

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

Институт химии и инженерной экологии

(наименование института полностью)

Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»

(наименование кафедры)

04.03.01 «Химия»

(код и наименование направления подготовки, специальности)

«Медицинская и фармацевтическая химия»

(наименование(профиль)/специализации)

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

на тему: Синтез  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов содержащих  
имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент

Студент

Р.В. Ромашов

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

Руководитель

А.С. Бунев

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

Консультанты

Н.В. Яценко

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

\_\_\_\_\_  
(И.О. Фамилия)

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

**Допустить к защите**

Заведующий кафедрой д.х.н., профессор Г.И. Остапенко

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

\_\_\_\_\_  
(личная подпись)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017г.

Тольятти 2017

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

(институт)

Химия, химические процессы и технологии

(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой

Остапенко Г.И.

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**ЗАДАНИЕ**

**на выполнение бакалаврской работы**

Студенту Ромашову Роману Владимировичу

1. Тема «Синтез  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов содержащих имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент»
2. Срок сдачи студентом законченной бакалаврской работы июнь 2017
3. Исходные данные к бакалаврской работе литература по теме исследования
4. Содержание бакалаврской работы (перечень подлежащих разработке вопросов, разделов) Введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение, список литературы.
5. Ориентировочный перечень графического и иллюстративного материала презентация
6. Подготовить аннотацию на английском языке (консультант по разделу к.ф.н., Н.В. Яценко)
7. Дата выдачи задания «13» февраля 2017 г.

Руководитель бакалаврской работы

\_\_\_\_\_  
(подпись) А.С. Бунев  
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

\_\_\_\_\_  
(подпись) Р.В. Ромашов  
(И.О. Фамилия)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

(институт)

Химия, химические процессы и технологии

(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой

Остапенко Г.И.

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН**

**выполнения бакалаврской работы**

Студента: Ромашова Романа Владимировича

по теме: Синтез  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов содержащих имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	4.04.2017	11.03.2017	Выполнено	
Выполнение экспериментальной части работы	17.04.2017	8.04.2017	Выполнено	
Написание раздела «Экспериментальная часть»	10.05.2017	15.04.2017	Выполнено	

Написание разделов «Результаты и обсуждения», «Введение» «Заключение», «Литература»	28.05.2017	28.05.2017	Выполнено	
Верстка работы, проверка работы научным руководителем	1.06.2017	1.06.2017	Выполнено	
Проверка работы в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	24.06.2017	24.06.2017	Выполнено	
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	27.06.2017	27.06.2017	Выполнено	

Руководитель бакалаврской  
работы

\_\_\_\_\_

(подпись)

**А.С. Бунев**

(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

\_\_\_\_\_

(подпись)

**Р.В. Ромашов**

(И.О. Фамилия)

## АННОТАЦИЯ

Объектом исследования в настоящей работе являются  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны содержащие имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент, полученные при взаимодействии 6-арил-5-формилимидазо[2,1-*b*]тиазолов с различными производными ацетофенонов, или 6-арил-5-ацилимидазо[2,1-*b*]тиазолов с различными производными бензальдегида. Строение синтезированных веществ подтверждено ИК-спектроскопией и  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  одномерными спектрами ЯМР, и гетероядерной корреляционной спектроскопией ЯМР НМРС  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  и НМВС  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ .

## ABSTRACT

The aim of the work is synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones containing imidazo[2,1-*b*]thiazole fragment.

The object of the graduation work is  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones containing imidazo[2,1-*b*]thiazole fragment.

The subject of the graduation work is the first type of chalcones obtained by the interaction of 6-aryl-5-formylimidazo[2,1-*b*]thiazoles with various acetophenone derivatives and second type chalcones obtained by the reaction of 6-aryl-5-acylimidazo[2,1-*b*]thiazoles with various derivatives of benzaldehyde.

The first part of the work provides some information on the sequential synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones containing imidazo[2,1-*b*]thiazole fragment original from 2-aminothiazoles or 2-mercaptoimidazoles. The structure and reactivity of the imidazo[2,1-*b*]thiazole ring are also considered.

In second part the synthetic path is chosen and its relevance is proved. On the example of two different types of chalcones, their NMR spectra are considered.

The experimental part describes the procedures of the synthesis of original compounds and reaction products. For all the chalcone obtained, NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  и HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) and IR spectra were defined.

The synthetic approach to the construction of these imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives has been developed and a number of new compounds which can be further functionalized to produce biologically active substances have been obtained in the graduation work.

## СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Принятые сокращения .....	9
Введение.....	10
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	11
1.1. Синтез имидазо[2,1- <i>b</i> ]тиазолов .....	11
1.1.1. С использованием 2-аминотиазолов в качестве исходных веществ .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
1.1.1.1. Взаимодействие 2-аминотиазолов с $\alpha$ -галогенкетонами .....	12
1.1.1.2. Взаимодействие 2-аминотиазола с пропаргилбромидом.....	14
1.1.1.3. Другие методы.....	16
1.1.2. С использованием 2-меркаптоимидазолов в качестве исходных веществ .....	17
1.1.2.1. Взаимодействие 2-меркаптоимидазов с $\alpha$ -галогенкетонами.....	17
1.1.2.2. Взаимодействие 2-меркаптоимидазолов с дигалогенэтаномы .....	19
1.1.2.3. Другие методы.....	20
1.1.3. С использованием других исходных веществ.....	22
1.2. Строение и реакционная способность имидазо[2,1- <i>b</i> ]тиазола .....	22
1.3. Ацилирование имидазо[2,1- <i>b</i> ]тиазолов .....	24
1.4. Формилирование имидазо[2,1- <i>b</i> ]тиазолов.....	26
1.5. Синтез халконов имидазо[2,1- <i>b</i> ]тиазола.....	27
1.5.1. Механизм альдольной конденсации .....	28
1.5.2. Катализаторы альдольной конденсации .....	29
1.6. Биологическая активность $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов содержащих имидазо[2,1- <i>b</i> ]тиазольный фрагмент .....	29

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ .....	32
2.1. Синтез халконов первого типа .....	32
2.2. Синтез халконов второго типа .....	37
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	43
3.1. Реагенты и оборудование .....	43
3.2. Очистка и сушка растворителей .....	44
3.3. Синтез исходных соединений.....	44
3.3.1. Синтез $\alpha$ -бромкетонов .....	44
3.3.2. Синтез фенацелиевых солей производных тиазоламина .....	45
3.3.3. Синтез 6-арилимидазо[2,1- <i>b</i> ]тиазолов .....	45
3.4. Синтез халконов первого типа.....	46
3.4.1. Синтез 6-арил-5-формилимидазо[2,1- <i>b</i> ]тиазолов .....	46
3.4.2. Общая методика получения халконов первого типа .....	46
3.5. Синтез халконов второго типа.....	48
3.5.1. Синтез 6-арил-5-ацилимидазо[2,1- <i>b</i> ]тиазолов .....	48
3.5.2. Общая методика получения халконов второго типа .....	48
Заключение .....	51
Литература .....	52

## Принятые сокращения

В настоящей работе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

A549	клеточная линия карциномы лёгкого
Ac	ацил
Ar	арил
DMFA	деметилформамид
DMAD	диметилацетилендикарбоксилат
DU-145	клеточная линия рака предстательной железы
Et	этил
G2/M	период между синтезом ДНК и митозом
HeLa	линия «бессмертных» клеток
HT-29	клеточная линия карциномы толстой кишки
IC <sub>50</sub>	концентрация 50% ингибирования
MCF-7	клеточная линия рака молочной железы
Me	метил
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
Ph	фенил
PPA	полифосфорная кислота
PPP	метод Паризера–Парра–Попла
Pr	пропил
PS-en-Pd(II)	нанесённый на палладий (II) этилендиаминный комплекс
TFAA	ангидрид трифторуксусной кислоты

## Введение

Имидазотиазольные производные уже давно используют для лечения различных заболеваний. В последние годы, имидазотиазольные и халкольные фрагменты стали важными фармакофорами при разработке противоопухолевых препаратов.  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны содержащие имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент можно получить путём ковалентного связывания этих двух мощных фармакофорных фрагментов. Эти соединения, проявляют широкий спектр биологических свойств, в том числе противораковой, антимикробной, противовоспалительной и иммуносупрессивной активности.

Таким образом, синтез новых производных  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов содержащих имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент с последующем изучением их биологической активности является актуальной задачей.

Цель работы: синтез ряда производных  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов содержащих имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент.

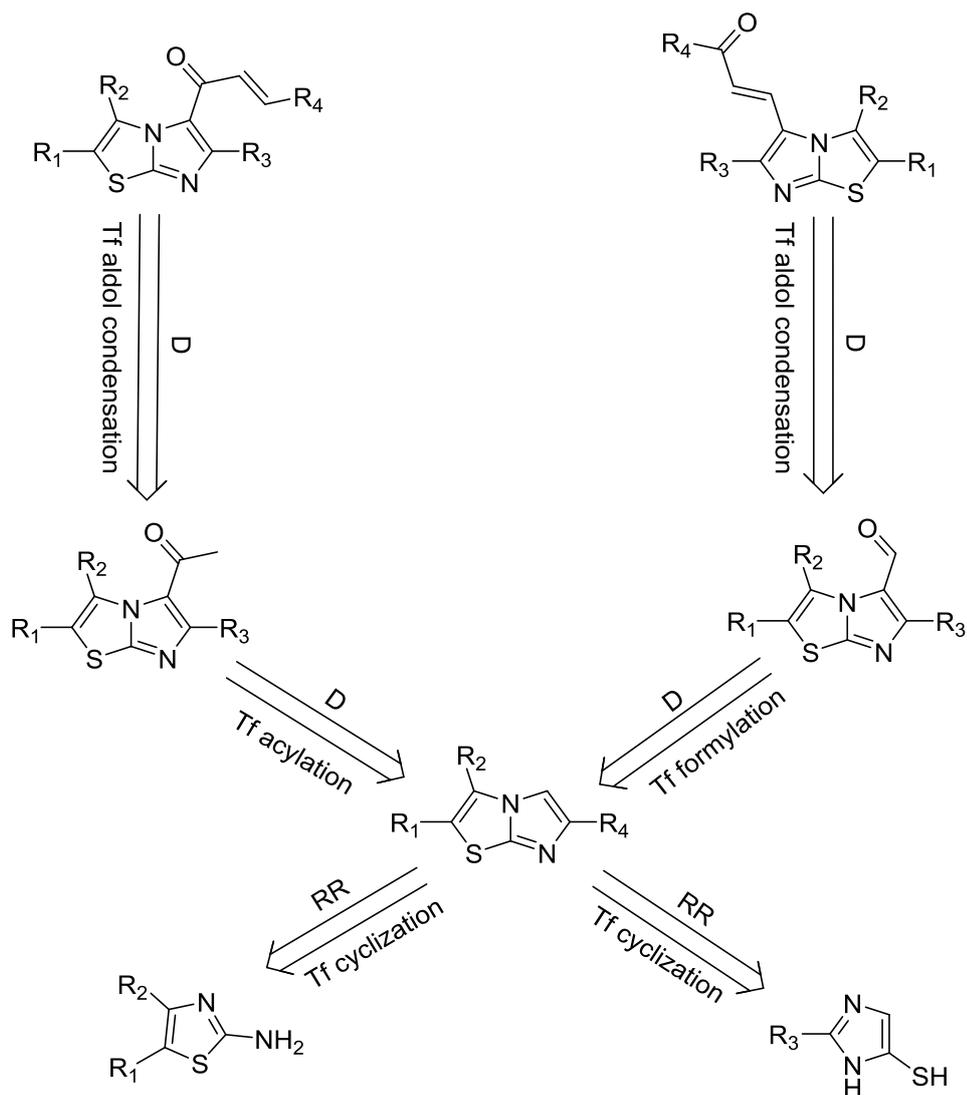
Для успешной реализации цели сформулированы следующие задачи:

1. Разработать синтетическую методологию получения производных  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов содержащих имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент.
2. Синтезировать ряд производных  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов содержащих имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент.
3. Доказать строение полученных соединений одним из методов спектрального анализа.

# 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Ретросинтетический анализ молекул халконов имидазо[2,1-*b*]тиазола позволяет разработать план их синтеза (Схема 1).

Схема 1



Согласно приведённой схеме, синтез халконов имидазо[2,1-*b*]тиазола можно разделить на следующие стадии:

- Синтез имидазо[2,1-*b*]тиазолов:
  - а) из 2-аминотиазолов;
  - б) из 2-меркаптоимидазолов;

- Ацилирование или формилирование;
- Альдольная конденсация.

Следующие разделы посвящены детальному рассмотрению каждой из стадий.

### 1.1. Синтез имидазо[2,1-*b*]тиазолов

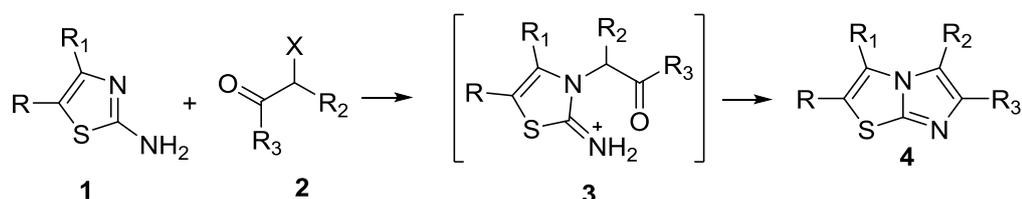
Впервые имидазо[2,1-*b*]тиазолы были синтезированы ещё в 1936 году [1]. На данный момент эти соединения представляют большой интерес, так как они обладают биологической активностью и являются исходным материалом для синтеза веществ с уникальными физико-химическими свойствами. Из многообразия методов получения следует отметить два подхода: с использованием 2-аминотиазолов или 2-меркаптоимидазолов в качестве исходных веществ.

#### 1.1.1. С использованием 2-аминотиазолов в качестве исходных веществ

##### 1.1.1.1. Взаимодействие 2-аминотиазолов с $\alpha$ -галогенкетонами

Наиболее распространённый метод синтеза имидазо[2,1-*b*]тиазолов **4** основан на взаимодействии замещённых 2-аминотиазолов **1** с  $\alpha$ -галогенкетонами **2**. Данные процессы являются двухстадийными. (Схема 2) [2-15].

Схема 2



R = H, Me, Cl, CO<sub>2</sub>Me, Ph

R<sub>1</sub> = H, Me, Et, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, Cl, CO<sub>2</sub>Me, Ph

R<sub>2</sub> = H, Me

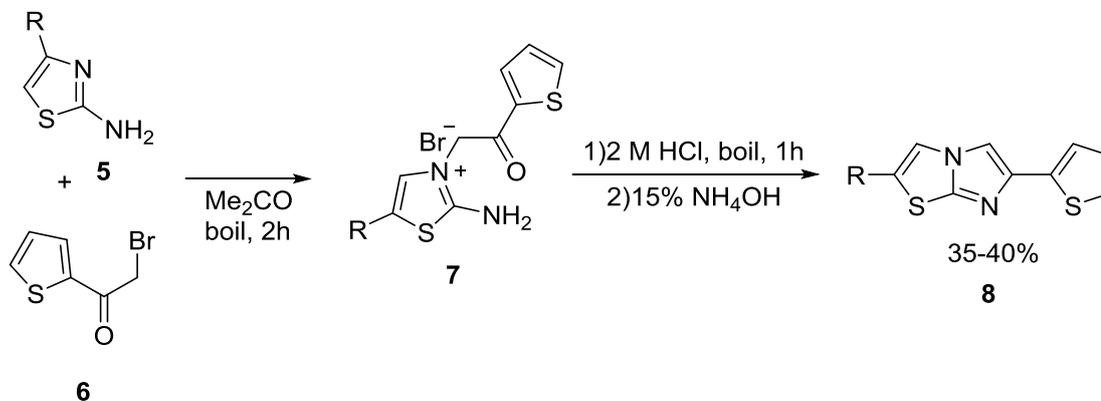
R<sub>3</sub> = Me, Ph, 5-nitro-furyl, 2-benzofuryl, 3-Me-2-benzofuryl, p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> etc.

X = Cl, Br

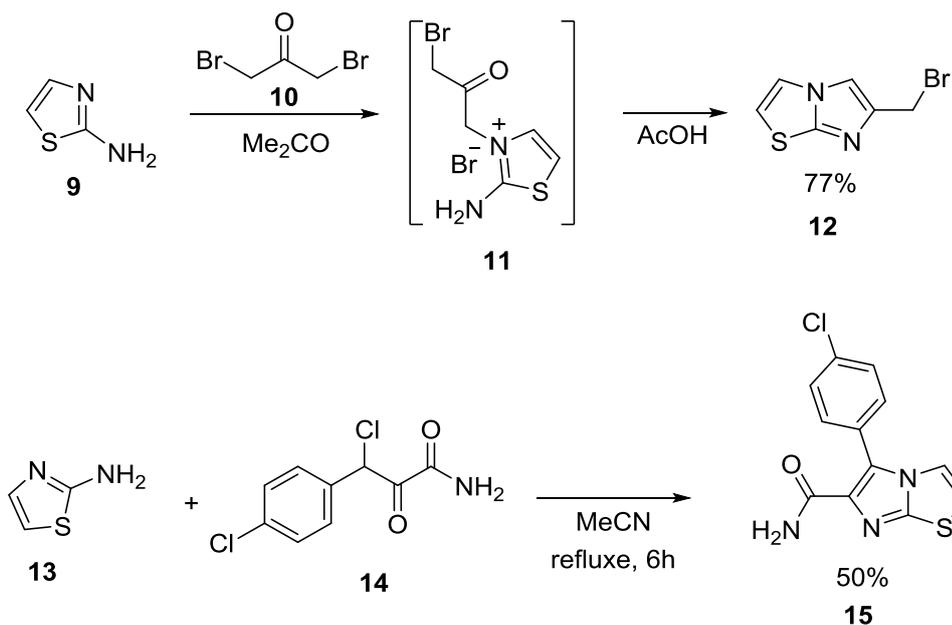
На первой стадии проводится предварительная кватернизация 2-аминотиазолов **5** с последующей циклизацией образовавшийся соли **6** в среде

водной HCl [16], EtOH/HCl [17-21], AcOH [21, 22], изопропанола [23] и ацетонитрила [24] (Схема 3).

