

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

Институт химии и энергетики  
(наименование института полностью)

Центр медицинской химии  
(наименование)

04.03.01 Химия  
(код и наименование направления подготовки)

Медицинская и фармацевтическая химия  
(направленность (профиль))

## ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)

на тему Синтез бис-тиазоламинов

Обучающийся

Н.В. Плахтей

(Инициалы Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

к.х.н., доцент, В.Е. Стацюк

(ученая степень (при наличии), ученое звание (при наличии), Инициалы Фамилия)

Консультант

А.Ю. Кудинов

(ученая степень (при наличии), ученое звание (при наличии), Инициалы Фамилия)

## Аннотация

Целью данного исследования стало получение комбинаторной библиотеки новых низкомолекулярных производных *бис*-тиазоламинов. Известно, что соединения, включающие в свой состав *бис*-тиазоламиновое ядро проявляют широкий спектр биологической активности. Расширение химического пространства потенциальных лекарств, содержащих данный scaффорд является важной задачей в современной медицинской химии.

В литературном обзоре подробно описаны основные способы получения *бис*-тиазоламинов. Также описаны природные соединения, содержащие данный гетероциклический остов.

Экспериментальная часть включает описание синтетических маршрутов на основе реакции Ганча между соответствующими фенацилбромидами и N(тиазол-2-ил)тиомочевинами, с помощью которых выполнен синтез ряда ранее неизвестных производных тиазола. Определены условия эффективного протекания реакции с выходом 56-89%. Строение синтезированных веществ подтверждено гетероядерной корреляционной спектроскопией ЯМР НМРС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) и НМВС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ).

Производные *бис*-тиазоламина могут представлять интерес как вещества-кандидаты для первичного биологического скрининга.

Данная выпускная квалификационная работа изложена на 80 страницах, содержит 37 рисунков, 50 схем химических реакций, список литературы состоит из 121 иностранного источника.

## Abstract

The purpose of this final qualification work is the synthesis, molecular docking and characterization of new bis-thiazolamine derivatives. New compounds containing bis-thiazolamine scaffold may become potential clinical candidates with a wide range of biological activity and satisfactory physicochemical properties.

The graduation work consists of an explanatory note, an introduction, three parts on 80 pages, 36 figures, the list of 121 references including foreign sources. The object of the graduation work is the bis-thiazolamine containing compounds as potential therapeutic agents. The subject of the graduation work is development of methods for the synthesis of bis- thiazolamines.

The literature review describes key methods for the synthesis of bis-thiazolamines. In addition, the main cases of using compounds with a thiazolamine core as drugs or biologically active, natural compounds are covered.

The experimental section contains a description the stages of molecular modeling study, the synthetic protocols for preparation of compounds , and their characterization. Among other things, the conditions for the efficient occurrence of the reaction with a yield of 56-89% were determined. The structure of the synthesized substances was confirmed by heteronuclear correlation spectroscopy HMQC and HMBC NMR spectroscopy.

## Содержание

Определения, обозначения и сокращения .....	6
Введение.....	7
1 Литературный обзор .....	8
1.1 Синтез тиазолов.....	8
1.2 Применение производных тиазола.....	33
2 Результаты и их обсуждение.....	55
2.1. Синтез производных бис-тиазоламинов.....	55
3 Экспериментальная часть.....	61
3.1 Реагенты и оборудование .....	61
3.2 Очистка и сушка растворителей.....	61
3.3 Синтез исходных соединений.....	62
Заключение .....	68
Список используемых источников.....	69

## Определения, обозначения и сокращения

В настоящей работе применяют следующие термины с соответствующими определениями.

<b>AcOH</b>	Уксусная кислота
<b>Bu</b>	Бутил
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -диметилформамид
<b>DMSO</b>	Диметилсульфоксид
<b>EtOAc</b>	Этилацетат
<b><i>i</i>-PrOH</b>	Изопропиловый спирт
<b>Me</b>	Метил
<b>Me<sub>2</sub>CO</b>	Ацетон
<b>Ph</b>	Фенил
<b>Py</b>	Пиридин
<b>TFA</b>	2,2,2-трифторуксусная кислота
<b>Ts</b>	Тозил

## Введение

Быстро растущий процент развития онкологических заболеваний у населения 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 данном направлении можно выделить низкомолекулярные производные одного из биогенных гетероциклов, в частности, тиазола.

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

Таким образом, целью представленной работы стало получение комбинаторной библиотеки новых низкомолекулярных производных бис-тиазоламинов.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- 1) разработка методов синтеза целевых соединений на основе описанных в литературе данных;
- 2) оптимизация условий реакции для обеспечения получения целевых соединений с приемлемым выходом и высокой степенью чистоты;
- 3) получение небольшой комбинаторной библиотеки целевых соединений для дальнейших *in vitro* исследований.

## 1 Литературный обзор

Данная классификация для методов синтезов тиазолов используется с 1984 года. Подходы классифицируются в соответствии с ретросинтетическими методами анализа с учетом фрагментов, которые соединяясь, образуют гетероциклическое ядро. Для тиазолов, тиазолинов, тиазолидинов классификация представлена на рисунке ниже (рисунок 1).

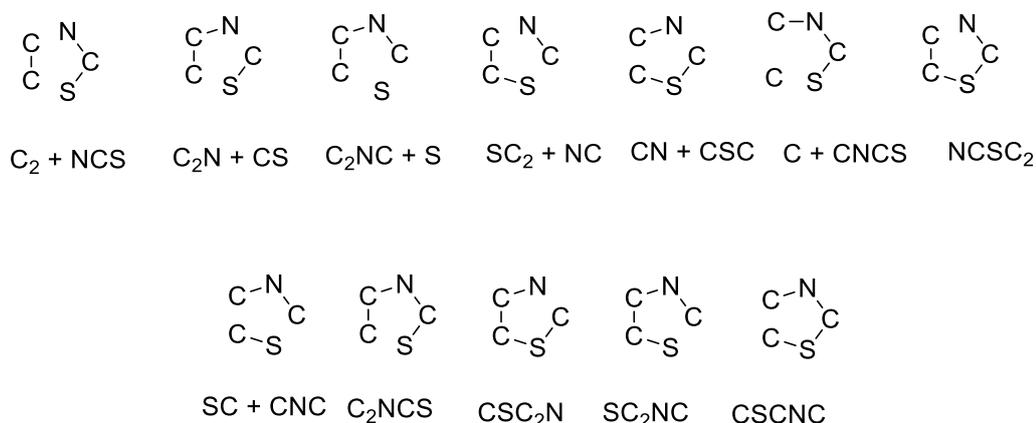


Рисунок 1 — Классификация подходов к сборке тиазолов

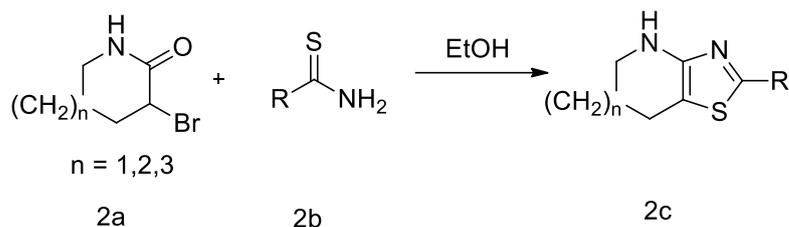
### 1.1 Синтез тиазолов

#### 1.1.1 Синтез из $C_2 + NCS$ компонентов

Наиболее часто встречающийся синтез тиазолов — взаимодействие  $\alpha$ -галогенкарбонильных соединений с соединениями, которые несут N–C–S фрагмент, например, тиоамиды и тиомочевины [1].

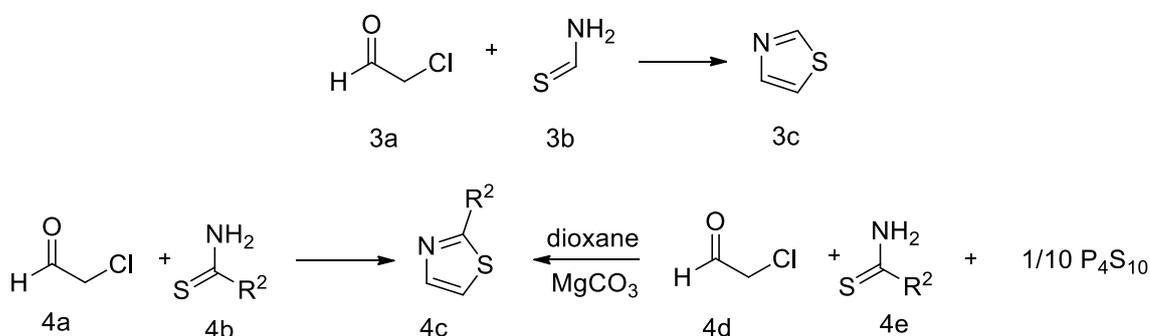
Взаимодействие  $\alpha$ -бромлактамов с тиоамидами приводит к конденсированному производному 4-аминотиазола **2c**. В реакции используются шести-, семи-, восьмичленные циклические амиды (схема 1) [2].

## Схема 1



Тиазолы могут быть получены конденсацией хлорацетальдегида и тиоформамида. Эта реакция протекает с низким выходом из-за нестабильности тиоформамида в кислых условиях. Остальные тиоамиды более стабильны и реагируют в более мягких условиях с хлорацетальдегидом, образуя 2-замещенные тиазолы с умеренными выходами. Данные реакции предпочтительнее, так как тиоамиды превращаются в соответствующие амиды сразу в растворе диоксана в присутствии пентасульфида фосфора и твердого карбоната магния. С арилтиоамидами, а точнее с нитротиобензамидом выходы, как правило, выше, а циклизация осуществляется в течение нескольких часов в кипящем безводном спирте (схема 2).

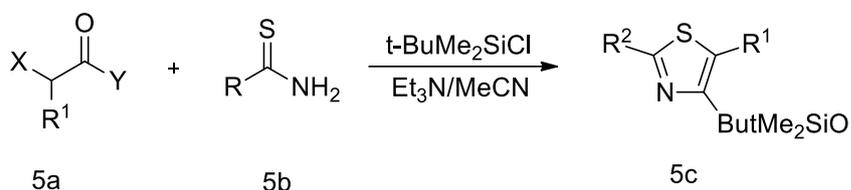
## Схема 2



4-Гидрокситиазолы могут быть получены из  $\alpha$ -галогенкарбоновых кислот и тиоамидов. Если реакция проводится в присутствии *трет*-

бутилдиметилсилилхлорида 4-*трет*-бутилсилилокситиазолы получают с хорошим выходом (схема 3) [3].

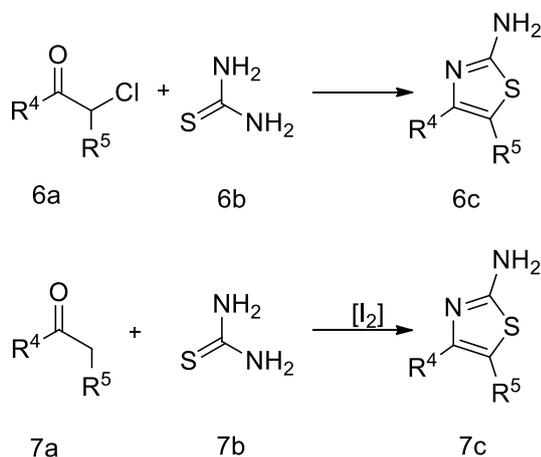
### Схема 3



Из всех методов для синтеза соединений тиазола, наиболее эффективный включает в себя конденсацию эквимольных количеств тиомочевины и  $\alpha$ -галогенкетонов или альдегидов с получением соответствующего 2-аминотиазола [4]. Реакция протекает легче, чем с тиамидами и может быть проведена в водном или спиртовом растворе. Выходы, как правило, высокие.

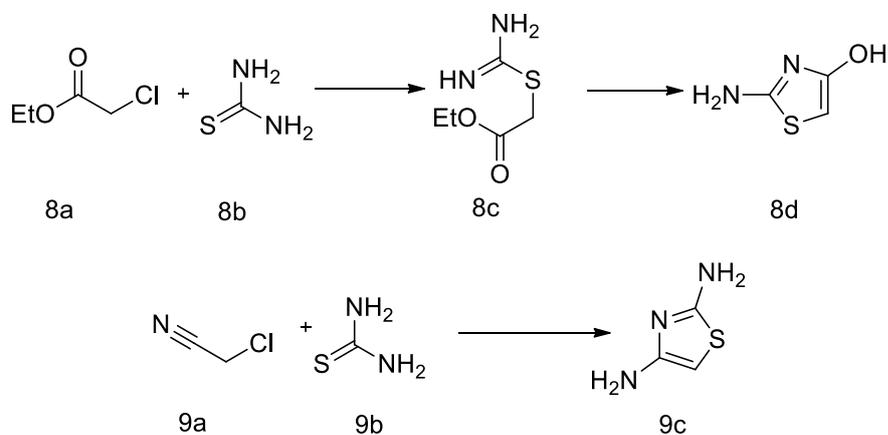
Известен метод конденсации тиомочевины (2 моль) с негалогенированным метилкетонем (1 моль) в присутствии йода (1 моль) или другого окисляющего агента (хлор, бром, сульфурилхлорид, хлорсульфоновая кислота или монохлорид серы) (схема 4) [5].

### Схема 4



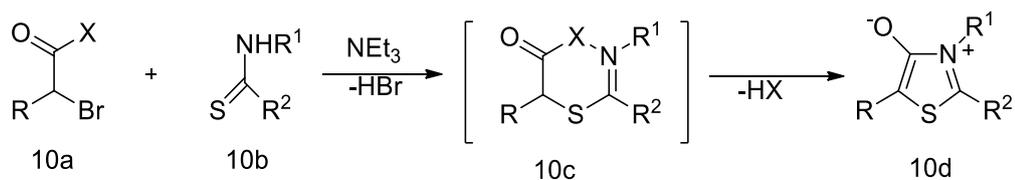
$\alpha$ -Галогенкислоты и их сложные эфиры также реагируют с тиомочевинной с получением 2-амино-4-гидротиазола. Псевдотиогидантоин **8d** получают конденсацией этилхлорацетата с тиомочевинной и в ходе реакции можно выделить ациклический промежуточный продукт **8c**. Аналогичным образом гидрохлорид 2,4-диаминотиазола легко получается в результате взаимодействия тиомочевинной с хлорацетонитрилом в теплом спиртовом растворе (схема 5).

Схема 5



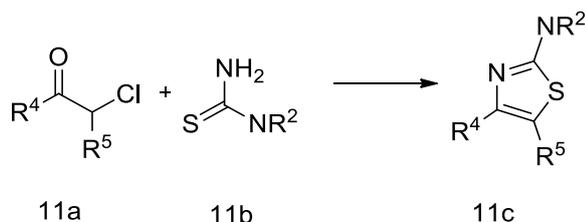
Реакция *N*-монозамещенной тиомочевинной **10b** и  $\alpha$ -галогенкарбонильного соединения **10a** в присутствии триэтиламина дает мезоинные тиазол-3-ил-4-замещенные соединения **10d** (схема 6) [6].

Схема 6



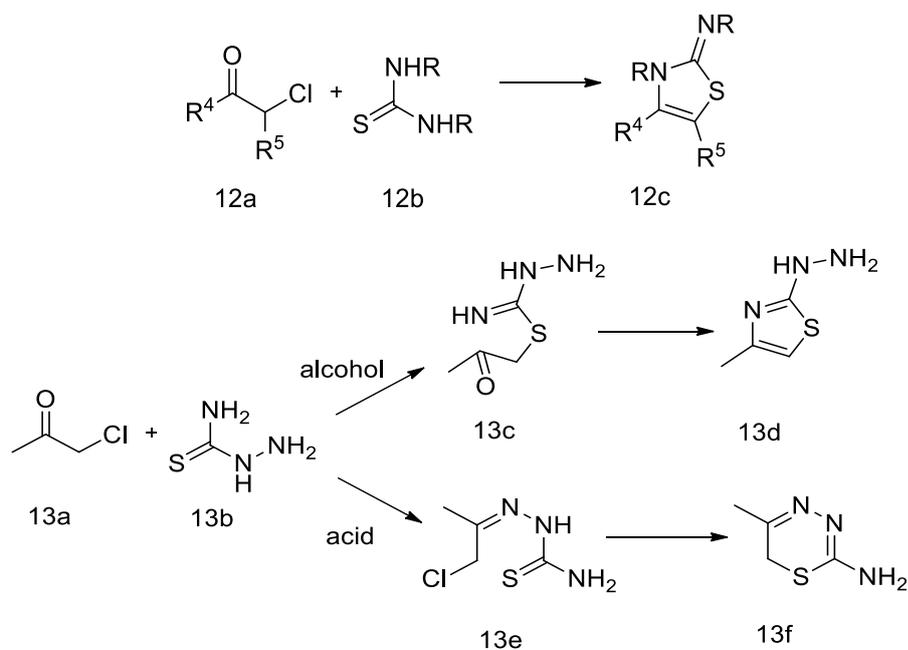
*N,N*-дизамещенные тиомочевины конденсируются с галогенкарбонильными соединениями с получением 2-дизамещенных аминотиазолов, а *N,N*-диалкилтиомочевины приводят к образованию 3-алкил-2-алкиламинотиазолина (схема 7).

Схема 7



Тиосемикарбазид реагирует с  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями, образуя соответствующие 2-гидразинтиазолы **13d,f**. В нейтральной среде образуется ациклический интермедиат **13c**, тогда как в кислой — **13e** (схема 8) [7]

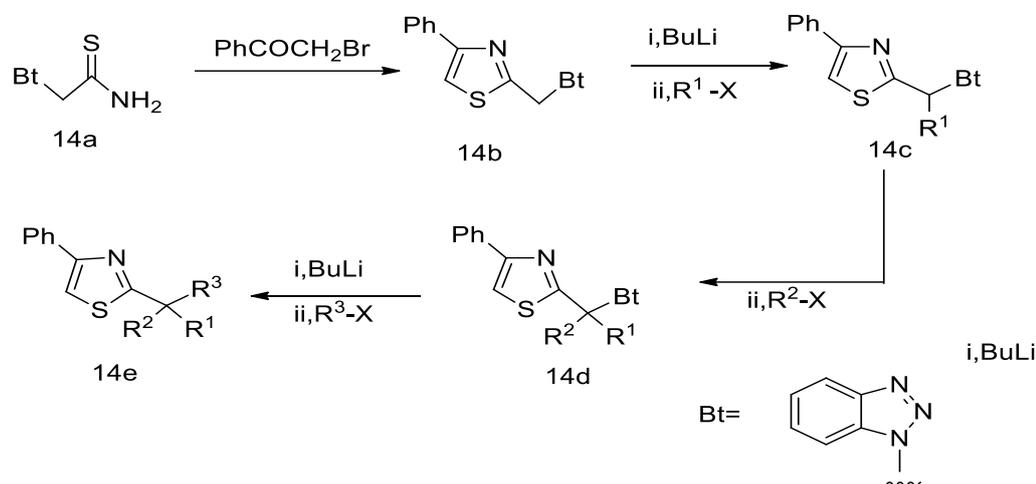
Схема 8



$\alpha$ -Галогенкетоны также реагируют с солями и эфирами дитиокарбаминовой кислоты с образованием 2-гидрокситиазолов, которые

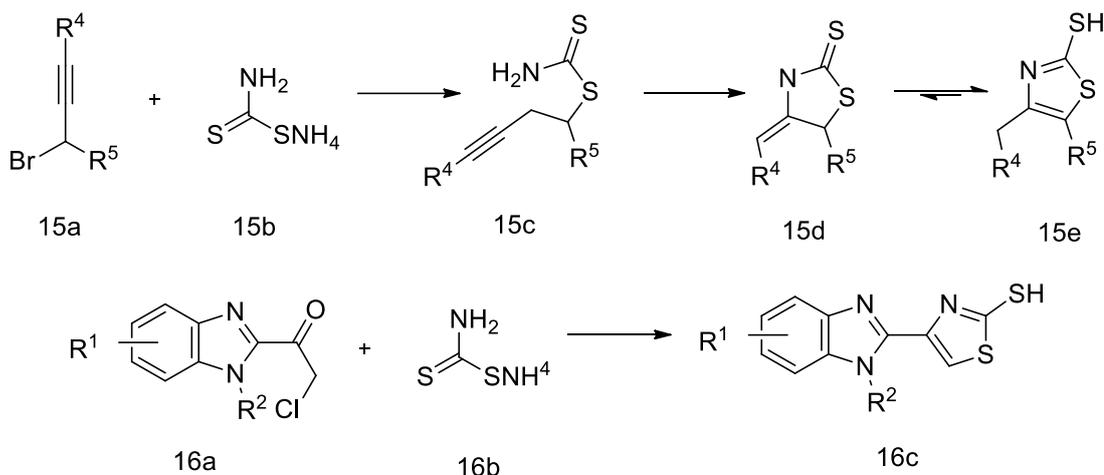
преимущественно находятся в таутомерной форме. Эта реакция была использована в синтезе 4,5,6,7-тетрагидро-2-бензотиазолинонов из 2-хлорциклогексанона [8]. С солями и эфирами дитиокарбаминовой кислоты реакция идет с образованием 2-тиотиазолов. 2-Замещенные тиазолы могут быть получены из (бензотриазол-1-ил)тиоацетамида **14a** и  $\alpha$ -галогенкетона. Полученный 2-(бензотриазол-1-илметил)-4-фенилтиазол **14b** далее можно алкилировать в  $\alpha$ -положении (схема 9) [9].

