

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и энергетики

(наименование института полностью)

Центр медицинской химии

(наименование)

04.03.01 Химия

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Медицинская и фармацевтическая химия

(направленность (профиль)/специализация)

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)**

на тему Синтез тиазолсодержащих аминокислот

Студент

В.А. Шкловец

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

к.б.н., профессор Д.А. Хоченков

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

Тольятти 2021

Аннотация

Объектом изучения в представленной работе является синтез различных производных тиазолсодержащих аминокислот.

Актуальностью данной темы выступает – получение новых структурно разнообразных аминокислот на основе тиазола, которое может приводить к открытию тиазольных пептидов в качестве перспективных кандидатов в лекарственные препараты.

В выпускной квалификационной работе показан подход к получению 4,5-диарилтиазолсодержащих аминокислот и синтезирован ряд новых соединений, которые описаны посредством ВЭЖХ и ЯМР-спектроскопии.

Выпускная квалификационная работа изложена на 41 странице, содержит 24 схемы и 2 рисунка. Список литературы включает в себя 46 источник, 45 из которых являются иностранными.

Abstract

The title of the graduation work is «Synthesis of thiazole-containing amino acids». This graduation work is devoted to the study of various methods of obtaining derivatives of thiazole-containing amino acids.

We have studied various scientific sources to understand the different ways of producing thiazole-containing molecules. The graduation work describes in details preparation of thiazole-containing amino acids and their derivatives. After studying the theoretical question, we started to perform the experimental part and analyze the obtained compounds.

The graduation work consists of an explanatory note on 41 pages, an introduction, 24 schemes and 2 figures, the list of 46 references including 45 foreign sources.

The first part of the work consists of information about various methods for obtaining thiazole-containing amino acids using various reagents. Also, some examples consider the biological role of various derivatives. In the second part of the work, a synthetic pathway for the production of thiazole-containing amino acids was investigated and its relevance was proved. All the obtained substances were analyzed using HPLC and NMR methods.

The results show clearly that the method of obtaining, studied in this work, is relevant today. And the resulting derivatives can be used as biologically active substances that exhibit pharmacological activity.

Содержание

Введение.....	6
1 Литературный обзор.....	7
1.1 Тиазолсодержащие аминокислоты и их производные.....	7
1.2 Синтез тиазолсодержащих аминокислот и их производных.....	8
1.2.1 Синтез тиазолсодержащих аминокислот и их производных по Ганчу.....	8
1.2.2 Другие способы получения тиазолсодержащих аминокислот и их производных.....	17
2 Результаты и их обсуждение.....	21
2.1 Синтез тиазолсодержащих аминокислот.....	21
3 Экспериментальная часть.....	28
3.1 Реагенты и оборудование.....	28
3.2 Синтез исходных соединений.....	28
3.3 Синтез целевых соединений.....	33
Заключение.....	38
Список используемой литературы.....	39

Принятые сокращения

DBU	Диазабициклоундецен,
DCM	дихлорметан,
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин,
DMA	диметилацетамид,
DMAP	4-диметиламинопиридин,
DME	диметоксиэтан,
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид,
DMSO	диметилсульфоксид,
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид,
FDA	управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов,
FDPP	пентафторфенилдифенилфосфинат,
HATU	(1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пириди́ний-3-оксид гексафторфосфат,
HBTU	(2-(1 <i>H</i> -бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилури́ний гексафторфосфат,
HeLa S3	клеточная линия карциномы шейки матки человека,
HOBT	гидроксибензотриазол,
MW	микроволновое излучение,
Pu	пиридин,
PMB	<i>para</i> -метоксибензил,
TBTU	2-(1 <i>H</i> -бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилами́ний тетрафторборат,
TFA	трифторуксусная кислота,
TFAA	ангидрид трифторуксусной кислоты,
THF	тетрагидрофуран,
TMSD	триметилсилилдиазометана,
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография,
ЯМР	ядерный магнитный резонанс.

Введение

Небелковые тиазолсодержащие аминокислоты сыграли значительную роль в области исследования различных пептидов, содержащих в своем составе тиазольные фрагменты и открытия соответствующих лекарственных препаратов [1]-[4]. Данные аминокислоты широко использовались для повышения ферментативной активности, понижения конформационной гибкости молекулы и улучшения фармакодинамики получаемых соединений. Кроме того, тиазольное кольцо присутствует во многих натуральных и синтетических продуктах с широким спектром фармакологической активности, что может быть хорошо проиллюстрировано большим количеством препаратов на рынке, содержащих эту функциональную группу. Важно, что небольшие молекулы, содержащие тиазольную часть, обладают лекарственными свойствами против различных заболеваний, в результате чего на сегодняшний день существует 17 препаратов, содержащих тиазольный гетероцикл, которые одобрены FDA [5]. Поэтому разработка новых и совершенствование уже существующих методов синтеза производных тиазолсодержащих аминокислот является важным моментом в получении новых лекарственных средств [6],[7].

Цель работы: разработать эффективный подход к синтезу 4,5-диарилтиазолсодержащих аминокислот.

Задачи работы:

- реализовать выбранный метод синтеза к получению тиазолсодержащих аминокислот;
- получить серию тиазолсодержащих аминокислот с различными заместителями.

1. Литературный обзор

1.1 Тиазолсодержащие аминокислоты и их производные

Азольные гетероциклы имеют огромное медицинское значение, присутствуя в качестве фармакофорных групп в структурах многих уже существующих лекарственных средств, а также и в новых разрабатываемых препаратах, имеющих потенциальную фармакологическую активность [8],[9]. Более того, их фитобиологический потенциал был также выявлен в недавних исследованиях [10]. Тиазольное кольцо, одно из важнейших в природе гетероциклов, в настоящее время присутствует в качестве центрального ядра в структуре многих биологически активных соединений, некоторые из которых используются для лечения раковых заболеваний, бактериальных и грибковых инфекций [11]. В настоящее время, все большее внимание уделяется тиазольным пептидным антибиотикам, которые представляют собой природные циклические макромолекулы, выделяемые из обитателей морского происхождения и проявляющие мощные антибактериальные и противоопухолевые свойства [12]. Открытие тиазольных пептидов в качестве перспективных кандидатов в лекарственные препараты способствовало получению новых структурно разнообразных аминокислот на основе тиазола для фармакологических целей [13].

На схеме 1 изображены одни из важнейших лекарственных препаратов на основе тиазола: Бацилламид **А 1**, Уруктапельстатин **А 2**, способный ингибировать рост рака легкого человека, Вентурамид **А 3**, проявляющий антимолярийную активность, Гексамолламид **4**, показывающий умеренную цитотоксичность в отношении клеток HeLa S3 и Ларгазол **5**, мощно подавляющий рост раковых клеток молочной железы человека [14].

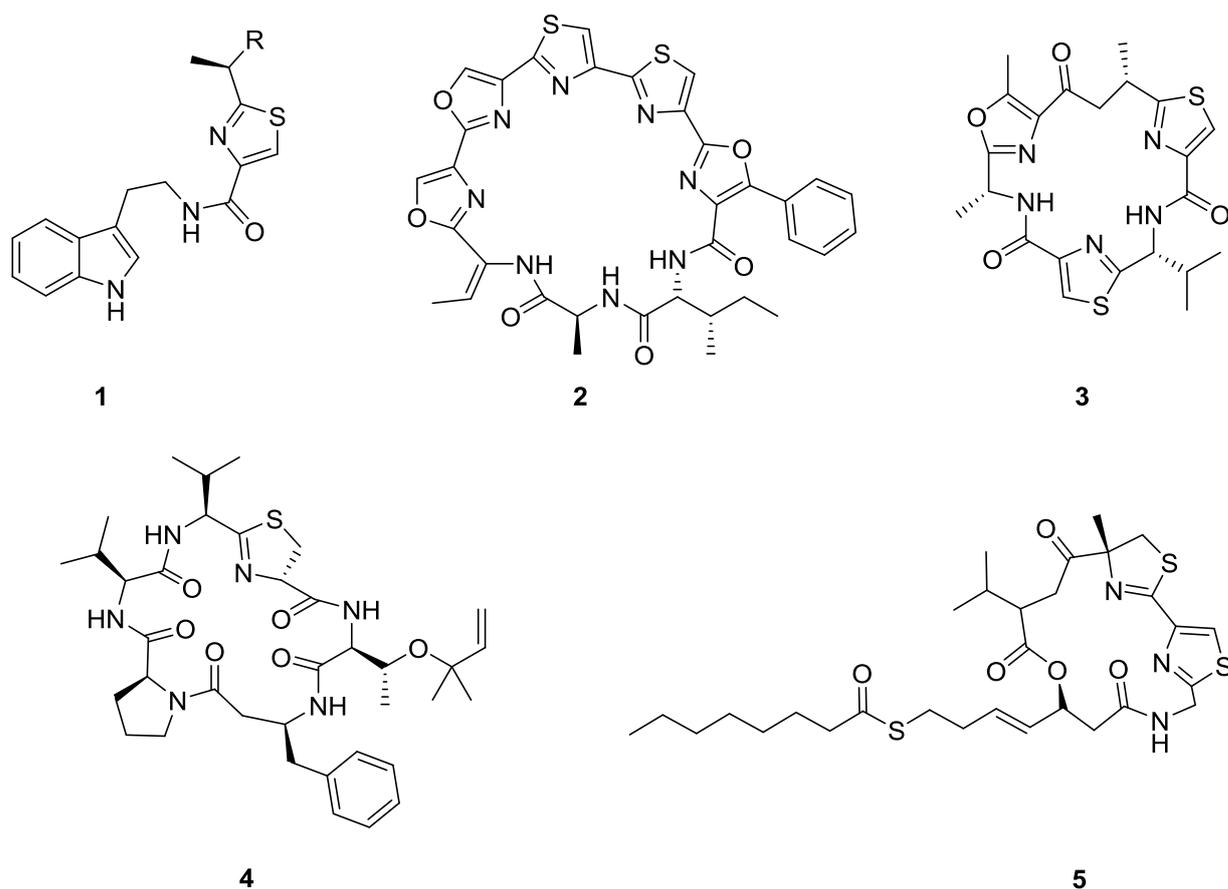
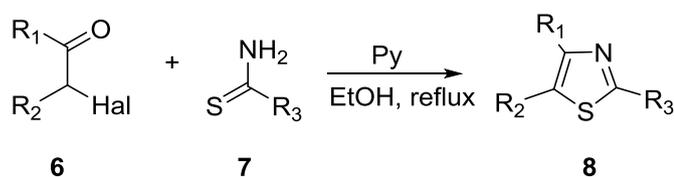


Схема 1 – Тиазолсодержащие алкалоиды

1.2 Синтез тиазолсодержащих аминокислот и их производных

1.2.1 Синтез тиазолсодержащих аминокислот и их производных по Ганчу

Реакция Ганча является преобладающей, когда речь заходит о синтезе тиазольных скаффолдов, входящих в состав тиопептидных антибиотиков. Данный способ получения тиазольного кольца был открыт в 1889 году и в своем первоначальном виде изображен на схеме 2 [15]. Синтез тиазолов состоит из нагревания тиомида с α -галогенкарбонильным соединением, но данный способ получения может вызывать значительную потерю оптической чистоты получаемых продуктов, поэтому проблема рацемизации может быть преодолена путем проведения синтезов представленных далее.



Hal = Cl, Br; R₁, R₂ = H, OAlk, Alk, Ar; R₃ = H, NH₂, NHR, NR₂, Ar, OAlk

Схема 2 – Синтез производного тиазола

В работе [16] была предложена модификация реакции Ганча для синтеза тиазолсодержащих аминокислот, где получаемые продукты были в единственной изомерной форме за счет предотвращения рацемизации исходного тиоамида – для этого реакцию проводили в 2 стадии, где первоначально использовали гидрокарбонат калия при отрицательной температуре, затем процесс дегидратации был проведен с лутидином и трифторуксусной кислотой (схема 3), в результате чего были получены производные тиазола, потенциально обладающие биологической активностью.

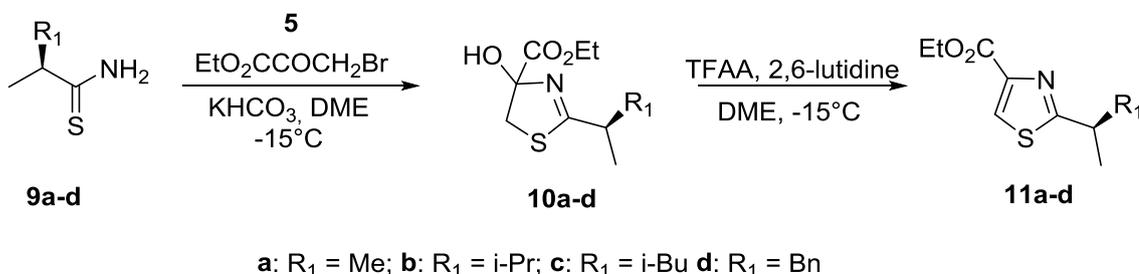


Схема 3 – Синтез производных тиазолсодержащих аминокислот

В исследовании [17] получение тиазолсодержащих аминокислот по Ганчу (схема 4) было проведено с образования соответствующего амида **13**, который был получен с использованием трихлорэтилформиата и гидроксида аммония при комнатной температуре, затем для получения тиоамида **14** был применен реагент Лоуссона в ТГФ также при комнатной температуре. Далее для сборки тиазольного кольца были выбраны классические условия реакции

Ганча – кипячение **14** и **15** в этаноле. Полученные продукты подверглись реакции образования бис-тиазола **19**, который является структурным составляющим таких важных препаратов как – Аэруцикламид В и Дендроамид А.