Схема 3



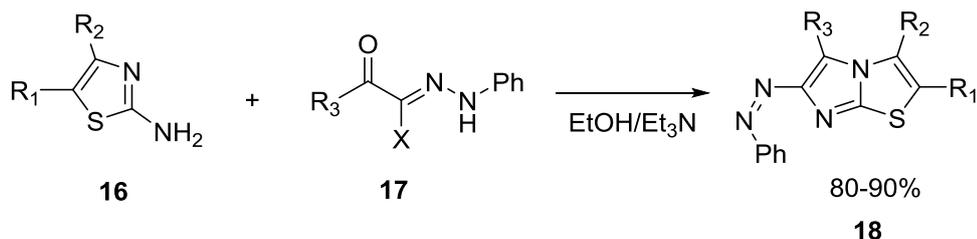
R = Et, n-Pr, i-Pr



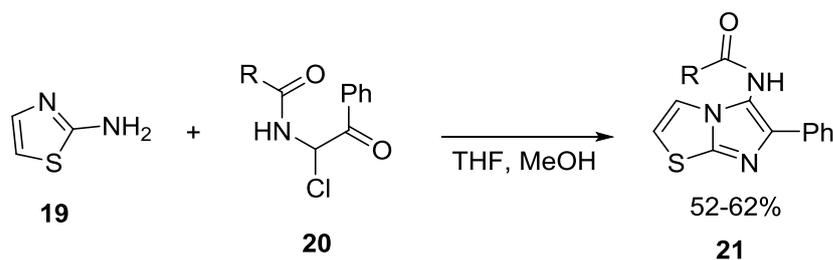
Выход продукта увеличивается с использованием незамещённых и 4(5)-алкиламещённых 2-аминотиазолов [25-31]. Арильный заместитель в 4-положении 2-аминотиазолов понижает основность эндоциклического атома азота, что приводит к снижению выхода. Заместители в  $\alpha$ -галогенкарбонильном соединении практически не оказывают влияния на выход продукта.

Также существуют и одностадийные процессы. В данном случае продукт алкилирования 2-аминотиазола образуется *in situ*. Примерами таких реакции может служить взаимодействие замещённых 2-аминотиазолов **16** с гидразоноил галогенидами **17** или  $\omega$ -хлор- $\omega$ -ациламиноацетофенонами **20**, или этил-2-галоген-3-оксобутаноатами **23** (Схема 4) [32-35].

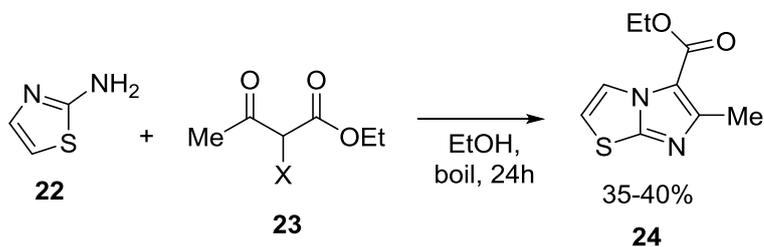
Схема 4



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H, Me, CO<sub>2</sub>Et, Ph; R<sub>3</sub> = 2-C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>O, 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S; X = Br, Cl  
 R<sub>1</sub> = Ph; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = 2-Ph-4-Me-thiazol-5-yl; X = Br



R = Me, MeO



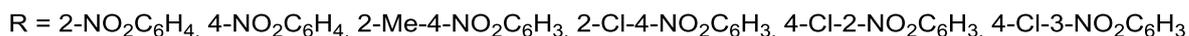
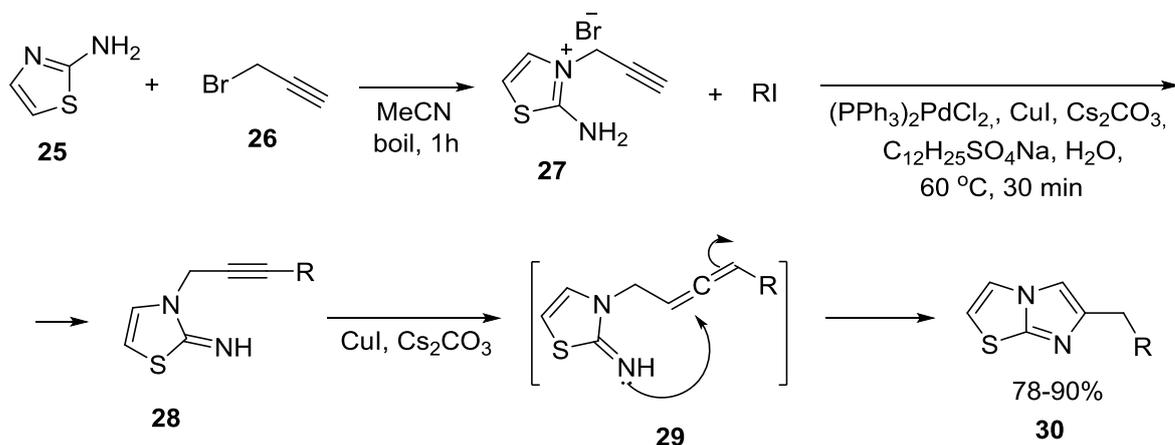
X = Cl, Br

#### 1.1.1.2. Взаимодействие 2-аминотиазола с пропаргилбромидом

В последние годы набирает популярность метод, заключающийся в использовании синтетических эквивалентов  $\alpha$ -галогенкетов. Так,

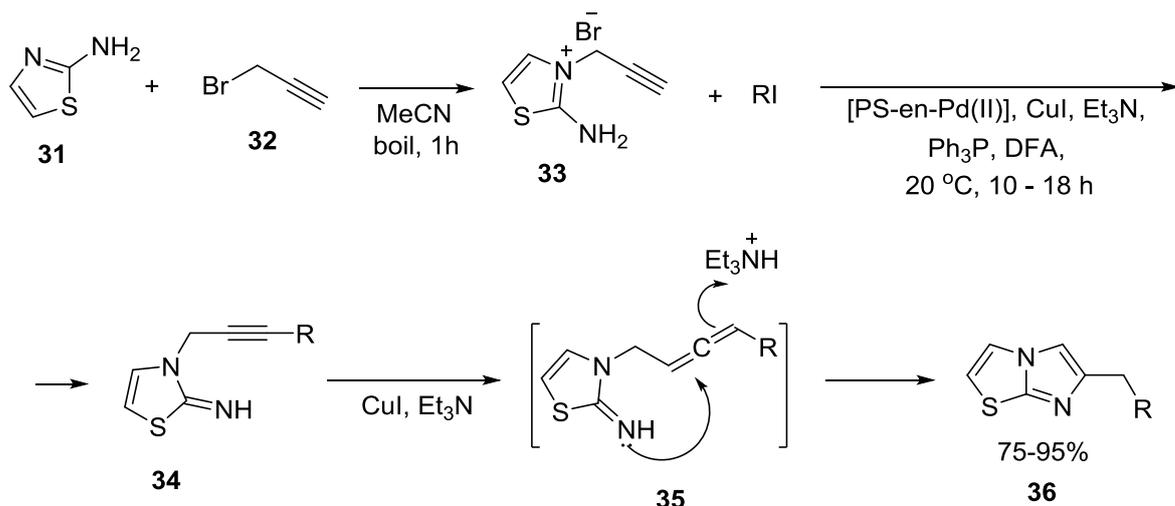
взаимодействием 2-аминотиазола **25** с пропаргилбромидом **26**, в кипящем ацетонитриле получают бромид 2-амино-3-(2-пропинил)-1,3-тиазола **27**, который с лёгкостью претерпевает внутримолекулярную циклизацию в условиях металлокомплексного катализа с образованием 6-замещённых имидазо[2,1-*b*]тиазолов **30**, через промежуточные продукты **28**, **29**. Реакция катализируется Pd/Cu, в присутствии лаурилсульфата натрия, в качестве поверхностного-активного вещества, и карбоната цезия в воде, в качестве основания. Металлокомплексный катализ позволяет ввести в 6 положение имидазо[2,1-*b*]тиазола бензильные заместители (Схема 5) [36–38].

Схема 5



Бакхерад и соавторы в работе [39] показали, что нанесённый на палладий (II) этилендиаминный комплекс, проявляет высокую активность в реакции между различными арилидами и бромид 2-амино-3-(2-пропинил)-1,3-тиазолом **33** (реакция Соногаширы). В результате образуется 6-(замещённыебензил)имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолы **36**. Механизм образования соединений **36** включает следующие стадии: стандартная реакция Соногаширы (с образованием промежуточных соединений **34**) (1 стадия) и изомеризация в алленовые промежуточные соединения **35** (2 стадия), которые затем циклизуются в продукты **36** (3 стадия) (Схема 6).

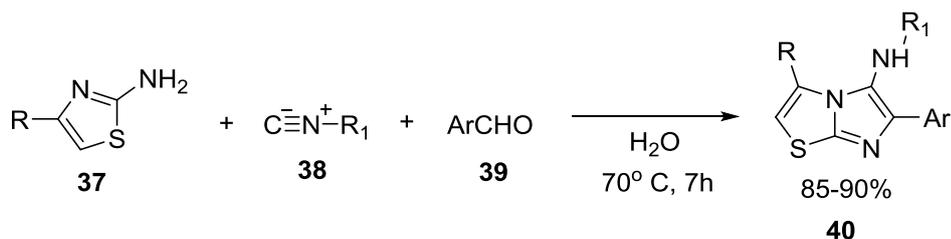
### Схема 6



#### 1.1.1.3. Другие методы

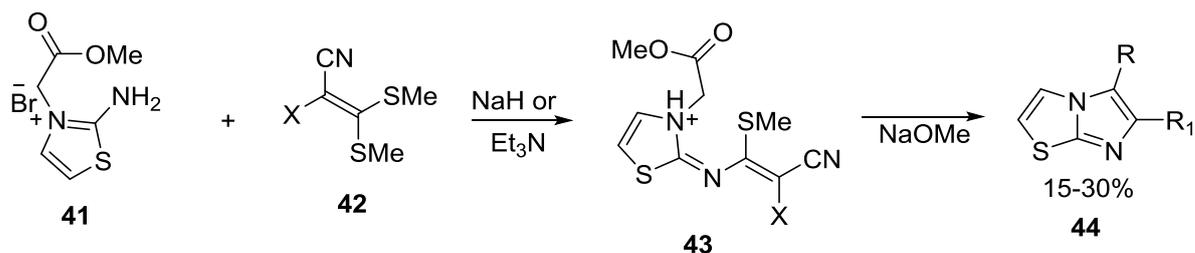
В статье [40] описываются многокомпонентные реакции для получения производных имидазо[2,1-*b*]тиазолов. В реакцию вступают 2-аминотиазолы **37** с различными изоцианидами **38** и альдегидами **39** с получением имидазо[2,1-*b*]тиазолов **40** с выходами 85-90% (Схема 7).

### Схема 7



Также имидазо[2,1-*b*]тиазолы **44** могут быть получены при взаимодействии аминотиазольного производного **41** с кетеном тиоацеталей **42** в присутствии гидроксида натрия или триэтиламина с получением иминодигидротиазолов **43**, которые циклизуются в присутствии метоксида натрия (Схема 8) [41].

## Схема 8



X = CN, CO<sub>2</sub>Me, tosylimino

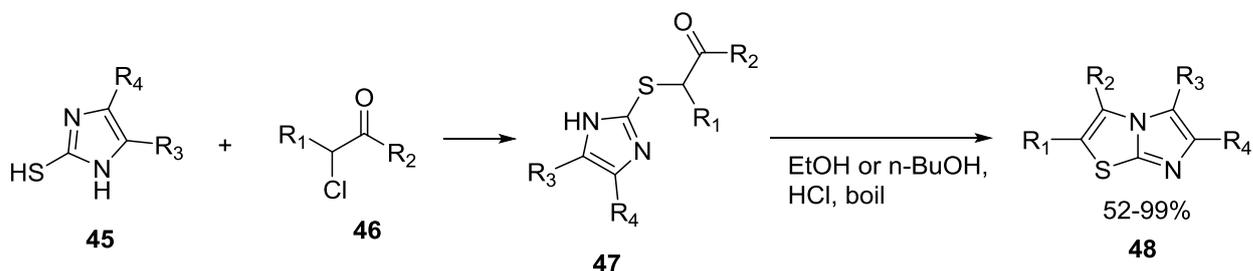
R = CO<sub>2</sub>Me, R<sub>1</sub> = CH(CN)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CN; R = H, R<sub>1</sub> = tosylimino

1.1.2. С использованием 2-меркаптоимидазолов в качестве исходных веществ

### 1.1.2.1. Взаимодействие 2-меркаптоимидазов с $\alpha$ -галогенкетонами

Как и в случае с 2-аминотиазолами, взаимодействие 2-меркаптоимидазолов с  $\alpha$ -галогенкетонами довольно широко представлено в литературе [42 - 49]. Примером получения производных имидазо[2,1-*b*]тиазолов **48** является реакция *S*-алкилирования замещённого 2-меркаптоимидазола **45**  $\alpha$ -хлоркетонами **46** с последующей внутримолекулярной циклизацией образующегося промежуточного соединения **47** (Схема 9) [42].

## Схема 9



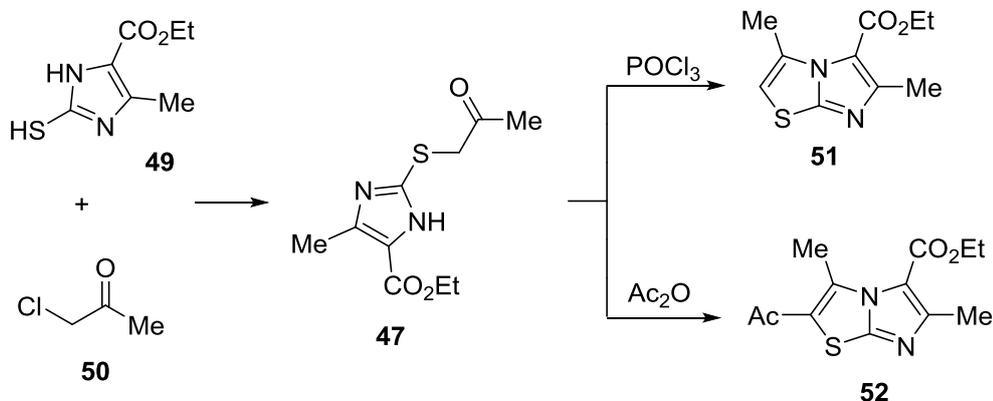
R<sub>1</sub> = H, Ph, MeCO; R<sub>2</sub> = Ph, p-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Me, p-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> = H, Ph; R<sub>4</sub> = H, Ph, p-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Стоит отметить, что при использовании в роли водоотнимающего агента ангидида уксусной кислоты получается 2-ацил производное

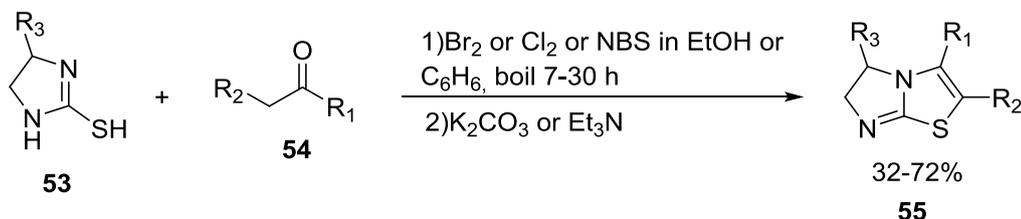
имидазо[2,1-*b*]тиазола **52**, а при замене Ac<sub>2</sub>O на POCl<sub>3</sub> даёт тот же продукт, но уже с незамещённым вторым положением **51** (Схема 10) [43].

