анализа или двумерных экспериментов ЯМР установлено, что реакции 1,4-дифенилтиосемикарбазида (**53a**) или 1-фенил-4-циклогексилтиосемикарбазида (**56a**) с бромуксусной кислотой (**2b**) или этилхлорацетатом (**10a**) проходят по атому азота N-2, в то время как циклизации соответствующих 4-метил- и 4-этилпроизводных 1-фенилтиосемикарбазида **56b,c** проходят по атому азота N-4 (схема 30).

Схема 30



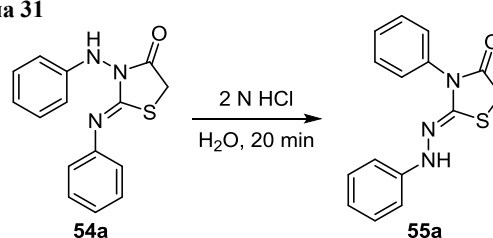
Расчеты относительных энергий четырех возможных изомеров (*E*)-, (*Z*)-**54a** и (*E*)-, (*Z*)-**55a** (рис. 1) показали, что энергия образующегося соединения (*Z*)-**54a** выше, чем у его изомера (*Z*)-**55a**, на основании чего был сделан вывод о возможности получения каждого из изомеров (*Z*)-**54a** и (*Z*)-**55a** в кинетически и термодинамически контролируемых условиях соответственно.<sup>54a</sup>



**Рисунок 1.** Относительные энергии изомеров (*E*)-, (*Z*)-**54a** и (*E*)-, (*Z*)-**55a**, рассчитанные с оптимизацией геометрии по методу B3LYP/6-31G\*.

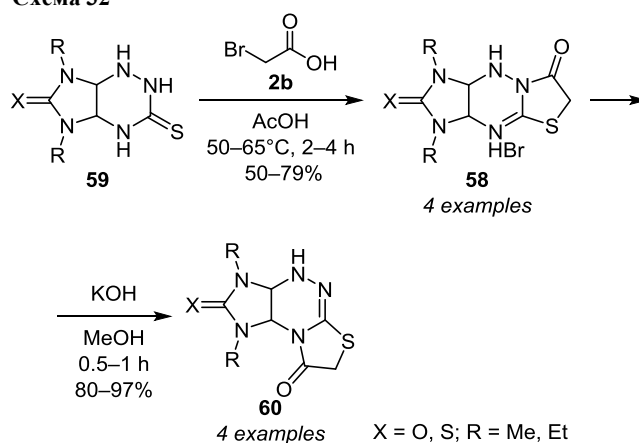
В подтверждение этого сообщается,<sup>57</sup> что тиазолидинон **55a** может быть получен из изомера **54a** при перемешивании последнего в 2 н. растворе HCl в течение 20 мин (схема 31).

Схема 31



Аналогичная скелетная перегруппировка в ряду имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов **58**, получаемых реакцией имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов **59** с бромуксусной кислотой (**2b**), протекает в условиях основного катализа и приводит к региоизомерным имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазинам **60** с высокими выходами (схема 32).<sup>58</sup>

Схема 32



Универсальность данной перегруппировки была продемонстрирована также на большом числе функционализированных по метиленовой группе имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов линейного строения (арил- и гетарилметиленпроизводных, оксиндолиленпроизводных, спироциклических и других производных), трансформацией которых были получены соответствующие производные имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазина ангулярного типа.<sup>6b,c,59</sup>

Таким образом, накопленные за последние годы экспериментальные и теоретические данные о хемо- и региоселективности циклизаций тиосемикарбазидов с галогенуксусными кислотами или их производными позволяют выявить ряд закономерностей во влиянии структурных особенностей исходных соединений или условий проведения соответствующих реакций на строение целевых продуктов и могут быть полезными при планировании синтеза различных гетероциклических систем, а также соединений, обладающих ценными прикладными свойствами.

## Список литературы

- (a) Campbell, M. J. *Coord. Chem. Rev.* **1975**, *15*, 279. (b) Li, M.; Zhang, Z.; Li, R.; Wang, J. J.; Ali, A. *Int. J. Biol. Macromol.* **2016**, *86*, 876.
- Sazeli, S.; Nath, A. R.; Ahmad, M. H.; Zulkifli, N. W. M.; Johan, M. R.; Yehye, W. A.; Voon, L. H. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 7138.
- (a) Badr, G. E. *Corros. Sci.* **2009**, *51*, 2529. (b) Alamiery, A. A. *Mater. Sci. Energy Technol.* **2021**, *4*, 263.