**Схема 9**



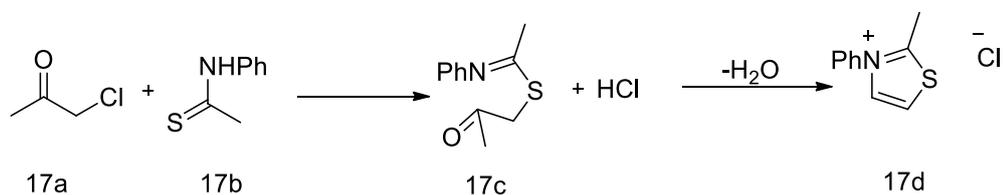
$\alpha$ -Бромалкены дают 2-меркаптотиазолы конденсацией с дитиокарбаматом аммония в спиртовом растворе. Они не получены в свободной форме **15e**, но взаимодействуют непосредственно в реакционной смеси с метилиодидом, чтобы получить метиловые производные, которые легче отделить. *N*-алкил-2-бензимидазолилхлорметилкетоны **16a** дают соответствующие производные 2-меркаптотиазола **16c** (схема 10).

## Схема 10



Применение в синтезе Ганча монозамещенных тиоамидов дает соответствующие N-замещенные тиазолиевые соли. Этот метод особенно подходит для приготовления тиазолиевых соединений, в которых заместитель на атоме азота кольца не может быть введен путем непосредственной кватернизации, например синтез арил- или гетерилтиазолиевых солей. В этом случае промежуточный  $\alpha$ -тиокетон может быть выделен, а его преобразование в тиазолиевые соли происходит путем простого нагрева (схема 11).

## Схема 11

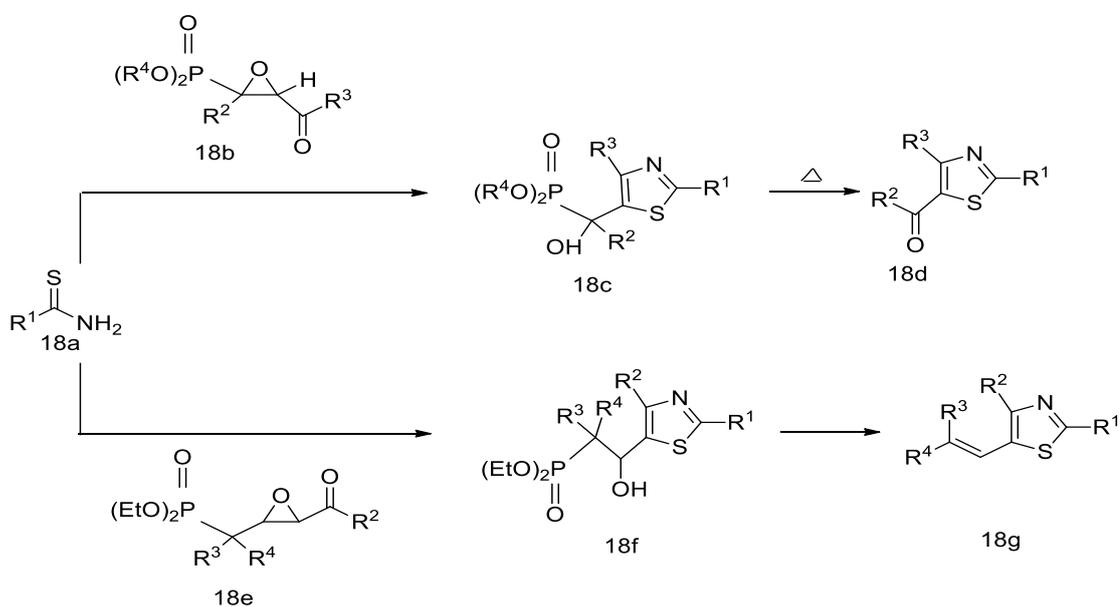


Тиоамиды реагируют с диалкил-(1,2-эпокси-3-оксоалкил)-фосфонатами (18b) с образованием (1-гидрокси-1-тиазолалкил)-фосфонатов **18c**, которые при обработке щелочью или путем пиролиза дают 5-ацилтиазолы [10] (схема 18). Применение этой реакции к 2,3-эпоксидным производным **18e** приводит к

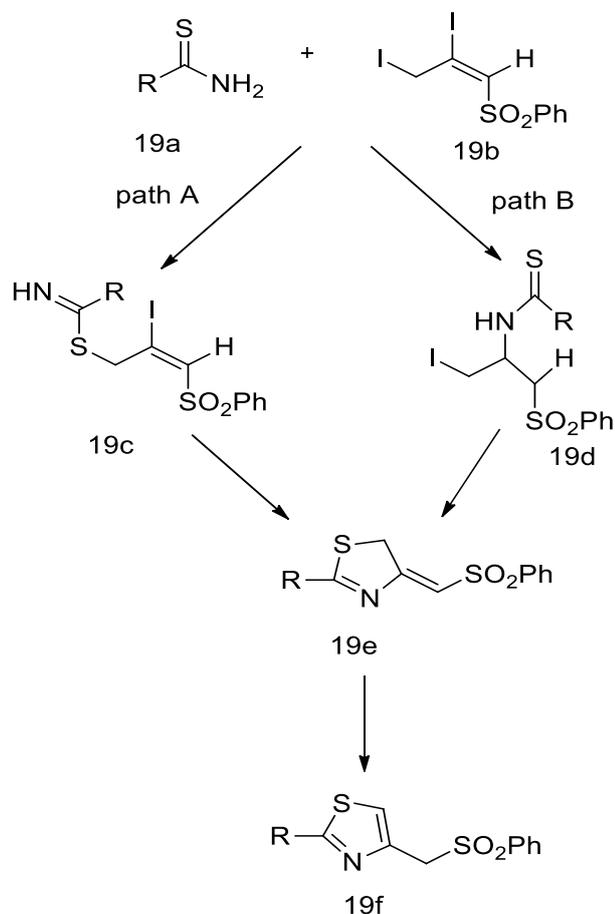
образованию фосфонатов **18f**, которые легко превращаются в 5-алкенилтиазолы при обработке фторидом цезия [11].

Гипервалентные соединения йода могут быть использованы в модифицированном синтезе Ганча, например, в приготовлении 4-арил- и 4-тиенил-2-замещенных тиазолов путем конденсации метилкетонов с тиамидами [12] (схема 12).

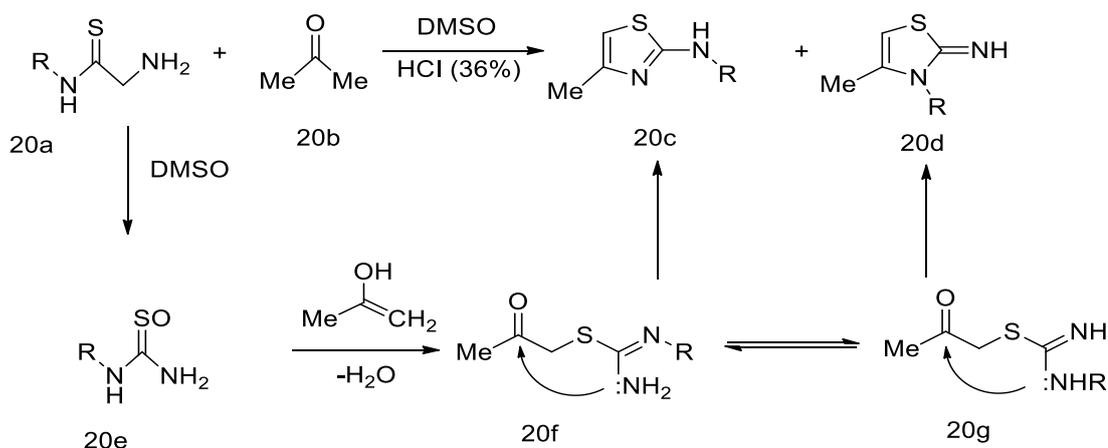
**Схема 12**



Реакция енолизированных кетонов с тиамидами дает 2-замещенные тиазолы [13]. Конденсация тиамидов с 2,3-дииодо-1-(фенилсульфонил)-1-пропеном **19e** дает 2-замещенные-4-(фенилсульфонилметил)тиазолы **19d**. Механизм этого процесса осуществляется двумя путями (схема 13) [14].

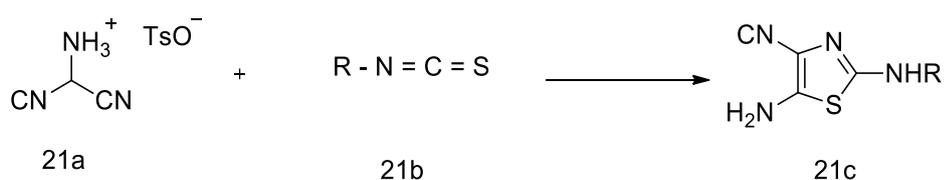


Кроме галогенов могут быть использованы другие С-С фрагменты, например, использование  $\alpha$ -тозилноксикетонов позволяет заменить слезоточивые  $\alpha$ -галогенкетоны. Взаимодействие *N*-замещенного  $\alpha$ -тозилноксиацетофенона с *N*-замещенным тиобензамидом идет с высоким выходом 88-96% [15]. Циклизация проходит без уходящей группы в  $\alpha$ -положении кетона, в результате чего образуется ожидаемый тиазол **20c** и соответствующий *N*-замещенный 2-аминотиазол **20d** (схема 14) [16].



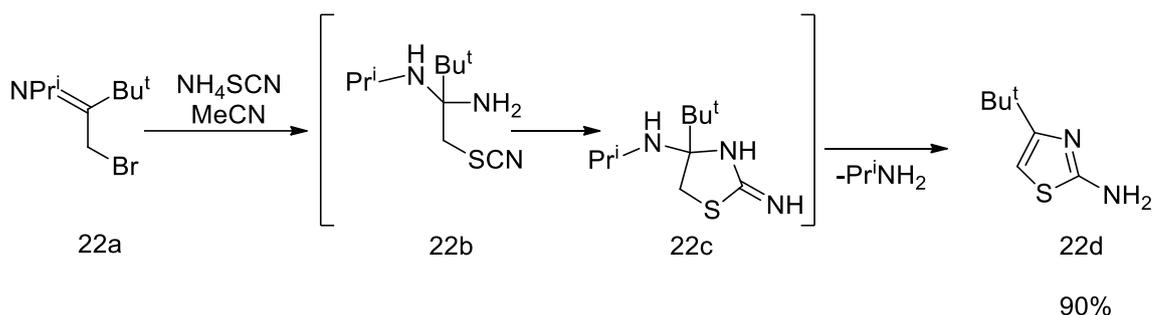
### 1.1.2 Синтез из C<sub>2</sub>N + CS компонентов

Синтез с использованием  $\alpha$ -аминонитрилов в качестве исходных реагентов известен как синтез Кука-Хейлбронса. Некоторые варианты были описаны с использованием других субстратов [17]. Аминомалонитрилы *N*-толуолсульфоната реагируют с алкил и арил изотиоцианатами с образованием 2-алкиламино- и 2-ариламино-4-циано-5-аминотиазолов (схема 15) [18].



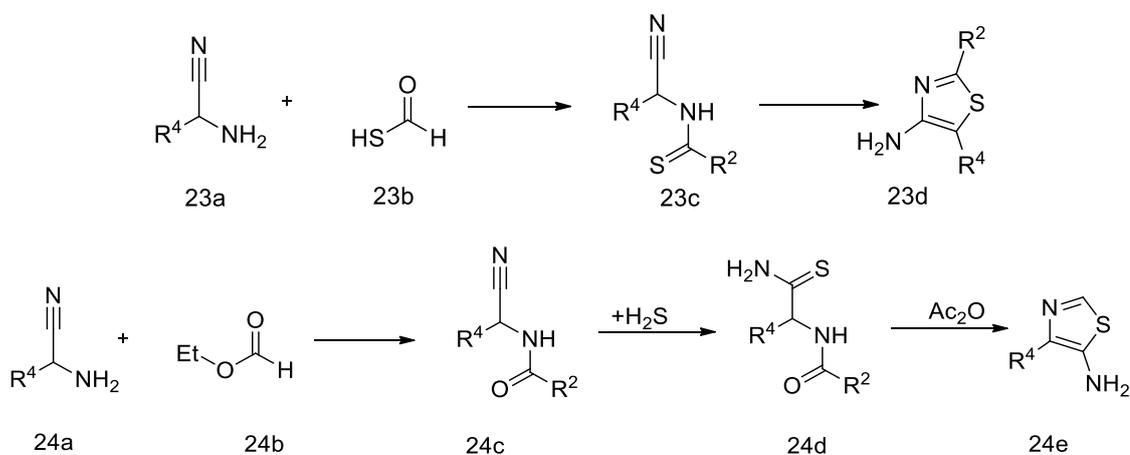
2-Аминотиазолы **22d** могут быть получены путем взаимодействия  $\alpha$ -бромкетиминов **22a** и тиоцианат аммония, в результате образуются тиазолидин-2-имин **22c** (схема 16) [19].

## Схема 16



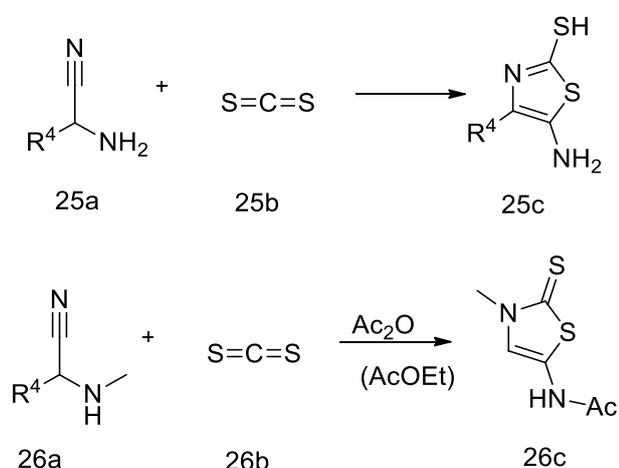
Конденсация солей или сложных эфиров дитио муравьиной кислоты с  $\alpha$ -аминонитрилом дает 5-аминотиазолы **23d**, в которых  $\text{R}^2 = \text{H}$ , бензил и  $\text{R}^4 =$  фенил, этоксикарбонил или феноксикарбонил, получены с хорошим выходом. Ациклические тиамиды **23c** были выделены в некоторых случаях в качестве промежуточных продуктов в этой реакции. Другой метод синтеза 2-незамещенных-5-аминотиазолов **24e** из этилового эфира муравьиной кислоты показан на схеме 24.  $\alpha$ -Аминонитрил реагирует с этилформиатом с получением промежуточного  $\alpha$ -амидонитрила **24c**, который при обработке  $\text{H}_2\text{S}$  превращают в соответствующий тиаמיד **24d** (схема 17).

## Схема 17



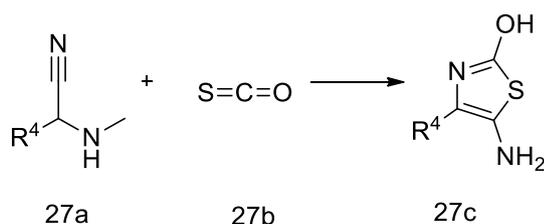
Сероуглерод легко реагирует с  $\alpha$ -аминонитрилами, что в результате дает 5-амино-2-меркаптотиазолы **25c**, которые могут быть преобразованы в 5-аминотиазолы незамещенные во втором положении. В этих же условиях метиламиноацетонитрил **26a** реагирует с дисульфидом углерода в присутствии уксусного ангидрида и этилацетата в качестве растворителя с получением 3-метилтиазолин-2-тиона **26c** (схема 18).

**Схема 18**



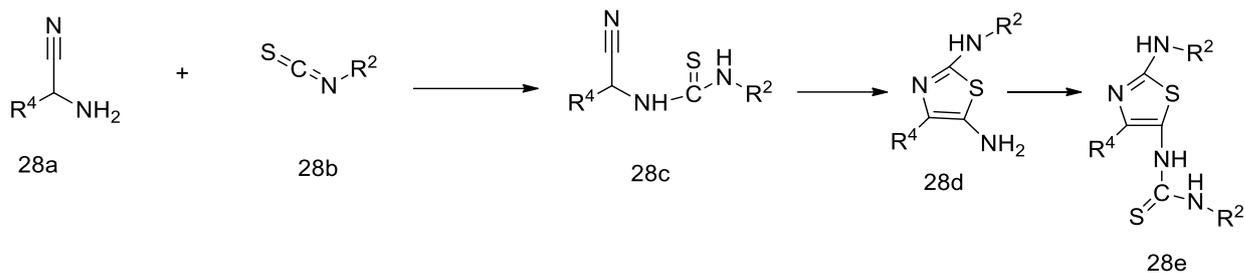
5-Амино-2-гидрокситиазолы могут быть получены в результате конденсации окисульфида углерода и  $\alpha$ -аминонитрила. В присутствии бензальдегида образуются производные 5-бензилиденаминотиазолов с хорошими выходами (схема 19).

**Схема 19**



Конденсация изотиоцианатов **28b** с  $\alpha$ -аминонитрилами проходит через образование ациклического продукта **28c**, в результате образуется 2-замещенный-5-аминотиазол. В некоторых случаях 2,5-дизамещенный аминотиазола **28e** выделяется в виде побочного продукта (схема 20).

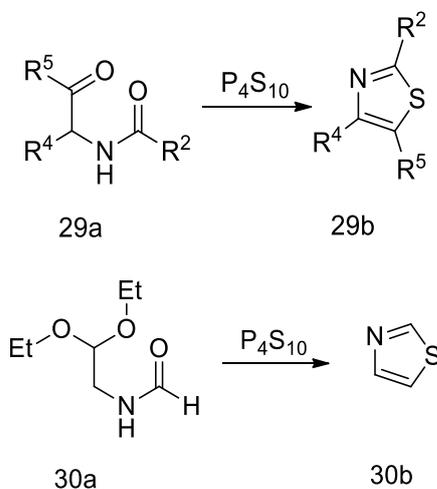
**Схема 20**



### 1.1.3 Синтез из $C_2NC + S$ компонентов

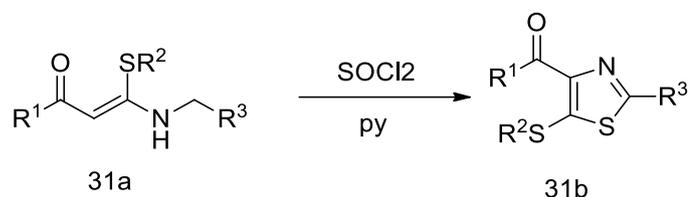
Синтез Габриэля впервые описан в 1910 году [20,21] и представляет собой взаимодействие ациламинокетона **29a** с пентасульфидом фосфора. Выход в диапазоне от 45 до 80%. Незамещенный тиазол образуется с выходом 62% из формиламиноацетала (схема 21) [22].

**Схема 21**



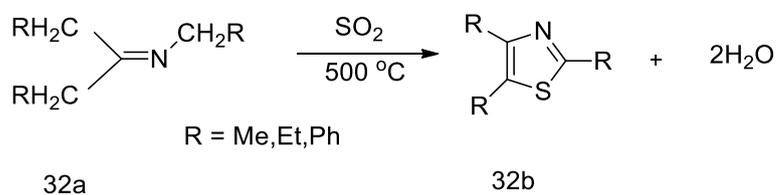
5-Тиотиазолы получают путем прямой гетероциклизации кетокетенов *S,N*-ацеталей **31a**, сульфидирующий агент — тионилхлорид (схема 22) [23].

**Схема 22**



Высокотемпературные реакции между иминами и диоксидом серы дают тиазолы. Данные реакции могут быть использованы для предотвращения экологических проблем, так как в качестве побочного продукта образуется только вода (схема 23) [24].