Схема 10

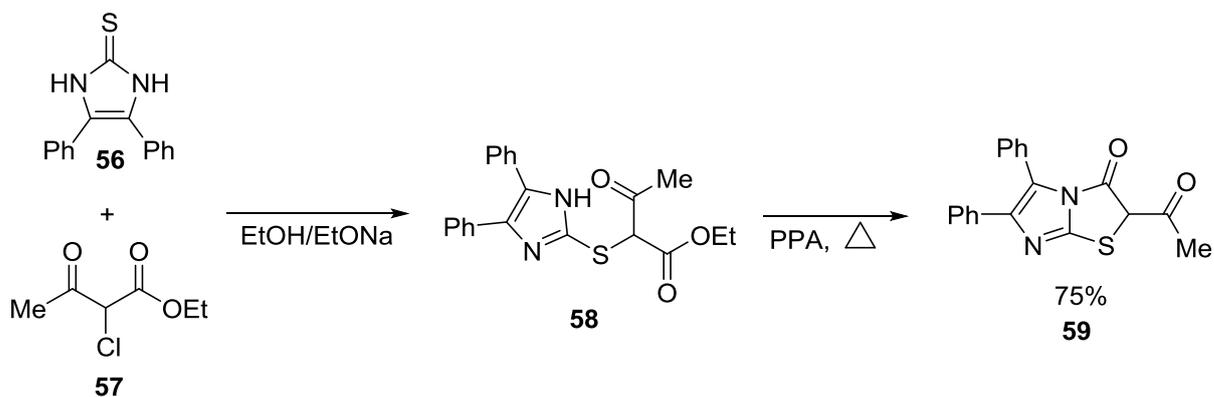


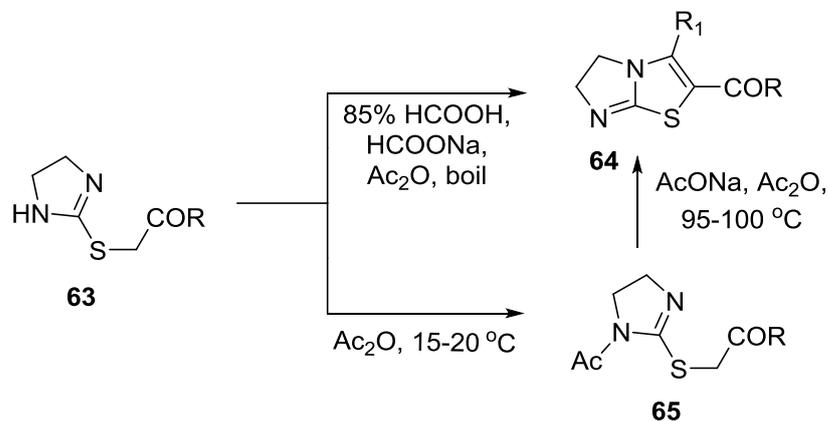
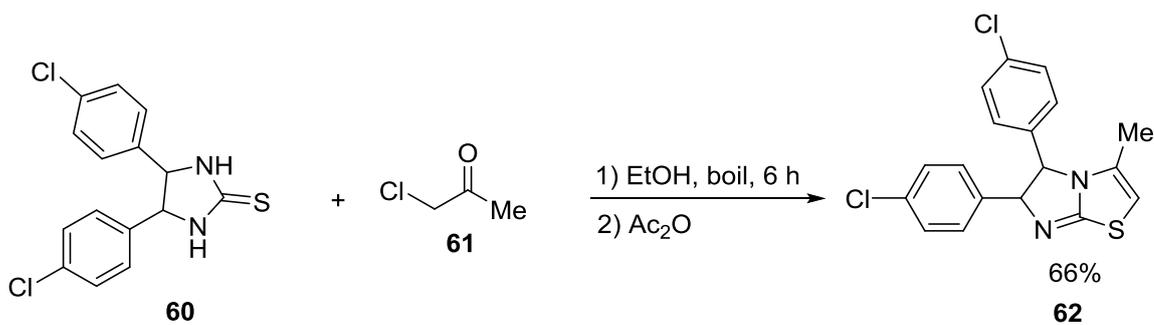
Наравне с 2-меркаптоимидазолами также могут использоваться ди- и тетрагидропроизводные **53** для получения соответствующих имидазо[2,1-*b*]тиазолов. Продукты *S*-алкилирования гладко циклизируются в условиях основного или кислотного катализа (Схема 11) [44-49].

Схема 11



R<sub>1</sub> = Me, Ph, p-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 R<sub>2</sub> = H, Ph, Me; R<sub>3</sub> = H, Me



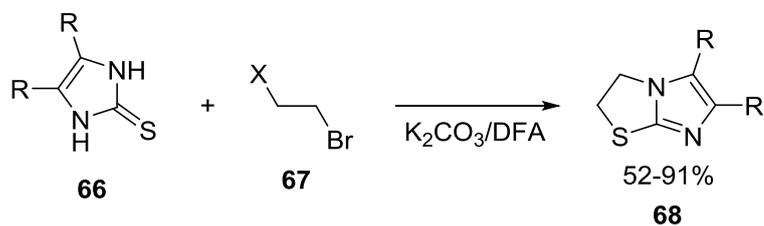


R = Ph, p-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 R<sub>1</sub> = H, Me

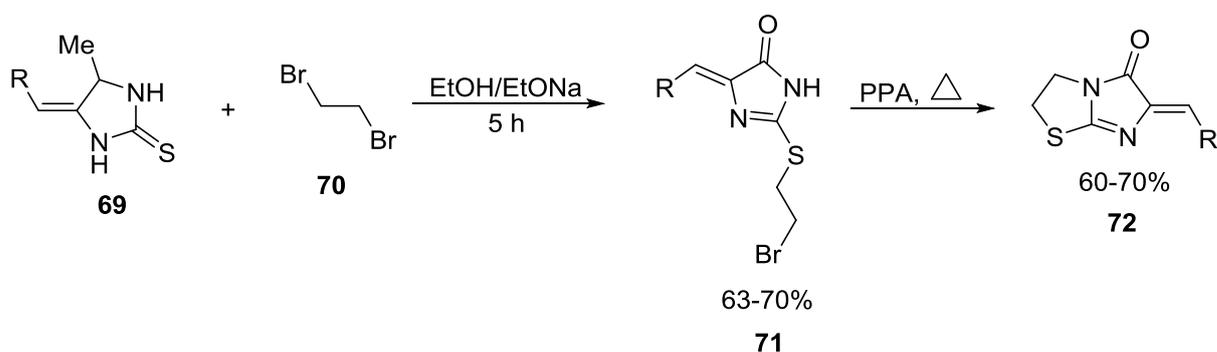
### 1.1.2.2. Взаимодействие 2-меркаптоимидазолов с дигалогенэтаноми

К построению имидазо[2,1-*b*]тиазольной структуры относится также ряд реакций, основанный на взаимодействии 2-меркаптоимидазолов **66** с дигалогенэтаноми (Схема 12) [50-52].

Схема 12



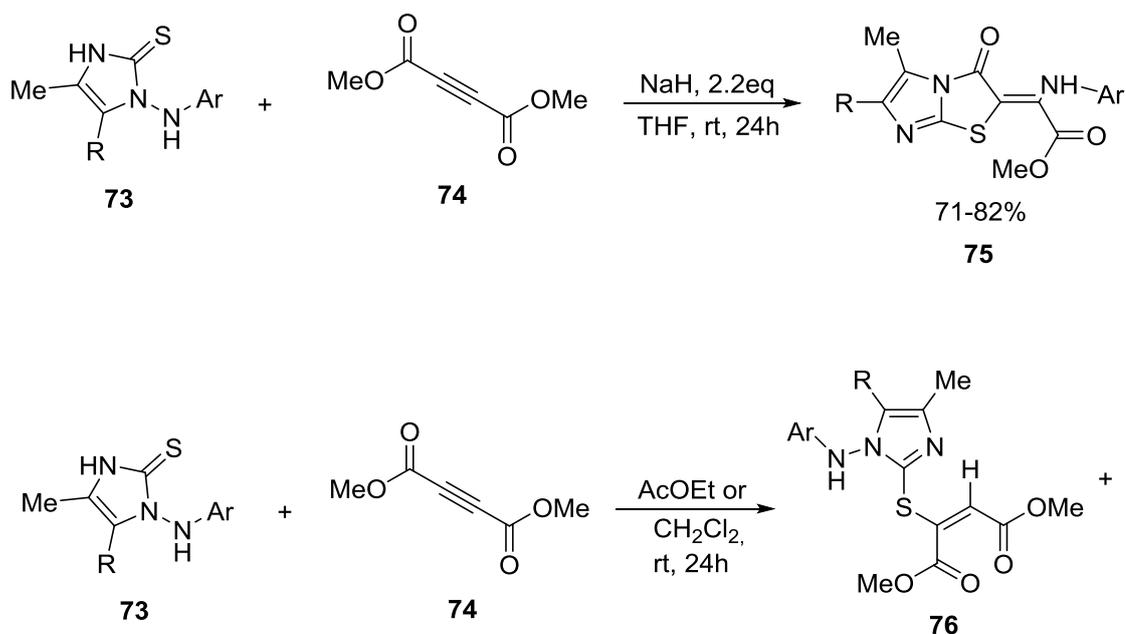
R = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = Cl, Br

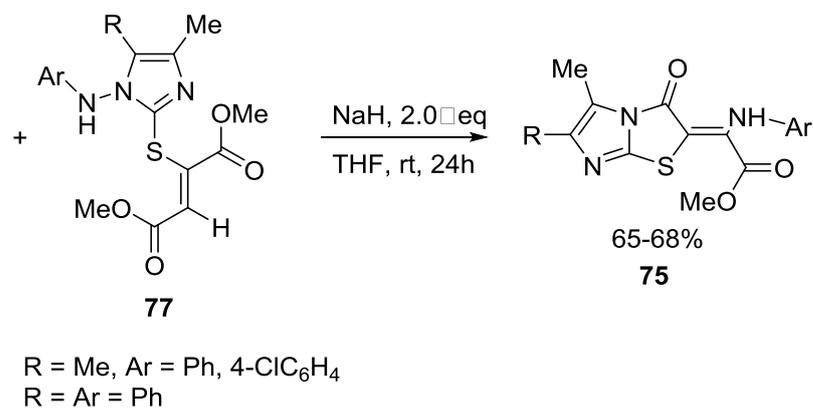


### 1.1.2.3. Другие методы

В работе [53] описывается взаимодействие 1-ариламиноимидазол-2-тионов **73** с диметилацетилендикарбоксилатом (DMAD) **74**, в присутствии 2,2 эквивалента гидрида натрия. В результате реакции получают имидазо[2,1-*b*]тиазол **75** с выходом 71-82%. Следует отметить, что в отсутствие основания, образуется только *S*-замещённые продукты **76** и **77** в виде *E/Z*-смеси с выходом 53-55%. Эта смесь может быть преобразована в соединение **75** с 2,0 эквивалентом гидрида натрия с выходом 65-68% (Схема 13).

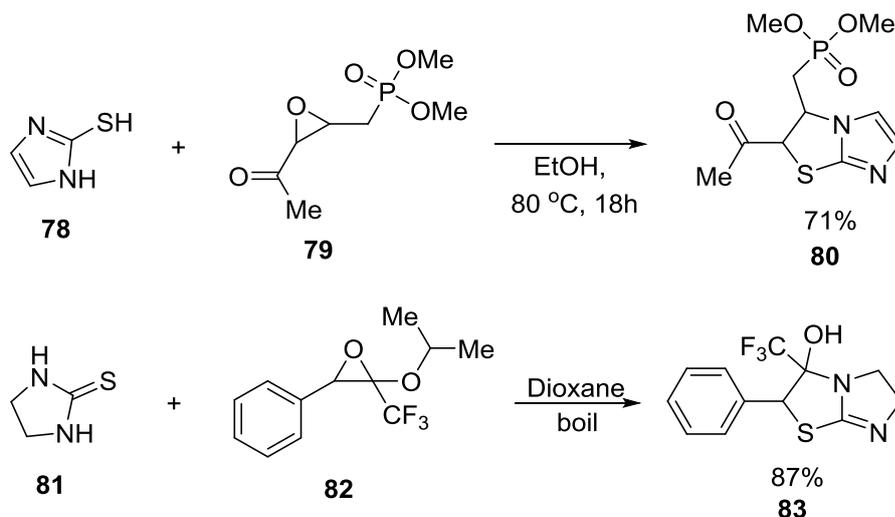
Схема 13





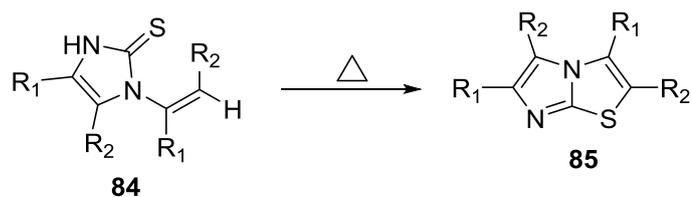
Интересным с синтетической точки зрения оказались методы получения имидазо[2,1-*b*]тиазолов **80**, при взаимодействии 2-меркаптоимидазолов **78** с эпоксидами **79**, содержащими электроноакцепторные группы (Схема 14) [54, 55].

Схема 14



1-винил-2,3-дигидро-3*H*-имидазол-2-тиона **84** может быть превращён в имидазо[2,1-*b*]тиазола **85** путём внутримолекулярной циклизации при нагревании (Схема 15) [56].

## Схема 15

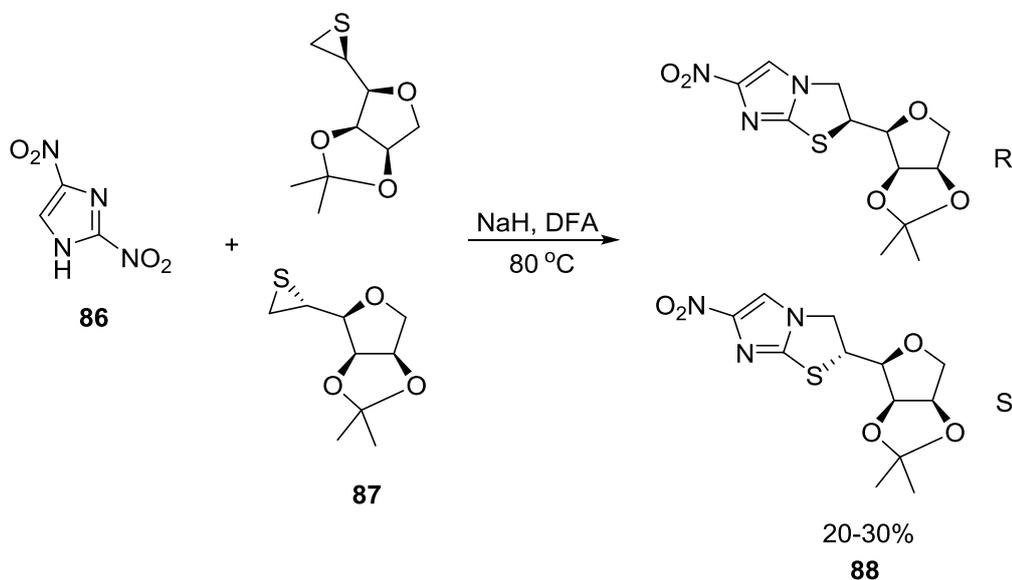


$R_1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, R_2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}$

### 1.1.3. С использованием других исходных веществ

В работе [57] Мугунтхана с сотрудниками описан оригинальный подход к сборке имидазо[2,1-*b*]тиазольного фрагмента на основе 2,4-динитро-1*H*-имидазола **86**, обладающего кислотными свойствами, за счёт наличия в кольце двух электроноакцепторных групп. После взаимодействия 2,4-динитро-1*H*-имидазола с гидридом натрия, полученный имидазолид подвергался алкилированию электрофильным тираном **87**, что приводило к двум изомерам 6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазола **88** (Схема 16).

## Схема 16

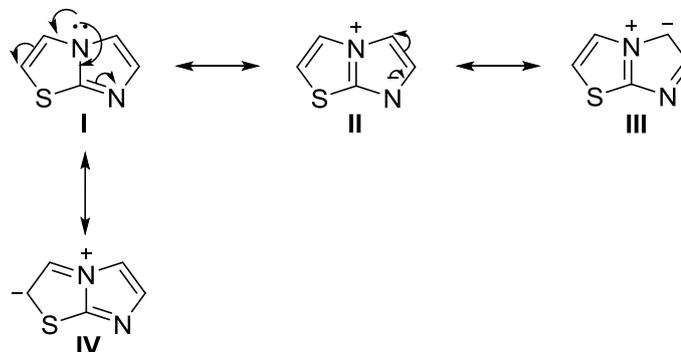


### 1.2 Строение и реакционная способность имидазо[2,1-*b*]тиазола

Имидазо[2,1-*b*]тиазол представляют тремя основными каноническими структурами **I**, **II**, **III**, из которых **I** вносит наибольший вклад. Структура **IV**

не существует, потому что имидазольная часть бициклической системы более электроотрицательна, чем тиазольная часть (Схема 17) [58].

Схема 17



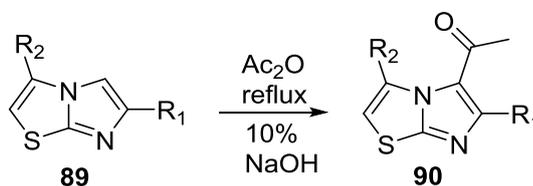
Пентимали с соавторами в работах [59, 60] сообщили о реакционной способности и химических свойствах имидазо[2,1-*b*]тиазольной системы. Некоторые важные выводы их исследования приведены ниже:

- Имидазо[2,1-*b*]тиазол является псевдо-ароматичным и достаточно стабильным.
- Электрофильное замещение происходит исключительно в С-5 положение.
- Расчёт плотности  $\pi$ -электронов методом Паризера–Парра–Попла (PPP), показал высокий отрицательный заряд на С-5 по сравнению с остальными атомами углерода. Он также показал, что имидазольная часть конденсированной системы богаче электронной плотностью по сравнению с тиазольной частью.
- Рассчитанный отрицательный заряд на N-7 выше, чем на N-5. И на самом деле это так, N-7 является более основным и протонирование имидазо[2,1-*b*]тиазола происходит в N-7.
- Галоген не присоединяется по двойной связи во 2-ое и 3-ие положения, указывает на то, что это не изолированный алкен.