- Ribeiro Do Valle, L. A.; Raposo De Melo, P.; De Salles Gomes, L. F.; Morato Proença, L. *Lancet* **1965**, *2*, 976.
- (a) Gazieva, G. A.; Kravchenko, A. N. *Russ. Chem. Rev.* **2012**, *81*, 494. (b) Mustafa, S. M.; Nair, V. A.; Chittoor, J. P.; Krishnapillai, S. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 375. (c) Metwally, M. A.; Bondock, S.; El-Azap, H.; Kandeel, E. E. M. *J. Sulfur Chem.* **2011**, *32*, 489. (d) Danilkina, N. A.; Mikhailov, L. E.; Ivin, B. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 783.
- (a) Tomašić, T.; Mašić, L. P. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1596. (b) Izmest'ev, A. N.; Anikina, L. V.; Zanin, I. E.; Kolotyrkina, N. G.; Izmalkova, E. S.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *New J. Chem.* **2022**, *46*, 11632. (c) Izmest'ev, A. N.; Gazieva, G. A.; Anikina, L. V.; Pukhov, S. A.; Karnoukhova, V. A.; Kolotyrkina, N. G.; Kravchenko, A. N. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 12271. (d) Kaminsky, D.; Kryshchshyn, A.; Lesyk, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *140*, 542. (e) Izmest'ev, A. N.; Gazieva, G. A.; Kolotyrkina, N. G.; Daeva, E. D.; Kravchenko, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1569.
- Sathishkumar, M.; Ramachandran, G.; Sathiyarayanan, K. I. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8498.
- Floch, L.; Oremus, V.; Kovac, M. *Molecules* **1999**, *4*, 279.
- Heravi, M. M.; Nami, N.; Oskooie, H. A.; Hekmatshoar, R. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 87.
- Chavan, A. A.; Pai, N. R. *J. Chin. Chem. Soc.* **2007**, *54*, 771.
- Shukurov, S. Sh.; Kukaniev, M. A.; Nasyrov, M. I.; Karakhanov, R. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **1992**, *62*, 2173.
- Xu, J. CN Patent 107501347.
- Klosa, J. *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1954**, *287*, 12.
- Cabrier, P.; Cattelain, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, 48.
- Bose, P. K.; Nandi, B. K. *J. Indian Chem. Soc.* **1930**, *7*, 961.
- Walter, H. A. US Patent 2534087.
- (a) Amin, K. M.; Gawad, N. M. A.; Rahman, D. E. A.; El Ashry, M. K. *Bioorg. Chem.* **2014**, *52*, 31. (b) Galal, S. A.; Khattab, M.; Andreadaki, F.; Chryssina, E. D.; Praly, J.-P.; Ragab, F. A.; El Diwani, H. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5423. (c) El-Sayed, W. A.; Metwally, M. A.; Nada, D. S.; Mohamed, A. A.; Abdel-Rahman, A. A.-H. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 194. (d) Abu-Bakr, S. M.; Roaiah, H. M.; Fawzy, N. M.; Omar, M. A.; Youns, M. M. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2017**, *8*(5), 68. (e) Abu-Bakr, S. M.; Abu-Zied, K. M.; Youns, M.; Hashim, A.; El-Diwan, H. I. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2013**, *4*(4), 1350.
- Abdel-Rahman, T. M. *Egypt. J. Chem.* **2007**, *50*, 771.
- Abdel-Rahman, R. M.; Fawzy, M. M. *Asian J. Chem.* **1992**, *4*, 534.
- Raghuvanshi, D. S.; Singh, K. N. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, *185*, 2243.
- Ramadan, S. K.; Sallam, H. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 1942.