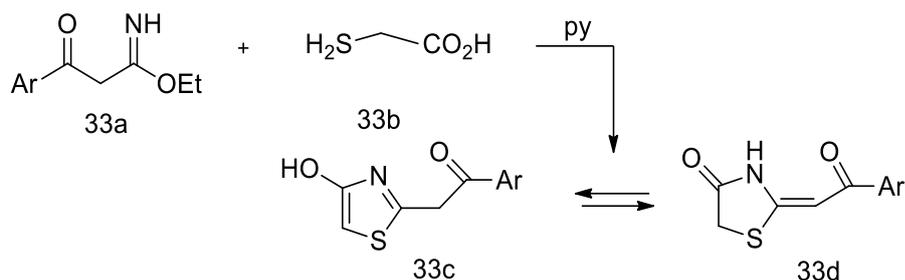
**Схема 23**



#### 1.1.4 Синтез из SC<sub>2</sub>+NC компонентов

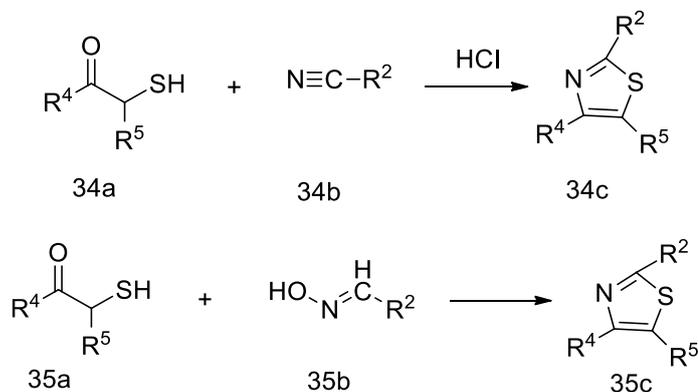
Тиогликолевые кислоты реагируют с активными метиленовыми компонентами, например, **33a**, с образованием 4-гидрокситиазолов **33c,d**. Спектральный анализ показывает, что преобладающий таутомерной формой является как в твердом состоянии, так и в растворе ДМСО (схема 24) [25].

## Схема 24

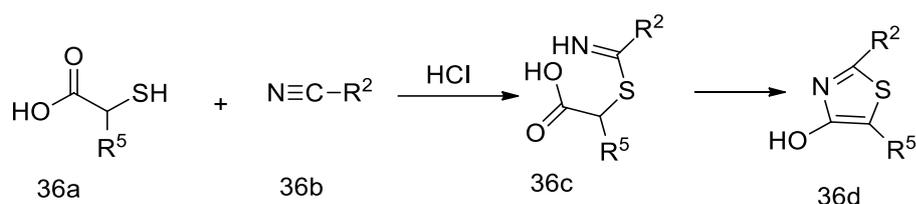


2,4-Дизамещенные тиазолы можно легко получить при действии  $\alpha$ -меркаптокетонов **34a** на нитрилы **34b**. Реакцию проводят в растворе бензола при 0 °С, пропуская через смесь ток сухого хлористого водорода. При кипячении  $\alpha$ -меркаптокетонов **35a** с альдоксимами **35b** в течение 2 часов при 100 °С 2,4-ди- или 2,4,5-тризамещенные тиазолы получают с хорошим выходом (схема 25).

## Схема 25

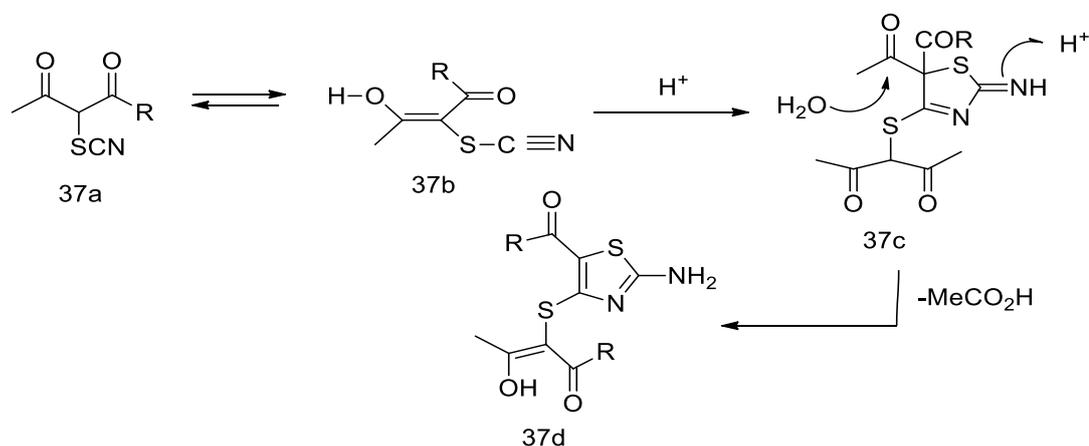


$\alpha$ -Меркаптокислоты **36a** конденсируются с нитрилами с получением 4-гидрокситиазола **36d**, причем реакцию проводят в эфирном или спиртовом растворе, насыщенном сухим HCl в течение нескольких часов при 0 °С (схема 26).



### 1.1.5 Синтез из CN+ CSC компонентов

$\alpha$ -Тиоцианат- $\beta$ -дикарбонильные соединения димеризуются с образованием 2-аминотиазолов **37d**. Механизм реакции представлен на схеме 37 [26]. Димеризация должна проходить в катализируемой кислотой реакции между енольной **37b** и не енольной **37a** формами, образуя промежуточное соединение **37c**, которое деацетилируют в результате нуклеофильной атаки воды (схема 27).

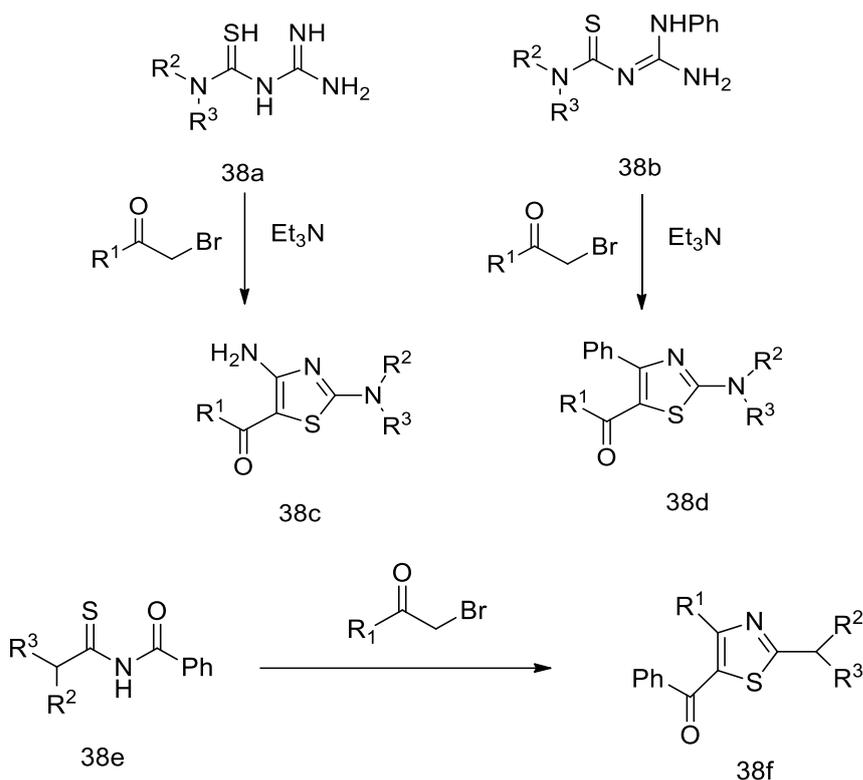


### 1.1.6 Синтез из C+CNCS компонентов

Такой подход представляет собой удобный синтез 5-замещенных тиазолов. 2,4-Диамино-5-ацилтиазолы **38с** могут быть получены путем взаимодействия  $\alpha$ -галогенкетонс с алкил- или арил-3-амидинотиомочевинами **38а** в присутствии триэтиламина [27]; с *N*-

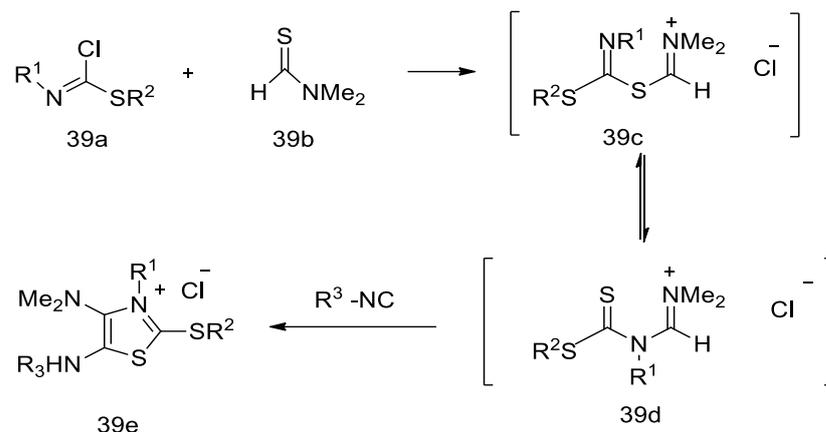
(анилино)бензилиден-*N,N'*-замещенными тиомочевинами **38b** образуются 2-амино-4-арил-5-ацилтиазолы **38d**. Но *N*-бензоилтиомочевины **38e** образуют 5-бензоил производные **38f** (схема 28) [28].

### Схема 28



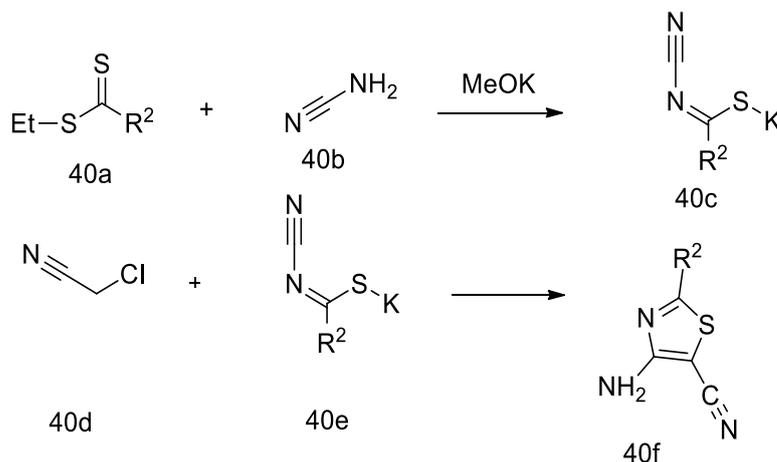
Совершенно иначе изоцианиды реагируют с хлоридом формамидиния **39d**, образуя тиазолиевые соли **39e**, в реакции описанной как тиамидоалкилирование изоцианатов [29]. Компонент **39d** генерируют *in situ* из иминохлорсульфида **39a** и диметилтиоформаида (схема 29).

## Схема 29



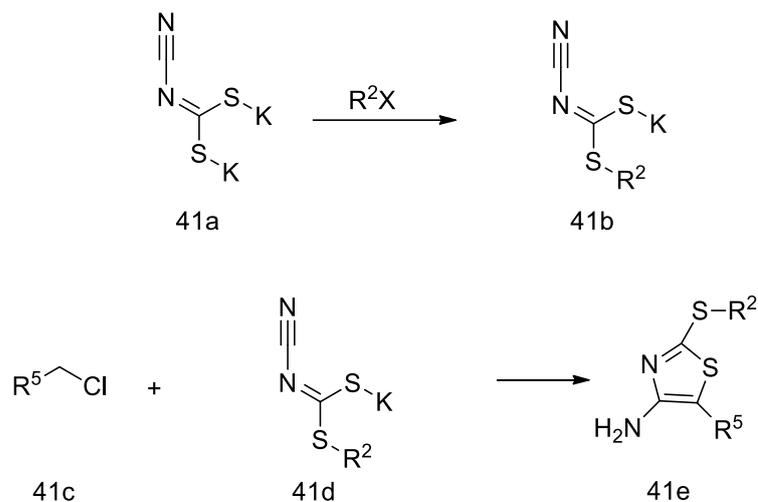
2-Замещенные 4-амино-5-цианотиазол **40g** может быть получен по схеме 40. Дитиозфир реагирует с цианамидом и дает цианоимидотиокарбоксилаты **40c**, которые конденсируются с хлорацетонитрилом **40d**, образуя тиазол **40g** [30] (схема 30).

## Схема 30



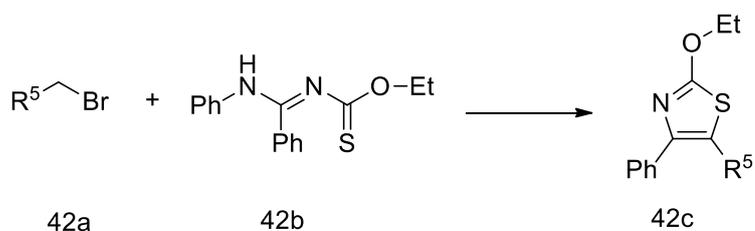
Калиевые соли из цианоимидотиокарбонатов **41a** реагируют последовательно с алкилгалогенидами и нитрилами, амидами или кетонами **41c** в основной среде с получением 2,5-дизамещенных 4-аминотиазолов **41e** (схема 31) [31].

## Схема 31



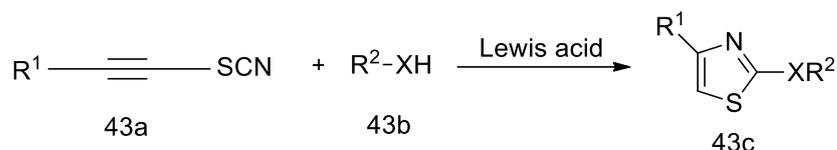
Аналогичным образом *N*<sup>2</sup>-этокситиокарбонил-*N*<sup>1</sup>-фенилбензамидин **42b** реагирует с  $R^5CH_2Br$  ( $RS=COMe$ ,  $COAr$ ,  $CO_2Et$ ,  $COCH_2Br$ ) с получением соответствующего 2,5-дизамещенного 4-фенилтиазола **42c** (схема 32) [32].

## Схема 32



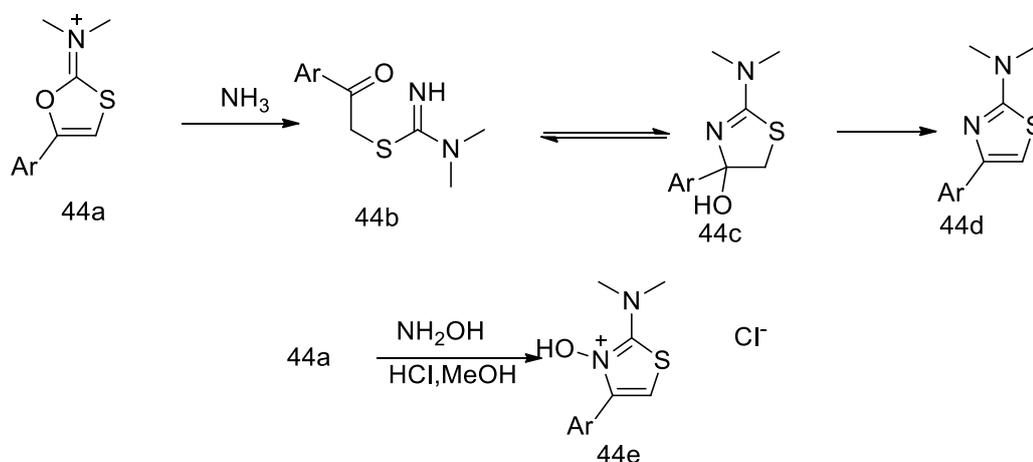
### 1.1.7 Синтез из NCSC<sub>2</sub> компонентов

Реакция 1-алкилтиоцианатов **43a** с щелочами, фенолами, тиолами или вторичными алифатическими аминами в присутствии кислоты Льюиса дает 2,4-замещенные тиазолы **43c** с хорошим выходом (схема 33) [33].

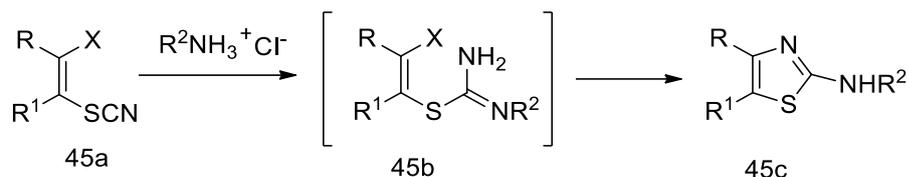


Подобные реакции проходят между *vic*-галогентиоцианаткетонами и вторичными аминами [34,35] с образованием 2-аминотиазолов.

N-(5-арил-1,3-оксотиол-2-илиден)третичные иминиевые соли **44a** реагируют с аммиаком с получением ациклического интермедиата **44b** в равновесии с 4-гидрокситиазолином **44c**, который дегидрируют до 2-амино-4-арилтиазола **44d** (схема 34) [36].

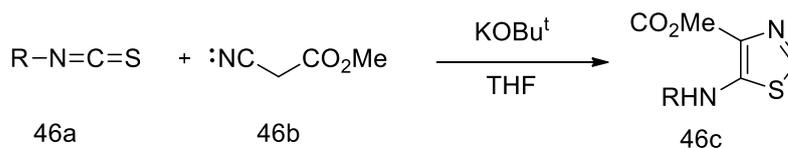


2-Аминотиазолы могут быть получены из  $\alpha$ -галоген- $\beta$ -тиоцианаталкенов **45a** и гидрохлорида амина (схема 35) [37].



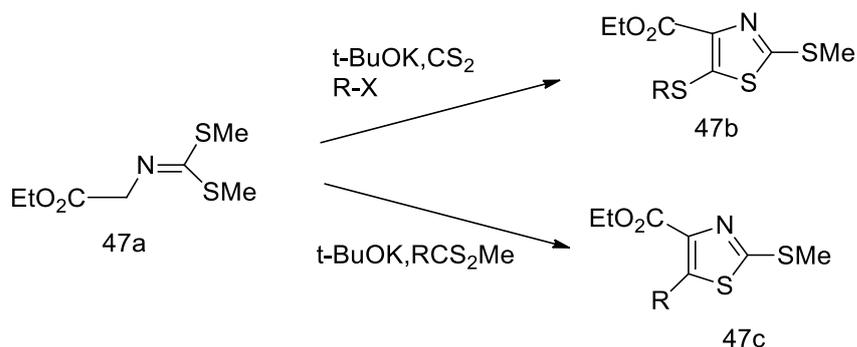
### 1.1.8 Синтез из SC+CNC компонентов

Алкил- и арилизоотиоцианаты реагируют с метил  $\alpha$ -изоцианоацетатами **46b** в присутствии *tert*-бутилата калия с образованием 5-амино-4-этоксикарбонилтиазолов **46c** (схема 36) [38].



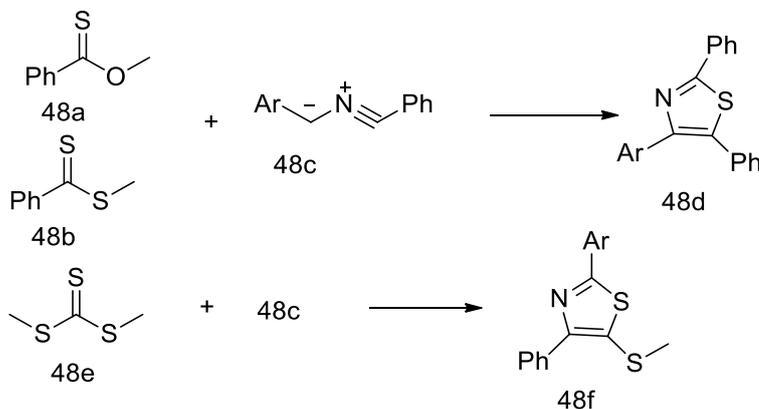
Реакции циклоконденсации между диметил-*N*-(этоксикарбонилметил)-имино-дитиокарбонатом и дисульфидом углерода проходили с образованием 4-карбэтокси-5-тио-2-метилтиотиазолов [39, 40]. При обработке реакционной смеси алкилгалогенидами образуются 5-алкилтио производные **47b**. Выход реакции варьируется от 17% до 50%. В реакцию могут быть вовлечены тиоэфиры и другие производные иминодитиокарбонатов для получения 5-замещенных 2-метилтиотиазолов **47c** [41, 42]. Обычно тиоэфиры при взаимодействии с изотиоцианатацетатами в присутствии гидроксида натрия дают производные тиазола **47c** [43] (схема 37).