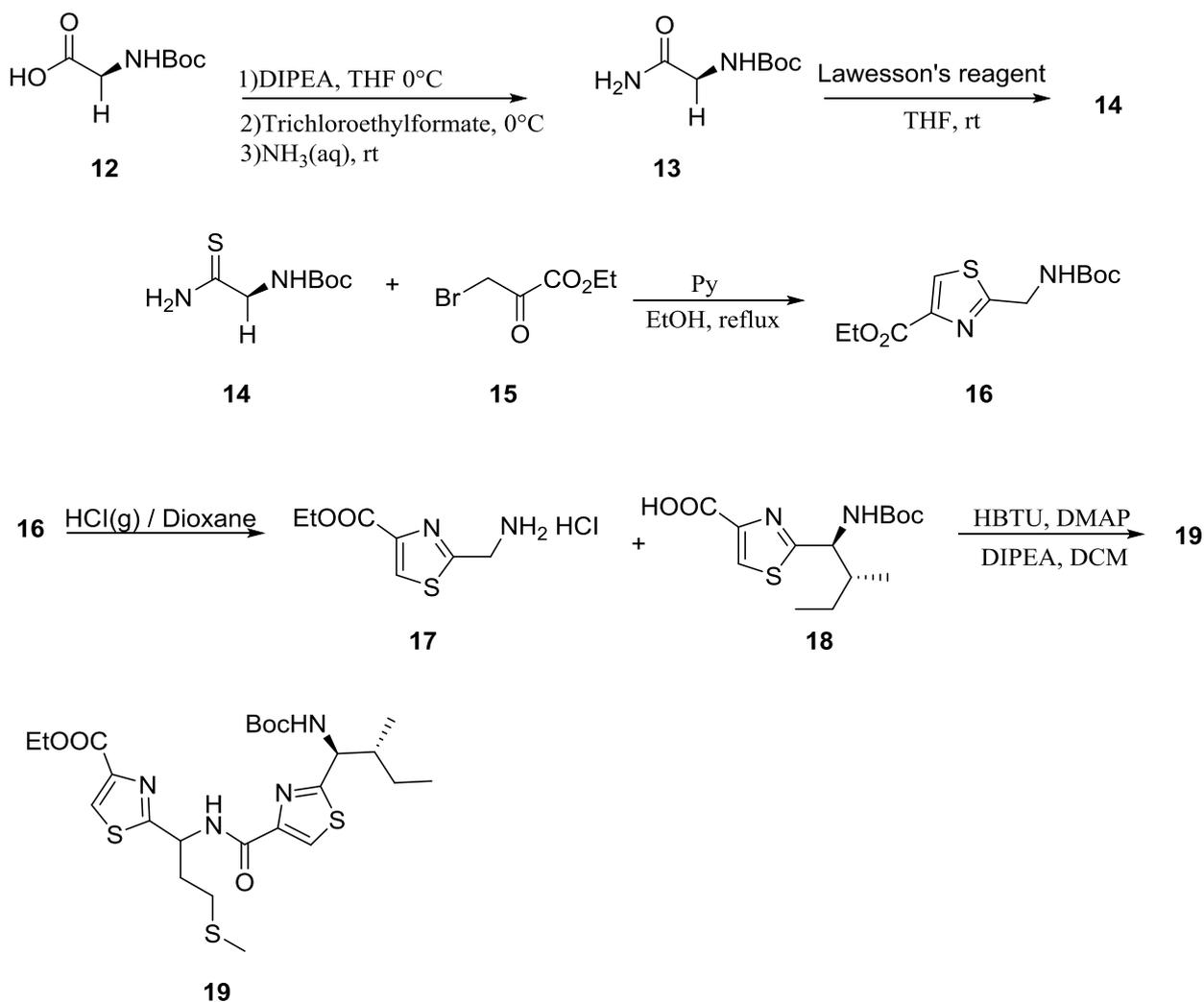


Схема 4 – Синтез производных тиазолсодержащих аминокислот

В работе [18] был проведен синтез тиазолсодержащих аминокислот по Ганчу, изображенный на схеме 5, где карбоновая кислота **20** была ортогонально защищена PMB, чтобы чтобы получить промежуточный продукт **21**, далее полученное соединение было обработано пентасульфидом фосфора с образованием тиамида **22**, который уже вступил в реакцию Ганча

совместно с бромпирувиновой кислотой **23** с образованием соединения **24**.

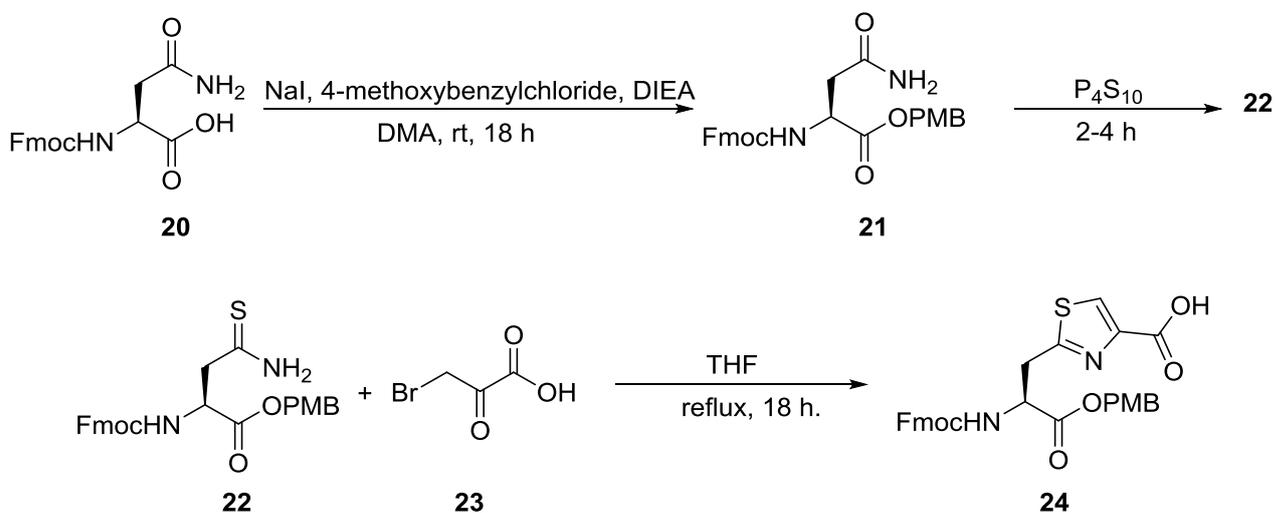


Схема 5 – Синтез производных тиазолсодержащих аминокислот

В работе [19] был использован синтез Ганча для образования составной частицы молекулы, обладающей цитотоксической активностью. Синтез получаемого фрагмента (схема 6) состоял из первоначальной защиты кислоты **25** с помощью TMSD, образования амида **27** с использованием гидроксида аммония и последующим преобразованием в тиаамид **28** под действием также реагента Лоуссона, дальнейшая конденсация **28** с этилбромпируватом **29** в присутствии гидрокарбоната калия дала промежуточный продукт тиазолина, который уже был окислен с помощью трифторуксусного ангидрида в присутствии пиридина и триэтиламина и образовал продукт **30**, снятие защитной группы происходило с использованием трифторуксусной кислоты и образования конечного продукта **32**.

В исследовании [20] была проведена серия синтезов тиазолсодержащих производных по Ганчу, которые обладали противомикробной активностью против таких возбудителей как - *S. aureus*, *S. typhimurium*, *E. faecalis*, *C.*

albicans, *C. krusei*. Синтез, изображенный на схеме 7, состоял из объединения тиамида **33** и галогенкарбонильного соединения **34** с образованием тиазольного производного **35**, гидроксильная группа которого была подвергнута реакции образования конечных эфиров **38а-с** (схема 7).

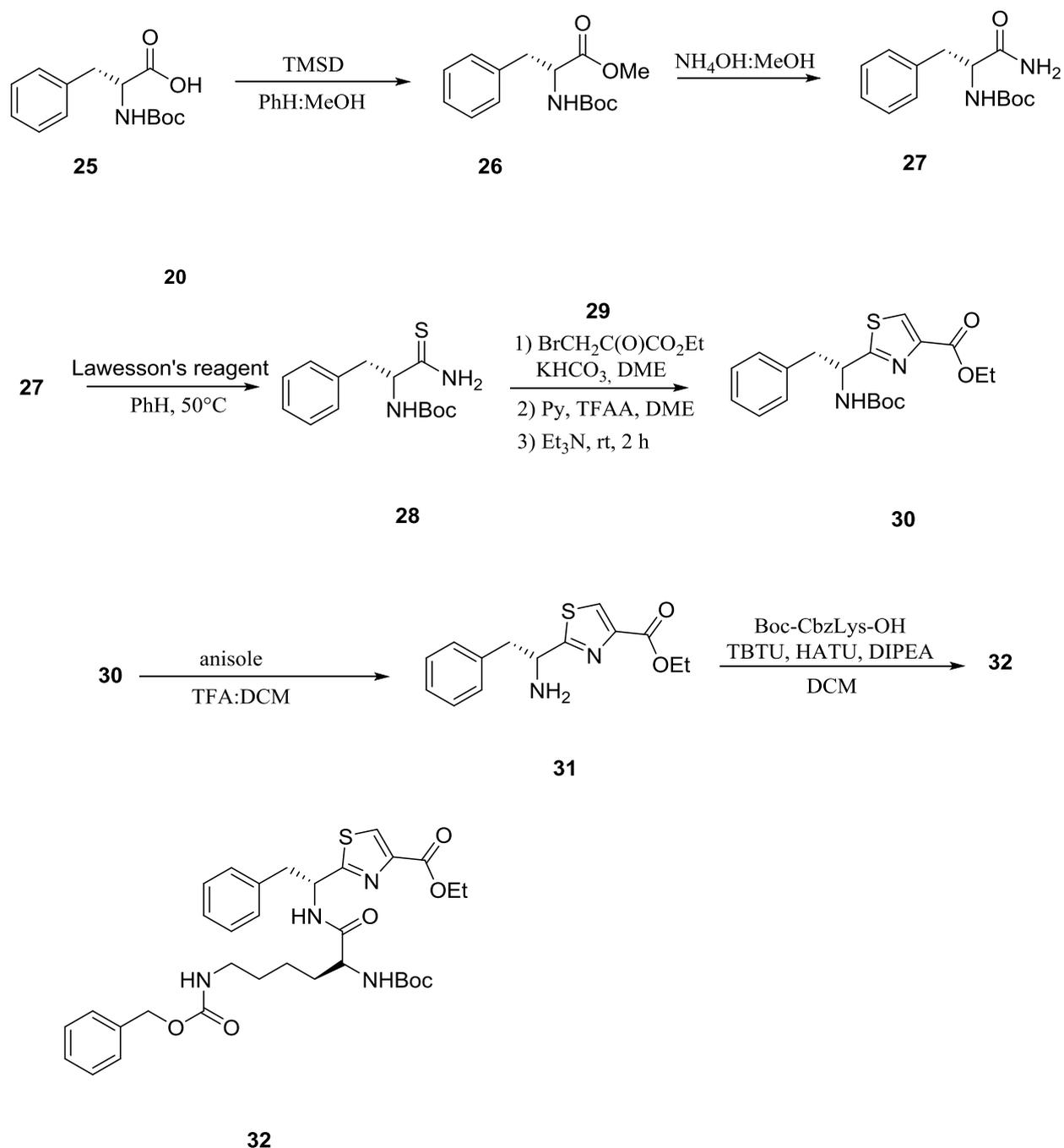
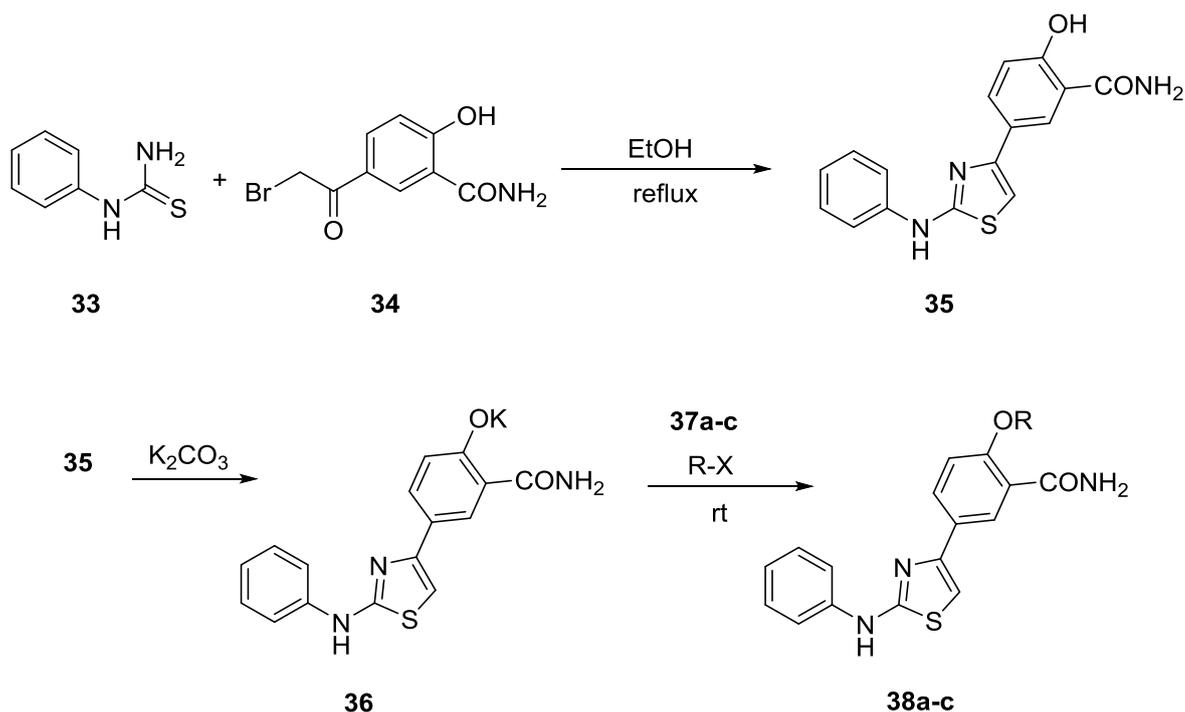