- (a) da Silva Santos Júnior, P. F.; dos Santos Nascimento, I. J.; da Silva, E. C. D.; Monteiro, K. L. C.; de Freitas, J. D.; de Lima Lins, S.; Maciel, T. M. S.; Cavalcanti, B. C.; de Brito Viera Neto, J.; de Abreu, F. C.; Figueiredo, I. M.; Carinhonha Caldas Santos, J.; do Ó Pessoa, C.; da Silva-Júnior, E. F.; de Araújo-Júnior, J. X.; de Aquino T. M. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 13847. (b) Abdel Latif, N. A.; Abbas, E. M. H.; Farghaly, T. A.; Awad, H. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1096. (c) El Azab, I. H.; Saad, H. A. *Heterocycles* **2016**, *92*, 1833. (d) D'Ascenzio, M.; Bizzarri, B.; De Monte, C.; Carradori, S.; Bolasco, A.; Secci, D.; Rivanera, D.; Faulhaber, N.; Bordón, C.; Jones-Brando, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 17. (e) De Monte, C.; Carradori, S.; Bizzarri, B.; Bolasco, A.; Caprara, F.; Mollica, A.; Rivanera, D.; Mari, E.; Zicari, A.; Akdemir, A.; Secci, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *107*, 82. (f) Carradori, S.; Secci, D.; Bizzarri, B.; Chimenti, P.; De Monte, C.; Guglielmi, P.; Campestre, C.; Rivanera, D.; Bordón, C.; Jones-Brando, L. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2017**, *32*, 746. (g) Youssef, M. S. K.; Abeed, A. A. O. *Heterocycl. Commun.* **2014**, *20*, 25. (h) Gomha, S. M.; Abdelrazek, F. M.; Abdelrahman, A. H.; Metz, P. *Heterocycles* **2016**, *92*, 954. (i) Kumari, M. A.; Ramanjaneyulu, K.; Rao, C. V. *Heterocycl. Lett.* **2018**, *8*, 593. (j) Magalhaes Moreira, D. R.; Manso Costa, S. P.; Zaldini Hernandez, M.; Montenegro Rabello, M.; Bezerra de Oliveira Filho, G.; Moutinho Lagos de Melo, C.; Ferreira da Rocha, L.; de Simone, C. A.; Salgado Ferreira, R.; Rodrigues Barbosa Fradico, J.; Santana Meira, C.; Teixeira Guimarães, E.; Srivastava, R. M.; Rêgo Alves Pereira, V.; Botelho Pereira Soares, M.; Lima Leite, A. C. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10918. (k) Yang, H.; Liu, T.; Qi, H.; Huang, Z.; Hao, Z.; Ying, J.; Yang, Q.; Qian, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 5420. (l) Alvarez, G.; Varela, J.; Marquez, P.; Gabay, M.; Arias Rivas, C. E.; Cuchilla, K.; Echeverría, G. A.; Piro, O. E.; Chorilli, M.; Leal, S. M.; Escobar, P.; Serna, E.; Torres, S.; Yaluff, G.; Vera de Bilbao, N. I.; González, M.; Cerecetto, H. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3984. (m) Althagafi, I.; Farghaly, T. A.; Abbas, E. M. H.; Harras, M. F. *Polycyclic Aromat. Compd.* **2021**, *41*, 1646. (n) Abdel-Galil, E.; Girges, M. M.; Said, G. E. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 3075. (o) Carradori, S.; Rotilli, D.; De Monte, C.; Lenoci, A.; D'Ascenzio, M.; Rodriguez, V.; Filetici, P.; Miceli, M.; Nebbioso, A.; Altucci, L.; Secci, D.; Mai, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 569. (p) Aleqsanyan, I. L.; Hambardzumyan, L. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1289. (q) Ebenezer, O.; Singh-Pillay, A.; Koorbanally, N. A.; Singh, P. *Mol. Diversity* **2021**, *25*, 191. (r) El-Emary, T. I.; Abdel-Mohsen, S. A.; Mohamed, S. A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2021**, *47*, 561. (s) Haiba, M. E.; Abd El-Karim, S. S.; Gouhar, R. S.; El-Zahar, M. I.; El-Awdan, S. A. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 3418.
- (a) Gomha, S. M.; Badrey, M. G. *J. Chem. Res.* **2013**, *37*, 86. (b) Arafat, W. A. A.; Badry, M. G. *J. Chem. Res.* **2016**, *40*, 385. (c) Geies, A. A.; Elossaily, Y. A.; Moustafa, O. Sh. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2012**, *38*, 526. (d) Geies, A. A.; Bakhite, E. A.; El-Kashef, H. S. *Pharmazie* **1998**, *53*, 686.
- (a) Yang, H.; Qi, H.; Hao, Z.; Shao, X.; Liu, T.; Yang, Q.; Qian, X. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 1271. (b) Salman, A. S. S.; Hefnawy, M. A. *Al-Azhar Bull. Sci.* **1998**, *9*, 1.
- Shao, J.; Wei, J.; Ren, H.; Zhang, Y. CN Patent 112125925A.
- Fayed, E. A.; Ammar, Y. A.; Ragab, A.; Gohar, N. A.; Mehany, A. B. M.; Farrag, A. M. *Bioorg. Chem.* **2020**, *100*, 103951.
