

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)

020100.62 «Химия»

(код и наименование направления подготовки, специальности)

«Медицинская и фармацевтическая химия»

(наименование профиля, специализации)

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

на тему « $N^1$ -ТИАЗОЛ-2-ИЛТИОМОЧЕВИНЫ – НОВЫЕ БИЛДИНГ-БЛОКИ  
ДЛЯ КОМБИНАТОРНОЙ ХИМИИ ТИАЗОЛОВ»

Студент(ка)

Е.С. Гантимурова

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

А.С. Бунев

(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)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016г.

Тольятти 2016 г.

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  
Завкафедрой  
\_\_\_\_\_ Остапенко Г.И.  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

**ЗАДАНИЕ**  
**на выполнение выпускной квалификационной работы**

Студентке Гантимуровой Екатерине Сергеевне

1. Тема «N<sup>1</sup>-тиазол-2-илтиомочевины – новые билдинг-блоки для комбинаторной химии тиазолов»
2. Срок сдачи студентом законченной выпускной квалификационной работы июнь 2016
3. Исходные данные к выпускной квалификационной работе литература по теме исследования
4. Содержание выпускной квалификационной 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. Консультанты по разделам не предусмотрены
7. Дата выдачи задания «25» февраля 2016 г.

Руководитель выпускной  
квалификационной работы

\_\_\_\_\_  
(подпись)

Бунев А.С.  
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

\_\_\_\_\_  
(подпись)

Гантимурова Е.С.  
(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  
Завкафедрой  
\_\_\_\_\_ Остапенко Г.И.  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

**КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН**  
**выпускной квалификационной работы**

Студента: Гантимуровой Екатерины Сергеевны  
по теме:  $N^1$ -тиазол-2-илтиомочевины – новые билдинг-блоки для комбинаторной химии тиазолов

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	15.04.2016	15.04.2016	Выполнено	
Выполнение экспериментальной части работы	14.05.2016	14.05.2016	Выполнено	
Написание раздела «Экспериментальная	25.05.2016	25.05.2016	Выполнено	

часть»				
Написание разделов «Результаты и обсуждения», «Введение» «Заключение», «Литература»	30.05.2016	30.05.2016	Выполнено	
Верстка работы, проверка ВКР научным руководителем	1.06.2016	1.06.2016	Выполнено	
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	7.06.2016	7.06.2016	Выполнено	
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	20.06.2016	20.06.2016	Выполнено	

Руководитель выпускной  
квалификационной работы

\_\_\_\_\_  
(подпись)

Бунев А.С.  
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

\_\_\_\_\_  
(подпись)

Гантимурова Е.С.  
(И.О. Фамилия)

## АННОТАЦИЯ

В работе представлена методология синтеза новых тиазолсодержащих билдинг-блоков – N-тиазол-2-илтиомочевин. На основе данных билдинг-блоков синтезирована малая комбинаторная библиотека *бис*-тиазоламинов, потенциальных ингибиторов протеинкиназ.

## Содержание

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ .....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	8
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	9
1.1. Тиоамиды из карбоксамидов.....	9
1.1.1. Использование сульфида фосфора (V) .....	9
1.1.2. Использование реагента Лавессона.....	13
1.1.3. Использование реагентов, схожих с реагентом Лавессона .....	19
1.1.4. Разные реагенты .....	21
1.2. Тиоамиды из нитрилов.....	25
1.3. Тиоацилирование аминов .....	31
1.4. Тиокарбамилирование .....	42
1.5. Аминосульфирование/сульфирование .....	49
1.6. Манипуляции с существующими тиоамидами .....	52
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....	60
2.1. Синтез $N^1$ -тиазол-2-илтиомочевин .....	60
2.2. Синтез бис-тиазоламинов .....	64
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....	69
3.1. Реагенты и оборудование .....	69
3.2. Очистка и сушка растворителей .....	69
3.3. Синтез исходных соединений .....	69
3.3.1. Синтез $\alpha$ -бромкетонов .....	69
3.3.2. Синтез производных 4-фенилтиазол-2-амина.....	70
3.3.3. Синтез $N^1$ -гетарил- $N^2$ -бензоилтиомочевин.....	72
3.3.4. Синтез гетарилтиомочевин .....	77
3.4. Синтез бис-тиазоламинов .....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	86
ЛИТЕРАТУРА.....	87

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

Ala	Аланин
Arg	Аргинин
Bt	1 <i>H</i> -бензо-1,2,3-триазол-1-ил
Cbz	Карбоксибензил
Fmoc	9-флуоренилметоксикарбонил
Gln	Глутамин
Glu	Глутаминовая кислота
Gly	Глицин
His	Гистидин
Leu	Лейцин
Lys	Лизин
Met	Метионин
Phe	Фенилаланин
Pro	Пролин
Ser	Серин
TBDMS	Трет-бутилдиметилсилил
TIPS	Триизопропилсилил
Thr	Треонин
Trp	Триптофан
Tyr	Тирозин
Val	Валин

## ВВЕДЕНИЕ

Быстро растущий процент развития онкологических заболеваний у людей заставляет все большее количество исследователей в области медицинской химии разрабатывать новые потенциальные противораковые препараты. Особенно актуальным на данный момент является подход, базирующийся на таргетной или мишень-ориентированной терапии онкологических заболеваний с помощью селективных низкомолекулярных ингибиторов протеинкиназ. Среди последних запатентованных разработок в рассматриваемом направлении можно выделить низкомолекулярные производные тиазола.

На основании вышеизложенного, вполне очевидно, что синтез новых комбинаторных библиотек низкомолекулярных производных тиазола с последующим скринингом их биологической активности является крайне актуальной задачей.

Целью представленной работы является оптимизация методики получения *N*-тиазол-2-илтиомочевин и получение малой комбинаторной библиотеки *бис*-тиазолиламинов на их основе.



## 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В последние годы тиоамиды часто встречаются в литературе в качестве промежуточных продуктов универсальных синтетических превращений. Например, тиоамиды являются основными строительными блоками при подготовке ряда гетероциклических каркасов, имеющих биологически активные свойства, с использованием синтеза тиазолов по Ганчу. Они также привлекают значительный интерес к химии пептидов, связь в тиоамидах является изостерной к натуральной пептидной связи карбоксамидов, но заметно отличается по химическим и физическим свойствам [1].

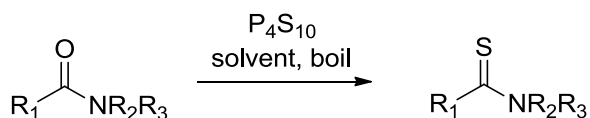
### 1.1. Тиоамиды из карбоксамидов

Карбонильная группа карбоксамидов, ациклических или циклических, является наиболее легко тионируемой среди карбонильных производных, при этом имеется ряд реагентов для тионирования, которые дают хорошие выходы тиоамидов из амидов [2,3]. Однако, чаще всего, превращение существующего карбоксиамида в тиоамид путем обмена S-O достигается с использованием либо сульфида фосфора (V) ( $P_4S_{10}$ ), либо реагента Лавессона [2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиофосфенат-2,4-дисульфид].

#### 1.1.1. Использование сульфида фосфора (V)

Способ превращения карбоксамидов в тиоамиды с использованием сульфида фосфора (V) был впервые описан в 1878 году, с превращением форманилида в тиоформалинид [4]. Впоследствии сульфид фосфора (V) широко использовался для превращения карбоксамидов в тиоамиды, при этом описано большое разнообразие примеров [5]. По своей природе реакция является гетерогенной и, как правило, осуществляется с избытком сульфида фосфора (V) при повышенных температурах реакции. Поэтому необходимо, чтобы и исходные вещества, и продукт реакции были термически стабильны. Типичные растворители: бензол, толуол, ксилол, диоксан, DME и пиридин (схема 1).

Схема 1.



Совсем недавно было показано, что дихлорметан является эффективным растворителем для этого преобразования [6]. Одним из недостатков использования сульфида фосфора (V) является то, что первичные карбоксамиды часто преобразуются в нитрилы (через потерю сероводорода из первого сформированного первичного тиоамида). Время реакции может быть значительно сокращено, а температуры реакции значительно понижены, когда тионирование проводят с помощью ультразвука. Имеются сообщения об использовании сульфида фосфора (V) в условиях ультразвука в качестве более избирательного реагента, чем реагент Лавессона, т.к. он не приводит к побочным продуктам реакции [7]. Примеры использования сульфида фосфора (V) в превращении карбоксамидов в тиоамиды показаны в схемах 2-7, включая диапазон функциональных возможностей реакции [8-15].

Схема 2.

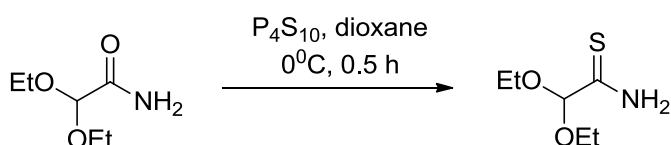


Схема 3.

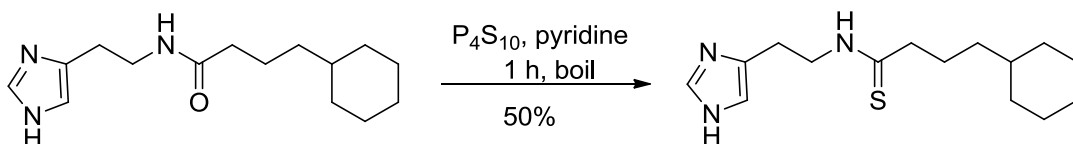


Схема 4.

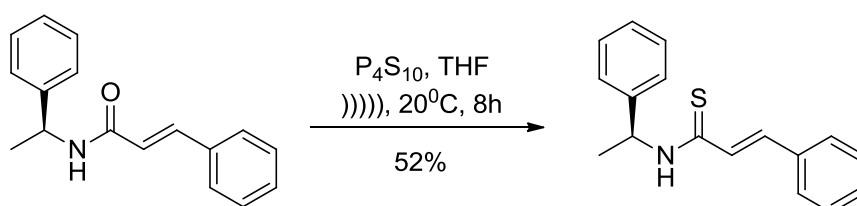


Схема 5.

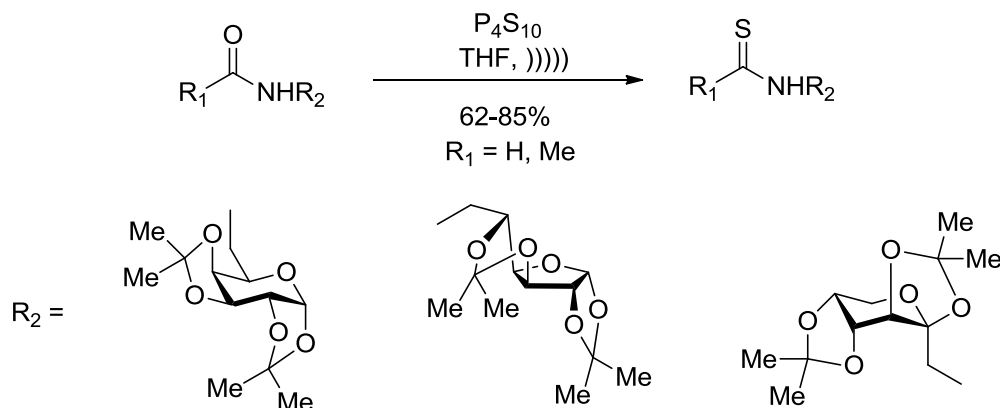


Схема 6.

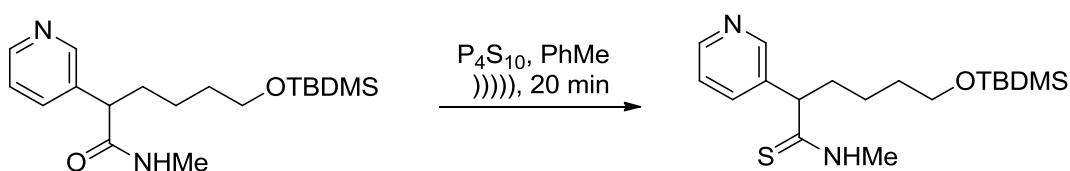
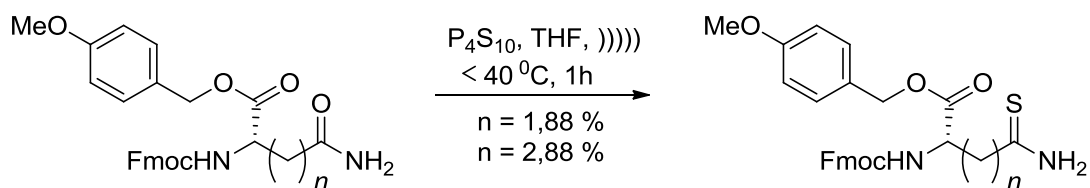


Схема 7.



Известно несколько путей подготовки исходного тиоформаида, включая реакцию формаида с сульфидом фосфора (V) [16-18]. Предполагается, что, если требуется дальнейшая реакция с тиоформаидом, то он может быть получен и использован без дальнейшей очистки, простым декантированием маточного раствора (схема 8). Имеются сообщения о случаях, когда сульфида фосфора (V) успешно тионировал карбоксаиды, в то время как реагент Лавессона не давал положительного результата (схема 9) [19].

Схема 8.

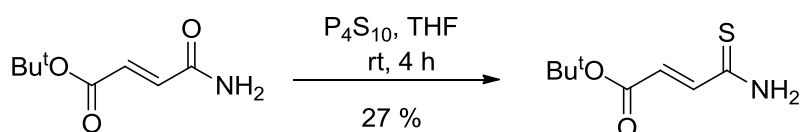
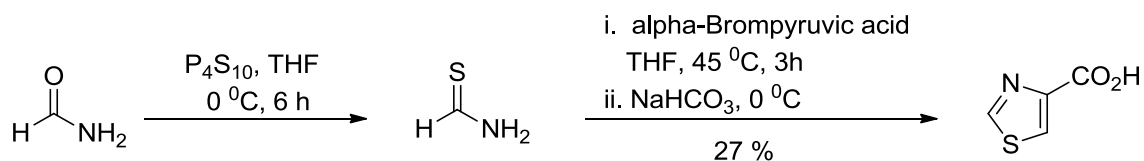


Схема 9.



В реакции субстратов с различными заместителями произведено изменение условий реакции с целью улучшения гомогенности. Реагент Бриллона (в виде  $\text{Na}_2\text{P}_4\text{S}_{10}\text{O}$ ) [20], приготовленный *in situ* из сульфида фосфора (V) и карбоната натрия, используют чтобы улучшить растворимость в воде побочных продуктов реакции, что делает обработку и очистку продукта легче. Преобразование применимо к простым карбоксиамамидам и проходит с хорошим выходом. Тиоамиды и тиолактамы были получены с использованием эквимольной смеси сульфида фосфора (V) и гидрокарбоната натрия [21] в THF или DME в очень мягких условиях ( $-20\text{ }^\circ\text{C}$  до  $60\text{ }^\circ\text{C}$ ) (схемы 10 и 11) [22-24] и в последнее время *N*-защищенные первичные  $\alpha$ -аминотиоамиды получают с использованием смеси сульфида фосфора (V)/фторида натрия в DME (схема 12) [25].

Схема 10.

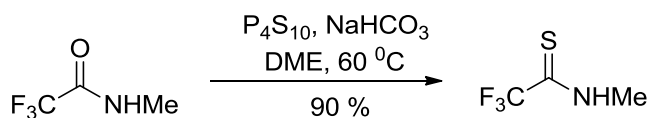


Схема 11.

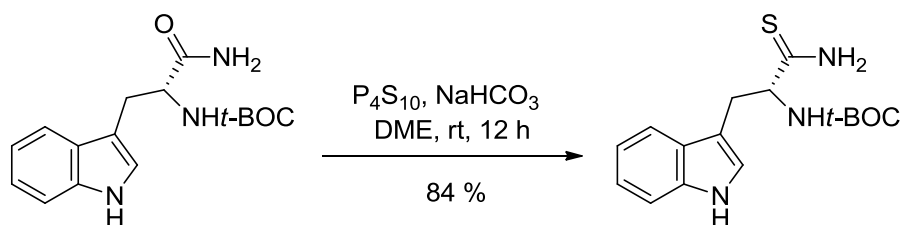
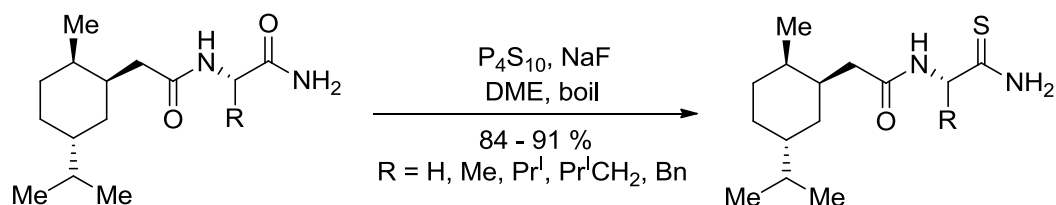
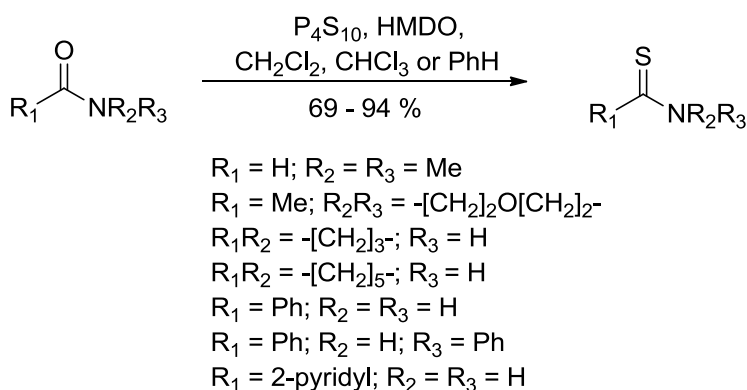


Схема 12.



Более поздний метод является предпочтительным, поскольку смесь сульфид фосфора (V)/фторид натрия полностью растворяется в DME и позволяет легко проводить реакцию. Аналогичным образом, сочетание сульфида фосфора (V) и гексаметилдисилоксана (HMDO) эффективно преобразует карбоксамиды в тиоамиды в реакции в гомогенных условиях (схема 13) [26].

Схема 13.

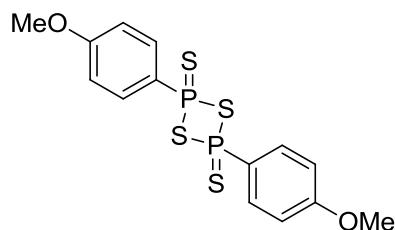


Выходы сравнимы со случаями использования реагента Лавессона в аналогичных реакциях, в тоже время простота метода подчеркивает в качестве основного преимущества то, что побочные продукты запросто можно удалить простой экстракцией или хроматографией. В одном случае, нитрил обнаружен при использовании тионирования первичного карбоксамид; степень образования нитрила эффективно снижается путем добавления воды и было выдвинуто предположение (в результате анализа ВЭЖХ), что тиофосфорные кислоты, образующиеся в результате реакции воды с сульфидом фосфора (V) превращают нитрильный побочный продукт в желаемый тиоамид [26].

### 1.1.2. Использование реагента Лавессона

Несмотря на то, что впервые описанное в 1956 году [27], использование реагента Лавессона [1, 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиофосфенат-2,4-

дисульфид] в качестве реагента переноса O-S не развивалось до конца 1970-х годов, датская группа опубликовала свою плодотворную работу по использованию фосфорорганических соединений в качестве агентов тионирования [5].

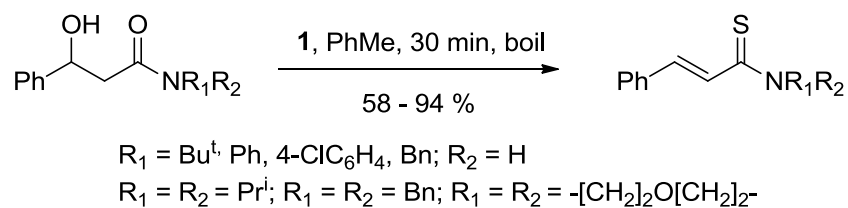


Lawesson's reagent, 1

Показано, что механизм тионирования включает диссоциацию до мономеров  $ArPS_2$ , с последующей нуклеофильной атакой карбонильного кислорода электрофильным атомом фосфора [28,29]. Этот коммерчески доступный реагент заменил сульфид фосфора (V) в качестве реагента при тионировании карбонильных соединений [30]. Реагент Лавессона является одновременно чрезвычайно эффективным и также универсальным для тионирования алифатических, ненасыщенных, ароматических и гетероциклических карбоксамидов [5]; это проявляется в количестве сообщаемых реакций, с использованием реагента Лавессона по сравнению с другими методами тионирования карбоксамидов. Реагент не имеет ряда недостатков, связанных с использованием сульфида фосфора (V), в первую очередь превращение первичных амидов карбоновой кислоты в нитрилы (хотя это до сих пор иногда наблюдается [31]). Как и в случае с сульфидом фосфора (V), реакция гетерогенна по своей природе и ее часто проводят при повышенных температурах, хотя многие реакции эффективны при комнатной температуре и ниже; такие мягкие условия имеют важное значение, когда, например, проводят тионирование чувствительных пептидов, где возможна рацемизация. Типичные растворители: бензол, толуол, ксилол, НМРА, диоксан, DME и пиридин [5]. Было отмечено, что, когда требуются более высокие температуры реакции, может происходить образование побочных продуктов [5], и выделение продуктов из реакционных смесей при помощи

простой колоночной хроматографии может быть чрезвычайно трудным процессом. Защитные группы, используемые в синтезе пептидов, в целом не влияют на реагент Лавессона, а тионирование проводят только при повышенных температурах (например, уретаны  $>110$  °C, сложные эфиры  $>140$  °C). Следовательно, реагент Лавессона имеет широкое применение в синтезе аминокислот и тионировании пептидтиоамидов [5, 32-49]. Однако, это часто необходимо для защиты нуклеофильных функциональных групп: таких как аминогруппы или гидроксильные группы, в то время, как карбоновые кислоты могут быть использованы только при полном контроле условий реакции. Например, тионирование  $\beta$ -гидроксикарбоксиамида реагентом Лавессона дает исключительно *E*-тиоамиды (схема 14) [50].

Схема 14.



Авторы предполагают, что гидроксильная группа превращается в тиольную группу, с последующей потерей сероводорода (реагент Лавессона, как известно, обезвоживают спирты через тиолы [51]). Реагент Лавессона может быть успешно использован для тионирования карбоксиамидов в присутствии многих функциональных групп; интересные преобразования различных замещенных карбоксиамидов показаны в схемах 15-28 [52-69].

Схема 15.

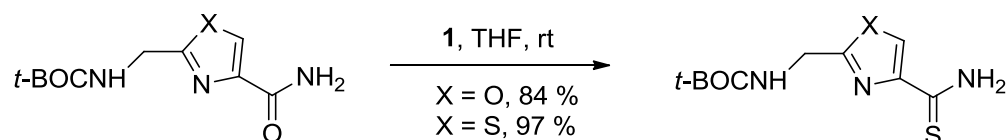


Схема 16.

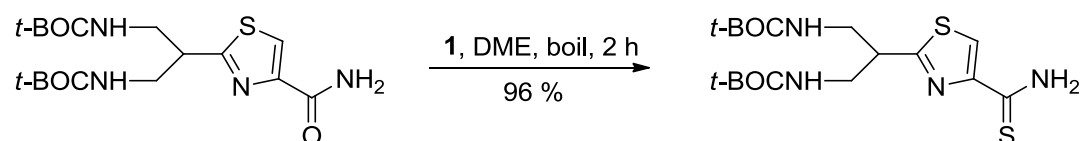


Схема 17.

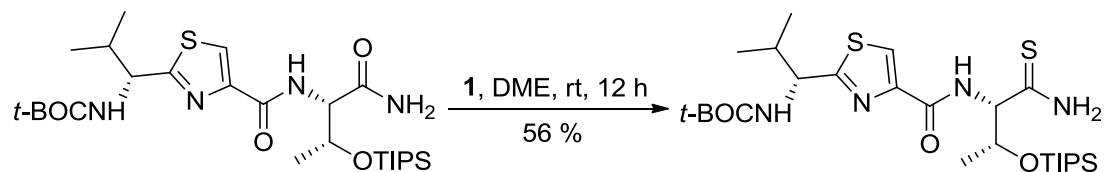


Схема 18.

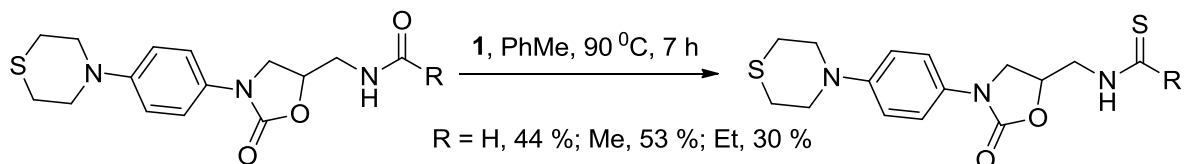


Схема 19.

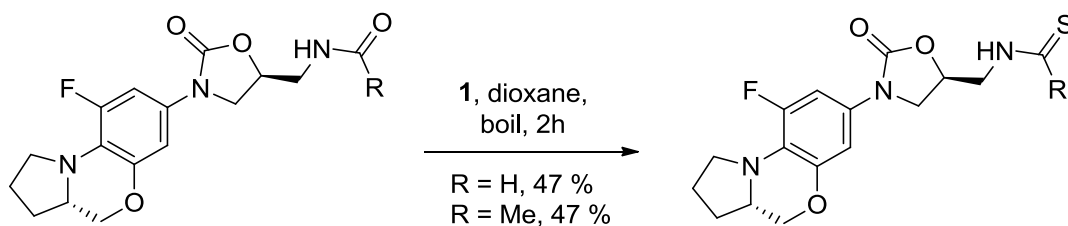


Схема 20.

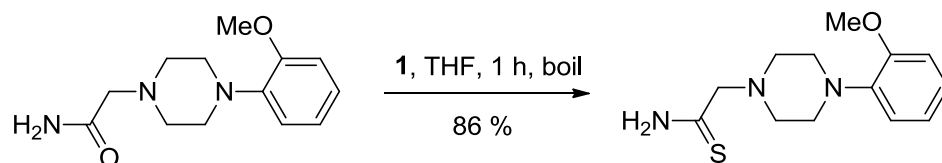


Схема 21.

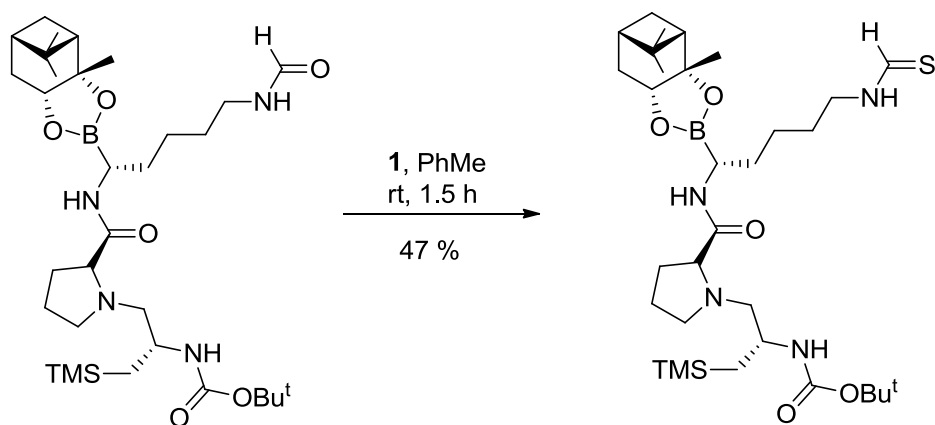


Схема 22.

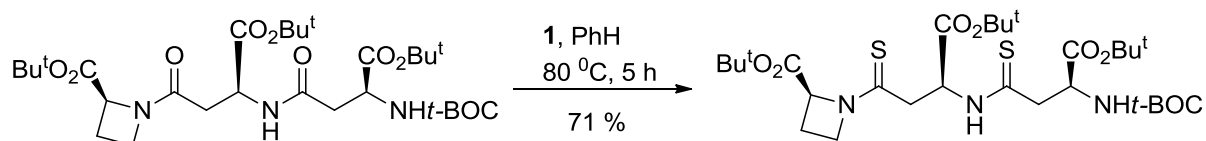


Схема 23.



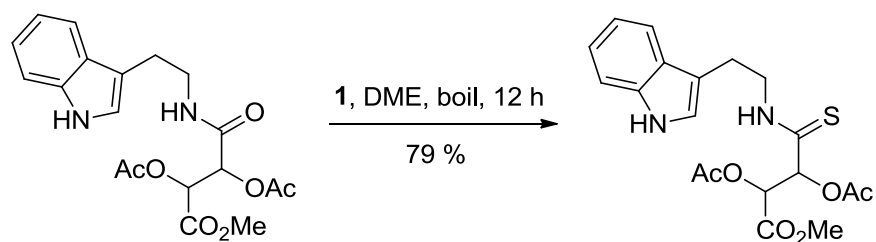


Схема 24.

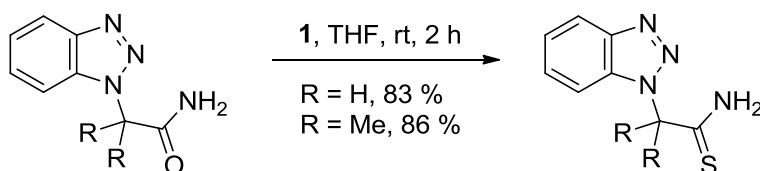


Схема 25.

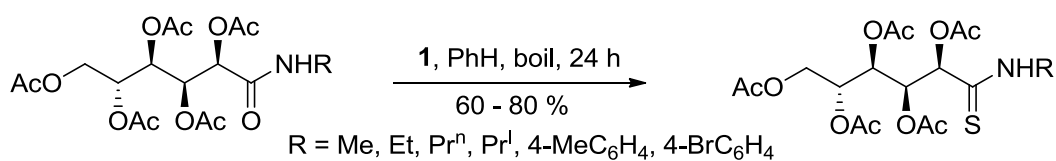


Схема 26.

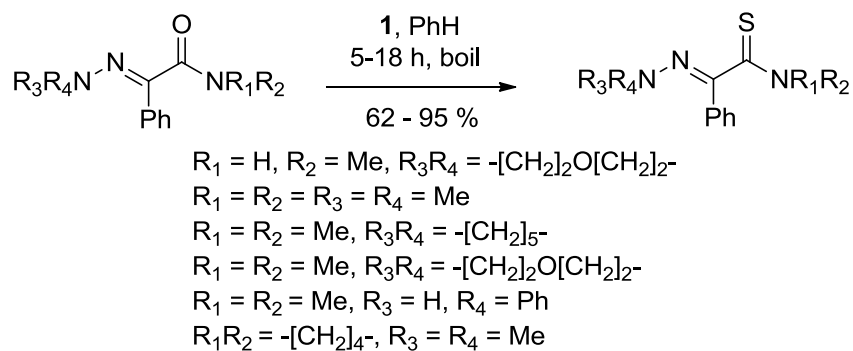


Схема 27.

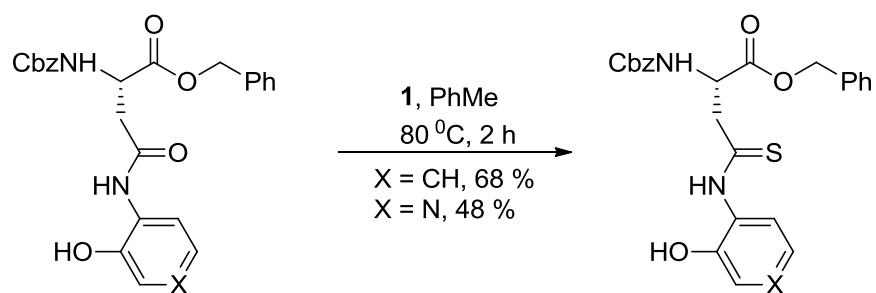
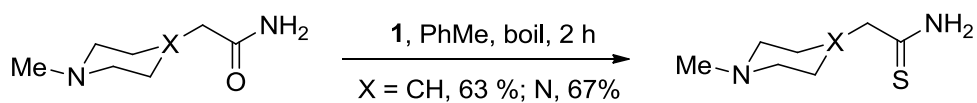


Схема 28.



Соединения, имеющие более одной карбоксамидной группы эффективно тионируются с использованием реагента Лавессона. Типичные примеры включают алкильные карбоксамиды (схемы 29 и 30) [70,71], бис (гидразонамиды) (схема 31) [72,73] и каликсарен карбоксамиды (схема (32)) [74-77].

Схема 29.

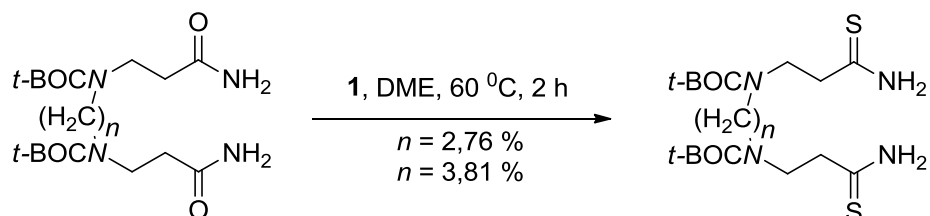


Схема 30.

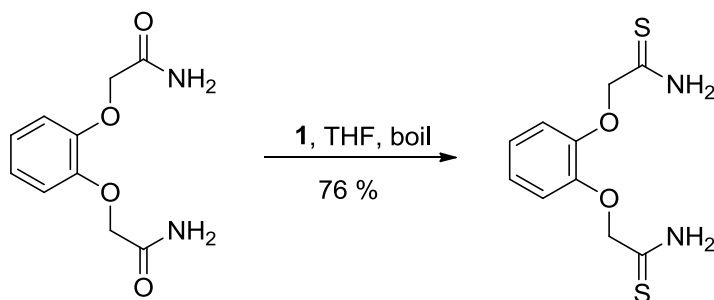


Схема 31.

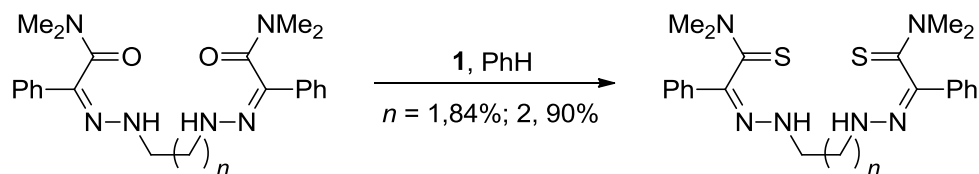
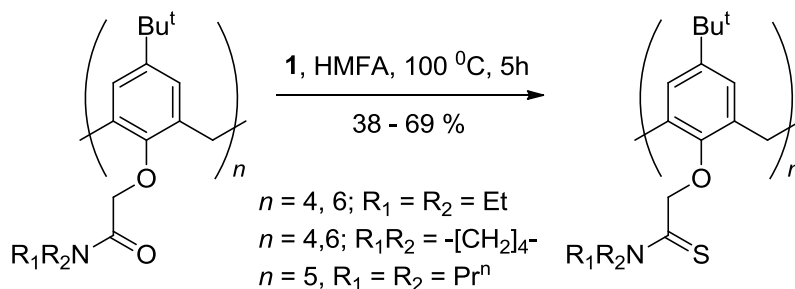


Схема 32.



Связанный со смолой карбоксамид эффективно преобразован в тиоамид в кипящем THF с использованием Ринк-амидной смолы (схема 33) [78] и гидроксиметил полистирола (схема 34) [79]. В последнем случае, отщепление от смолы с получением свободного тиоамида было также

исследовано. Также описывается использование реагента Лавессона в параллельных синтезах тиоамидов в присутствии микроволнового излучения и в отсутствие растворителя [80].

Схема 33.

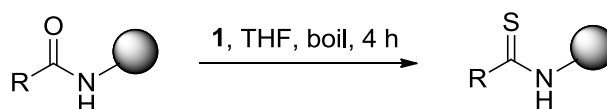
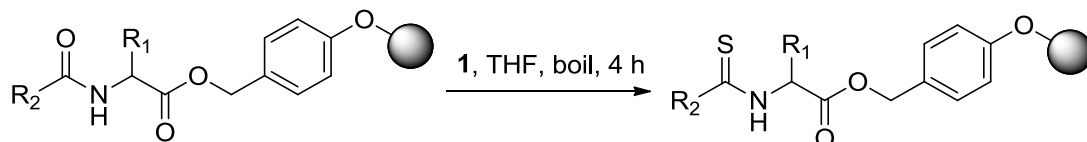


Схема 34.



### 1.1.3. Использование реагентов, схожих с реагентом Лавессона

Модификации реагента Лавессона исследованы несколькими исследовательскими группами с целью улучшения его реакционной способности, а в частности, селективности и растворимости [5]. Группа Белло разработала фенокси-замещенный реагент эквивалентный реагенту Лавессона [2, 2,4-бис(4-феноксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид], который получают путем нагревания сульфида фосфора (V) в избытке дифенилового эфира при 165-170°C [81]. Этот реагент более растворим, чем реагент Лавессона и даёт превосходные выходы, особенно хорошо реагирует с аминокислотами и пептидами (схемы 35 и 36) [82,83]. В результате улучшенной растворимости реакции можно проводить при более низких температурах, чем реакции с использованием реагента Лавессона; это повышает оптическую чистоту продуктов из исходных соединений, содержащие легко подвергающихся рацемизации хиральные центры (схема 37, таблица 1) [84,85].

Схема 35.

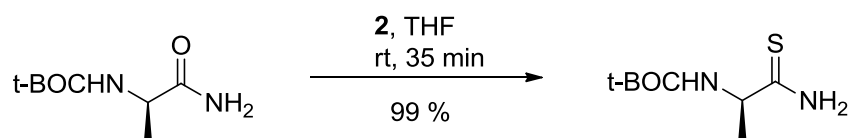


Схема 36.

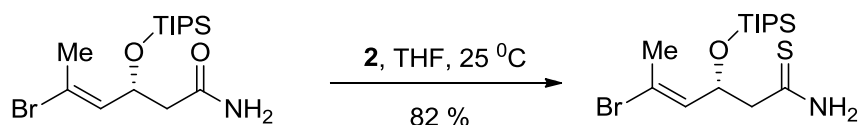


Схема 37.

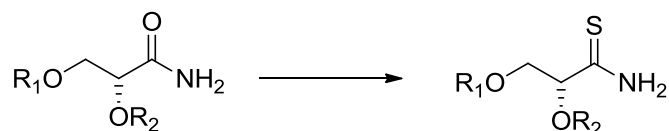


Таблица 1 - сравнение тионирования с реагентом Лавессона **1** и Белло **2**  
(схема 37)

$R^1$	$R^2$	Условия	Выход (%)	Стереоселективность (%)
CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub> C(O)	<b>1</b> , PhH, 70°C	62	0
CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub> C(O)	<b>2</b> , THF, 0°C	85	94
-CMe <sub>2</sub> -		<b>1</b> , PhH, 70°C	92	96
-CMe <sub>2</sub> -		<b>2</b> , THF, 0°C	97	> 99

[85]

Дальнейшее усовершенствование реагента Лавессона привело к реагентам **3-5** [86-88], которые имеют хорошую растворимость в хлороформе, THF, бензоле и толуоле. Сообщается, что они дают выходы лучше, нежели реагент Лавессона при тех же условиях [5, 89] и было предположено, что повышенная растворимость и сниженная стерическая затрудненность вызваны дополнительными связями P-S, что способствуют успеху реакции. Реагент Дэви [4, 2,4-бис(4-метилфенилтио)-1,3,2,4-дитиодифосфенат-2,4-дисульфид] [87,88] был полезным для получения трихлор- и трифторацетамида, а также *N,N*-дизамещенных трихлорэтан ацетамидов, когда использование реагента Лавессона не было приемлимым (схема 38) [90]. Точно так же, когда тионирование циклических пептидов

реагентом Лавессона провести не удалось, реагент Дэви давал положительный результат [91].