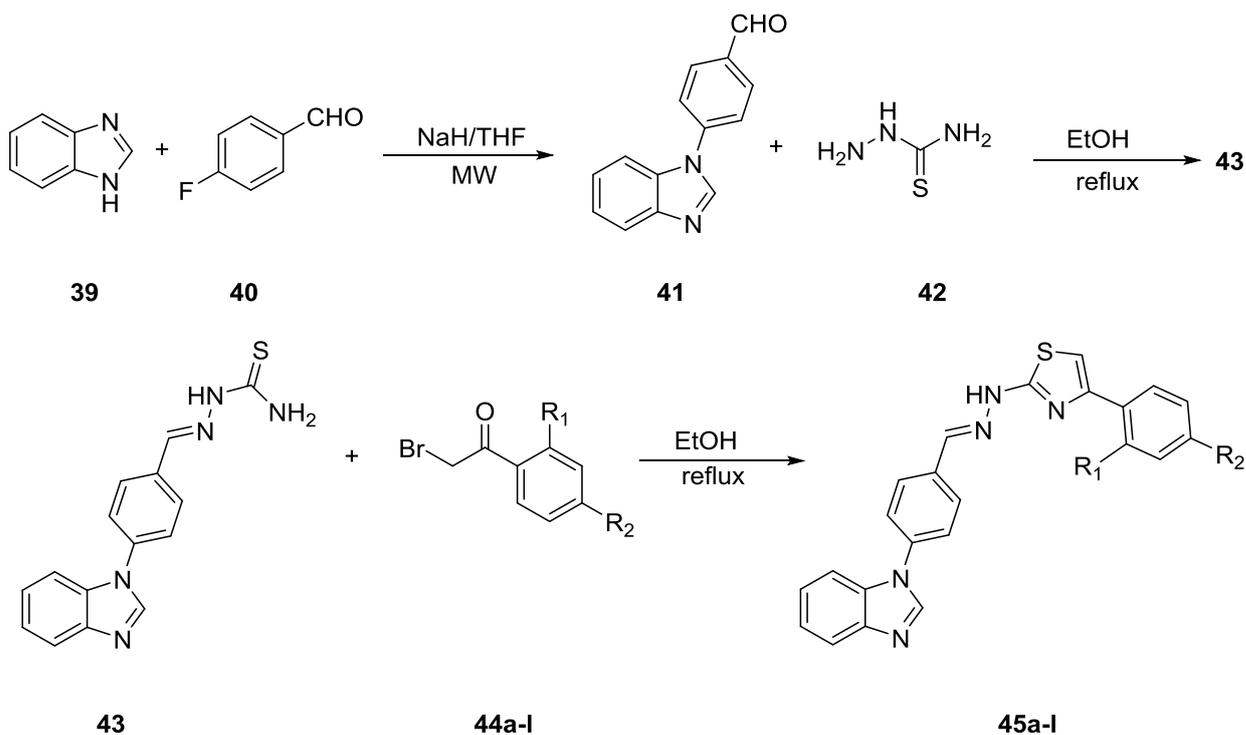
Схема 6 – Синтез производных тиазолсодержащих аминокислот



- a:** R = Napht-1-yl-COMe
b: R = *p*-Cl-PhCOMe
c: R = Et

Схема 7 – Синтез тиазолсодержащих производных

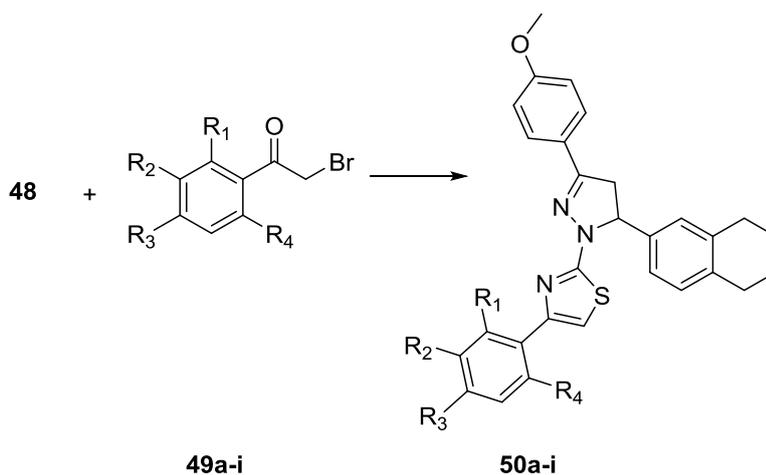
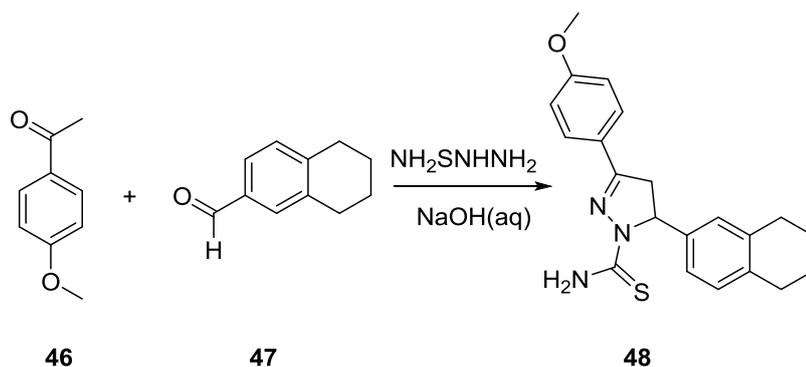
В работе [21] были синтезированы 12 соединений на основе тиазола, обладающие противогрибковой активностью. Определяющей стадией синтеза было образование тиазольного фрагмента по реакции Ганча (схема 8). Первоначальное образование карбонильного соединения **41** из бензимидазола **39** и *n*-фторбензальдегида **40** протекало под действием основания и микроволного облучения. Конечные производные **45a-l** были получены из тиоамидного соединений **43** и галогенкарбонильных соединений **44a-l**. Исследования цитотоксичности показали, что наилучшими противогрибковыми свойствами обладало соединения **45c**.



- a:** $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}$; **b:** $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}$;
c: $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{NO}_2$; **d:** $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CN}$;
e: $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OMe}$; **f:** $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{F}$;
g: $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Cl}$; **h:** $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Br}$;
i: $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CF}_3$; **j:** $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{Me}$;
k: $R_1 = \text{F}, R_2 = \text{F}$; **l:** $R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{Cl}$;

Схема 8 – Синтез тиазолсодержащих производных

Tabbi совместно с коллегами в исследовании [22] осуществили синтез производных тиазола, обладающих антибактериальной активностью в отношении - *S. aureus*, *E. faecalis*, *L. Monocytogenes*. Синтез, изображенный на схеме 9 состоял из: первоначального образования тиоамидного производного **48** по реакции Кляйзена-Шмидта и дальнейшем его взаимодействии с α -галогенпроизводными **49a-i** (реакция Ганча) с получением конечных продуктов **50a-i**. В результате проверки полученных соединений на антимикробную активность, наилучший результат показал **50c**.



- a:** $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = F, R_4 = H$;
b: $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = Cl, R_4 = H$;
c: $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = Br, R_4 = H$;
d: $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = Me, R_4 = H$;
e: $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OMe, R_4 = H$;
f: $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = NO_2, R_4 = H$;
g: $R_1 = H, R_2 = Cl, R_3 = Cl, R_4 = H$;
h: $R_1 = H, R_2 = OMe, R_3 = H, R_4 = H$;
i: $R_1 = H, R_2 = NO_2, R_3 = H, R_4 = H$;

Схема 9 – Синтез тиазолсодержащих производных

В работе [23] метод синтеза тиазолов по Ганчу был применен для синтеза производного тиазола **55**, обладающего антихолинэстеразной активностью. Карбальдегид **51** прореагировал с тиосемикарбазидом **52** в этаноле при кипячении, что привело к образованию тиосемикарбазонов **53**, которые и образовали конечный продукт **55** в реакции с карбонильным производным **54** (схема 10).

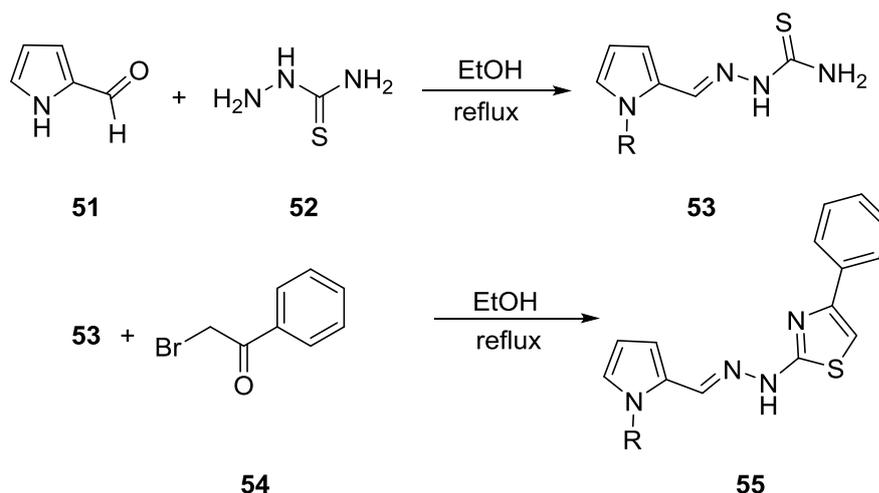
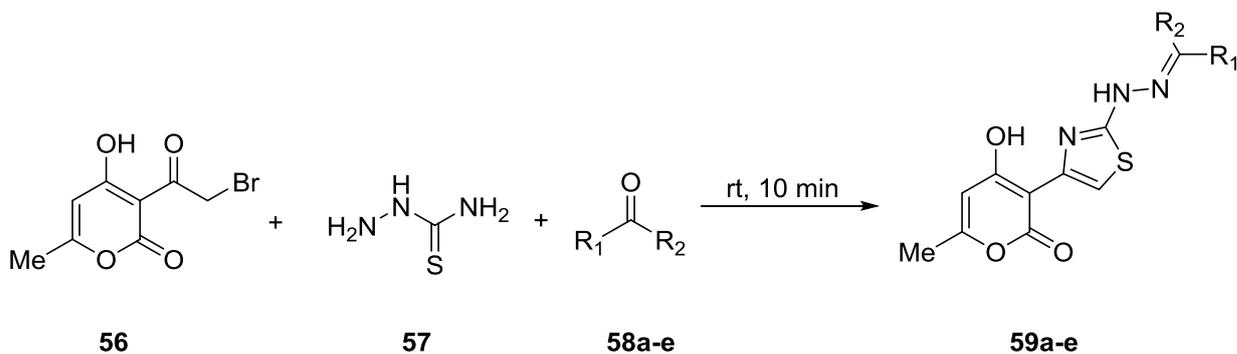


Схема 10 – Синтез тиазолсодержащих производных

Пример одноступенчатого синтеза тиазолсодержащих производных по Ганчу был предложен в публикации [24]. Синтез был проведен без растворителя, между карбонильными соединениями **56**, **58a-e** и тиосемикарбазидом **57** с образованием дизамещенных тиазолов **59a-e** (схема 11).



- a:** $R_1=R_2=\text{cyclohexylidene}$, **b:** $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Ph}$;
c: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{O-hydroxyphenyl}$;
d: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = p\text{-tosyl}$;
e: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = p\text{-anysil}$;

Схема 11 – Синтез тиазолсодержащих производных

1.2.2 Другие способы получения тиазолсодержащих аминокислот

β -аминокислоты, содержащие тиазольные боковые цепи, обладают многообещающим биологическим потенциалом, но вследствие их малой доступности они являются недостаточно изученными, поэтому в работе [25] были рассмотрены синтез и характеристика новых β -аминокислот и их этиловых эфиров, содержащих тиазольное ядро. Тиазольные β -аминокислоты были получены путем применения синтетически удобной модификации реакции Родионова [26], заключающейся в конденсации 2-арилтиазол-4-карбальдегидов **63a-e** с малоновой кислотой **65** и ацетатом аммония (схема 12).