- (a) Abdel-Aziem, A.; Baaiu, B. S.; Elbazzar, A. W.; Elabbar, F. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 2522. (b) Salar, U.; Khan, K. M.; Syed, S.; Taha, M.; Ali, F.; Ismail, N. H.; Perveen, S.; Wadood, A.; Ghufuran, M. *Bioorg. Chem.* **2017**, *70*, 199. (c) Abdel-Samii, Z. K.; Abdel-Fattah, H. A.; Al-Mahmoudy, A. M.; Mahmoud, E. M. *World J. Pharm. Res.* **2017**, *6*, 1450.
- (a) Ouf, S. A.; Gomha, S. M.; Eweis, M.; Ouf, A. S.; Sharawy, I. A. A.; Alharbi, S. A. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 20863. (b) Abbady, M. A.; Abdel-Hafez, Sh. H.; Kandeel, M. M.; Addel-Monen, M. I. *Molecules* **2003**, *8*, 622. (c) Mahmoud, H. K.; Kassab, R. M.; Gomha, S. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*,



3157. (d) Alegaon, S. G.; Alagawadi, K. R.; Garg, M. K.; Dushyant, K.; Vinod, D. *Bioorg. Chem.* **2014**, *54*, 51.
- (e) Khan, A.; Diwan, A.; Thabet, H. K.; Imran, M.; Bakht, A. *Molecules* **2020**, *25*, 2002. (f) Eissa, S. I.; Farrag, A. M.; Abbas, S. Y.; El Shehry, M. F.; Ragab, A.; Fayed, E. A.; Ammar, Y. A. *Bioorg. Chem.* **2021**, *110*, 104803.
29. (a) Kaminsky, D.; den Hartog, G. J. M.; Wojtyra, M.; Lelyukh, M.; Gzella, A.; Bast, A.; Lesyk, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *112*, 180. (b) Rahim, F.; Zaman, K.; Ullah, H.; Taha, M.; Wadood, A.; Javed, M. T.; Rehman, W.; Ashraf, M.; Uddin, R.; Uddin, I.; Asghar, H.; Khan, A. A.; Khan, K. M. *Bioorg. Chem.* **2015**, *63*, 123. (c) Chomous, V. O.; Palamar, A. O.; Grozav, A. M.; Yaremii, I. M.; Vovk, M. V. *J. Org. Pharm. Chem.* **2013**, *11*(4), 55. (d) Atta, A. M.; Abdel-Latif, E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 456.
30. (a) Mohamed, S. M. *Egypt. J. Chem.* **2006**, *49*, 85. (b) Rao, V. R.; Srinivasan, V. R. *Experientia* **1964**, *20*, 200.
31. Milcent, R.; Nguyen, T. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 881.
32. Gogoi, A.; Guin, S.; Rajamanickam, S.; Rout, S. K.; Patel, B. K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9016.
33. Li, W.; Gan, X.; Liu, D.; Tian, X.; Yu, J.; Tian, Y.; Wu, J.; Zhou, H. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 44599.
34. (a) El-Shamy, I. E.; Abdel-Mohsen, A. M.; Alsheikh, A. A.; Fouda, M. M. G.; Al-Deyab, S. S.; El-Hashash, M. A.; Jancar, J. *Dyes Pigm.* **2015**, *113*, 357. (b) Thai, K. M.; Nguyen, D. N.; Tran, T. D. *Tap Chi Duoc Hoc* **2007**, *47*, 32. (c) Burbuliene, M. M.; Jakubkiene, V.; Mekuskiene, G.; Vainilavicius, P. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 2431. (d) Al-Omar, M. A.; Amr, A. E. G. E.; Al-Salahi, R. A. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **2010**, *343*, 648. (e) Gogoi, P. C.; Katakya, J. C. S. *Heterocycles* **1991**, *32*, 231. (f) Saundane, A. R.; Halu, A.; Mathada, K. N. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2014**, *6*, 534. (g) Rzhetskii, A. A.; Gerasimova, N. P.; Alov, E. M.; Kozlova, O. S.; Danilova, A. S.; Khapova, S. A.; Suponitskii, K. Yu. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 2133. (h) Saundane, A. R.; Manjunatha, Y. *Arabian J. Chem.* **2016**, *9*, S501.
35. Hu, J.; Wang, Y.; Wei, X.; Wu, X.; Chen, G.; Cao, G.; Shen, X.; Zhang, X.; Tang, Q.; Liang, G.; Li, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 292.