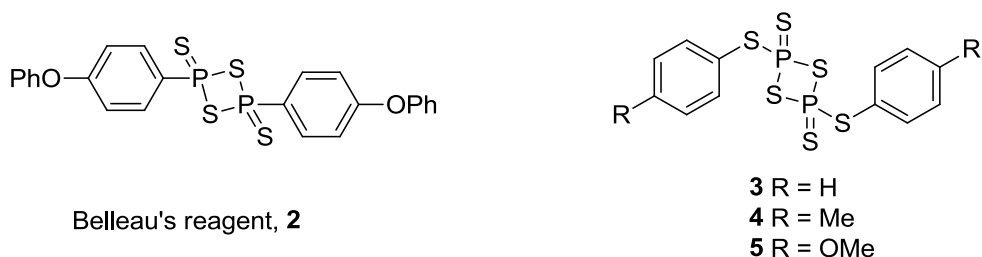
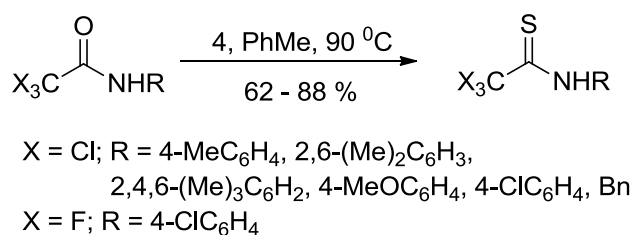


Схема 38.



#### 1.1.4. Разные реагенты

Широкое разнообразие альтернативных реагентов обмена O-S используется для преобразования карбоксамидов в тиоамиды; они в значительной степени вытеснены с использованием легкодоступного сульфида фосфора (V) и реагента Лавессона описанного выше, и не нашли широкого применения. Большинство альтернатив также используют фосфор в качестве соединения взаимодействующего с кислородом, но известны примеры с использованием кремния и бора [5]. Мономерные тиофосфаты могут быть использованы, как хорошие тионирующие агенты [92]. Следует отметить, что реакция *O,O*-диалкилдитиофосфорной кислоты эффективно протекает с карбоксамидами и, в частности, *O,O*-диэтилдитиофосфорная кислота позволяет проводить полезные превращения карбоксамидов в тиоамиды (ароматические, первичные, вторичные и третичные), пока условия реакции тщательно контролируются. Сообщается, что тиоамиды могут быть получены непосредственно из карбоновых кислот и аминов в присутствии сульфида фосфора (V) (схема 39) [93,94]. Эта реакция недавно была расширена на использование *O,O*-диэтилдитиофосфорной кислоты

(схема 40) [95]. Было установлено, что соотношение реагентов имеет решающее значение для эффективного получения тиоамидов.

Схема 39.

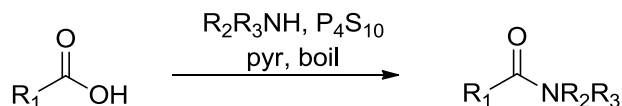
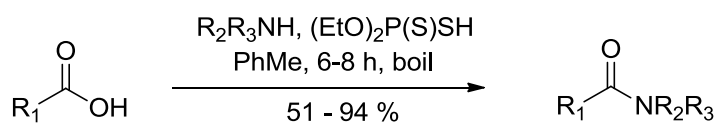


Схема 40.



В качестве реагента Лавессона используют димерную структуру, которая сама по себе является плохим кандидатом для привязывания к полимерной подложке, мономерные тиофосфаты позволили получить основу для первого тионирующего агента на полимерной подложке. Аминотиофосфатная смола легко синтезируется из коммерчески доступного *N*-(2-аминоэтил)аминометилполистирола и этилового дихлоротиофосфената (схема 41); этот реагент помогает превратить вторичные и третичные амиды карбоновых кислот в тиоамиды при повышенных температурах (схемы 42,43, таблица 2).

Схема 41.

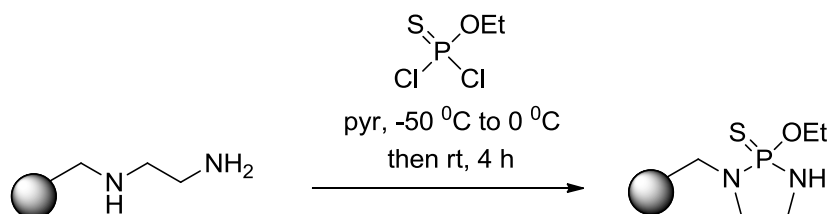


Схема 42.

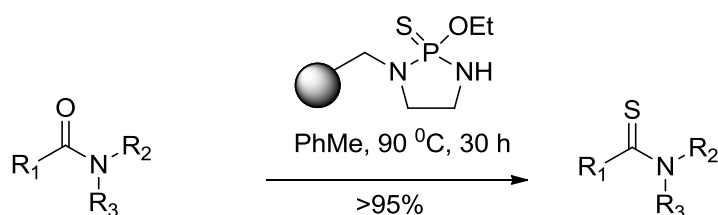


Схема 43.

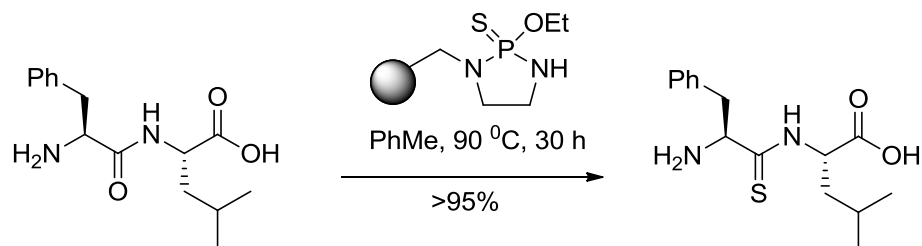


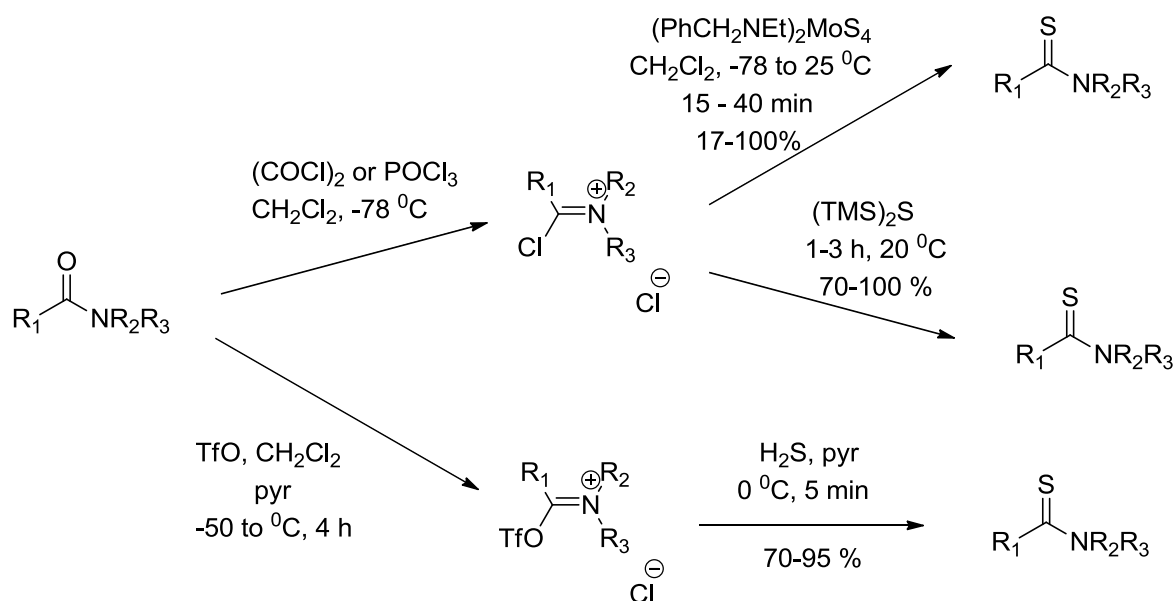
Таблица 2 - тионирование амидов с использованием полимерного носителя тионирующего агента (схема 42)

<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>R3</i>	<i>Метод</i>	<i>Газохроматографическое преобразование (газохроматографическая чистота)</i>
Me	H	Ph	A	99 (92)
Me	H	Ph	B	98 (92)
Me	Me	Me	B	99 (95)
Pr <sup>n</sup>	Me	Me	B	96 (95)
-[CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> -		Ph	B	99 (98)
-[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> -		H	A	99 (93)
-[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> -		H	B	99 (97)
Ph	H	H	A	68 (80)
Ph	H	Me	A	99 (88)
Ph	H	Me	B	96 (95)
Ph	Me	Me	A	99 (93)
Ph	Me	Me	B	99(95)
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	Me	B	96(95)

Метод А: толуол, 90 °С, 30 ч; Метод Б: толуол, 1-этил-3-метил-1*H*-имидазол гексафторфосфат, 200 °С (СВЧ-нагрев), 15 мин.

В случае ряда реакций, требуется их продолжительное время. Первичные амиды карбоновых кислот преобразовываются в нитрилы в условиях реакции; только бензамид дает первичный тиоамид с малыми выходами, по причине дегидратации до соответствующего нитрила. Микроволновый нагрев в присутствии ионной жидкости (1-этил-3-метил-1*H*-имидазола гексафторофосфата) дает повышенную скорость реакции и значительно уменьшает время реакции.

Хлориминиевые соли, получаемые *in situ* из карбоксамидов и лактамов с использованием либо оксихлорида фосфора либо оксалилхлорида, очень быстро реагируют с реагентами переноса серы с получением соответствующих тиоамидов и тиолактамов с хорошим выходом. Бензилтриэтиламмоний тетратиомолибдат  $[(\text{PhCH}_2\text{NEt}_3)_2\text{MoS}_4]$  [96] и бис(триметилсилил)сульфид [97] (схема 44) реагирует с хорошим выходом. Схема 44.

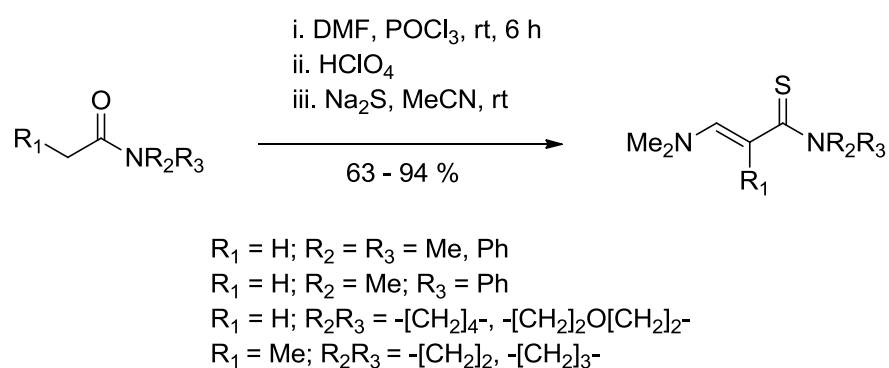


При отсутствии активирующего агента, или в присутствии кислоты Льюиса, эти реакции не происходят из-за плохой электрофильности карбонильного атома углерода в карбоксамиде. В обоих случаях выходы реакции сопоставимы с таковыми при использовании реагента Лавессона. Первый метод более предпочтителен в качестве выделения продуктов реакции и протекает путем простого извлечения, а



*бис*(триметилсилил)сульфид является дорогим реагентом с неприятным запахом. Аналогичным образом, вторичные и третичные карбоксамиды генерируют имино и иминия трифлаты при обработке ангидридом трифторметансульфоукислоты. Эти имино и иминия трифлаты являются сильными электрофилами и быстро реагируют с сероводородом с получением тиоамидов с превосходными выходами (схема 44) [98]. Реакция *N,N*-дизамещенных ацетамидов с реагентом Вильсмейера, полученным из DMF и оксихлорида фосфора, с последующей реакцией с сульфидом натрия позволяет получить *N,N*-дизамещенные 3-диметиламинотиоариламидамы (схема 45) [99,100]. Эта реакция протекает через стадию получения 3-амино-3-хлорпропенилидендиметил иминовой соли.

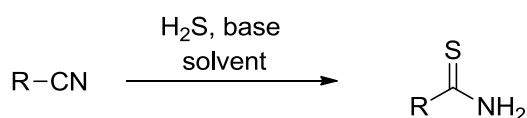
Схема 45.



## 1.2. Тиоамиды из нитрилов

Самый ранний метод для получения тиоамидов включал результат реакции нитрила с газообразным сероводородом в присутствии амина. В то время, как использование сероводорода в лаборатории создает проблемы для здоровья и безопасности исследователей, но они продолжают успешно использовать этот метод (схема 46) [5].

Схема 46.



Ранние примеры часто требовали высокого давления при повышенных температурах. В литературе описано [101] использование триэтиламина в

пиридине при непосредственном добавлении сероводорода при атмосферном давлении. Реакция особенно подходит к ароматическим [102-117] и гетероароматическим [118-130] нитрилам. Аммиак [132,133], гидрат аммиака [133-134], гидроксид калия [135], диэтиламин [136-138], диизопропилэтиламин [139] *N,N*-диметиламинопиридин [140-142] и натрия алкоксиды [111, 143-147] успешно используются в качестве оснований. Типичными растворителями являются спирты, диэтиловый эфир, DMF и диоксан. Несмотря на то, что метод особенно полезен для ароматических нитрилов, в случае алифатических нитрилов реакция тоже идет, но куда медленнее [148-162]. Этот подход используется для получения некоторых весьма сложных первичных тиамидов (схемы 47-55).

Схема 47.

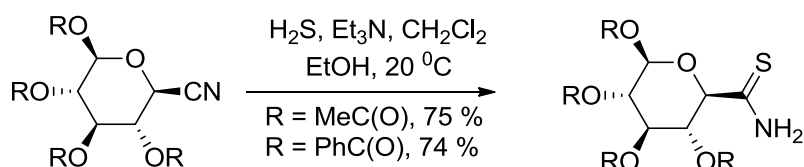


Схема 48.

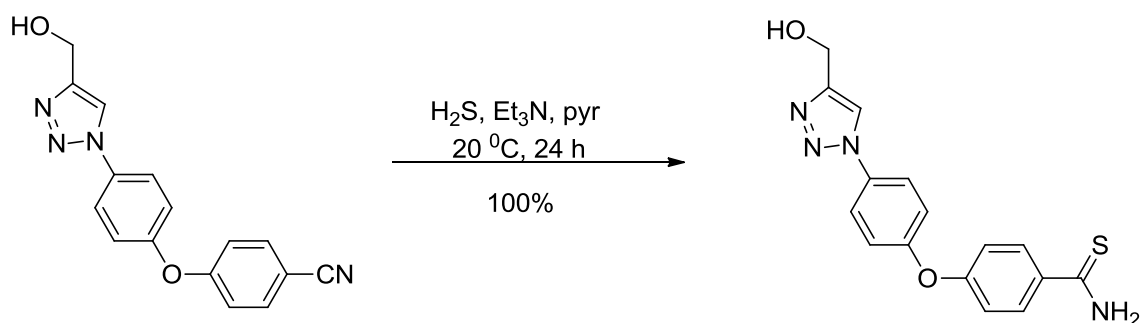


Схема 49.

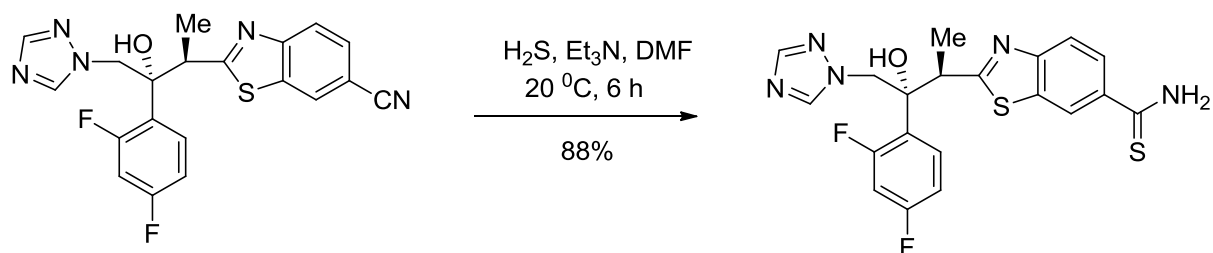


Схема 50.

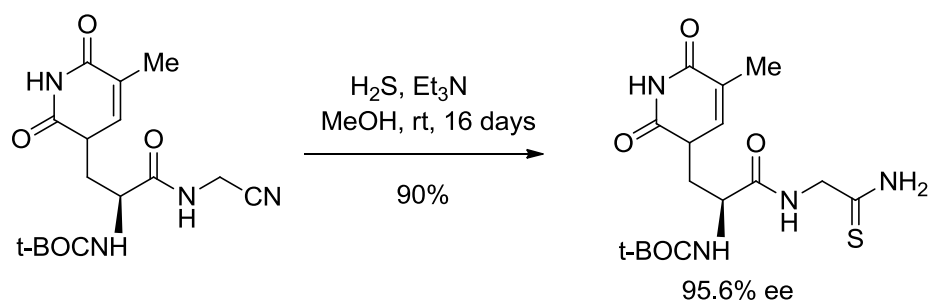


Схема 51.

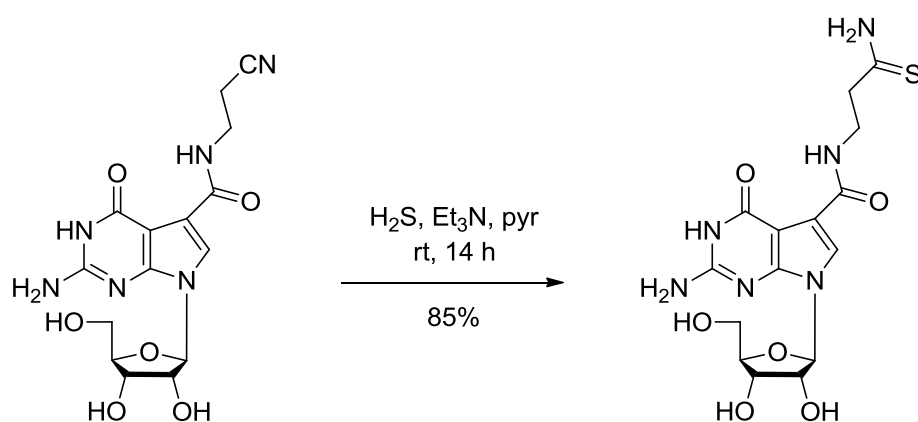


Схема 52.

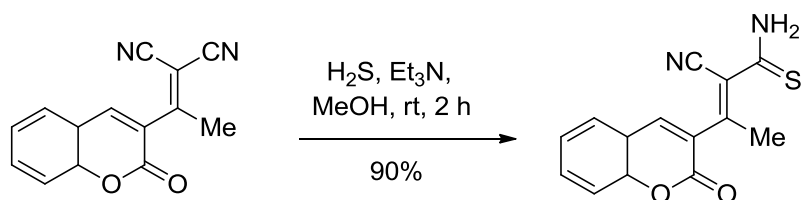


Схема 53.

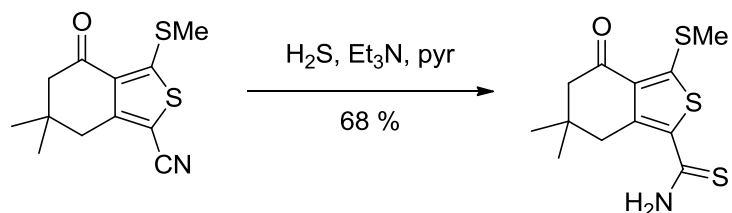


Схема 54.

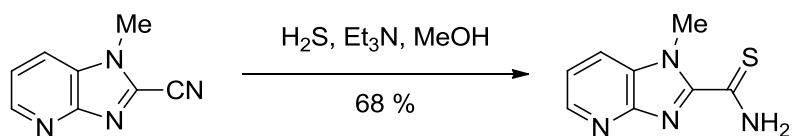
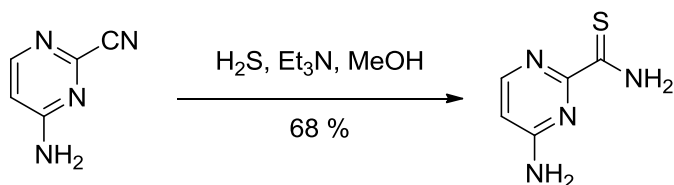


Схема 55.



Реакция также применима к многофункциональным нитрилам, в которых все нитрильные группировки превращены в тиамидные (схемы 56-58) [163-167].

Схема 56.

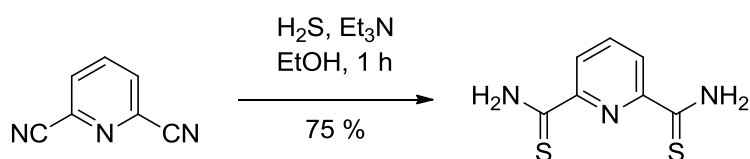


Схема 57.

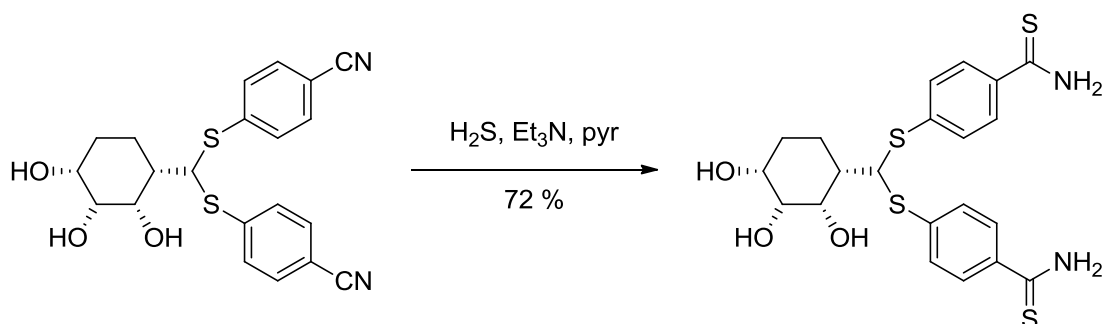
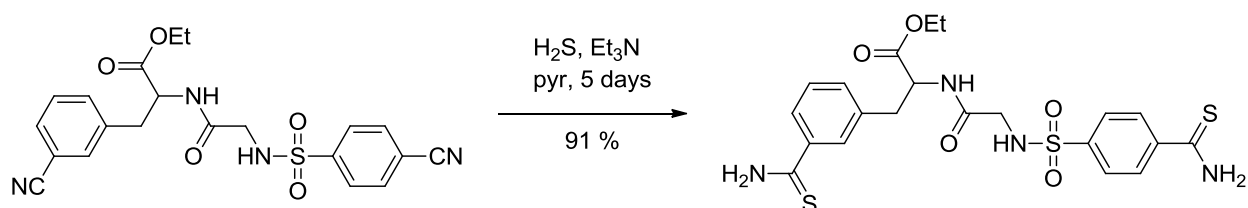
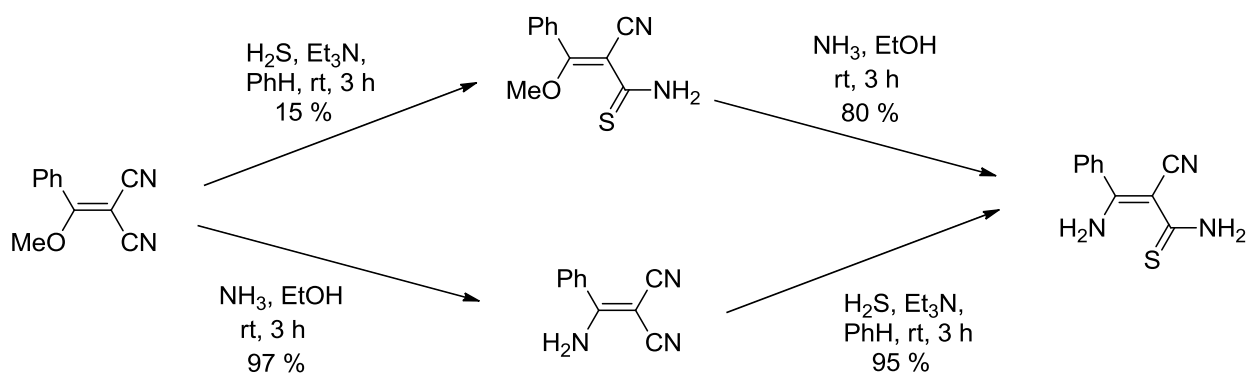


Схема 58.



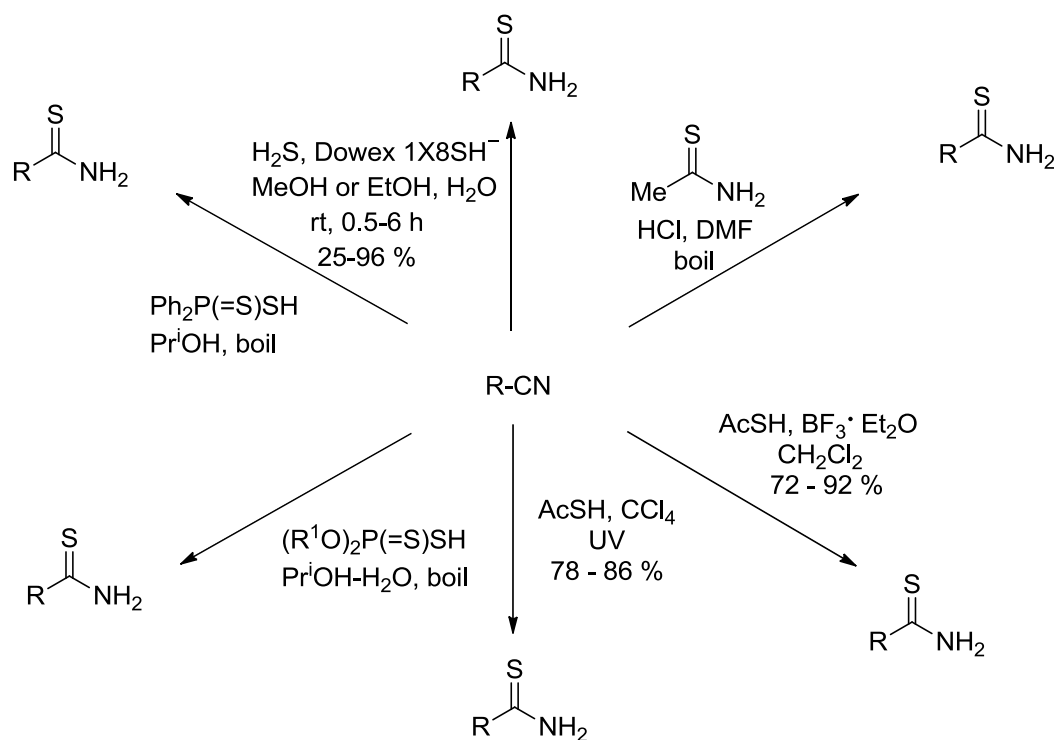
Интересно отметить, что реакция  $\alpha$ -метоксибензилиденмалонитрила с сероводородом дает соответствующий тиамид только с 15% выходом, основной продукт реакции 2-цианоацетамид. Последующий аминолиз дает требуемый тиаакриламид. Тем не менее, изменение порядка реакций дало значительное улучшение общего выхода (схема 59) [168].

Схема 59.



Катализируемый основанием синтез тиоамидов из нитрилов и сероводорода часто не удается из-за несоблюдения условий; реакции должны быть выполнены при высокой температуре и/или под высоким давлением. Реакция нитрилов с сероводородом в присутствии анионообменной смолы предлагает удобную альтернативу, требуя только комнатной температуры и атмосферного давления, с использованием полярных растворителей (схема 60) [171]. Этот способ является эффективным для получения первичных тиоамидов с различными заместителями. Также, изучено несколько альтернативных методов конверсии нитрилов в тиоамиды [5]. Превращения нитрилов в алифатические тиоамиды могут быть выполнены с сернистым аммонием или замещенным сульфидом аммония [5, 170-172]. Гидросульфид натрия используют аналогичным образом [173-175]. Было обнаружено, что тиоацетамид является хорошим источником сероводорода, преобразовывая алифатические, ароматические и гетероароматические нитрилы в тиоамиды в DMF насыщенным сухим хлористым водородом (схема 60) [176-181].

Схема 60.

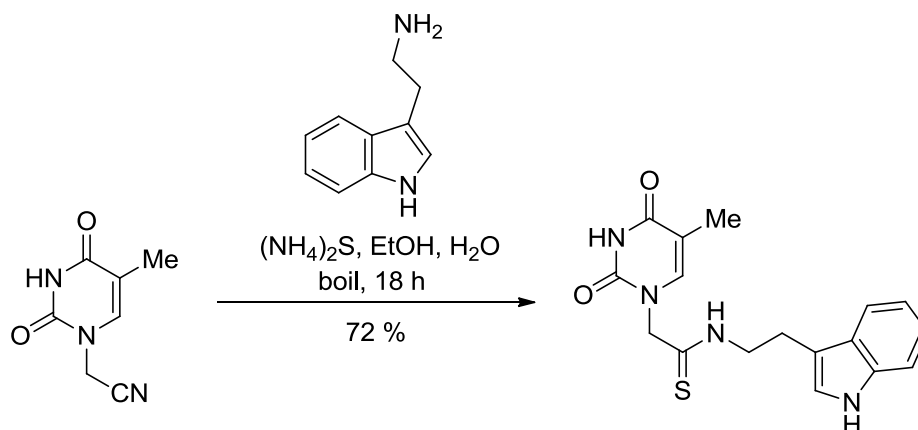


Как сообщается, тиобензамид также используется [182]. Кислотно-катализируемое присоединение тиолуксусной кислоты к нитрилам приводит к тиоамидам, хотя реакции часто протекают медленно [5]. Взаимодействие нитрилов с тиоуксусной кислотой в присутствии катализатора на основе кислоты Льюиса, аналогичным образом приводит к образованию соответствующего тиоамида (схема 60). Облучение (при 150 Вт лампой) смеси нитрила и тиолуксусной кислоты в четыреххлористом углероде повышает скорость реакции, а также первичные тиоамиды могут быть выделены с хорошим выходом и незначительной очисткой (схема 60) [183]. Авторы утверждают, что этот метод обеспечивает простое, мягкое, и, по-видимому универсальное преобразование широкого спектра структурно-разнообразных нитрилов в тиоамиды.

Реакция *O,O*-диалкилмонотиофосфорной кислоты с ароматическими нитрилами известна как получение первичных тиоамидов, только с плохим выходом [184], в то время как реакция соответствующей *O,O*-диалкилдитиофосфорной кислоты протекает более эффективно [5], использование воды или спирта в качестве соразтворителя позволяет получать целый ряд тиоамидов с отличными выходами (схема 60) [185-195].

Точно так же, дифенилдитиофосфорная кислота используется для осуществления этой трансформации, в присутствии воды [196,197] или спирта (схема 60) [198] в качестве соразтворителя. Реагенты тионирования  $P_4S_{11}Na_2$  (полученного *in situ* из сульфида фосфора (V) и сульфида натрия) [199] и триметилсиланотиолят натрия [200-203] также используются для превращения нитрилов в тиамиды в мягких условиях. Сульфид аммония (схема 61) [204] и сероводород [205] используются для осуществления прямого преобразования нитрила во вторичный тиаамид путем прямой реакции с первичным амином.

Схема 61.



### 1.3. Тиаоцилирование аминов

Для превращения аминов в тиамиды используется широкое разнообразие реагентов [5]. Тиаоцил галогениды применяются лишь в ограниченной степени, в основном, в результате неустойчивости, связанной с этим классом соединений. Ангидрид тритиокарбоновой кислоты и бис(тиоацил)сульфид и родственные виды также получили свою долю внимания [5]. Тиоэфиры хорошо известны как тиаоцилирующие агенты [5, 206, 207]. Амидирование  $\beta$ -карбалкокситиоэфиров с диалкиламинами (морфолин, диэтиламин) происходит при комнатной температуре в отсутствие растворителя [208]. Эта реакция была распространена на синтез *N*-алкил-*N*-арилтиоамида уксусной кислоты с использованием небольшого избытка эфира в отсутствие растворителя при повышенной температуре (схема 62)

[209]. Соответствующие кислоты легко получают путем гидролиза сложных эфиров с превосходным выходом. Было продемонстрировано тиоформилирование первичного амина в четыреххлористом углероде (схема 63) [210].

Схема 62.

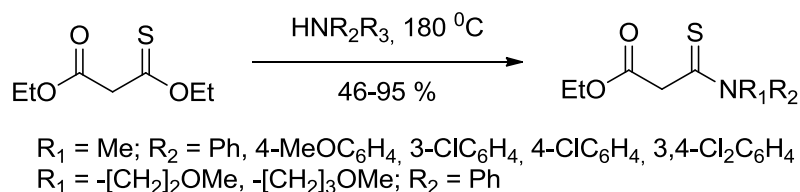
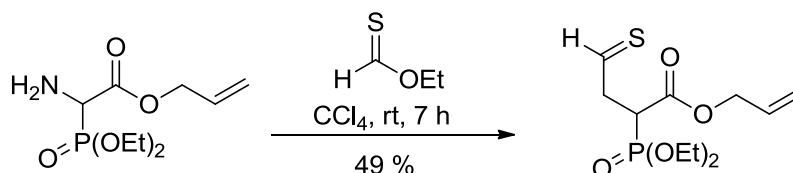


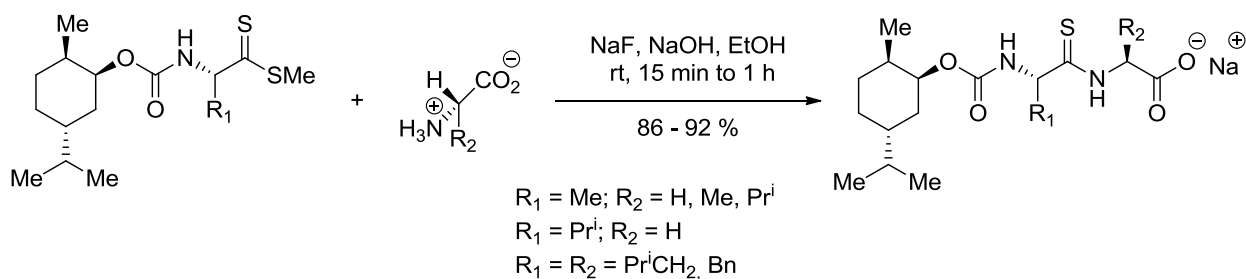
Схема 63.



Тиоацилирование аминов дитиоэфирами проходит намного быстрее, чем тиоэфирами и сложными эфирами и это является легким и удобным способом получения тиоамидов [5, 211, 212]. Поэтому не удивительно, что дитиоэфиры получили большой интерес в качестве тиоацилирующих агентов. Была изучена кинетика и механизм тиоацилирования с использованием дитиоэфирных и различных аминных субстратов [213-215]. Тиоамиды эффективно синтезированы взаимодействием дитиоэфиров с первичными аминами [216]. Первичные тиоамиды получают в растворе водного аммиака в DMF/толуол с низкими выходами [216]. Дитиоэфиры, как известно, очень полезные тиоацилирующие агенты в синтезе эндопептидов [217-219], а рацемизация, является проблемой из-за длительного времени реакции [220]. Эндопептиды получают конденсацией *N*-защищенного  $\alpha$ -аминодитиоэфира с  $\alpha$ -производными аминокислот (схема 64) [221].

Схема 64.





Со стерически незатрудненными аминокислотами, такими как глицин, реакция протекает быстро; однако использование более сложных аминокислот приводит к увеличению времени реакции и значительной рацемизации. В реакции конденсации  $\alpha$ -аминокислот увеличение скорости реакции было достигнуто с использованием солей щелочных металлов. Стерически затрудненные аминокислоты, такие как валин или пролин, эффективно реагируют при добавлении фторидов щелочных металлов в качестве катализаторов. Авторы, однако, были не в состоянии контролировать степень рацемизации в этих реакциях, предполагая, что при коротком времени реакции сохраняется конфигурация. Использование 4-(*N,N*-диметиламино)пиридина в смеси с солями цезия увеличивает реакционную способность метильных дитиоэфиров, и сохраняет стереохимию в процессе тиоацилирования [222]. Было сообщено о большом разнообразии реакций тиоацилирования с использованием дитиоэфиров, в которых рацемизация не наблюдалась или была минимальна у асимметрического центра либо аминного (схемы 65-67) [223-227] либо дитиоэфирного (схемы 68 и 69) [228,229] предшественника.

Схема 65.

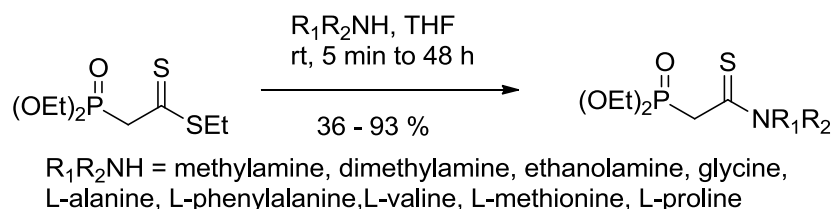


Схема 66.

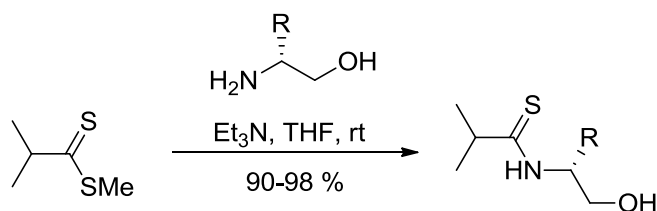


Схема 67.

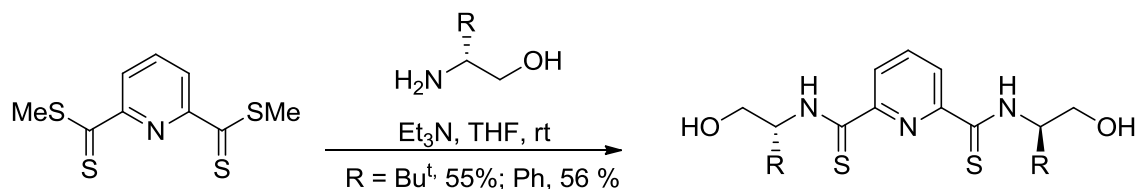


Схема 68.