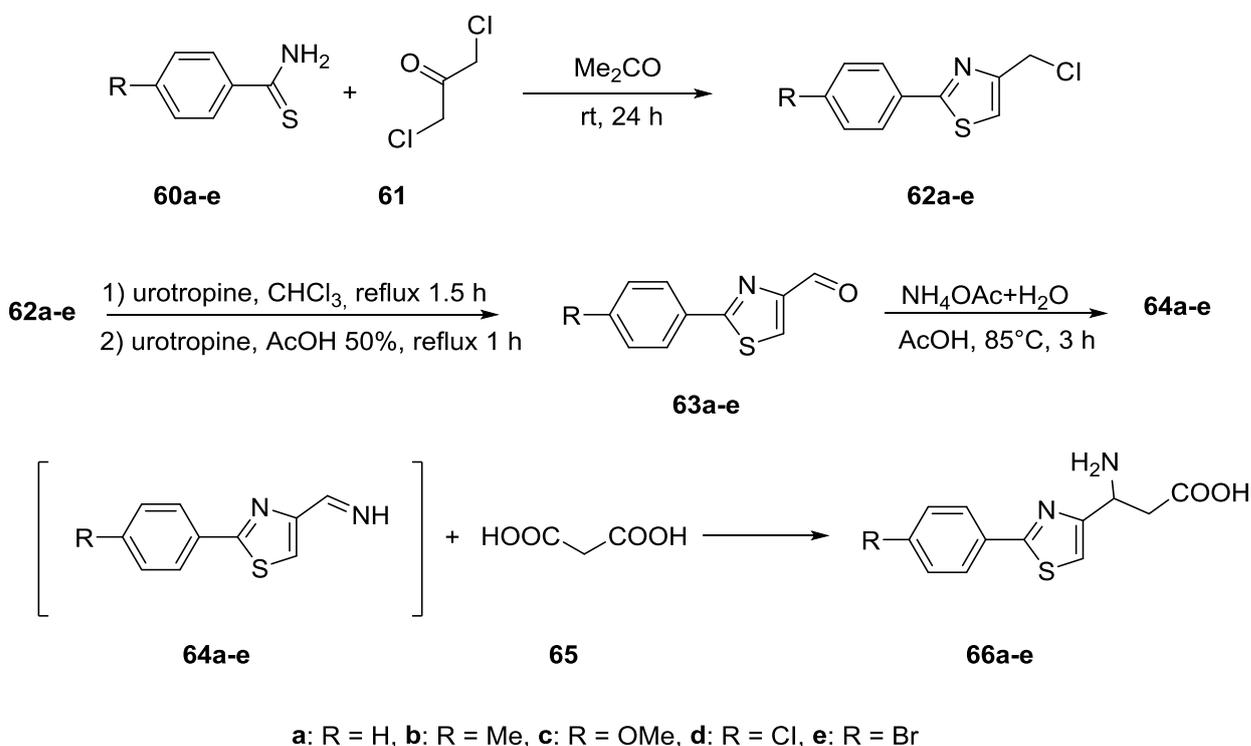
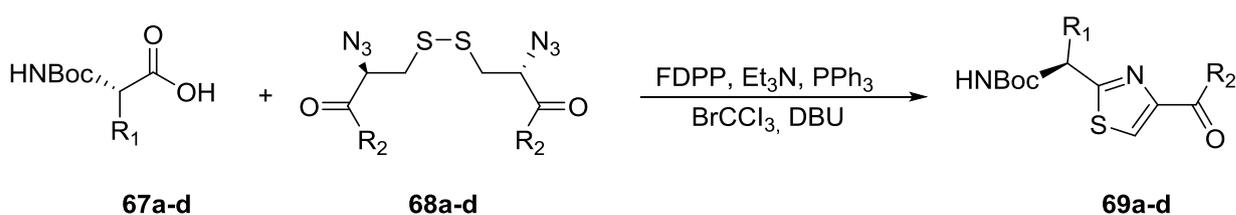


Схема 12 – Синтез производных тиазолсодержащих аминокислот

Поэтому учитывая биологический потенциал, низкую токсичность, а также биосовместимость как аминокислот, так и природных гетероциклов, в частности тиазола, использование β -аминокислот и их пептидов может

привести к применению их в медицине как перспективных лекарственных препаратов [27].

В исследовании [28] был рассмотрен одноступенчатый эффективный синтез тиазолсодержащих кислот **69a-d** с помощью последовательного расщепления дисульфидов **68a-d**, тиокарбонилирования соединений **67a-d**, внутримолекулярного восстановления Штаудингера, реакции Аза-Виттига и последующего окисления (схема 13). Полученные продукты были получены с хорошими выходами и отличной оптической чистотой. Такой метод получения тиазолсодержащих аминокислот отличается мягкими условиями реакции, широкой адаптивностью субстрата и хорошей переносимостью функциональных групп. Также с помощью данного метода возможно получение циклических гексапептидных вентурамидов А и В.



- a: R₁ = Bn R₂ = OMe, 73%
- b: R₁ = Me R₂ = OMe, 71%
- c: R₁ = Et R₂ = OMe, 65%
- d: R₁ = i-Pr R₂ = OMe 66%

Схема 13 – Синтез производных тиазолсодержащих аминокислот

В работе [29] Li и коллег был также продемонстрирован синтез тиазолсодержащих аминокислот **74a-h** (схема 14), состоящий из первоначального введения защитной группы, дальнейшего образования соединения **72** и получения конечных продуктов путем введения аминогруппы. Полученные соединения обладали антигрибковой,

антибактериальной и противовирусной активностью такой же как у препарата Метсульфовакс.

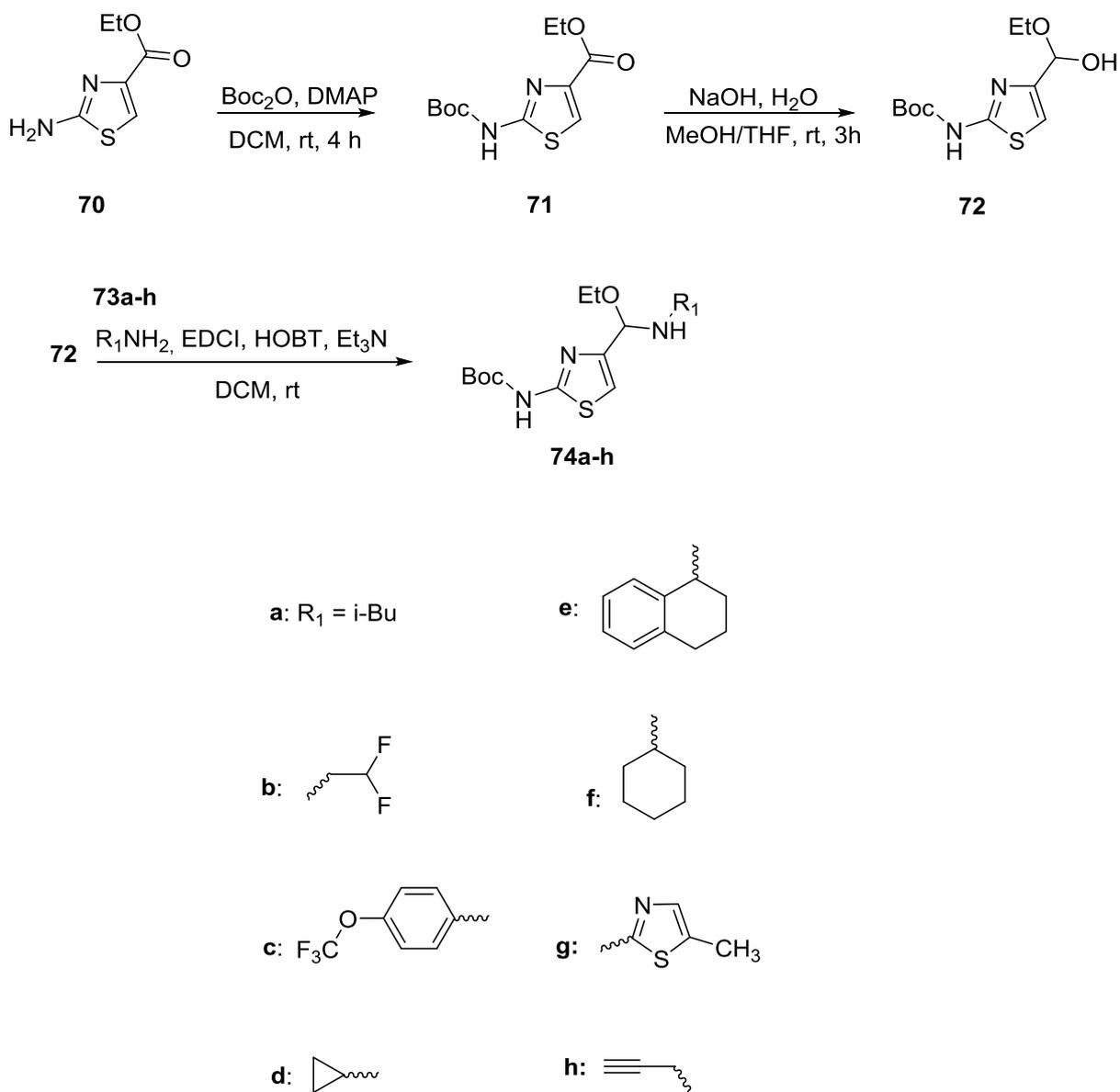


Схема 14 – Синтез производных тиазолсодержащих аминокислот

В исследовании [30] Magata совместно с коллегами разработали новый способ получения тиазолсодержащих аминокислот путем первоначального диастереоселективного добавления производного лития к сульфенилимину **75a-b** с образованием продуктов **77a-b**. Далее было проведено удаление сульфоамидной группы добавлением кислоты и введение защитной группы.

Образовавшиеся продукты **78a-b** были подвергнуты Pd-катализируемому карбоксилированию с образованием конечных продуктов **80a-b**.

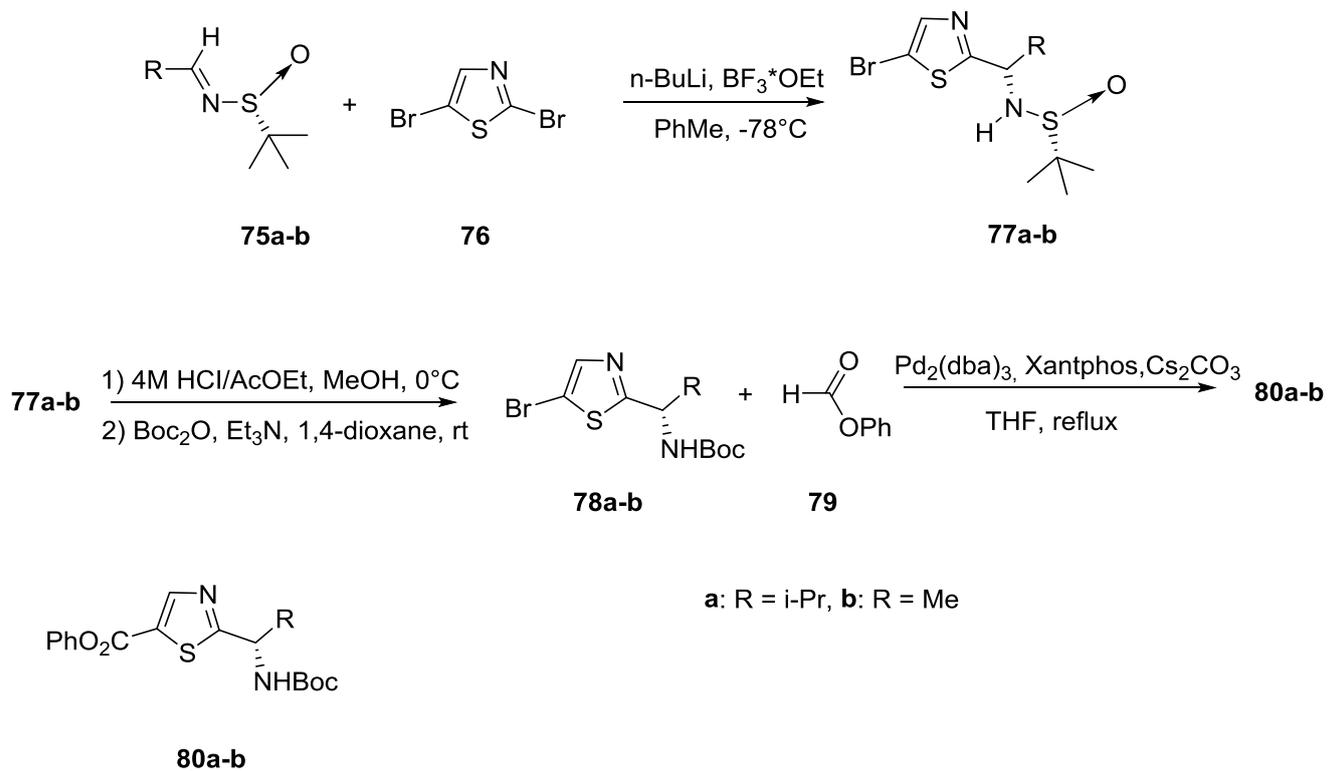


Схема 15 – Синтез производных тиазолсодержащих аминокислот

2. Результаты и их обсуждение

2.1 Синтез производных тиазолсодержащих аминокислот

Синтез тиазолсодержащих аминокислот, как правило, заключается в последовательной сборке с применением различных реагентов. Данные методы в основном основываются на таких реагентах как: тиоамиды, тиосемикарбазиды, дисульфиды и т.д. Поиски доступных, удобных и селективных реагентов для получения тиазольного скаффолда в составе различных соединений продолжаются и на сегодняшний день. Поэтому в данной работе был рассмотрен способ получения производных тиазолсодержащих аминокислот с помощью тиоцианата натрия. Его применение в качестве реагента, используемого для получения тиазола, в литературе представлено в небольшом количестве, поэтому данная тема будет рассмотрена в представленной работе.

Синтез гидрохлорида глицинэтилового эфира **82** был проведен с использованием глицина **81** и тионилхлорида в этаноле при кипячении в течении 2 часов (схема 16).

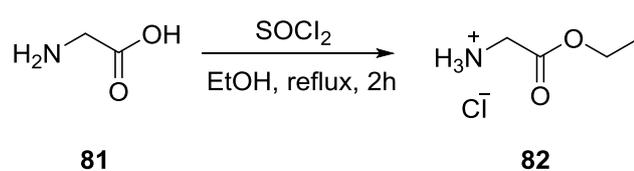


Схема 16 – Синтез гидрохлорида глицинэтилового эфира

Синтез 2-(4-нитрофенил)ацетонитрила **84** проводили действием на бензилцианид **83** нитрующей смесью при комнатной температуре (схема 17)

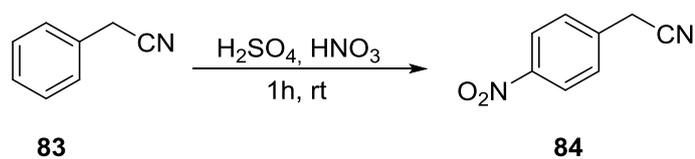


Схема 17 – Синтез 2-(4-нитрофенил)ацетонитрила

Синтез 4-нитрофенилуксусной кислоты **85** был проведен путем гидролиза в кислой среде уже полученного соединения **84** (схема 18).