36. (a) Kumar, S.; Dahiya, R.; Pujari, H. K. *Indian J. Chem., Sect B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1991**, *30B*, 38. (b) Garnaik, B. K.; Sahu, M.; Behera, R. K.; Nayak, A. *J. Indian Chem. Soc.* **1989**, *66*, 832. (c) Garnaik, B. K.; Panda, S.; Behera, B. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 4770. (d) Mazzone, G.; Bonina, F.; Arrigo-Reina, R.; Blandino, G. *Farmaco, Ed. Sci.* **1981**, *36*, 181. (e) Dhiman, A. M.; Wadodkar, K. N.; Patil, S. D. *Indian J. Chem., Sect B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2001**, *40B*, 636. (f) Xu, X.-T.; Ma, X.-L.; Duan, W.-G.; Chen, L.; Cen, B.; Mo, Q.-J.; Wang, J.-Y. *Holzforchung* **2013**, *67*, 107. (g) Mekuskiene, G.; Gaidelis, P.; Vainilavicius, P. *Pharmazie* **1998**, *53*, 94. (h) Rastogi, N.; Kant, P.; Sethi, R.; Harrison, D. A.; Shukla S. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *20*, 331.
37. Sahu, M.; Nayak, A. *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, *67*, 226.
38. (a) Joshi, A.; Bapna, A.; Talesara, G. L. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *18*, 45. (b) Mehta, S.; Swarnkar, N.; Vyas, R.; Vardia, J.; Punjabi, P. B.; Ameta, S. C. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 105. (c) Aquilino Barbosa, V.; Baréa, P.; Sespede Mazia, R.; Ueda-Nakamura, T.; Ferreira da Costa, W.; Foglio, M. A.; Goes Ruiz, A. L. T.; de Carvalho, J. E.; Barbosa Vendramini-Costa, D.; Nakamura, C. V.; Sarragiotto, M. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 1093. (d) Thadhaney, B.; Sharma, S.; Sharma, C.; Talesara, G. L. *J. Indian Chem. Soc.* **2009**, *86*, 1204. (e) Shrimali, K.; Sitha, D.; Vardia, J.; Ameta, S. C. *Afinidad* **2009**, *66*, 173. (f) Ojha, S.; Ameta, U.; Dhakar, N.; Talesara, G. L. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2007**, *46B*, 860. (g) Gangadasu, H. R.; Himabindu, V.; Akula, K. C.; Shiradkar, M. *J. Pharm. Res.* **2012**, *5*, 2618.
39. (a) Mishra, P.; Lukose, T.; Kashaw, S. K. *Indian J. Pharm. Sci.* **2007**, *69*, 665. (b) Prajapati, M. K.; Sen, D. J. *Int. J. Pharm. Sci. (Bangalore, India)* **2009**, *1*, 83.
40. (a) Manivel, P.; Khan, F. N. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009**, *184*, 2910. (b) Amin, K. M.; Barsoum, F. F.; Awadallah, F. M.; Mohamed, N. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 191. (c) Bouzroua, S.; Bentarzi, Y.; Kaoua, R.; Nedjar-Kolli, B.; Poulain-Martini, S.; Dunach, E. *Org. Commun.* **2010**, *3*, 8. (d) Garnaik, B. K.; Dash, S. *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, *7*(5), 102. (e) Dash, S. *Asian J. Chem.* **2020**, *32*, 133. (f) Bulka, E.; Beyer, H.; Zöllner, H. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 1986. (g) Helwa, A. A.; Gedawy, E. M.; Taher, A. T.; El-Ansary, A. K. E. D.; Abou-Seri, S. M. *Future Med. Chem.* **2020**, *12*, 403. (h) Singh, H.; Yadav, L. D. S.; Shukla, K. N.; Dwivedi, R. *Indian J. Pharm. Sci.* **1991**, *53*, 1. (i) Dhal, P. N.; Achary, T. E.; Nayak, A. *Indian J. Chem.* **1975**, *13*, 753.
41. El-Gendy, Z.; Abdel-Rahman, R. M.; Abdel-Malik, M. S. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1989**, *28B*, 479.
42. Polovkovych, S. V.; Karkhut, A. I.; Marintsova, N. G.; Novikov, V. P. *Heteroat. Chem.* **2010**, *21*, 392.
43. (a) Bon, V.; Tišler, M. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2878. (b) Fischer, L. G.; Crouse, G. D.; Sparks, T. C.; Baum, E. W. US Patent 20160135464. (c) McCann, S. F.; Sana, K. WO Patent 2016196280.
44. (a) Kistayya, C.; Raghavendra Rao, N. G.; Sanjeev Nayak, B.; Sonar, V. N. *J. Adv. Sci. Res.* **2013**, *4*(02), 1. (b) El-Naggar, M.; Sallam, H. A.; Shaban, S. S.; Abdel-Wahab, S. S.; El-Galil, E. A.; Azab, M. E.; Nossier, E. S.; Al-Omar, M. A. *Molecules* **2019**, *24*, 1066. (c) Mohareb, R. M.; Shams, H. Z.; Aziz, S. I. *Sulfur Lett.* **1991**, *13*, 101.