### 1.3. Ацилирование имидазо[2,1-*b*]тиазолов

В работе [61] имидазо[2,1-*b*]тиазол **89** ацилируют с помощью уксусного ангидрида, который является в данной реакции, как и ацилирующим агентом, так и растворителем. В роли катализатора используют концентрированную серную кислоту. При этом реакция ацилирование монозамещённых 6-арилимидазо[2,1-*b*]тиазолов завершается быстрее в два раза, чем для производных с донорным заместителем со стороны тиазольного кольца (Схема 18).

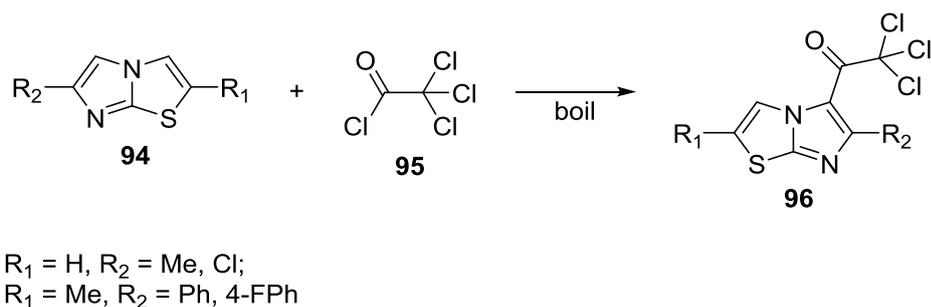
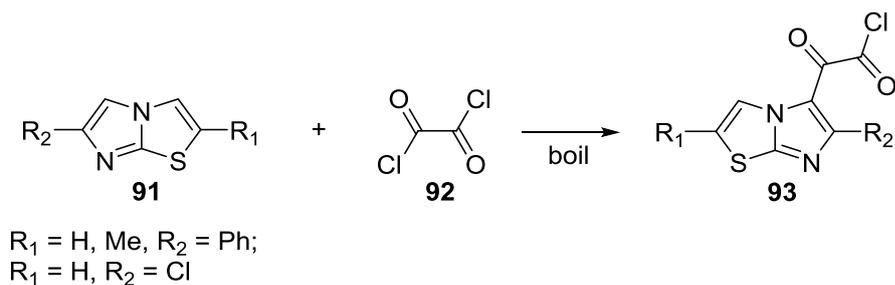
Схема 18



$R_2 = \text{H}$ ,  $R_1 = \text{Ph}$ , 3-Cl-4-NO<sub>2</sub>Ph, 4-F-4-NO<sub>2</sub>Ph, 4-EtOPh, 4-ClPh, 3-NO<sub>2</sub>Ph, 4-FPh, 4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-MeSPh;  $R_2 = \text{Me}$ ;  $R_1 = 4\text{-FPh}$

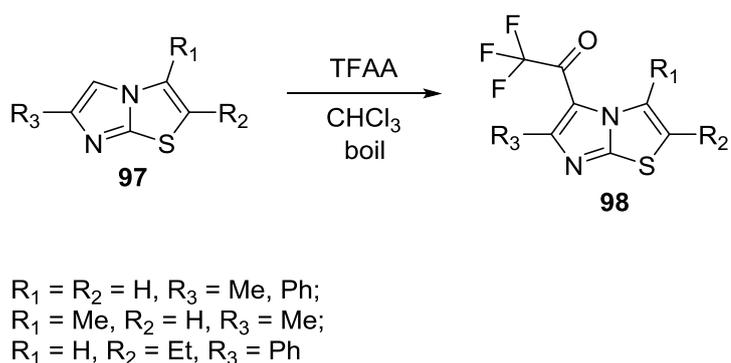
В свою очередь Вихров [62], в роли ацилирующих агентов и растворителей использует оксалилхлорид **92** и трихлорацетилхлорид **95**, а ввиду высокой активности имидазо[2,1-*b*]тиазола **91** в реакциях электрофильного ароматического замещения, ацилирования проводились без использования катализатора. Также стоит отметить, что автор данной работы эмпирически установил, взаимосвязь концентрации ацилирующего агента и конверсии исходного соединения. Например, при десятикратном избытке оксалилхлорида, для всех исследуемых соединений, при продолжительном нагревании, происходит гомогенизация реакционной смеси, и конверсия исходных соединений достигает 100%. Аналогично и с трихлорацетилхлоридом (Схема 19).

## Схема 19



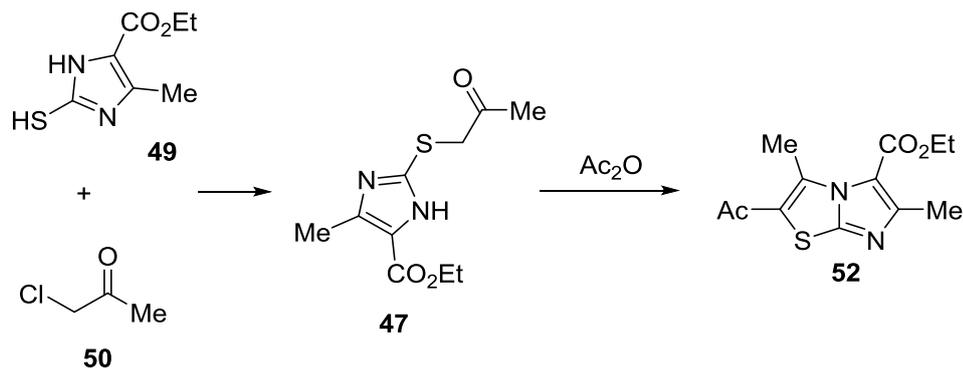
Также в реакцию ацилирования имидазо[2,1-*b*]тиазола **97** легко вступает ангидрид трифторуксусной кислоты в хлороформе. Интересно то, что в тех же условиях, при использовании в роли ацилирующего агента ангидрида уксусной кислоты замещение не происходит (Схема 20) [63].

## Схема 20



Примечательным фактом является то, что ацильную группу можно ввести не только прямым путём, ацилируя имидазо[2,1-*b*]тиазол, но и косвенным, при построении имидазотиазольной системы. Причём ацил замещённым оказывается не пятое положение, а второе (Схема 21) [43].

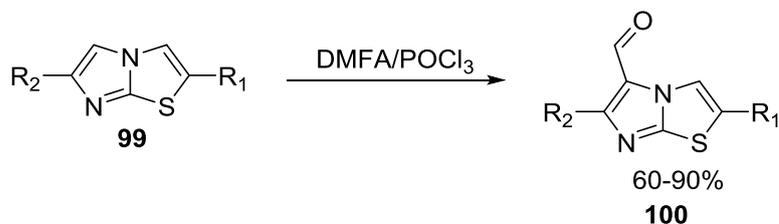
## Схема 21



### 1.4. Формилирование имидазо[2,1-*b*]тиазолов

Альдегиды имидазо[2,1-*b*]тиазола исключительно получают по реакции Вильсмейера-Хаака [64-69]. Для этого бициклический субстрат **99** взаимодействует с комплексом DMFA-POCl<sub>3</sub> в результате получается ряд замещённых имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-карбальдегидов **100** с выходом 60 - 90%. В роли растворителя может выступать как хлороформ, так и DMFA (Схема 22).

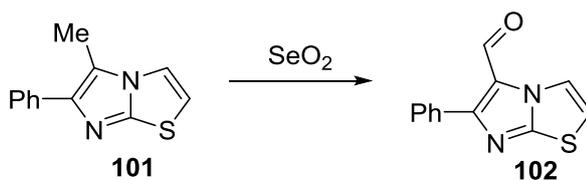
## Схема 22



R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me, Ph, Cl, 4-MeOPh, 4-FPh, 2-tienyl, F<sub>3</sub>C, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>Ph, 3-NO<sub>2</sub>-4-CIPh, 4-CIPh;  
 R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = 4-MeOPh, 4-FPh, 2-tienyl

Альдегиды имидазо[2,1-*b*]тиазола могут быть получены и косвенным методом. Например, 5-метил-6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол **101** окисляют SeO<sub>2</sub> до соответствующего 5-формильного **102** соединения. Попытки синтезировать 6-формильные соединения, путём окисления SeO<sub>2</sub>, не удались (Схема 23) [70].

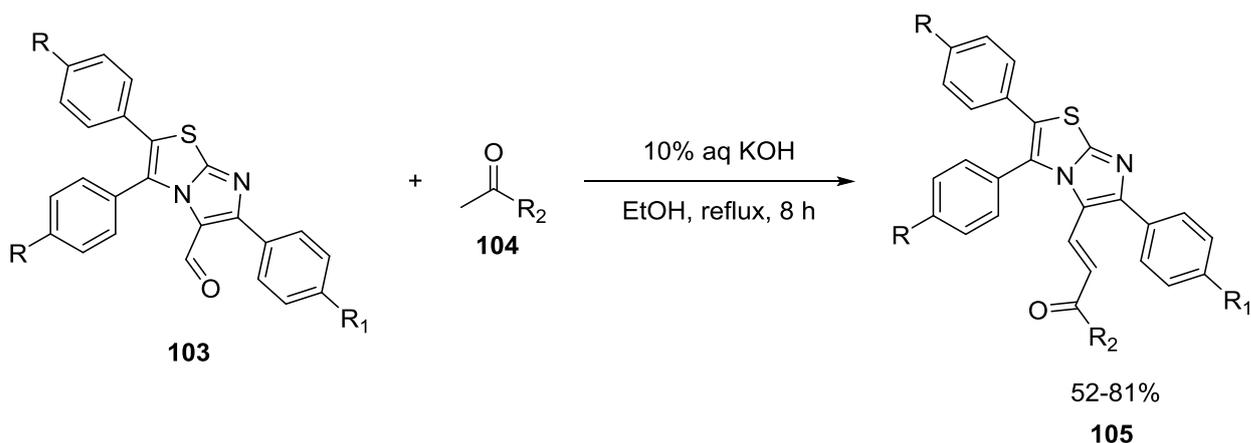
## Схема 23



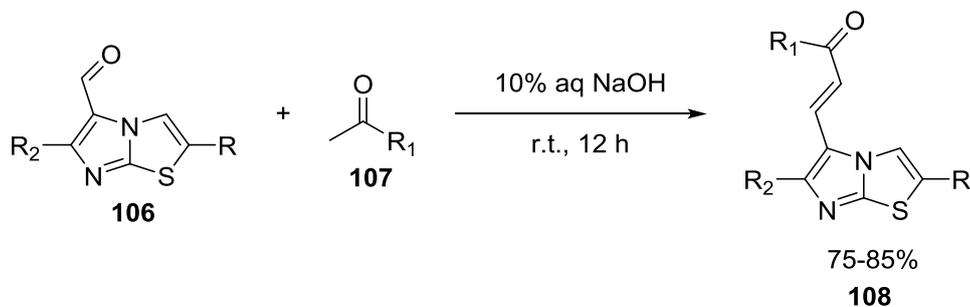
### 1.5. Синтез халконов имидазо[2,1-*b*]тиазола

В работах [71-73] описываются методы сборки  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов содержащих имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент **105** при взаимодействии 5-формильного **103** производного имидазо[2,1-*b*]тиазола с различными ацетофенонами **104**, в условиях щелочного катализа (Схема 24).

## Схема 24



$R_2 = 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,4\text{-(Cl)}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{pyridin-2-yl},$   
 $R = \text{H, OMe}, R_1 = \text{OMe, Cl, F}$



$R = \text{H, Me}, R_1 = 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,4\text{-benzodioxolyl}, 2\text{-thienyl}, 2\text{-pyrrolyl}, 3,5\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3,$   
 $R_2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-thienyl}, \text{CF}_3, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$

### 1.5.1. Механизм альдольной конденсации

На первом этапе реакции (альдольная реакция), в случае основного катализа, происходит отщепление протона от  $\alpha$ -положения карбонильного соединения **109**, и образуется енолят-ион **110**, который присоединяется к карбонильной группе другой молекулы **111**. Затем происходит отщепление протона анионом альдоля **112** от молекулы растворителя (Схема 25). В случае кислотного катализа, происходит протонирование карбонильной группы **114**, с последующем присоединением к енолу **115**, образующийся из метиленовой компоненты (Схема 26). На втором этапе реакции (реакция элиминирования) происходит отщепления от альдоля **113** воды или спирта, в зависимости от условия катализа может образоваться продукт термодинамического или кинетического контроля (Схема 27) [74].

Схема 25

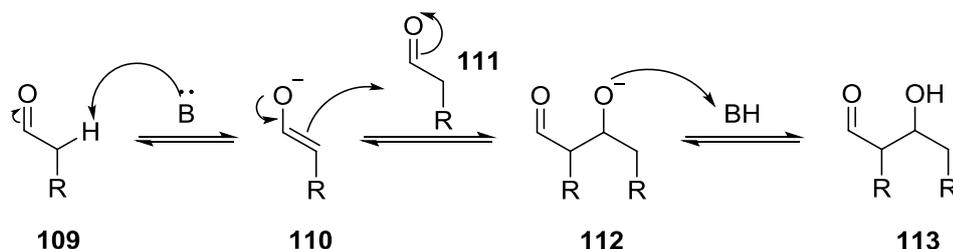
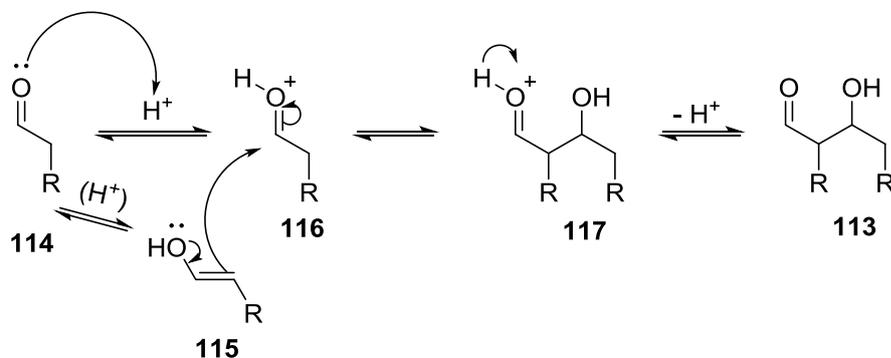
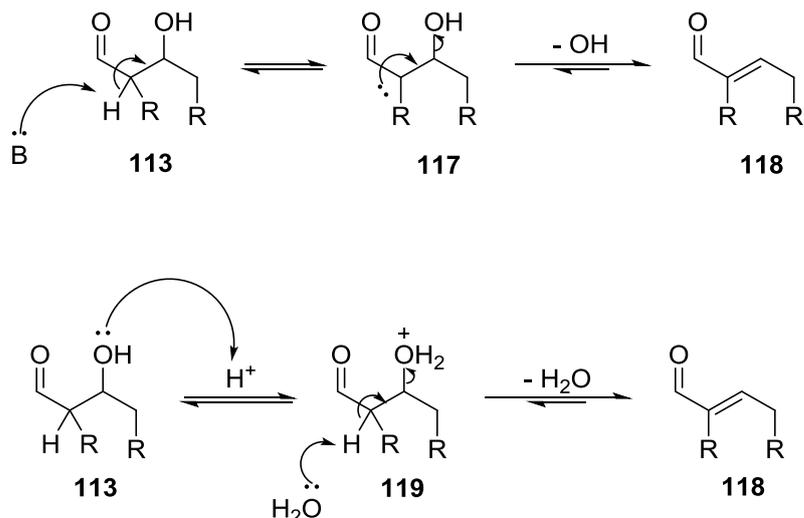


Схема 26



## Схема 27



### 1.5.2. Катализаторы альдольной конденсации

Основные катализаторы применяют чаще, чем кислотные из-за того, что при кислотном катализе продукт получается с более низкими выходами и сложней проходит его очистка. От устойчивости исходных соединений подбирают подходящий катализатор. В качестве основных катализаторов чаще всего используют: щёлочи, алколяты щелочей, соли щелочных металлов, ионообменные смолы, первичные и вторичные амины. В качестве кислотных катализаторов: соляная кислота, серная кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, азотная кислота, трифторид бора, уксусный ангидрид и другие [75].

### 1.6. Биологическая активность $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов содержащих имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент

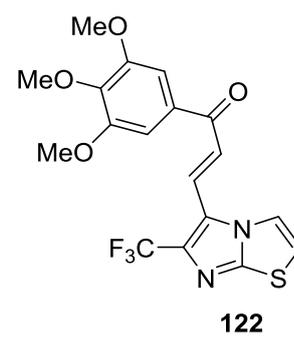
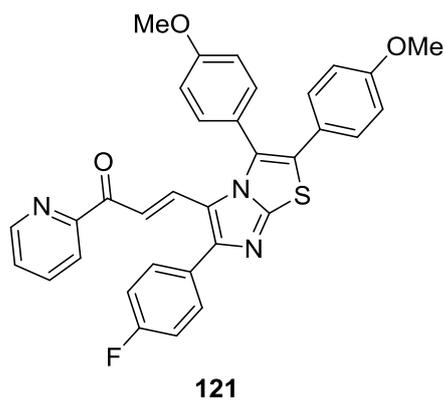
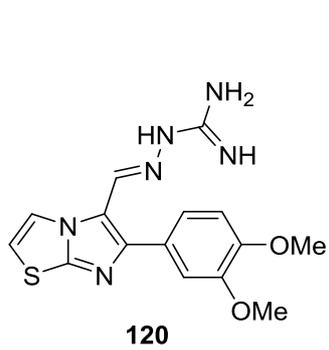
В последнее время, соединения, несущие имидазо[2,1-*b*]тиазольный каркас, стали представлять интерес, в связи с их широким спектром фармакологической активности, такой как противогрибковой [76, 77], антибактериальной [78-80] и противовоспалительной [81], а также гипотензивных свойств [11]. Кроме этого они обладают противоопухолевыми свойствами по отношению к множеству клеточных

линий рака человека [82, 83]. Например, производное имидазо[2,1-*b*]тиазол-гуанилгидразона **120** (Схема 28) представляет собой конденсированное имидазотиазольное соединение, которое показывает сильное антипролиферативное действия против ряда раковых клеточных линий и считается многообещающим кандидатом в лекарственные средства.