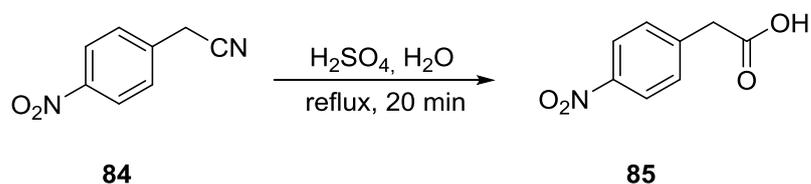


Схема 18 – Синтез 4-нитрофенилуксусной кислоты

Синтез производных фенилуксусного хлорангидрида **86a-b** был основан на взаимодействии производных фенилуксусной кислоты **85a-b** с тионилхлоридом в дихлорметане с одной каплей ДМФ при 2 часовом кипячении (схема 19).

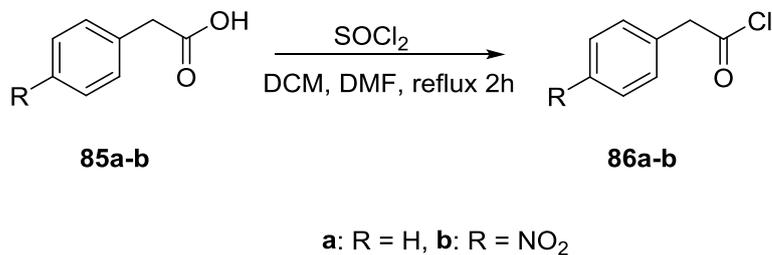
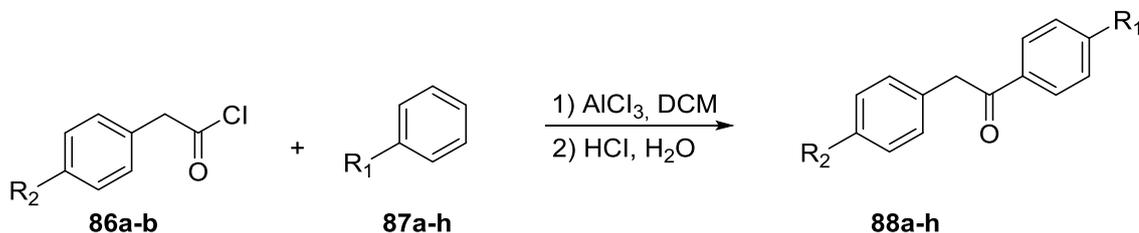


Схема 19 – Синтез хлорангидридов фенилуксусной кислоты

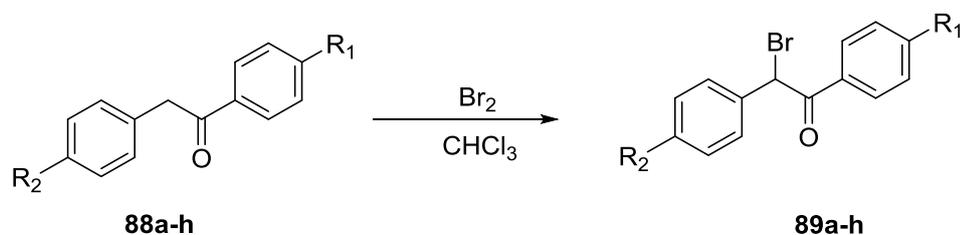
В ходе реакции по Фриделю-Крафтсу, в которую вступили уже полученные ранее производные **86a-b** с соединениями **87a-h**, были получены производные 1,2-дифенилэтан-1-она **88a-h** (схема 20).



a: $R_1 = H, R_2 = H$; **b:** $R_1 = t\text{-Bu}, R_2 = H$; **c:** $R_1 = H, R_2 = \text{NO}_2$;
d: $R_1 = \text{OMe}, R_2 = H$; **e:** $R_1 = \text{Me}, R_2 = H$; **f:** $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{NO}_2$;
g: $R_1 = i\text{-Pr}, R_2 = H$; **h:** $R_1 = i\text{-Pr}, R_2 = \text{NO}_2$;

Схема 20 – Синтез производных диарилэтанонов

Для получения бром-производных **89a-h** были использованы соединения **88a-h**, которые подверглись действию брома в хлороформе (схема 21).



a: $R_1 = H, R_2 = H$; **b:** $R_1 = t\text{-Bu}, R_2 = H$; **c:** $R_1 = H, R_2 = \text{NO}_2$;
d: $R_1 = \text{OMe}, R_2 = H$; **e:** $R_1 = \text{Me}, R_2 = H$; **f:** $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{NO}_2$;
g: $R_1 = i\text{-Pr}, R_2 = H$; **h:** $R_1 = i\text{-Pr}, R_2 = \text{NO}_2$;

Схема 21 – Синтез производных α -бромдиарилэтанонов

Теперь для получения ключевых производных непосредственно самих тиазолсодержащих аминокислот необходимо рассмотреть получаемые структуры с ретросинтетической точки зрения (схема 22):

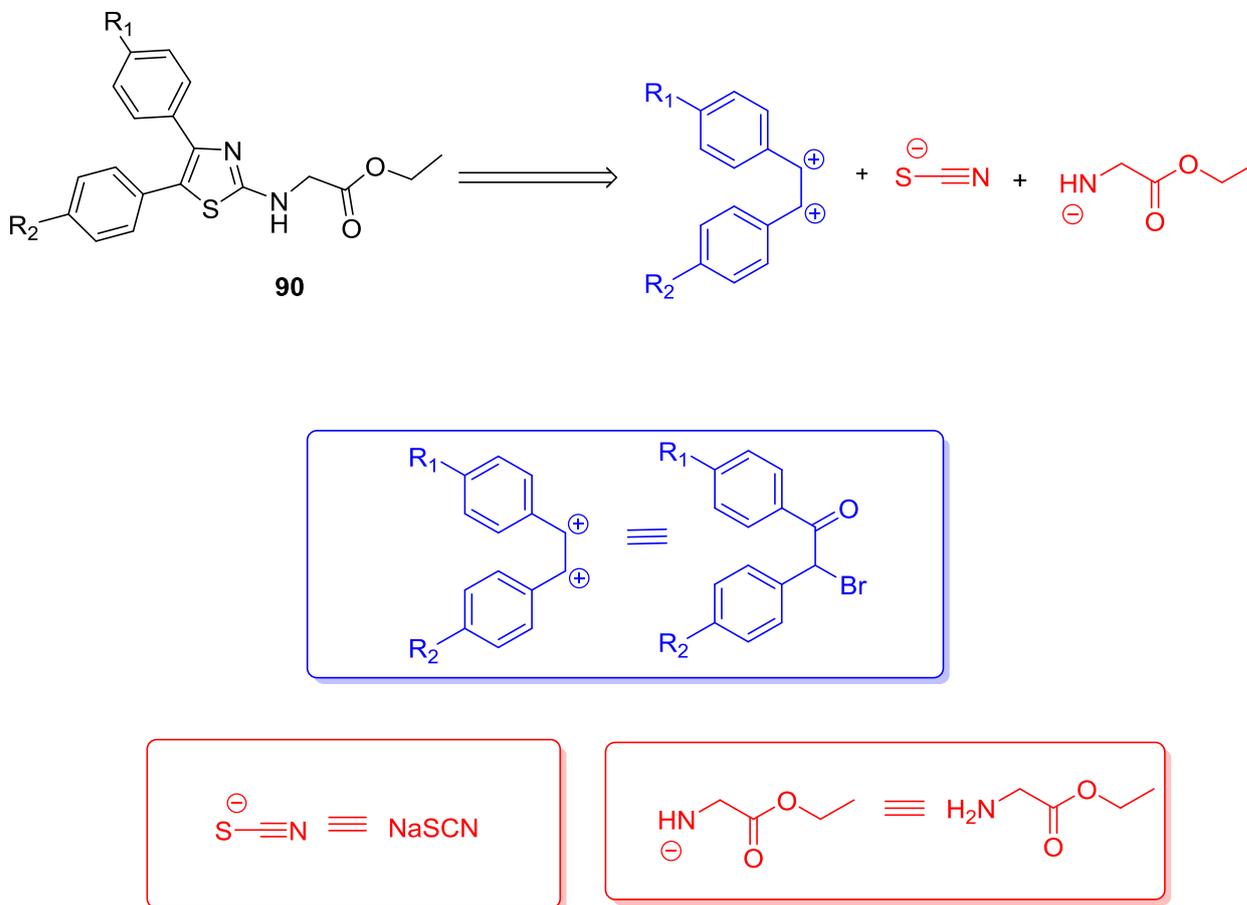
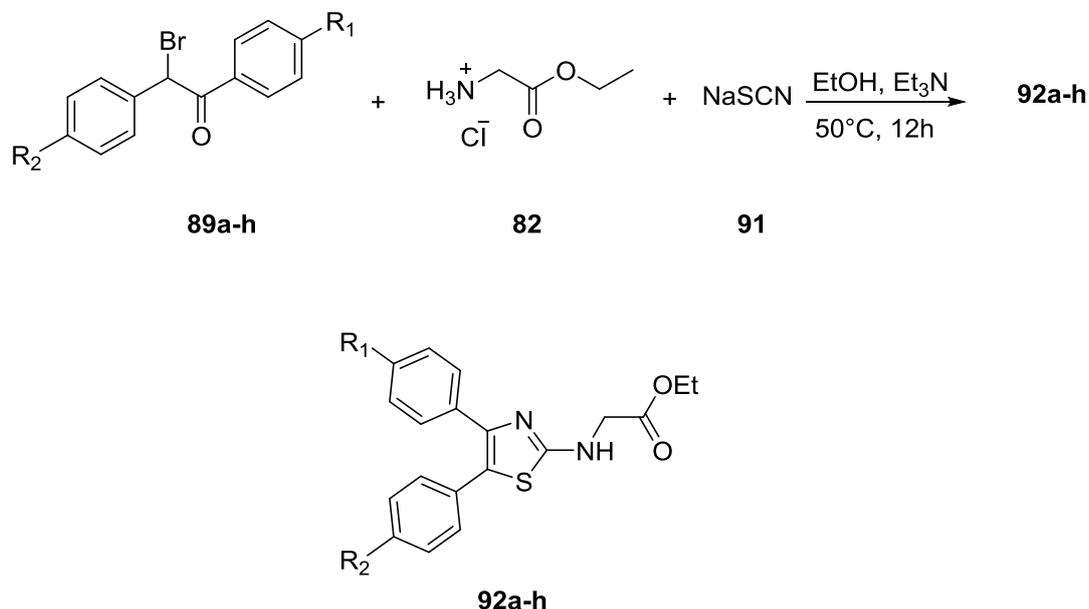


Схема 22 – Ретросинтетический анализ соединения 90

Благодаря данному рассмотрению мы можем выделить два основных синтона для образования тиазольного кольца – 1,2-бизлектрофильный и нуклеофильный, сочетание которых позволяет получать тиазольные кольца в структуре тиазолсодержащих аминокислот. В качестве бизлектрофила выступает α -бромкетон, который был получен по схеме 21, а в качестве нуклеофила – тиоцианат натрия.

Непосредственно для получения целевых аминокислот **92a-h** были объединены изначально полученные исходные соединения – производные α -

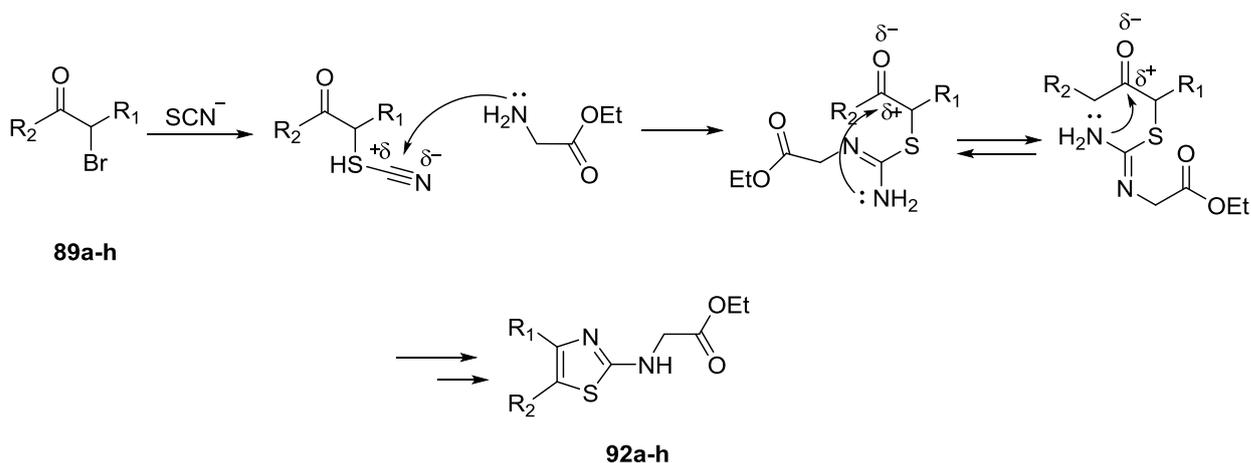
бромкетона **89a-h**, глицинэтиловый эфир гидрохлорид **82** и тиоцианат натрия **91**. Реакция протекала в этаноле в присутствии триэтиламина при умеренном нагревании 50°C в течении 6 часов (схема 23).