45. Girardet, J.-L.; Koh, Y.-H.; De la Rosa, M.; Gunic, E.; Hong, Z.; Lang, S.; Kim, H. W. WO Patent 2006026356.
46. Haggam, R. A.; Assy, M. G.; Sherif, M. H.; Galahom, M. M. *Eur. J. Chem.* **2018**, *9*, 99.
47. (a) Abu-Hashem, A. A.; Faty, R. A. M. *Curr. Org. Synth.* **2018**, *15*, 1161. (b) Sivasubramanian, N.; Vikramaditya Reddy, M.; Aravinda, M.; Sravanthi, R.; Sirisha, S. *Chem. Sci. Trans.* **2012**, *1*, 401. (c) Ahmed, E. K. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 989. (d) Gaber, H. M.; Bagley, M. C. *Eur. J. Chem.* **2011**, *2*, 214.
48. (a) Tsuji, T.; Takenaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 637. (b) Prasad, M. R.; Pathak, U. S.; Rao, A. R. R. *Arzneim. Forsch.* **2000**, *50*, 904. (c) Prasad, M. R.; Raziya, S.; Kishore, D. P. *J. Chem. Res.* **2007**, 133. (d) Ranganath, D.; Mazumdar, A.; Mulukuri, S.; Doonaboina, R.; Devarakonda, M.; Raghu Prasad, M. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 2458.
49. (a) Cardia, M. C.; Distinto, S.; Maccioni, E.; Plumitallo, A.; Sanna, L.; Sanna, M. L.; Vigo, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 674. (b) Khalil, A. M.; Berghot, M. A.; Gouda, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4434.
50. (a) Ibrahim, H. K.; El-Deen, I. M.; Soliman, A. H.; Imam, A. M. *Afinidad* **2009**, *66*, 145. (b) Hassanen, J. A.; Ashour, H. Kh.; Zkaria, Sh. A. *Pharma Chem.* **2012**, *4*, 2091. (c) Abd El-Moneim, M.; Hasanen, J. A.; El-Deen, I. M.; Abd El-Fattah, W. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 3543. (d) Abubshait, S. A.; Abubshait, H. A. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 568.
51. Elsayed, E. H.; Radwan, E. M. *Pharma Chem.* **2016**, *8*, 399.
52. (a) Qiu, K.-M.; Yan, R.; Xing, M.; Wang, H.-H.; Cui, H.-E.; Gong, H.-B.; Zhu, H.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6648. (b) Ren, Y.-J.; Wang, Z.-C.; Zhang, X.; Qiu, H.-Y.; Wang, P.-F.; Gong, H.-B.; Jiang, A.-Q.; Zhu, H.-L. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 21445. (c) Yuan, J.-W.; Wang, S.-F.; Luo, Z.-L.; Qiu, H.-Y.;

- Wang, P.-F.; Zhang, X.; Yang, Y.-A.; Yin, Y.; Zhang, F.; Zhu, H.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2324.
- (d) Seebacher, W.; Belaj, F.; Saf, R.; Brun, R.; Weis, R. *Monatsh. Chem.* **2003**, *134*, 1623. (e) Abbas, E. M. H.; Dawood, D. H.; Farghaly, T. A.; El-Hag, F. A.; Ali, M. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 1974. (f) Jagdale, D. M.; Ramaa, C. S. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 2127. (g) Havrylyuk, D.; Zimenkovsky, B.; Vasylenko, O.; Zaprutko, L.; Gzella, A.; Lesyk, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1396. (h) Gavrilyuk, D. Y.; Zimenkovskii, B. S.; Vasilenko, O. M.; Lesik, R. B. *J. Org. Pharm. Chem.* **2009**, *7*, 42. (i) Abeed, A. A. O.; Jaleel, G. A. A.; Youssef, M. S. K. *Curr. Org. Synth.* **2019**, *16*, 921. (j) Desai, N. C.; Joshi, V. V.; Rajpara, K. M.; Vaghani, H. V.; Satodiya, H. M. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *142*, 67. (k) Desai, N. C.; Joshi, V. V.; Rajpara, K. M.; Vaghani, H. V.; Satodiya, H. M. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2013**, *52B*, 1191. (l) Kalaria, Piyush N.; Makawana, J. A.; Satasia, S. P.; Raval, D. K.; Zhu, H.-L. *MedChemComm* **2014**, *5*, 1555. (m) Salian, V. V.; Narayana, B.; Sarojini, B. K.; Kumar, M. S.; Sharath Chandra, K.; Lobo, A. G. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1192*, 91. (n) Gautam, P.; Gautam, D.; Chaudhary, R. P. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1160*, 333. (o) Zaki, Y. H.; Al-Gendey, M. S.; Abdelhamid, A. O. *Chem. Cent. J.* **2018**, *12*, 70. (p) Mansour, E.; Asmaa, A.; Ekhlass, E. M.; Elewa, S. I. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 368. (q) El-Shenawy, A. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 1712. (r) Khalifa, N. M.; Fahmy, H. H.; Nossier, E. S.; Al-Omar, M. A.; Amr, A. E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 1062.