Халконы аналогичным образом обладают широким спектром биологической активности, как например анти-ВИЧ [84], ингибированием тирозиназы [85], противовоспалительным [86], анти-инвазивным [87], антибактериальным [88], и противомаларийным [89]. Халконы рассматриваются как перспективные антипролиферативные препараты против большинства злокачественных опухолей человека. Известно, что они способны индуцировать апоптоз [90, 91], а также эффективны (*in vivo*) в качестве ингибиторов клеточной пролиферации [92].

В работах [71-73] был впервые получен ряд соединений путём сочетания имидазотиазольного и халкольного фрагментов, для оценки их противораковой активности. Эти гибридные молекулы показали перспективную цитотоксическую активность с  $IC_{50}$  значениями в пределах от 0.64 до 30.9 мкм. Среди них, (E)-3-(6-(4-фторфенил)-2,3-бис(4-метоксифенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-он **121** (Схема 28) показал мощное антипролиферативную активность со значениями  $IC_{50}$  в пределах от 0.64 до 1.44 мкм во всех тестируемых клеточных линиях (MCF-7, A549, HeLa, DU-145 и HT-29). Цитометрический анализ показал, что это соединение индуцирует арест клеточного цикла в фазе G2/M и приводит к апоптотической гибели клеток, кроме того он способен взаимодействовать и эффективно связывается с белком тубулина. Помимо соединения **121**, **122** также подходит для более детальных исследований противораковой активности.

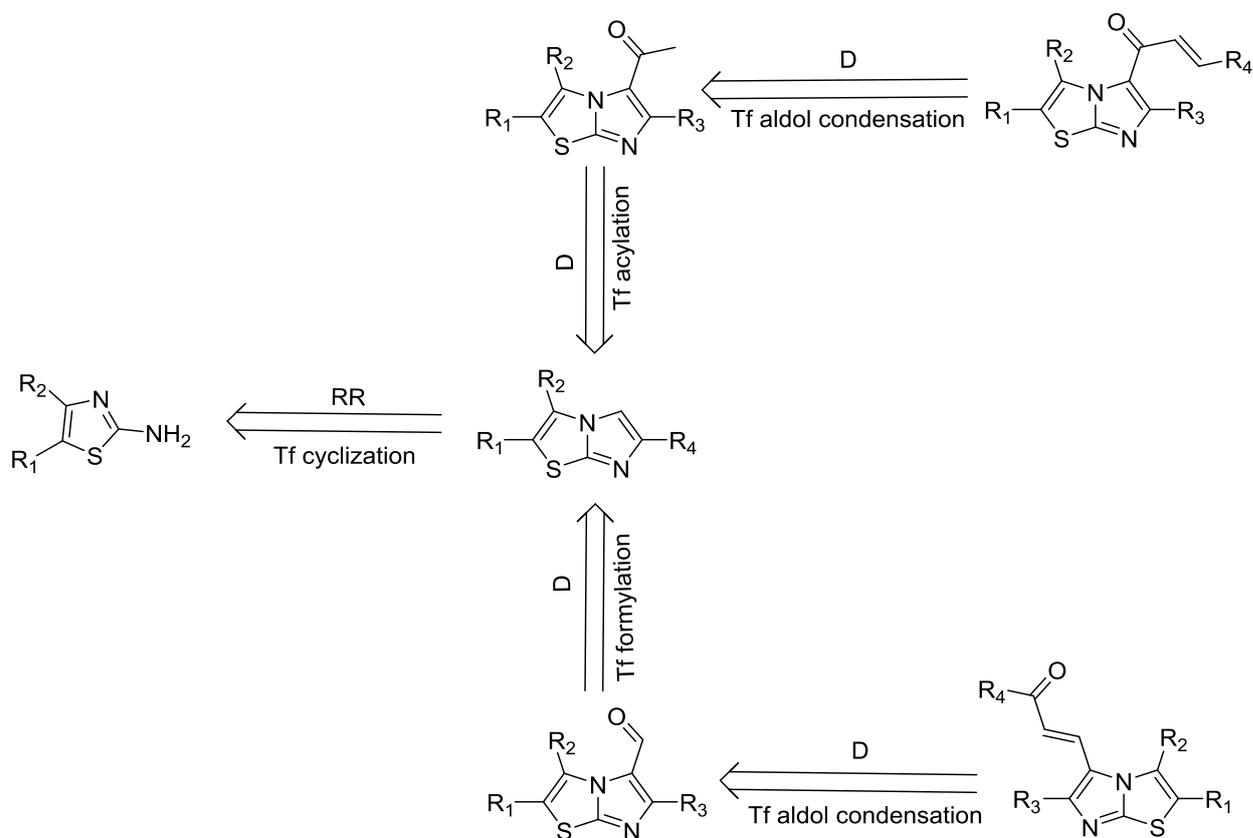
Схема 28



## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В результате анализа литературы нами было решено провести синтез халконов обоих типов и исключить из ретросинтетической схемы (Схема 1) возможность синтеза из 2-меркаптоимидазола, по причине доступности 2-аминотиазола (Схема 29).

Схема 29



### 2.1. Синтез халконов первого типа

Халконы первого типа, были получены в несколько стадий. Первоначально в реакцию вводили разнообразные  $\alpha$ -бромкетоны **2e, f**, полученные бромированием производных ацетофенона, с 2-аминотиазолом **1a, b**. Полученные в ходе кватернизации фенацилевые соли **3a, b; e, f** затем подвергали внутримолекулярной циклизации под действием спиртового раствора соляной кислоты при нагревании. После обработки реакционной

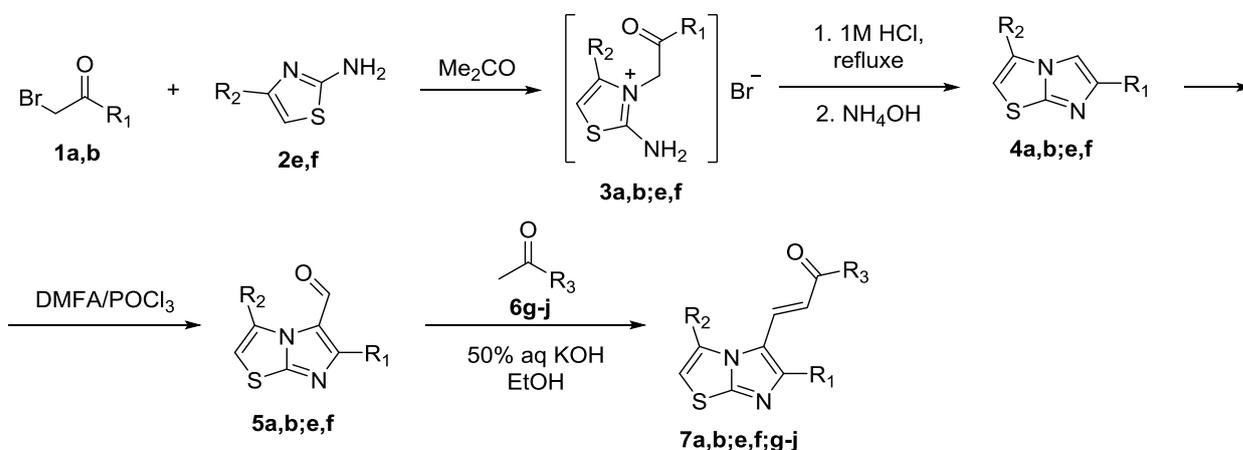
смеси раствором аммиака были выделены 6-арилимидазо[2,1-*b*]тиазолы **4a**, **b**; **e**, **f**.

Формилирование 6-арилимидазо[2,1-*b*]тиазолов **4a**, **b**; **e**, **f** в соответствующие 6-арил-5-формилимидазо[2,1-*b*]тиазолы **5a**, **b**; **e**, **f** осуществляли по реакции Вильсмейера-Хаака. Система DMFA-POCl<sub>3</sub>. Как и сообщалось в литературе [59, 60], электрофильное замещение имидазо[2,1-*b*]тиазолов происходило исключительно в С-5 положение.

Завершающей стадией получения халконов первого типа **7a**, **b**; **e**, **f**; **g-j** стала реакция альдольной конденсации в условиях основного катализа, между 6-арил-5-формилимидазо[2,1-*b*]тиазолами **5a**, **b**; **e**, **f** и различными производными ацетофенона **6g-j**.

Описанный синтетический подход можно представить следующей схемой (Схема 30).

Схема 30



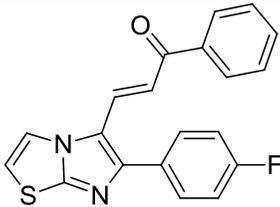
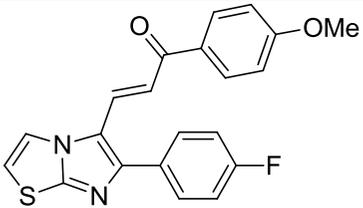
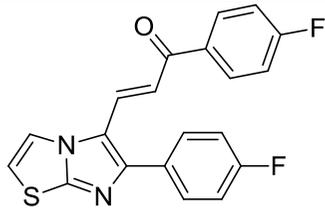
R<sub>1</sub> : a = 4-fluorophenyl, b = 4-tolyl;

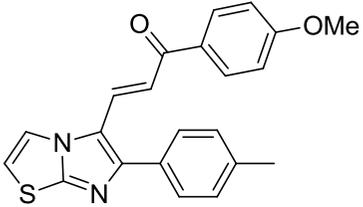
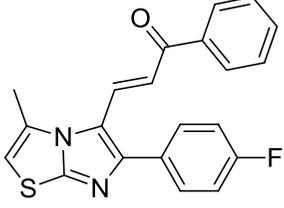
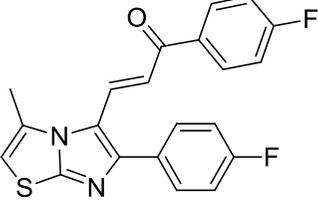
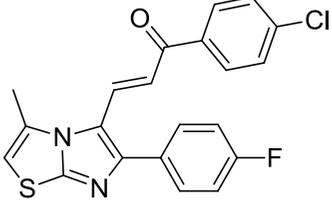
R<sub>2</sub> : e = H, f = methyl;

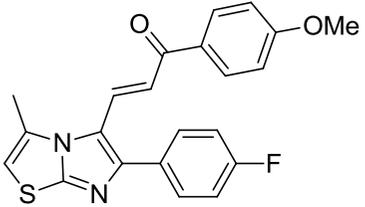
R<sub>3</sub> : g = phenyl, h = 4-methoxyphenyl, i = 4-fluorophenyl, j = 4-chlorophenyl.

ЯМР спектры <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F для всех полученных халконов первого типа представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Спектры ЯМР халконов первого типа

Формула	$^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц)	$^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м.д.	$^{19}\text{F}$ , $\delta$ , м.д.
1	2	3	4
 <p>(7a; e; g)</p>	7.31 – 7.41 (2H, м); 7.50 – 7.60 (4H, м); 7.61 – 7.67 (1H, м); 7.67 – 7.74 (2H, м); 7.85 (1H, д, $J = 15.6$ ); 8.16 (2H, дд, $J = 8.4, 1.3$ ); 8.66 (1H, д, $J = 4.5$ )	115.80; 116.14; 116.32; 120.55; 122.15; 128.96; 129.10; 129.63; 130.34; 130.36; 131.30; 131.36; 133.37; 138.08; 152.31; 154.19; 161.81; 163.77; 188.99	-112.81
 <p>(7a; e; h)</p>	3.86 (3H, с); 7.06 (2H, д, $J = 8.8$ ); 7.38 (2H, т, $J = 8.8$ ); 7.52 – 7.61 (2H, м); 7.70 (2H, дд, $J = 8.7, 5.6$ ); 7.83 (1H, д, $J = 15.6$ ); 8.17 (2H, д, $J = 8.9$ ); 8.66 (1H, д, $J = 4.4$ )	55.99; 114.33; 115.69; 116.14; 116.31; 116.57; 120.61; 122.11; 128.89; 130.42; 130.89; 131.26; 131.33; 131.36; 151.83; 153.91; 161.77; 163.55; 163.73; 187.25	-112.93
 <p>(7a; e; i)</p>	7.35 (4H, тд, $J = 8.8, 6.1$ ); 7.53 (1H, д, $J = 15.5$ ); 7.58 (1H, д, $J = 4.4$ ); 7.69 (2H, дд, $J = 8.8, 5.5$ ); 7.83 (1H, д, $J = 15.6$ ); 8.18 – 8.27 (2H, м); 8.65 (1H, д, $J = 4.5$ )	115.77; 115.95; 116.12; 116.29; 120.51; 122.17; 129.72; 130.28; 131.28; 131.35; 131.87; 131.95; 134.69; 152.43; 154.24; 161.81; 163.77; 164.39; 166.39; 187.42	-112.79; -106.33

1	2	3	4
 <p>(7b; e; h)</p>	2.39 (3H, c); 3.87 (3H, c); 6.99 – 7.15 (2H, м); 7.35 (2H, д, $J = 7.9$ ); 7.56 (4H, дд, $J = 7.2, 3.1$ ); 7.89 (1H, д, $J = 15.6$ ); 8.11 – 8.23 (2H, м); 8.65 (1H, д, $J = 4.5$ )	21.34; 56.00; 114.34; 115.48; 116.17; 120.49; 122.13; 129.15; 129.81; 131.13; 131.35; 138.62; 153.20; 153.96; 163.53; 187.32	-
 <p>(7a; f; g)</p>	2.64 (3H, c); 7.09 (1H, c); 7.20 (1H, д, $J = 15.5$ ); 7.36 (2H, т, $J = 8.7$ ); 7.50 (2H, т, $J = 7.6$ ); 7.62 (1H, т, $J = 7.4$ ); 7.67 – 7.80 (4H, м); 8.07 (1H, д, $J = 15.5$ )	15.58; 110.43; 116.09; 116.26; 120.23; 122.06; 128.27; 129.29; 130.19; 131.23; 131.41; 131.74; 133.42; 138.08; 148.07; 152.90; 161.59; 163.54; 188.60	-112.96
 <p>(7a; f; i)</p>	2.65 (3H, c); 7.10 (1H, д, $J = 1.4$ ); 7.22 (1H, д, $J = 15.4$ ); 7.35 (4H, кв, $J = 8.4$ ); 7.74 (2H, дд, $J = 8.5, 5.6$ ); 7.86 (2H, дд, $J = 8.6, 5.7$ ); 8.08 (1H, д, $J = 15.4$ )	15.61; 110.45; 116.10; 116.28; 116.46; 120.10; 122.00; 130.42; 131.21; 131.28; 131.37; 131.61; 134.76; 148.78; 152.99; 161.59; 163.54; 164.30; 166.30; 187.23	-112.87; -106.13
 <p>(7a; f; j)</p>	2.65 (3H, c); 7.10 (1H, c); 7.20 (1H, д, $J = 15.5$ ); 7.36 (2H, т, $J = 8.6$ ); 7.59 (2H, д, $J = 8.2$ ); 7.74 (2H, дд, $J = 8.4, 5.6$ ); 7.79 (2H, д, $J = 8.1$ ); 8.08 (1H, д, $J = 15.6$ )	15.62; 110.51; 116.14; 116.31; 119.88; 122.02; 129.46; 130.21; 130.70; 131.40; 136.78; 138.33; 148.98; 153.12; 161.62; 163.57; 187.63	-112.80

1	2	3	4
 <p>(7a; f; h)</p>	2.65 (3H, д, $J = 1.3$ ); 3.84 (3H, с); 7.01 – 7.06 (2H, м); 7.08 (1H, д, $J = 1.3$ ); 7.25 (1H, д, $J = 15.6$ ); 7.36 (2H, т, $J = 8.9$ ); 7.74 (2H, дд, $J = 8.8, 5.6$ ); 7.77 (2H, т, $J = 8.9$ ); 8.05 (1H, д, $J = 15.5$ )	15.61; 56.04; 110.27; 114.59; 116.24; 120.68; 122.11; 129.38; 130.65; 130.83; 131.20; 131.26; 131.75; 148.19; 152.61; 161.53; 163.56; 186.77	-113.03

## 2.2. Синтез халконов второго типа

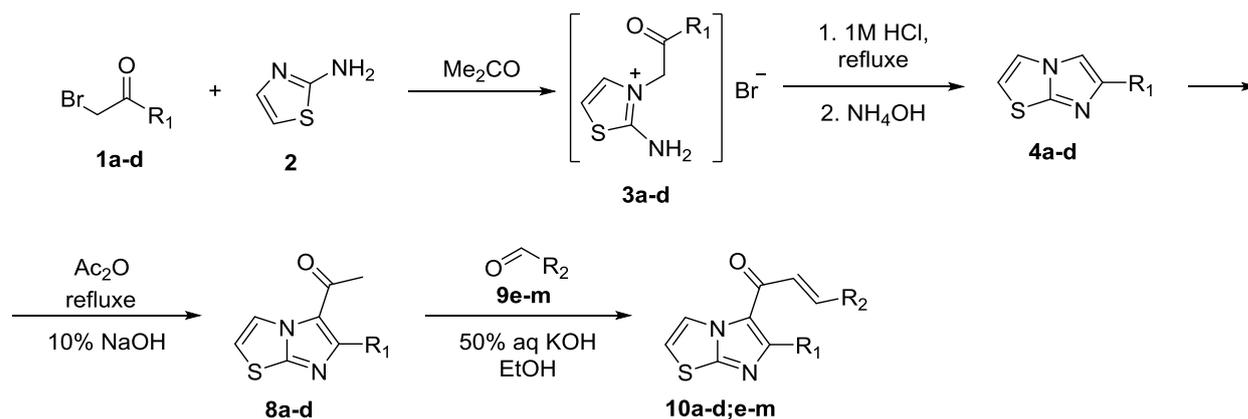
Синтетический подход построения имидазо[2,1-*b*]тиазольной структуры у халконов второго типа аналогичен, как и у халконов первого типа.