- a:** R₁ = H, R₂ = H;
b: R₁ = *t*-Bu, R₂ = H;
c: R₁ = H, R₂ = NO₂;
d: R₁ = OMe, R₂ = H;
e: R₁ = Me, R₂ = H;
f: R₁ = Me, R₂ = NO₂;
g: R₁ = *i*-Pr, R₂ = H;
h: R₁ = *i*-Pr, R₂ = NO₂;

Схема 23 – Синтез производных тиазолсодержащих аминокислот

Рассмотрим механизм образования тиазолсодержащих аминокислот: образование тиазольного скаффолда осуществлялось благодаря первоначальному нуклеофильному замещению атома брома на тиоцианат ион, дальнейшей amino-иминной таутомерии за счет присоединения глицинэтилового эфира и присоединения аминного атома азота к атому углерода, содержащему частичный положительный заряд - в результате чего и образуется ароматическая система тиазола (схема 24).



- a: R₁ = Ph, R₂ = Ph;
- b: R₁ = Ph-*p*-*t*-Bu, R₂ = Ph;
- c: R₁ = Ph, R₂ = Ph-*p*-NO₂;
- d: R₁ = Ph-*p*-OMe, R₂ = Ph;
- e: R₁ = Ph-*p*-Me, R₂ = Ph;
- f: R₁ = Ph-*p*-Me, R₂ = Ph-*p*-NO₂;
- g: R₁ = Ph-*p*-*i*-Pr, R₂ = Ph;
- h: R₁ = Ph-*p*-*i*-Pr, R₂ = Ph-*p*-NO₂;

Схема 24 – Механизм образования тиазолсодержащих аминокислот

Ход реакции и чистота продуктов оценивались методами ВЭЖХ. Строение полученных тиазолсодержащих аминокислот подтверждено ИК-спектроскопией и ЯМР-спектроскопией на ядрах ¹H и ¹³C

На спектрах ЯМР ¹H полученных соединений наблюдаются характерные сигналы протонов для фенильных групп в интервале 7.21-7.42 м.д. для соединений **92a-h**. Также протоны этильной группы этилового эфира дают характерные сигналы в интервале 4.03-4.24 м.д. (рисунок 1), а протоны метильной группы характеризуются сигналами от 1.20-1.31 м.д.

На спектрах ЯМР ¹³C аналогично наблюдаются характерные сигналы для всех полученных производных (рисунок 2).

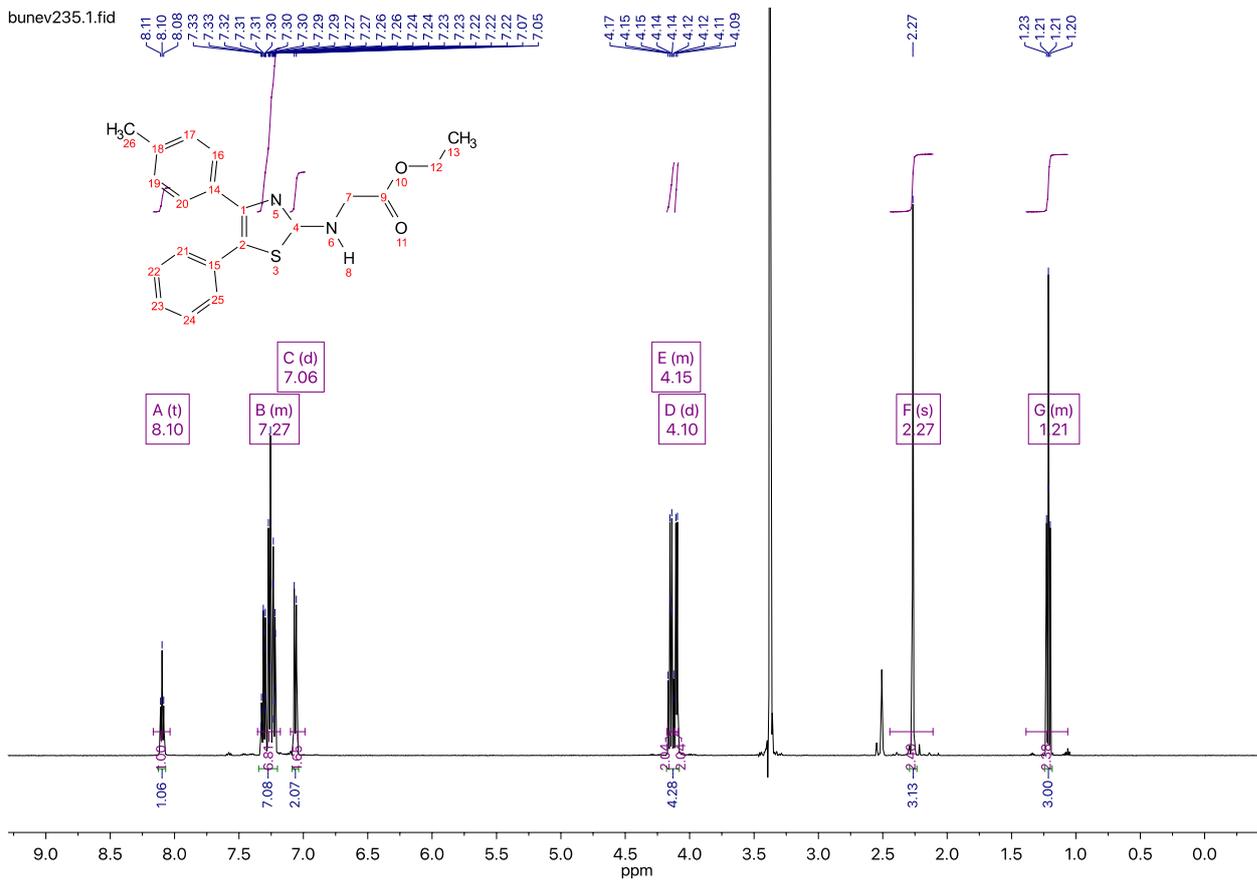
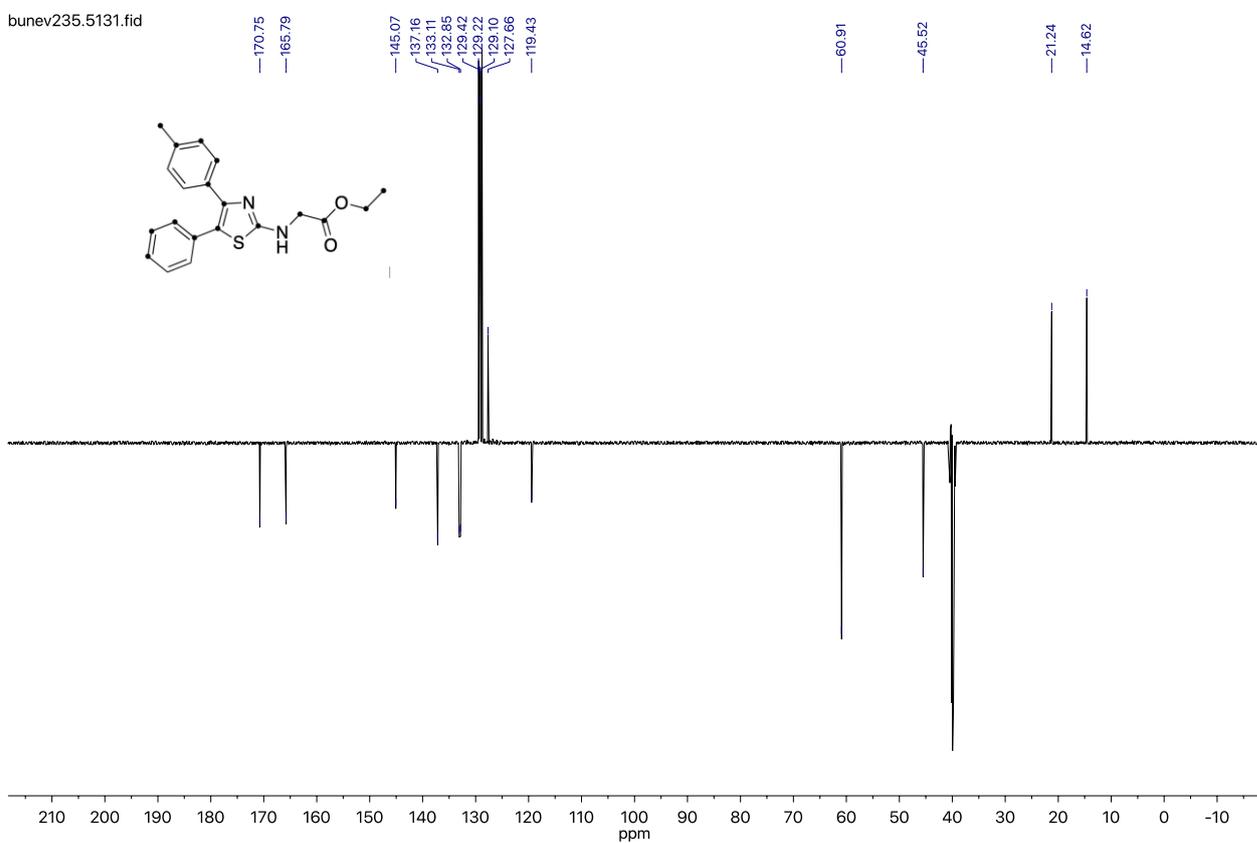


Рисунок 1 – Спектр ЯМР ¹H соединения 92e



3. Экспериментальная часть

3.1 Реагенты и оборудование

Ход реакций синтеза исходных соединений оценивали посредством тонкослойной хроматографии с применением пластинок с закрепленным слоем марки «Силуфол». В качестве элюентов применялась смесь растворителей следующего состава: гексан:этилацетат 3:7. Обнаружение веществ (проявление пятен) проводили в парах йода, в концентрированном растворе перманганата калия и при УФ-облучении.

Контроль за ходом реакций окисления и чистоту полученных соединений оценивали при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии. Анализ проводили на хроматографе «Agilent 1220 м» со спектрофотометрическим детектором. Колонка ZORBAX C-18, элюент: MeCN:H₂O в соотношении 8:2; скорость потока элюента 1 мл/мин. Обработка данных на выходе проводилась с применением программы OpenLab фирмы Agilent.

Данные ЯМР спектроскопии получены при комнатной температуре в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMCO-*d*6) на спектрометре Bruker Avance с рабочей частотой 600 и 500 МГц для ядер ^1H и 151, 126 МГц для ядер ^{13}C . Сигналы химических сдвигов ядер ^1H и ^{13}C приведены в миллионных долях относительно сигнала тетраметилсилана.

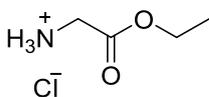
Температуры плавления определены на нагревательном столике Boetius.

Все реагенты и растворители были приобретены из коммерческих источников и использовались без дальнейшей очистки.

3.2 Синтез исходных соединений

Для получения исходных соединений были применены следующие методики и способы получения:

Синтез гидрохлорида глицинэтилового эфира (82) [31].

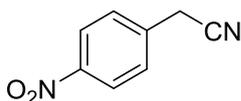


гидрохлорид глицинэтилового эфира
(82)

Выход 98%, выделен в форме бесцветных кристаллов, т.пл. 133-135°C.

К суспензии 150 г (2.0 ммоль) глицина в 1.5 л 96% этанола осторожно добавляли 357 г (3.0 ммоль) тионилхлорида с такой скоростью, чтобы реакционная смесь начала слабо кипеть, после этого кипячения продолжают с обратным холодильником в течении 2 часов. Когда реакция была завершена растворитель испарили на роторном испарителе, а оставшуюся смесь растворили в 800 мл этанола. Гидрохлорид глицинэтилового эфира высаживают прибавлением примерно 500 мл эфира и отсасывают. После продукт промывали эфиром и сушили над P₄O₁₀ в течении двух дней.

Синтез (4-нитрофенил)ацетонитрила (84) [32].

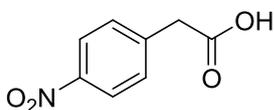


(4-нитрофенил)ацетонитрил **(84)**

Выход 61%, выделен в форме зеленоватых кристаллов, т.пл. 115-116°C.

Смесь азотной кислоты (конц. 65%, 40 мл) и концентрированной серной кислоты (40 мл) охладили до 10°C, затем при перемешивании добавили по каплям бензилцианид (124 ммоль, 14.5 г) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 20°C. По окончании смесь перемешивали ещё 1 ч при комнатной температуре. После этого реакционную смесь вылили на лёд (100 г) и быстро отфильтровывали выпавший осадок, который затем перекристаллизовали из этанола и высушили на воздухе.

Синтез (4-нитрофенил)уксусной кислоты (85) [33].



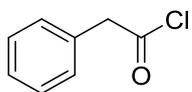
(4-нитрофенил)уксусная кислота
(85)

Выход 81%, выделен в форме светло-желтых кристаллов, т.пл. 150-151°C.

Суспензию 2-(4-нитрофенил)ацетонитрила (154 ммоль, 25.0 г) в смеси воды (70 мл) и концентрированной серной кислоты (75 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 20 мин, затем охладили до комнатной температуры и медленно добавили ледяную воду (140 мл). Выпавший осадок отфильтровали и промыли ледяной водой (100 мл), затем перекристаллизовывали из воды и высушили на воздухе.

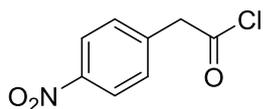
Общая методика синтеза производных хлорангидридов (86a-b).

Смесь карбоновой кислоты (0.2 моль), тионхлорида (0.3 моль, 35.7 г, 21.8 мл) и хлороформа (100 мл) с одной каплей ДМФА кипятили в течение 2 часов. Растворитель и избыток хлористого тионила отгоняли на роторном испарителе. Полученное масло вводили в реакцию ацилирования по Фриделю-Крафтсу без дополнительной очистки.



хлорангидрид фенилуксусной кислоты (**86a**) [34]

Выход 89%, выделен в форме светло-желтого масла.