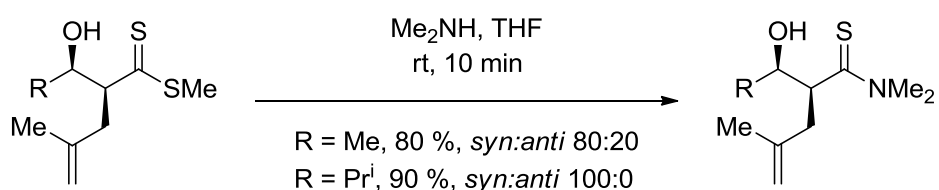
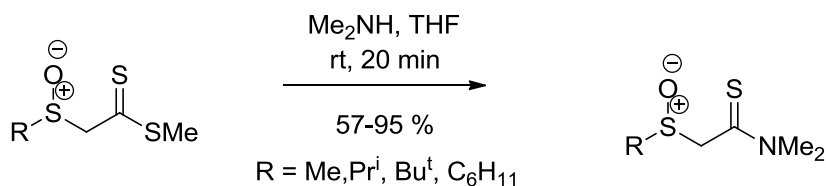
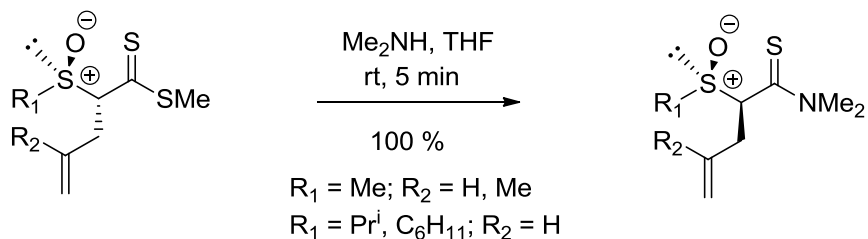


Схема 69.



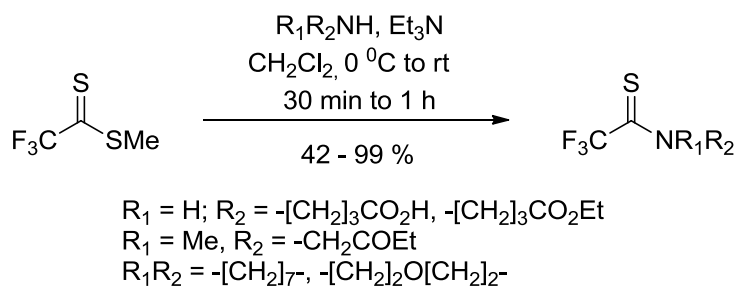
Интересно отметить, что реакция аминотизации диметиламина из 2-метансульфонил-4-ен метилового эфира дитионовой кислоты протекает в динамическом кинетическом контроле, для получения тиоамидов с обратной конфигурацией при асимметричном атоме углерода (схема 70) [230].

Схема 70.



Свободные амины реагируют очень быстро и гидрохлориды аминов могут реагировать аналогичным образом, когда триэтиламин используют в качестве дегидрогалогенирующего агента. Метилтрифторацетат является удобным и эффективным трифтортиоацилирующим агентом (схема 71) [231].

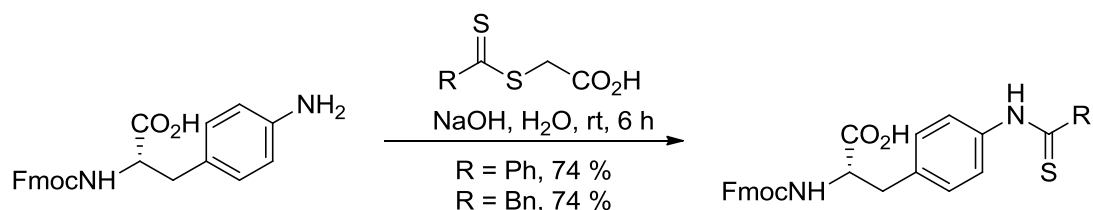
Схема 71.



Показано *N*-тиоацилирование 2-амино-2-дезоксигексозамина и  $\alpha$ -гликозид метилового эфира нейраминовой кислоты с *O*-этилтиоформиатом, метилдитиоацетатом, и метилдитиопропионатом с получением тиоацилированных производных с высокими выходами [232,233].

Было сообщено об альтернативном использовании классических дитиоэфиров; реакция тиоацилирования производного фенилаланина с использованием либо *S*-(тиобензоил) тиогликолевой кислоты или *S*-(фенилтиоацетил) тиогликолевой кислоты протекает с прекрасным выходом с сохранением оптической чистоты (схема 72) [234].

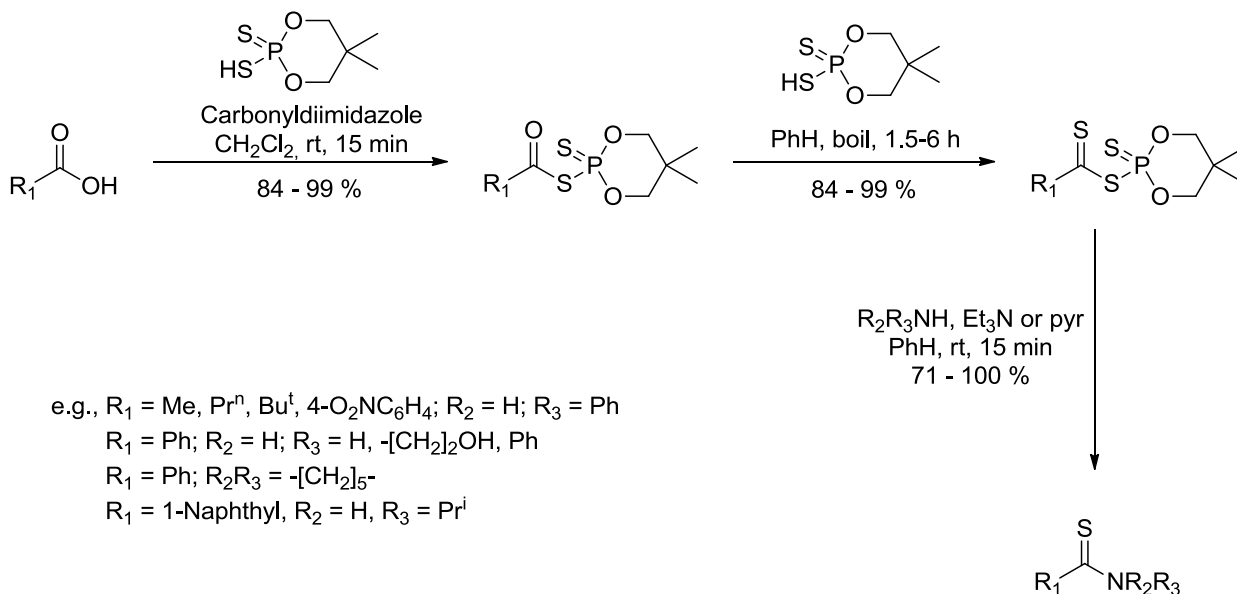
Схема 72.



*S*-тиоацил дитиофосфаты оказались эффективным тиоацилирующими агентами, реагируя с аммиаком, первичными, вторичными и непредельными аминами. *S*-тиоацильные дитиофосфаты получают, когда бензольный раствор *S*-ацил дитиофосфата, полученный из карбоновой кислоты (схема 73), кипятят с обратным холодильником с дитиофосфорной кислотой, которые

могут быть выделены или использованы *in situ* для тиоацилирования [235,236].

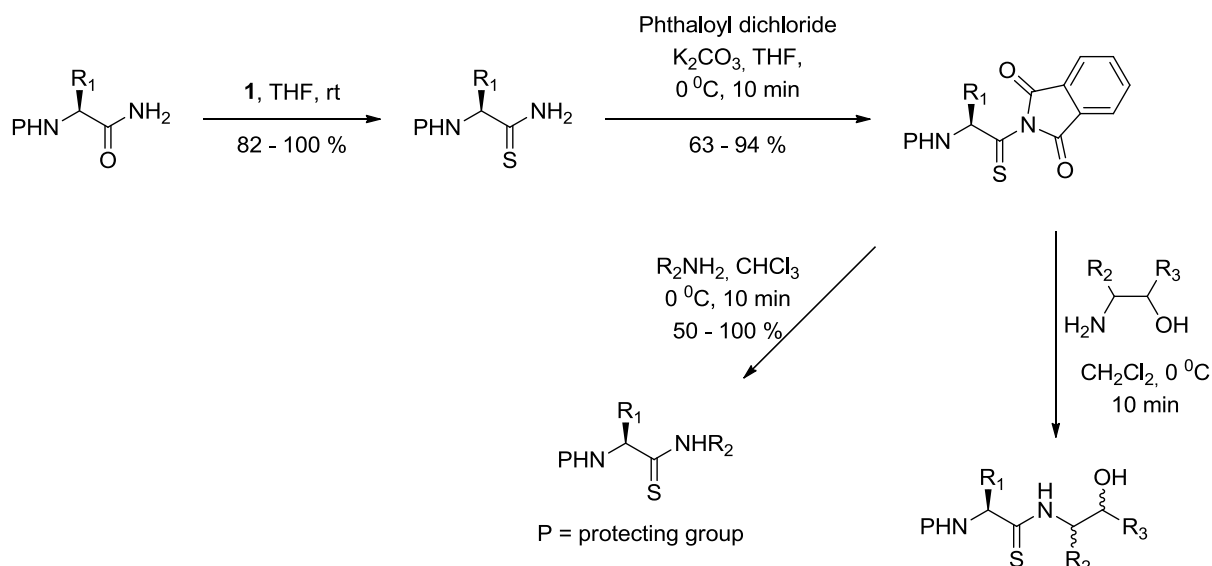
Схема 73.



Из-за низкой реакционной способности *S*-тиоацильных дитиофосфатов по отношению к кислородным нуклеофилами этот метод применим к прямому тиоацилированию полифункциональных нуклеофилов, содержащих незащищенные гидроксильные группы, позволяющих получать гидрокситиоамиды и тиогидроксаминовые кислоты. Этот метод представляет собой простой синтез тиоацилирующих агентов из легко доступных производных карбоновых кислот.

*N*-тиоацилфталемиды являются эффективными *N*-тиоацилирующими агентами, вступающие в реакцию с нуклеофильными аминами в мягких условиях с получением тиоамидов с высокими выходами с незначительной эпимеризацией во время стадии тиоацилирования [237,238] (схема 74, таблица 3).

Схема 74.



*N*-тиоацилфталемиды легко получают с высокими выходами и оптической чистотой из соответствующих защищенных амидов аминокислот с помощью эффективной последовательной двухступенчатой активации тионирования. В этом случае тионированию предшествует стадия активации, обеспечивающая введение серы в мягких условиях без рацемизации.

Таблица 3 - типичные примеры эндотиопептидов полученных с использованием *N*-тиоацилфталемидов в виде *N*-тиоацилирующих агентов (схема 74)

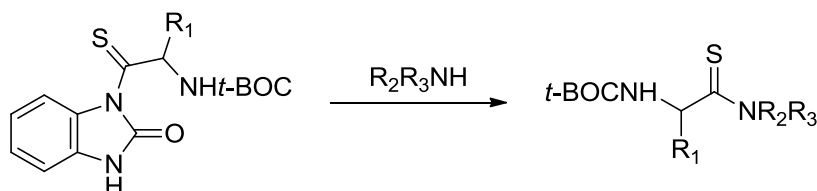
Продукт	Выход (%)
<i>t</i> -BOC-Pheψ[CS-NH]Ala-NHBn	98
<i>t</i> -BOC-Pheψ[CS-NH]Ser-NHBn	81
<i>t</i> -BOC-Pheψ[CS-NH]Phe-Gly-NH <sub>2</sub>	73
<i>t</i> -BOC-Pheψ[CS-NH]Val-NHBn	69
<i>t</i> -BOC-Leuψ[CS-NH]Gly-NHBn	100
<i>t</i> -BOC-Leuψ[CS-NH]Phe-Gly-NH <sub>2</sub>	79
<i>t</i> -BOC-Leuψ[CS-NH]Val-NH <sub>2</sub>	72
<i>t</i> -BOC-Leuψ[CS-NH]Phe-NHBn	71

<i>t</i> -BOC-Val $\psi$ [CS-NH]Phe-NHBn	77
Fmoc-Ala $\psi$ [CS-NH]Gly-NHBn	100
Fmoc-Ala $\psi$ [CS-NH]Phe-NHBn	68
Fmoc-Ala $\psi$ [CS-NH]Phe-Gly-NHBn	55
<i>t</i> -BOC-Ser(Bn) $\psi$ [CS-NH]Gly-NHBn	60
<i>t</i> -BOC-Pro $\psi$ [CS-NH]Ala-NHBn	50

[248]

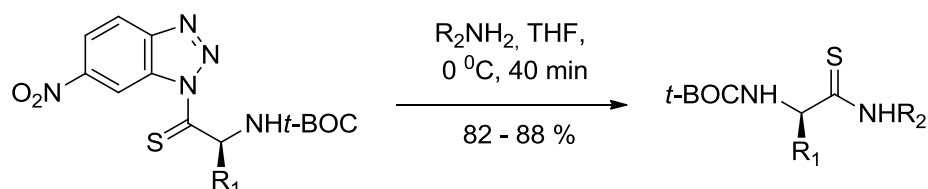
Аминокислотные тиобензимидазолы сочетают приемлемую реакционную способность с сохранением стереохимии (схема 75) [239,240].

Схема 75.



Они были успешно использованы для подготовки моноотионированных аналогов тимопентина (Arg-Lys-Asp-Val-Tyr) и туфтсина (Thr-Lys-Pro-Arg) [240]. Продемонстрировано использование тиобензимидазола валина для тиоацилирования боковой цепи незащищенного серина [241]. Фторбензимидазолы также используются в качестве тиоацилирующих агентов [242]. Получают  $\alpha$ -аминотионовые кислоты нитробензотриазола и эффективно используют для тиоацилирования аминов и аминокислот (схема 76) [243].

Схема 76.

R<sub>1</sub> = Me, Bn; R<sub>2</sub> = Ph(Me)CHR<sub>1</sub> = Pr<sup>i</sup>, BnOCH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OC(O)CH<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> = Bn(MeO<sub>2</sub>C)CH

В аналогичных условиях получают тиотрипептиды (схема 77), таблица 4) [244].

Схема 77.

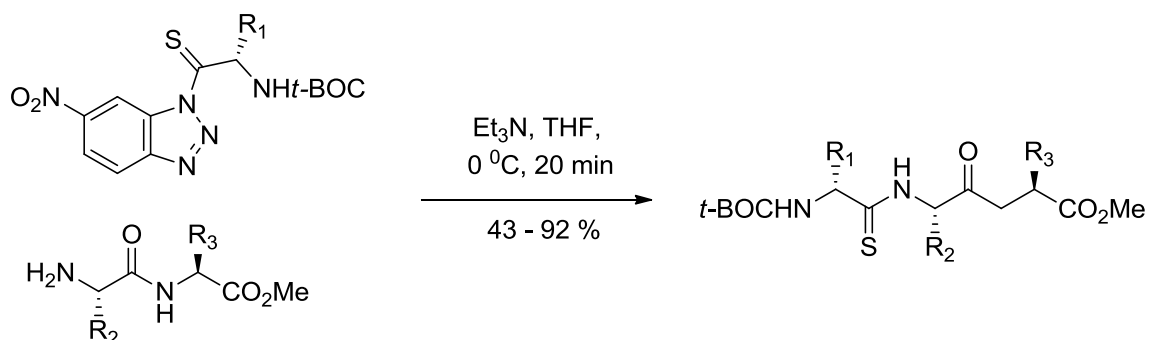


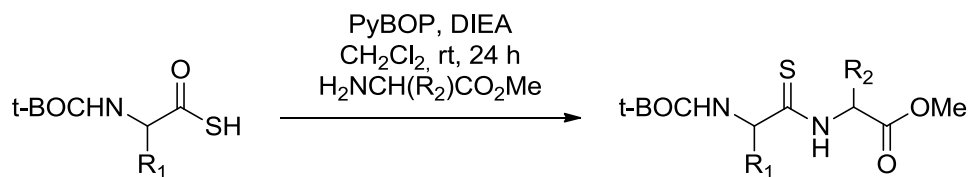
Таблица 4 - типичные примеры эндотиотрипептидов полученных с использованием  $\alpha$ -аминотиокислоты нитробензотриазола, как тиоацилирующего агента (уравнение 71)

Продукт	Выход (%)
<i>t</i> -BOC-Ala $\psi$ [CS-NH]Ala-Phe-OMe	91
<i>t</i> -BOC-Ala $\psi$ [CS-NH]Gly-Phe-OMe	92
<i>t</i> -BOC-Ala $\psi$ [CS-NH]Val-Phe-OMe	88
<i>t</i> -BOC-Ala $\psi$ [CS-NH]Ala-Trp-OMe	73
<i>t</i> -BOC-Phe $\psi$ [CS-NH]Ala-Phe-OMe	90
<i>t</i> -BOC-Phe $\psi$ [CS-NH]Met-Phe-OMe	62
<i>t</i> -BOC-Phe $\psi$ [CS-NH]Ala-Tyr-OMe	48
<i>t</i> -BOC-Val $\psi$ [CS-NH]Val-Phe-OMe	91
<i>t</i> -BOC-Gly $\psi$ [CS-NH]Ala-Phe-OMe	71

*N*-защищенная аминокислота может быть подвергнута взаимодействию с фосфорсодержащими реагентами сочетания (R<sub>y</sub>ВОР: бензотриазол-1-илокситрис (пирролидино) фосфоний гексафторфосфат, R<sub>y</sub>НОР: 6-нитробензотриазол-1-илокситрис (пирролидино) фосфоний гексафторфосфат, R<sub>y</sub>FOR: 6-трифторметилбензотриазол-1-илокситрис (пирролидино) фосфоний гексафторфосфат и R<sub>y</sub>AOP: 7-азабензотриазол-1-илокситрис (пирролидино) фосфоний гексафторфосфат) в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина (DIEA) с получением активированного тиоэфира,

который может быть тиоацилирован *in situ* с сохранением стереохимии (схема 78) [245-247].

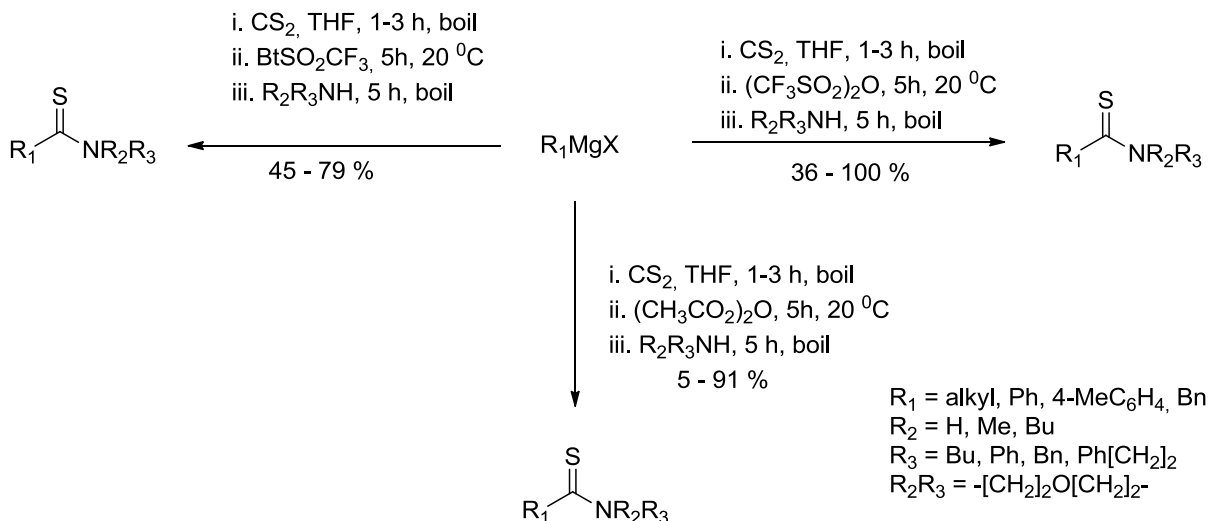
Схема 78.



Этот метод был использован как в растворе, так и в твердой фазе [249], для получения эндотиопептидов. Метод носит весьма общий характер и терпимо относится к Fmoc и *t*-BOC защитами; эндотиопептиды содержащие Gln и *p*-Glu (которые нельзя получить тионированием) также могут быть получены (например, *p*-Gluψ[CSNH]His-Pro-NH<sub>2</sub>, Leu-Glnψ[CSNH]pLeu-Lys). Систематическое исследование показало, что PyNOP является активирующим реагентом [249].

Ряд *one-pot* реакций между реагентами Гриньяра, сероуглеродом и аминами, посредством 1-трифторметилсульфонил-бензотриазолон привели к привлекательному и общему пути получения тиоамидов с выходами от умеренных до хороших. Реакция протекает через промежуточную стадию с получением тиоацилбензотриазола, который выступает в качестве эффективного тиоацилирующего агента (схема 79) [250,251].

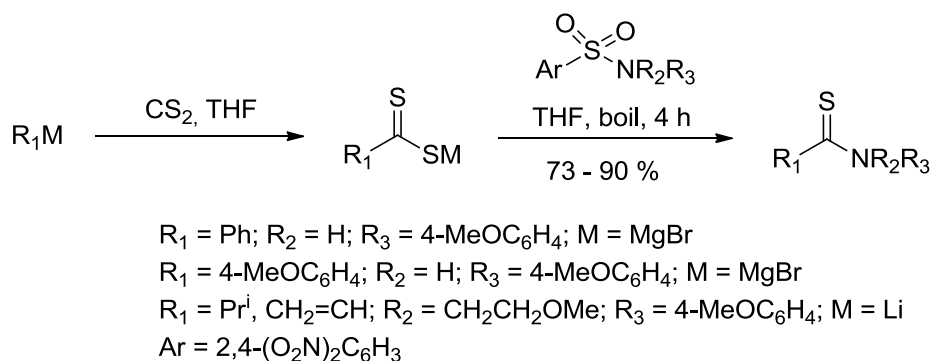
Схема 79.





В качестве альтернативы представлены эффективные ангидриды трифликовой и уксусной кислот. Реакция допускает широкий спектр реагирующих аминов и реактивов Гриньяра. Обработка 2,4-динитробензолсульфаниламида дитиокислотами (полученные *in situ* из дисульфида углерода и металлоорганического реагента) с последующим нагреванием дает тиоамиды (схема 80) [252].

Схема 80.

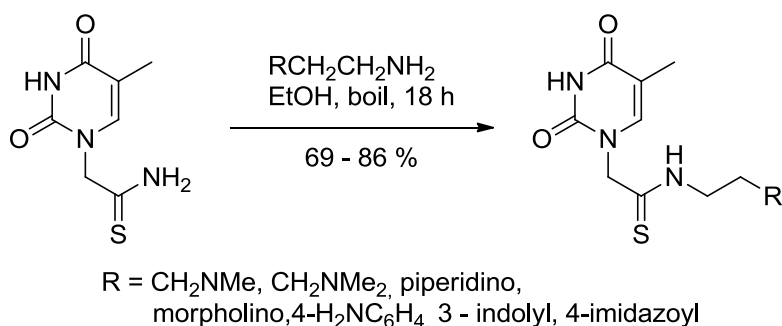


Исторически сложилось так, что эндотиопептиды были получены сначала преобразованием предварительно сформированного дипептида в соответствующий тиопептид с помощью тионирующих агентов с последующим включением в пептидную последовательность с традиционным связыванием сегментов [253-256].

Ограничениями этого подхода является отсутствие селективности тионирования и то, что активация карбокси-конца тиодипептидного блока часто приводит к эимеризации [257]. Существенным преимуществом описанных выше методов тиоацилирования является региоселективность, а пошаговый характер делает их потенциально пригодными для применения при твердофазном синтезе эндотиопептидов.

Тиоамиды сами могут выступать в качестве агентов тиоацилирования [5]. Впечатляющим примером этого является трансаминирование тиоацетамида урацила целым рядом первичных аминов в этаноле при нагревании с обратным холодильником, с получением *N*-замещенных тиоамидов (схема 81) [258].

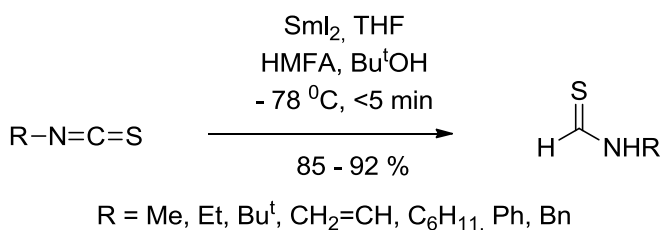
Схема 81.



#### 1.4. Тиокарбамилирование

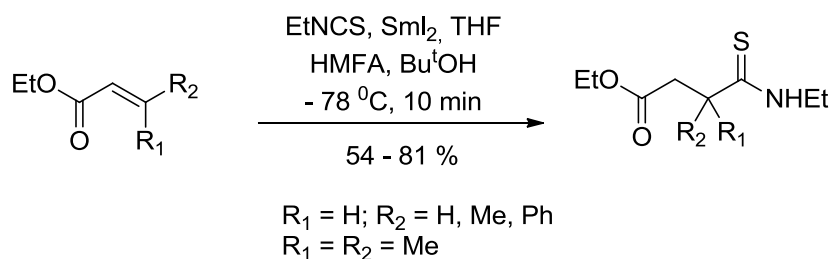
Добавление нуклеофилов к изотиоцианатам или их синтетическим аналогам оказалось эффективным подходом к тиоамидированию [5] и продолжает успешно использоваться. Простейшим нуклеофилом, который добавляют к ароматическим и ненасыщенными изотиоцианатами является гидрид-ион [5]. Изотиоцианаты эффективно восстанавливаются йодидом самария и трет-бутанолом в присутствии НМФА с получением *N*-монозамещенных тиоформаидов с прекрасным выходом в мягких условиях (схема 82) [259].

Схема 82.



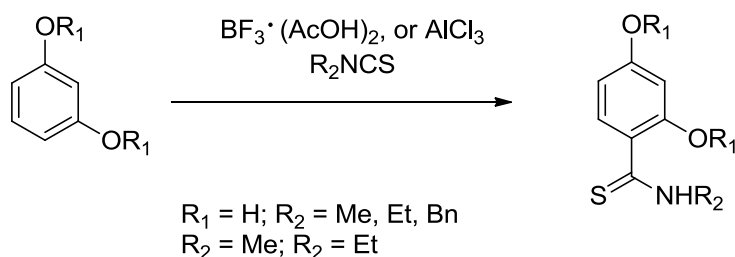
Реакция  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных сложных эфиров с изотиоцианатами в присутствии иодида самария, трет-бутанола и НМФА дает тиоамиды (схема 83) [260]. Вне источников протонов имеют место продукты реакции мульти-сочетания.

Схема 83.



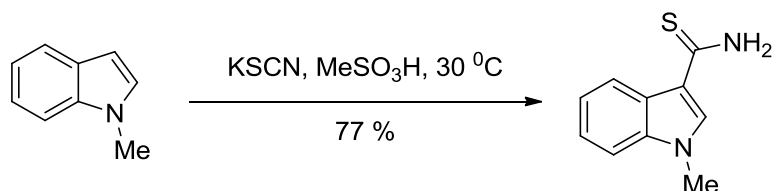
Реакция Фриделя-Крафтса электронодонорных ароматических соединений с изотиоцианатами и кислотами Льюиса протекает с образованием ароматических тиоамидов (схема 84) [5, 261-264].

Схема 84.



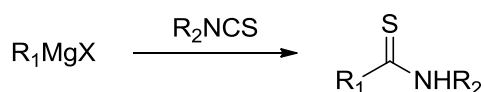
Реакция с тиоцианатом калия в присутствии метансульфоновой кислоты является эффективной для активированных ароматических соединений и  $\pi$ -избыточных гетероароматических соединений (фуран разлагается в кислых условиях реакции) (схема 85) [265].

Схема 85.



Всесторонне было исследовано нуклеофильное присоединение металлоорганических соединений к изотиоцианатам [5]. Было показано, что добавление алкильных, арильных и бензильных реактивов Гриньяра к изотиоцианатами приводит к получению ожидаемых тиоамидов (схема 86).

Схема 86.



Реакция в равной степени применима к получению производных бис-тиоамида [266]. Реакция 1,1-диэтокси-3-изотиоцианатобутана с реактивами

Гриньяра и последующим гидролизом ацетала давала новые *N*-4-оксо-2-бутилтиоамиды (схема (87)) [267]. Литийорганические соединения так же хорошо реагируют с изотиоцианатами (схема 88) [5, 268-270].

Схема 87.

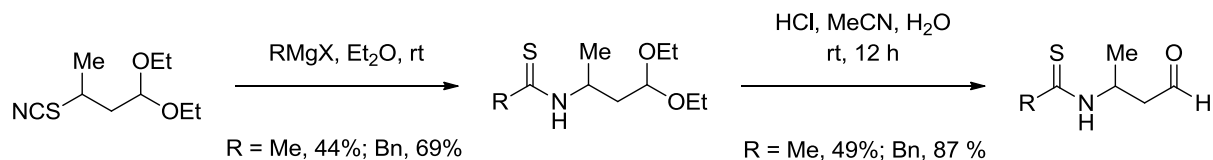
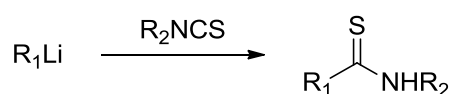


Схема 88.



Прямое металлирование *N*-метилпиррола [271], тиазола, бензотиазола [272], 1*H*-хинолин-2-она [273], пиразина [274], пиридазина [275] и тетрагидрофурана [276, 277] с основанием лития и реакция с изотиоцианатами приводит к структурно интересным тиоамидам (схемы 89-91).

Схема 89.

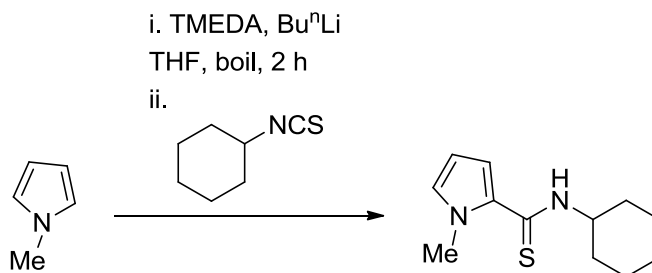


Схема 90.

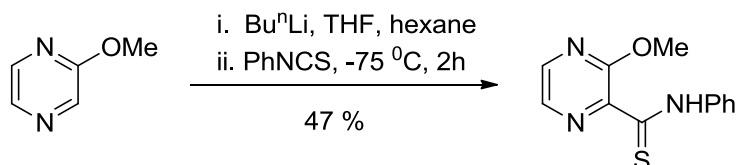
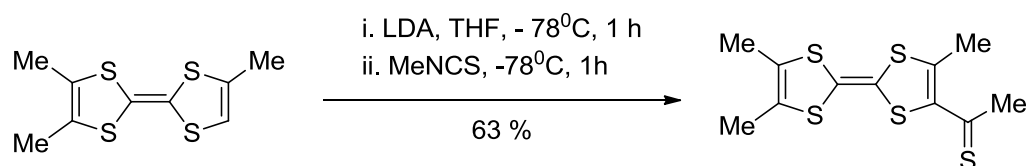
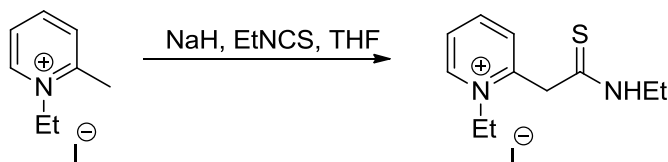


Схема 91.



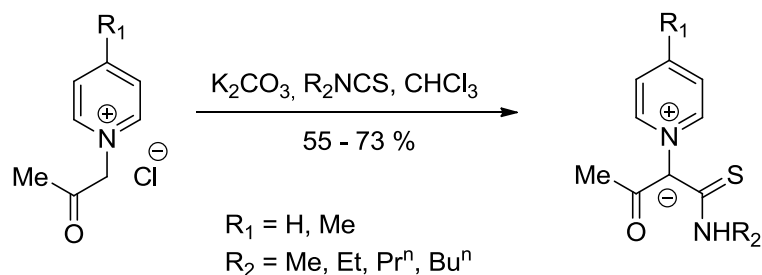
Аналогичным образом, взаимодействие аниона, полученного из иодида *N*-этил-2-метилпиридина с этилизотиоцианатом приводит к получению соответствующего тиоамида (схема 92) [273].

Схема 92.



Ацетил[(*N*-алкил)тиокарбомойл](1-пиридино)метилиды получают в результате реакции изотиоцианата с анионом, полученным из хлорида 1-ацетилпиридина (схема 93) [279]. Этот метод был применен к производным пиразина [280].

Схема 93.



Реакция анионов и енолов, полученных из активных метиленовых соединений с изотиоцианатами представляет собой полезный синтетический путь к тиоамидам [5]. Обработка диэтилмалоната основанием с последующим присоединением изотиоцианатов после обработки приводит к ожидаемым тиоамидам [281-283]. Анионы, полученные из этилацетоацетата, ацетилацетона [284], димедона [284, 285, 286], индан-1,3-диона [284, 286, 287] малононитрила [288], этилцианоацетата [289], и 1,2-дифенилэтаноата [290] приводят к тиоамидам. В ряде случаев наблюдается декарбоксилирование [289]. Также описаны реакции изотиоцианатов с соединениями, содержащими активные метиленовые группы и имеющими широкий функционал для превращений (схемы 94-99) [291-307].

Схема 94.

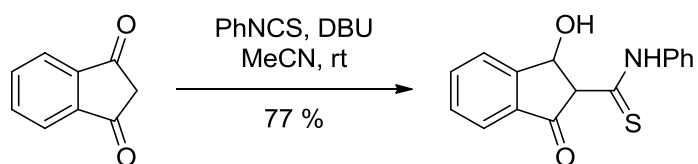


Схема 95.

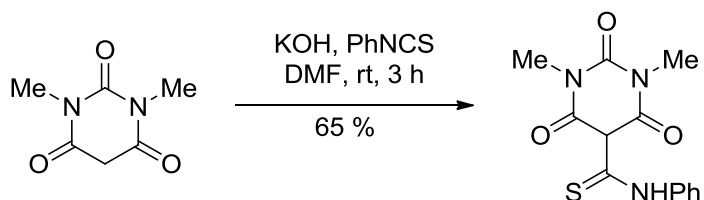


Схема 96.

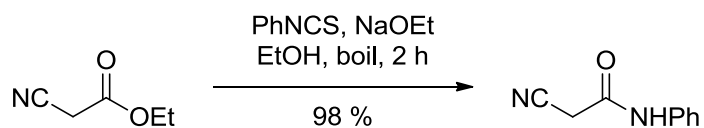


Схема 97.

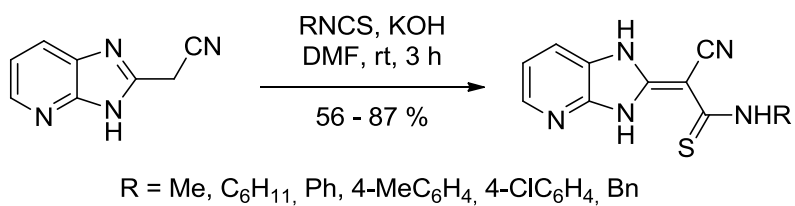


Схема 98.

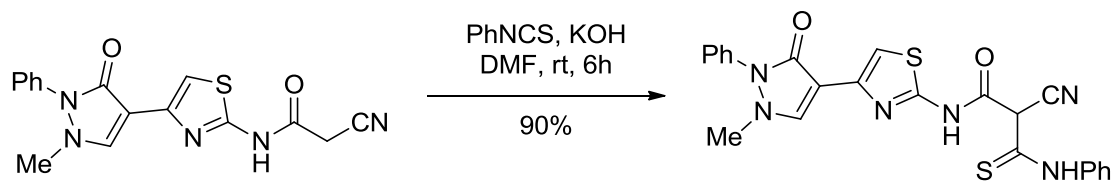
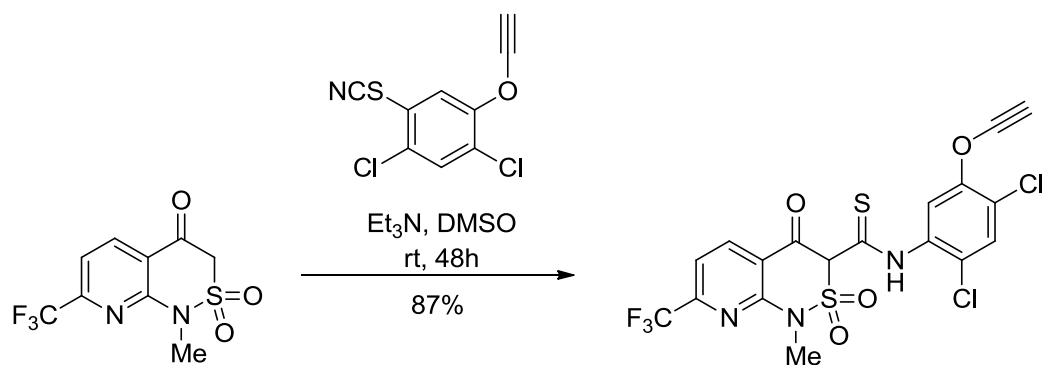
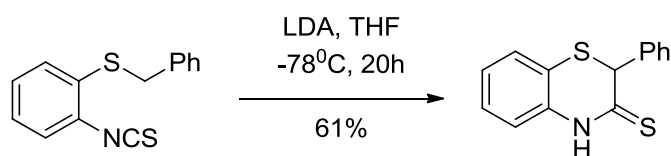


Схема 99.



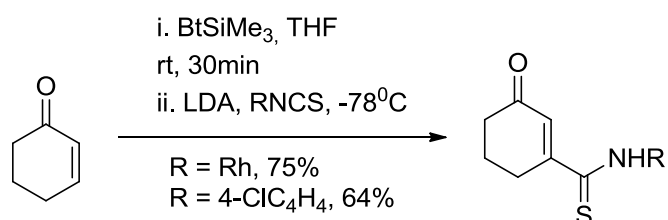
Также показано внутримолекулярное образование тиокарбамоилов (схема 101) [308]. Простые кетоновые еноляты также реагирует с алкил- и арил-изотиоцианатами с получением тиоамидов [5].

Схема 101.



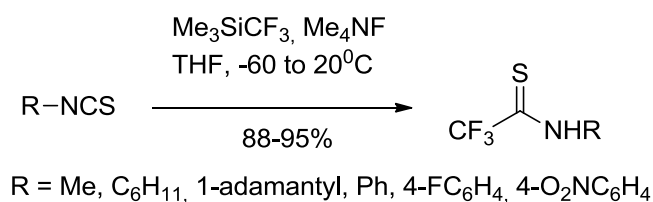
В ходе обработки 1,4-аддукта 2-циклогексенона и 1-триметилсилилбензотриазола *in situ* основанием образыввается анион, который реагирует с изотиоцианатами, приводя к 3-тиокарбамоил-2-циклоалкенам в ходе простого one-pot синтеза (схема 102) [309].

Схема 102.



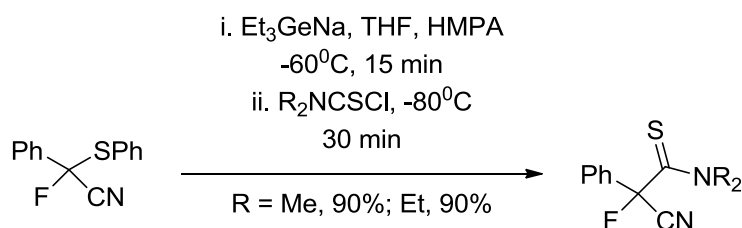
Анион трифторметила, образующийся из триметил(трифторметил)силана в присутствии фторид-ионов, реагирует с изотиоцианатами в мягких условиях с получением трифтортиоацетамидов с высокими выходами (схема 103) [310].

Схема 103.