53. Lima Leite, A. C.; Farias dos Santos, L. M.; Silva do Nascimento, D. D.; da Fonseca Ribeiro de Sena, K. X.; Brondani, D. J. *Acta Farm. Bonaerense* **2004**, *23*, 117.
54. (a) Izmet'ev, A. N.; Streltsov, A. A.; Karnoukhova, V. A.; Kolotyrykina, N. G.; Strelenko, Y. A.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202104128. (b) Sathi, G.; Gujrati, V.; Sharma, M.; Nath, C.; Gupta, T. K.; Bhargava, K. P.; Shanker, K. *Curr. Sci.* **1979**, *48*, 932. (c) Singh, S.; Gupta, G. P.; Shanker, K. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1985**, *24B*, 1094. (d) Husain, M. I.; Amir, M.; Singh, E. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1987**, *26B*, 251. (e) Hiremath, S. P.; Sekhar, K. R.; Purohit, M. G. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1988**, *27B*, 678. (f) Amir, M.; Khan, M. S. Y.; Zaman, M. S. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2004**, *43B*, 2189. (g) Deshmukh, M. B.; Jagtap, S. S.; Deshmukh, S. A. *J. Indian Chem. Soc.* **2006**, *83*, 1055. (h) Siddiqui, I. R.; Dwivedi, S. J. *Indian Chem. Soc.* **2009**, *86*, 149. (i) Parashar, B.; Bhardwaj, S.; Sharma, S.; Gupta, G. D.; Sharma, V. K.; Punjabi, P. B. *J. Chem. Pharm. Res.* **2010**, *2*, 33. (j) Naganagowda, G.; Padmashali, B. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, *185*, 1691. (k) Arafá, W. A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1109. (l) Abdelhafez, O. M.; Amin, K. M.; Ali, H. I.; Abdalla, M. M.; Batran, R. Z. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10424. (m) Abdel-Rahman, A. A. H.; Nassar, I. F.; El-Kattan, I. M. H.; Aly, A. A.; Behalo, M. S.; Abdelwahed, N. A. M. *Pharma Chem.* **2013**, *5(1)*, 210. (n) Molnar, M.; Pavić, V.; Šarkanj, B.; Čačić, M.; Vuković, D.; Klenkar, J. *Heterocycl. Commun.* **2017**, *23*, 35. (o) Gouhar, R. S.; Abou-Elmagd, W. S. I.; El-Zahar, M. I.; Kamel, M. M.; El-Ghonamy, D. H. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 1301. (p) Amr, A. E. G. E.; Ibrahim, A. A.; El-Shehry, M. F.; Hosni, H. M.; Fayed, A. A.; Elsayed, E. A. *Molecules* **2019**, *24*, 2255. (q) El-Serwy, W. S.; Mohamed, H. S.; El-Serwy, W. S.; Mohamed, N. A.; Kassem, E. M. M.; Mahmoud, K.; Nossier, E. S. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 15243.