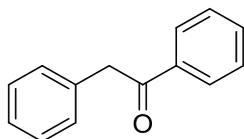


хлорангидрид 4-нитрофенилуксусной кислоты (**86b**) [35]

Выход 88%, выделен в форме желтых кристаллов, т.пл. 38-40°C.

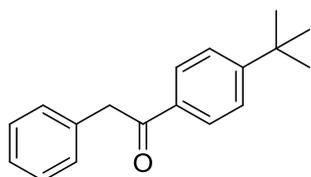
Общая методика синтеза 1,3-диарилэтан-1-онов (88a-h) [36].

К хорошо перемешиваемой суспензии AlCl_3 (0.11 моль, 14.7 г) в дихлорметане (100 мл), охлаждённой до 0°C , добавляли по каплям соответствующий хлорангидрид (0.11 моль) и затем перемешивали смесь в течение 10 мин до полного растворения AlCl_3 . После этого к полученному раствору добавляли по каплям арен (0.1 моль) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 5°C . По окончании реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч, после чего выливали её в смесь 40 мл 10% водного раствора HCl со 100 г льда. Полученную смесь перемешали, слои разделили, водный слой экстрагировали дихлорметаном (2x30 мл). Объединённые органические слои промыли водой, насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором NaCl и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель отогнали в вакууме на роторном испарителе, остаток перекристаллизовывали из гексана.



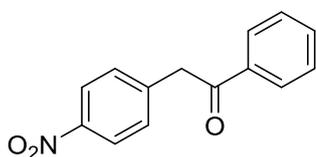
1,2-дифенилэтан-1-он (**88a**) [37]

Выход 87%, т.пл. $55-57^\circ\text{C}$.



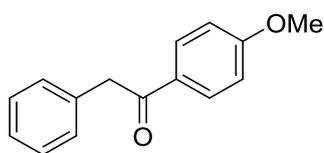
1-(4-(*tert*-бутил)фенил)-2-фенилэтан-1-он (**88b**) [38]

Выход 70%, т.пл. $43-44^\circ\text{C}$.



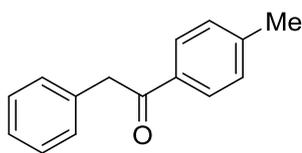
2-(4-нитрофенил)-1-фенилэтан-1-он (**88c**) [39]

Выход 75%, т.пл. $135-137^\circ\text{C}$.



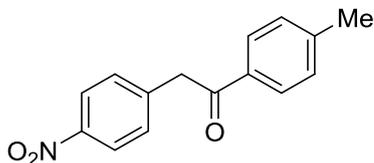
1-(4-метоксифенил)-2-фенилэтан-1-он (**88d**) [40]

Выход 84%, т.пл. $74-75^\circ\text{C}$.



2-фенил-1-(*n*-толил)этан-1-он (**88e**) [41]

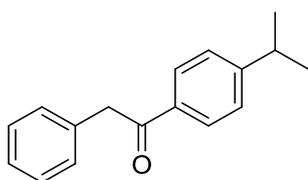
Выход 89%, т.пл. 114-116°C.



2-(4-нитрофенил)-1-(*n*-толил)этан-1-он (**88f**)

[39]

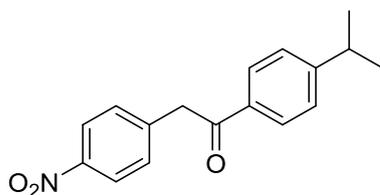
Выход 71%, т.пл. 150-151°C.



1-(4-изопропилфенил)-2-фенилэтан-1-он (**88g**)

[42]

Выход 71%, т.пл. 36-38°C.

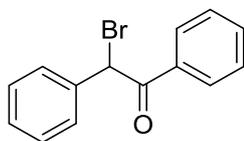


1-(4-изопропилфенил)-2-(4-нитрофенил)этан-1-он (**88h**) [43]

Выход 45%, т.пл. 122-124°C.

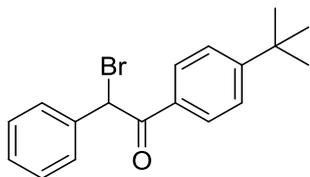
*Общая методика синтеза производных 2-бром-1,2-дифенилэтан-1-онов (**89a-h**).*

Диарилэтаноны (3.2 г, 10.08 ммоль) растворили в 40 мл свежеотгоненного хлороформа. В образовавшийся раствор по каплям добавили бром (0.8 мл, 15.2 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течении 3 часов, после полученную смесь охладили, растворитель выпаривали на роторном испарителе с пониженным давлением, полученный продукт подвергли колоночной хроматографии для получения чистого продукта.



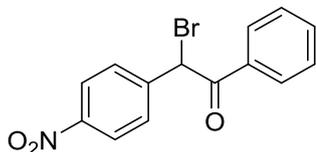
2-бром-1,2-дифенилэтан-1-он (**89a**) [44]

Выход 72%, т.пл. 54-55°C.



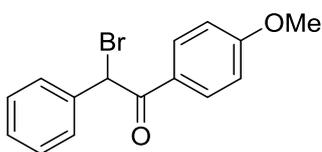
2-бром-1-(4-(*tert*-бутил)фенил)-2-фенилэтан-1-он (**89b**) [44]

Выход 67%, т.пл. 48-50°C.



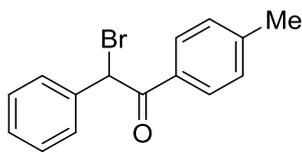
2-бром-2-(4-нитрофенил)-1-фенилэтан-1-он (**89c**) [45]

Выход 74%, т.пл. 100-101°C.



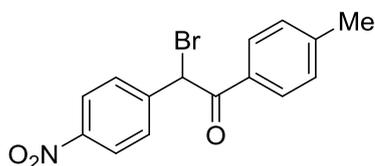
2-бром-1-(4-метоксифенил)-2-фенилэтан-1-он (**89d**) [44]

Выход 86%, т.пл. 73-74°C.



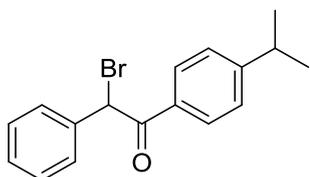
2-бром-2-фенил-1-(*n*-толил)этан-1-он (**89e**) [44]

Выход 87%, т.пл. 86-88°C.



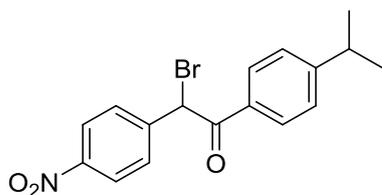
2-бром-2-(4-нитрофенил)-1-(*n*-толил)этан-1-он (**89f**) [46]

Выход 77%, т.пл. 110-112°C.



2-бром-1-(4-изопропилфенил)-2-фенилэтан-1-он (**89g**) [44]

Выход 78%, т.пл. 81-83°C.



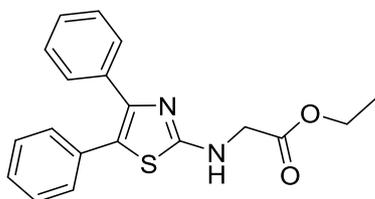
2-бром-1-(4-изопропилфенил)-2-(4-нитрофенил)этан-1-он (**89h**) [46]

Выход 76%, т.пл. 108-110°C.

3.3 Синтез целевых соединений

*Общая методика синтеза производных этил(4,5-дифенилтиазол-2-ил)глицинатов **92a-h**.*

Смесь бромэтанонов (10 ммоль), гидрохлорида глицинэтилового эфира (10 ммоль, 1.39 г), тиоцианата натрия (11 ммоль, 0.89 г) и триэтиламина (20 ммоль, 2.77 мл) в 50 мл абсолютного этанола перемешивали на водяной бане, нагретой до 50°C, в течении 12 ч. Далее смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и промывали на фильтре смесью эфир-этанол (3:1), предварительно охлажденной до 0°C. Остаток сушили на воздухе.

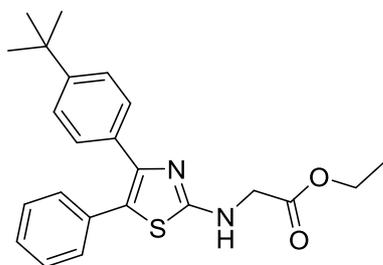


этил(4,5-дифенилтиазол-2-ил)глицинат (**92a**)

Выход 54%, т.пл. 142-143°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 3.48-3.37 (м, 1H), 4.25-4.04 (м, 4H), 7.40-7.17 (м, 10H).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО), δ , м. д. (J , Гц): 14.6, 45.4, 60.9, 120.1, 127.8, 127.9, 128.5, 128.9, 129.3, 129.5, 132.9, 135.7, 145.0, 165.8, 170.7.

ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3371, 3321, 3126, 2924, 1732, 1631, 1529, 1414, 1205, 899.



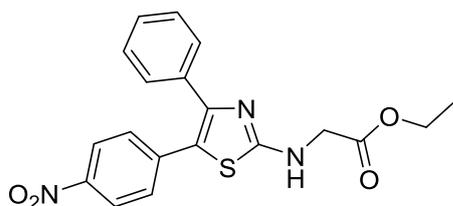
этил(4-(4-(*tert*-бутил)фенил)-5-фенилтиазол-2-ил)глицинат (**92b**)

Выход 52%, т.пл. 134-135°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.25 (с, 9H), 2.52-2.49 (м, 2H), 4.10 (с,

2H), 4.15 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 7.35-7.22 (м, 9H).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО), δ , м. д. (J , Гц): 14.6, 31.5, 34.7, 40.2, 45.4, 60.9, 119.5, 125.3, 127.8, 128.5, 129.3, 129.5, 132.8, 133.1, 150.3, 165.6, 170.7.

ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3199, 3156, 3086, 2942, 1770, 1613, 1598, 1462, 1340, 1180.

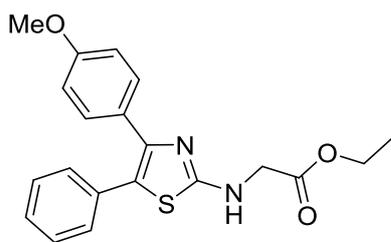


этил(5-(4-нитрофенил)-4-фенилтиазол-2-ил)глицинат (**92c**)

Выход 44%, т.пл. 154-155°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.20 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 3.43-3.29 (м, 1H), 4.21-4.07 (м, 4H), 7.46-7.28 (м, 7H), 8.11 (т, $J = 8.4$ Гц, 2H).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО), δ , м. д. (J , Гц): 14.6, 45.4, 61.0, 117.8, 124.5, 128.8, 128.9, 129.2, 129.5, 135.3, 140.2, 145.8, 148.6, 167.1, 170.5.

ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3379, 3344, 3164, 3133, 2922, 2852, 2360, 1726, 1537, 1406.



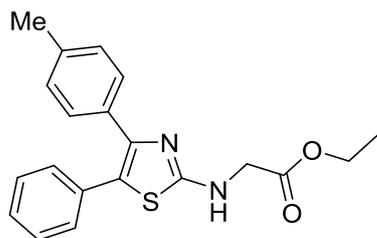
этил(4-(4-метоксифенил)-5-фенилтиазол-2-ил)глицинат (**92d**)

Выход 56%, т.пл. 141-142°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.30 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H), 3.98 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H), 4.21-4.06 (м, 3H), 6.80 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.36-7.18 (м, 7H).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО), δ , м. д. (J , Гц): 15.1, 45.4, 60.9, 63.4, 114.3, 118.5, 127.6, 128.0, 129.2, 129.4, 130.1, 133.2, 144.9, 158.3, 165.6, 170.8.

ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3377, 3145, 3130, 2980, 2961, 2540, 2349,

1731, 1621, 1417.

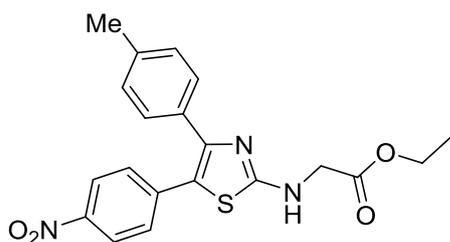


этил(5-фенил-4-(*n*-толил)тиазол-2-ил)глицинат (**92e**)

Выход 51%, т.пл. 142-143°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 2.28 (с, 3H), 3.41-3.34 (м, 1H), 4.22-4.01 (м, 4H), 7.12 (с, 4H), 7.30-7.20 (м, 3H), 7.41-7.33 (м, 2H).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО), δ , м. д. (J , Гц): 14.6, 21.2, 40.2, 45.4, 60.9, 120.2, 127.8, 128.5, 128.8, 129.4, 129.8, 135.7, 137.2, 144.6, 165.5, 170.8.

ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3373, 3152, 3117, 2976, 2922, 1734, 1527, 1375, 1305, 1270.

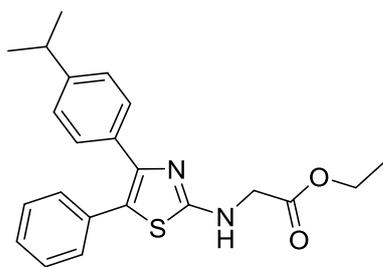


этил(5-(4-нитрофенил)-4-(*n*-толил)тиазол-2-ил)глицинат (**92f**)

Выход 47%, т.пл. 152-153°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.20 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 2.29 (с, 3H), 3.45-3.34 (м, 1H), 4.20-4.03 (м, 4H). 7.13 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 7.28 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.40 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H), 8.14-8.06 (м, 2H).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО), δ , м. д. (J , Гц): 14.6, 21.3, 40.3, 45.4, 61.0, 117.3, 124.4, 129.1, 129.5, 132.4, 138.2, 140.4, 145.7, 148.7, 167.0, 170.5.

ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3145, 2347, 1647, 1560, 1508, 1456, 1328, 1242, 1103, 823.