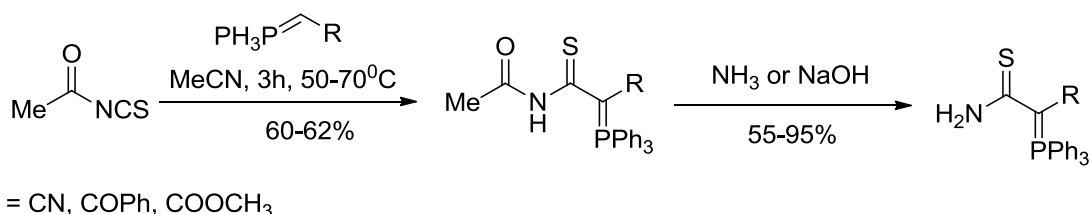
Этот простой метод позволяет получить трудносинтезируемый класс соединений [311]. Реакция диалкированных тиокарбамоильных хлоридов с анионом  $\alpha$ -фтор- $\alpha$ -цианометила, полученного из 2-фтор-2-циано-2-фенилацетонитрила и  $\text{Et}_3\text{GeNa}$ , позволяет получать цианофторированные тиамиды (схема 104) [312].

Схема 104.



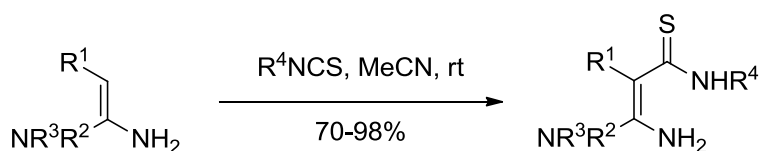
Илиды фосфония реагируют с изотиоцианатами с получением стабильных тиокарбамоил-замещенных производных илидов фосфония [5]. Реакция с ацетил-изотиоцианатом с последующим деацетилированием с аммиаком или гидроксидом натрия приводит к соответствующему тиоформамидному илиду фосфора (схема 105) [313].

Схема 105.



Простые енамины несущие электроноакцепторные группы по двойной связи легко реагируют с изотиоцианатами с получением ожидаемых продуктов присоединения (схема 106) [5, 314-319].

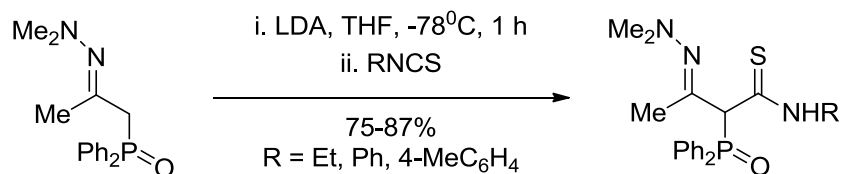
Схема 106.



Региоселективное присоединение металлированных оксидов  $\beta$ -гидразинфосфина к изотиоцианатам позволяет получать функционализированные тиамиды (схема 107) [321].

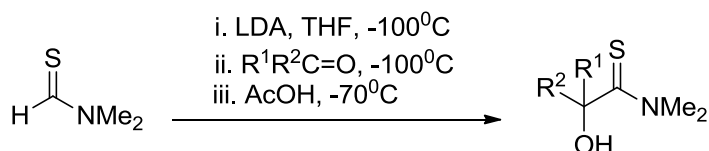


Схема 107.



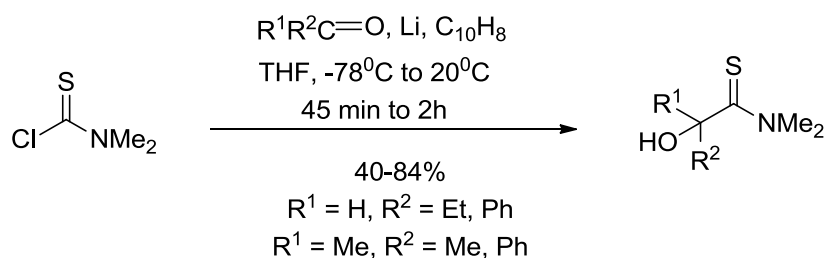
Описанная реакция депротонирования третичных тиоформамидов предлагает метод нуклеофильного образования тиокарбамоилов [5]. В частности, депротонированные третичные тиоамиды добавляют к алкилгалогенидам, ацилгалогенидам, альдегидам и кетонам (например, схема 108) [321, 322].

Схема 108.



Новый альтернативный способ получения  $\alpha$ -гидрокситиоамидов включает в себя нафталин-катализируемое литирование тиокарбамоил хлоридов с использованием избытка порошка лития в присутствии карбонильных соединений (схема 109) [323].

Схема 109.



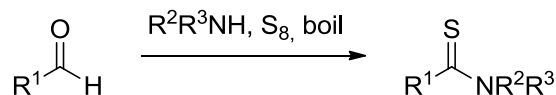
Для достижения наилучших результатов, этот процесс должен выполняться в присутствии электрофилов (условия Барбье-типа). Аналогичная реакция с использованием *N,N*-диаллилтиокарбамоил хлорида приводит только к *N,N*-диаллилтиоформамиду.

### 1.5. Аминосульфирование/сульфирование

Аминосульфирование целого ряда ароматических, бензильных, алкеновых и алкильных фрагментов представляет собой полезный подход

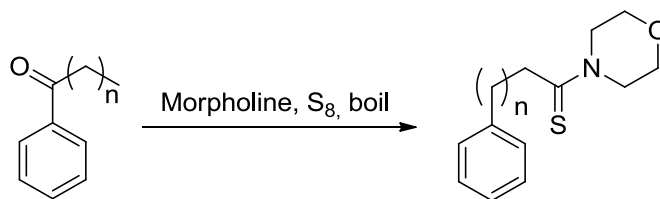
при получении тиаминов [5]. Трехкомпонентная реакция Киндлера с альдегидом, элементарной серой и амином позволяет легко получать разнообразные тиамины путем простого изменения альдегидного и аминного компонента на стадии конденсации (схема 110).

Схема 110.



В похожей реакции Вильгеродта-Киндлера используются линейные или разветвленные арилалкил кетоны из которых получают тиамины с тем же числом атомов углерода; интересный факт, что тиокарбонильная группировка расположена в конце алкильной цепи продукта (схема 111), а выходы реакции часто уменьшаются по мере увеличения длины алкильной цепи.

Схема 111.



Обе реакции, как правило идут с хорошими выходами продуктов тиамирования при нагревании реагентов или с использованием подходящих высококипящих растворителей, также часто бывает необходимо длительное время реакции [324-328]. Применение этого метода на практике затруднено из-за невозможности использования летучих реагентов вне автоклава. Реакция также успешно применяется для различных ароматических (схема 112) и гетероароматических алкенов, фенилацетилена (схема 113) и, в последнее время, производных имидазопиридина (схема 114) [329].

Схема 112.

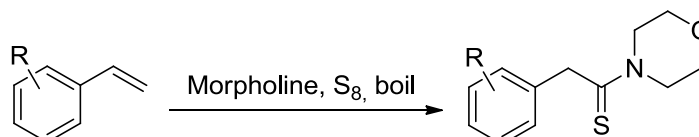


Схема 113.

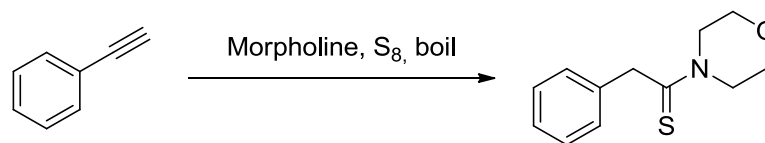
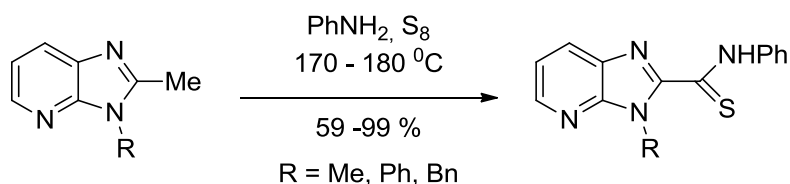
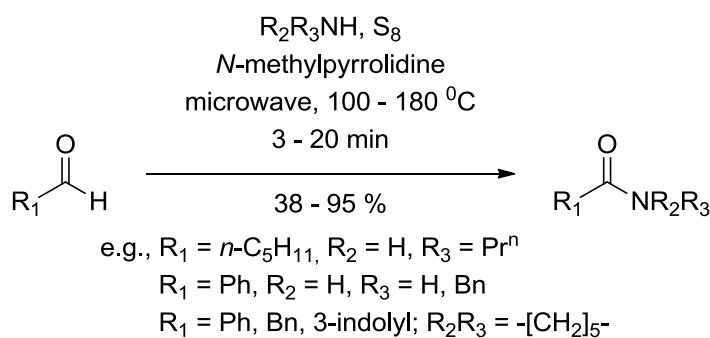


Схема 114.



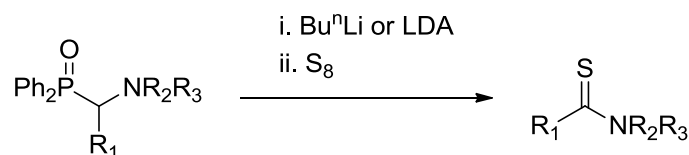
*Пара*-толуолсульфоновая кислота используется в качестве добавки в термической реакции [321, 322]. Использование микроволновых технологий сокращает время реакций [333-336], а использование комбинации микроволн с автоклавом позволяет успешно использовать летучие реагенты (схема 115) [337].

Схема 115.



Стабилизированные илidy фосфора и фосфонатные анионы вступают в реакцию с серой и вторичными аминами с получением третичных тиоамидов [5]. Третичные тиоамиды также синтезируют с хорошими выходами путем простой реакции литий-анионов с  $\alpha$ -амино-замещенными дифенилфосфин-оксидами с двумя эквивалентами элементарной серы (схема 116) [338-340].

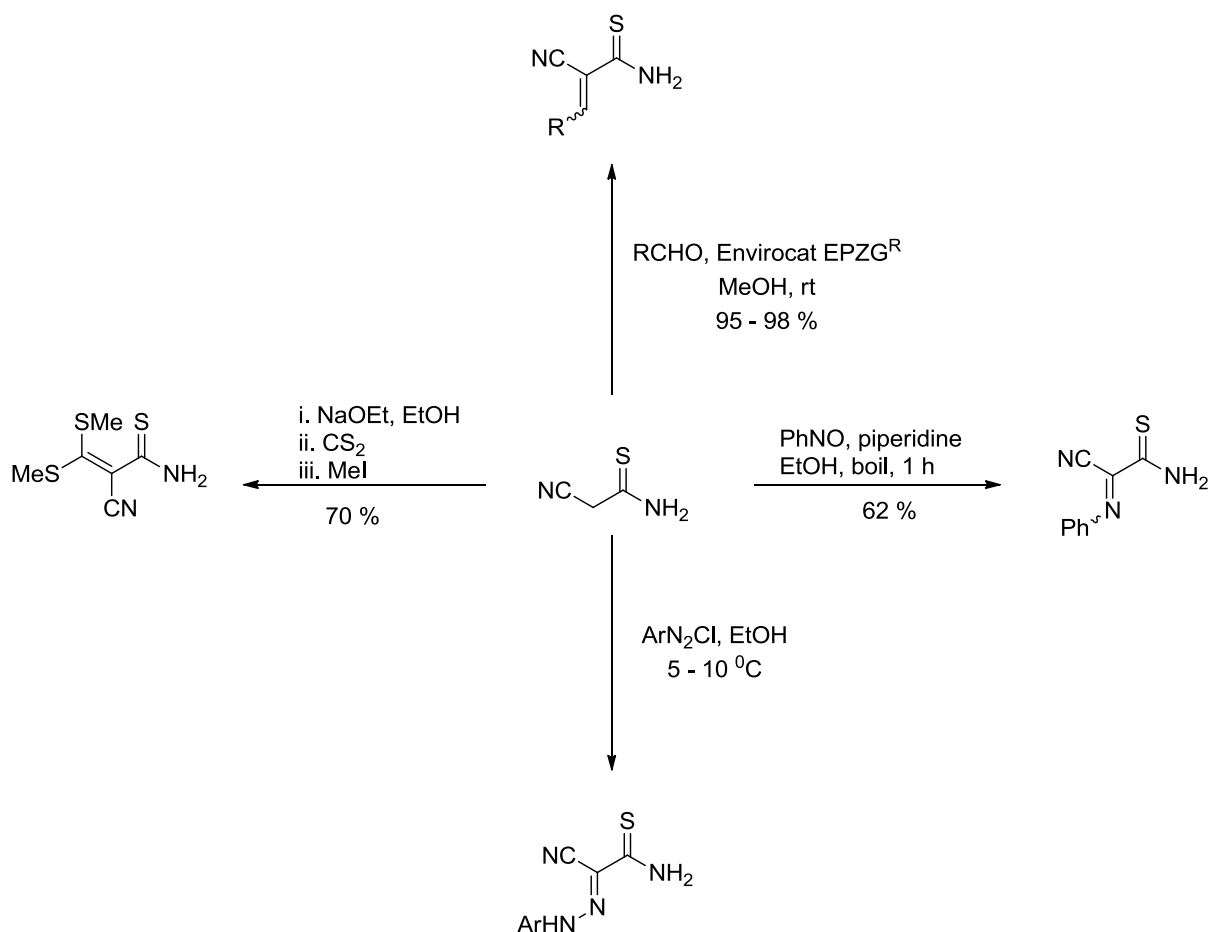
Схема 116.



### 1.6. Манипуляции с существующими тиамидами

$\alpha$ -цианотиоацетамид является универсальным производным тиамида и используется в ряде синтетических превращений (схема 117).  $\alpha$ -цианотиоацетамид конденсируется с карбонил-содержащими соединениями, в присутствии различных оснований; например, триэтиламин [341,342], пиперидин [343-347], *N*-метилморфолин [348],  $\beta$ -аланин [349], метоксид натрия [350] и пиперазин связанный со смолой Меррифилда [351]. Конденсация  $\alpha$ -цианотиоацетамида с ароматическими альдегидами также является успешной с использованием нового гетерогенного кислотного катализатора, Envirocat EPZG<sup>R</sup> [352]. Реакция протекает либо в метаноле или без растворителя. Катализатор может быть восстановлен фильтрацией с последующей азеотропной перегонкой. Было показано, что  $\alpha$ -цианотиоацетамид реагирует с нитрозосоединениями [353] и с солями диазония [354-356].

Схема 117.



Также, в аналогичных реакциях были использованы ацетотиоамиды [357].  $\alpha$ -цианотиоацетамид вступает в реакцию с дисульфидом углерода в присутствии этоксида натрия, с последующим алкилированием метилиодида, с получением новых кетеновых дитиоацеталей [358]. Использование фосфорилтиоамидов в качестве реагентов Хорнера-Эммонса является общим методом получения  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных тиоамидов (схема 118) [359-361]. Известный пример – реакция с защищенной *D*-маннофуранозой, где *S*-аномерное олефинирование сопровождается внутримолекулярной циклизацией с получением разделимой смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -эпимеров гликозильных этантиоамидов [362] и дендримеров с концевыми альдегидными группировками 1,2,4 поколений (схема 119) [363].

Схема 118.

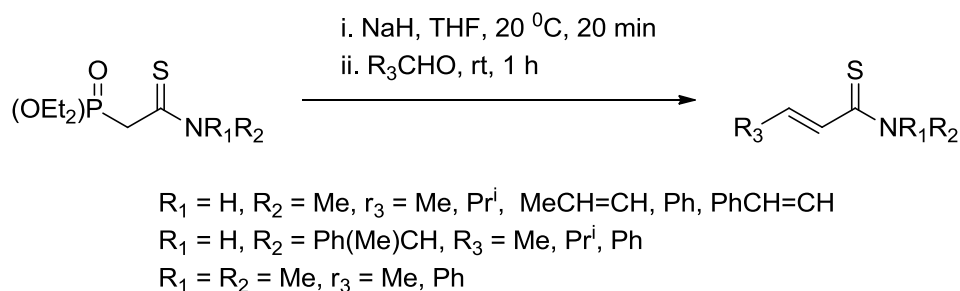
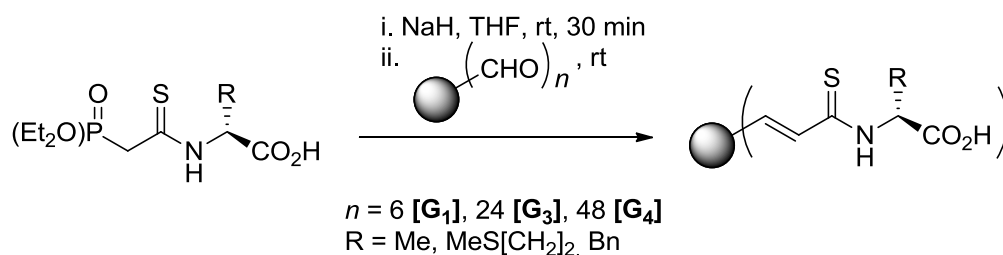


Схема 119.



Депротонирование тиоамидов селективно приводит к тиолят-ионам. Эти промежуточные продукты проявляют мягкий характер (по сравнению с енолятами) и могут взаимодействовать с алкилгалогенидами исключительно через *S*-алкилирование. При использовании метода для получения *S*-аллильных кетеновых аминотиоацеталей, перегруппировка тио-Кляйзена *in situ*, приводит к  $\gamma$ ,  $\delta$ -ненасыщенным тиоамидам. Атропизомерные тиоамиды депротонируются с LDA и подвергаются взаимодействию с аллилгалогенидами с получением *S*-аллильных кетенаминотиоацеталей. Образование этих промежуточных продуктов требует повышенных температур, поэтому вместо них происходит ассиметричная перегруппировка тио-Кляйзена *in situ* с хорошей диастереоселективностью (уравнение 120) [364]. Аналогичная реакция  $\beta$ -гидрокситиоамидов с LDA и аллилгалогенидами приводит к получению *S*-аллильных кетеновых аминотиоацеталей, которые медленно преобразовываются в  $\gamma$ ,  $\delta$ -ненасыщенные тиоамиды; основным продуктом является *син*-диастереоизомер, при этом диастереомерный избыток пропорционален пространственным затруднениям (соотношение *син/анти* 80:20 до >98:2) (схема 121) [365].

Схема 120.

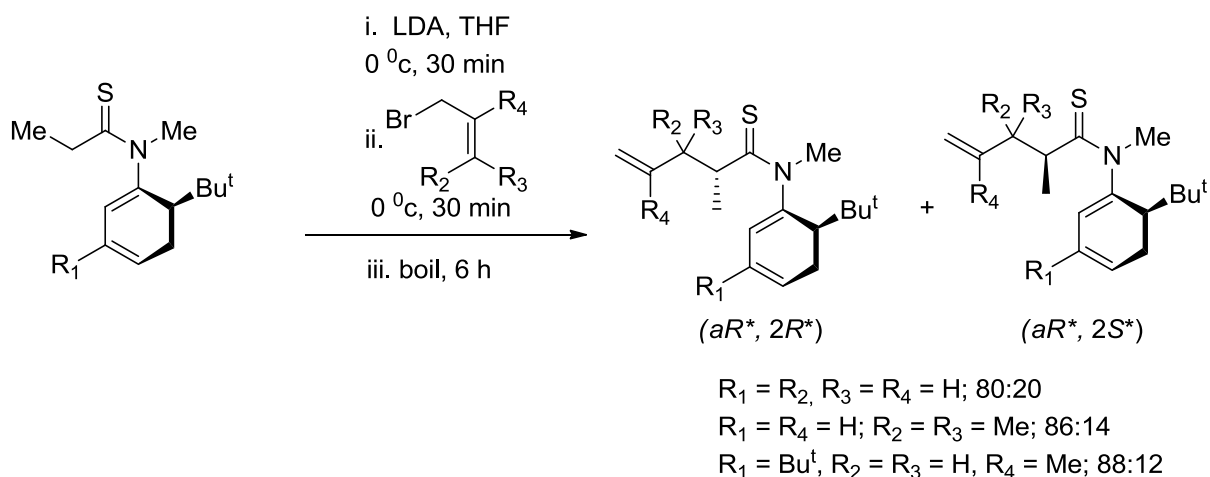
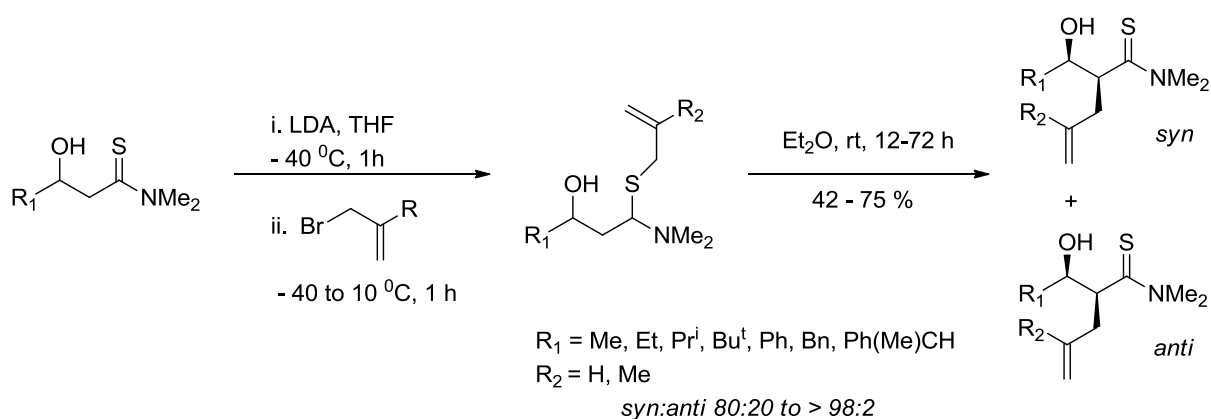


Схема 121.



Кетеновые аминотиоацетали, содержащие оптически чистый винилциклогесилсульфинил, выделены и под действием ассиметрической перегруппировки тио-Кляйзена превращены в  $\alpha$ -сульфинил- $\gamma,\delta$ -незамещенные тиоамиды с отличным стереоконтролем (схемы 122 и 123, су = циклогексил) [366].

Схема 122.

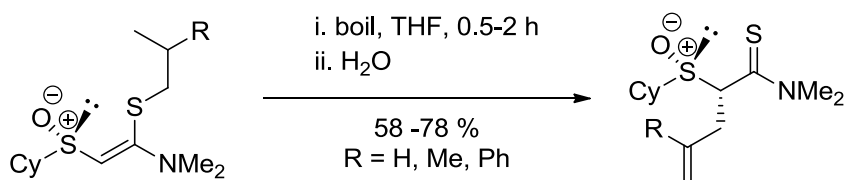
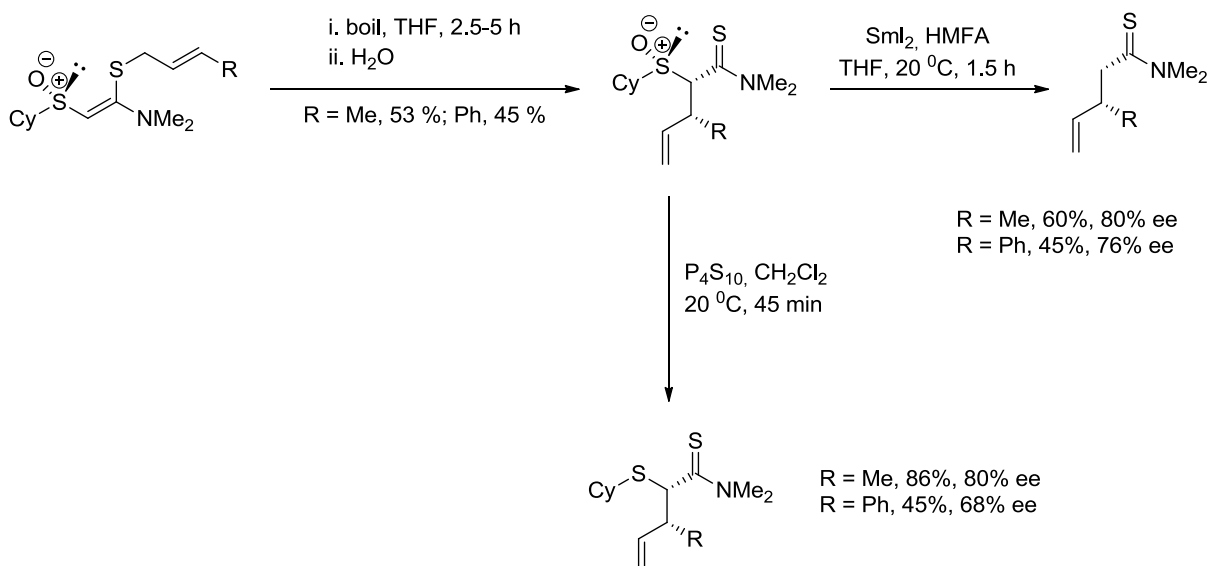


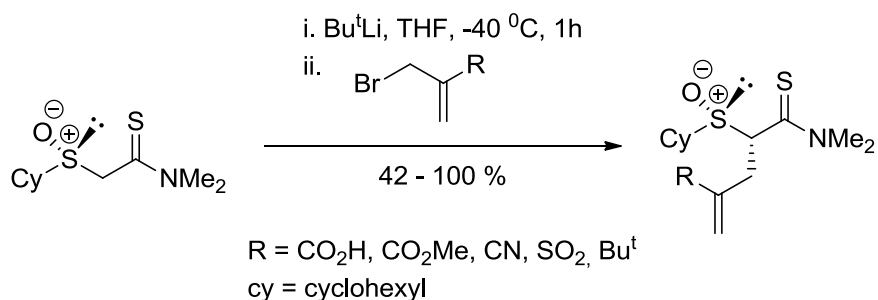
Схема 123.



Последовательная модификация циклогексилсульфинильного хирального элемента с сульфидом фосфора или иодидом самария приводит к новым тиоамидам, без изменения диастереомерной чистоты. Сходная перегруппировка тио-Кляйзена используется на хиральных, неацемиических бициклических тиолактамах [367], которые применяются в качестве ключевых интермедиатов в асимметрическом синтезе (-) триходииена [368].

Алкилирование тиолятов лития оптически чистого  $\alpha$ -циклогексилсульфинилтиоацетамида с помощью аллилбромидов, содержащих электроноакцепторные группы происходит на углеродных центрах с 1,2-асимметрической индукцией, протекающей с выходами от среднего до отличного (схема 124) [369].

Схема 124.

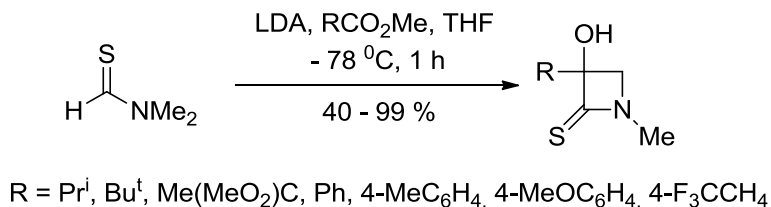






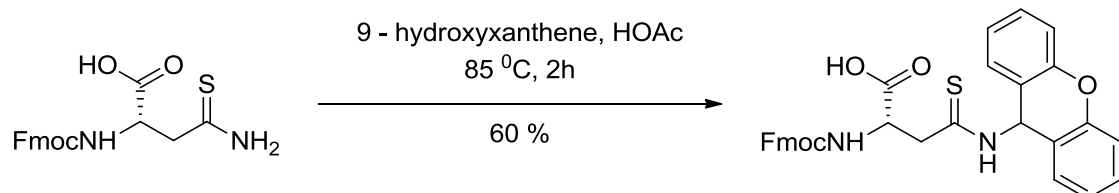
Конденсация *N,N*-диметилтиоформаида с эфиром в присутствии LDA приводит к ацилтиоамидам, которые циклизируются в присутствии LDA с получением  $\beta$ -тиолактамов с хорошими выходами (схема 128).

Схема 128.



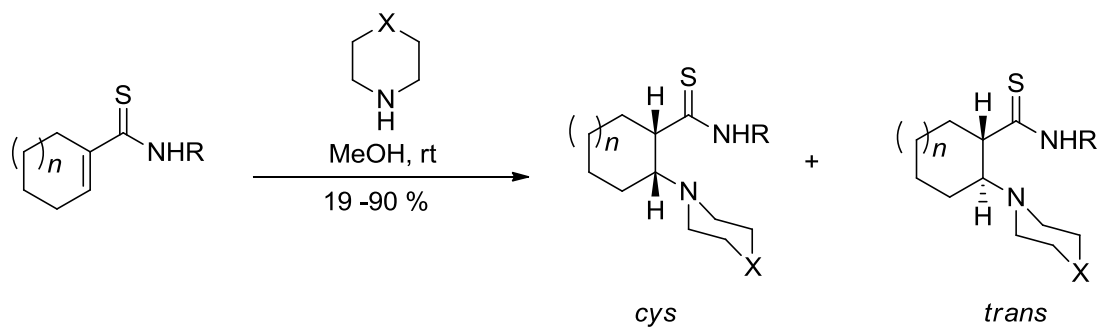
В работе [372] предлагается возможный механизм превращений. В ходе реакции первичных (или вторичных) тиоамидов с различными реагентами могут быть получены вторичные (или третичные) тиоамиды [5]. Ксантен-9-ильный фрагмент успешно внедряется путем нагревания первичных тиоамидов и 9-гидроксиксантенов в присутствии уксусной кислоты. Получаемое соединение успешно включается в полипептид с использованием Fmoc на твердой подложке (схема 129) [234].

Схема 129.



Обработка в присутствии оснований первичных или вторичных тиоамидов акцепторами Михаэля, содержащими  $\beta$ -уходящие группы, приводит к получению *N*-алкенил тиоамидов [5, 373]. Добавление гетероциклических и алифатических аминов к ациклическим и циклическим  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным тиоамидам приводит к  $\alpha$ -амино-функциональным производным. В случае хиральных  $\beta$ -замещенных  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных- $\delta$ -тиолактамов наблюдается диастереоселективное присоединение [374]. В случае циклических акцепторов, имеет место образование кинетически (*цис*) и термодинамически (*транс*) контролируемых продуктов (схема 130) [375].

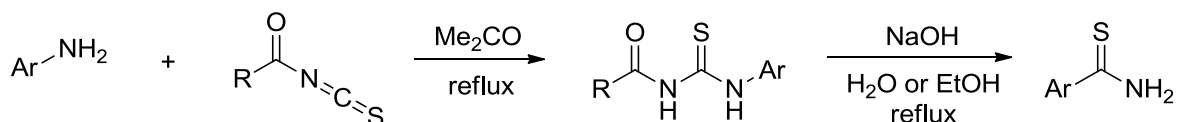
Схема 130.



## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 2.1. Синтез $N^1$ -тиазол-2-илтиомочевин

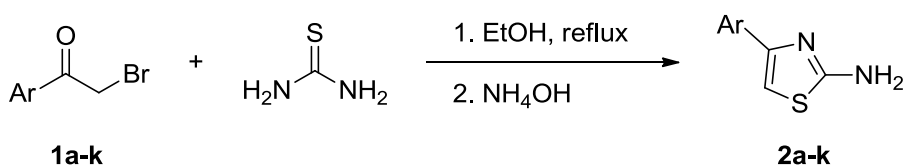
Анализ литературных данных показал, что одним из классических подходов к получению арилтиомочевин является взаимодействие замещенных анилинов с ацилизотиоцианатами, с последующим гидролизом образовавшейся ацилированной тиомочевины.



Несмотря на простоту описываемого способа на данный момент практически отсутствуют оригинальные работы в которых данный метод распространяли на гетероциклические амины, с целью получения гетерарилзамещенных тиомочевин. Учитывая этот факт, мы решили применить описываемый подход к получению тиазолсодержащих тиомочевин.

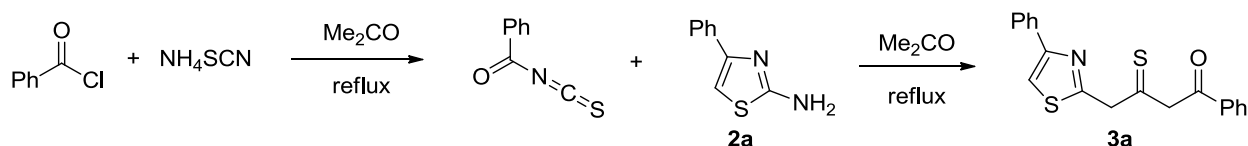
Наиболее доступными аминозамещенными тиазола являются 2-аминотиазолы, которые с легкостью могут быть синтезированы по реакции Ганча.

Нами получена серия 4-арилзамещенных 2-аминотиазолов **2a-k** в ходе продолжительного кипячения (12 ч) в этиловом спирте соответствующих замещенных фенацилбромида **1a-k** с тиомочевинной.



**a:** Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **b:** Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c:** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d:** Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e:** Ar = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f:** Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**g:** Ar = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **h:** Ar = 3-NO<sub>2</sub>-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **i:** Ar = 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **j:** Ar = 4-i-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **k:** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

На втором этапе мы изучили взаимодействие полученных аминотиазолов **2a-k** с бензоилизотиоцианатом, получаемом *in situ* из бензоилхлорида и роданида аммония. В качестве модельного амина мы выбрали 4-фенил-2-аминотиазол **2a**.

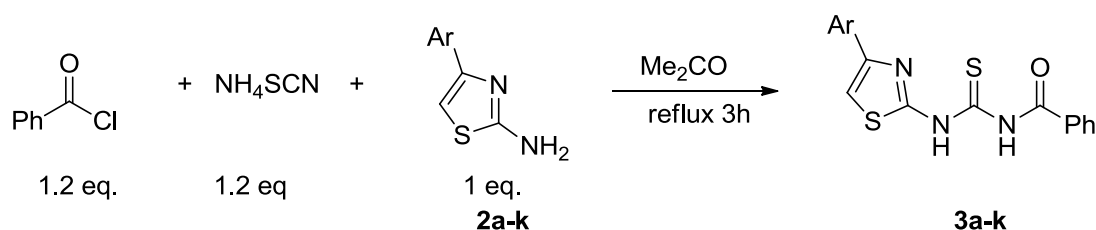


В ходе оптимизации условий реакции (таблица 5) нами были найдены оптимальные условия получения бензоилированной тиомочевины **3a**, заключающиеся в трёхчасовом кипячении аминотиазола **2a** с 20% мольным избытком бензоилизотиоцианата.

Таблица 5 – оптимизация условий реакции получения бензоилированных тиазол-2-илтиомочевин

<i>№</i> <i>n/n</i>	<i>n</i> (2a)	<i>n</i> (BzCl)	<i>n</i> (NH <sub>4</sub> SCN)	<i>Время</i> <i>реакции,</i> <i>ч</i>	<i>Выход</i> <i>(%)</i>
1.	1	1	1	1	48.4
2.	1	1.1	1.1	1	57.7
3.	1	1.2	1.2	1	64.7
4.	1	1	1	3	60.0
5.	1	1.1	1.1	3	65.1
<b>6.</b>	<b>1</b>	<b>1.2</b>	<b>1.2</b>	<b>3</b>	<b>66.9</b>

Найденные условия были нами распространены на всю серию ранее полученных 2-аминотиазолов, что в конечном итоге позволило получить бензоилированные тиазол-2-илтиомочевины **3a-k** с выходами 59-64 %.



Строение полученных *N*-ацильных производных тиомочевин было установлено с помощью ЯМР спектроскопии и РСА. На рисунке 1 приведена молекулярная структура соединения **3a**.

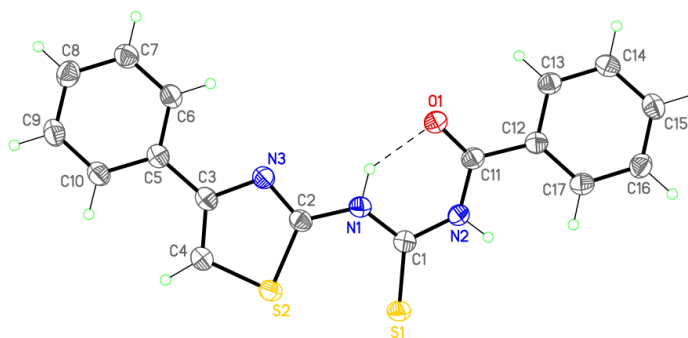


Рисунок 1 – молекулярная структура соединения **3a** по данным РСА

Как видно на представленном рисунке молекула бензоилированной 4-фенилтиазол-2-илтиомочевины представляет из себя плоско-сопряженную систему.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаются характерные слабopольные уширенные синглеты NH протонов тиоамидной системы в области 12-15 м.д. (рис. 2) и другие характеристические мультиплеты.

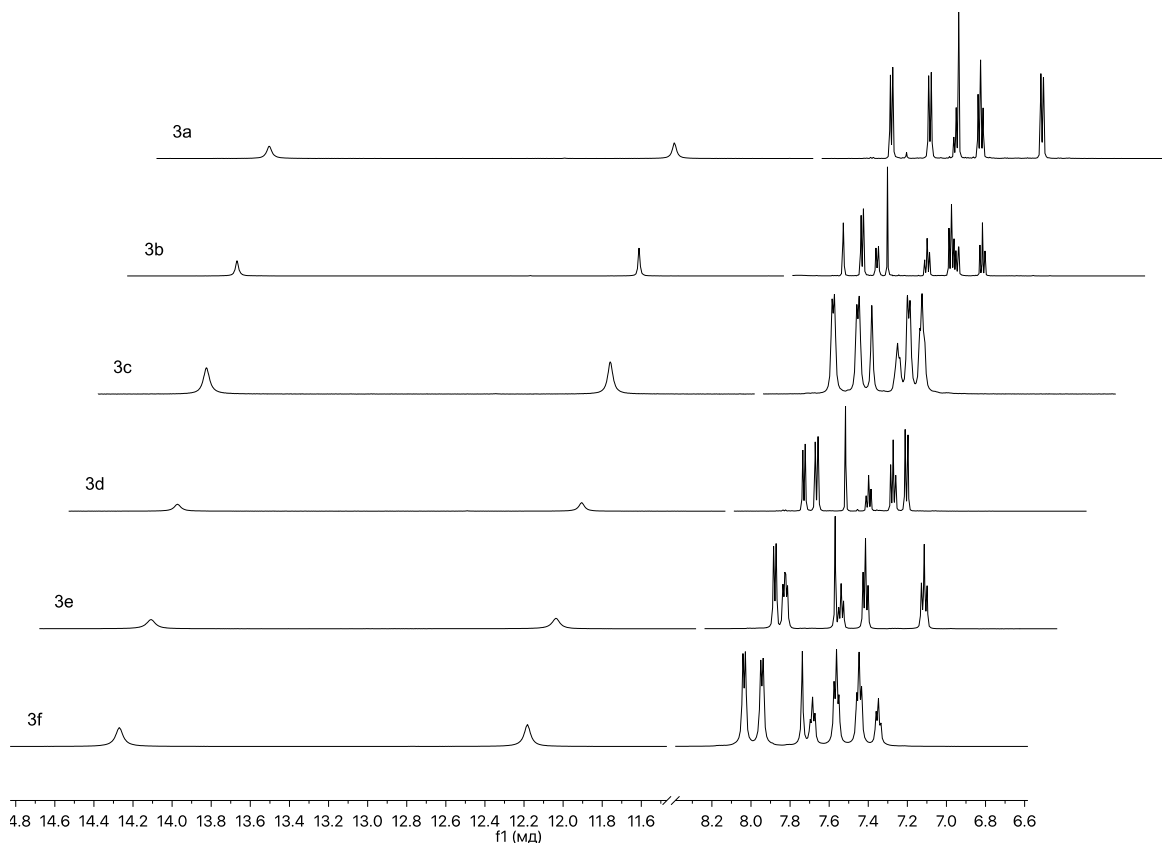
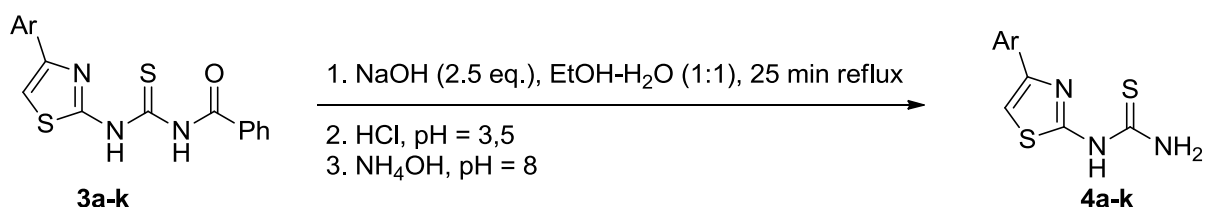


Рисунок 2 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектры соединений **3a-f**

Для получения соответствующих тиазолсодержащих тиомочевин нами проводился щелочной гидролиз соответствующих бензоилированных производных. В ходе оптимизации условий гидролиза были найдены

оптимальные условия, заключающиеся в непродолжительном кипячении (25 минут) ацильных производных **3a-k** в водно-спиртовой смеси (1:1) в присутствии 2.5 эквивалентов NaOH. Данный метод позволял получать чистые тиомочевины (по данным ВЭЖХ) **4a-k** с хорошими выходами, без значительных количеств исходных бензоилированных производных и продуктов избыточного гидролиза.