### Схема 37

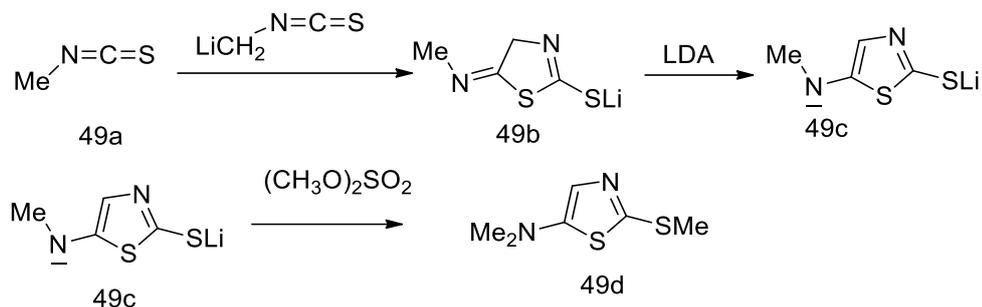


Бензонитрило-4-нитрофенилметид **48c** ( $\text{Ar} = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ) взаимодействует с избытком метилового моно- или дитиобензоата **48a,b** в триэтилаmine с высоким выходом **48d**. Тот же илид **48c** реагирует с диметилтритиокарбонатом **48e** на холоде в направлении противоположном предыдущему с получением **48f** (схема 38) [44].

### Схема 38

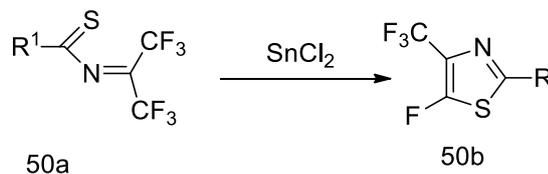


Реакция метилизотицианата с 2 эквивалентами диизопропиламида лития с последующим алкилированием диметилсульфатом дает 2-метил-5-*N,N*-диметиламинотиазол **49d** с выходом 70-80% (схема 39) [45].

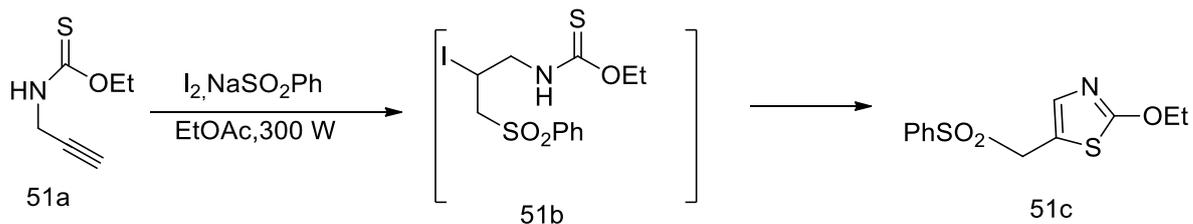


### 1.1.9 Синтез из $\text{C}_2\text{NCS}$ компонентов

5-Фтортиазолы **50b** получают при обработке 4,4'-бис(трифторметил)тиокарбамиды **50a** хлоридом олова (II) (схема 40) [46].

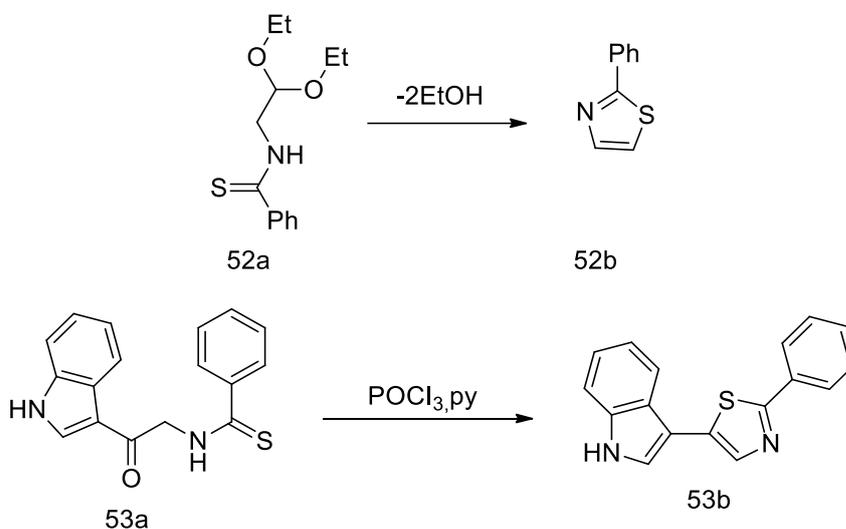


Внутримолекулярная циклизация алкенов **51b**, генерируемая *in situ* из тиокарбамата **51a**, приводит к образованию 2-этоксизамещенных тиазолов **51c** (схема 41) [47].



2-Фенилтиазол **52b** может быть получен путем циклизации в мягких условиях тиобензамидоацетала **52a**. Аналогично *N*-тиобензоил- $\alpha$ -аминокислоты или их амиды циклизуют путем их растворения в трифторуксусном ангидриде до образования тиазола. Тиобензамид **53a** был превращен в тиазол **53b** с хорошим выходом обработкой  $\text{POCl}_3$  в пиридине (схема 42) [48].

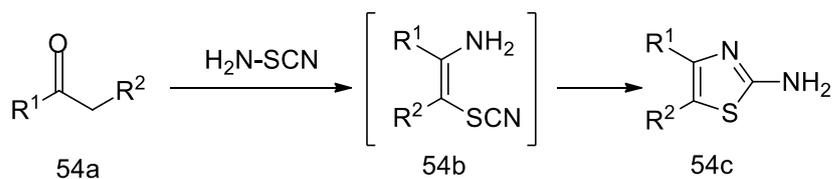
Схема 42



### 1.1.10 Синтез $\text{CSC}_2\text{N}$ компонентов

4,5-Дизамещенные 2-аминотиазолы можно получить из енаминов **54b**, которые в свою очередь образуются путем енолизации кетонов и аминотиоцианатов (схема 43) [49].

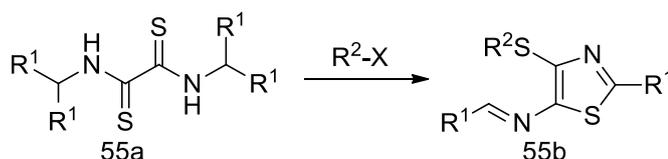
Схема 43



### 1.1.11 Синтез из SC<sub>2</sub>NC компонентов

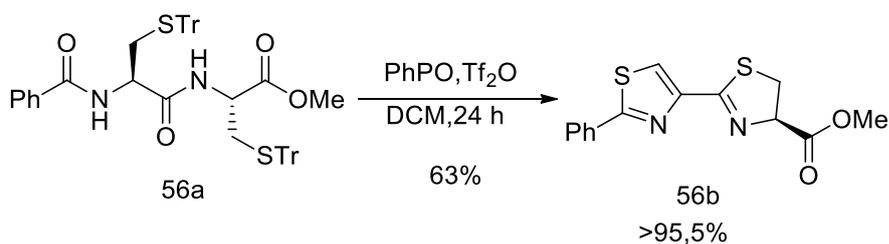
Перегруппировка *N,N'*-бис-( $\alpha$ -аминоалкил)дитиооксиамида **55a** легко происходит при взаимодействии дитиооксиамида, ароматического альдегида и вторичных аминов в присутствии алкилирующих или ацилирующих агентов, в результате образуются производные тиазола **55b** (схема 44) [50].

Схема 44



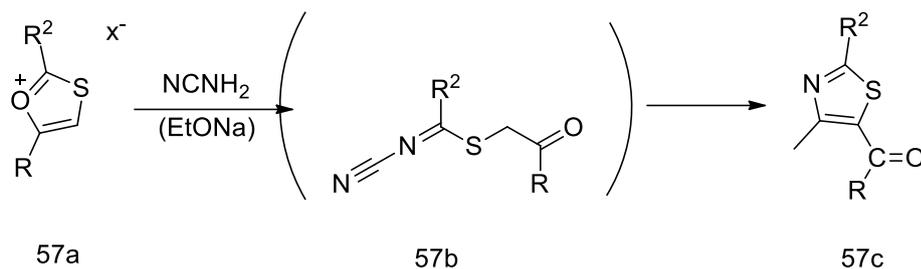
Полностью замещенный *цис-цис* дипептид **56a** был преобразован в тиазол **56b** обработкой оксидом трифенилфосина и ангидридом трифторметансульфоновой кислоты, а другая половина молекулы образует тиазолин. Продукт получен с умеренным выходом и высокой чистотой (схема 45) [51].

Схема 45



### 1.1.12 Синтез из CSCNC компонентов

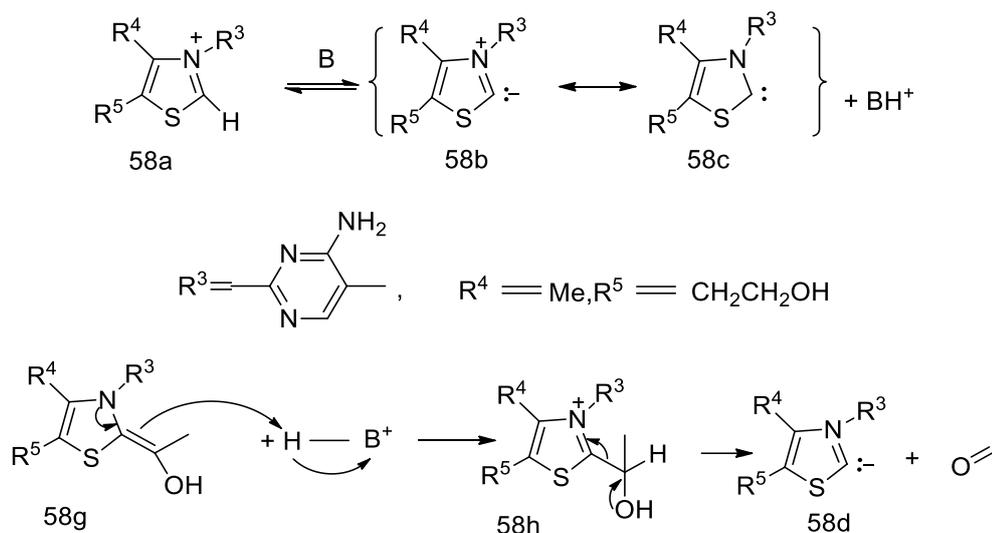
1,3-Оксотиолиевые соли (317) конденсируются с цианамидами в присутствии этоксида натрия, образуя ациклический интермедиат, который циклизует в замещенный 4-аминотиазол (319) (схема 46).



## 1.2 Применение производных тиазола

### 1.2.1 Нахождение в природе и биологическое применение

Наиболее важным производным тиазола является тиамин (витамин В1). Тиамин пиррофосфат **58a** — важный кофермент в ферментативном декарбоксилировании пирувата в ацетальдегид. Бреслоу [52] предложил тиазолиевые илиды **58d** в качестве катализатора для этой реакции. Цвиттер-ионный аддукт **58f**, который он образует с пируватом **58e** легко декарбоксилируется и полученный енамин **58g** быстро протонируется до **58h**, который в итоге теряет молекулу ацетальдегида с регенерацией илида **58c**. Эксперимент показал, что константа скорости первого порядка реакции декарбоксилирования, которая зависит от pH, значительно возрастает в растворителях менее полярных, чем вода. Наблюдаемая скорость в природе указывает, что ферментативный катализ осуществляется через связывание тиазолевого фрагмента **58a** в области фермента менее полярного, чем вода. Причиной естественного отбора тиазолевого гетероцикла в качестве активной части тиамина по сравнению с другими системами такими, как азолиевые, оксазолиевые и имидазолиевые циклы, является то, что функциональность тиазолевого иона в кокарбоксилазеиз выше, чем у других циклов. Это термодинамически стабильно при физиологическом pH и скорость образования активного тиазолевого илида позволяет ему быть эффективным катализатором [53] (схема 47).



Пенициллины также являются очень важными природными производными тиазолидина. Их получают путем выделения из культур мутантных штаммов плесени *Penicillium chrysogenum*. Наиболее важный представитель ряда пенициллинов — пенициллин G ( $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), но другие природные, биосинтетические или полусинтетические пенициллины производятся и используются в качестве антибиотиков, например, алтиомицин или микрокоцин, содержащий тиазольное кольцо. Так же пенициллины являются продуктами метаболизма живых организмов, например, 2-амино-4-(4-карбокситиазол-2-ил) бутановая кислота **59a**, которая была выделена из гриба *Xerocomus subtomentosus* [54], или aeruginois кислота, которую в свою очередь выделили из культуральной среды синегнойной палочки и имеет структуру 2-о-гидроксирфенилтиазол-4-карбоновой кислоты **59b**. Люциферин отвечает за билюминесценцию и хемилюминесценцию светлячков и имеет структуру, содержащую как бензотиазольное, так и тиазолиевое кольцо. Красновато-коричневые высокомолекулярные пигменты птичьих перьев содержат структурные единицы типа **59c**. 4-Метил-5-винилтиазол **59d** присутствует в какао и фруктовых ароматах, бензотиазол **59e** является составной частью жареного грецкого ореха, кокоса, какао, пива, и

жаркого из свинины, 2-ацетилтиазол **59f** и 2-ацетил-5-метилтиазолин **59h** придают говядине аромат. 2-Изобутилтиазол **59i** является важной составляющей частью ароматизатора помидоров. 2,4,5-Триметилтиазол и некоторые АЗ-тиазолины **59j**, ди- или три- замещенные алкил-, ацил- или алкокси- тиазолы придают аромат грецкого ореха и жареного фундука. Так же тиазолы в небольших количествах были обнаружены в нефти (рисунок 2).

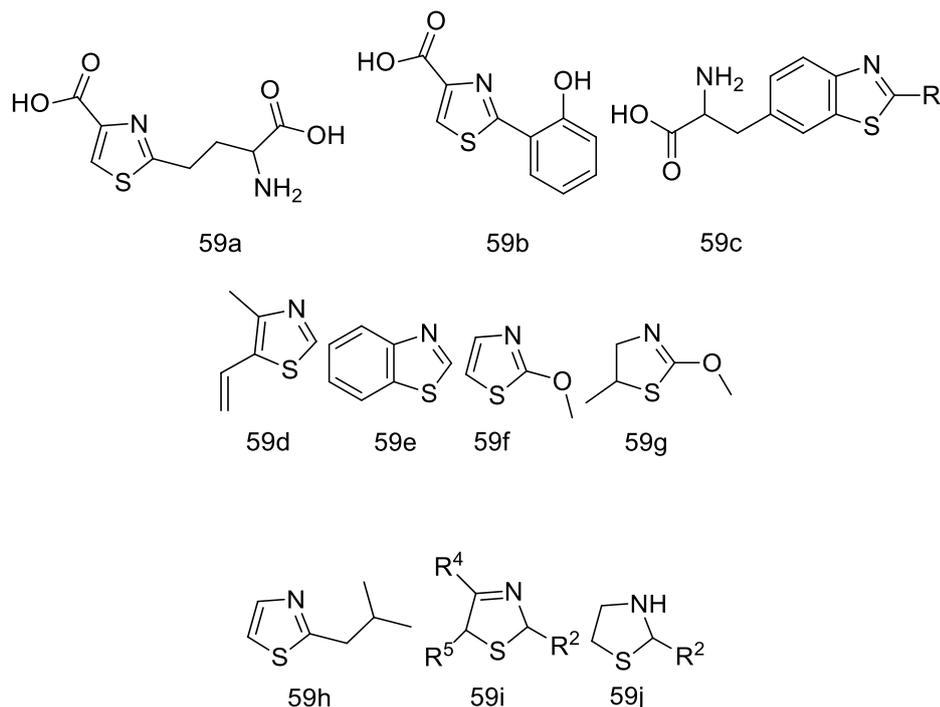


Рисунок 2 — Некоторые производные тиазола, встречающиеся в природе

*O*-замещенные 6-гидроксибензотиазол-2-сульфаниламиды **60a** являются активными ингибиторами карбоангидразы [55]. Эти соединения полезны в качестве противоглаукомных средств. Курацин А **60b** обладает антимиотическими свойствами, он был выделен из сине-зеленых водорослей (рисунок 3).

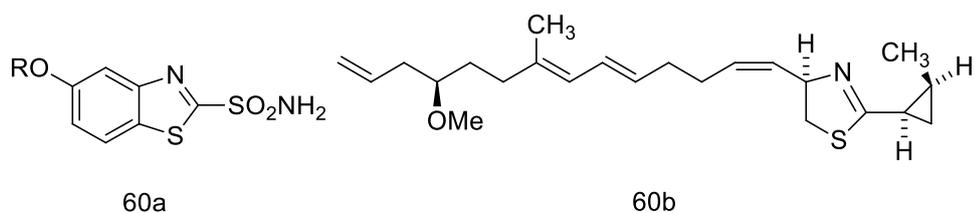


Рисунок 3 — Структуры соединений **60a** и **b**, являющиеся противоглаукомным и антимиотическим эффектами, соответственно.

Некоторые производные 4-тиазолина **61a** показывают значительную активность в качестве антисудорожных препаратов [56] (рисунок 4).

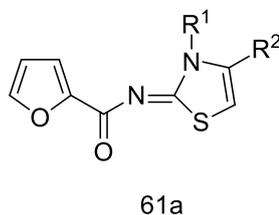


Рисунок 4 — Структура соединения **61a**, противосудорожного средства

Гуанидинотиазолы, такие как фамотидин **62a**, известны как ингибиторы желудочной кислоты и используются при лечении язвы желудка [57]. ω-Алкилтиазолы — класс соединений, аналогичный гистамину [58] (рисунок 5).

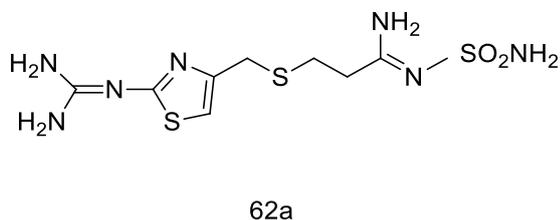


Рисунок 5 — Структура соединения **62a**, ингибитор желудочной кислоты

Цианобактерии производят многочисленные и структурно различные вторичные метаболиты, имеющие противоопухолевую, противогрибковую, ферментную ингибирующую деятельность [59].

13-Диметилизодисиденин **63a** является основным соединением, выделенным из *Oscillatoria spongelliae* [60]. *Lyngbya majuscula*— источник многих тиазольных пептидов, например, псевдодисиденин **63b**, нордисиденин **63c** и барбамид **63d** (рисунок 6).

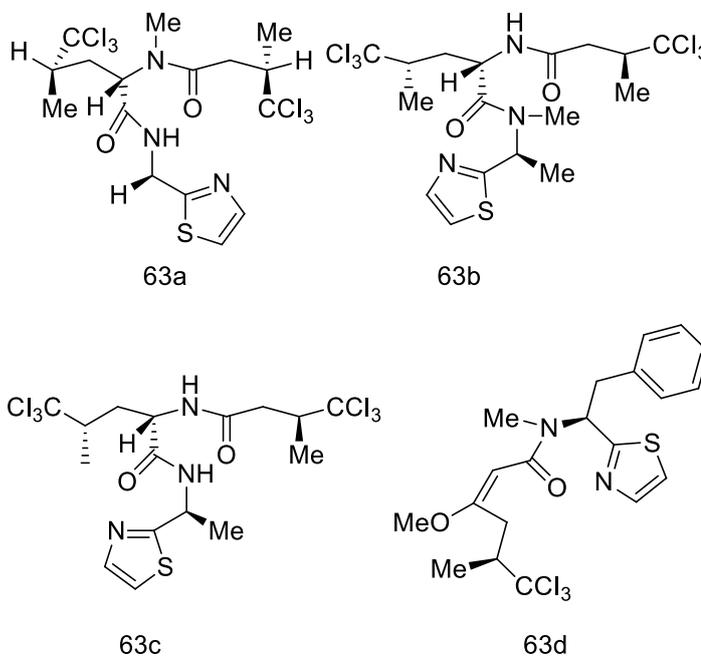


Рисунок 6 — Структуры тиазолсодержащих пептидов **63a-d**

Апарамиды **64a-f** — линейные пептиды, полученные из *L. Majuscula*, а апарамиды **64g** получены из того же штамма, но их синтезировали в другое время [61] (рисунок 7).