55. (a) Bhole, R. P.; Bhusari, K. P. *QSAR Comb. Sci.* **2009**, *28*, 1405. (b) Ali, Y.; Alam, M. S.; Hamid, H.; Husain, A.; Dhulap, A.; Bano, S.; Kharbanda, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 1017. (c) Guzel-Akdemir, O.; Angeli, A.; Demir, K.; Supuran, C. T.; Akdemir, A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**, *33*, 1299. (d) Abu-Hashem, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2021**, *58*, 74. (e) Abdelazeem, A. H.; Mohamed, Y. M. A.; Gouda, A. M.; Omar, H. A.; Al Robaian, M. M. *Aust. J. Chem.* **2016**, *69*, 1277. (f) Patil, P. A.; Pathare, S. S.; Bhusari, K. P. *J. Chem. Pharm. Res.* **2016**, *8*, 988. (g) Farghaly, A. M.; Habib, N. S.; Khalil, M. A.; El-Sayed, O. A.; Bistawroos, A. E. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1990**, *323*, 247. (h) Abdel-Galil, E.; Berghot, M. A.; Zaki, A. I.; Abdel-Latif, E. *Heterocycles* **2020**, *100*, 1883. (i) Rida, S. M.; Labouta, I. M.; Salama, H. M.; Ghany, Y. S. A.; El-Ghazzawi, E.; Kader, O. *Pharmazie* **1986**, *41*, 475. (j) Firke, S. D.; Firake, B. M.; Chaudhari, R. Y.; Patil, V. R. *Asian J. Res. Chem.* **2009**, *2*, 157. (k) Aleksanyan, I. L.; Hambardzumyan, L. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 226. (l) Keshk, E. M.; El-Desoky, S. I.; Hammouda, M. A. A.; Abdel-Rahman, A. H.; Hegazi, A. G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 1323. (m) Gomha, S. M.; Abdelaziz, M. R.; Kheder, N. A.; Abdel-aziz, H. M.; Alterary, S.; Mabkhot, Y. N. *Chem. Cent. J.* **2017**, *11*, 105. (n) Kelarev, V. I.; Silin, M. A.; Kotova, I. G.; Kobrakov, K. I.; Rybina, I. I.; Korolev, V. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 213. (o) Sen, M.; Mishra, N.; Nayak, A. *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, *67*, 409.
56. (a) Basyouni, W. M.; El-Bayouki, K. A.-H. M. *J. Chem. Res.* **2005**, *6*, 356. (b) Castiñeiras, A.; García-Santos, I.; Nogueiras, S.; Rodríguez-González, I.; Rodríguez-Riobó, R. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1074*, 1. (c) Tatar, E.; Kucukguzel, I.; Kucukguzel, S. G.; Yilmaz-Demircan, F.; De Clercq, E.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Pannecoque, C.; Sahin, F.; Bayrak, O. F. *Int. J. Drug Des. Discov.* **2010**, *1*, 19. (d) Shao, J.; Zhang, Q.; Wei, J.; Yuchi, Z.; Cao, Peng; Li, S.-Q.; Wang, S.; Xu, J.-Y.; Yang, S.; Zhang, Y.; Wei, J.-X.; Tian, J.-L. *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 13387. (e) Castiñeiras, A.; García-Santos, I.; Saa, M. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2008**, *634*, 2281. (f) Keshk, E. M.; El-Desoky, S. I.; Hammouda, M. A. A.; Abdel-Rahman, A. H.; Hegazi, A. G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 1323. (g) Elbastawesy, M. A. I.; Aly, A. A.; El-Shaier, Y. A. M. M.; Brown, A. B.; Abuo-Rahma, G. E. D. A.; Ramadan, M. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1244*, 130845. (h) Nagarajan, K.; Talwalker, P. K.; Kulkarni, C. L.; Venkateswarlu, A.; Prabhu, S. S.; Nayak, G. V. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1984**, *23B*, 1243. (i) Firke, S. D.; Firake, B. M.; Chaudhari, R. Y.; Patil, V. R. *Asian J. Res. Chem.* **2009**, *2*, 157. (j) Ergenc, N.; Capan, G. *Farmaco* **1994**, *49*, 449. (k) Ulusoy, N.; Ergenc, N.; Ekinici, A.; Ozer, H. *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 1197. (l) Cebeci, Y. U.; Demirbas, N.; Batur, O. O.; Oezakpinar, O. B. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 11340. (m) Demirci, S.; Mermer, A.; Ak, G.; Aksakal, F.; Colak, N.; Demirbas, A.; Ayaz, F. A.; Demirbas, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 1785. (n) Bonde, C. G.; Gaikwad, N. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2151.
57. Ohta, M.; Ueda, H. *Nippon Kagaku Zasshi* **1961**, *82*, 1530.
58. (a) Gazieva, G. A.; Izmet'ev, A. N.; Nelyubina, Yu. V.; Kolotyrykina, N. G.; Zanin, I. E.; Kravchenko, A. N. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 43990. (b) Izmet'ev, A. N.; Gazieva, G. A.; Kulikov, A. S.; Anikina, L. V.; Kolotyrykina, N. G.; Kravchenko, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 753.
59. (a) Izmet'ev, A. N.; Kim, N. A.; Karnoukhova, V. A.; Kolotyrykina, N. G.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 10483. (b) Izmet'ev, A. N.; Gazieva, G. A.; Karnoukhova, V. A.; Kravchenko, A. N. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6905. (c) Izmet'ev, A. N.; Vinogradov, D. B.; Kolotyrykina, N. G.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 1141.