Строение полученных мочевины доказано с помощью одномерного и двумерного ЯМР эксперимента. В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах синтезированных соединений наблюдаются все характеристические сигналы протонов тиазольного кольца, синглет в области 7-8 м.д., а также уширенные синглеты NH-протонов тиамидного фрагмента (рис. 3).

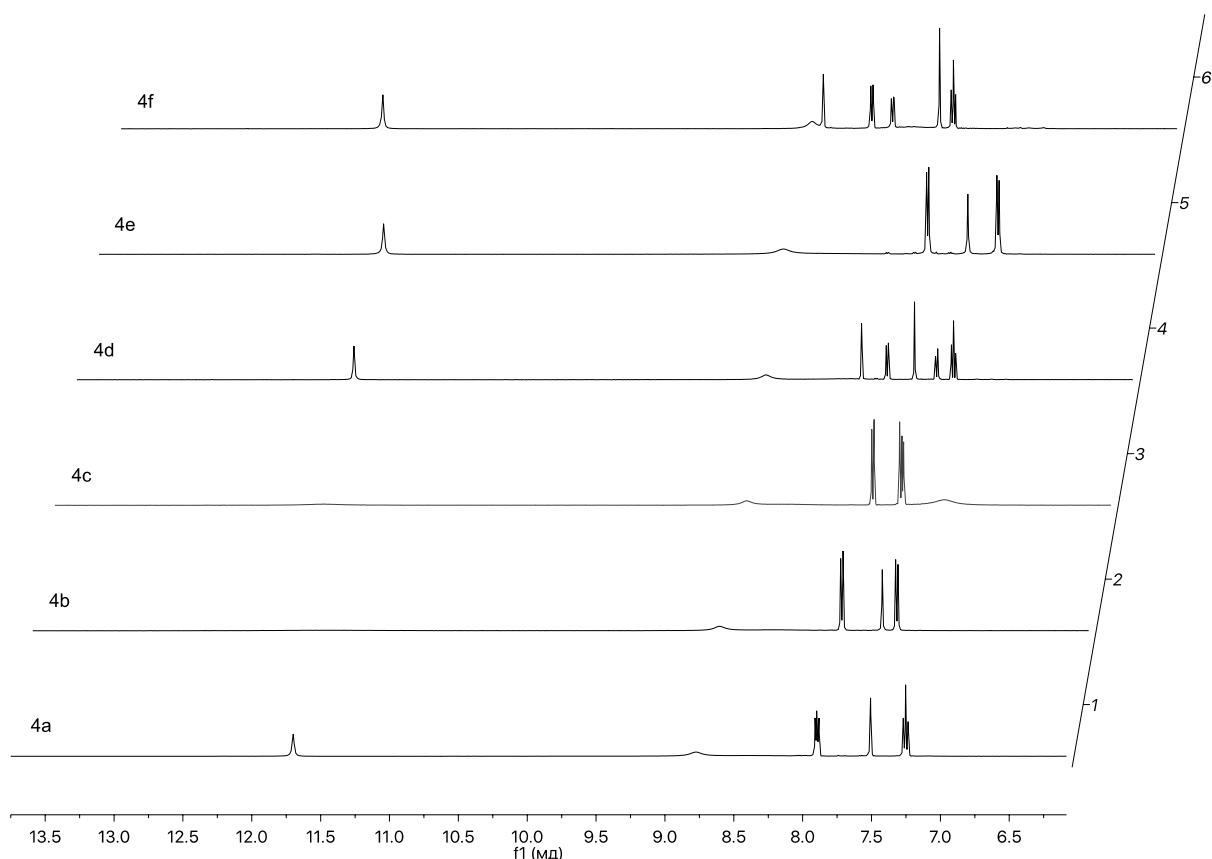


Рисунок 3 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектры соединений **4a-f**

Анализ спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$ , а также двумерных спектров НМРС и НМВС полностью подтверждают заявленную структуру *N*-тиазолил-2-тиомочевин (рис. 4).

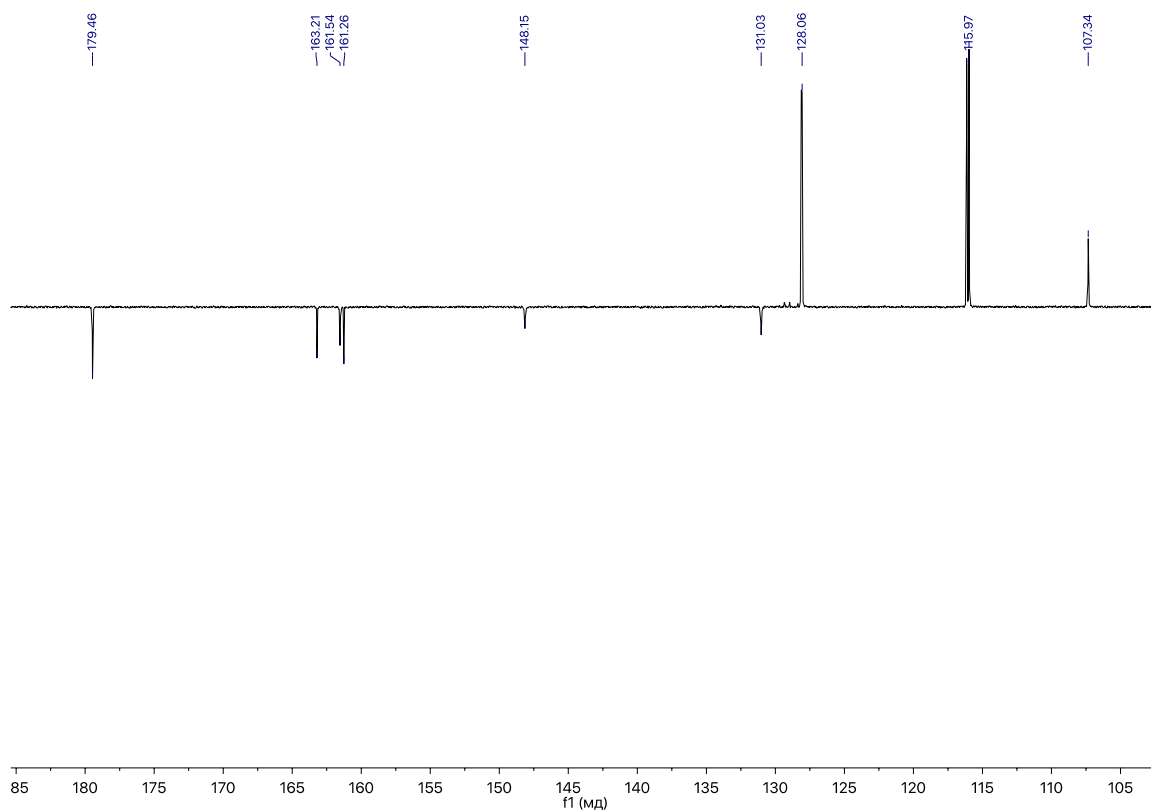
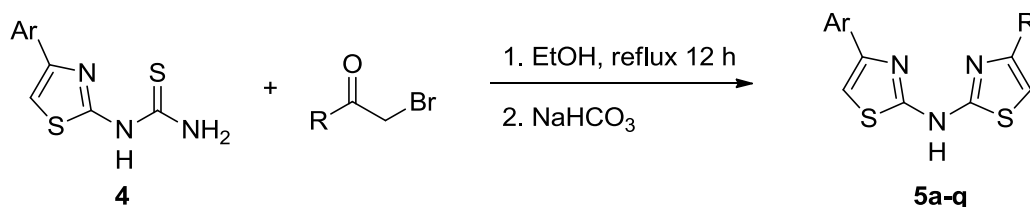


Рисунок 4 – ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр соединения **4a**

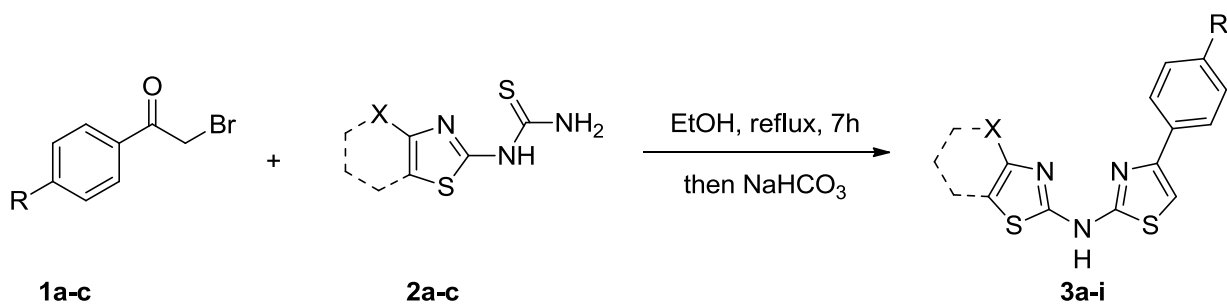
## 2.2. Синтез бис-тиазоламинов

Целевые бис-тиазоламины были получены в ходе продолжительного кипячения производных фенацилбромида с *N*(тиазол-2-ил) тиомочевинами **4a-k** в этиловом спирте с последующей обработкой гидрокарбонатом натрия. В результате нам удалось выделить новые бис-тиазоламины **5a-q** с выходами 85-97 %.



**5a:** Ar = Ph ; R = Ph ; **5b:** Ar = Ph ; R = 4-FPh; **5c:** Ar = 4-ClPh ; R = Ph; **5d:** Ar = 4-ClPh ; R = 4-FPh **5e:** Ar = 4-FPh; R = 4-FPh; **5f:** Ar = 4-BrPh ; R = 4-FPh; **5g:** Ar = 3-BrPh ; R = 4-FPh; **5h:** Ar = 4-EtOPh ; R = 4-FPh; **5i:** Ar = 4-FPh ; R = 4-MeOPh; **5j:** Ar = 4-BrPh; R = 4-MeOPh; **5k:** Ar = 3-BrPh; R = 4-MeOPh **5l:** Ar = 4-Pr<sup>i</sup>Ph ; R = 4-MeOPh; **5m:** Ar = 4-ClPh; R = 4-MeOPh; **5n:** Ar = Ph ; R = 4-MeOPh; **5o:** Ar = 4-MePh; R = 4-MeOPh; **5p:** Ar = 3-NO<sub>2</sub>Ph; R = 4-MeOPh; **5q:** Ar = 4-MeOPh; R = 4-MeOPh





**3a:** R = H, X = Me; **3b:** R = Me, X = Me; **3c:** R = Cl, X = Me;  
**3d:** R = H, X = Ph; **3e:** R = Me, X = Ph; **3f:** R = Cl, X = Ph;  
**3g:** R = H, X = -CH<sub>2</sub>-; **3h:** R = H, X = Me; **3i:** R = Cl, X = -CH<sub>2</sub>-;

Строение полученных соединений однозначно установлено с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **5a-n** помимо сигналов химических сдвигов, характерных для протонов арильного заместителя, наблюдаются два сигнала, соответствующих Н-5 протонам тиазольных фрагментов. Слабопольный синглет в области 7.0 – 7.3 м.д. отвечающий Н-5 протону вновь образовавшегося тиазольного цикла, и сильнопольный в области 6.5 – 6.9 м.д. отвечающий Н-5 протону тиазольного цикла уже содержащегося в структуре исходных тиомочевин (рис. 5).

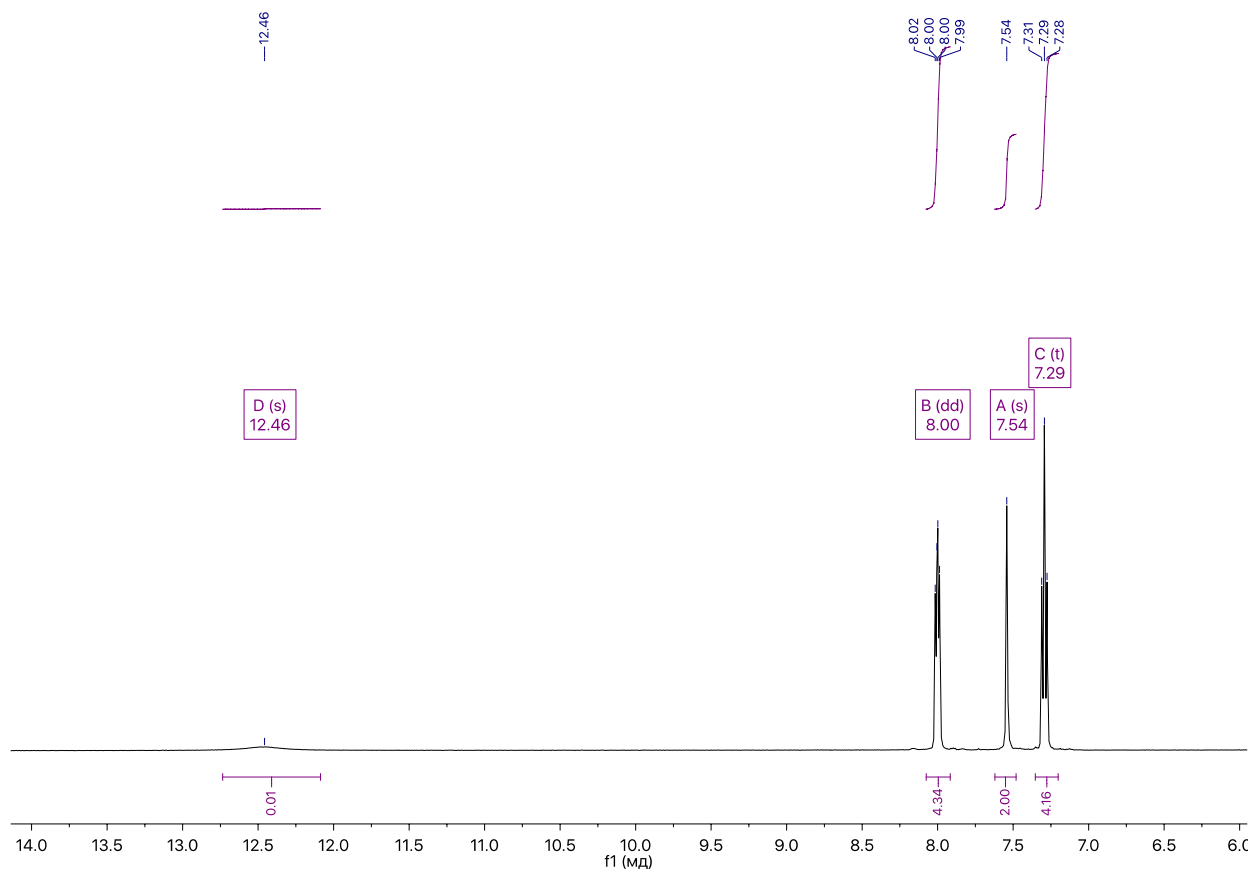


Рисунок 5 – ЯМР <sup>1</sup>H спектр соединения **5e**

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  присутствуют все характеристические сигналы химических сдвигов атомов углерода C5, C4, C2 тиазольного фрагмента в области 103-108 м.д., 140-150 м.д. и 158-170 м.д. соответственно.

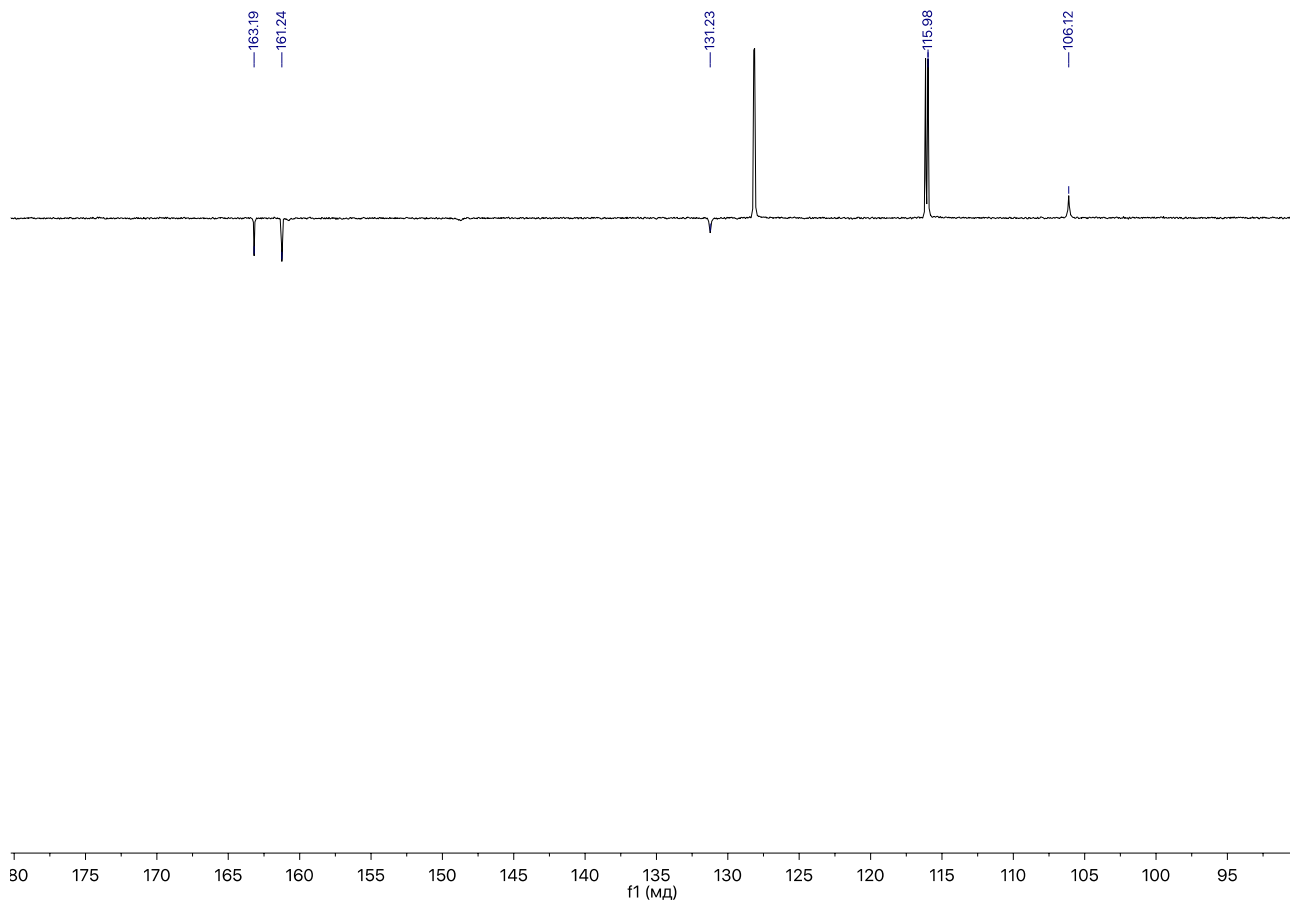


Рисунок 6 – ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр соединения **5e**

Однозначное соотнесение сигналов химических сдвигов ядер углерода, наблюдаемых в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  со структурой синтезированных соединений, проводилось с применением гетероядерной корреляционной спектроскопии ЯМР в экспериментах НМЖС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) и НМВС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ).

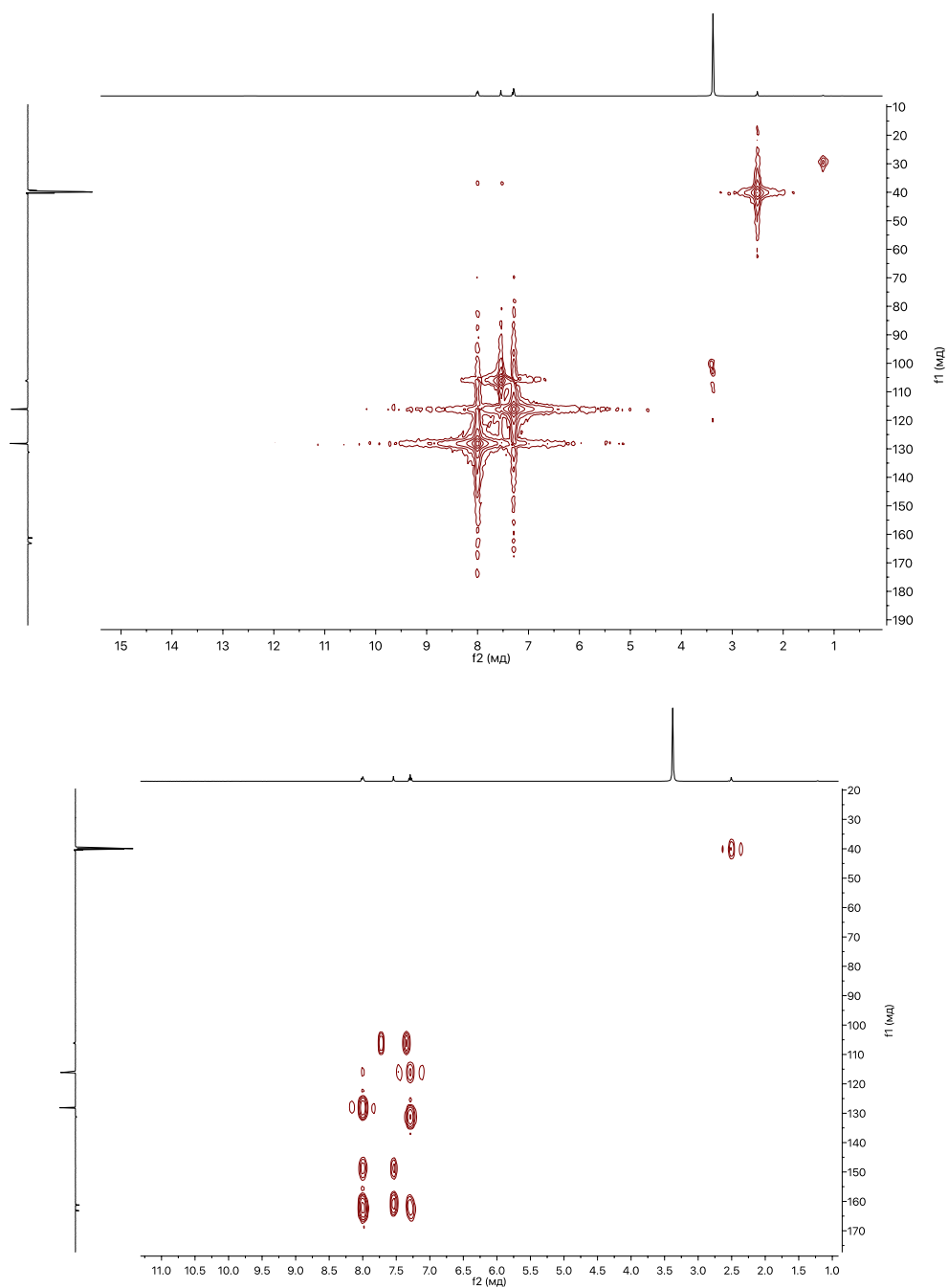
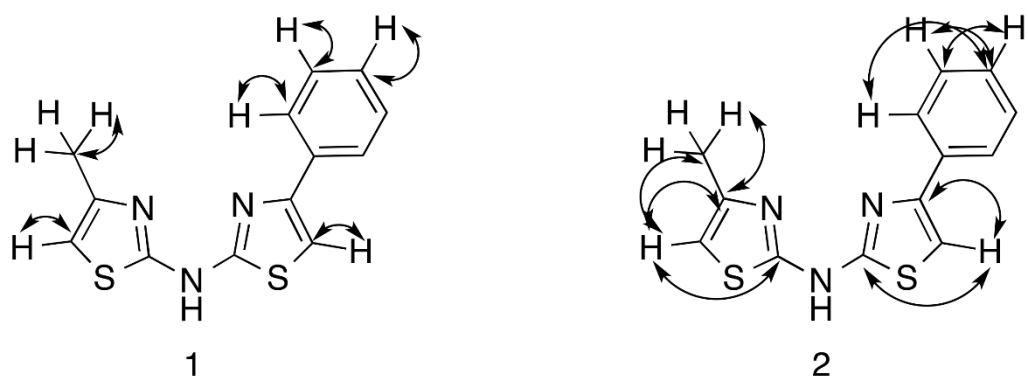


Рисунок 7– НМQC и НМBC ЯМР спектры для соединения **5e**

На рисунке 7 приводятся основные гетероядерные корреляции для соединения **5e** по данным экспериментов: 1 - НМQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ), 2 – НМBC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ).



В спектрах НМРС наблюдались все корреляции  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  через одну связь, которые позволили однозначно соотнести сигналы химических сдвигов ядер углерода, непосредственно связанных с водородом. Наличие кросс-пиков для  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляций через две-три связи в спектрах НМРС позволило однозначно соотнести четвертичные атомы углерода арильных заместителей и тиазольных фрагментов с наблюдаемой спектральной картиной.

### 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

#### 3.1. Реагенты и оборудование

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Bruker Avance (600.22 и 150.93 МГц соответственно) в  $\text{DMSO-}d_6$ , внутренний стандарт TMS. На этом же приборе осуществлены эксперименты HMCB ( $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ ) и HMQC ( $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ ). Определение температуры плавления производилось на нагревательном столике Voetius.

#### 3.2. Очистка и сушка растворителей

##### *Ацетон*

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

##### *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,  $T_{\text{кип}} = 78.3$  °C.

##### *Диметилформамид*

2 л диметилформамида сушили над 50 г гидроксида калия, затем перегоняли над оксидом кальция.  $T_{\text{кип}} = 153$  °C.

#### 3.3. Синтез исходных соединений

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

##### *Типовая методика синтеза $\alpha$ -бромкетонов*

К раствору 30 ммоль соответствующего ацетофенона в 30 мл этанола, предварительно подогретому до 40 °C, в несколько приемов добавили по каплям 1.55 мл (4.8 г, 30 ммоль) бром. Реакционную смесь после обесцвечивания охладили, вылили на лед, выпавший осадок отфильтровали.

*2-Бром-1-фенилэтан-1-он* [376]. Выход 92%, т. пл. 49-50 °C

*2-Бром-1-(4-фторфенил)этан-1-он*. Выход 89.8%, т. пл. 45-49 °C

2-Бром-1-(4-хлорфенил)этан-1-он [377]. Выход 79.8%, т. пл. 95-99 °С  
2-Бром-1-(4-бромфенил)этан-1-он [378]. Выход 71.5%, т. пл. 108-110 °С

2-Бром-1-(3-бромфенил)этан-1-он. Выход 86.4%, т. пл. 49-51 °С.  
2-Бром-1-(4-толил)этан-1-он [377]. Выход 64.2%, т. пл. 50-54 °С  
2-Бром-1-(3-нитрофенил)этан-1-он [379]. Выход 71.4%, т. пл. 79-81 °С  
2-Бром-1-(3-нитро-4-хлорфенил)этан-1-он. Выход 68.3%, т. пл. 159-161 °С.

2-Бром-1-(4-метоксифенил)этан-1-он [380]. Выход 81.1%, т. пл. 70-72 °С.

2-Бром-1-(4-этоксифенил)этан-1-он. Выход 83.8 %, т. пл. 58-60 °С  
2-Бром-1-(4-изопропилфенил)этан-1-он [381]. Выход 94.1%, т. пл. 164-168 °С

### 3.3.2. Синтез производных 4-фенилтиазол-2-амина

#### *Синтез 4-(4-фенилтиазол)-2-амина*

Тиомочевину (1.29 г, 17 ммоль) вносили одной порцией в раствор 2-бром-1-фенилэтан-1-она (3.45 г, 17 ммоль) в 50 мл этилового спирта, смесь кипятили с обратным холодильником в течение 9 часов. Затем к смеси добавляли 70 мл  $\text{NH}_4\text{OH}$  и 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Выпавший осадок отфильтровали. Получили 2.24 г продукта (выход 74 %), т. пл 138-140 °С.

#### *Синтез 4-(4-фторфенил)тиазол-2-амина*

Тиомочевину (1.36 г, 18 ммоль) вносили одной порцией в раствор 2-бром-1-(4-фторфенил)этан-1-она (4.01 г, 18 ммоль) в 50 мл этилового спирта, смесь кипятили с обратным холодильником в течение 9 часов. Затем к смеси добавляли 70 мл  $\text{NH}_4\text{OH}$  и 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Выпавший осадок отфильтровали. Получили 2.68 г продукта (выход 76 %), т. пл 97-98 °С.

#### *Синтез 4-(4-хлорфенил)тиазол-2-амина*

Тиомочевину (1.83 г, 24 ммоль) вносили одной порцией в раствор 2-бром-1-(4-хлорфенил)этан-1-она (5.81 г, 24 ммоль) в 50 мл этилового спирта,

смесь кипятили с обратным холодильником в течение 9 часов. Затем к смеси добавляли 70 мл  $\text{NH}_4\text{OH}$  и 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Выпавший осадок отфильтровали. Получили 3.80 г продукта (выход 75 %), т. пл 157-159 °С.

*Синтез 4-(4-бромфенил)тиазол-2-амина*

Тиомочевину (1.98 г, 26 ммоль) вносили одной порцией в раствор 2-бром-1-(4-бромфенил)этан-1-она (7.29 г, 26 ммоль) в 50 мл этилового спирта, смесь кипятили с обратным холодильником в течение 9 часов. Затем к смеси добавляли 70 мл  $\text{NH}_4\text{OH}$  и 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Выпавший осадок отфильтровали. Получили 6.07 г продукта (выход 91 %), т. пл 171-172 °С.

*Синтез 4-(3-бромфенил)тиазол-2-амина*

Тиомочевину (1.67 г, 22 ммоль) вносили одной порцией в раствор 2-бром-1-(3-бромфенил)этан-1-она (6.15 г, 22 ммоль) в 50 мл этилового спирта, смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 часов. Затем смесь выливали в стакан, добавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  (70 мл) и воду (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 3.50 г продукта (выход 62 %), т. пл 121-123 °С.

*Синтез 4-(4-толил)тиазол-2-амина*

Тиомочевину (1.52 г, 20 ммоль) вносили одной порцией в раствор 2-бром-1-(4-толил)этан-1-она (4.38 г, 20 ммоль) в 50 мл этилового спирта, смесь кипятили с обратным холодильником в течение 14 часов. Затем к смеси добавляли 70 мл  $\text{NH}_4\text{OH}$  и 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Выпавший осадок отфильтровали. Получили 3.15 г продукта (выход 82 %), т. пл 130-131 °С.

*Синтез 4-(3-нитрофенил)тиазол-2-амина*

Тиомочевину (2.05 г, 27 ммоль) вносили одной порцией в раствор 2-бром-1-(3-нитрофенил)этан-1-она (6.79 г, 27 ммоль) в 50 мл этилового спирта, смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 часов. Затем к смеси добавляли 70 мл  $\text{NH}_4\text{OH}$  и 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Выпавший осадок отфильтровали. Получили 3.50 г продукта (выход 58 %), т. пл 180-181 °С.

*Синтез 4-(3-нитро-4-хлорфенил)тиазол-2-амина*

Тиомочевину (2.20 г, 29 ммоль) вносили одной порцией в раствор 2-бром-1-(3-нитро-4хлорфенил)этан-1-она (8.28 г, 29 ммоль) в 50 мл этилового спирта, смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 часов. Затем к смеси добавляли 70 мл  $\text{NH}_4\text{OH}$  и 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Выпавший осадок отфильтровали. Получили 4.65 г продукта (выход 62 %), т. пл 182-183 °С.

*Синтез 4-(4-метоксифенил)тиазол-2-амина*

Тиомочевину (2.05 г, 27 ммоль) вносили одной порцией в раствор 2-бром-1-(4-метоксифенил)этан-1-она (6.22 г, 27 ммоль) в 50 мл этилового спирта, смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. Затем к смеси добавляли 70 мл  $\text{NH}_4\text{OH}$  и 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Выпавший осадок отфильтровали. Получили 2.87 г продукта (выход 51 %), т. пл 194-195 °С.

*Синтез 4-(4-этоксифенил)тиазол-2-амина*

Тиомочевину (1.90 г, 25 ммоль) вносили одной порцией в раствор 2-бром-1-(4-этоксифенил)этан-1-она (6.11 г, 25 ммоль) в 50 мл этилового спирта, смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов. Затем к смеси добавляли 70 мл  $\text{NH}_4\text{OH}$  и 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Выпавший осадок отфильтровали. Получили 3.77 г продукта (выход 68 %), т. пл 220-221 °С.

*Синтез 4-(4-изопропилфенил)тиазол-2-амина*

Тиомочевину (1.97 г, 26 ммоль) вносили одной порцией в раствор 2-бром-1-(4-изопропилфенил)этан-1-она (6.34 г, 26 ммоль) в 50 мл этилового спирта, смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов. Затем к смеси добавляли 70 мл  $\text{NH}_4\text{OH}$  и 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Выпавший осадок отфильтровали. Получили 5.08 г продукта (выход 89 %), т. пл 123-124 °С.

3.3.3. Синтез  $N^1$ -гетарил- $N^2$ -бензоилтиомочевин

*Синтез N-[(4-фенилтиазол-2-ил)карбамотиоил]бензамида*

0.60 мл бензоилхлорида (0.73 г, 5.19 ммоль) добавляли к свежеприготовленному раствору  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (0.39 г, 5.19 ммоль) в 40 мл ацетона, смесь кипятили с обратным холодильником 15 мин. Затем добавляли по каплям 4-фенилтиазол-2-амин (0.76 г, 4.33 ммоль) в 20 мл ацетона и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 60 минут,



после этого вылили реакционную смесь в воду (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 0,61 г продукта (выход 41 %), т. пл 208-210 °С, ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 94 %. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3025, 1671, 1518, 1441, 1246, 1170, 668, 561. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 7.35 (1H, т, *J* = 7.3); 7.45 (2H, т, *J* = 7.6); 7.56 (2H, т, *J* = 7.6); 7.69 (1H, т, *J* = 7.4); 7.74 (1H, с); 7.94 (2H, д, *J* = 7.8); 8.03 (2H, д, *J* = 7.8); 12.18 (1H, с); 14.27 (1H, с).

*Синтез N-[(4-фторфенил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамида*

0.96 мл бензоилхлорида (1.16 г, 8.29 ммоль) добавляли к свежеприготовленному раствору NH<sub>4</sub>SCN (0.63 г, 8.29 ммоль) в 40 мл ацетона, смесь кипятили с обратным холодильником 15 мин. Затем добавляли по каплям 4-(4-фторфенил)тиазол-2-амин (1.34 г, 6.91 ммоль) в 20 мл ацетона и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 60 минут, после этого вылили реакционную смесь в воду (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 1.08 г продукта (выход 43 %), т. пл 205-207 °С, ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 97 %. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3310, 1670, 1522, 1489, 1232, 1158, 838, 684, 665. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 7.26 (2H, т, *J* = 8.8); 7.56 (2H, т, *J* = 7.7); 7.69 (1H, т, *J* = 7.4); 7.72 (1H, с); 7.79 (2H, дд, *J* = 8.5, 5.5); 8.03 (2H, д, *J* = 7.4); 12.19 (1H, с); 14.26 (1H, с).

*Синтез N-[(4-хлорфенил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамида*

1.26 мл бензоилхлорида (1.52 г, 10.82 ммоль) добавляли к свежеприготовленному раствору NH<sub>4</sub>SCN (0.82 г, 10.82 ммоль) в 40 мл ацетона, смесь кипятили с обратным холодильником 15 мин. Затем добавляли по каплям 4-(4-хлорфенил)тиазол-2-амин (1.9 г, 9.02 ммоль) в 20 мл ацетона и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 60 минут, после этого вылили реакционную смесь в воду (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 1.89 г продукта (выход 56 %), т. пл. 207-209 °С, ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 98 %. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3320, 1663, 1529, 1310, 1177, 830, 684, 529. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 7.50 (2H, д, *J* = 8.5);

7.57 (2H, т,  $J = 7.8$ ); 7.69 (1H, т,  $J = 7.5$ ); 7.82 (1H, с); 7.96 (2H, д,  $J = 8.5$ ); 8.03 (2H, д,  $J = 7.3$ ); 12.20 (1H, с); 14.27 (1H, с).

*Синтез N-[(4-бромфенил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамида*

1.66 мл бензоилхлорида (2.01 г, 14.30 ммоль) добавляли к свежеприготовленному раствору  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (1.09 г, 14.30 ммоль) в 40 мл ацетона, смесь кипятили с обратным холодильником 15 мин. Затем добавляли по каплям 4-(4-бромфенил)тиазол-2-амин (3.04 г, 11.92 ммоль) в 20 мл ацетона и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 60 минут, после этого вылили реакционную смесь в воду (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 2.26 г продукта (выход 45 %), т. пл. 211-213 °С, ВЭЖХ ( $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} - 8:2$ ): 93 %. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3395, 3055, 1674, 1515, 1488, 1244, 1165, 697. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 7.57 (2H, т,  $J = 7.7$ ); 7.64 (2H, д,  $J = 8.0$ ); 7.70 (1H, т,  $J = 7.5$ ); 7.83 (1H, с); 7.90 (2H, д,  $J = 8.1$ ); 8.03 (2H, д,  $J = 7.7$ ); 12.21 (1H, с); 14.27 (1H, с).

*Синтез N-[(3-бромфенил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамида*

0.96 мл бензоилхлорида (1.16 г, 8.23 ммоль) добавляли к свежеприготовленному раствору  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (0.63 г, 8.23 ммоль) в 40 мл ацетона, смесь кипятили с обратным холодильником 15 мин. Затем добавляли по каплям 4-(3-бромфенил)тиазол-2-амин (1.75 г, 6.86 ммоль) в 20 мл ацетона и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 60 минут, после этого вылили реакционную смесь в воду (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 1.42 г продукта (выход 49 %), т. пл 201-203 °С, ВЭЖХ ( $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} - 8:2$ ): 94 %. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3315, 1673, 1521, 1305, 1247, 1172, 687, 552. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 7.42 (1H, т,  $J = 7.9$ ); 7.52 – 7.61 (3H, м); 7.70 (1H, т,  $J = 7.4$ ); 7.90 (1H, с); 7.93 – 7.98 (1H, м); 8.03 (2H, д,  $J = 7.0$ ); 8.13 (1H, с); 12.21 (1H, с); 14.27 (1H, с).

*Синтез N-[(4-толил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамида*

1.14 мл бензоилхлорида (1.38 г, 9.85 ммоль) добавляли к свежеприготовленному раствору  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (0.75 г, 9.85 ммоль) в 40 мл

ацетона, смесь кипятили с обратным холодильником 15 мин. Затем добавляли по каплям 4-(4-толил)тиазол-2-амин (1.56 г, 8.21 ммоль) в 20 мл ацетона и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 60 минут, после этого вылили реакционную смесь в воду (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 0.97 г продукта (выход 59 %), т. пл 220-222 °С, ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 93 %. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3293, 3027, 1671, 1518, 1319, 1246, 1170, 1061, 740. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.34 (3H, с); 7.26 (2H, д, *J* = 8.0); 7.57 (2H, т, *J* = 7.8); 7.67 – 7.72 (2H, м); 7.83 (2H, д, *J* = 7.9); 8.00 – 8.06 (2H, м); 12.18 (1H, с); 14.06 – 14.44 (1H, м).