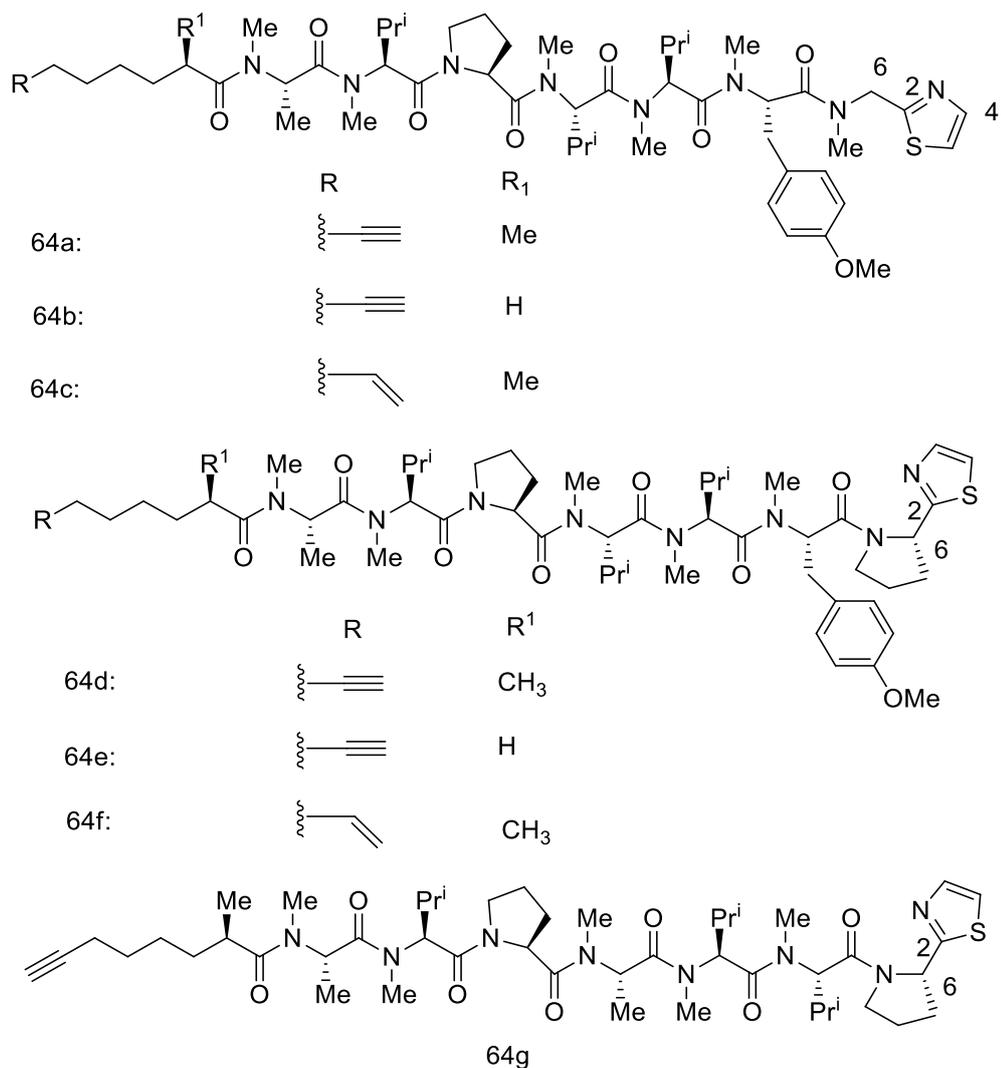


Рисунок 7 — Структуры тиазолсодержащих пептидов **64a-f**

Доластин 10 **65a** и 18 **65b**, выделенный из *Dolabella auricularia*, ингибирует действие микротрубочек и обладает сильной противоопухолевой деятельностью [62, 63]. Этим же действием обладает и симпlostатин 1 **65c**, выделенный из цианобактерий (рисунок 8).

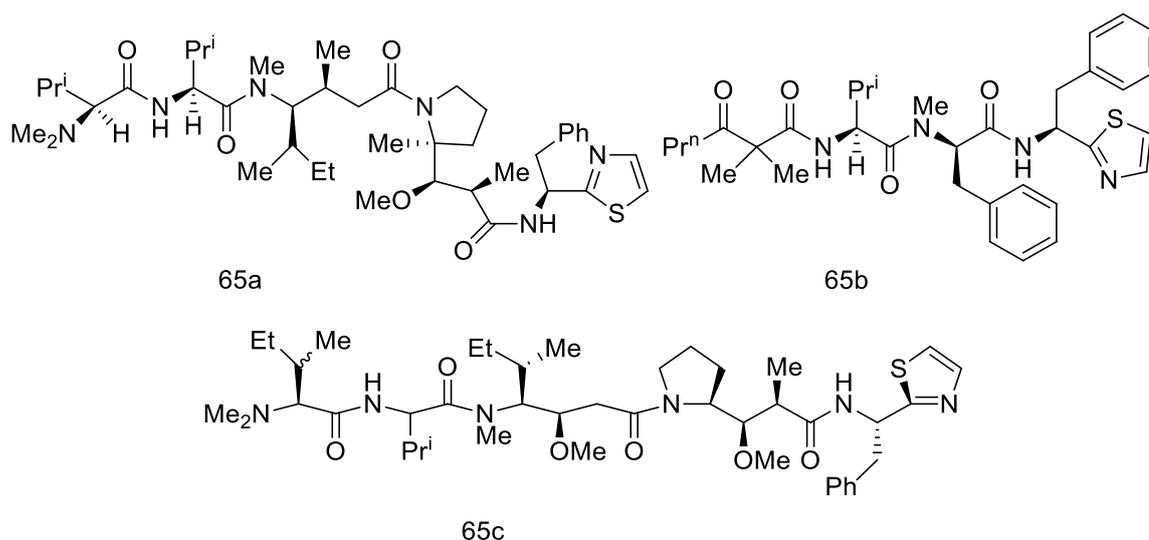


Рисунок 8 — Структуры тиазолсодержащих пептидов **65a-c**

Лингбиапептин А **66a**, выделенный из цианобактерий, содержит 3-метоксибут-2-еноильный фрагмент, который редко встречается в натуральных продуктах [64] (рисунок 9).

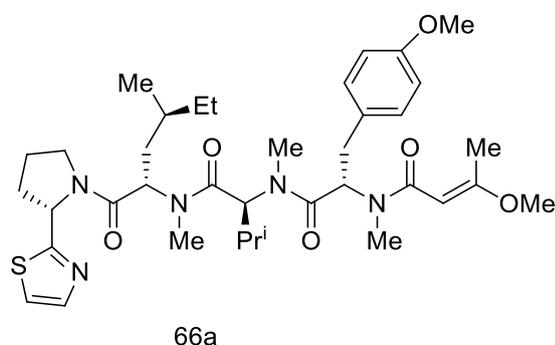


Рисунок 9 — Структура Лингбиапептина А **66a**

Калкитоксин **67a** — нейротоксический липопептид, был выделен из различных карибских коллекций цианобактерий. Его абсолютная конфигурация (*3R*, *7R*, *8S*, *10S*, *2'R*) была подтверждена путем химического синтеза калкитоксина со всевозможными конфигурациями. Микотиазол **67b** является поликетидом, выделенным из морской губки [65] (рисунок 10).

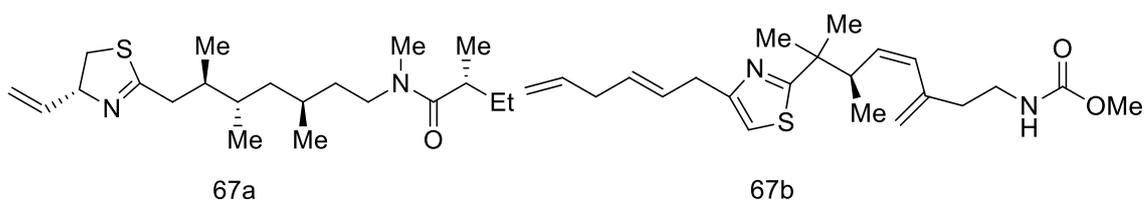


Рисунок 10 — Структура Микотиазола **67b**

Микроцикламид **68a**, выделенный из цианобактерий, является цитотоксическим циклическим гексапептидным алкалоидом, содержащим имидазольную систему [66]. Он продемонстрировал цитотоксичность против P388 — клеток лимфолейкоза (рисунок 11).

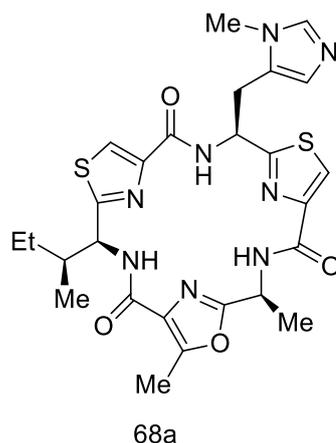


Рисунок 11 — Структура Микроцикламида **68a**

Лингбиабеллин В **69b** — аналог сильнодействующего микрофиламентно-деструктивного лингбиабеллина А **69a** выделен в качестве второстепенного метаболита из морской цианобактерии *L. Majuscula* [67], но он обладает более слабой цитотоксичностью, чем **69a**. Оба липопептида структурно связаны с долабеллином [68]. Лингбиабеллин С **69c** выделен из морской цианобактерии *Lyngbya* [69] (рисунок 12).



Нерибосомальный циклический пептид люцемид А **71a** выделен из морской губки [71, 72]. Он является основным источником активного компонента, ингибирующего рост трех опухолевых клеточных линий карциномы. Состоит из семи аминокислот и их остатков: L-лейцин, оксазол, L-аланин, метилоксазола, тиазол, L-валин, и L-пролин. Характерной и крайне редкой особенностью структуры люцемида А (352) является смешанный 2,4-*бис*-гетероцикл, который образуется в результате прямой связи между метилоксазолом и тиазолом (рисунок 14).

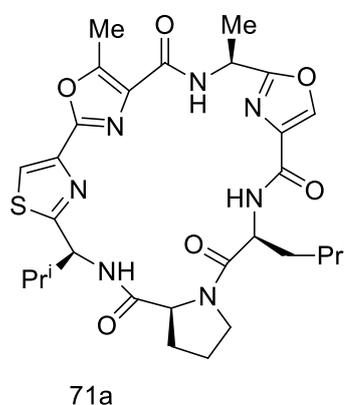
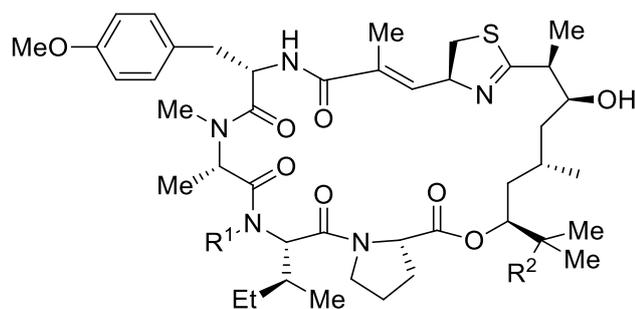


Рисунок 14 — Структура люцемида А **71a**

Апратоксин А **72a** — мощный цитотоксин, выделенный из морских цианобактерий *L. Majuscula* [73], обладает огромным потенциалом в качестве противоопухолевого препарата. Апратоксин В **72b** и С **72c** был выделен из *Lyngbya* [74] (рисунок 15).



- 72a: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me  
 72b: R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Me  
 72c: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = H

Рисунок 15 — Структура Апратоксина А **72a** и его аналогов (**72b-c**)

Теломестатин **73a** — ингибитор теломеразы. Несмотря на то, что теломераза состоит из нескольких компонентов ДНК-полимеразы, теломестатин тормозит деятельность теломеразы, не затрагивая ДНК-полимеразы и вирус иммунодефицита человека — обратной транскриптазы (рисунок 16).

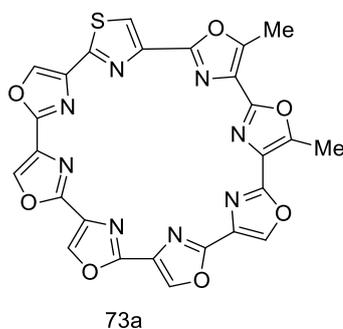


Рисунок 16 — Структура ингибитора теломеразы Теломестатина **73a**

Исследование губки *Haliclona nigra* привело к образованию двух новых циклических гексапептидов — халиграмида А **74a** и В **74b** [75]. Их структуры были установлены ЯМР анализом (рисунок 17).

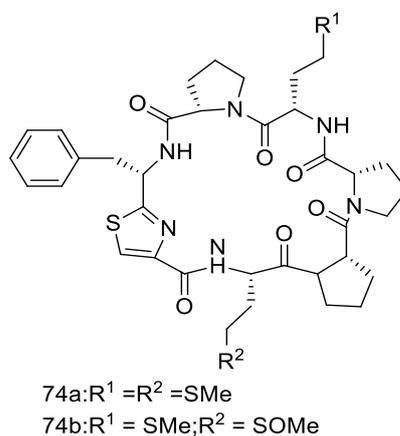


Рисунок 17 — Структура халиграмида А

Гектохлорин **75a** был выделен из цианобактерии *L. Majuscula*, собранной на Ямайке [76, 77] (рисунок 18).

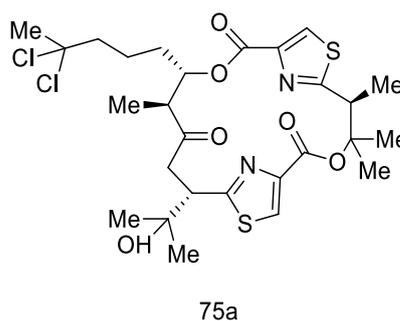


Рисунок 18 — Структура Гектохлорина **75a**

Галипептины А **76a**, В **76b** и С **76c** принадлежат к семейству депсипептидов и были выделены из морской губки *Haliclona* [78 — 80] (рисунок 19).

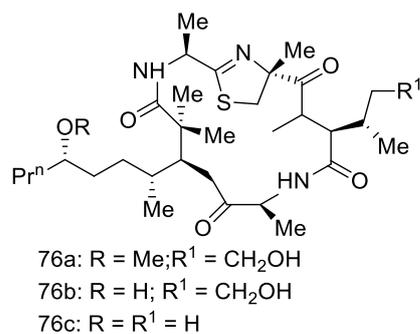


Рисунок 19 — Структуры галипептинов А, В и С **76a-c**

Шесть β-аминокислот, содержащие циклические депсипептиды — улонгамиды А-F **77a-f**, были выделены из цианобактерии *Lyngbya* [81] (рисунок 20).

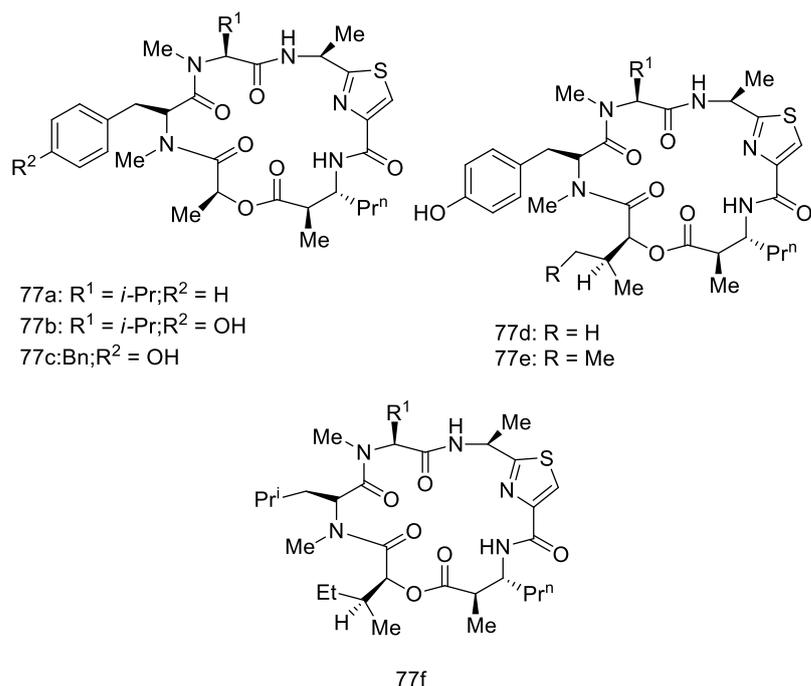


Рисунок 20 — Структуры β-аминокислот, содержащие циклические депсипептиды, включающие тиазол **77a-f**

Бистратамиды **78a-h** представляют собой группу гексапептидов, полученных из асидии *Lissoclinum bistratum* [82, 83] (рисунок 21).

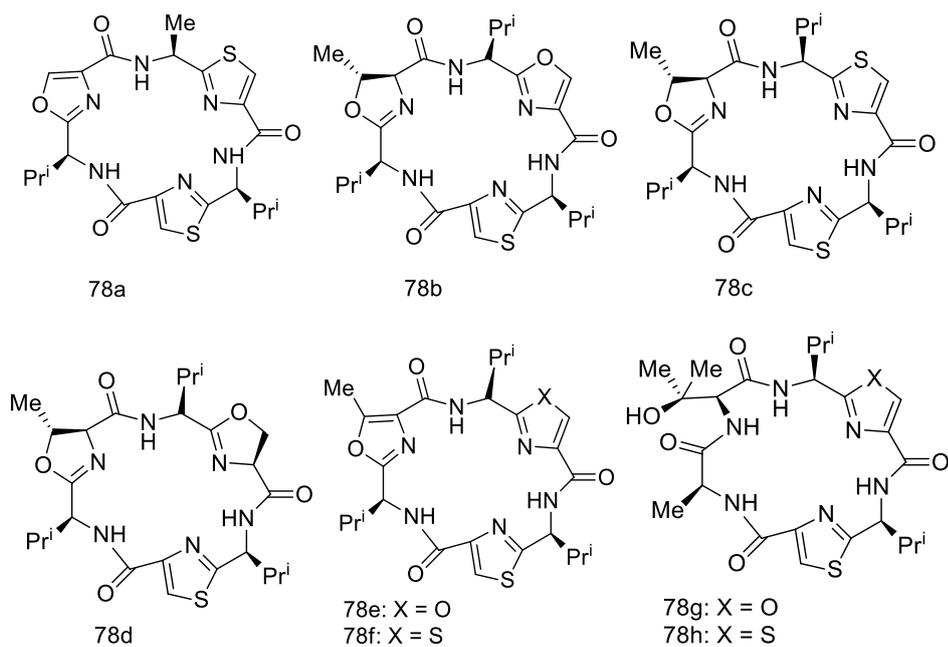


Рисунок 21 — Структуры бистартамов **78a-h**

Изучение асидии *L. Patella* привело к выделению двух новых тесно связанных циклических пептидных алкалоидов — лизоклинамидов **79a** и **79b** [84] (рисунок 22).

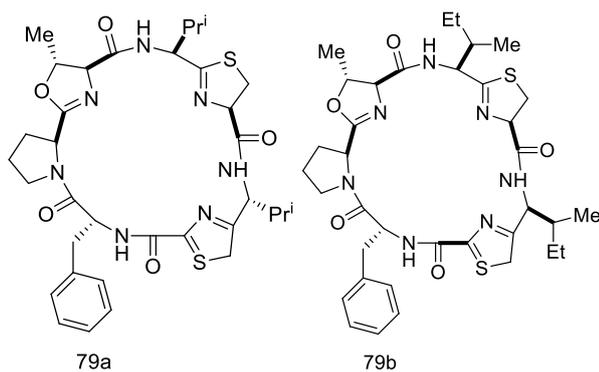


Рисунок 22 — Структуры циклических пептидных алкалоидов **79a, b**

Прениловые циклопептидные транкамиды **A 80a**, а так же их эписмеры получены из асидий *Lissoclinum* [85, 86] (рисунок 23).

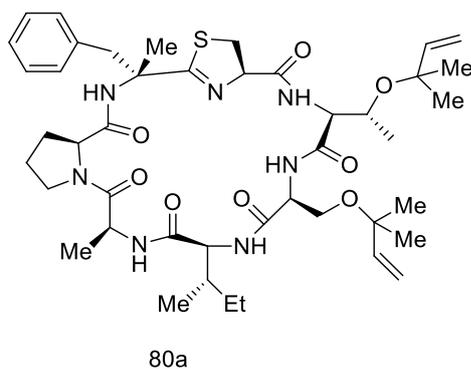


Рисунок 23 — Структура транкамида А **80a**

Тиострептон — семейство пептидных антибиотиков, выделенных из *Streptomyces azureus* [87]. Блеомицины (BLMs), такие как BLM A2, B2, и A5, представляют собой семейство противоопухолевых гликопептидных антибиотиков, выделенных из *Streptomyces verticillus* [88, 89]. GE2270A **81a** — антибиотик, продуцируемый *Planobispora* розовой ATCC 537731 (рисунок 24).

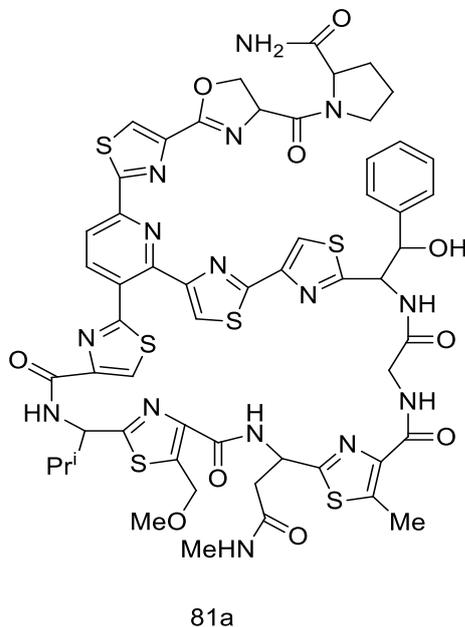


Рисунок 24 — Структура GE2270A **81a**

Он подавляет грам-положительные бактерии и анаэробы, действуя на синтез белка фактора элонгации (EF) [90, 91]. Он содержит пролин, серин,

глицин, две тиазолиламинокислоты, и гетероциклический центральный трехзамещенный пиридин.