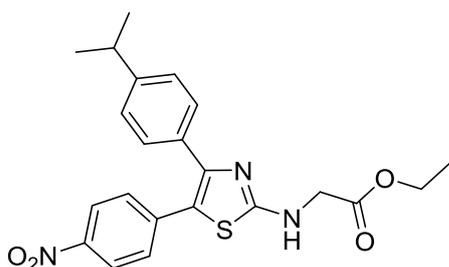


этил(4-(4-изопропилфенил)-5-фенилтиазол-2-ил)глицинат (**92g**)

Выход 57% , т.пл. 134-135°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (д, $J = 7.0$ Гц, 6H), 1.22 (п, $J = 7.1$ Гц, 3H), 2.84 (п, $J = 6.9$ Гц, 1H), 3.42-3.33 (м, 1H), 4.18-4.08 (м, 4H), 7.12 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.36-7.21 (м, 7H).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО), δ , м. д. (J , Гц): 14.6, 24.2, 33.6, 45.4, 60.9, 119.5, 126.4, 127.7, 128.8, 129.2, 133.1, 133.2, 145.0, 148.0, 165.7, 170.8.

ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3373, 3152, 3113, 2956, 2924, 2349, 1735, 1529, 1406, 1205.



этил(4-(4-изопропилфенил)-5-(4-нитрофенил)тиазол-2-ил)глицинат (**92h**)

Выход 44% , т.пл. 134-135°C. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.31-1.11 (м, 5H), 2.51 (с, 6H), 2.88 (п, $J = 6.9$ Гц, 3H), 4.24-4.03 (м, 3H), 7.21 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.31 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.42 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.12 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО), δ , м. д. (J , Гц): 14.6, 24.2, 33.6, 40.2, 61.0, 117.3, 124.5, 126.8, 129.2, 129.5, 132.8, 140.4, 145.8, 148.6, 149.0, 166.9, 170.5.

ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3153, 3120, 2922, 2852, 1716, 1410, 1323, 1197, 850.

Заключение

В ходе проделанного исследования был сделан вывод о том, что природные циклические макромолекулы, выделяемые из животных морского происхождения на основе тиазола обладают такими активностями как: противоопухолевая, противовоспалительная, антимикробная и антигрибковая.

Следовательно, по результатам выполненной работы можно сделать следующие выводы:

- в представленной работе был предложен удобный способ получения 4,5-диарилтиазолсодержащих аминокислот в результате трехкомпонентной циклизации с использованием α -бромдиарилэтанонов, гидрохлорида глицинэтилового эфира и тиоцианата натрия с умеренными выходами полученных соединений (44-57%).

- были выделены 8 новых структур 4,5-диарилтиазолсодержащих аминокислот с различными заместителями.

- полученные соединения перспективны для получения тиазолсодержащих пептидов, которые обладают широким спектром фармакологической активности.

Поэтому несложный метод получения тиазолсодержащих производных, широкий спектр их применения и низкая токсичность получаемых соединений позволяют говорить о тиазолсодержащих аминокислотах как о перспективных скаффолдах для получения новых лекарственных препаратов. Также нужно отметить, что совершенствование уже существующих соединений на основе тиазолсодержащих аминокислот является важным в современной медицинской химии.

Список используемой литературы

1. Sureshbabu V. Synthesis of tetrazole analogues of amino acids using Fmoc chemistry: Isolation of amino free tetrazoles and their incorporation into peptides / Sureshbabu V., Venkataramanarao R., Naik S. A., Chennakrishnareddy G. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48. – P. 7038–7041.
2. de Graaf A. J. Nonnatural amino acids for site-specific protein conjugation / de Graaf A. J., Kooijman M., Hennink W. E., Mastrobattista E. // *Bioconj. Chem.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1281–1295.
3. Hicks R. P. Antimicrobial peptides containing unnatural amino acid exhibit potent bactericidal activity against ESKAPE pathogens / Hicks R. P., Abercrombie J. J., Wong R. K., Leung K. P. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21. – P. 205–214.
4. Daya J. W. Identification of metal ion binding peptides containing unnatural amino acids by phage display / Daya J. W., Kima C. H., Smiderb V. V., Schultz P. G. // *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23. – P. 2598–2600.
5. DrugBank: A knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. Nucleic Acids Res. / Wishart D. S., Knox C., Guo A. C. et. al. // *Nucleic Acids Research* – 2008. – Vol. 36. P. 345–355.
6. Rouf A. Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives / Rouf A., Tanyeli C. // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2015. – Vol. 97. – P. 911–927.
7. Isolation and Assessment of the in Vitro Anti-Tumor Activity of Smenothiazole A and B, Chlorinated Thiazole-Containing Peptide/Polyketides from the Caribbean Sponge, *Smenospongia aurea* / Esposito, G., Teta, R., Miceli, R. et. al. // *Marine Drugs* – 2015. – Vol. 13. – P. 444–459.
8. Ayati A. Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery / Ayati A., Emami S., Asadipour A., Shafiee A., Foroumadi A. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 97. – P. 699-718.

9. Anti-microbial activity screening of some hydrazinecarbothioamides and heterocyclic compounds / Bărbuceanu Ș.F., Băncescu G., Șaramet G. et. al. // *Farmacia* – 2016. – Vol. 64. – P. 237-243.
10. Socea L.I. Phytobiological assessment of some new compounds with dibenzo[*a,d*][7]annulene moieties / Socea L.I., Socea B., Dimcevici N.P., Dinu M., Gîrd C.E. // *Farmacia* – 2015. – Vol. 63. – P. 677-685.
11. Ayati A. Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery / Ayati A., Emami S., Asadipour A., Shafiee A., Foroumadi A. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 97. – P. 699-718.
12. Just-Baringo X. Thiopeptide Antibiotics: Retrospective and Recent Advances / Just-Baringo X., Albericio F., Álvarez M. // *Mar. Drugs* – 2014. – Vol. 12. – P. 317-351.
13. Prakashma K.C. Design, synthesis and antimicrobial screening of amino acids conjugated 2-amino-4-arylthiazole derivatives / Prakashma K.C., Raghavendra G.M., Harisha R., Gowda D.C. // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol.3. – P. 120-125.
14. Davyt D. Thiazole and Oxazole Alkaloids: Isolation and Synthesis / Davyt D., Serra G. // *Mar. Drugs* – 2010. – Vol. 8. – P. 2755-2780.
15. The Hantzsch thiazole synthesis under acidic conditions: change of regioselectivity *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1987. – Vol. 1. – P. 639-643.
16. Aguilar A. Reinvestigation of a modified Hantzsch thiazole synthesis Enrique / Aguilar A., Meyers I. // *Tetrahedron Letters* – 1994. – Vol. 35. – P. 2473-2476.
17. Fagúndez C. Studies on synthesis of amino acid derived thiazoles. preparation of bis-thiazoles as key fragments of aerucyclamide analogs / Fagúndez C., Serra G. // *Heterocyclic Letters* – 2013. – Vol. 3. – P. 415-426.
18. Heather M. Synthesis of Trifunctional Thiazolyl Amino Acids And Their Use for the Solid-Phase Synthesis of Small Molecule Compounds and Cyclic

Peptidomimetics / Heather M., Velosa D. // *ACS Combinatorial Science* – 2014. – Vol. 16. – P. 1–4.

19. Pietkiewicz A. Synthesis of macrocycles that inhibit protein synthesis: stereochemistry and structural based studies on sanguinamide B derivatives / Pietkiewicz A., Wahyudi H., McConnell J. R., McAlpine S. R. // *Tetrahedron Letters* – 2014. – Vol. 15. P. 1–4.

20. Synthesis of 2-phenylaminothiazole derivatives as antimicrobial agents / Bikobo D., D. Vodnar, A. Stana et al. // *Journal of Saudi Chemical Society* – 2017. – Vol. 21. P. 861–868.

21. Synthesis and Anticandidal Activity Evaluation of New Benzimidazole-Thiazole Derivatives / Kaplancikli Z., Levent S., Osmaniye D., et al. // *Molecules* – 2017. – Vol. 22. P. 2051.

22. Synthesis of novel thiazolylpyrazoline derivatives and evaluation of their antimicrobial activities and cytotoxicities / Tabbi A., Kaplancikli Z. et. al. // *Turk J Chem.* – 2016. – Vol. 40. – P. 641–654.

23. Study on ThiazolylHydrazone Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors / Özkay Y, Yurttaş L, Mohsen UA, et al. // *J. of Marmara University Institute of Health Sci.* – 2014. – Vol. 4. P. 38–42.

24. Penta S. A facile one-pot synthesis of thiazoles and thiazolylpyrazole derivatives via multicomponent approach / Penta S, Vedula R. // *Org Commun.* – 2012. – Vol. 5. – P. 143–149.

25. Synthesis and characterisation of new thiazole β -amino acids and β -amino esters / Leonte D., Csaba L. et. al. // *Farmacia* – 2017. – Vol. 65. – P. 207–213.

26. Rodionov W.M. The mechanism of formation of beta-aryl beta-amino fatty acids by the condensation of aromatic aldehydes with malonic acid and its derivatives / Rodionov W.M., Postovskaja E.A. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1929. – Vol. 51 – P. 841-847.

27. Synthesis and biological evaluation of 2-phenylthiazole-4- carboxamide derivatives as anticancer agents / Aliabadi A., Shamsa F., Ostad S.N. et.al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 5384-5389.
28. One-Pot Enantiomeric Synthesis of Thiazole-Containing Amino Acids: Total Synthesis of Venturamides A and B / Liu Y., He P., Zhang Y. et. al. // *J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 83. – P. 3897–3905.
29. Synthesis and biological activities of novel 2-amino-1,3-thiazole-4-carboxylic acid derivatives / Yun Li F., Guo X., Fan Z. et. al. // *Chinese Chemical Letters* – 2015. – Vol. 26. – P. 1–4.
30. Concise and stereoselective synthesis of 2,5- and 2,4-disubstituted thiazole amino acid subunits for synthesizing thiazole-containing Peptides / Magata T., Hirokawa Y., Moriguchi Y. // *Tetrahedron Letters* – 2019. – Vol. 60. – P. 718–720.
31. Титце Л. Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практикуме по органической химии и научно-исследовательской лаборатории: Пер. с нем. / Титце Л., Айхер Т. // *Мур* – 2009. – Т. 3. – С. 156.
32. Padalkar V.S. Synthesis of novel fluorescent 2-{4-[1-(pyridine-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl]phenyl}-2*H*-naphtho[1,2-*d*][1,2,3]triazolyl derivatives and evaluation of their thermal and photophysical propertie / Padalkar V.S., Phatangare K.R., Sekar N. // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2013. – Vol. 50. – P. 809–813.
33. Funder E. Oxidative activation of dihydropyridine amides to reactive acyl donors / Funder E., Trads J., Gothelf K. V. // *Org Biomol Chem.* – 2015. – Vol. 13. – P. 185–198.
34. Bouzard, D. 3-Aminopenams and derivatives. Synthesis and biological evaluation / D. Bouzard, P. Remuzon, M.Essiz, O. Weber // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 1983. – Vol. 18. – № 5. – P. 405 – 411.
35. Wagner, Voigt // *Pharmazie* – 1976. Vol. 31. – P. 432–436.
36. 2-Amino-3-benzoylthiophene allosteric enhancers of A1 adenosine agonist binding: new 3, 4-, and 5-modifications / Lütjens H., Zickgraf A., Figler H. et. al. // *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46. – P. 1870–1877.

37. Pd(II)-Catalyzed Denitrogenative and Desulfinitive Addition of Arylsulfonyl Hydrazides with Nitriles / Mengting M., Liangfeng Y. et. al. // *J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 83. – P. 3275–3284.
38. Fuson R. C. Condensation of t-Butylmagnesium Chloride with α,β,β -Triphenylacrylophenone1 / Fuson R. C., Krimen // *Journal of the American Chemical Society* – 1955. – Vol. 77. – P. 994–995.
39. Ramajayam R. Synthesis of novel substituted diaryl-1, 4-diazepines / Ramajayam R., Giridhar R., Yadav M. // *Chemistry of heterocyclic compounds* – 2006. – Vol. 42. – P. 901–906.
40. Imran A. Borontribromide-mediated C–C bond formation in cyclic ketones: a transition metal free approach / Imran A., Vinay P., Vasudev P. G., Hardesh K. // *RSC Advances* – 2014. – Vol. 4. – P. 24619–24634.
41. Malmedy F. Stereoselective Ketone Rearrangements with Hypervalent Iodine Reagents / Malmedy F., T. Wirth // *Chemistry -A European Journal* – 2016. – Vol. 22. – P. 16072–16077.
42. Synthesis of some tetrahydronaphthyl- and flavanyl-coumarins / Shadbolt R. et. al. // *Journal of the Chemical Society Journal* – 1976. – № 11. – P. 1190–1195.
43. Zareia A. Friedel–Crafts acylation of aromatic compounds with carboxylic acids in the presence of P_2O_5/SiO_2 under heterogeneous conditions / Zareia A., Hajipour A. R., Khazdooz L. // *Tetrahedron Letters* – 2008. – Vol. 49. – P. 6715–6719.
44. Moreno I. A Simple Route to New Phenanthro- and Phenanthroid-Fused Thiazoles by a PIFA-Mediated (Hetero)biaryl Coupling Reaction / Moreno I., Tellitu I., Domínguez E., SanMartín R. // *EurJOC* – 2002. – Vol. 2002. – P. 2126–2135.
45. Cooper D., Owen L. *Journal of the Chemical Society* – 1966. – P. 533–540.
46. Vicinal diaryl azole-based urea derivatives as potential cholesterol lowering agents acting through inhibition of SOAT enzymes / Palash P. Hardik P.,

Kanhed A. et. al. // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2017. – Vol. 130.
– P. 107–123.