*Синтез N-[(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамида*

1.09 мл бензоилхлорида (1.33 г, 9.50 ммоль) добавляли к свежеприготовленному раствору NH<sub>4</sub>SCN (0.72 г, 9.50 ммоль) в 40 мл ацетона, смесь кипятили с обратным холодильником 15 мин. Затем добавляли по каплям 4-(3-нитрофенил)тиазол-2-амин (1.75 г, 7.92 ммоль) в 20 мл ацетона и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 60 минут, после этого вылили реакционную смесь в воду (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 1.48 г продукта (выход 48 %), т. пл 211-213 °С, ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 93 %. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3384, 1672, 1515, 1351, 1159, 734, 704, 557. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 7.06 – 8.88 (10H, м); 12.22 (1H, с); 14.30 (1H, с).

*Синтез N-[(3-нитро-4-хлорфенил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамида*

1.26 мл бензоилхлорида (1.53 г, 10.9 ммоль) добавляли к свежеприготовленному раствору NH<sub>4</sub>SCN (0.83 г, 10.9 ммоль) в 40 мл ацетона, смесь кипятили с обратным холодильником 15 мин. Затем добавляли по каплям 4-(3-нитро-4-хлорфенил)тиазол-2-амин (2.32 г, 9.08 ммоль) в 20 мл ацетона и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 60 минут, после этого вылили реакционную смесь в воду (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 2.08 г продукта (выход 54 %), т.

пл 215-217 °С, ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 95 %. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3089, 1669, 1535, 1312, 1162, 752, 699, 562. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 7.57 (2H, т,  $J = 7.6$ ); 7.70 (1H, т,  $J = 7.5$ ); 7.84 (1H, д,  $J = 8.5$ ); 8.03 (2H, д,  $J = 7.8$ ); 8.05 (1H, с); 8.24 (1H, д,  $J = 8.3$ ); 8.57 (1H, с); 12.24 (1H, с); 14.29 (1H, с).

*Синтез N-[(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамида*

0.98 мл бензоилхлорида (1.18 г, 8.39 ммоль) добавляли к свежеприготовленному раствору NH<sub>4</sub>SCN (0.61 г, 8.39 ммоль) в 40 мл ацетона, смесь кипятили с обратным холодильником 15 мин. Затем добавляли по каплям 4-(4-метоксифенил)тиазол-2-амин (1.44 г, 6.99 ммоль) в 20 мл ацетона и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 60 минут, после этого вылили реакционную смесь в воду (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 1.30 г продукта (выход 50 %), т. пл 195-197 °С, ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 94 %. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3308, 2933, 3834, 1669, 1553, 1303, 1245, 1026, 750. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.80 (3H, с); 7.00 (2H, д,  $J = 8.3$ ); 7.56 (2H, т,  $J = 7.6$ ); 7.59 (1H, с); 7.69 (1H, т,  $J = 7.4$ ); 7.87 (2H, д,  $J = 8.3$ ); 8.03 (2H, д,  $J = 7.7$ ); 12.17 (1H, с); 14.24 (1H, с).

*Синтез N-[(4-этоксифенил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамида*

1.19 мл бензоилхлорида (1.44 г, 10.26 ммоль) добавляли к свежеприготовленному раствору NH<sub>4</sub>SCN (0.78 г, 10.26 ммоль) в 40 мл ацетона, смесь кипятили с обратным холодильником 15 мин. Затем добавляли по каплям 4-(4-этоксифенил)тиазол-2-амин (1.88 г, 8.55 ммоль) в 20 мл ацетона и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 60 минут, после этого вылили реакционную смесь в воду (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 2.10 г продукта (выход 64 %), т. пл 198-200 °С, ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 94%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2971, 1672, 1518, 1245, 1168, 1047, 813, 702. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.34 (3H, т,  $J = 7.0$ ); 4.07 (2H, кв,  $J = 6.9$ ); 6.99 (2H, д,  $J = 8.3$ ); 7.53 – 7.61 (3H, м); 7.70 (1H, т,  $J = 7.6$ ); 7.85 (2H, д,  $J = 8.3$ ); 8.03 (2H, д,  $J = 7.6$ ); 12.17 (1H, с); 14.24 (1H, с).

*Синтез N-[(4-изопропилфенил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамида*

1.62 мл бензоилхлорида (1.96 г, 13.98 ммоль) добавляли к свежеприготовленному раствору  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (1.07 г, 13.98 ммоль) в 40 мл ацетона, смесь кипятили с обратным холодильником 15 мин. Затем добавляли по каплям 4-(4-изопропилфенил)тиазол-2-амин (2.54 г, 11.65 ммоль) в 20 мл ацетона и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 60 минут, после этого вылили реакционную смесь в воду (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 1.41 г продукта (выход 61 %), т. пл 193-195 °С, ВЭЖХ ( $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} - 8:2$ ): 94 %. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3410, 2958, 1674, 1547, 1486, 1317, 1161, 718. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.22 (6H, д,  $J = 7.0$ ); 2.92 (1H, кв,  $J = 6.9$ ); 7.31 (2H, д,  $J = 7.8$ ); 7.57 (2H, т,  $J = 7.6$ ); 7.67 (1H, с); 7.69 (1H, т,  $J = 7.8$ ); 7.85 (2H, д,  $J = 7.8$ ); 8.03 (2H, д,  $J = 7.7$ ); 12.18 (1H, с); 14.25 (1H, с).

#### 3.3.4. Синтез гетарилтиомочевин

##### *Синтез 1-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)тиомочевины*

*N*-[[(4-фторфенил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамид (0.95 г, 2.66 ммоль) вносили одной порцией в раствор NaOH (0.27 г, 6.65 ммоль) в 21.28 мл смеси EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1 и кипятили 25 мин с обратным холодильником. Затем смесь выливали в стакан со льдом, подкисляли 10% HCl ( $\text{pH} = 3-4$ ) и подщелачивали 25%-ным  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( $\text{pH} = 9$ ). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 0.45 г продукта (выход 67 %), т. пл 232-234 °С. ВЭЖХ ( $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} - 8:2$ ): 92 %. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3171, 1715, 1580, 1391, 1238, 1070, 836, 522. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 7.25 (2H, т,  $J = 8.8$ ); 7.51 (1H, с); 7.90 (2H, дд,  $J = 5.6, 8.6$ ); 8.77 (1H, с); 11.70 (2H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 107.3, 116.0, 116.1, 128.1, 128.2, 131.0, 148.2, 161.3, 161.5, 163.2, 179.5.

##### *Синтез 1-(4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)тиомочевины*

*N*-[[(4-хлорфенил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамид (1.75 г, 4.69 ммоль) вносили одной порцией в раствор NaOH (0.47 г, 11.73 ммоль) в 37.52 мл смеси EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1 и кипятили 25 мин с обратным холодильником. Затем смесь выливали в стакан со льдом, подкисляли 10% HCl ( $\text{pH} = 3-4$ ) и

подщелачивали 25%-ным  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( $\text{pH} = 9$ ). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 0.99 г продукта (выход 78 %), т. пл 234-236 °С. ВЭЖХ ( $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} - 8:2$ ): 97 %. ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2986, 1618, 1567, 1199, 1068, 827, 728, 561. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 7.48 (2H, д,  $J = 8.5$ ); 7.58 (1H, с); 7.88 (2H, д,  $J = 8.5$ ); 8.76 (1H, с); 11.61 (2H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 108.3, 127.8, 129.2, 132.7, 133.3, 147.9, 161.6, 179.5.

*Синтез 1-(4-(4-бромфенил)тиазол-2-ил)тиомочевины*

$N$ -[((4-бромфенил)тиазол-2-ил)карбамотиоил]бензамид (2.14 г, 5.12 ммоль) вносили одной порцией в раствор  $\text{NaOH}$  (0.51 г, 12.80 ммоль) в 40.96 мл смеси  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  1:1 и кипятили 25 мин с обратным холодильником. Затем смесь выливали в стакан со льдом, подкисляли 10%  $\text{HCl}$  ( $\text{pH} = 3-4$ ) и подщелачивали 25%-ным  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( $\text{pH} = 9$ ). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 1.36 г продукта (выход 85 %), т. пл 248-250 °С. ВЭЖХ ( $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} - 8:2$ ): 98 %. ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2983, 1566, 1199, 1069, 825, 725, 683, 559. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): ): 7.59 (1H, с); 7.61 (2H, д,  $J = 8.3$ ); 7.81 (2H, д,  $J = 8.3$ ); 8.73 (1H, с); 11.80 (2H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 108.4, 121.3, 128.1, 132.1, 133.7, 147.9, 161.5, 179.5.

*Синтез 1-(4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил)тиомочевины*

$N$ -[((3-бромфенил)тиазол-2-ил)карбамотиоил]бензамид (1.30 г, 3.11 ммоль) вносили одной порцией в раствор  $\text{NaOH}$  (0.31 г, 7.71 ммоль) в 24.88 мл смеси  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  1:1 и кипятили 25 мин с обратным холодильником. Затем смесь выливали в стакан со льдом, подкисляли 10%  $\text{HCl}$  ( $\text{pH} = 3-4$ ) и подщелачивали 25%-ным  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( $\text{pH} = 9$ ). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 1.36 г продукта (выход 85 %), т. пл 198-200 °С. ВЭЖХ ( $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} - 8:2$ ): 96 %. ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3308, 1611, 1510, 1184, 1071, 877, 771, 655, 595. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): ): 7.39 (1H, т,  $J = 7.9$ ); 7.48 – 7.54 (1H, м); 7.67 (1H, с); 7.87 (1H, дд,  $J = 1.3, 7.9$ ); 8.05 (1H, с); 8.75 (1H, с); 11.74 (2H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 109.1, 122.7, 125.0, 128.6, 131.0, 131.4, 136.7, 147.4, 161.6, 179.5.

*Синтез 1-(4-(4-толил)тиазол-2-ил)тиомочевины*

*N*-[[(4-толил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамид (0.85 г, 2.41 ммоль) вносили одной порцией в раствор NaOH (0.24 г, 6.03 ммоль) в 19.28 мл смеси EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 и кипятили 25 мин с обратным холодильником. Затем смесь выливали в стакан со льдом, подкисляли 10% HCl (pH = 3-4) и подщелачивали 25%-ным NH<sub>4</sub>OH (pH = 9). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 0.38 г продукта (выход 63 %), т. пл 213-215 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 92 %. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3086, 1652, 1327, 1217, 1072, 805, 750, 655, 480. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.31 (3H, с); 7.22 (2H, д, *J* = 7.9); 7.44 (1H, с); 7.73 (2H, д, *J* = 7.9); 8.78 (1H, с); 11.68 (2H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 21.3, 106.7, 126.0, 129.8, 131.7, 137.7, 149.3, 161.4, 179.5.

*Синтез 1-(4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил)тиомочевины*

*N*-[[(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамид (1.37 г, 3.57 ммоль) вносили одной порцией в раствор NaOH (0.35 г, 8.90 ммоль) в 28.56 мл смеси EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 и кипятили 25 мин с обратным холодильником. Затем смесь выливали в стакан со льдом, подкисляли 10% HCl (pH = 3-4) и подщелачивали 25%-ным NH<sub>4</sub>OH (pH = 9). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 0.70 г продукта (выход 70 %), т. пл 235-237 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 97 %. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3087, 1660, 1570, 1457, 1330, 1127, 894, 752. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 7.71 (1H, т, *J* = 8.0); 7.81 (1H, с); 8.15 (1H, дд, *J* = 2.3, 8.3); 8.30 (1H, д, *J* = 7.8); 8.65 (1H, с); 8.73 (1H, с); 11.85 (2H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 110.1, 120.7, 122.7, 130.8, 132.2, 136.1, 146.9, 148.8, 161.8, 179.6.

*Синтез 1-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)тиомочевины*

*N*-[[(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамид (1.10 г, 2.98 ммоль) вносили одной порцией в раствор NaOH (0.30 г, 7.45 ммоль) в 23.84 мл смеси EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 и кипятили 25 мин с обратным холодильником. Затем смесь выливали в стакан со льдом, подкисляли 10% HCl (pH = 3-4) и подщелачивали 25%-ным NH<sub>4</sub>OH (pH = 9). Выпавший осадок отфильтровали.

Получили 0.52 г продукта (выход 65 %), т. пл 208-210 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 91%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3171, 2031, 1562, 1301, 1173, 1015, 827, 688, 580. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.78 (3H, с); 6.98 (2H, д,  $J = 8.4$ ); 7.35 (1H, с); 7.78 (2H, д,  $J = 8.3$ ); 8.76 (1H, с); 10.85 (2H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 55.6, 105.5, 127.2, 127.4, 159.5, 179.5.

*Синтез 1-(4-(4-этоксифенил)тиазол-2-ил)тиомочевины*

*N*-[[(4-этоксифенил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамид (0.95 г, 2.48 ммоль) вносили одной порцией в раствор NaOH (0.25 г, 6.20 ммоль) в 19.84 мл смеси EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 и кипятили 25 мин с обратным холодильником. Затем смесь выливали в стакан со льдом, подкисляли 10% HCl (pH = 3-4) и подщелачивали 25%-ным NH<sub>4</sub>OH (pH = 9). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 0.43 г продукта (выход 62 %), т. пл 209-211 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 50%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2979, 2046, 1605, 1249, 1173, 1045, 921, 837, 739. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.33 (3H, т,  $J = 7.1$ ); 4.04 (2H, кв,  $J = 7.0$ ); 6.96 (2H, д,  $J = 8.3$ ); 7.34 (1H, с); 7.76 (2H, д,  $J = 8.3$ ); 8.78 (1H, с); 11.65 (2H, с).

*Синтез 1-(4-(4-изопропилфенил)тиазол-2-ил)тиомочевины*

*N*-[[(4-изопропилфенил)тиазол-2-ил]карбамотиоил]бензамид (1.30 г, 3.41 ммоль) вносили одной порцией в раствор NaOH (0.34 г, 8.52 ммоль) в 23.84 мл смеси EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 и кипятили 25 мин с обратным холодильником. Затем смесь выливали в стакан со льдом, подкисляли 10% HCl (pH = 3-4) и подщелачивали 25%-ным NH<sub>4</sub>OH (pH = 9). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 0.60 г продукта (выход 63 %), т. пл 204-206 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 89%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2954, 1602, 1557, 1309, 1194, 1067, 844, 771, 557. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.21 (6H, д,  $J = 7.0$ ); 2.90 (1H, гепт,  $J = 6.9$ ); 7.28 (2H, д,  $J = 8.0$ ); 7.44 (1H, с); 7.76 (2H, д,  $J = 8.0$ ); 8.78 (1H, с); 11.69 (2H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 24.3, 33.7, 106.7, 126.1, 127.1, 132.1, 148.6, 149.3, 161.4, 179.5.

*Синтез 1-(4-фенилтиазол-2-ил)тиомочевины*



*N*-[(4-фенилтиазол-2-ил)карбамотиоил]бензамид (8.87 г, 26.17 ммоль) вносили одной порцией в раствор NaOH (2.61 г, 65.43 ммоль) в 209.30 мл смеси EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 и кипятили 25 мин с обратным холодильником. Затем смесь выливали в стакан со льдом, подкисляли 10% HCl (pH = 3-4) и подщелачивали 25%-ным NH<sub>4</sub>OH (pH = 9). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 3.33 г продукта (выход 54 %), т. пл 119-121 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 98%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3171, 1629, 1564, 1358, 1195, 1074, 709, 687, 520. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 7.32 (1H, т, *J* = 7.4); 7.42 (2H, т, *J* = 7.6); 7.53 (1H, с); 7.83 – 7.88 (2H, м); 8.78 (1H, с); 11.70 (2H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 107.6, 126.0, 128.3, 129.2, 134.4, 149.2, 161.5, 179.5.

*Синтез 1-(4-(3-нитро-4хлорфенил)тиазол-2-ил)тиомочевины*

*N*-[[(3-нитро-4хлорфенил)тиазол-2-ил)карбамотиоил] бензамид (2.58 г, 6.16 ммоль) вносили одной порцией в раствор NaOH (0.62 г, 15.4 ммоль) в 49.28 мл смеси EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 и кипятили 25 мин с обратным холодильником. Затем смесь выливали в стакан со льдом, подкисляли 10% HCl (pH = 3-4) и подщелачивали 25%-ным NH<sub>4</sub>OH (pH = 9). Выпавший осадок отфильтровали. Получили 1.12 г продукта (выход 57 %), т. пл. 247-249 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 72%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3137, 1530, 1445, 1347, 1196, 1078, 832, 742. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 7.81 – 7.83 (2H, м); 8.17 (1H, дд, *J* = 2.1, 8.4); 8.51 (1H, с); 8.72 (1H, с); 11.89 (2H, с).

### 3.4. Синтез бис-тиазоламинов

*Типовая методика синтеза бис-тиазоламинов*

Смесь 1.5 ммоль замещенной тиомочевины и 1.5 ммоль соответствующего фенацилбромида в 30 мл этилового спирта кипятили с обратным холодильником не менее 12 часов. Если в процессе кипения выпал осадок, то его отфильтровывают, если нет, то к еще горячей смеси добавляют 30 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, после добавления которого выпавший осадок отфильтровывают и хорошо промывают водой.

*Бис(4-фенилтиазол-2-ил)аммоний бромид.* Выход 91 %, т. пл 158-160 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 99%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2924, 1548, 1495, 1429, 1191, 758, 711, 587. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 7.34 (2H, т, *J* = 6.8); 7.46 (4H, т, *J* = 7.2); 7.56 (2H, с); 7.98 (4H, д, *J* = 7.2); 12.47 (1H, с).

*4-(4-фторфенил)-N-(4-фенилтиазол-2-ил)тиазол-2-аминий бромид.* Выход 94 %, т. пл 163-165 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 86%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3172, 1629, 1567, 1486, 1443, 1330, 1225, 1074, 710. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 7.30 (2H, т, *J* = 8.8); 7.34 (1H, т, *J* = 7.5); 7.53 (1H, с); 7.46 (2H, т, *J* = 7.7); 7.56 (2H, д, *J* = 11.3); 7.86 (0H, д, *J* = 7.7); 7.97 (2H, д, *J* = 7.7); 8.01 (2H, дд, *J* = 5.5, 8.7); 12.46 (1H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 116.0, 116.2, 126.0, 126.2, 128.1, 128.2, 128.3, 129.2, 161.3, 163.2

*4-(4-хлорфенил)-N-(4-фенилтиазол-2-ил)тиазол-2-аминий бромид.* Выход 94 %, т. пл 181-183 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 97%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3340, 3072, 1634, 1340, 1081, 792, 601, 503. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 7.35 (1H, т, *J* = 7.4); 7.46 (2H, т, *J* = 7.6); 7.52 (2H, д, *J* = 8.5); 7.57 (1H, с); 7.63 (1H, с); 7.97 (4H, т, *J* = 7.8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 106.4, 107.2, 126.2, 127.9, 129.2, 129.3, 132.7, 133.5, 134.5.

*4-(4-хлорфенил)-N-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)тиазол-2-аминий бромид.* Выход 96 %, т. пл 197-199 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 98%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3276, 1804, 1556, 1488, 1231, 837, 805, 504. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 7.32 (2H, дт, *J* = 8.8, 25.8); 7.48 – 7.60 (3H, м); 7.64 (1H, д, *J* = 13.4); 7.98 (4H, кв.д, *J* = 4.7, 8.00).

*Бис (4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)амин.* Выход 96 %, т. пл 108-110 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 97%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3215, 1884, 1579, 1488, 1233, 1154, 832, 731. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 7.29 (4H, т, *J* = 8.8); 7.54 (2H, с); 8.00 (4H, дд, *J* = 5.5, 8.6); 12.48 (1H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 106.1, 116.2, 128.1, 131.2, 161.2, 163.2.

*4-(4-бромфенил)-N-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)тиазол-2-амин.* Выход 88 %, т. пл 107-109 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 94%. ИК-спектр

(KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3187, 2957, 1667, 1589, 1333, 1230, 1070, 828. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 7.29 (2H, т,  $J = 8.7$ ); 7.55 (1H, с); 7.65 (3H, д,  $J = 8.5$ ); 7.91 (2H, д,  $J = 8.2$ ); 8.00 (2H, дд,  $J = 5.5, 8.5$ ); 12.49 (1H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 106.2, 107.3, 116.0, 116.2, 121.3, 128.2, 131.2, 132.1, 133.9, 161.3, 163.2.

*4-(3-бромфенил)-N-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)тиазол-2-амин.*

Выход 96 %, т. пл 87-89 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 96%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3191, 2956, 1665, 1590, 1490, 1332, 1227, 830, 721. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 7.30 (2H, т,  $J = 8.8$ ); 7.43 (1H, т,  $J = 7.9$ ); 7.53 (1H, д,  $J = 7.9$ ); 7.57 (1H, с); 7.73 (1H, с); 7.97 (1H, д,  $J = 8.1$ ); 8.00 (2H, дд,  $J = 5.6, 8.6$ ); 8.15 (1H, д,  $J = 1.8$ ); 12.50 (1H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 116.0, 116.2, 122.7, 125.1, 128.1, 128.2, 128.7, 130.9, 131.4, 136.9, 148.1, 148.8, 161.3, 163.2.

*4-(4-фторфенил)-N-(4-(4-этоксифенил)тиазол-2-ил)тиазол-2-амин.*

Выход 96 %, т. пл 89-91 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 97%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2921, 1553, 1487, 1329, 1246, 1046, 837, 735. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.35 (3H, т,  $J = 6.9$ ); 4.07 (2H, кв,  $J = 7.0$ ); 7.00 (2H, д,  $J = 8.6$ ); 7.29 (2H, т,  $J = 8.7$ ); 7.37 (1H, с); 7.54 (1H, с); 7.88 (2H, д,  $J = 8.6$ ); 8.00 (2H, дд,  $J = 5.5, 8.5$ ); 12.41 (1H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 15.1, 63.5, 115.0, 116.0, 116.1, 127.5, 128.2, 154.8, 158.8, 161.2, 163.2

*4-(4-фторфенил)-N-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)тиазол-2-амин.*

Выход 90 %, т. пл 81-83 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 56%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2926, 1536, 1487, 1329, 1249, 1174, 1030, 835, 736. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.79 (3H, с); 7.01 (2H, д,  $J = 8.7$ ); 7.29 (2H, т,  $J = 8.8$ ); 7.38 (1H, с); 7.54 (1H, с); 7.89 (2H, д,  $J = 8.3$ ); 7.97 – 8.02 (2H, м); 12.44 (1H, с).

*4-(4-бромфенил)-N-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)тиазол-2-амин.*

Выход 85 %, т. пл 118-120 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 72%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2920, 1557, 1487, 1248, 1174, 1070, 831, 731. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.80 (3H, с); 7.01 (2H, д,  $J = 8.8$ ); 7.37 (1H, с); 7.61 (1H, с); 7.64 (2H, дд,  $J = 2.2, 8.3$ ); 7.86 – 7.93 (4H, м); 12.40 (1H, с).

*4-(3-бромфенил)-N-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)тиазол-2-амин.*

Выход 92 %, т. пл 93-95 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 70%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2927, 1537, 1328, 1248, 1069, 1030, 832, 717. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 3.80 (3H, с); 7.02 (2H, д, *J* = 8.8); 7.36 – 7.47 (2H, м); 7.53 (1H, ддд, *J* = 1.0, 2.1, 8.0); 7.71 (1H, с); 7.89 (2H, д, *J* = 8.3); 7.94 – 8.00 (1H, м); 8.15 (1H, т, *J* = 1.8); 12.44 (1H, с).

*4-(4-изопропилфенил)-N-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)тиазол-2-амин.* Выход 97 %, т. пл 93-95 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 95%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2957, 1568, 1488, 1329, 1249, 1172, 1029, 890, 704. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.23 (6H, д, *J* = 6.9); 2.92 (1H, гепт, *J* = 6.9); 3.80 (3H, с); 7.02 (2H, д, *J* = 8.8); 7.28 – 7.34 (2H, м); 7.37 (1H, с); 7.46 (1H, с); 7.85 – 7.93 (4H, м); 12.40 (1H, с).

*4-(4-хлорфенил)-N-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)тиазол-2-амин.*

Выход 87 %, т. пл 141-143 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 55%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2920, 1567, 1474, 1329, 1249, 830, 730, 487. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 3.80 (3H, с); 7.02 (2H, д, *J* = 8.8); 7.40 (1H, с); 7.50 – 7.55 (2H, м); 7.63 (1H, с); 7.85 – 7.92 (2H, м); 7.98 (2H, д, *J* = 8.2); 12.43 (1H, с).

*4-(4-метоксифенил)-N-(4-фенилтиазол-2-ил)тиазол-2-амин.* Выход 87 %, т. пл 112-114 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 50%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2918, 1565, 1485, 1332, 1248, 1173, 832, 710. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 3.80 (3H, с); 7.02 (2H, д, *J* = 8.8); 7.32 – 7.37 (2H, м); 7.39 (1H, с); 7.46 (2H, т, *J* = 7.7); 7.56 (1H, с); 7.83 – 7.88 (1H, м); 7.97 (2H, д, *J* = 7.9); 12.41 (1H, с).

*4-(4-метоксифенил)-N-(4-(*n*-толил)тиазол-2-ил)тиазол-2-амин.* Выход 77 %, т. пл 87-89 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 53%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2920, 1561, 1519, 1329, 1248, 1175, 1068, 819, 731. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.34 (3H, с); 3.80 (3H, с); 7.02 (2H, д, *J* = 8.8); 7.23 (1H, д, *J* = 7.9); 7.38 (1H, с); 7.47 (1H, с); 7.74 (1H, д, *J* = 8.0); 7.85 (2H, д, *J* = 7.8); 7.89 (2H, д, *J* = 8.3); 12.38 (1H, с).

*4-(4-метоксифенил)-N-(4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил)тиазол-2-амин.*

Выход 97 %, т. пл 189-191 °С. ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 51%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2924, 1514, 1350, 1249, 1175, 1030, 718, 580. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 3.80 (3H, с); 7.00 (2H, д, *J* = 8.7); 7.16 (1H, с); 7.62 (1H, д, *J* = 3.3); 7.70 (2H, дт, *J* = 8.0, 15.8); 7.90 (2H, д, *J* = 8.7); 8.13 (1H, дд, *J* = 2.5, 8.0); 8.37 (1H, д, *J* = 7.7); 8.37 (1H, с).

*Бис(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)амин.* Выход 97 %, т. пл 87-89 °С.

ВЭЖХ (MeCN:H<sub>2</sub>O – 8:2): 46%. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2930, 2033, 1559, 1488, 1330, 1248, 1173, 1029, 832. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 3.80 (6H, с); 7.02 (4H, д, *J* = 8.8); 7.37 (2H, с); 7.89 (4H, д, *J* = 8.3); 12.38 (1H, с).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

- Разработан оригинальный способ получения ранее неизвестных *N*-(тиазол-2-ил)тиомочевин заключающийся в получении соответствующего бензоилированного производного тиомочевины с последующим щелочным гидролизом. С применением данного метода получены две малые комбинаторные библиотеки *N*-(тиазол-2-ил)тиомочевин (выход 51-91 %) и их бензоилированных производных (выход 43-64 %). Все представленные соединения детально охарактеризованы методами ЯМР и РСА.
- Впервые синтезирована малая комбинаторная библиотека новых низкомолекулярных *бис*-тиазоламинов на основе *N*-(тиазол-2-ил)тиомочевин с хорошими выходами (77-97 %). Строение новых производных тиазола детально охарактеризовано методами одномерной и двумерной ЯМР спектроскопии.
- Все синтезированные соединения могут быть рекомендованы в качестве кандидатов для первичного скрининга ингибирования протеинкиназ методами *in vitro*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dell C.P. Thionoamides and their selenium and tellurium analogues, in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* / C. P. Dell, A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees // Elsevier. - 1995. - C. 565–628.
2. Cherkasov R. A. Organothiophosphorus reagents in organic synthesis. / R. A. Cherkasov, G. A. Kuttyrev, A. N. Pudovik // *Tetrahedron*. - 1985. - C. 2567–2624.
3. Brillon D. Recent Developments in the Area of Thionation Methods and Related Synthetic Applications // *Sulfur Rep.* – 1992. - C. 297–338.
4. Hofmann A. W. Ueber die Darstellung der geschwefelten Amide // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1878. – C. 338–340.
5. Dell C. P. Thionoamides and their selenium and tellurium analogues, in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* / C. P. Dell, A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. C. W. Rees // Elsevier. - 1995. - C. 524–560.
6. Heyde C. A Simple Route to *N,N*-Dialkyl Derivatives of 2-Amino-5-thiophenecarboxylates / C. Heyde, I. Zug, H. Hartmann // *Eur. J. Org. Chem.* – 2000. - C. 3273–3278.
7. Sanderson J. M. The synthesis and reactivity of optically pure amino acids bearing side-chain thioamides / J. M. Sanderson, P. Singh, C. W. G. Fishwick, J. B. C. Findlay // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 2000. - C. 3227–3231.
8. Toogood P. L. A formal synthesis of althiomycin // P. L. Toogood, J. J. Hollenbeck, H. M. Lam, L. Li // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 1996. - C. 1543–1546
9. Bell A. S. Generation and cycloadditions of 2-(*N*-acylamino)-1-thia-1,3-dienes part III: Control of diastereoselectivity using homochiral auxiliaries // A. S. Bell, C. W. G. Fishwick, J. E. Reed // *Tetrahedron*. – 1998. – C. 3219–3234.
10. Bell A. S. Highly efficient diastereoselective *Exo* Diels-Alder reactions of homochiral 2-(*N*-acylamino)-1-thia-1,3-dienes: A powerful entry into optically pure thiopyrans / A. S. Bell, C. W. G. Fishwick, J. E. Reed // *Tetrahedron Lett.* – 1996. - C. 123–126.

11. Sanderson J. M. The synthesis and reactivity of optically pure amino acids bearing side-chain thioamides / J. M. Sanderson, P. Singh, C. W. G. Fishwick, J. B. C. Findlay // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 2000. - C. 3227–3231.
12. Search for novel leads for histamine H<sub>3</sub>-receptor antagonists: amine derivatives / H. Stark [и др.] // *Pharmazi.* – 1997. – C. 419–423.
13. Schostarez H. J. Nucleophilic Attack at Sulfoxide: The Methanethiol-Mediated Cleavage of a Thiane 1-Oxide / H. J. Schostarez, T. M. Schwartz // *J. Org. Chem.* – 1996. - C. 8701–8705.
14. Mellet C. O. Synthesis and conformational properties of sugar amides and thioamides / C. O. Mellet, A. M. Mari'n, J. M. G. Ferna'ndez, J. Fuentes // *Tetrahedron Asymmetry.* – 1994. – C. 2313–2324.
15. Xiang Y. Novel C-nucleoside analogs of 1,3-dioxolane: Synthesis of enantiomeric (2'R,4'S)- and (2'S,4'R)-2-[4-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-1,3-thiazol-4-carboxamide / Y. Xiang, Q. Teng, C. K. Chu // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – C. 3781–3784.
16. Londergan T. E. A New Synthesis of the Thiazole Fragment of Vitamin B<sub>1</sub><sup>1</sup> / T. E. Londergan, N. L. Hause, W. R. Schmitz // *J. Am. Chem. Soc.* – 1953. – C. 4456–4458.
17. Structure–Activity Relationship Studies on 1-[2-(4-Phenylphenoxy)ethyl]pyrrolidine (SC-22716), a Potent Inhibitor of Leukotriene A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) Hydrolase // T. D. Penning [и др.] // *J. Med. Chem.* – 2000. – C. 721–735.
18. Kumar S. Design, synthesis, and evaluation of  $\alpha$ -ketoheterocycles as class C  $\beta$ -lactamase inhibitors / S. Kumar, A. L. Pearson, R. F. Pratt // *Bioorg. Med. Chem.* – 2001. – C. 2035–2044.
19. Koerber-Ple' K. Total synthesis of nosiheptide. Synthesis of thiazole fragments / K. Koerber-Ple', G. Massiot // *J. Heterocycl. Chem.* – 1995. – C. 1309–1315.
20. Brillon D. In Situ Reagents For Thionation of Amides, Peptides and Lactams // *Synth. Commun.* - 1990. – C. 3085–3095.



21. Scheeren J. W. A General Procedure for the Conversion of a Carbonyl Group into a Thione Group with Tetrphosphorus Decasulfide / J. W. Scheeren, P. H. J. Ooms, R. J. F. Nivard // *Synthesis*. – 1973. – C. 149–151.
22. Brillon D. Preparation of Primary Thioamides From Nitriles Using Sodium Hydrogen Sulfide and Diethylamine Hydrochloride // *Synth. Commun.* – 1992. – C. 1397–1401.
23. Laduron F. Synthesis and Reactivity of Trifluorodithioacetates Derived from Trifluorothioacetamides / F. Laduron, C. Nyns, Z. Janousek, H. G. Viehe // *J. Prakt. Chem.* – 1997. – C. 697–707.
24. Identification of Potent Non-Peptide Somatostatin Antagonists with  $sst_3$  Selectivity / L. Poitout [и др.] // *J. Med. Chem.* – 2001. – C. 2990–3000.
25. Hartke K. Synthesis of  $\alpha$ -Amino Dithioesters and Endothiodipeptides / K. Hartke, S. Barrmeyer // *J. Prakt. Chem.* – 1996. – C. 251–256.
26. Curphey T. J. Thionation with the Reagent Combination of Phosphorus Pentasulfide and Hexamethyldisiloxane // *J. Org. Chem.* – 2002. – C. 6461–6473.
27. Lecher H. Z. The Phosphonation of Aromatic Compounds with Phosphorus Pentasulfide / H. Z. Lecher, R. A. Greenwood, K. C. Whitehouse, T. H. Chao // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – C. 5018–5022.
28. Rauchfuss T. B. Mechanistic studies on the thiation of carbonyls by Lawesson's reagent: The role of a 3-coordinate phosphorus(V) species / T. B. Rauchfuss, G. A. Zank // *Tetrahedron Lett.* – 1986. – C. 3445–3448.
29. Yoshifuji M. 2,4-Di-*t*-butyl-6-methoxyphenyldithioxophosphorane as a probe for the mechanistic studies of Lawesson's reagent / M. Yoshifuji, D. L. An, K. Toyota, M. Yasunami // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – C. 4379–4382.
30. Cava M. P. Thionation reactions of lawesson's reagents / M. P. Cava, M. I. Levinson // *Tetrahedron*. – 1985. – C. 5061–5087.
31. Patt W. C. The total synthesis of the natural product endothelin converting enzyme (ECE) inhibitor, WS75624 B / W. C. Patt, M. A. Massa // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – C. 1297–1300.

32. Syntheses of 2-[(1S,3S)-1-Amino-3-carboxy-3-hydroxypropyl] thiazole-4-carboxylic Acid and the Tripeptide Skeleton of Nosiheptide Containing the Acid / C. Shin [и др.] // Bull. Chem. Soc. - 1995. – C. 3151–3160.
33. Koerber-Ple' K. Total synthesis of nosiheptide. Synthesis of thiazole fragments / K. Koerber-Ple', G. Massiot // J. Heterocycl. Chem. - 1995. – C. 1309–1315.
34. Irako N. A New Asymmetric Synthesis of (S)-Dolaphenine and Its Heteroaromatic Congeners Utilizing (+)-2-Hydroxy-3-pinane and (–)-3-Hydroxy-2-caranone as Chiral Auxiliaries / N. Irako, Y. Hamada, T. Shioiri // Tetrahedron. – 1995. – C. 12731–12744.
35. Sowinski J. A. Synthetic studies towards keramamide F / J. A. Sowinski, P. L. Toogood // Tetrahedron Lett. – 1995. – C. 67–70.
36. Videnov G. Synthesis of Naturally Occurring, Conformationally Restricted Oxazole- and Thiazole-Containing Di- and Tripeptide Mimetics / G. Videnov, D. Kaiser, C. Kempter, G. Jung // Angew. Chem. – 1996. – C. 1503–1506.
37. Sowinski J. A. Synthesis of an Enantiomerically Pure Serine-Derived Thiazole / J. A. Sowinski, P. L. Toogood // J. Org. Chem. – 1996. - C 7671–7676.
38. Hoeg-Jensen T. Review: Endothiopeptides alias peptide thioamides // Phosphorus Sulfur. – 1996. - C. 257–278
39. Synthesis of novel quinazoline-based antifolates with modified glutamate side chains as potential inhibitors of thymidylate synthase and antitumour agents / V. Bavetsias [и др.] // Tetrahedron. - 1997. – C. 13383–13396.
40. Gale' otti N. Synthesis of Peptidyl Aldehydes from Thiazolidines / N. Gale' otti, E. Plagnes, P. Jouin //Tetrahedron Lett. – 1997. – C. 2459–2462.
41. Okumura P K. Total Synthesis of a Macrocyclic Antibiotic, Micrococcin / P K. Okumura, Y. Nakamura, C. Shin // Bull. Chem. Soc. – 1999. – C. 1561–1569.
42. Moody C. J. Total synthesis of (+)-nostocyclamide / C. J. Moody, M. C. Bagley // J. Chem. Soc., Perkin Trans. -1998. – C. 601–607.
43. Structure-activity relationships of a novel class of Src SH2 inhibitors / J. L. Buchanan [и др.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1999. – C. 2353–2358.

44. Krumme D. Synthesis and reduction of endothiodipeptides containing malonic acid derivatives / D. Krumme, H. Tschesche // *Tetrahedron*. – 1999. – C. 3007–3018.
45. Gros C. Solid phase synthesis of a  $\Psi\text{CH}_2\text{NH}$  pseudopeptide by ligation of a peptidyl aldehyde with a resin-bound amino peptide / C. Gros, N. Galeotti, R. Pascal, P. Jouin // *Tetrahedron*. – 1999. – C. 11833–11842.
46. Pattenden G. Columnarly Assembled Liquid-Crystalline Peptidic Macrocycles Unidirectionally Orientable over a Large Area by an Electric Field / G. Pattenden, T. Thompson // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 2001. – C. 717–718.
47. Nguyen V.-A. Synthesis of the marine natural product barbamide / V.-A. Nguyen, C. L. Willis, W. H. Gerwick // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 2001. – C. 1934–1935.
48. Suzuki T. Convenient Syntheses of Fragment B and Linear Main Skeleton [Fragment A-B-C'] Derivatives of an Antibiotic, GE 2270 A / T. Suzuki, A. Nagasaki, K. Okumura, C. Shin // *Heterocycles*. – 2001. – C. 835–840.
49. McKeever B. Total synthesis of trunkamide A, a novel thiazoline-based prenylated cyclopeptide metabolite from *Lissoclinum* sp. / B. McKeever, G. Pattenden // *Tetrahedron*. – 2003. – C. 2713–2727.
50. Nishio T. Thionation of  $\omega$ -hydroxy amides with *Lawesson's* reagent: Synthesis of thioenamides and sulfur-containing heterocycles / T. Nishio, H. Sekiguchi // *Tetrahedron*. – 1999. – C. 5017–5026.
51. Nishio T. Direct conversion of alcohols into thiols // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1993. – C. 1113–1117.
52. Bulpin A. The Amination of Phosphonodithioformates; a Preparation of New Functionalised Phosphonates / A. Bulpin, S. Le Roy-Gouvernec, S. Masson // *Phosphorus Sulfur*. – 1994. – C. 119–132.
53. Conformationally restricted thiazole derivatives as novel class of 5-HT<sub>3</sub> receptor ligands / R. Perrone [и др.] // *Farmaco*. – 1995. – C. 77–82.