Аналогичные тиопептиды — амитиамицины **82a-d** были выделены из штамма *Amycolatopsis* [92]. Сообщалось, что они ингибируют рост грамположительных бактерий [93] (рисунок 25).

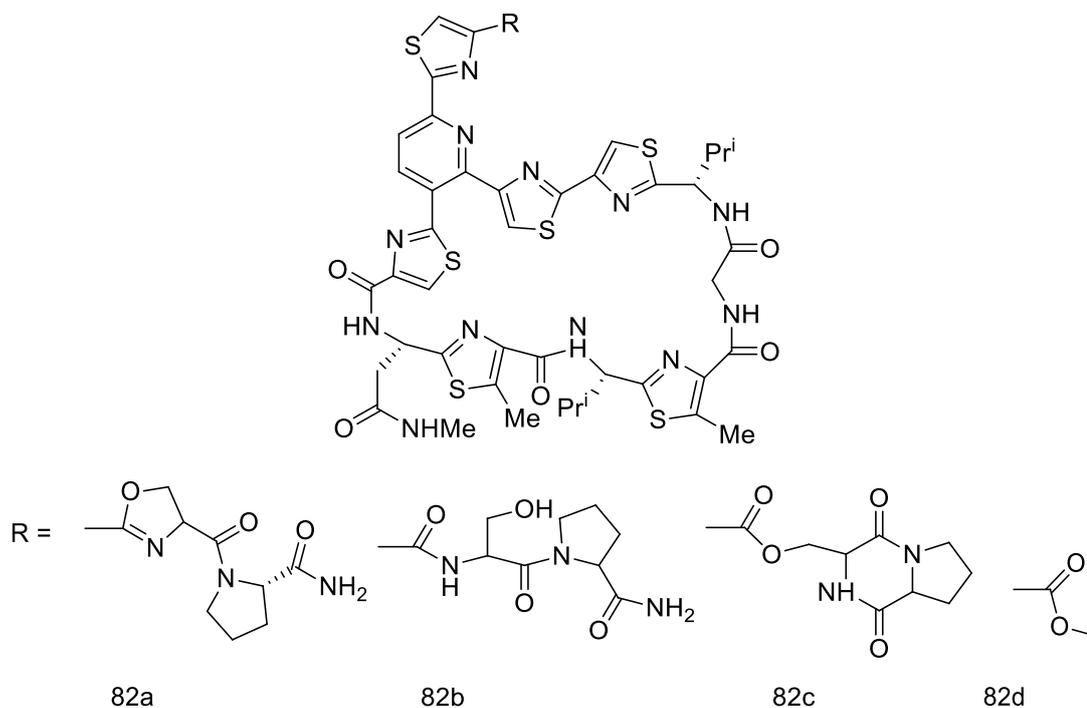


Рисунок 25 — Структуры амитиамицинов **82a-d**

Промотиоцины А и В **83a,b** выделены из *Streptomyces*. Они являются мощными антибиотиками, ингибирующие синтез белка в бактериях [94, 95] (рисунок 26).

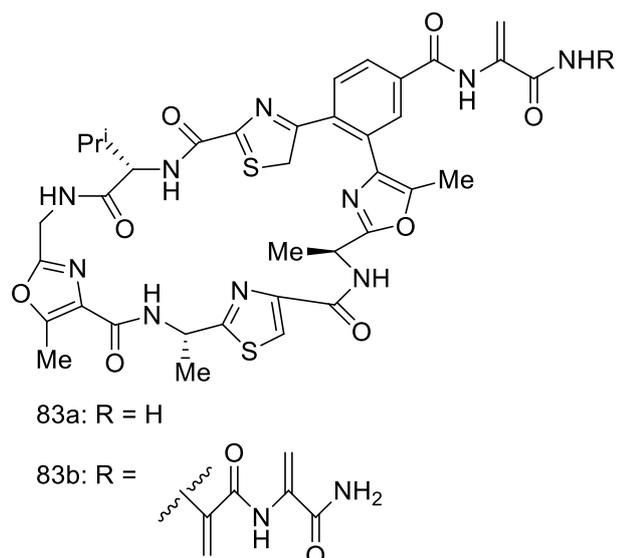


Рисунок 26 — Структуры промотиоцинов А и В **83a,b**

Раоцикламиды А **84a** и В **84b** были выделены из цианобактерии *Oscillatoriaraoi* и демонстрируют умеренную цитотоксическую активность против эмбрионов морских ежей [96, 97] (рисунок 27).

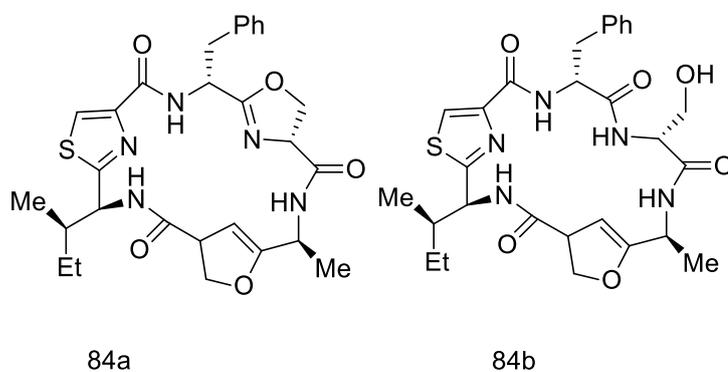


Рисунок 27 — Раоцикламиды А **84a** и В **84b**

Микрокоцин Р1 **85a** является структурно сложным тиопептидом [98] (рисунок 28).

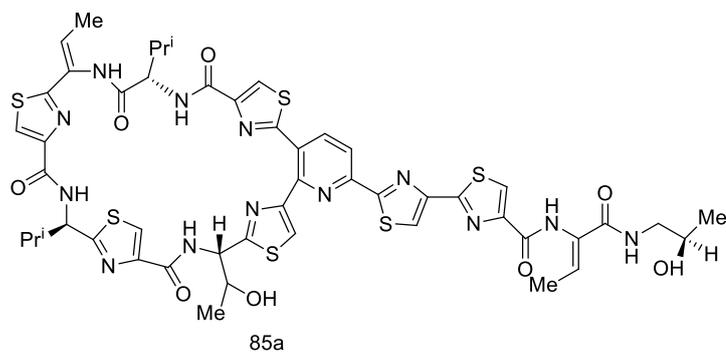


Рисунок 28 — Структура Микрокоцина P1 **85a**

УМ-216391 **86a** — мощный ингибитор теломеразы был выделен из *Streptomyces Nobilis* [99 — 101]. IB-01211 **86b** — сильное цитотоксическое средство, которое было выделено из морских организмов рода *Thermoactinomyces* [102, 103]. Другой циклический пептид, который содержит только две тиазольные единицы, называется трикамидом **86c**, был выделен из цианобактерии, *Trichodesmium erythraeum* [104] (рисунок 29).

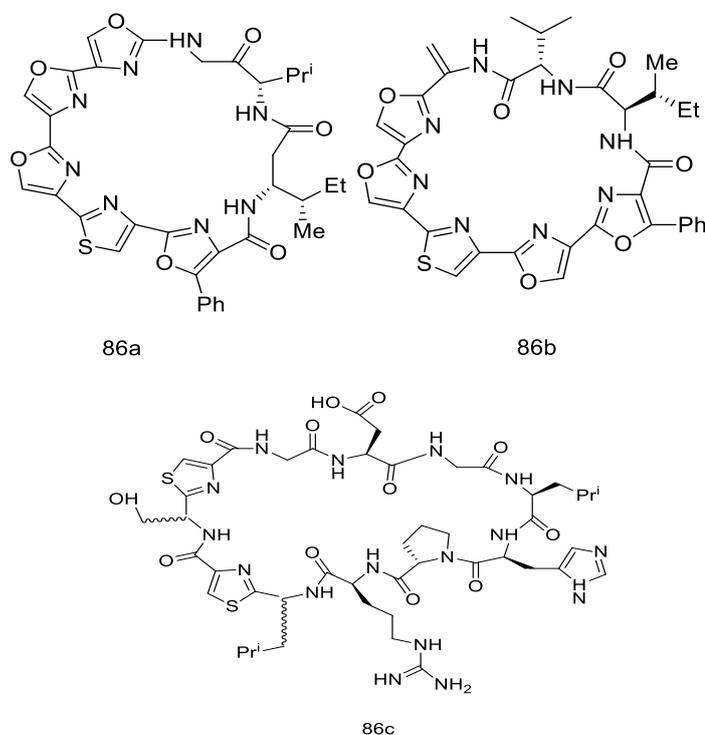
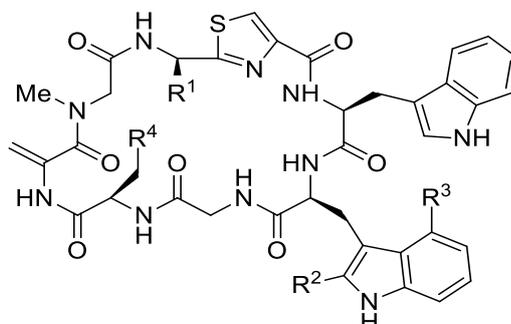


Рисунок 29 — Структуры УМ-216391 **86a** и его аналогов **86b** и **с**

Группа циклических пептидных антибиотиков, называемая аргиринами А-Н **87a-h**, была выделена из миксобактерии *Archangium gephyra* [105, 106]. Среди них аргирин В представляет собой иммуносупрессивное средство (рисунок 30).



- 87a: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = OMe; R<sup>4</sup> = H  
 87b: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = OMe; R<sup>4</sup> = Me  
 87c: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = OMe; R<sup>4</sup> = H  
 87d: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = OMe; R<sup>4</sup> = Me  
 87e: R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H  
 87f: R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OH; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = OMe; R<sup>4</sup> = H  
 87g: R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OH; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = OMe; R<sup>4</sup> = OMe  
 87h: R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = OMe; R<sup>4</sup> = H

Рисунок 30 — Структуры циклических пептидных антибиотиков **87a-h**

Эпотилоны [107] представляют собой класс поликетидных макролидов, первоначально, выделенных из почвенной бактерии *Sorangium cellulosum*. Они оказывают более высокие результаты против паклитаксел — устойчивых клеточных линий рака человека и показывают улучшенную эффективность противлекарственной устойчивости (*англ.* MDR, Multiple drug resistance) линии опухолевых клеток. Кроме того, эпотилоны имеют гораздо более высокую растворимость в воде и могут быть получены в мультикилограммовых количествах, что делает их наиболее перспективными в качестве противораковых препаратов [108]. Эпотилоны А **88a**, В **88b**, Е **88e** и **88d** (F) содержат С (12)-С (13) эпоксидное кольца в то время, как С **88c** и D **88d** имеет двойную связь вместо эпоксида в том же положении (рисунок 31).

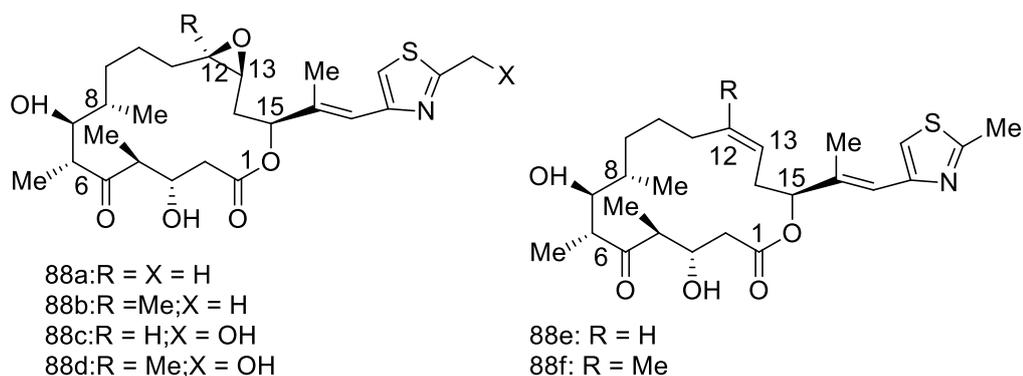


Рисунок 31 — Структуры эпотилонов **88a-f**

Эпотилоны А **88a** и В **88b** были получены в соотношении 2:1, когда как С **88c** и D **88d** только в следовых количествах. Эпотилоны Е **88e**, F **88f**, и многие другие природные аналоги и фрагменты были выделены из *C. Cellulosum* [109].

Систематические исследования SAR эпотилонов и их аналогов показало, что конфигурации С-6 и С-8 имеют жизненно важное значение для из-за их влияния на общую конформации макроцикла через пространственные и стереоэлектронные эффекты [110]; эпоксидный фрагмент не является существенным и его замещение на С-12, особенно на метильную группу, усиливает активность до тех пор, пока конфигурации С-13 не согласуются родной конфигурацией эпотилонов [111 — 113]. Стереохимия С-15 также очень важна для биологической активности, так как С-15 эпимеров лишены какой-либо биологической активности. Используя молекулярное моделирование, фармакофор разделяет эпотилоны и известные антимиотические препараты: паклитаксел и саркодиктин [114]. Эпотилон В **88b** находится в фазе клинических испытаний и некоторые из его аналогов, а именно аза-эпотилон и 12,13-диоксиэпотилон В, и т.д., также вошли клинические испытания.

(-)-Патеамин **89a**, содержащий 19-членный бислактон, выделен из морской губки *Mucile*.

Он является мощным иммунодепрессантом [115, 116]. Цитотоксические макролиды архазолиды А **89b** и В **89c** состоят из макроциклического лактона с тиазолом в боковой цепи и являются мощными ингибиторами АТФ-азы [117].

Их относительная и абсолютная стереохимии были определены на основе сочетания обширных исследований ЯМР, включая молекулярное моделирование [118] (рисунок 32).

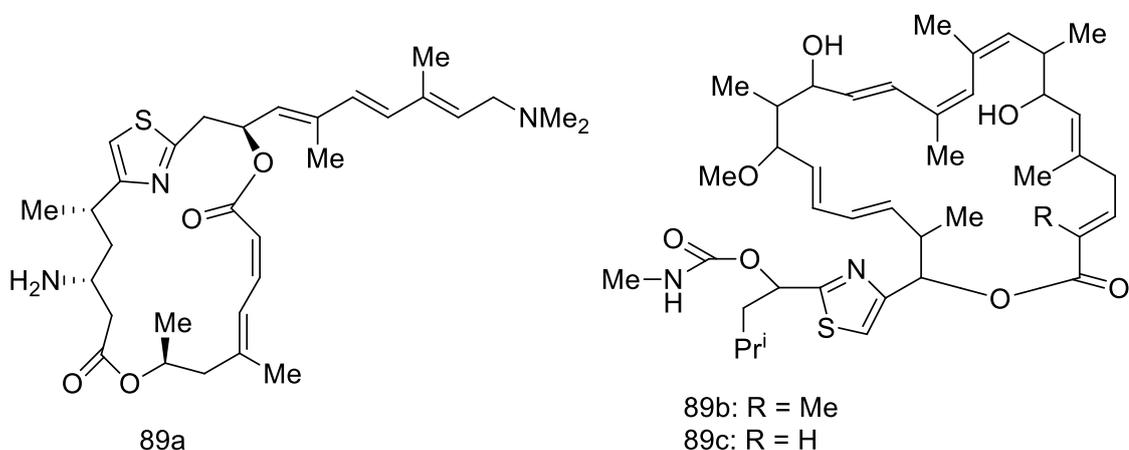


Рисунок 32 — Структуры иммунодепрессанта **89a** и цитотоксических соединений **89b, c**

### 1.2.2 Фармацевтическое использование

Одним из первых коммерческих синтетических препаратов, содержащих тиазол является «сульфатиазол» — простой сульфамидный антибиотик, полученный из 2-аминотиазола **90a**.

Большое количество производных тиазола обладают фармакологической активностью [119].

2-(*N*-хлорфенил)тиазол-4-илуксусная кислота **90b** обладает противовоспалительными свойствами [120], "Тиабендазол" или 2-(4-тиазолил)бензимидазол **90c** широко используется в качестве антигельминтика

и фунгицида. Другие производные, такие как 3-замещенные 4-аминотиазолин-2-тионы **90d** обладают противогрибковой активностью, в естественных условиях ингибируют рост *Xanthomonas oryzae* [121] (рисунок 33).

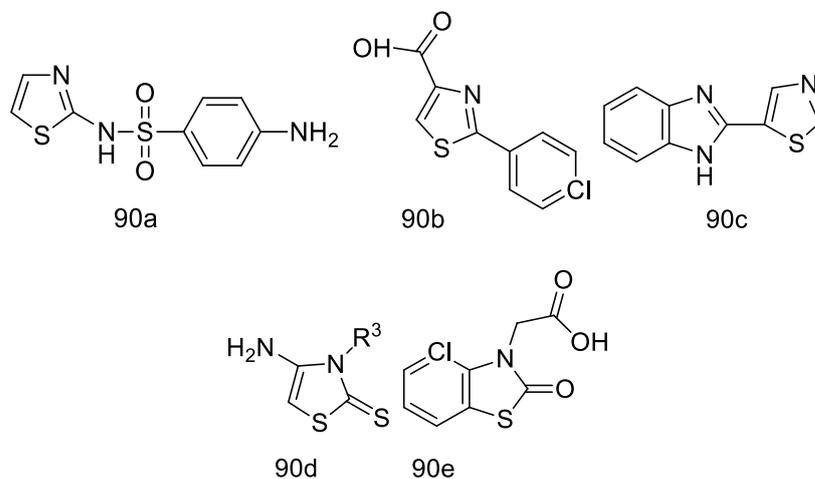


Рисунок 33 — Структуры синтетических лекарственных средств **90a-d**, содержащих тиазол в качестве базового скелета

## 2 Результаты и их обсуждение

Большое количество природных соединений, в частности, из морской среды, содержат гетероциклические фрагменты, такие как, тиазольные, оксазольные, тиазолиновые и оксазолиновые. Во многих случаях они являются перспективным противоопухолевыми, антибактериальными, противовирусными, противомаларийными препаратами. Принимая во внимание столь активный интерес к данному гетероциклу, получение новых функциональных производных тиазола является актуальной задачей и является целью данного исследования.

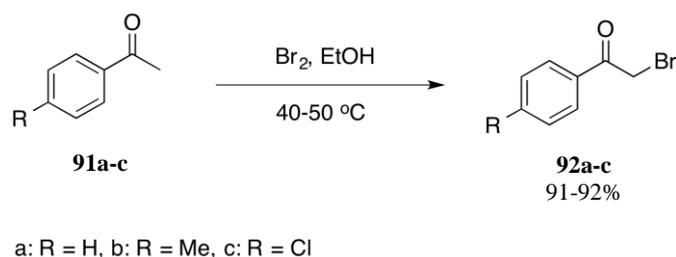
### 2.1. Синтез производных *бис*-тиазоламинов

Наиболее часто используемым методом синтеза тиазолов — является синтез Ганча, заключающийся во взаимодействии  $\alpha$ -галогенкарбонильного соединения с соединениями, несущими N-C-S фрагмент, например с тиоамидами и тиомочевинами. Данный метод позволяет получать полифункциональные тиазолы, содержащие разнообразные заместители.

В настоящей работе нами исследована возможность получения новых *бис*-тиазоламинов **95a-i**, с использованием ранее неизвестных тиазолсодержащих тиомочевин по реакции Ганча.