На основании оригинальной работы [61] нами были получены 6-арил-5-ацилимидазо[2,1-*b*]тиазолы **8a-d** из 6-арилимидазо[2,1-*b*]тиазолов **4a-d**. Для этого в роли ацилирующего агента и растворителя выступал уксусный ангидрид, а в качестве катализатора – H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (конц.). Реакция протекала в условиях длительного кипячения. Атака элетрофила идёт исключительно в С-5 положение имидазо[2,1-*b*]тиазольного кольца.

Завершающей стадией получения халконов второго типа **10a-d; e-m** стала реакция альдольной конденсации в условиях основного катализа, между 6-арил-5-ацилимидазо[2,1-*b*]тиазолами **8a-d** и различными производными бензальдегида **9e-m**.

Описанный синтетический подход можно представить следующей схемой (Схема 31).

Схема 31

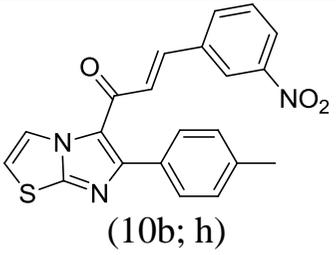
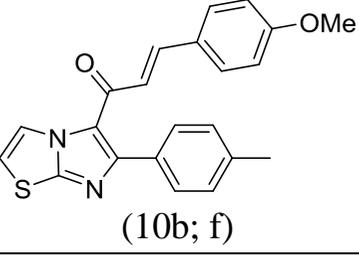
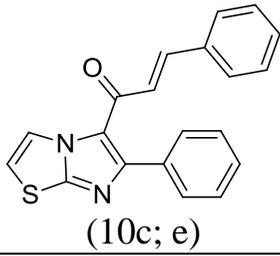


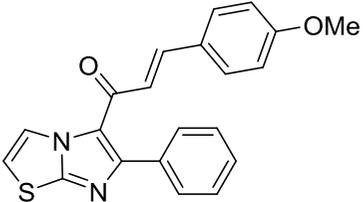
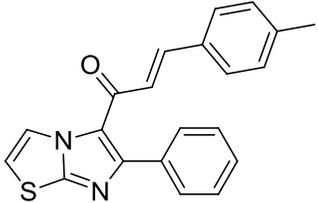
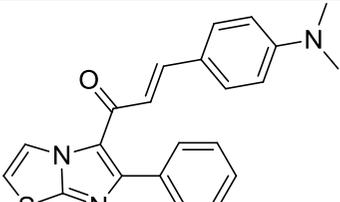
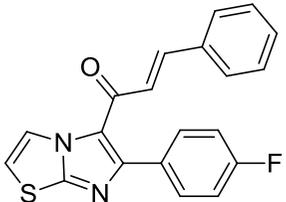
R<sub>1</sub> : a = 4-fluorophenyl, b = 4-tolyl; c = phenyl; d = 4-methoxyphenyl;

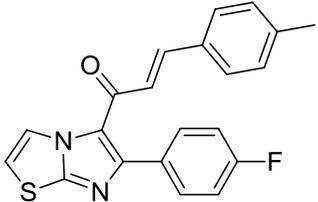
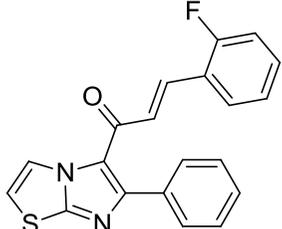
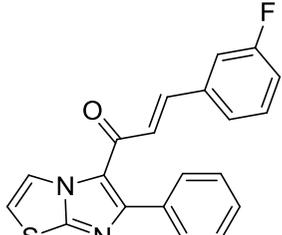
R<sub>2</sub> : e = phenyl, f = 4-methoxyphenyl, g = 4-fluorophenyl, h = 3-nitrophenyl, i = 4-(dimethylamino)phenyl, j = 2-fluorophenyl, k = 3-fluorophenyl, l = 2,4-difluorophenyl, m = 4-tolyl.

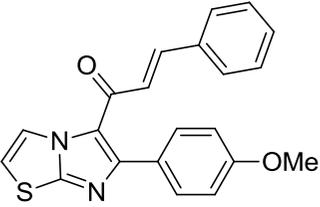
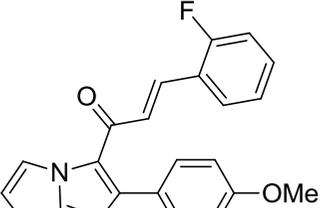
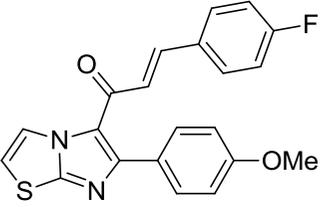
ЯМР спектры <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F для всех полученных халконов второго типа представлены в таблице 2.

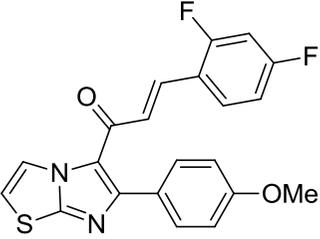
Таблица 2 – Спектры ЯМР халконов второго типа

Формула	$^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц)	$^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м.д.	$^{19}\text{F}$ , $\delta$ , м.д.
1	2	3	4
 <p>(10b; h)</p>	2.46 (3H, c); 6.91 (1H, д, $J = 15.8$ ); 7.36 – 7.42 (2H, м); 7.57 (2H, д, $J = 8.1$ ); 7.60 (1H, д, $J = 4.4$ ); 7.67 (1H, т, $J = 7.9$ ); 7.70 – 7.78 (2H, м); 7.98 (1H, т, $J = 2.0$ ); 8.21 (1H, ддд, $J = 8.1, 2.3, 1.0$ ); 8.53 (1H, д, $J = 4.4$ )	21.42; 121.49; 124.90; 125.06; 126.94; 129.43; 130.69; 131.01; 131.95; 135.29; 136.71; 138.48; 139.84; 148.68; 154.47; 154.85; 177.79	-
 <p>(10b; f)</p>	2.45 (3H, c); 3.78 (3H, c); 6.65 (1H, д, $J = 15.6$ ); 6.91 (2H, д, $J = 8.8$ ); 7.18 (2H, д, $J = 8.8$ ); 7.30 – 7.40 (2H, м); 7.48 – 7.60 (4H, м); 8.49 (1H, д, $J = 4.4$ )	21.42; 55.84; 114.93; 116.53; 121.96; 125.13; 127.44; 129.31; 130.17; 130.60; 132.21; 139.32; 141.12; 153.85; 161.59; 178.45	-
 <p>(10c; e)</p>	6.78 (1H, д, $J = 15.7$ ); 7.16 – 7.25 (2H, м); 7.27 – 7.41 (3H, м); 7.49 – 7.62 (5H, м); 7.62 – 7.70 (2H, м); 8.51 (1H, д, $J = 4.4$ )	166.84; 122.12; 124.22; 125.13; 128.32; 128.82; 129.40; 129.67; 130.72; 130.86; 141.35; 154.09; 178.33	-

1	2	3	4
 <p>(10c; f)</p>	3.77 (3H, c); 6.66 (1H, д, $J = 15.6$ ); 6.90 (2H, д, $J = 8.8$ ); 7.18 (2H, д, $J = 8.8$ ); 7.51 – 7.68 (7H, м); 8.50 (1H, д, $J = 4.4$ )	55.83; 114.94; 116.69; 121.78; 125.15; 127.37; 128.79; 129.62; 130.17; 130.69; 135.09; 141.37; 153.67; 153.83; 161.62; 178.45	-
 <p>(10c; m)</p>	2.29 (3H, c); 6.73 (1H, д, $J = 15.6$ ); 7.07 – 7.18 (4H, м); 7.50 – 7.61 (5H, м); 7.62 – 7.68 (2H, м); 8.51 (1H, д, $J = 4.4$ )	21.43; 116.79; 123.52; 125.15; 128.35; 128.80; 129.63; 130.03; 130.71; 135.05; 140.98; 141.39; 153.93; 178.41	-
 <p>(10c; i)</p>	2.96 (6H, c); 6.57 (1H, д, $J = 15.4$ ); 6.62 (2H, д, $J = 9.0$ ); 7.06 (2H, д, $J = 8.9$ ); 7.50 – 7.61 (5H, м); 7.62 – 7.69 (2H, м); 8.50 (1H, д, $J = 4.4$ )	112.23; 116.40; 118.41; 121.98; 122.14; 125.29; 128.74; 129.49; 130.23; 130.65; 135.26; 142.59; 152.27; 152.94; 153.36; 178.44	-
 <p>(10a; e)</p>	6.75 (1H, д, $J = 15.7$ ); 7.25 (2H, дд, $J = 7.7, 1.7$ ); 7.36 (5H, дд, $J = 10.1, 7.5$ ); 7.57 (1H, д, $J = 4.4$ ); 7.61 (1H, д, $J = 15.7$ ); 7.66 – 7.75 (2H, м); 8.47 (1H, д, $J = 4.5$ )	115.67; 115.85; 116.85; 122.06; 124.14; 125.09; 128.33; 129.42; 130.91; 132.87; 132.94; 134.76; 141.57; 152.80; 154.01; 162.13; 164.10; 178.37	-112.03

1	2	3	4
 <p>(10a; m)</p>	<p>6.72 (1H, д, <math>J = 15.7</math>); 7.16 (4H, с); 7.37 (2H, т, <math>J = 8.8</math>); 7.54 – 7.60 (2H, м); 7.61 (1H, с); 7.70 (2H, дд, <math>J = 8.5, 5.6</math>); 8.49 (1H, д, <math>J = 4.4</math>)</p>	<p>115.68; 115.86; 116.84; 123.17; 125.13; 128.36; 130.07; 131.43; 132.04; 132.93; 141.08; 141.66; 152.67; 153.91; 162.12; 164.09; 178.47</p>	<p>-112.09</p>
 <p>(10c; j)</p>	<p>6.89 (1H, д, <math>J = 15.8</math>); 7.12 – 7.26 (3H, м); 7.38 – 7.46 (1H, м); 7.49 – 7.57 (3H, м); 7.59 (1H, д, <math>J = 4.4</math>); 7.62 – 7.72 (3H, м); 8.51 (1H, д, <math>J = 4.4</math>)</p>	<p>116.58; 116.75; 116.93; 122.15; 122.46; 122.55; 125.05; 125.39; 126.64; 126.69; 128.82; 129.51; 129.73; 130.67; 132.73; 132.80; 133.58; 134.80; 154.37; 160.17; 162.17; 178.16</p>	<p>-115.13</p>
 <p>(10c; k)</p>	<p>6.76 (1H, д, <math>J = 15.8</math>); 6.94 – 7.00 (1H, м); 7.07 (1H, дт, <math>J = 7.9, 1.2</math>); 7.14 – 7.23 (1H, м); 7.37 (1H, тд, <math>J = 8.0, 6.1</math>); 7.51 – 7.62 (5H, м); 7.62 – 7.68 (2H, м); 8.50 (1H, д, <math>J = 4.4</math>)</p>	<p>114.27; 114.44; 116.96; 117.39; 117.55; 122.08; 124.57; 125.09; 125.67; 128.82; 129.69; 130.75; 131.41; 134.97; 137.39; 139.74; 154.34; 161.76; 163.70; 178.09</p>	<p>-112.80</p>

1	2	3	4
 <p>(10d; e)</p>	3.85 (3H, c); 6.83 (1H, д, $J = 15.7$ ); 7.09 (2H, д, $J = 8.4$ ); 7.27 (2H, д, $J = 7.1$ ); 7.35 (3H, дт, $J = 14.1, 6.8$ ); 7.54 – 7.66 (4H, м); 8.49 (1H, д, $J = 4.4$ )	55.91; 114.29; 116.50; 122.13; 124.42; 124.95; 127.17; 128.34; 129.38; 130.83; 132.15; 134.91; 141.08; 154.10; 160.58; 178.32	-
 <p>(10d; j)</p>	3.84 (3H, c); 6.93 (1H, д, $J = 15.8$ ); 7.07 (2H, д, $J = 8.6$ ); 7.16 (1H, т, $J = 7.5$ ); 7.19 – 7.28 (2H, м); 7.43 (1H, тдд, $J = 7.6, 5.3, 1.7$ ); 7.51 – 7.61 (3H, м); 7.66 (1H, д, $J = 15.8$ ); 8.48 (1H, д, $J = 4.3$ )	55.87; 114.29; 116.55; 116.75; 122.15; 122.55; 124.86; 125.33; 126.83; 126.98; 129.40; 132.10; 132.67; 133.23; 154.24; 154.37; 160.17; 160.63; 162.18; 178.11	-115.19
 <p>(10d; g)</p>	3.85 (3H, c); 6.78 (1H, д, $J = 15.7$ ); 7.09 (2H, д, $J = 8.2$ ); 7.20 (2H, т, $J = 8.6$ ); 7.34 (2H, дд, $J = 8.4, 5.5$ ); 7.53 – 7.67 (4H, м); 8.48 (1H, д, $J = 4.4$ )	55.93; 114.28; 116.40; 116.58; 122.13; 124.34; 127.11; 130.54; 131.57; 132.15; 139.96; 154.06; 160.60; 162.63; 164.61; 178.33	-109.83

1	2	3	4
 <p>(10d; 1)</p>	3.84 (3H, c); 6.90 (1H, д, $J = 15.8$ ); 7.04 – 7.13 (3H, м); 7.33 (2H, дт, $J = 23.5, 8.5$ ); 7.54 – 7.64 (4H, м); 8.47 (1H, д, $J = 4.4$ )	55.89; 105.09; 105.30; 105.50; 112.80; 114.28; 116.58; 122.16; 126.54; 126.92; 131.29; 132.09; 132.70; 154.34; 160.63; 162.69; 164.69; 178.12	-110.17; -106.08

### 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

#### 3.1. Реагенты и оборудование

Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах толуол: этанол 80 % : 20 %, толуол : этанол 90 % : 10 %, изопропанол : тетрагидрофуран 3 % : 97 %, этилацетат : гептан 30 % : 70 %. Проявление проводили йодом, перманганатом калия. Температуры плавления определены на нагревательном столике Voetius и не исправлены.

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr. Данные ЯМР спектроскопии получены при комнатной температуре в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО- $d_6$ ) на спектрометре Bruker 600 Avance™ с рабочей частотой 600.22 и 150.93 МГц для ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соответственно. Сигналы химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  приведены в миллионных долях относительно сигнала ТМС. Для спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  остаточный сигнал ДМСО- $d_6$  был использован в качестве опорного (2.50 м.д и 35.9 м.д. соответственно). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировались со спектральной шириной 7.1 кГц, точкой данных 64 К, цифровым разрешением 0.22 Гц, задержкой релаксации 1.0 с и  $30^\circ$  шириной импульса 2.8 мкс, в то время как  $^{13}\text{C}$  – с шириной спектра 39.06 кГц, точкой данных 64 К, задержкой релаксации 2.0 с и  $30^\circ$  шириной импульса 5.6 мкс. НМРС спектры были собраны в  $128 \times 1024$  матрице с одним переходом за  $t_1$  приращение и обработаны как  $1024 \times 1024$  матрица, значение одного гетероядерного взаимодействия было установлено на уровне 145 Гц. НМВС спектры были собраны в  $128 \times 4096$  матрице с одним переходом за  $t_1$  приращение и обработаны как  $2048 \times 1024$  матрица, значение дальних взаимодействий было установлено на уровне 10 Гц.

Хроматографический анализ проводили с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа с спектрофотометрическим детектором. Для анализа использовалась колонка ZORBAX C-18; 4,6100 мм,

5 мкм; элюент – ацетонитрил : вода (80 % : 20 %); длина волны детектора 290 нм; скорость элюента – 1 мл/минута. Данные на выходе обрабатывались с помощью встроенного ПО OpenLab фирмы Agilent.

### 3.2. Очистка и сушка растворителей

#### *Ацетон*

Сушили в течении часа над пентаоксидом фосфора, прибавляя время от времени осушитель, затем перегоняли при атмосферном давлении.  $T_{\text{кип}} = 56.2$  °С.

#### *Этанол*

Осушка этанола (1 л) проводилась при растворении в нем металлического натрия (7 г) в присутствии диэтилового эфира фталевой кислоты (27.5 г), путем кипячения в течении 1 ч с обратным холодильником и последующей перегонкой при атмосферном давлении,  $T_{\text{кип}} = 78.3$  °С.

Остальные реактивы производства Merck, Acros Organics и Sigma–Aldrich использовали без дополнительной очистки.