54. Kane S. A. Guanosine-Specific DNA Damage by a Co (II).cntdot.Bithiazole Complex / S. A. Kane, H. Sasaki, S. M. Hecht // J. Am. Chem. Soc. – 1995. – C. 9107–9118.
55. Katritzky A. R. 1-(Cyanomethyl)benzotriazole as a Convenient Precursor for the Synthesis of 2-Substituted Thiazoles / A. R. Katritzky, J. Chen, Z. Yang // J. Org. Chem. – 1995. – C. 5638–5642.
56. Videnov G. Synthesis of Naturally Occurring, Conformationally Restricted Oxazole- and Thiazole-Containing Di- and Tripeptide Mimetics / G. Videnov, D. Kaiser, C. Kempter, G. Jung // Angew. Chem. – 1996. – C. 1503–1506.
57. Novel 1, 2, 4-oxadiazoles as potent and selective histamine H<sub>3</sub>receptor antagonists / J. W. Clitherow [и др.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1996. – C. 833–838.
58. Gil M. J. New 2-Hydrazonophenylthioacetamides, Intermediates in the Synthesis of 6-Acylamino - 3,6-dihydro-2H-1,3,4-thiadiazines. / M. J. Gil, A. Reliquet, J. C. Meslin // Phosphorus Sulfur. – 1997. – C. 39–52.
59. Okumura K. Total synthesis of macrocyclic antibiotic, micrococcin P<sup>1</sup> / K. Okumura, A. Ito, D. Yoshioka, C. Shin // Heterocycles. – 1998. – C. 1319–1324.
60. N-[2-[4-(4-Chlorophenyl)piperazin-1-yl]ethyl]-3-methoxybenzamide: A Potent and Selective Dopamine D<sub>4</sub> Ligand / R. Perrone [и др.] // J. Med. Chem. – 1998. – C. 4903–4909.
61. Klair S. S. A Novel Synthetic Approach Towards Phytosiderophores: Expeditious Synthesis of Nicotianamine and 2'-Deoxymugineic Acid / S. S. Klair, H. R. Mohan, T. Kitahara // Tetrahedron Lett. – 1998. – C. 89–92.
62. Okumura K. Total Synthesis of a Macrocyclic Antibiotic, Micrococcin P<sub>1</sub> / K. Okumura, T. Suzuki, Y. Nakamura, C. Shin // Bull. Chem. Soc. – 1999. – C. 2483–2490.
63. Selective boron-Containing thrombin inhibitors—X-ray analysis reveals surprising binding mode / A. von Matt [и др.] // Bioorg. Med. Chem. – 2000. – C. 2291–2303.

64. The design and synthesis of thrombin inhibitors: analogues of MD805 containing non-polar surrogates for arginine at the P1 position / U. Baettig [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – С. 1563–1566.
65. Optically active sugar thioamides from  $\delta$ -gluconolactone / M. J. Are'valo [и др.] // *Tetrahedron Asymmetry.* – 2000. – С. 1985–1995.
66. Ara'ny Z. Enantioselective synthesis of (1*R*)-1-(hydroxymethyl)-2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carboline from L-(+)-tartaric acid / Z. Ara'ny, Z. Czarnocki, K. Wojtasiewicz, J. K. Maurin, // *Tetrahedron Asymmetry.* – 2000. – С. 2793–2800.
67. Structure-Activity Relationship (SAR) Studies on Oxazolidinone Antibacterial Agents. 1. Conversion of 5-Substituent on Oxazolidinone / R. Tokuyama [и др.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 2001. – С. 347–352.
68. Miyakoshi K. Expeditious synthesis of nicotianamine and 2'-deoxymugineic acid / K. Miyakoshi, J. Oshita, T. Kitahara // *Tetrahedron.* – 2001. – С. 3355–3360.
69. Selvakumar N. Synthesis of Conformationally Constrained Analogues of Linezolid: Structure–Activity Relationship (SAR) Studies on Selected Novel Tricyclic Oxazolidinones // *J. Med. Chem.* – 2002. – С. 3953–3962.
70. Sasaki H. Cyclophanes. VIII. Synthesis and DNA-Cleaving Activities of Novel Heterocyclophanes Containing Two 4, 4'-Bithiazole Rings / H. Sasaki, A. Suehiro, Y. Nakamoto // *Chem. Pharm. Bull.* – 1997. – С. 189–193.
71. Kim H.-S. Synthesis of thiazole-containing benzo-crown ethers / H.-S. Kim, Y. K. Koh, J.-H. Choi // *J. Heterocycl. Chem.* – 1998. – С. 177–181.
72. Charrier J.-D. Synthesis of a new type of  $N_2S_2$  tetradentate ligand / J.-D. Charrier, A. Reliquet, J.-C. Meslin // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – С. 8645–8646.
73. Charrier J.-D. 1,2-Bis[(2-dimethylamino-2-thioxo-1-phenylethylidene)hydrazino]ethane: a new tetradentate ligand for  $Ni^{2+}$  / J.-D. Charrier, D. Deniaud, A. Reliquet, J.-C. Meslin // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 2001. – С. 1212–1215.
74. Cation complexation by chemically modified calixarenes. Part 10. Thioamide derivatives of p-tert-butylcalix[4]-, [5]- and [6]-arenes with selectivity for copper,

- silver, cadmium and lead. X-Ray molecular structures of calix[4]arenethioamide–lead(II) and calix[4]areneamide–copper(II) complexes / F. Arnaud-Neu [и др.] // J. Chem. Soc., Perkin Trans. – 1997. – C. 575–579.
75. Lugtenberg R. J. W. Pb<sup>2+</sup> and Cd<sup>2+</sup> selective chemically modified field effect transistors based on thioamide functionalized 1,3-alternate calix[4]arenes / R. J. W. Lugtenberg, R. J. M. Egberink, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt // J. Chem. Soc., Perkin Trans. – 1997. – C. 1353–1357.
76. First Synthesis and Structure of  $\beta$ -Ketoimine Calix[4]arenes: Complexation and Extraction Studies / G. Arena [и др.] // J. Chem. Soc., Perkin Trans. - 2001. – C. 2287–2291.
77. Syntheses and Conformations of Tetrahomodioxacalix[4]arene Tetraamides and Tetrathioamides / K. No [и др.] // J. Org. Chem. – 2002. – C. 3165–3168.
78. Pons J.-F. Thiazole formation via traceless cleavage of Rink resin / J.-F. Pons, Q. Mishir, A. Nouvet, F. Brookfield // Tetrahedron Lett. - 2000. – C. 4965–4968.
79. D. Boeglin Efficient solid-phase synthesis of 4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6(1*H*)-ones / D. Boeglin, S. Cantel, J. Martinez, J.-A. Fehrentz // Tetrahedron Lett. – 2003. – C. 459–462.
80. Olsson R. Microwave-assisted solvent-free parallel synthesis of thioamides / R. Olsson, H. C. Hansen, C.-M. Andersson // Tetrahedron Lett. – 2000. – C. 7947–7950.
81. Lajoie G. Facile regioselective formation of thiopeptide linkages from oligopeptides with new thionation reagents / G. Lajoie, F. Le'pine, L. Maziak, B. Belleau // Tetrahedron Lett. – 1983. – C. 3815–3818.
82. Facile regioselective formation of thiopeptide linkages from oligopeptides with new thionation reagents / L. G. Fisher [и др.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1996. – C. 2253–2258.
83. Kigoshi H. Synthesis of dolastatin I, a cytotoxic cyclic hexapeptide from the sea hare *Dolabella auricularia* / H. Kigoshi, S. Yamada // Tetrahedron. – 1999. – C. 12301–12308.

84. Rzasz R. M. Total Synthesis of the Novel, Immunosuppressive Agent (-)-Pateamine A from *Mycale* sp. Employing a  $\beta$ -Lactam-Based Macrocyclization / R. M. Rzasz, H. A. Shea, D. Romo // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – C. 591–592.
85. Dolabellin, a Cytotoxic Bisthiazole Metabolite from the Sea Hare *Dolabella auricularia*: Structural Determination and Synthesis / H. Sone [и др.] // *J. Org. Chem.* – 1995. – C. 4774–4781.
86. Improved O/S exchange reagents / M. Yokoyama [и др.] // *Synthesis.* – 1984. – C. 827–829.
87. Davy H. Biodegradation of polycyclic aromatic hydrocarbons // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1982. – C. 457–458.
88. Wipf P. 2,4-Bis(4-methylphenylthio)-1,3,2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ -dithiadiphosphetan-2,4-dithion: Ein neues Reagens zur Schwefelung von *N,N*-disubstituierten Amidinen / P. Wipf, C. Jenny, H. Heimgartner // *Helv. Chim. Acta.* – 1987. – C. 1001–1011.
89. Guziec F. S. Approaches to the synthesis of endothiopeptides: Synthesis of a thioamide-containing C-terminal bombesin nonapeptide / F. S. Guziec, Jr., L. M. Wasmund // *J. Chem. Res.(S).* – 1989. – C. 155–156.
90. Braverman S. Preparation of trichlorothioacetamides and their unexpected rearrangement to thiooxamides / S. Braverman, M. Cherkinsky, L. Kedrova // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – C. 9259–9262.
91. Studies on *Rubia akane*(RA) derivatives. Part 10. Backbone transformation of RA-VII, an antitumour cyclic hexapeptide, through thionation. X-Ray crystal structure of [Tyr-3- $\Psi$ (CH<sub>2</sub>NH)-Ala-4]RA-VII / Y. Hitotsuyanagi [и др.] // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1996. – C. 1749–1755.
92. Perregaard J. Studies on Organophosphorus Compounds XVI On O,O-Dialkyl Dithiophosphoric Acids and N, N, N', N'-Tetramethylthiophosphoric Diamide as Thiation Agents: Conversion of Carboxamides into Thiocarboxamides, Alkyl Dithiocarboxylates, or Nitriles / J. Perregaard, I. Thomsen, S.-O. Lawesson // *Bull. Soc. Chim.* – 1977. – C. 321–328.
93. Henry L. Adolf von Baeyers wissenschaftliches Werk – ein Vermächtnis // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1869. – C. 305–308.

94. Henry L. Kondensation unter Bildung von C-C-Bindungen ohne Abspaltung von Atomen oder Gruppen // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1869. – C. 494–495.
95. Borthakur N. New direct synthesis of thioamides from carboxylic acids / N. Borthakur, A. Goswami // Tetrahedron Lett. – 1995. – C. 6745–6746.
96. Ilankumaran P. A Facile Conversion of Amides and Lactams to Thioamides and Thiolactams using Tetrathiomolybdate / P. Ilankumaran, A. R. Ramesha, S. Chandrasekaran // Tetrahedron Lett. – 1995. – C. 8311–8314.
97. Smith D. C. Conversion of amides and lactams to thioamides and thiolactams using hexamethyldisilathiane / D. C. Smith, S. W. Lee, P. L. Fuchs // J. Org. Chem. – 1994. – C. 348–354.
98. Charette A. B. Thiolytic and hydrolytic of imino and iminium triflates: Synthesis of secondary and tertiary thioamides and <sup>18</sup>O-labeled amides / A. B. Charette, P. Chua // Tetrahedron Lett. -1998. – C. 245–248.
99. Hartmann H. A Simple Route to *N,N,N',N'*-Tetrasubstituted 3-Aminothioacrylamides and 3-Aminoselenoacrylamides / H. Hartmann, C. Heyde, I. Zug // Synthesis. – 2000. – C. 805–808.
100. Heyde C. A Simple Route to *N,N*-Dialkyl Derivatives of 2-Amino-5-thiophenecarboxylates / C. Heyde, I. Zug, H. Hartmann // Eur. J. Org. Chem. – 2000. – C. 3273–3278.
101. Fairfull A. E. S. Substituent effects on the hepatotoxicity of thiobenzamide derivatives in the rat / A. E. S. Fairfull, J. L. Lowe, D. A. Peak // J. Chem. Soc. – 1952. – C. 742–744.
102. *R*-Isomers of Arg-Gly-Asp (RGD) mimics as potent  $\alpha_v\beta_3$ inhibitors / J. A. Zablocki [и др.] // J. Med. Chem. – 1995. – C. 2378–2394.
103. Syntheses and Selective Inhibitory Activities of Terphenyl-Bisamidines for Serine Proteases / W. von der Saal [и др.] // Arch. Pharm. – 1996. – C. 73–82.
104. Synthesis and Antifungal Activity of Novel Thiazole-Containing Triazole Antifungals. II. Optically Active ER-30346 and Its Derivatives / A. Tsuruoka [и др.] // Chem. Pharm. Bull. – 1998. – C. 623–630.



105. 3-Amidinophenylalanine-based inhibitors of urokinase / J. Sturzebecher [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – С. 3147–3152.
106. Oniga O. Heterocycles LXXVIII. Electrophilic Substitution of 2'-Phenyl-4R-2,4'-bisthiazoles / O. Oniga, I. Grosu, S. Mager, I. Simiti // *Monatsh. Chem.* – 1998. – С. 661–669.
107. New pyridine derivatives as potential antimicrobial agents / V. Klimesova [и др.] // *Farmacol.* – 1999. – С. 666–672.
108. Design and Structure–Activity Relationships of Potent and Selective Inhibitors of Blood Coagulation Factor Xa / W. R. Ewing [и др.] // *J. Med. Chem.* – 1999. – С. 3557–3571.
109. Sulfonamidopyrrolidinone Factor Xa Inhibitors: Potency and Selectivity Enhancements via P-1 and P-4 Optimization / Y. M. Choi-Sledeski [и др.] // *J. Med. Chem.* – 1999. – С. 3572–3587.
110. Potent, selective 3-pyridylethanolamine  $\beta_3$  adrenergic receptor agonists possessing a thiazole benzenesulfonamide pharmacophore / R. J. Mathvink [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – С. 1971–1973.
111. Bozo' E. Synthesis of 4-substituted phenyl 2,5-anhydro-1,6-dithio- $\alpha$ -D-glucosyl- and - $\alpha$ -L-guloseptanosides possessing antithrombotic activity / E. Bozo', A. Medgyes, S. Boros, J. Kuszmann // *Carbohydr. Res.* – 2000. – С. 25–40.
112. Bozo' E. Synthesis of 4-substituted phenyl 3,6-anhydro-1,3-dithio-D-glucopyranosides and -pyranosides as well as 2,6-anhydro-1,2-dithio- $\alpha$ -D-altrofuransides possessing antithrombotic activity / E. Bozo', S. Boros, J. Kuszmann // *Carbohydr. Res.* – 2000. – С. 525–538.
113. Discovery of a Potent, Orally Bioavailable  $\beta_3$  Adrenergic Receptor Agonist, (R)-N-[4-[2-[[2-Hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl] phenyl]-4-[4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thiazol-2-yl]benzenesulfonamide / R. J. Mathvink [и др.] // *J. Med. Chem.* – 2000. – С. 3832–3836.
114. Rational Design, Synthesis, and Biological Activity of Benzoxazinones as Novel Factor Xa Inhibitors / D. A. Dudley [и др.] // *J. Med. Chem.* – 2000. – С. 4063–4070.

115. Spirocyclic nonpeptide glycoprotein IIb–IIIa antagonists. Part 1: design of potent and specific 3,9-diazaspiro[5,5]undecanes / M. S. Smyth [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. – С. 1289–1292.
116. Klimesova V. New benzimidazole derivatives as antimycobacterial agents / V. Klimesova, J. Koci, K. Waissner, J. Kaustova // *Farmaco.* – 2002. – С. 259–265.
117. Practical routes to the triarylsulfonyl chloride intermediate of a  $\beta_3$  adrenergic receptor agonist / N. Ikemoto [и др.] // *Tetrahedron.* – 2003. – С. 1317–1325.
118. Synthesis and Evaluation of Certain Thiosangivamycin Analogs as Potential Inhibitors of Cell Proliferation and Human Cytomegalovirus / S. H. Krawczyk [и др.] // *J. Med. Chem.* – 1995. – С. 4115–4119.
119. Bhattacharya B. K. Effect of  $\beta$ -enantiomeric and racemic nucleoside analogues on mitochondrial functions in HepG2 cells: Implications for predicting drug hepatotoxicity / B. K. Bhattacharya, T. S. Rao, G. R. Revankar // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1995. – С. 1543–1550.
120. Simiti I. Heterocyclen. LXX: Zwischenprodukte der Hantzsch-Reaktion in der Synthese von Bisthiazolen und 5-Acetyl-bisthiazolen = Heterocycles. LXX: Hantzsch reaction intermediates as a means to obtain bisthiazoles and 5-acetyl-bisthiazoles / I. Simiti, O. Oniga, V. Zaharia, M. Horn // *Pharmazi.* – 1995. – С. 794–796.
121. Bukowski L. 1-Methyl-1H-2-imidazo[4,5-b]pyridinecarboxylic acid and some of its derivatives with suspected antituberculous activity. / L. Bukowski, M. Janowiec // *Pharmazi.* – 1996. – С. 27–30.
122. Synthesis of a Fragment A Derivative of an Antibiotic, Nosiheptide / K. Umemura [и др.] // *Bull. Chem. Soc.* – 1998. – С. 1391–1396.
123. Design and synthesis of sulfonyl-substituted 4,5-diarylthiazoles as selective cyclooxygenase-2 inhibitors / J. S. Carter [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – С. 1167–1170.
124. Carvatti G. Structure-based design of a non-peptidic antagonist of the SH2 domain of GRB2 / G. Carvatti, J. Rahuel, B. Gay, P. Furet // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – С. 1973–1978.

125. Synthesis and Antimicrobial Activity of New 4-(Benzylsulfanyl)pyridine Derivatives / V. Klimesova [и др.] // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1999. – С. 417–434.
126. Jiang B. Syntheses and cytotoxicity evaluation of bis(indolyl)thiazole, bis(indolyl)pyrazinone and bis(indolyl)pyrazine: analogues of cytotoxic marine bis(indole) alkaloid / B. Jiang, X.-H. Gu // Bioorg. Med. Chem. – 2000. – С. 363–371.
127. Design and Synthesis of 4,5-Disubstituted-thiophene-2-amidines as Potent Urokinase Inhibitors / N. L. Subasinghe [и др.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2001. – С. 1379–1382.
128. Reaction of heterocyclic thioamides with dimethyl acetylenedicarboxylate. Synthesis of novel 2-azolyl-5-methoxycarbonylmethylene thiazolin-4-one / V. S. Berseneva [и др.] // Tetrahedon. – 2001. – С. 2179–2184.
129. Design and Synthesis of 4,5-Disubstituted-thiophene-2-amidines as Potent Urokinase Inhibitors / M. J. Rudolph [и др.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. – С. 491–495.
130. Identification of a Novel, Selective GABA<sub>A</sub>  $\alpha$ 5 Receptor Inverse Agonist Which Enhances Cognition / M. S. Chambers [и др.] // J. Med. Chem. – 2003. – С. 2227–2240.
131. Novel Thiazole-Containing Complexing Agents and Luminescence of Their Europium(III) and Terbium(III) Chelates / V.-M. Mikkala [и др.] // Helv. Chim. Acta. -1996. – С. 295–306.
132. Sulfanolytic of tris(2-cyanoethyl)phosphine chalcogenides. X-ray structure analysis of OP(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> and OP(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CSNH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> / J. Kameníček [и др.] // Pol. J. Chem. – 1997. – С. 1060–1065.
133. Li G. Synthesis of a Directly Connected Thiazole–Oxazole Ring System Present in Microcin B17 / G. Li, P. M. Warner, D. J. Jebaratnam // J. Org. Chem. – 1996. – С. 778–780.
134. Spero D. M. Enantioselective Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Amino Acid Derivatives via Enzymatic Resolution: Preparation of a Thiazolyl-Substituted  $\alpha$ -

- Methyl  $\alpha$ -Benzyl Amine / D. M. Spero, S. R. Kapadia // *J. Org. Chem.* – 1996. – С. 7398–7401.
135. Synthesis of 2,8-Disubstituted Imidazo[1,5-a]pyrimidines with Potent Antitumor Activity / H. Matsumoto [и др.] // *J. Med. Chem.* – 1999. – С. 1661–1666.
136. Sakai T. T. Synthesis and properties of some novel anti-calmodulin drugs / T. T. Sakai, N. R. Krishna // *Bioorg. Med. Chem.* 1999. – С. 1559–1565.
137. Analogs of AICA- and IsoAICA Ribosides and Their Methylated Base Counterparts / R. P. Panzica, L. B. Townsend // *Nucleosides Nucleotides.* – 1999. – С. 2345–2356.
138. Boger D. L. Synthesis and evaluation of a novel bleomycin A<sub>2</sub> analogue: continuing assessment of the linker domain / D. L. Boger, B. M. Aquila, W. C. Tse, M. Searcey // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – С. 9493–9498.
139. Potent and Selective Indolomorphinan Antagonists of the Kappa-Opioid Receptor / W. C. Stevens Jr [и др.] // *J. Med. Chem.* – 2000. – С. 2759–2769.
140. Okumura K. The synthesis of fragment A of an antibiotic, nosiheptide / K. Okumura, M. Shigekuni, Y. Nakamura, C. Shin // *Chem. Lett.* – 1996. – С. 1025–1026.
141. Synthesis of 2-(4-Aminocarbonyl-2-thiazoyl)-1,4-anhydro-D-ribitol, and-D-arabitol / H. Y. Zhang [и др.] // *Synth. Commun.* – 1999. – С. 4113–4126.
142. Ramasamy K. S. A Modified Synthesis of Tiazofurin / K. S. Ramasamy, D. Averett // *Nucleosides Nucleotides.* – 1999. – С. 2425–2431.
143. Walter W. Oxydationsprodukte von Thiocarbonsäureamiden, III. Oxydationsprodukte primärer Thioamide / W. Walter, J. Curts // *Chem. Ber.* – 1960. – С. 1511–1517.
144. Synthesis of Non-nucleoside Analogs of Toyocamycin, Sangivamycin, and Thiosangivamycin: The Effect of Certain 4- and 4,6-Substituents on the Antiviral Activity of Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines / T. E. Renau [и др.] // *J. Med. Chem.* -1996. – С. 3470–3476.

145. The Phenomenon of Intramolecular Attractive S---O Interactions: Synthesis and Structure of (1,10-Phenanthroline) copper (II) Complexes with Isonitroso-(4-methylthiazol-2-yl)acetamide and Isonitroso-(4-methylthiazol-2-yl)-(benzothiazol-2-yl) methanide / K. V. Domasevitch [и др.] // *Z. Naturforsch.* – 1997. – С. 323–330.
146. Fadda A. A. et al. Chemistry of 2-Cyanomethylbenzothiazole // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* – 2008. – Т. 183. – №. 8. – С. 1801-1842.
147. Migawa M. T. Synthesis and Unusual Chemical Reactivity of Certain Novel 4,5-Disubstituted 7-Benzylpyrrolo[2,3-d][1,2,3]triazines / M. T. Migawa, L. B. Townsend // *J. Org. Chem.* – 2001. – С. 4776–4782.
148. Kane S. A. Guanosine-Specific DNA Damage by a Co(II).cntdot.Bithiazole Complex / S. A. Kane, H. Sasaki, S. M. Hecht // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – С. 9107–9118.
149. A facile synthesis of fragment d of antibiotic, nosiheptide / K. Umemura [и др.] // *Synthesis.* – 1995. – С. 1423–1426.
150. Chemie von  $\alpha$ -Aminonitrilen. XVII. Oligo(nukleodipeptamidinium)-Salze / P. Lohse [и др.] // *Croat. Chem. Acta.* – 1996. – С. 535–562.
151. Zoete V. Antioxidant actions of ovolthiol-derived 4-mercaptoimidazoles: glutathione peroxidase activity and protection against peroxyxynitrite-induced damage / V. Zoete, F. Bailly, J.-P. Catteau, J.-L. Bernier // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1997. – С. 2983–2988.
152. Ciufolini M. A. Studies toward Thiostrepton Antibiotics: Assembly of the Central Pyridine–Thiazole Cluster of Micrococcins / M. A. Ciufolini, Y. C. Shen // *J. Org. Chem.* – 1997. – С. 3804–3805.
153. Total synthesis of antibiotic karnamicin B<sub>1</sub> / K. Umemura [и др.] // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – С. 4811–4814.
154. Fadda A. A. et al. Chemistry of 2-Cyanomethylbenzothiazole // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* – 2008. – Т. 183. – №. 8. – С. 1801-1842.
155. Reader V. A. An efficient synthesis of 2-(methylaminomethyl)-4,5-dialkyl-1h-imidazoles // *Synlett.* – 1998. – С.1077–1078.

156. Histamine H<sub>1</sub> receptor ligands: Part I. Novel thiazol-4-ylethanamine derivatives: synthesis and in vitro pharmacology / K. Walczyn'ski [и др.] // *Farmaco.* – 1999. – С. 533–541.
157. Saito Y. Synthesis of echiguanine analogs and their ribofuranosyl glycosides that inhibit phosphatidylinositol 4-kinase / Y. Saito, K. Umezawa, K. Kato // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1997. – С. 861–864.
158. Histamine H<sub>1</sub> receptor ligands: Part II. Synthesis and in vitro pharmacology of 2-[2-(phenylamino)thiazol-4-yl]ethanamine and 2-(2-benzhydrylthiazol-4-yl)ethanamine derivatives / K. Walczyn'ski [и др.] // *Farmaco.* – 2000. – С. 569–574.
159. Preparation of 3,5-bis-( $\beta$ -D-glycopyranosyl)-1,2,4-thiadiazoles from C-( $\beta$ -D-glycopyranosyl)thioformamides / E. O'sz [и др.] // *Tetrahedron.* – 2001. – С. 5429–5434.
160. Ketcham R. The Reaction of Cyanothioformamide with Isocyanates – Formation of a Disulfide by Reduction of a Thiocarbonyl Group / R. Ketcham, E. Schaumann, G. Adiwidjaja // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001. – С. 1695–1699.
161. E—Z-Izomerization of 2-methylenethiazolidin-4-ones / Y. Y. Morzherin [и др.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2002. – С. 1292–1297.
162. Discovery and Biological Evaluation of Potent Dual ErbB-2/EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: 6-Thiazolylquinazolines / M. D. Gaul [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – С. 637–640.
163. Design of Benzamidine-Type Inhibitors of Factor Xa / B. Gabriel [и др.] // *J. Med. Chem.* – 1998. – С. 4240–4250.
164. Oda K. Photoreaction of arenecarbothioamides with furan. facile synthesis of pentagonal di- and tri-heterocyclic compounds / K. Oda, M. Sakai, K. Ohno, M. Machida // *Heterocycles.* – 1999. – С. 277–282.
165. R. New multidentate ligands for supramolecular coordination chemistry: double and triple helical complexes of ligands containing pyridyl and thiazolyldonor units / C. R. Rice [и др.] // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 2001. – С. 550–559.

166. Bozo' E. Conversion of 2,6-anhydro-D-altrose and -mannose derivatives with 4-substituted phenyl thiols to prepare compounds with potential antithrombotic activity / E. Bozo', S. Boros, J. Kuzsmann // *Carbohydr. Res.* – 2001. – C. 325–333.
167. Mashraqui S. H. Synthesis and conformational analysis of syn-dithia [3,3][2,4]-thiazolophane and syn-dithia [3,3]([1,4]-phenyl [2,4]-thiazolophane) / S. H. Mashraqui, S. Kumar, K. R. Nivalkar // *J. Chem. Res. (S)* – 2003. – C. 225–227.
168. Kappe C. O. Synthesis and flash vacuum pyrolysis of isoxazolo- and isothiazolo[5,4-d]pyrimidines / C. O. Kappe, R. Flammang, C. Wentrup // *Heterocycles*. -1994. – C. 1615–1622.
169. Liboska R. Synthesis of primary thioamides from nitriles and hydrogen sulfide catalyzed by anion-exchange resin / R. Liboska, D. Zyka, M. Bobek // *Synthesis*. – 2002. – C. 1649–1651.
170. Synthesis and Antituberculosic Properties of Some Substituted Pyrazinecarbothioamides / M. Dolezal [и др.] // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1996. – C. 1102–1108.
171. Spychała J. A Convenient Synthesis of Monocationic 1-[(Cyclic Amidino)methyl]thymines // *Synth. Commun.* – 1997. – C. 3431–3440.
172. Spychała J. 4-(Cyclic Amidino)phenols - Preparation and Use In A Diamidine Synthesis // *Synth. Commun.* – 2000. – C. 1083–1094.
173. Lee H.-S. A facile synthesis of 3-substituted 2-cyanoquinazolin-4(3*H*)-ones and 3-alkyl-2-cyanothieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones *via* 1,2,3-dithiazoles / H.-S. Lee, Y.-G. Chang, K. Kim // *J. Heterocycl. Chem.* – 1998. – C. 659–668.
174. Roha'ly J. A convenient preparation of thioformamide. Synthesis of thiazole-4-Carboxylic Acid / J. Roha'ly, L. Nova'k, C. Sza'ntay // *OPPI Briefs*. – 1999. – C. 693–694.
175. Chang Y.-G. Novel Synthesis and Reactions of 5,7-Dialkyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro- isothiazolo[3,4-*d*]pyrimidine-3-carbonitriles and 6-Methyl-4-

oxo-4H-1-aza-5-oxa-2-thiaindene-3-carbonitrile / Y.-G. Chang, H. S. Cho, K. Kim // *Org. Lett.* – 2003. – C. 507–510.

176. Taylor E. C. A new synthesis of aliphatic and aromatic thioamides from nitriles / E. C. Taylor, J. A. Zoltewicz // *J. Am. Chem. Soc.* – 1960. – C. 2656–2657.

177. Novel Thiazole Derivatives as Inhibitors of Superoxide Production by Human Neutrophils: Synthesis and Structure-Activity Relationships / M. Chihiro [и др.] // *J. Med. Chem.* – 1995. – C. 353–358.

178. Hasegawa M. A facile one-pot synthesis of 4-alkoxy-1,3-benzenedicarbonitrile // *Heterocycles.* – 1998. – C. 857–864.

179. Gu X.-H. Syntheses and biological activities of bis(3-indolyl)thiazoles, analogues of marine bis(indole)alkaloid nortopsentins / X.-H. Gu, X.-Z. Wan, B. Jiang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – C. 569–572.

180.  $\alpha_2$  Adrenoceptor Agonists as Potential Analgesic Agents. 1. (Imidazolylmethyl)oxazoles and – thiazoles / R. E Boyd [и др.] // *J. Med. Chem.* – 1999. – C. 5064–5071.

181. Diguanidino and “Reversed” Diamidino 2,5-Diarylfurans as Antimicrobial Agents / C. E. Stephens [и др.] // *J. Med. Chem.* – 2001. – C. 1741–1748.

182. Kazaoka K. Synthesis of 6-Substituted 9-Benzyl-8-hydroxypurines with Potential Interferon-Inducing Activity / K. Kazaoka, H. Sajiki, K. Hirota // *Chem. Pharm. Bull.* – 2003. – C. 608–611

183. Gauthier J. Y. Microwave-assisted synthesis of thioamides with elemental sulfur / J. Y. Gauthier, H. Lebel // *Phosphorus Sulfur.* – 1994. – C. 325–326.

184. M. G. Zimin, N. G. Zabiroy, R. M. Kamalov, A. N. Pudovik, *Zh. Obshch. Khim.* (Engl. Trans.) 1986, 56, 2660–2666. (Chem. Abstr. 1987, 107, 236 844g).

185. Shabana R. Studies on organophosphorus compounds part 55<sup>1</sup> the transformation of nitriles to thioamides with o,o-dialkyldithiophosphoric acid / R. Shabana, S. O. Lawesson, H. J. Meyer // *Phosphorus Sulfur.* – 1985. – C. 297–305.

186. Synthesis and in Vitro Evaluation of New Cephalosporins Exhibiting Antimicrobial Activity against Gram-Positive Bacteria, in Particular Methicillin-



- Resistant Staphylococci / H.-S. Lin [ и др.] // J. Chin. Chem. Soc. – 1995. – С. 833–845.
187. Dumai<sup>^</sup>tre B. Synthesis and Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitory Activity of a Series of 6-Phenylpyrazolo[3,4-d]pyrimidines / B. Dumai<sup>^</sup>tre, N. Dodic // J. Med. Chem. – 1996. – С.1635–1644.
188. Synthesis and Antifungal Activity of Novel Thiazole-Containing Triazole Antifungals. II. Optically Active ER-30346 and Its Derivatives / T. Naito [и др.] // Drugs of the Future. – 1996.
189. Naito T. Synthesis and Antifungal Activity of Novel Thiazole-Containing Triazole Antifungals. II. Optically Active ER-30346 and Its Derivatives / T. Naito, K. Hata, A. Tsuruoka // Drugs of the Future. – 1996. – С. 20.
190. Synthesis of <sup>14</sup>C-labelled ER-30346, a novel antifungal triazole / T. Naito [ и др.] J. Label. Compds. Radiopharm. – 1997. – С. 741–746.
191. Alternative Synthesis of Dibenzo-and Dipyrido-[1,3]Diazepines from Thioamides and o,o'-Diaminobiaryls / K. Matsuda [ и др.] // Synth. Commun. – 1997. – С. 2393–2402.
192. Tsuruoka A. Synthesis and Antifungal Activity of Novel Thiazole-Containing Triazole Antifungals. II. Optically Active ER-30346 and Its Derivatives / A. Tsuruoka, Y. Kaku, H. Kakinuma, I. Tsukada, M. Yanagisawa, K. Nara, T. Naito // Chem. Pharm. Bull. – 1998. –С. 623–630.
193. Goff D. The preparation of 2,4-disubstituted thiazoles on solid support / D. Goff, J. Fernandez // Tetrahedron Lett. – 1999. – С. 423–426.
194. An oxyanion-Hole selective serine protease inhibitor in complex with trypsin / J. Cui [ и др.] // Bioorg. Med. Chem. – 2002. – С. 41–46.
195. New thiazole derivatives as potent and selective 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT<sub>3</sub>) receptor agonists for the treatment of constipation / N. Imanishi [ и др.] // Bioorg. Med. Chem. – 2003. – С. 1493–1502.
196. Benner S. A. Diphenylphosphinodithioic acid: A reagent for the conversion of nitriles to thioamides // Tetrahedron Lett. – 1981. – С. 1851–1854.

197. Benner S. A. Diphenylphosphinodithioic acid: A reagent for the conversion of nitriles to thioamides // *Tetrahedron Lett.* – 1981. – C. 1855–1858.
198. Structure–activity relationship investigations of a potent and selective benzodiazepine oxytocin antagonist / P. G. Wyatt [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. – C. 1301–1305.
199. Brillon D. Preparation of Primary Thioamides From Nitriles Using Sodium Hydrogen Sulfide and Diethylamine Hydrochloride // *Synth. Commun.* – 1992. – C. 1397–1401.
200. Lin P.-Y. A new method for converting nitriles into primary thioamides by sodium trimethylsilanethiolate / P.-Y. Lin, W.-S. Ku, M.-J. Shiao // *Synthesis.* – 1992. – C. 1219–1220.
201. Chlorotrimethylsilane in combination with sodium sulfide as the equivalent of sodium trimethylsilanethiolate in organic reactions / M.-J. Shiao [и др.] // *J. Org. Chem.* – 1993. – C. 4742–4744.
202. Coppola G. M. Correlation of oxidation potential and toxicity in thiobenzamides / G. M. Coppola, H. Anjaria, R. E. Damon // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1996. – C. 139–142.
203. Qiao Q. Stereochemical Control Factors in the Hantzsch Thiazole Synthesis: A Hammett Substitution Correlation Analysis Q. Qiao, S.-S. So, A. Robert, R. A. Goodnow // *Org. Lett.* – 2001. – C. 3655–3658.
204. Spychała J. Syntheses of N-Substituted Thymine Thioacetamides. A Novel Approach to *Site* Selective Acylation of Diaminoalkanes // *Tetrahedron.* – 2000. – C. 7981–7986.
205. Spychała J. A general synthesis of diaryl cyclic diamidines // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – C. 2841–2844.
206. Kiss L. E. Methyl Perfluorooctanethionate as a Tool for Indirect Perfluoroalkylmethylation and Perfluoroalkylation of Amines / L. E. Kiss, J. Rabbi, L. Varga, I. Koevesdi // *Synlett.* – 1998. – C. 1243–1245.

207. Quinoline-3-carbothioamides and related compounds as novel immunomodulating agents / T. Tojo [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – С. 2427–2430.
208. Barnikow G. Organische Schwefelverbindungen, 82. Synthese und Reaktionen einiger Thiomalonsäure-diäthylester und Dithiocarbonsäureester / G. Barnikow, G. Strickmann // *Chem. Ber.* – 1967. – С. 1413–1427.
209. The First Synthesis of N-Alkyl-N-Arylthiocarbamoylacetates and Acetic Acids / G. W. Spears [и др.] // *Synth. Commun.* – 2000. – С. 565–574.
210. Oberhauser T. On the stereochemical purity of (+)-7-aminocephalosporanic acid / T. Oberhauser, V. Meduna // *Tetrahedron.* – 1996. – С. 7691–7702.
211. Tao N. S. Die Aminolyse von Thiocarbonsäureestern mit Piperidin / N. S. Tao, S. Scheithauer, R. Mayer // *Z. Chem.* – 1972. – С. 133–134.
212. Schaumann E. Asymmetric Synthesis Using Nucleophilic Reagents Containing a Chiral Sulfoxide Group / E. Schaumann, B. M. Trost, I. Fleming // Pergamon Press. – 1991.
213. Oh H. K., Shin C. H., Lee I. Kinetics and mechanism of the aminolysis of phenyl dithiobenzoates // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2.* – 1995. – №. 6. – С. 1169-1173.
214. Oh H. K. et al. Aminolysis of aryl dithio-2-thiophenates and dithio-2-furoates in acetonitrile // *International journal of chemical kinetics.* – 1998. – Т. 30. – №. 11. – С. 849-857.
215. The effect of medium on rate and mechanism: Aminolysis of O-4-nitrophenyl thionobenzoate in MeCN and H<sub>2</sub>O / H. K. Oh [и др.] // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 2000. – С. 2306–2310.
216. Studies of technetium-99m nitridobisdithiocarboxylate leucocyte specific radiopharmaceutical: [<sup>99m</sup>TcN(DTCX)<sub>2</sub>], DTCX = CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CS<sub>2</sub>. the cellular and subcellular distribution in human blood cells, and chemical behaviour. synthesis of the analogous rhenium-188 radiopharmaceutical / F. Me' vellec [и др. ] // *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* – 1998. – С. 863–869.