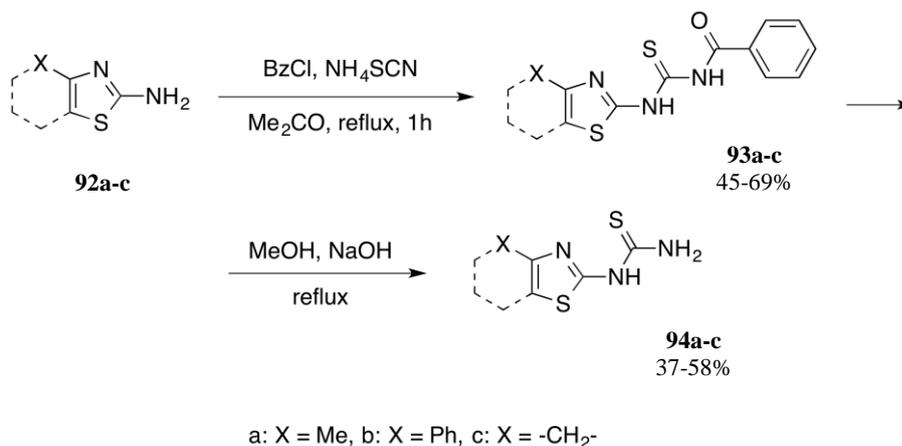
В качестве билдинг блоков мы использовали серию замещенных фенацилбромидов **91a-c** и различные производные тиомочевины **92a-c**.  $\alpha$ -Бромкетоны **91a-c** были получены при бромировании соответствующих ацетофенонов молекулярным бромом в среде этилового спирта при температуре 40-50 °C (схема 48)

## Схема 48

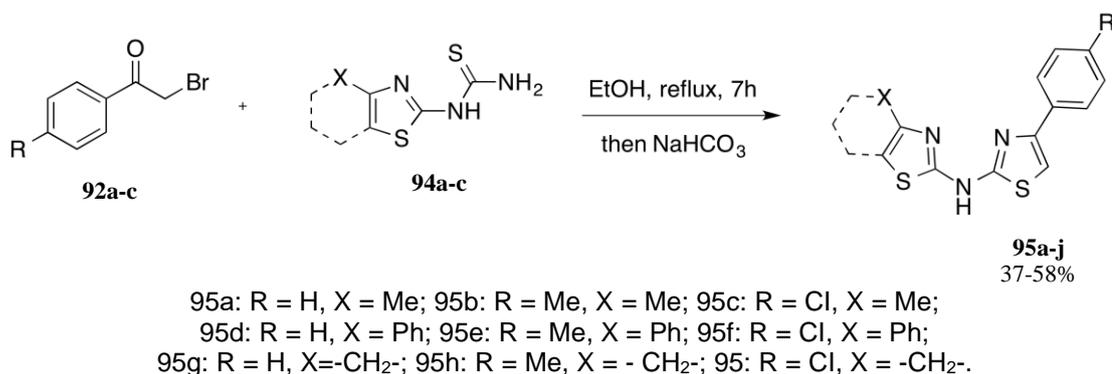


*N*-(тиазол-2-ил)тиомочевины **94a-c** были получены в несколько стадий. На первой стадии серия замещенных 2-аминотиазола вступала в реакцию с бензоилизоцианатом генерируемым *in situ*. На второй стадии бензоилированную тиомочевину подвергали щелочному гидролизу (схема 49).

## Схема 49



Целевые *бис*-тиазоламины были получены в ходе семичасового кипячения фенацилбромидов **92a-c** с *N*-(тиазол-2-ил) тиомочевинами **94a-c** в этиловом спирте с последующей обработкой гидрокарбонатом натрия. В результате нам удалось выделить девять новых *бис*-тиазоламинов **95a-i** с выходами 56-89 % (схема 50).



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 **95a-j** помимо сигналов химических сдвигов, характерных для протонов арильного заместителя, наблюдаются два сигнала, соответствующих Н-5 протонам тиазольных фрагментов. Слабополюный синглет в области 7.0-7.3 м.д. отвечающий Н-5 протону вновь образовавшегося тиазольного цикла, и сильнополюный в области 6.5-6.9 м.д. отвечающий Н-5 протону тиазольного цикла уже содержащегося в структуре исходных тиомочевин (рисунок 34).

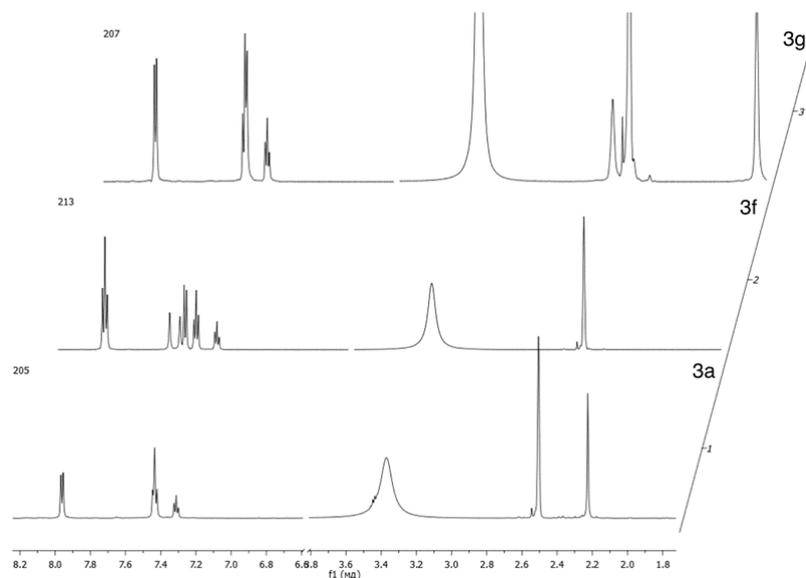


Рисунок 34 — Спектры ЯМР <sup>1</sup>H для соединений **95a,f** и **g**

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 35).

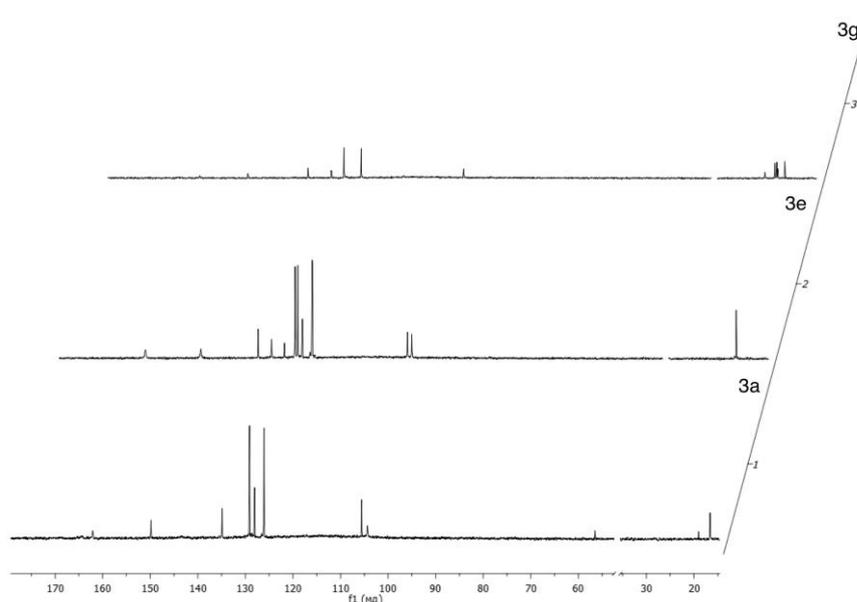
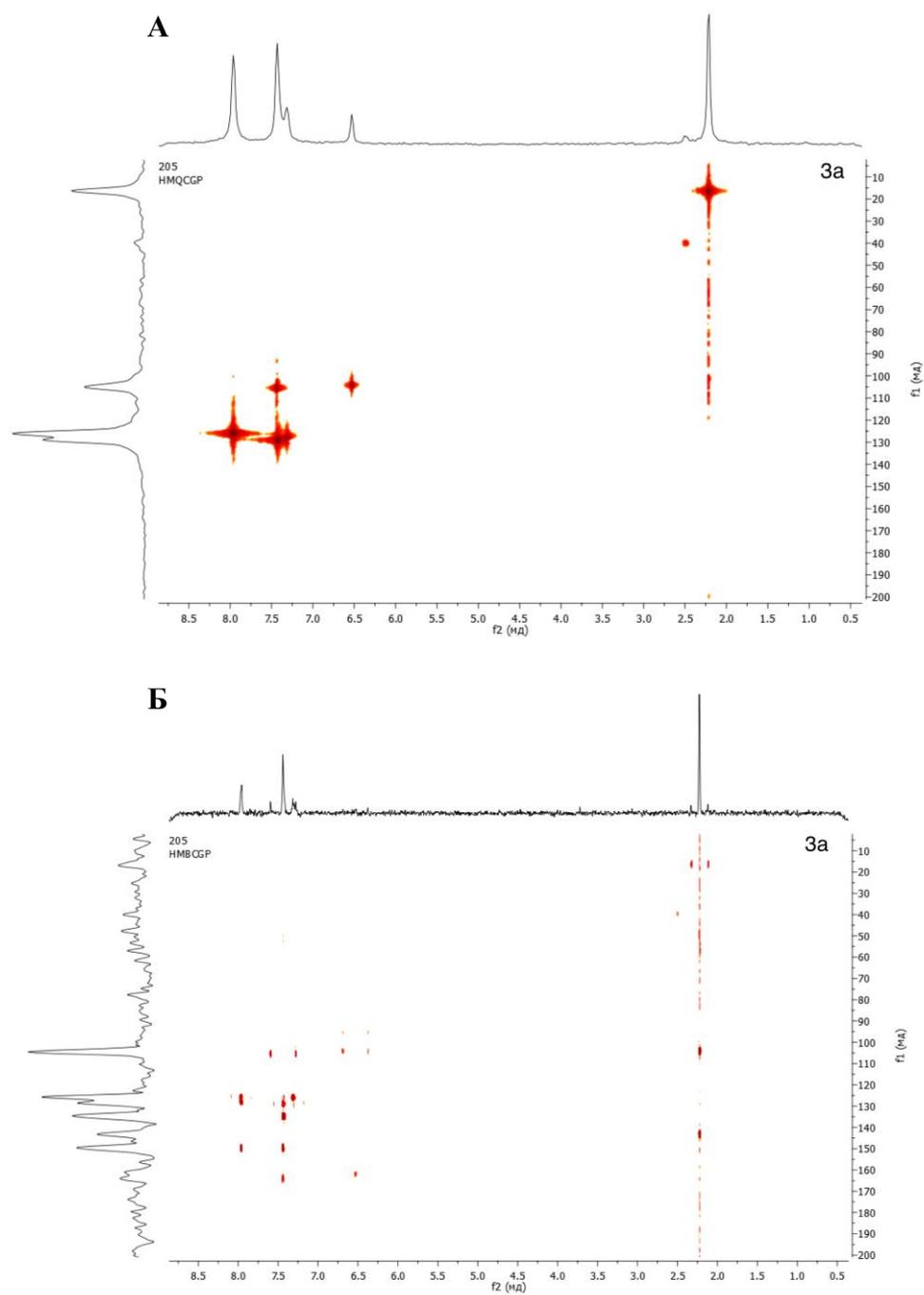


Рисунок 35 — Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  для соединений **95a, e, g**

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 НМQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) и НМВС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) (рисунок 36).



А — Спектр НМҚС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ); Б — НМВС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ )

Рисунок 36 — Спектры НМҚС и НМВС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) для соединения **95a**

На рисунке ниже приводятся основные гетероядерные корреляции для соединения **3a** по данным экспериментов: 1 - НМҚС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ), 2 — НМВС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) (рисунок 37).

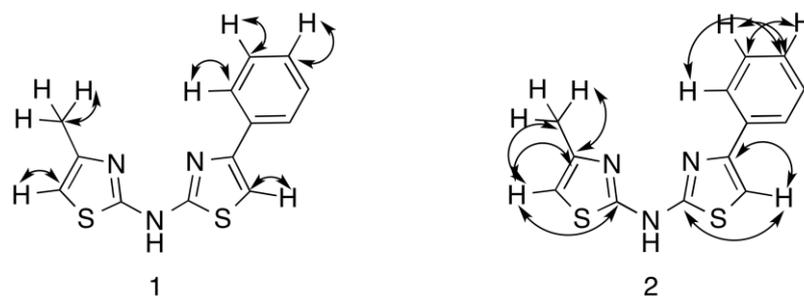


Рисунок 37 — Гетероядерные корреляции для соединения **3a** (1 — HMQC, 2 — HMBC)

В спектрах HMQC 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 HMBC 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 BrukerAvance (600.22 и 150.93 МГц соответственно) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС. На этом же приборе осуществлены эксперименты НМСВ ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) и НМРС ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ). Элементный анализ проведен на анализаторе VarioElCube. Определение температуры плавления производилось на нагревательном столике Voetius.

#### **3.2 Очистка и сушка растворителей**

##### **3.2.1 Ацетон**

Сушили в течение часа над пентаоксидом фосфора, прибавляя время от времени осушитель, затем перегоняли при атмосферном давлении. Т. кип. 56.2 °С.

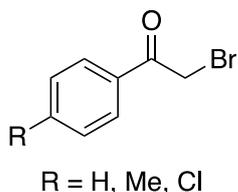
##### **3.2.2 Этанол**

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 течение 1 ч с обратным холодильником и последующей перегонкой при атмосферном давлении, т. кип. 78.3 °С.

##### **3.2.3 Диметилформамид**

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

### 3.3 Синтез исходных соединений



2-Бром-1-фенилэтан-1-он (**92a**)

2-Бром-1-(*p*-толил)этан-1-он (**92b**)

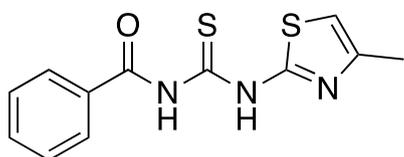
2-Бром-1-(4-хлорфенил)этан-1-он (**92c**)

Типовая методика синтеза  $\alpha$ -бромкетонов: к раствору 15 ммоль соответствующего ацетофенола **91a-c** в 10 мл этанола, предварительно подогретому до 40 °С, в несколько приемов прибавляли по каплям раствор 0.77 мл (2.4 г, 15 ммоль) брома. Реакционную смесь после обесцвечивания (2-3 мин) охладили, вылили в стакан со льдом, выпавший осадок отфильтровали.

2-Бром-1-фенилэтан-1-он (**92a**). Выход: 92 %, т. пл. 49-50 °С.

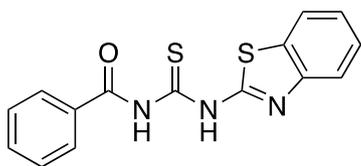
2-Бром-1-(*p*-толил)этан-1-он (**92b**). Выход: 91 %, т. пл. 47-48 °С.

2-Бром-1-(4-хлорфенил)этан-1-он (**92c**). Выход: 2 %, т. пл. 94-96 °С.



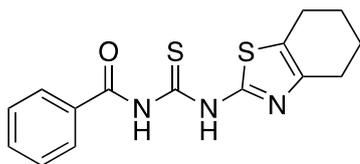
*N*-[(4-метилтиазол-2-ил)карбамотиоил]бензамид (**93a**)

Бензоилхлорид (3.09 г, 22 ммоль) добавляли в течение 5 мин к свежеприготовленному раствору NH<sub>4</sub>SCN (1.67 г, 22 ммоль) в 30 мл ацетона, смесь кипятили 15 мин. Затем смесь слегка охладили и прикапывали 2-амино-4-метилтиазол (2.28 г, 22 ммоль) в 10 мл ацетона. После этого смесь кипятили в течение 60 минут, затем вылили в избыток колотого льда при интенсивном перемешивании. Полученное твердое вещество собрали и обильно промыли водой. Выход: 45 %, т. пл. 176-177 °С.



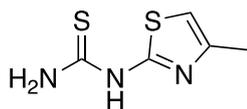
*N*-[(4-фенилтиазол-2-ил)карбамотиоил] (**93b**)

Бензоилхлорид (3.09 г, 22 ммоль) добавляли в течение 5 мин к свежеприготовленному раствору  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (1.67 г, 22 ммоль) в 30 мл ацетона, смесь кипятили 15 мин. Затем смесь слегка охладили и прикапывали 2-амино-4-бензотиазол (3.52 г, 22 ммоль) в 10 мл ацетона. После этого смесь кипятили в течение 60 минут, затем вылили в избыток колотого льда при интенсивном перемешивании. Полученное твердое вещество собрали и обильно промыли водой. Выход: 69 %, т. пл. 176-177 °С.



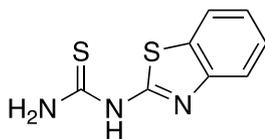
*N*-[(4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]тиазол-2-ил)карбамотиоил]бензамид (**93c**)

Бензоилхлорид (1.85 г, 13 ммоль) добавляли в течение 5 мин к свежеприготовленному раствору  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (1.00 г, 13 ммоль) в 30 мл ацетона, смесь кипятили 15 мин. Затем смесь слегка охладили и прикапывали 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]тиазол-2-амин (1.78 г, 12 ммоль) в 10 мл ацетона. После этого смесь кипятили в течение 60 минут, затем вылили в избыток колотого льда при интенсивном перемешивании. Полученное твердое вещество собрали и обильно промыли водой. Выход: 64 %, т. пл. 204-205 °С.



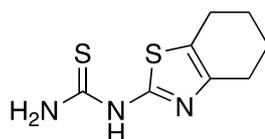
1-(4-метилтиазол-2-ил)тиомочевина (**94a**)

*N*-[(4-метилтиазол-2-ил)карбамотиоил]бензамид **93a** (4.92 г, 14 ммоль) вносили одной порцией в раствор NaOH (5 г, 14 ммоль) в 27 мл метилового спирта, заранее нагретого до 80 °С. При этой температуре смесь выдерживали 10 минут. Затем смесь выливали в стакан со льдом, подкисляли (рН=3-4) концентрированной HCl и подщелачивали до рН=8 25%-ным раствором аммиака. Выпавший осадок отфильтровали. Выход 58 %, т. пл. 213-215 °С.



1-(4-фенилтиазол-2-ил)тиомочевина (**94b**)

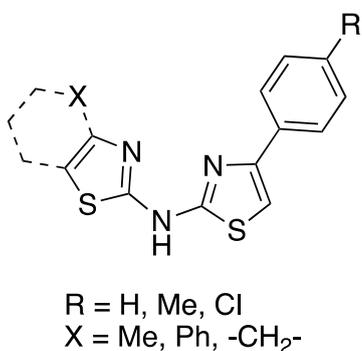
*N*-[(4-фенилтиазол-2-ил)карбамотиоил]бензамид **93b** (2.72 г, 9.8 ммоль) вносили одной порцией в раствор NaOH (1.5 г, 9.8 ммоль) в 30 мл метилового спирта, заранее нагретого до 80 °С. При этой температуре смесь выдерживали 20 минут. Затем смесь выливали в стакан со льдом, подкисляли (рН=3-4) концентрированной HCl и подщелачивали до рН=8 25%-ным раствором аммиака. Выпавший осадок отфильтровали. Выход 41 %, т. пл. 193-194 °С.



1-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)тиомочевины (**94c**)

*N*-[(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)карбамотиоил]бензамид **93c** (2.69 г, 8.4 ммоль) вносили одной порцией в раствор NaOH (1.5 г, 8.4 ммоль) в 30 мл метилового спирта, заранее нагретого до 80 °С. При этой

температуре смесь выдерживали 20 минут. Затем смесь выливали в стакан со льдом, подкисляли (pH=3-4) концентрированной HCl и подщелачивали до pH=8 25%-ным раствором аммиака. Выпавший осадок отфильтровали. Выход: 37 %, т. пл. 208-209 °С.



4-Метил-N-(4-фенилтиазол-2-ил)тиазол-2-амин (**95a**)

4-Метил-N-[4-(*n*-толил)тиазол-2-ил]тиазол-2-амин (**95b**)

4-(4-Хлорфенил)-N-(4-метилтиазол-2-ил)тиазол-2-амин (**95c**)

Бис(4-фенилтиазол-2-ил)амин (**95d**)

4-Фенил-N-[4-(*n*-толил)тиазол-2-ил]тиазол-2-амин (**95e**)

4-(4-Хлорфенил)-N-(4-фенилтиазол-2-ил)тиазол-2-амин (**95f**)

N-(4-фенилтиазол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амин (**95g**)

N-[4-(*n*-толил)тиазол-2-ил]-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амин (**95h**)

N-[4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил]-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амин (**95j**)

Типовая методика синтеза бис-тиазоламинов: смесь 10 ммоль замещенной тиомочевины **94a-c** и 10 ммоль соответствующего фенацилбромида **92a-c** в 30 мл этанола кипятили в течении 7 часов. По окончании нагрева к еще горячей смеси добавляют 10 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Выпавший продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта.

4-Метил-*N*-(4-фенилтиазол-2-ил)тиазол-2-амин. (**95a**). Выход: 56 %, т. пл. 221-222 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.23 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.53 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 7.31 т (1H,  $\text{H}^{4'}$ ,  $J$  7.3 Гц), 7.43 т (3H,  $\text{H}^{5',3'',5''}$ ,  $J$  7.5 Гц), 7.96 д (2H,  $\text{H}^{2'',6''}$ ,  $J$  7.7 Гц).

4-Метил-*N*-[4-(*n*-толил)тиазол-2-ил]тиазол-2-амин. (**95b**). Выход: 76 %, т. пл. 212-213 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.23 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.33 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.56 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 7.24 д (2H,  $\text{H}^{3'',5''}$ ,  $J$  7.9 Гц), 7.38 с (1H,  $\text{H}^{5'}$ ), 7.85 д (2H,  $\text{H}^{2'',6''}$ ,  $J$  7.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 16.6, 104.3, 105.6, 126.1, 128.1, 129.1, 134.9, 149.9, 162.1.

4-(4-Хлорфенил)-*N*-(4-метилтиазол-2-ил)тиазол-2-амин (**95c**). Выход: 86 %, т. пл. 217-218 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.20 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.40 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 7.34 с (1H,  $\text{H}^{5'}$ ), 7.47 д (2H,  $\text{H}^{2'',6''}$ ,  $J$  8.1 Гц), 7.96 д (2H,  $\text{H}^{3'',5''}$ ,  $J$  8.0 Гц).