### 3.3. Синтез исходных соединений

#### 3.3.1. Синтез $\alpha$ -бромкетонов

##### *Общий способ получения*

К раствору соответствующего ацетофенона (100 ммоль) в 40 мл этанола при перемешивании прикапывали молекулярный бром 5.2 мл (16.0 г, 100 ммоль) при температуре 30-50 °С. После обесцвечивания реакционную массу выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой.

##### *2-Бром-1-(4-фторфенил)этан-1-он (1a)*

Выход 90%, т. пл. 45-47 °С.

##### *2-Бром-1-(4-толил)этан-1-он (1b)*

Выход 85%, т. пл. 52-54 °С.

##### *2-Бром-1-фенилэтан-1-он (1c)*

Выход 92%, т. пл. 47-49 °С.

##### *2-Бром-1-(4-метоксифенил)этан-1-он (1d)*

Выход 81%, т. пл. 69-71 °С.

### 3.3.2. Синтез фенацилиевых солей производных тиазоламина

#### *Общий способ получения*

Смесь соответствующего 2-аминотиазола (2e, f) (75 ммоль) и соответствующего  $\alpha$ -бромкетона (1a-d) (75 ммоль) в 70 мл безводного ацетона перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили на воздухе.

*Бромид 2-амино-3-(2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)тиазол (3a; e)*

Выход 83%, т. пл. 239-241 °С.

*Бромид 2-амино-3-(2-оксо-2-(*n*-толил)этил)тиазола (3b; e)*

Выход 84%, т. пл. 231-233 °С.

*Бромид 2-амино-3-(2-оксо-2-фенилэтил)тиазола (3c; e)*

Выход 84%, т. пл. 238-240 °С.

*Бромид 2-амино-3-(2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил)тиазол (3d; e)*

Выход 83%, т. пл. 247-249 °С.

*Бромид 2-амино-3-(2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-4-метилтиазол (3a; f)*

Выход 52%, т. пл. 258-260 °С.

### 3.3.3. Синтез 6-арилимидазо[2,1-*b*]тиазолов

#### *Общий способ получения*

Соответствующий бромид (3a-d; e, f) (40 ммоль) с 80 мл H<sub>2</sub>O, 6 мл концентрированной HCl и 40 мл этанола кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. К горячему раствору приливали 25%-ный раствор аммиака и охлаждали. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта.

*6-(4-фторфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол (4a; e)*

Выход 85%, т. пл. 117-119 °С.

*6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*]тиазол (4b; e)*

Выход 83%, т. пл. 160-162 °С.

*6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол (4с; е)*

Выход 88%, т. пл. 145-147 °С.

*6-(4-метоксифенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол (4d; е)*

Выход 67%, т. пл. 148-150 °С.

*6-(4-фторфенил)-3-метилимидазо[2,1-*b*]тиазол (4а; f)*

Выход 75%, т. пл. 109-111 °С.

### 3.4. Синтез халконов первого типа

#### 3.4.1. Синтез 6-арил-5-формилимидазо[2,1-*b*]тиазолов

##### *Общий способ получения*

К смеси 40 мл *N,N*-диметилформамида и 5.13 мл (8.44 г, 55 ммоль) оксихлорида фосфора, охлажденной до -15°C, прикапывали раствор соответствующего имидазо[2,1-*b*]тиазола (4а, б; е, f) (55 ммоль) растворенного в 25 мл *N,N*-диметилформамида. Нагревали на водяной бане в течение 5 часов при температуре 50°C. Затем реакционную массу выливали в 200 мл и добавляли насыщенный раствор соды (до щелочной среды (рН = 10)). Осадок отфильтровывали.

*6-(4-фторфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-карбальдегид (5а; е)*

Выход 69%, т. пл. 142-144 °С.

*6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-карбальдегид (5b; е)*

Выход 88%, т. пл. 167-169 °С.

*6-(4-фторфенил)-3-метилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-карбальдегид (5а; f)*

Выход 90%, т. пл. 156-158 °С.

#### 3.4.2. Общая методика получения халконов первого типа

Соответствующий альдегид (5а, б; е, f) (3 ммоль) растворяли в 25 мл этанола при нагревании. К горячему раствору добавляли производное ацетофенона (6g-j) (3 ммоль) и 1 мл 50% раствора КОН. Затем раствор охлаждали. Осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этанола.

*(E)-3-(6-(4-фторфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (7а; е; g)*. Выход 46%, т. пл. 153-155 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2):

99.0%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3087, 1651, 1587, 1479, 1154, 1019, 834, 768, 706.

*(E)*-3-(6-(4-фторфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)-1-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (7а; е; h). Выход 61%, т. пл. 176-178 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 99.0%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3087, 2843, 1652, 1598, 1480, 1250, 1092, 1025, 839, 708.

*(E)*-1-(4-фторфенил)-3-(6-(4-фторфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (7а; е; i). Выход 44%, т. пл. 184-186 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 97.0%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3076, 1651, 1600, 1482, 1097, 1028, 838, 707.

*(E)*-1-(4-метоксифенил)-3-(6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (7b; е; h). Выход 51%, т. пл. 178-180 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 94.5%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3089, 2847, 1650, 1598, 1480, 1378, 1250, 1103, 820, 725.

*(E)*-3-(6-(4-фторфенил)-3-метилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (7а; f; g). Выход 67%, т. пл. 176-178 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 99.3%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3088, 1653, 1588, 1483, 1375, 1155, 1094, 1019, 838, 727.

*(E)*-1-(4-фторфенил)-3-(6-(4-фторфенил)-3-метилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (7а; f; i). Выход 58%, т. пл. 195-197 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 97.1%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3098, 1652, 1598, 1485, 1375, 1094, 1024, 827, 700.

*(E)*-1-(4-хлорфенил)-3-(6-(4-фторфенил)-3-метилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (7а; f; j). Выход 75%, т. пл. 206-208 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 98.8%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3099, 1650, 1590, 1484, 1376, 1091, 1010, 839, 728, 709.

*(E)*-3-(6-(4-фторфенил)-3-метилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)-1-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (7а; f; h). Выход 56%, т. пл. 164-166 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 99.5%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3077, 2839, 1655, 1587, 1488, 1376, 1242, 1091, 1026, 839, 729.

### 3.5. Синтез халконов второго типа

#### 3.5.1. Синтез 6-арил-5-ацилимидазо[2,1-*b*]тиазолов

##### *Общий способ получения*

Соответствующий имидазо[2,1-*b*]тиазол (4а-d) (25 ммоль) кипятили с обратным холодильником в уксусном ангидриде (848 ммоль) и 0.5 мл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Горячую смесь выливали в холодную воду, и обрабатывали 10% раствором NaOH (до слабощелочной среды). Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт перекристаллизовывали из метанола.

*1-(6-(4-фторфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этан-1-он (8а)*

Кипятили в течение 24 часов. Выход 76%, т. пл. 154-156 °С.

*1-(6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этан-1-он (8б)*

Кипятили в течение 17 часов. Выход 67%, т. пл. 142-144 °С.

*1-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этан-1-он (8с)*

Кипятили в течение 50 часов. Выход 82%, т. пл. 137-139 °С.

*1-(6-(4-метоксифенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этан-1-он (8d)*

Кипятили в течение 24 часов. Выход 57%, т. пл. 145-147 °С.

#### 3.5.2. Общая методика получения халконов второго типа

Соответствующий кетон (8а-d) (3 ммоль) растворяли в 25 мл этанола при нагревании. К горячему раствору добавляли производное бензальдегида (9е-m) (3 ммоль) и 1 мл 50% раствора KOH. Затем раствор охлаждали. Осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этанола.

*(E)-3-(3-нитрофенил)-1-(6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (10b; h).* Выход 79%, т. пл. 203-205 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 96.6%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3066, 1645, 1589, 1524, 1467, 1104, 1049, 820, 747, 708.

*(E)-3-(4-метоксифенил)-1-(6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (10b; f).* Выход 71%, т. пл. 193-195 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 98.8%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3062, 2846, 1635, 1580, 1475, 1370, 1256, 1102, 820, 724.

*(E)*-3-фенил-1-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (10с; е). Выход 66%, т. пл. 159-161 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 97.5%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3083, 1640, 1590, 1469, 1143, 762, 728.

*(E)*-3-(4-метоксифенил)-1-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (10с; ф). Выход 79%, т. пл. 192-194 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 98.7%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3061, 2841, 1636, 1582, 1470, 1257, 1103, 829, 699.

*(E)*-1-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)-3-(*n*-толил)проп-2-ен-1-он (10с; м). Выход 55%, т. пл. 160-162 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 98.1%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3051, 1640, 1581, 1473, 1365, 1105, 807, 720.

*(E)*-3-(4-(диметиламино)фенил)-1-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (10с; и). Выход 60%, т. пл. 198-200 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 99.8%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3076, 1630, 1606, 1469, 1362, 1101, 811, 702.

*(E)*-1-(6-(4-фторфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (10а; е). Выход 34%, т. пл. 152-154 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 91.0%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3081, 1641, 1591, 1475, 1103, 1051, 838, 763, 723.

*(E)*-1-(6-(4-фторфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)-3-(*n*-толил)проп-2-ен-1-он (10а; м). Выход 86%, т. пл. 186-188 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 94.6%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3072, 1638, 1579, 1475, 1369, 1103, 1048, 811, 707.

*(E)*-3-(2-фторфенил)-1-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (10с; j). Выход 51%, т. пл. 155-157 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 96.8%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3077, 1646, 1593, 1469, 1103, 986, 759, 705.

*(E)*-3-(3-фторфенил)-1-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (10с; k). Выход 43%, т. пл. 161-163 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 98.0%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3066, 1641, 1595, 1471, 1105, 1047, 770, 745, 692.

*(E)*-1-(6-(4-метоксифенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (10d; е). Выход 78%, т. пл. 186-188 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2):

67.0%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3067, 2833, 1640, 1591, 1466, 1257, 1105, 835, 764, 696.

*(E)*-3-(2-фторфенил)-1-(6-(4-метоксифенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (10d; j). Выход 84%, т. пл. 199-201 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 73.4%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3056, 2839, 1640, 1578, 1474, 1248, 1200, 1102, 1030, 833, 766, 708.

*(E)*-3-(4-фторфенил)-1-(6-(4-метоксифенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (10d; g). Выход 80%, т. пл. 195-197 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 97.0%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3073, 2844, 1640, 1579, 1474, 1246, 1098, 1030, 828, 710.

*(E)*-3-(2,4-дифторфенил)-1-(6-(4-метоксифенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)проп-2-ен-1-он (10d; l). Выход 86%, т. пл. 156-158 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 77.6%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3077, 2840, 1643, 1590, 1467, 1246, 1105, 1029, 984, 837, 714.

## Заключение

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

- Разработана синтетическая методология получения  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов содержащих имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент.
- Получена серия ранее неизвестных халконов.
- Строение полученных соединений доказано ИК-спектроскопией и  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  одномерными спектрами ЯМР, и гетероядерной корреляционной спектроскопией ЯМР HMQC  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  и HMBC  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ .
- Полученная серия соединений может быть использована для дальнейшей функционализации, с целью получения новых биологически активных веществ.

## Литература

1. Ochiai E. Synthese von Thiazolo-imidazol- und Thiazolo-purin-Derivaten / E. Ochiai // *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. – 1936. – Vol. 69, № 7. P. 1650–1655.
2. Mosby W.L. Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms: in two parts. Part one // New York: Interscience Publishers. – 1961. – P. 748.
3. Dubey S.K. Synthesis of 2-substituted benzthiazoles as tetramisole analogs / S.K. Dubey, R. Rastogi, S. Sharma. // *Monatshefte fur Chemie*. – 1981. – Vol. 112, № 12. P. 1387 – 1391.
4. Isomura Y. Studies on the synthesis and anti-inflammatory activity of 2,6-di-tert-butylphenols with a heterocyclic group at the 4-position. II / Y. Isomura [и др.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 1983. – Vol. 31, № 9. P. 3179 – 3185.
5. Robert J.F. Derivatives of the imidazo[2,1-*b*]thiazoles X. Fungistatic properties of 2-aminothiazoles and 6-arylimidazo[2,1-*b*]thiazoles respectively substituted in 4 and in 3 by arylethyl, aroylmethyl,  $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -arylethyl and ethoxycarbonylmethyl groups / J.F. Robert [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 1990. – Vol. 25, № 9. P. 731 – 736.
6. Andreani A. Synthesis and mitogenic activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazoles / A. Andreani, M. Rambaldi, A. Locatelli, A.M. Isetta. // *Eur. J. Med. Chem.* – 1991. – Vol. 26, № 3. P. 335 – 337.
7. Vernier J.-M. Discover of novel modulators of metabotropic glutamate receptor subtype-5 / J. – M. Vernier. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12, № 1. P. 17 – 21.
8. Andreani A. Potential antitumor agents. 37. Synthesis and antitumor activity of guanylhydrazones from imidazo[2,1-*b*]thiazoles and from the new heterocyclic system thiazolo[2'3':2,3]imidazo[4,5-*c*]quinoline / A. Andreani [и др.] // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48, № 8. P. 3085 – 3089.
9. Dianov V. M. Synthesis of 3-chloromethyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole – a convenient synthon for the preparation of biologicaly active

substances / V.M. Dianov, M.K. Zeleev, L.V. Spirikhin. // *Rus. J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 41. № 1. P. 153, 154.

10. Gursoy E. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives / E. Gursoy, N.U. Guzeldemirci. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007 – Vol. 42, № 3. P. 320 – 326.

11. Budriesi R. P. Imidazo[2,1-*b*]thiazole system: a scaffold endowing dihydropyridines with selective cardiodepressant activity / R.P. Budriesi. // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol 51 № 6. P. 1592 – 1600;

12. Andreani A. New antitumor imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhydrazones and analogues / A. Andreani [и др.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, № 4. P. 809 – 816.

13. Andrew S. Synthesis and biological activity of anticoccidial agents: 5,6-diarylimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles / A. Andrew [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. Vol. 18, № 19. P. 5263 – 5267.

14. Rao V.R. Synthesis of some new types of 3-coumarinyl-substituted pyrazolopyrimidines and imidazothiazoles / V.R. Rao, V.R. Reddy. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2008. – Vol. 44, № 3. P. 360 – 365.

15. Debre S. Synthesis and evaluation of photoreactive probes to elucidate iodide efflux in thyrocytes / S. Debre, N. Lecat – Guillet, F. Pillon, Y. Ambroise. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. Vol. 19, № 3. P. 825 – 827.

16. Demchenko M. On the reaction of 2-phenylaminothiazoline with  $\alpha$ -halogenoketones / M. Demchenko [и др.] // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 1997. – Vol. 33, № 6. P. 724 – 727.

17. Attanasi O.A. Study of reactions between 1,2-diaza-1,3-butadienes and N,N'-diaryl- or N,N'-dialkylthioureas / O.A. Attanasi [и др.] // *Tetrahedron.* – 1999. – Vol. 55, № 47. P. 13423 – 13444.

18. Kovalenko N.V. Reaction of 1,3-dibromo- and 1,3-dichloroacetone with 2-aminoazaheterocycles / N.V. Kovalenko, G.P. Kutrov, Yu. V. Filipchuk, M. Yu. Kornilov. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2002. – Vol. 38, № 5. P. 590 – 597.

19. Liu Z. Hypervalent iodine in synthesis 92. A facile synthesis of 3-substituted-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles by cyclocondensation of alkynyl(phenyl)iodonium salts and imidazolidine-2-thione / Z. Liu, Z.C. Chen, Q.G. Zheng. // J. Chem. Res. (S). 2003. P. 715 – 717.

20. Gineinah M.M.M. 6-,7- And 8-(5-aryl-1-phenyl-2-pyrazolin-3-yl)imidazo- and pyrimido[2,1-*b*]benzothiazoles as novel anticonvulsant agents // Sei. Pharm. – 2001. – Vol. 69. P. 53 – 59.

21. Shawali S. Regioselectivity in reactions of bis-hydrazonoyl halides with some bifunctional heterocycles / S. Shawali, M.A. Abdallah, M.E.M. Zayed. // J. Chin. Chem. Soc. – 2002. – Vol. 49, № 6. P. 1035 – 1040.

22. Eleftheriadis N. A thorough study on the reaction of DMAD with 1-arylaminoimidazole-2-thiones. Expeditious synthesis of imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles through a novel arylamino rearrangement / N. Eleftheriadis, C. A. Tsoleridis, J. Stephanidou-Stephanatou. // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66, № 3. P. 709 – 714.

23. Trapani G. Synthesis and benzodiazepine receptor binding of some imidazoand pyrimido[2,1-*b*]benzothiazoles / G. Trapani [и др.] // Eur. J. Med. Chem. – 1996. – Vol. 31, №7 – 8. P. 575 – 587.

24. Marechal A.M. Reactivity of 3-halo-2-oxopropanamides and 3-halo-2-cyano-2-hydroxypropanoates: synthesis of S and N containing heterocycles / A.M. Marechal [и др.] // Arkivoc. – 2001. – Vol. 2001, Part V. P. 119 – 132.

25. Drach B. S. Some cyclization reactions of  $\omega$ -chloro- $\omega$ -acylamidoacetophenones / B.S. Drach, I. Yu. Dolgushina, A.D. Sinitsa. // Chem. Heterocycl. Comp. – 1974. – Vol. 10, № 7. P. 810 – 812.

26. Abignente E. Research on heterocyclic compounds. XXI. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]benzothiazole and imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives / E. Abignente, P. De Caprariis, G. De Martino, R. Patscot. // J. Heterocycl. Chem. – 1987. Vol. 24, № 1. P. 155 – 158.