217. Campbell P. Carboxypeptidase A catalyzed hydrolysis of thiopeptide and thioester analogs of specific substrates. An effect on  $k_{cat}$  for peptide, but not ester, substrates / P. Campbell, N. T. Nashed // *J. Am. Chem. Soc.* – 1982. – C. 5221–5226.
218. Clausen K. Studies on amino acids and peptides. Part 6. Methods for introducing thioamide bonds into the peptide backbone: synthesis of the four monothio analogues of leucine enkephalin / K. Clausen, M. Thorsen, S.-O. Lawesson, A. F. Spatola // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1984. – C. 785–798.
219. Hoeg-Jensen T. Review: endothiopeptides alias peptide thioamides // *Phosphorus Sulfur*. – 1996. – C. 257–278.
220. Jurayj J. Approaches to the synthesis of endothiopeptides: Synthesis of a thioamide-containing C-terminal bombesin nonapeptide / J. Jurayj, M. Cushman // *Tetrahedron*. – 1992. – C. 8601–8614.
221. Hartke K. Dithio and thiono. Esters. 61. Synthesis of  $\alpha$ -Amino Dithioesters and Endothiodipeptides / K. Hartke, S. Barmeyer // *J. Prakt. Chem.* – 1996. – C. 251–256.
222. Le H.-T. Incorporation of thioamide linkages into a growing peptide under SPPS conditions improved by salt effects / H.-T. Le, M. Mayer, S. Thoret, R. Michelot // *Int. J. Peptide Protein Res.* – 1995. – C. 138–144.
223. Bulpin A. The Amination of Phosphonodithioformates; a Preparation of New Functionalised Phosphonates / A. Bulpin, S. Le Roy-Gouvernec, S. Masson // *Phosphorus Sulfur*. – 1994. – C. 119–132.
224. Le Roy-Gourvenec S. Functionalised  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated thioamides via horner-emmons reactions / S. Le Roy-Gourvenec, S. Masson // *Synthesis*. – 1995. – C. 1393–1396.
225. Leflemme N. Synthesis of New Asymmetric Phosphonylated Thiazolines and their Use in Olefination Reactions / N. Leflemme, P. Marchand, M. Gulea, S. Masson // *Synthesis*. – 2000. – C. 1143–1147.

226. Abrunhosa I. Synthesis of new chiral thiazoline-containing ligands / I. Abrunhosa, M. Gulea, J. Levillain, S. Masson // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2001. – C. 2851–2859.
227. Pfund E. Synthesis of Thiazolines Linked to a Difluoromethylphosphonate Diester via Dithioester Chemistry / E. Pfund, T. Lequeux, S. Masson, M. Vazeux // *Org. Lett.* – 2002. – C. 843–846.
228. Beslin P. Stereocontrolled thio-Claisen rearrangement of S-allylic ketene aminothioacetals by an hydroxysubstituted adjacent stereogenic centre / P. Beslin, B. Lelong // *Tetrahedron*. – 1997. – C. 17253–17264.
229. Alayrac C. Synthesis of racemic and enantiopure 2-alkylsulfinyl dithioacetates and thioacetamides / C. Alayrac, S. Nowaczyk, M. Lemarie', P. Metzner // *Synthesis*. – 1999. – C. 669–675.
230. Alayrac C. A new example of dynamic kinetic resolution: aminolysis of  $\alpha$ -sulfinyl  $\gamma$ -unsaturated dithioesters / C. Alayrac, P. Metzner // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – C. 2537–2539.
231. Laduron F. Synthesis and Reactivity of Trifluorodithioacetates Derived from Trifluorothioacetamides / F. Laduron, C. Nyns, Z. Janousek, H. G. Viehe // *J. Prakt. Chem.* – 1997. – C. 697–707.
232. Isecke R. Synthesis of *N*-Thioacylated amino sugars / R. Isecke, R. Brossmer // *Tetrahedron* 1993. – C. 10009–10016.
233. Isecke R. Synthesis of 5-*N*- and 9-*N*-thioacylated sialic acids / R. Isecke, R. Brossmer // *Tetrahedron*. – 1994. – C. 7445–7460.
234. Sanderson J. M. The synthesis and reactivity of optically pure amino acids bearing side-chain thioamides / J. M. Sanderson, P. Singh, C. W. G. Fishwick, J. B. C. Findlay // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 2000. - C. 3227–3231.
235. Doszczak L. New, efficient and chemoselective method of thioacylation, starting from carboxylic acids / L. Doszczak, J. Rachon // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 2000 – C. 2093–2094.

236. Doszczak L. Synthesis of *S*-thioacyl dithiophosphates, efficient and chemoselective thioacylating agents / L. Doszczak, J. Rachon // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 2002. – C. 1271–1279.
237. Brain C. T. Thioamide Synthesis: Thioacyl-*N*-phthalimides as Thioacylating Agents / C. T. Brain, A. Hallett, S. Y. Ko // *J. Org. Chem.* – 1997. – C. 3808–3809.
238. Brain C. T. *N*-Thioacylation of  $\beta$ -Amino Alcohols by *N*-(Thioacyl)phthalimides: A Facile Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acid Thiazolines / C. T. Brain, A. Hallett, S. Y. Ko // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – C. 127–130.
239. Zacharie B. Chemoselective thioacylation of amino acids. Preparation of the four monothiothymopentin analogs and their biological activity / B. Zacharie, R. Martel, G. Sauve, B. Belleau // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1993. – C. 619–624.
240. Zacharie B. Thioacylating agents. Use of thiobenzimidazolone derivatives for the preparation of thiotuftsins analogs / B. Zacharie, G. Sauve, C. Penney // *Tetrahedron.* – 1993. – C. 10489–10500.
241. Boden C. D. J. Cyclopeptides from ascidians. Total synthesis of lissoclinamide 4, and a general strategy for the synthesis of chiral thiazoline-containing macrocyclic peptides / C. D. J. Boden, G. Pattenden // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – C. 6153–6156.
242. Thioamides: Synthesis, Stability, and Immunological Activities of Thioanalogues of Imreg. Preparation of New Thioacylating Agents Using Fluorobenzimidazolone Derivatives / B. Zacharie [и др.] // *J. Med. Chem.* – 1999. – C. 2046–2052.
243. Shalaby M. A. Thiopeptide synthesis.  $\alpha$ -amino thionoacid derivatives of nitrobenzotriazole as thioacylating agents / M. A. Shalaby, C. W. Grote, H. Rapoport // *J. Org. Chem.* – 1996. – C. 9045–9048.
244. Hitotsuyanagi Y. A cis Amide Bond Surrogate Incorporating 1,2,4-Triazole / Y. Hitotsuyanagi, S. Motegi, H. Fukaya, K. Takeya // *J. Org. Chem.* – 2002. – C. 3266–3271.

245. Hoeg-Jensen T. Formation of peptide thioamides by use of Fmoc amino monothioacids and PyBOP / T. Hoeg-Jensen, M. H. Jakobsen, C. E. Olsen, A. Holm // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – C. 7617–7620.
246. Hoeg-Jensen T. Thioacylation Achieved by Activation of a Monothiocarboxylic Acid with Phosphorus Reagents / T. Hoeg-Jensen, C. E. Olsen, A. Holm // *J. Org. Chem.* – 1994. – C. 1257–1263.
247. Hoeg-Jensen T. Peptide thioacylation with high stereochemical preservation / T. Hoeg-Jensen, A. Holm, H. Sorensen // *Synthesis.* – 1996. – C. 383–387.
248. Brain C. T. Thioamide synthesis: Thioacyl-N-phthalimides as thioacylating agents / C. T. Brain, A. Hallett, S. Y. Ko // *J. Org. Chem.* – 1997. – C. 3808–3809.
249. Hoeg-Jensen T. Amino monothio acids in solid-phase synthesis of peptide thioamides / T. Hoeg-Jensen, A. F. Spatola, A. Holm // *Int. J. Peptide Protein Res.* – 1996. – C. 190–200.
250. Katritzky A. R. A Novel Convenient One-Pot Synthesis of N-Mono-and N, N-Di-Substituted Thioamides Mediated by 1-Trifluoromethylsulfonylbenzotriazole / A. R. Katritzky, J.-L. Moutou, Z. Yang // *Synlett.* – 1995. – C. 99–100.
251. Katritzky A. R. A new versatile one-pot synthesis of functionalized thioamides from Grignards, carbon disulfide and amines / A. R. Katritzky, J.-L. Moutou, Z. Yang // *Synthesis.* – 1995. – C. 1497–1505.
252. Messeri T. A novel deprotection/functionalisation sequence using 2,4-dinitrobenzenesulfonamide: Part 2 / T. Messeri, D. D. Sternbach, N. C. O. Tomkinson // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – C. 1673–1676.
253. Clausen K. Studies on amino acids and peptides—I: Synthesis of N-benzyloxycarbonylendo-thiodipeptide esters / K. Clausen, M. Thorsen, S.-O. Lawesson // *Tetrahedron Lett.* – 1981. – C. 3635–3639.
254. Thorsen M. Studies on amino acids and peptides-V: Syntheses of endothionated melanostatin analogs / M. Thorsen, B. Yde, U. Pedersen, K. Clausen, S.-O. Lawesson // *Tetrahedron.* – 1983. – C. 3429–3435

255. Ko S. Y. Thiocyclosporins: preparation, solution and crystal structure, and immunosuppressive activity / S. Y. Ko [и др.] // *Helv. Chim. Acta.* – 1991. – С. 1953–1990.
256. Jurayj J. Approaches to the synthesis of endothiopeptides: Synthesis of a thioamide-containing C-terminal bombesin nonapeptide / J. Jurayj, M. Cushman // *Tetrahedron.* – 1992. – С. 8601–8614.
257. Unverzagt C. Chain elongation of thiodipeptides with proteases / C. Unverzagt, A. Geyer, H. Kessler // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 1992. – С. 1230.
258. Spychała J. Syntheses of N-substituted thymine thioacetamides. A novel approach to site selective acylation of diaminoalkanes // *Tetrahedron.* – 2000. – С. 7981–7986.
259. Park H. S. Three-dimensional graphene materials: preparation, structures and application in supercapacitors / H. S. Park, I. S. Lee, Y. H. Kim // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1996. – С. 1805–1806.
260. Kim Y. H. A mild and efficient synthesis of oxindoles: progress towards the synthesis of welwitindolinone A isonitrile / Y. H. Kim, H. S. Park, D. W. Kwon // *Synth. Commun.* – 1998. – С. 4517–4524.
261. Sosnicki J. Thioamide derivatives of cannabinoids. A study of the influence of the thioamide function on regiochemistry in the synthesis of thioamide cannabinoids from 2,4-dihydroxybenzothioamides / J. Sosnicki, T. Jagodzinski, M. Krolilowska // *J. Heterocycl. Chem.* – 1999. – С. 1033–1041.
262. Vinyl ethers containing an isothiocyanato group: XVII. 3 / L. L. Dmitrieva [и др.] // *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.).* – 2000. – С. 1110–1115.
263. Ach D. Benzylic metallation of thiobenzamides and thionaphthamides / D. Ach, V. Reboul, P. Metzner // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – С. 2573–2586.
264. Tokuyama H. Synthesis of 2, 3-disubstituted indoles by radical cyclization with hypophosphorous acid and its application to total synthesis of (-)-catharanthine / H. Tokuyama, T. Fukuyama, M. T. Reding, Y. Kaburagi // *Heterocycles.* – 2002. – С. 313–330.



265. Aki S. A Practical Synthesis of 3, 4-Diethoxybenzthioamide Based on Friedel–Crafts Reaction with Potassium Thiocyanate in Methanesulfonic Acid / S. Aki, T. Fujioka, M. Ishigami, J. Minamikawa // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – C. 2317–2320.
266. Novel self-assembly of m-xylylene type dithioureas by head-to-tail hydrogen bonding / Y. Tobe [и др.] // *J. Org. Chem.* – 1998. – C. 7481–7489.
267. Fisyuk A. S. Regioselectivity, scope, and limitations of the addition of organolithium and allylmagnesium reagents to 1*H*-pyridine-2-thiones; access to 3,4-, 3,6-, and 5,6-dihydropyridine-2-thiones / A. S. Fisyuk, L. V. Berdovich, D. V. Temnikov, L. N. Knyaz'kova // *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*. – 1997. – C. 805–810.
268. Efrat M. L. The Synthesis of Benzoxazines, 3, 4-Dihydroquinazolines and Quinazolinethiones / M. L. El Efrat, B. Hajjem, H. Zantour, B. Baccar // *Synth. Commun.* – 1996. – C. 3167–3173.
269. Kiefl C. 1, 8-Disubstituted Naphthalenes by Directed Metalation and Subsequent Lithium-Manganese Exchange, Including Copper Catalysis / C. Kiefl, A. Mannschreck // *Synthesis*. – 1995. – C. 1033–1037.
270. Sos'nicki J. G. Reactivity and diastereoselectivity of Michael additions of amines to achiral  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated thioamides / J. G. Sos'nicki, T. S. Jagodzinski, P. E. Hansen // *Tetrahedron*. – 2001. – C. 8705–8718.
271. Jagodzinski T. S. A conformational study of some secondary 1-methyl-2-pyrrolicarbothioamides / T. S. Jagodzinski, T. Dziembowska, E. Jagodzinska, Z. Rozwadowski // *Pol. J. Chem.* – 2001. – C. 1853–1861.
272. Yagodzinski T. Synthesis and spectrometric investigation of the thioamides of thiazole- and benzothiazole-2-carboxylic acids / T. Yagodzinski, T. Dziembowska, E. Yagodzinskaya, Z. Yablonski // *Khim. Geterotsykl. Soedin.* – 1986. – C. 1405–1411.
273. Ferná'ndez M. Metallation of 2 (1*H*)-Quinolinone: Synthesis of 3-Substituted Compounds / M. Ferná'ndez, E. de la Cuesta, C. Avendano // *Synthesis*. – 1995. – C. 1362–1364.

274. Fruit C. Metalation of pyrazinethiocarboxamides metalation of diazines XXVI / C. Fruit, A. Truck, N. Ple', G. Que'guiner // *Heterocycles*. – 1999. – C. 2349–2365.
275. Fruit C. Syntheses and metalation of pyridazinecarboxamides and thiocarboxamides. Diazines. Part 32 / C. Fruit, A. Turck, N. Ple', L. Mojovic, G. Que'guiner // *Tetrahedron*. – 2002. – C. 2743–2753.
276. Functionalised trimethyltetrathiafulvalene (trime-ttf) derivatives via reactions of trimethyltetrathiafulvalenyllithium with electrophiles : x-ray crystal structures of benzoyl-trime-ttf and benzoylthio-trime-ttf / A. J. Moore [и др.] // *Synthesis*. -1995. – C. 675–682.
277. (N-Methylthiocarbamoyl) tetrathiafulvalene derivatives and their radical cations: synthetic and X-ray structural studies / A. J. Moore [и др.] // *J. Mater. Chem.* – 1998. – C. 1541–1550.
278. Messeri T. A novel deprotection/functionalisation sequence using 2, 4-dinitrobenzenesulfonamide: Part 2 / T. Messeri, D. D. Sternbach, N. C. O. Tomkinson // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – C. 1673–1676.
279. Kakehi A. Preparation of New Nitrogen-Bridged Heterocycles. 40. Synthesis of 1, 4-Dihydropyrido (2, 3-b) indolizin-4-one Derivatives / A. Kakehi, S. Ito, S. Hayashi, T. Fujii // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1995. – C. 3573–3580.
280. Pyrrolodiazines. 2. Structure and Chemistry of Pyrrolo [1, 2-a] pyrazine and 1, 3-Dipolar Cycloaddition of Its Azomethine Ylides / J. M. Mi'nguez [и др.] // *J. Org. Chem.* – 1996. – C. 4655–4665.
281. A convenient synthesis of polyfunctionally substituted 2', 2'-bis(ethoxycarbonyl)methylene-5'-methoxycarbonyl-(cyano)spirodihydroacridine-9(10H), 4'- thiazolidines / J. Bernat [и др.] // *Heterocycles*. – 1999. – C. 137–140.
282. Berna't J. A novel convenient synthesis of 1, 3, 5, 5-tetrasubstituted hexahydropyrimidine-4-thiones / J. Berna't, P. Kristian, J. Guspanova, I. Chomc'a // *Heterocycles*. – 2000. – C. 1171–1174.

283. Jeffery D. 2-Aryl-3-arylaminoisoxazol-5 (2H)-ones as sources of indoles and imidazo [1, 2-a] pyridines / D. Jeffery, R. H. Prager, D. Turner, M. Dreimanis // *Tetrahedron*. – 2002. – C. 9965–9972.
284. Gutschow M. Thienopyrimidines: synthesis, properties, and biological activity / M. Gutschow, S. Leistner, *Liebigs Ann // Org. Bioorg. Chem.* – 1995. – C. 445–448.
285. Hansen P. E. Intramolecular hydrogen bonding of the enol forms of  $\beta$ -ketoamides and  $\beta$ -ketothioamides. Deuterium isotope effects on  $^{13}\text{C}$  chemical shifts / P. E. Hansen, F. Duus, S. Bolvig, T. S. Jagodzinski // *J. Mol. Struct.* – 1996. – C. 45–59.
286. Wesolowska A. Synthesis of the N-Allylthioamide Derivatives of Cyclic Oxo-and Dioxo-Acids and Their Cyclization to the Derivatives of 4, 5-Dihydrothiazole / A. Wesolowska, T. S. Jagodzinski, J. G. Sosnicki, P. E. Hansen // *Pol. J. Chem.* – 2001. – C. 387–400.
287. Anulewicz R. The crystal and molecular structure of cyclic thioamide beta-diketone derivatives. Intramolecular H-bonding and the problem of quasiaromaticity / R. Anulewicz, T. M. Krygowski, T. Jagodzinski // *Pol. J. Chem.* – 1998. – C. 439–448
288. Assy M. G. Reaction of aroyl isothiocyanate with active methylene compounds / M. G. Assy, H. Y. Moustafa // *Phosphorus Sulfur*. -1995. – C. 213–216.
289. Adhikari R. An adventitious synthesis of 2, 2'-dipyrryl disulfides / R. Adhikari, D. Jones, A. J. Liepa, M. F. Mackay // *Aust. J. Chem.* – 1999. – C. 63–67.
290. N-arylsubstituted-1-aryl-3, 4-diphenyl-5-pyrazole amines with analgesic and antiarrhythmic properties / O. Bruno [и др.] // *Farmacol.* – 1997. – C. 615–618.
291. Amidine-enediamine tautomerism: Addition of isocyanates to 2-substituted 1H-perimidines. Some syntheses under microwave irradiation / F. Cado [и др.] // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1996. – C. 587–595.

292. Katritzky A. R. 1, 4-Disubstituted and 1, 4, 5-Trisubstituted 2-[(Benzotriazol-1-yl) methyl] pyrroles as Versatile Synthetic Intermediates / A. R. Katritzky, J. Li // *J. Org. Chem.* – 1996. – C. 1624–1628.
293. Katritzky A. R. Efficient Syntheses of 2-Functionalized Thiophenes, Cyclopent [b] thiophenes, and Polysubstituted Benzo [b] thiophenes from 2-(Benzotriazol-1-ylmethyl) thiophenes / A. R. Katritzky, L. Serdyuk, L. Xie, I. Ghiviriga // *J. Org. Chem.* – 1997. – C. 6215–6221.
294. Synthesis and biological investigations of some novel thiazolylbenzimidazoles, and benzimidazolyl-thiazolo [4, 5-d] pyrimidines / N. S. Habib [и др.] // *Pharmazi.* – 1997. – C. 346–350.
295. Coppo F. T. Synthesis of 1-methyl-7-(trifluoromethyl)-1H-pyrido [2, 3-c][1, 2] thiazin-4 (3H)-one 2, 2-dioxide / F. T. Coppo, M. M. Fawzi // *J. Heterocycl. Chem.* – 1998. – C. 499–501.
296. Katritzky A. R. Synthesis of  $\beta$ -Alkoxy Ketones and  $\alpha'$ -Functionalized  $\beta$ -Alkoxy Ketones Utilizing Benzotriazole-Stabilized Acyl Anion Synthons / A. R. Katritzky, D. Feng, M. Qi // *J. Org. Chem.* – 1998. – C. 1473–1477.
297. Bukowski L. Some reactions of 2-cyanomethylimidazo [4, 5-b] pyridine with isothiocyanates. Antituberculous activity of the obtained compounds / L. Bukowski, M. Janowiec, Z. Zwolska-Kwiek, Z. Andrzejczyk // *Pharmazi.* – 1998. – C. 373–376.
298. Kukaniev M. A. et al. Syntheses based on 2-ethoxycarbonylmethyl-7-methyl-1, 3, 4-thiadiazolo [3, 2-a] pyrimidin-5 (5H)-one // *Russian chemical bulletin.* – 1998. – T. 47. – №. 11. – C. 2300-2301.
299. Abdelhamid A. O. Reactions with Hydrazonoyl Halides. Part 21. Reinvestigation of the Reactions of Hydrazonoyl Bromides with 1, 1-Dicyanothioacetanilide / A. O. Abdelhamid, H. F. Zohdi, N. M. Rateb // *J. Chem. Res. (S).* – 1999. – C. 184–185.
300. N-Substituted 3-(arylamino)-4, 5-dihydro-2H-benz [g] indazol-2-yl acetamides with anti-inflammatory and analgesic activities / S. Schenone [и др.] // *Farmaco.* – 2000. – C. 383–388.

301. Bukowski L. Some reactions of 2-cyanomethyl-3-methyl-3H-imidazo [4, 5-b] pyridine with isothiocyanates. Antituberculosic activity of the obtained compounds // *Pharmazi*. – 2001. – C. 23–27.
302. Moustafa H. M. A convenient synthesis of polyfunctionally substituted heterocyclic systems derived from 4-methyl-2 hl, 4-benzoxazin-3-one // *Phosphorus Sulfur*. – 2001. – C. 129–142.
303. Quinoline-3-carbothioamides and related compounds as novel immunomodulating agents / T. Tojo [и др.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – C. 2427–2430.
304. Kandeel Z. E. Simple and convenient routes to new polyheterocycles incorporating pyrazole, thiazole, thiophene, and 1, 3, 4-thiadiazole moieties / Z. E. Kandeel, K. M. Dawood, E. A. Ragab, A. H. Farag // *Heteratom Chem.* – 2002. – C. 248–251.
305. Stereocontrolled total synthesis of (+)-vinblastine / S. Yokoshima [и др.] *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – C. 2137–2139.
306. Schunk S. Solid-phase synthesis of monocyclic  $\beta$ -lactam derivatives / S. Schunk, D. Enders // *J. Org. Chem.* – 2002. – C. 8034–8042.
307. Fahmy H. T. Y. Synthesis of some new bis-thiazoles as possible anticancer agents / H. T. Y. Fahmy, A. A. Bekhit // *Pharmazi*. – 2002. – C. 800–803.
308. Takahashi M. Synthesis of 2-substituted 2, 3-dihydro-1, 4-benzothiazine-3-thiones via iminophosphanes / M. Takahashi, M. Ohba // *Heterocycles*. – 1995. – C. 2263–2269.
309. Katritzky A. R. A versatile one-pot procedure for the insertion of a 3-substituent into 2-cycloalkenones / A. R. Katritzky, J. Soloducho, R. P. Musgrave, J. C. Breytenbach // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – C. 5491–5494.
310. Trifluoromethylation of heterocumulenes with trimethyl(trifluoromethyl)silane in the presence of fluoride ions: synthesis of trifluoroacetamides and trifluorothioacetamides from isocyanates and isothiocyanates / N. V. Kirij [и др.] // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – C. 8181–8183.

311. Yagupolskii Y. L. N-substituted perfluoroalkylthioamides and their derivatives / Y. L. Yagupolskii, B. K. Kerzner, L. M. Yagupolskii // *Zh. Org. Khim.* – 1976. – С. 2213–2217.
312. Yokoyama Y. The first effective syntheses of cyanofluoromethylated amides, thioamides, and phosphorus compounds using 2-cyano-2-fluoro-2-phenylacetonitrile and ethyl acetate / Y. Yokoyama, K. Mochida // *Synthesis.* – 1999. – С. 1319–1324.
313. Smolii O. B. Heterocyclizations with C-Thiocarbamoyl-Substituted Derivatives of Phosphonium Ylides / O. B. Smolii, S. Ya Panchishin, E. A. Romanenko, B. S. Drach // *Russ. J. Gen. Chem. (Engl. Transl.)*. – 1995. – С. 521–524.
314. New thioxopyrimidines. Synthesis and evaluation for antimicrobial activity / M. T. Cocco [и др.] // *Farmaco.* – 1995. – С. 73–76.
315. Rolfs A. Synthesis, anticonvulsant activity, and structure-activity relationships of sodium channel blocking 3-aminopyrroles / A. Rolfs, H. Brosig, J. Liebscher // *Prakt. Chem./Chem. Ztg.* – 1995. – С. 310–312.
316. Moya A. D. Improved Synthesis of 3, 3-Diamino-2-nitro-thioacrylamides / A. D. Moya, M. A. Cabrera, G. M. I. Trimino, V. H. Castro // *Synth. Commun.* – 1996. – С. 1187–1197.
317. An Unexpected Isomerization of N-Aryl-3-amino-4-nitroisothiazol-5 (2H)-imines to 2-(Benzothiazol-2-yl)-2-nitroethene-1, 1-diamines / D. M. Argilagos [и др.] // *Helv. Chim. Acta.* – 1997. – С. 273–292.
318. A facile synthesis of 3, 5-diaminopyrazole-4-carbothioamides and 3, 5-diaminopyrazole-4-carboxylates / M. T. Cocco [и др.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 1999. – С. 1183–1188.
319. Cocco M. T. Synthesis and in vitro antitumoral activity of new N-phenyl-3-pyrrolicarbothioamides / M. T. Cocco, C. Congiu, V. Onnis // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – С. 495–503.

320. Palacios F. An efficient and general strategy for the synthesis of 4-phosphorylated pyrazoles from  $\beta$ -hydrazono phosphine oxides / F. Palacios, D. Aparicio, J. M. de los Santos // *Tetrahedron*. – 1996. – C. 4123–4132.
321. Enders D. One-Pot Synthesis of Trisubstituted 1, 2-Amino Alcohols from Deprotonated  $\alpha$ -Amino Nitriles / D. Enders, D. Seebach // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 1973. – C. 1014–1016.
322. Seebach D. Nucleophile Thioacylierung mit Thiocarbamoyllithium-Derivaten von sek. Aminen / D. Seebach, W. Lubosch, D. Enders // *Chem. Ber.* – 1976. – C. 1309–1323.
323. Ramo'n D. J. Naphthalene-catalysed lithiation of carbamoyl and thiocarbamoyl chlorides under Barbier-type reaction conditions / D. J. Ramo'n, M. Yus // *Tetrahedron*. – 1996. – C. 13739–13750.
324. Solvent effect in the Wollgerodt-Kindler reaction / M. R. Kanyonyo [и др.] // *Bull. Soc. Chim. Belg.* – 1996. – C. 17–22.
325. Harrowven D. C. A simple and direct method for converting thioamides into thioesters / D. C. Harrowven, M. C. Lucas, P. D. Howes // *Tetrahedron*. – 1999. – C. 1187–1196.
326. Zimmermann T. J. Synthesis and Electronic Properties of Tetrakis [4-(pyrimidyl) phenyl] methanes— A Novel Class of Electronically Active Nanometer-Sized Scaffolds / T. J. Zimmermann, O. Freundel, R. Gompper, T. J. J. Muller // *Eur. J. Org. Chem.* – 2000. – C. 3305–3312.
327. Greve S. Synthesis of dipolar nitronyl nitroxides / S. Greve, C. Nather, W. Friedrichsen // *Org. Lett.* – 2000. – C. 2269–2270.
328. Reactions of N,N-(dialkyl) arylthioacetamides with dialkyl acetylenedicarboxylates / M. F. Kosterina [и др.] // *Russ. Chem. Bl., Int. Ed. Engl.* – 2002. – C. 653–658.
329. Yutilov Y. M. Willgerodt reaction in imidazopyridine derivatives series / Y. M. Yutilov, L. I. Shcherbina // *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*. – 1996. – C. 586–590.

330. Synthesis, anticonvulsant activity, and structure-activity relationships of sodium channel blocking 3-aminopyrroles / K. Unverferth [и др.] // *J. Med. Chem.* – 1998. – C. 63–73.
331. Alam M. M. A facile synthesis of phenylacetic acids via willgerodt-kindler reaction under PTC condition / M. M. Alam, S. R. Adapa // *Synth. Commun.* – 2003. – C. 59–63.
332. Nooshabadi M. The rapid synthesis of thiomorpholides by Willgerodt-Kindler reaction under microwave heating / M. Nooshabadi, K. Aghapoor, H. R. Darabi, M. M. Mojtahedi // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – C. 7549–7552.
333. Moghaddam F. M. Microwave assisted Willgerodt-Kindler reaction of styrenes / F. M. Moghaddam, M. Ghaffarzadeh, M. G. Dakamin // *J. Chem. Res. (S)*. – 2000. – C. 228–229.
334. Gupta M. Synthesis of 1, 4-dithiocarbonyl piperazines under microwave irradiation in solvent-free conditions / M. Gupta, S. Paul, R. Gupta, A. Loupy // *Synth. Commun.* – 2001. – C. 53–59.
335. Moghaddam F. M. Microwave-assisted rapid hydrolysis and preparation of thioamides by Willgerodt-Kindler reaction / F. M. Moghaddam, M. Ghaffarzadeh // *Synth. Commun.* – 2001. – C. 317–321.
336. Darabi H. R. Synthesis of phenylthioacetomorpholide: Effect of substrate on the Willgerodt-Kindler reaction / H. R. Darabi, K. Aghapoor, K. Tabar-Heydar, M. Nooshabadi // *Phosphorus Sulfur.* – 2002. – C. 1189–1192.
337. Zbruyev O. I. Preparation of thioamide building blocks via microwave-promoted three-component Kindler reactions / O. I. Zbruyev, N. Stiasni, C. O. Kappe // *J. Comb. Chem.* – 2003. – C. 145–148.
338. Otten P. A. The reaction of  $\alpha$ -amino-substituted diphenylphosphine oxide anions with elemental sulfur and selenium: A new route to thio- and selenoamides / P. A. Otten, A. van der Gen // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* – 1994. – C. 499–506.
339. Otten P. A. Reactions of  $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -chlorocyclonones and t-butyrolactone with s-trimethylsilyl ester of dialkyldithiophosphoric acid / P. A. Otten, A. Van der Gen // *Phosphorus Sulfur.* – 1996. – C. 823–823.



340. Otten P. A. A Structural Study of Selenobenzamides: Crystal Structures and Dynamic  $^{13}\text{C}$  NMR / P. A. Otten, S. Gorter, A. van der Gen // Chem. Ber. – 1997. – C. 49–54.
341. Ho Y. W. Studies on the synthesis of some styryl-3-cyano-2 (1H)-pyridinethiones and polyfunctionally substituted 3-aminothieno [2, 3-b]-pyridine derivatives / Y. W. Ho, I. J. Wang // J. Heterocycl. Chem. – 1995. – C. 819–825.
342. Y. M. Elkholy Studies with 2-benzothiazolylacetonitrile: Synthesis of new 2-thienylbenzothiazoles and N-thienyl maleimide derivatives // Phosphorus Sulfur. – 2002. – C. 115–122.
343. Fawi M. A Study on 1-Phenyl-3-methyl-5-chloropyrazole-4-carboxaldehyde. Synthesis of Fused Pyrazole, Isoxazole, Pyrimidine, and Pyridine (2, 3-d) pyrazoline / M. Fawi, A. El-Latif // J. Indian. Chem. Soc. – 1994. – C. 631–633.
344. Abd El Latif F. M. Novel synthesis of 2-amino [1, 4, 5] benzoxadiazepine derivatives via a mild one-pot reaction / F. M. Abd El Latif, M. A. Barsy, E. A. Elrady, M. Hassan // J. Chem. Res. (S). – 1999. – C. 696–697.
345. El-Emary T. I. Synthesis and biological screening of new 1, 3-diphenylpyrazoles with different heterocyclic moieties at position-4 / El-Emary T. I., Bakhite E. A. //Die Pharmazie. – 1999. – T. 54. – №. 2. – C. 106-111.
346. Elneairy M. A. A. et al. Cyanothioacetamide in Heterocyclic Chemistry: Synthesis of Thiopyran, Pyridinethione, Thienopyridine, Pyridothienotriazine and Pyridothienopyrimidine Derivatives //Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2000. – T. 167. – №. 1. – C. 289-302.
347. Wells G., Seaton A., Stevens M. F. G. Structural Studies on Bioactive Compounds. 32. 1 Oxidation of Tyrphostin Protein Tyrosine Kinase Inhibitors with Hypervalent Iodine Reagents //Journal of medicinal chemistry. – 2000. – T. 43. – №. 8. – C. 1550-1562.

348. Litvinov V. P., Dotsenko V. V., Krivokolysko S. G. Thienopyridines: synthesis, properties, and biological activity //Russian chemical bulletin. – 2005. – T. 54. – №. 4. – C. 864-904.
349. Gazit A. et al. Tyrphostins. 5. Potent inhibitors of platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase: structure-activity relationships in quinoxalines, quinolines, and indole tyrphostins //Journal of medicinal chemistry. – 1996. – T. 39. – №. 11. – C. 2170-2177.
350. Uchikawa O. et al. In vivo biological activity of antioxidative aminothiazole derivatives //Chemical and pharmaceutical bulletin. – 1996. – T. 44. – №. 11. – C. 2070-2077.
351. Simpson J., Rathbone D. L., Billington D. C. New solid phase Knoevenagel catalyst //Tetrahedron letters. – 1999. – T. 40. – №. 38. – C. 7031-7033.
352. Bandgar B. P., Zirange S. M., Wadgaonkar P. P. Condensation of  $\alpha$ -Cyanothioacetamide with Aldehydes Catalyzed by Envirocat EPZG1 //Synthetic communications. – 1997. – T. 27. – №. 7. – C. 1153-1156.
353. Koutentis P. A., Rees C. W. Chemistry of 4-chloro-5-cyano-1, 2, 3-dithiazolium chloride //Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1999. – №. 2. – C. 111-118.
354. Attaby F. A., Eldin S. M., El-Neairy M. A. A. A Novel Synthesis of 5-Hydrazono-4a, 7-dihydrodipyrzolo [3, 4-b; 4, 3-e] pyridin-3 (2 H)-ones and their Cyclization to Fused Triazines //Journal of Chemical Research, Synopses. – 1998. – №. 10. – C. 632-633.
355. Elneairy M. A. A., Attaby F. A., Elsayed M. S. Synthesis of thiazole, triazole, pyrazolo [3, 4-b]-pyridinyl-3-phenylthiourea, aminopyrazolo [3, 4-b] pyridine derivatives and their biological evaluation //Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2000. – T. 167. – №. 1. – C. 161-179.
356. Elneairy M. A. A., Abbas A. A., Mabkhout Y. N. Synthesis of novel bis-2-(1, 3, 4-thiadiazolin-3-ylphenoxy) alkane derivatives //Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2003. – T. 178. – №. 8. – C. 1747-1757.

357. Unexpected formation of novel pyrrole derivatives by the reaction of thioamide with dimethyl acetylenedicarboxylate / V. S. Berseneva [и др.] // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1998. – C. 2133–2136.
358. Elgemeie G. H. et al. Synthesis of some novel  $\alpha$ -cyanoketene S, S-acetals and their use in heterocyclic synthesis // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1.* – 1997. – №. 21. – C. 3285-3290.
359. Bulpin A., Le Roy-Gourvenec S., Masson S. The Amination of Phosphonodithioformates; a Preparation of New Functionalised Phosphonates // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – 1994. – T. 89. – №. 1-4. – C. 119-132.
360. Le Roy-Gourvenec S., Masson S. FUNCTIONALISED ALPHA, BETA-UNSATURATED THIOAMIDES VIA HORNER-EMMONS REACTIONS // *Synthesis.* – 1995. – №. 11. – C. 1393-1396.
361. Leflemme N. et al. Synthesis of New Asymmetric Phosphonylated Thiazolines and their Use in Olefination Reactions // *Synthesis.* – 2000. – T. 2000. – №. 08. – C. 1143-1147.
362. Sandrinelli F. et al. Synthesis of d-mannofuranosyl-ethanethioamides and the corresponding ethanedithioate, the first C-glycosyl derivative with thioacylating properties // *Tetrahedron letters.* – 1998. – T. 39. – №. 18. – C. 2755-2758.
363. Prévôté D. et al. Application of the Horner-Wadsworth-Emmons reaction to the functionalization of dendrimers: Synthesis of amino acid terminated dendrimers // *Synthesis.* – 1997. – №. 10. – C. 1199-1207.
364. Dantale S. et al. First Use of Axially Chiral Thioamides for the Stereocontrol of C–C Bond Formation // *Chemistry–A European Journal.* – 2002. – T. 8. – №. 3. – C. 632-640.
365. Beslin P., Lelong B. Stereocontrolled thio-Claisen rearrangement of S-allylic ketene aminothioacetals by an hydroxysubstituted adjacent stereogenic centre // *Tetrahedron.* – 1997. – T. 53. – №. 51. – C. 17253-17264.

366. Nowaczyk S. et al. Asymmetric Thio-Claisen Rearrangement Induced by an Enantiopure Alkylsulfinyl Group. Unusual Preference for a Boat Transition State in the Acyclic Series //The Journal of organic chemistry. – 2001. – T. 66. – №. 23. – C. 7841-7848.
367. Devine P. N., Meyers A. I. Thio-Claisen rearrangements. An asymmetric synthesis of 4, 4-disubstituted cyclohexenones with vicinal quaternary and tertiary stereocenters //Journal of the American Chemical Society. – 1994. – T. 116. – №. 6. – C. 2633-2634.
368. Lemieux R. M., Meyers A. I. Asymmetric synthesis of (-)-trichodiene. Generation of vicinal stereogenic quaternary centers via the thio-Claisen rearrangement //Journal of the American Chemical Society. – 1998. – T. 120. – №. 22. – C. 5453-5457.
369. Nowaczyk S. et al. Highly stereoselective C-allylation of an enantiopure  $\alpha$ -sulfinyl thioacetamide //The Journal of organic chemistry. – 2002. – T. 67. – №. 19. – C. 6852-6855.
370. Spears G. W. et al. The first synthesis of N-alkyl-N-arylthiocarbamoylacetates and acetic acids //Synthetic Communications. – 2000. – T. 30. – №. 3. – C. 565-574.
371. Padwa A. et al. A one-pot bicycloannulation method for the synthesis of tetrahydroisoquinoline systems //The Journal of organic chemistry. – 2000. – T. 65. – №. 9. – C. 2684-2695.
372. Creary X., Zhu C. Formation and cyclization of acyl thioamides. A novel. beta.-lactam forming process //Journal of the American Chemical Society. – 1995. – T. 117. – №. 21. – C. 5859-5860.
373. El-Sayed A. M., Abd Allah O. A. Synthetic and biological studies on coumarin hydrazone derivatives //Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2001. – T. 170. – №. 1. – C. 75-86.
374. Sośnicki J. G., Jagodziński T. S., Liebscher J. Diastereoselective michael addition of nitrogen and sulfur-nucleophiles to  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated  $\delta$ -thiolactams //Journal of heterocyclic chemistry. – 1997. – T. 34. – №. 2. – C. 643-648.

375. Sośnicki J. G., Jagodziński T. S., Hansen P. E. Reactivity and diastereoselectivity of Michael additions of amines to achiral  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated thioamides //Tetrahedron. – 2001. – Т. 57. – №. 41. – С. 8705-8718.
376. Практикум по органической химии / В.И. Тернин [и др] ; под ред. академика РАН Н.С. Зефирова. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 568 с.: ил.
377. Mohan R. B. Substrate directed regioselective monobromination of alkylketones using N-bromosuccinimide catalysed by active aluminium oxide:  $\alpha$ -Bromination versus ring bromination / R.B. Mohan, G.T. Reddy, N.C.G. Reddy. // ISRN Organic Chemistry. - 2014. – С. 1–11.
378. Langley W. D. *p*-Bromophenacylbromide // Organic Syntheses. - 1 (1941). – С. 127.
379. Garg H. G. 3-Nitro-substituted phenacyl bromides / H. G. Garg, Prem Pal Singh // J. Chem. Soc. – 1969. - С. 607.
380. Zhang J. 2-Bromo-1-(4-methoxyphenyl)ethanone / J. Zhang, L. Zhuang and G. Wang. // Acta Crystallographica – E65 (2009). – С. 2245.
381. Synthesis and biological evaluation of some novel keto sulfones derivatives as antidiabetic agents / S. Trivedi [и др.] // International Journal of Pharmaceutical Research. – 3 (2011). - С. 95–100.