27. Cesur Z. Synthesis and antimycobacterial activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives / Z. Cesur, H. Guner, G. Otuk. // *Eur. J. Med. Chem.* – 1994. Vol. 29, № 12. P. 981 – 983.

28. Cesur N. Fused heterocycles: synthesis of some new imidazothiazoles / N. Cesur, Z. Cesur, H. Guner, B.O. Kasimogullari. // *Heterocycl. Commun.* 2002. Vol. 8, № 5. P. 433 – 438.

29. Abdelhamid A.O. Reactions of hydrazidoyl halides: synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole, thiazolo[2,3-*c*]-as-triazole and heterocyclic enaminonitriles / A.O. Abdelhamid, M.A.M. Afifi. // *Phosphorus, Sulfur. Relat. Elem.* – 1988. – Vol. 36, № 1 – 2. P. 129 – 133.

30. Abdel-Mohdy F.A. Reactions with hydrazidoyl halides VIII: Synthesis of thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles, imidazo[2,1-*b*]thiazoles and imidazo[2,1-*b*]benzthiazoles / F.A. Abdel-Mohdy, A.O. Abdelhamid. // *Arch. Pharm. Res.* – 1992. – Vol. 15, № 1. P. 9 – 13.

31. Abdelhamid A.O. Reactions with hydrazonoyl halides 62: Synthesis and antimicrobial evaluation of some new imidazo[1,2-*a*]pyrimidine, imidazo[1,2-*b*]pyridine, imidazo[1,2-*b*]pyrazole, and quinoxaline derivatives / A.O. Abdelhamid, E. K. A. Abdelall, Y.H. Zaki. // *J. Heterocycl. Chem.* – 2010. – Vol. 47, № 2. P. 477 – 482.

32. Nielek S. Chemistry of thiazole, I. Synthesis and properties of 2,3,5,6-tetrahydro-6-(3-methylbenzofuran-2-yl)imidazo[2,1-*b*]thiazole / S. Nielek, T. Lesiak. // *Chemische Berichte.* – 1982. – Vol. 115, № 3. P. 1247 – 1251.

33. Eftekhari-Sis B. Arylglyoxals in Synthesis of Heterocyclic Compounds / B. Eftekhari-Sis, M. Zirak, A. Akbari // *Chem. Rev.* – 2013. – Vol. 113, № 5. P. 2958 – 3043.

34. Rossi R. Synthesis of Multiply Arylated Heteroarenes, Including Bioactive Derivatives, via Palladium-Catalyzed Direct C–H Arylation of Heteroarenes with (Pseudo)Aryl Halides or Aryliodonium Salts / R. Rossi [и др.] // *Synthesis.* – 2014. – Vol. 46, № 21. P. 2833 – 2883.

35. Compton V.J. Reaction of 2-aminothiazoles with reagents containing a C–halogen and a C[double bond, length as m-dash]O electrophilic centre / V.J. Compton, G.D. Meakins, A.J. Raybould // *J. Chem. Soc.* – 1992. – P. 2029 – 2032.
36. Kamali T.A. Synthesis of 6-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles via Pd/Cu-mediated Sonogashira coupling in water. / T.A. Kamali [и др.] // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 39. P. 5459 – 5462.
37. Li Y. Solid-phase synthesis of 2-alkylidene-6-alkyl-imidazo [2,1-*b*]thiazole-3, 5 [2H, 6H]-dione derivatives/ Y. Li, M. Giulianotti, R.A. Houghten // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, № 42. P. 5857 – 5859.
38. Kamali T.A. Synthesis of 6-substituted imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles and 2-substituted imidazo[2,1-*b*][1,3]benzothiazoles via Pd/Cu- mediated Sonogashira coupling / T.A. Kamali, D. Habibi, M. Nasrollahzadeh. // *Synlett.* – 2009. – Vol. 2009, № 16. P. 2601 – 2604.
39. Bakherad M. Synthesis of novel 6-(substituted benzyl)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole catalyzed by polystyrene-supported palladium (II) ethylenediamine complex / M. Bakherad, A. Keivanloo, B. Bahramian, T.A. Kamali. // *J. Brazilian Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 20, № 5. P. 907 – 912.
40. Adib M. Catalyst-free three-component reaction between 2-aminopyridines (or 2-aminothiazoles), aldehydes, and isocyanides in water / M. Adib, M. Mahdavi, M.A. Noghani, P. Mirzaei // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, № 41. P. 7263 – 7265.
41. Kurata K. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives/ K. Kurata [и др.] // *Takugaku Zasshi.* – 1981. – Vol. 101, № 11. P. 991 – 996.
42. Mazur A. Studies on the imidazole series. XLVI. Alkyl – aryl –, and acyl-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles / A. Mazur, P.M. Kochergin. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 1970. – Vol. 6, № 4. P. 474 – 476.
43. Mosby W.L. Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms: in two parts. Part two // New York: Interscience Publishers. – 1961. – P. 1247.
44. Chadha V. K. Heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom. Part III. 3-Substituted-, 2,3-disubstituted-5,6-dihydro-4-imidazo[2,1-*b*]thiazoles

and 3-substituted, 2,3-disubstituted-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidines / V. K. Chadha, H.K. Pujari. // Can. J. Chem. – 1969. – Vol. 47, № 15. P. 2843 – 2847.

45. Dhaka K. S. Use of *N*-bromosuccinimide in the synthesis of heterocyclic systems / K.S. Dhaka, V.K. Chadha, H.K. Pujari. // Austr. J. Chem. – 1973. Vol. 26, № 2. P. 435 – 436.

46. Mazur A. Investigations in the imidazole series / A. Mazur, P. M. Kochergin, V. G. Tromsa // Chem. Heterocycl. Comp. – 1971. – Vol. 7, № 3. P. 359 – 362.

47. Mahfouz A. A. New synthesis of 2-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles and their antimicrobial activities / A.A. Mahfouz, F.M. Elhabashy. // Arch. Pharm. Res. – 1990. – Vol. 13, № 1. P. 9 – 13.

48. Sharaf M. A. Reactions with 4,5-di(*p*-chlorophenyl)imidazolidine-2-thione / M.A. Sharaf, E.H.M. Ezat, H.A.A. Hammouda. // Phosphorus, Sulfur, Silicon. Relat. Elem. – 1994. Vol. 92, № 1 – 4. P. 19 – 27.

49. Dzhavakhishvili S.G. Features of the reaction of unsymmetrical 2-mercapto-imidazoles with aromatic and aliphatic ketones / S.G. Dzhavakhishvili, A.V. Borisov, V.M. Nikitchenko, S.N. Kovalenko. // Chem. Heterocycl. Comp. – 2007. – Vol. 43, № 1. P. 98 – 105.

50. El-Din Magd, Reactions of 5-arylidene-2-thiohydantoins with halogenated compounds and anthranilic acid / El-Din Magd, S. Elsharabasy, A. Hassan. // Phosphorus, Sulfur, Silicon. Relat. Elem. – 2006. Vol. 181, № 1. P. 53 – 67.

51. Meric A. Synthesis of some 3,4-disubstituted-6,7-dihydro-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole and 3,4-disubstituted-7,8-dihydro-6H-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine derivatives and evaluation of their cytotoxicities against F2408 and 5RP7 cells / A. Meric, Z. Ineesu, I. Hatipoglu. // Med. Chem. Res. – 2008. – Vol. 17, № 1. P. 30 – 41.

52. Mazur A. Studies on the imidazole series. XLV. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole and some of its alkyl, aryl, and 5,6-dihydro derivatives / A.

Mazur P.M. Kochergin. // Chem. Heterocycl. Comp. – 1970. – Vol. 6, № 4. P. 470 – 473.

53. Neochoritis C. A thorough study on the reaction of DMAD with 1-arylaminoimidazole-2-thiones. Expeditious synthesis of imidazo[2,1-*b*][1.3]thiazoles through a novel arylamino rearrangement / C. Neochoritis, N. Eleftheriadis, C.A. Tsoleridis, J. Stephanidou-Stephanatou. // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66, № 3. P. 709 – 714.

54. Oehler E. Regioselektive cyclisierungsreaktionen acylsubstituierter epoxyphosphonate mit 2-mercaptoazolen: synthesen von thiazolo[3,2-*a*]benzimidazol-, imidazo[2,1-*b*]thiazol- und thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-derivaten / E. Oehler, H.S. Kang, E. Zbiral. // Chemische Berichte. – 1988. – Vol. 121, № 5 P. 977 – 990.

55. Hammouda H. A. Preparation of fluorinated imidazole derivatives using hexafluoro-1,2-epoxypropane / H.A. Hammouda N. Ishikawa. // Bull. Chem. Soc. Japan. – 1978. – Vol. 51, № 10. P. 3091 – 3092.

56. Barluenga J. Synthesis and NMR configurational study of imidazo[2,1-*b*]thiazoles from 1*H*-1,4-diazepine-7(6*H*)-thiones / J. Barluenga [и др.] // Tetrahedron. – 1993. – Vol. 49, № 30. P. 6619–6626.

57. Mugunthan G. Synthesis and biological evaluation of sugar-derived chiral nitroimidazoles as potential antimycobacterial agents / G. Mugunthan, D. Sriram, P. Yogeewari, K.P.R. Kartha. // Carbohydr. Res. – 2011. – Vol. 346, № 13. P. 1760 – 1766.

58. Elguero J. The chemistry of aromatic azapentalenes / J. Elguero, R.M. Claramunt A.J.H. Summers. // Adv. Heterocycl. Chem. – 1978. – Vol. 22. P. 183 – 320.

59. Pentimalli L. Reazioni di sostituzione e di addizione di 2-Fenil-imidazo [2,1-*b*] benzotiazolo / L. Pentimalli, A.M. Guerra – Gazz. // Chim. Ital. – 1967 – Vol. 97, № 4. P. 488.

60. Pentimalli L. Reazioni di 6-fenil-imidazo [2,1-*b*] tiazolo con alcuni dienofili / L. Pentimalli, G. Cogo, A.M. Guerra - Gazz. // Chim. Ital. – 1967 – Vol. 97. P. 1286.

61. Талина К.Ю. Структурно-ориентированный дизайн низкомолекулярных ингибиторов EGFR-киназы : диплом. бакалавр 020100.62. / Талина Кристина Юрьевна. – Тольятти, 2016. – 91 с.

62. Вихров И.А. Реакции электрофильного замещения в имидазо[2,1-*b*]тиазолах – путь к синтезу новых биологически активных соединений : автореф. дис. ... канд. хим. Наук : 02.00.03 : защищена 08.10.2013 / Вихров Илья Александрович. – М., 2013. – 21 с.

63. AnneáO'Daly M. Electrophilic Substitution of imidazo [2,1 -*b*]thiazole / M. AnneáO'Daly, G. DenisáMeakins. // J. Chem. Soc. – 1991 – P. 855 – 860.

64. Andreani A. 5-Formylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and derivatives with herbicidal activity / A. Andreani [и др.] // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1991. – Vol. 56, № 11. P. 2436 – 2447.

65. Paolini. J.P. Heterocyclic systems with a bridgehead nitrogen. II. 6-Chloroimidazo[2, 1-*b*]thiazole and some of its 5-substituted derivatives / J.P. Paolini, L.J. Lendvay. // J. Med. Chem. – 1969. – Vol. 12, № 6. P. 1031 – 1034.

66. Bigg D.C.H. Studies on the chemistry of 2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenylimidazo [2,1-*b*]-thiazole. I. The reaction of N-Alkyl derivatives with nucleophiles. / D.C.H. Bigg, A.W. Faull, S.R. Purvis. // J. Heterocycl. Chem. – 1969. – Vol. 14, № 4. P. 603 – 606.

67. Pyl, T. Über bicyclische Heterocyclen mit gemeinsamem Stickstoffatom, I. Zur Kenntnis der Imidazo[2,1-*b*]thiazole / T. Pyl, R. Giebelmann, H. Beyer. // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1969. – Vol. 643, № 1. P. 145.

68. Straley, J. M., & Fisher, J.G. U.S. Patent No. 3,573,289. – 1971. – Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

69. Locatelli A. Ligand Based Approach to L-Type Calcium Channel by Imidazo[2,1-*b*]thiazole-1,4-Dihydropyridines: from Heart Activity to Brain

Affinity / A. Locatelli [и др.] // J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 56, № 10. P. 3866 – 3877.

70. Andreani A. Study on compounds with potential antitumor activity. III. Hydrazone derivatives of 5-substituted 2-chloro-3-formyl-6-methylindole / A. Andreani [и др.] // Boll. Chim. Farm. – 1979. – Vol. 34, № 2. P. 132 – 138.

71. Kamal A. Design and Synthesis of Imidazo[2,1-*b*]thiazole–Chalcone Conjugates: Microtubule-Destabilizing Agents / A. Kamal [и др.] // ChemMedChem. – 2014. – Vol. 9, № 12. P. 2766 – 2780.

72. Kamal A. The design and development of imidazothiazole–chalcone derivatives as potential anticancer drugs / A. Kamal [и др.] // Expert Opinion on Drug Discovery. – 2013. – Vol. 8, № 3. P. 289 – 304.

73. Kamal A. Synthesis of Imidazothiazole–Chalcone Derivatives as Anticancer and Apoptosis Inducing Agents / A. Kamal [и др.] // ChemMedChem. – 2010. – Vol. 5, № 11. P. 1937 – 1947.

74. Nielsen A.T. The Aldol Condensation / A.T. Nielsen, W.J. Houlihan. – Hanover: Organic Reactions, 1968. – P. 4 – 16.

75. Mukaiyama T. The Directed Aldol Reaction / T. Mukaiyama. – Tokyo: Organic Reactions, 1982. – P. 230 – 235.

76. Dangi R.R. Synthesis characterization and biological evaluation of some alkoxyphthalimide derivatives of 3-(4-substitutedphenyl)-6,6-diphenyl-3,3a-dihydro-2*H*-imidazo[2,1-*b*]pyrazolo[3,4-*d*][1,3]thiazol-7(6*H*)-one / R.R. Dangi, N. Hussain, G.L. Talesara // Med. Chem. Res. – 2011. – Vol. 20, № 9. P. 1490 – 1498.

77. Juspin T. TDAE-assisted synthesis of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as anti-infectious agents / T. Juspin [и др.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45, № 2. P. 840 – 845.

78. Güzeldemirci N.U. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety / N.U. Güzeldemirci, Ö. Küçükbasmaci // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45, № 1. P. 63 – 68.

79. Shetty N.S. Synthesis and antimicrobial activities of some ethyl 2-arylthio-6-arylimidazo[2,1-*b*]thiazole-3-carboxylates and their sulfone / N.S. Shetty [и др.] // *J. Sulfur. Chem* – 2008. – Vol. 29, № 5. P. 539 – 547.

80. Lamani R.S. Synthesis and antimicrobial studies of novel methylene bridged benzisoxazolyl imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives / R.S. Lamani [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, № 7. P. 2828 – 2833.

81. Jadhav V.B. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of methylene bridged benzofuranyl imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles / V.B. Jadhav [и др.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43, № 8. P. 1721 – 1729.

82. Kamal A. Design, synthesis and biological evaluation of imidazopyridine/pyrimidine-chalcone derivatives as potential anticancer agents / A. Kamal [и др.] // *Med. Chem. Commun.* – 2010. – Vol. 1, № 5. P. 355 – 360.

83. Andreani A. Antitumor Activity of New Substituted 3-(5-Imidazo[2,1-*b*]thiazolylmethylene)-2-indolinones and 3-(5-Imidazo[2,1-*b*]thiadiazolylmethylene)-2-indolinones: Selectivity against Colon Tumor Cells and Effect on Cell Cycle-Related Events / A. Andreani [и др.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, № 23. P. 7508 – 7513.

84. Cheenpracha S. Anti-HIV-1 protease activity of compounds from *Boesenbergia pandurata* / S. Cheenpracha [и др.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14, № 6. P. 1710 – 1714.

85. Nerya O. Chalcones as potent tyrosinase inhibitors: the effect of hydroxyl positions and numbers / O. Nerya [и др.] // *Phytochemistry.* – 2004. – Vol. 65, № 10. P. 1389 – 1395.

86. Nowakowska Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones / Z. Nowakowska // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42, № 2. P. 125 – 137.

87. Go M.L. Chalcones: An Update on Cytotoxic and Chemoprotective Properties / M.L. Go, X. Wu, X.L. Liu. // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 12, № 17. P. 483 – 499.

88. Sivakumar P.M. Novel chalcones and 1,3,5-triphenyl-2-pyrazoline derivatives as antibacterial agents / P.M. Sivakumar [и др.] // Chem. Biol. Drug Des. – 2010. – Vol. 76, № 5. P. 407 – 411.

89. Waiss A.C. NMR study of trimethylsilyl ethers of flavonoid compounds / A.C. Waiss, R.E. Lundin, D.J. Stern // Tetrahedron Lett. – 1964. – Vol. 5, № 10. P. 513 – 518.

90. Sakai T. Flavokawain B, a kava chalcone, induces apoptosis in synovial sarcoma cell lines / T. Sakai [и др.] // J. Orthop. Res. – 2012. – Vol. 30, № 7. P. 1045 – 1050.

91. Nishimura R. Isobavachalcone, a chalcone constituent of *Angelica keiskei*, induces apoptosis in neuroblastoma / R. Nishimura [и др.] // Biol. Pharm. Bull. – 2007. – Vol. 30, № 8. P. 1878 – 1883.

92. Zhang H.J. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of chalcone thiosemicarbazide derivatives as novel anticancer agents / H.J. Zhang [и др.] // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 46, № 9. P. 4702 – 4708.