Бис(4-фенилтиазол-2-ил)амин (**95d**). Выход: 85 %, т. пл. 215-216 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.34 т (2H,  $\text{H}^{4'}$ ,  $J$  6.8 Гц), 7.46 т (4H,  $\text{H}^{3'',5''}$ ,  $J$  7.2 Гц), 7.56 с (2H,  $\text{H}^5$ ), 7.98 д (4H,  $\text{H}^{2',6'}$ ,  $J$  7.2 Гц), 12.47 уш. с (1H, NH).

4-Фенил-*N*-[4-(*p*-толил)тиазол-2-ил]тиазол-2-амин (**95e**). Выход: 69 %, т. пл. 183-184 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.34 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.26 д (2H,  $\text{H}^{3''',5'''}$ ,  $J$  7.9 Гц), 7.34 т (1H,  $\text{H}^{4'}$ ,  $J$  7.3 Гц), 7.46 т (3H,  $\text{H}^{5,3',5'}$ ,  $J$  7.6 Гц), 7.53 с (1H,  $\text{H}^{5''}$ ), 7.85 д (2H,  $\text{H}^{2''',6'''}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.97 д (2H,  $\text{H}^{2',6'}$ ,  $J$  7.5 Гц), 12.44 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.3, 105.2, 106.1, 126.1, 126.2, 128.2, 129.2, 129.8, 132.0, 134.76, 137.5, 149.6, 161.2.

4-(4-Хлорфенил)-*N*-(4-фенилтиазол-2-ил)тиазол-2-амин (**95f**). Выход: 82 %, т. пл. 186-187 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.34 т (1H,  $\text{H}^{4'}$ ,  $J$  7.3 Гц), 7.46 т (2H,  $\text{H}^{3',5'}$ ,  $J$  7.6 Гц), 7.52 д (2H,  $\text{H}^{2''',6'''}$ ,  $J$  8.5 Гц), 7.55 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 7.61 с (1H,  $\text{H}^{5''}$ ), 7.98 т (4H,  $\text{H}^{2',6',3''',5'''}$ ,  $J$  8.1 Гц), 12.48 уш. с (1H, NH).

*N*-(4-фенилтиазол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]тиазол-2-амин. (**95g**). Выход: 84 %, т. пл. 203-205 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.78 с (4H,  $\text{H}^{6,7}$ ), 2.59-2.45 м (4H,  $\text{H}^{5,8}$ ), 7.31 т (1H,  $\text{H}^{4''}$ ,  $J$  7.3 Гц), 7.38 — 7.48 м (3H,  $\text{H}^{5'',3''',5''''}$ ), 7.95 д (2H,  $\text{H}^{2''',6''''}$ ,  $J$  7.6 Гц).

*N*-[4-(*n*-толил)тиазол-2-ил]-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амин (**95h**). Выход: 88 %, т. пл. 214-216 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.77 с (4H, H<sup>6,7</sup>), 2.32 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.59-2.45 м (4H, H<sup>5,8</sup>), 7.23 д (2H, H<sup>2''',6'''</sup>, *J* 7.7 Гц), 7.32 с (1H, H<sup>5''</sup>), 7.83 д (2H, H<sup>3''',5'''</sup>, *J* 7.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 21.3, 22.8, 23.0., 23.4, 25.5, 104.5, 126.0, 129.7, 132.3, 137.2, 149.9, 160.0.

*N*-[4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил]-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амин (**95j**). Выход: 89 %, т. пл. 219-220 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.77 с (4H, H<sup>6,7</sup>), 2.60-2.50 м (4H, H<sup>5,8</sup>), 7.40 с (1H, H<sup>5''</sup>), 7.48 д (2H, H<sup>2''',6'''</sup>, *J* 8.5 Гц), 7.95 д (2H, H<sup>3''',5'''</sup>, *J* 8.5 Гц).

## Заключение

На основании результатов выполненного исследования можно сделать следующие выводы:

- 1) получены и охарактеризованы ранее неизвестные *N*-(тиазол-2-ил)тиомочевины. Показана возможность вовлечения S-C-N синтона данного типа в реакции Ганча. Функционализированные тиомочевины часто встречаются в структурах одобренных для использования в клинической практике препаратов в качестве основного скаффолда. Особенно благоприятно данный мотив влияет на связывание с разного рода цитозольными и рецепторными киназами, такими как PI3K, ABL, ROCK и т. д.
- 2) методами комбинаторного синтеза, с хорошими выходами, получена серия (9 соединений) новых функциональных тиазолов, содержащих в качестве базового скаффолда фрагмент *бис*-(тиазол-2-амин), Чистота синтезированных соединений была определена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, а структура подтверждена спектрами ядерного магнитного резонанса на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ; Для однозначного соотнесения сигналов химических сдвигов ядер углерода, наблюдаемых в спектрах  $^{13}\text{C}$ , со структурой синтезированных соединений, проводились эксперименты с применением гетероядерной корреляционной спектроскопии  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ;
- 3) все синтезированные соединения отвечают требованиям перорально биодоступных и проницаемых молекул с точки зрения физико-химических свойств, не содержат выраженных сайтов метаболизма и могут быть рекомендованы в качестве кандидатов для первичного скрининга активности ингибирования протеинкиназ методами *in vitro*.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Metzger J. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. 1<sup>st</sup> ed. / J. V. Metzger. — New York: Pergamon Pres, 1984. — 278 p.
2. O. Uchikawa and. Aminothiazole derivatives. II. A facile synthesis of condensed 4-aminothiazole derivatives using  $\alpha$ -bromolactams and thioamides / O. Uchikawa and, T. Aono // *J. Heterocycl. Chem.* — 1994. — Vol.31. — P. 1545-1551
3. Kopka I. E. A novel one-pot synthesis of substituted 4-*t*-butyldimethylsilyloxy-thiazoles / I. E. Kopka // *Tetrahedron Lett.* — 1988. — Vol. 29, № 31. — P. 3765-3768
4. Traumann V. About amidothiazoles and isomers thereof / V. Traumann // *Ann. Chem.* — 1888. — Vol. 249. — P. 31-35.
5. Dodson R. M. The Reaction of Ketones with Halogens and Thiourea / R. M. Dodson, L. C. King // *J. An. Chem. Soc.* — 1945. — Vol. 67. — P. 2242-2243.
6. Zaleska B. Synthesis and Properties of Unique Mesoionic 1,3-Thiazolium-4-olates / B. Zaleska, D. Ciez, H. Falk // *Monatsh. Chem.* — 1996. — Vol. 127. — P. 1251-1257.
7. Beyer H. About Thiazoles, XII. Communication: Synthesis of thiazolyl-(2)-hydrazines / H. Beyer, H. Hohn, W. Lassig // *Chem. Ber.* — 1952. — Vol. 85. — P. 1122-1130.
8. D'Amico J. J. *Journal of Heterocyclic Chemistry* Article Synthesis of heterocyclic compounds from *o*-aminobenzenethiol and ammonium thiocarbamate / J. J. D'Amico, R. W. Fuhrhop, F. G. Bollinger et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1986. — Vol. 23. — P.641-645.
9. 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. — Vol. 60. — P. 5638-5642.
10. Ohler E. (1,2-Epoxy-3-oxoalkyl)phosphonic acid esters as synthons for heterocyclic carbonyl compounds: Synthesis of acyl-substituted thiazoles,

indolizines, imidazo[1,2-a]-pyridines and imidazo[1,2-a]pyrimidines / E. Ohler, M. El-Badawi, E. Zbiral // Chem. Ber. — 1985. — Vol.118. — P. 4099-4130.

11. Ohler E. Regioselective Cyclization Reactions of acyl-substituted Epoxyphosphonates with 2-Mercaptoazoles: Synthesis of Thiazolo[3,2-a]benzimidazole, Imidazo[2,1-b]thiazole, and Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole Derivatives / E. Ohler, H.-S. Kang, E. Zbiral // Chem. Ber. 1988. — Vol. 121, № 5. — P.533-543.

12. Prakash O. Hypervalent Iodine Reagents in the Synthesis of Heterocyclic Compounds / O. Prakash, N. Saini, P. K. Sharma // Synlett. — 1994. — Vol. 1994, № 4. — P.221.

13. Regioselective And Stereoselective Hydroxylation Of Some Nitrogen Heterocyclic-Compounds By Microorganisms / M. S. Khanna, C. P. Garg, R. P. Kapoor et al. // Indian J. Chem. Sect. B. — 1993. — Vol. 32. — P. 364-367.

14. Tunable regioselectivity associated with the reaction of 2,3-dihalo-1-(phenylsulfonyl)-1-propenes with ambident nucleophilic reagents / A. Padwa, D. J. Austin, M. Ishida et al. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57, № 4 — P. 1161-1169.

15. Varma R. S. Solid state synthesis of 2-arylbenzo[b]furans, 1,3-thiazoles and 3-aryl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazoles from  $\alpha$ -tosyloxyketones using microwave irradiation / R. S. Varma, D. Kumar, P. J. Liesen // J. Chem. Soc., Perkin Trans. — 1998. — Vol. 1. — P. 4093-4096.

16. Seko S. A convenient copper-catalyzed direct amination of nitroarenes with O-alkylhydroxylamines / S. Seko, K. Miyake, N. Kawamura // J. Chem. Soc., Perkin Trans. — 1999. — Vol 1. P. 1437-1444.

17. Metzger J. V. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. 2<sup>nd</sup> ed. / J. V. Metzger. — New York: Pergamon Pres, 1984. — 330 p.

18. Freeman F. Reaction of aminopropanedinitrile 4-methylbenzenesulfonate (aminomalononitrile p-toluenesulfonate (tosylate)) with isothiocyanates / F. Freeman, D. S. H. L. Kim // J. Org. Chem. — 1991. — Vol. 56, № 15. — P. 4645-4648.

19. Synthesis of 2-imino-4-thiazolines, 2-imino-4-alkoxythiazolidines, thiazoles and 4-imidazolin-2-ones from  $\alpha$ -halomethyl ketimines / N. de Kimpe, W. de Cock, M. Keppens et al. // *Heterocycl. Chem.* — 1996. — Vol. 33, № 4. — P. 1179-1183.

20. Gabriel S. A synthesis of oxazoles and thiazoles I / Gabriel S. // *Ber.* — 1910. — Vol. 43, № 1. — P. 134-138.

21. Gabriel S. Synthesis of oxazoles and thiazoles II / Gabriel S // *Ber.* — 1910. — Vol. 43, № 2. — P. 1283-1287.

22. Bachstetz M. About some thiazoles and oxazoles / M. Bachstetz // *Ber.* — 1914. — Vol. 47, № 3. — P. 3163-3169.

23. Rahman A. Reactions of polarized ketoketene S,N-acetals with thionyl chloride: a novel general route to 1-aryloxy or(1-acyl)-2-aryl-(ethoxycarbonyl)-4-alkylthiothiazoles by direct heterocyclization / A. Rahman, H. Ila, H. Junjappa // *Synthesis.* —1984. — P. 250-252.

24. Synthesis of oxazoles / J. S. Amato, S. Karady, B. T. Phillips et al. // *Heterocycles.* — 1984. — Vol.22. — P. 1947-1950.

25. Three-component cyclocondensations. Part I / A. H. H. Eighandour, M. K. A. Ibrahim, S. M. M. Elshikh et al. // *Tetrahedron.* 1992. — Vol. 48. — P. 9295.

26. A synthesis of oxazoles and thiazoles IV / R. G. Guy, P. Mountford, S. Karady et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1987. — Vol.28. — P. 117-119.

27. A novel synthesis of thiazoles / K. N. Rajasekharan, K. P. Nair, G. C. Jenardanan et al. // *Synthesis.* 1986. — Vol. — P. 353-354.

28. N'-substituted N-acyl- and N-imido-yl-thioureas: preparation and conversion of N',N'-disubstituted compounds into 2-(N,N-disubstituted amino)thiazol-5-yl ketones / J. C. Brindley, J. M. Caldwell, G. D. Meakins et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1987. — P.1153-1158.

29. Berree F. Three-component cyclocondensations. Two methods for the efficient preparation of 5-aminothiazolium salts via the reaction of isocyanides either with dimethylthioformamide and imino chloro sulfides or benzaldimines and

aryl chlorothioformates / F. Berree, Y. Malvaut, E. Marchand et al. // *J. Org. Chem.* — 1993 — Vol. 58, № 22. — P. 6022-6029.

30. Hartke K. N-Cyan-thiolimidoester und N,N'-Dicyan-amidine / K. Hartke, B. Seib // *Arch. Pharm. (Weinham Ger.)*. — 1970. — Vol. 303. — P. 625-633.

31. Gewald K. 4-Amino-thiazole / K. Gewald, P. Blauschmit, R. Mayer // *J. Prakt. Chem.* — 1967. — Vol. 35. — P.97-104.

32. Liebscher J. About nitrile-formamide chloride adducts VII. A new synthesis of 2-aryl-1,3-thiazoles starting from 1-chloro-2-aza-propene-iminium salts / Liebscher J., H. Hartmann // *Synthesis*. — 1976. — P. 403-404.

33. De Jong R. L. P. Reaction of 1-alkynyl thiocyanates with nucleophilic reagents. Synthesis of 2,4-disubstituted 1,3-thiazoles / R. L. P. de Jong, J. Meijer, R. S. Sukhai, I. Brandsma // *Reel. Trav. Chim. Pays-Bas*. — 1982. — Vol. 101, № 9. — P.310-313.

34. Ibrahim N. S. Nitriles in heterocyclic synthesis: A new approach for the Synthesis of Thiazole derivatives / N. S. Ibrahim, R. M. Mohareb, M. H. Elnagdi // *J. Prakt. Chem.* — 1988. — Vol. 330, № 1. — P. 65-70.

35. Teller J. A new synthesis of 2-dialkylamino-4-aryl-thiazoles / J. Teller, H. Dehne, T. Zimmermann, G. W. Fischer and B. Oik // *Z. Chem.* 1989. — Vol. 29. — P. 255.

36. Hirai K. The structural significance of the number of skeletal bonding electron-pairs in carboranes, the higher boranes and borane anions, and various transition-metal carbonyl cluster compounds / K. Hirai K, T. Ischiba // *Chem. Commun.* — 1971. — P. 1318-1322.

37. Popkova V. Y. One-Step Reactions to the Synthesis of Fluorine-Containing 1,3-Tiazoles, Thiazines and Heterodienes / V. Y. Popkova // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 1997. — Vol. 120. — P.383-384.

38. A New Convenient Synthesis of 5-Amino-1,3-thiazole-4-carboxylic Acids / M. Suzuki, T. Moriya, K. Matsumoto et al. // *Synthesis*. — 1982. Vol. 1982, № 10. — P. 874-875.

39. A novel synthesis of thiazoles from dimethyl N-(ethoxycarbonylmethyl)imino dithiocarbonate, carbon disulfide and alkyl halides / C. Alvarez-Ibarra, E. Davila, A. Mateo et al. // *Tetrahedron Lett.*— 1987. — Vol. 28, № 52. — P. 6667-6670.
40. The Synthesis of Pyrido-1,3-thiazines / W. Doelling, P. Kindt, M. Augustin et al. // *Z. Chem.* — 1987. — Vol. 21. — P.212-214.
41. Alonso C. Synthesis of 5-Aryl- and 5-Alkyl-4-Ethoxycarbonyl-2-Methylthio-1,3-Thiazoles from Dimethyl N-(Ethoxy Carbonylmethyl)Iminodithiocarbonate and Dithioesters / C. Alonso, C. Alvarez-Ibarra, G. Orellana et al. // *Bull. Soc. Chim. Belg.* — 1989. — Vol. 98, № 3. — P. 215-220.
42. A new synthetic approximation to thiazoles with a versatile persubstitution and or perfunctionalization / C. Alvarez-Ibarra, R. Asperilla, C. DeDios et al. // *Heterocycles.* — 1991. — Vol. 32, № 11. — P. 2127-2138.
43. Reaktionen von Dithiocarbonsäureestern mit CH-acidem Isothiocyanatoessigester - Eine neue Synthese von 2-Methylthio-1,3-thiazolen / R. Mayer, H. Hartenhauer, M. Gruner et al. // *Synthesis.* — 1990. — Vol. 1990, № 8. — P. 733-734.
44. Eine Tautomerie bei Imidsäure-chloriden / K. Bunge, R. Huisgen, R. Raab et al. // *Chem Ber.* — 1972. — Vol. 105. — P. 1307-1310.
45. Synthesis of 2, 3-dihydropyridines, cyclobutanopyrrolines and quinolines from lithiated allenes and isothiocyanates / N. A. Nedolya, L. Brandsma, B. A. Trofimov et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1997. — Vol. 38. — P. 6279-6288.
46. On a new method for the position-selective introduction of trifluoromethyl groups into heteroaromatics, Part 1. Synthesis of trifluoromethyl-substituted 1,3-azoles (oxazoles, thiazoles, imidazoles) / K. Burger, K. Geith, D. Hiibl et al. // *Synthesis.* — 1988. — P. 189-190.
47. An addition-elimination strategy for the synthesis of oxazoles / K. M. Short, C. B. Ziegler et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34. — P. 71-74.

48. Chemistry and biology of diazonamide A: second total synthesis and biological investigations / K. C. Nicolaou, J. L. Hao, M. V. Reddy et al. // J. Am. Chem. Soc. — 2004. — Vol. 126. — P. 12897-12906.

49. A Novel Synthesis Of 2,3-Dihydrooxazoles From Dimethyl N-Ethoxycarbonylmethyliminodithiocarbonate And Aromatic Aldehydes / C. Alvarez-Ibarra, M. L. Quiroga Feijoo et al. // An. Quim. — 1990. — Vol. 86. — P. 418-430.

50. A new approach for the Synthesis of Thiazooxazoles / H. U. Kibbel, P. Hansen, G. Lietz et al. // Naturwissenschaften. — 1984. — Vol. 33. — P. 43-44.

51. A Biomimetic Synthesis of Thiazolines Using Hexaphenyloxodiphosphonium Trifluoromethanesulfonate / S. L. You, H. Razavi, J. W. Kelly et al. // Angew. Chem. Int. Ed. — 2003. — Vol. 42, № 1. — P. 83-85.

52. Breslow R. On the Mechanism of Thiamine Action. IV.1 Evidence from Studies on Model Systems / R. Breslow // J. Am. Chem. Soc. — 1958. — Vol. 80, № 14. — P. 3719-3726.

53. Duclos J. M. Ring opening of thiamine analogs. Role of ring opening in physiological function / J. M. Duclos, P. Haake // Biochemistry. — 1974. — Vol. 13, № 26. — P. 5358-5326.

54. Separation and characterization of s 2 aminoethyl cysteine and s 2 acetamidoethyl cysteine from rozites caperata / Jadot J., Casimir J. et al. // Bull. Soc. Chim. Belg. — 1969. — Vol. 78. — P. 299-306.

55. Topically active carbonic anhydrase inhibitors. 1. O-Acyl derivatives of 6-hydroxybenzothiazole-2-sulfonamide / Woltersdorf O. W. Jr., Schwam H., Bicking J. B. et al. // J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 32, № 11. — P. 2486-2492.

56. Review on Biological activity of  $\beta$ -Lactams, Pyrazoles, Thiazoles and Quinones / Ergenc N., Capan G. et al. // Farmaco Ed. Sci. — 1994. — Vol. 49. — P. 133-143.

57. Inhibitors of gastric acid secretion. N-sulphonyl formamidines in a series of new histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists / Anglada L., Marquez M., Sacristan A. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 1988. — Vol. 23. — P. 97-100.

58.  $\omega$ -Aminoalkylheterocycles - Actual Aspects of the Chemistry of Histamine Analogues / Liebscher J., Patzel M. et al. // *Synlett*. — 1994. — P. 471-478.
59. Natural Products from Marine Organisms and Their Associated Microbes / G. M. König, S. Kehraus, S. F. Seibert et al. // *ChemBioChem*. — 2006. — Vol. 7, № 2. — P. 229-238.
60. A brominated secondary metabolite synthesized by the cyanobacterial symbiont of a marine sponge and accumulation of the crystalline metabolite in the sponge tissue / M. D. Unson, N. D. Holland, D. J. Faulkner et al. // *Marine Biol.* — 1994. — Vol. 119. — P. 1-11.
61. Marine Cyanobacterium *Lyngbya majuscula* / H. Luesch, W. Y. Yoshida, R. E. Moore et al. // *J. Nat. Prod.* — 2000. — Vol. 63. — P. 1106-1112.
62. The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: dolastatin-10 / G. R. Pettit, Y. Kamano, C. L. Herald et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1987. — Vol. 109 — P. 6883-6885.
63. Synthesis and X-ray Crystal Structure of the *Dolabella auricularia* Peptide Dolastatin / G. R. Pettit, F. Hogan, D. L. Herald et al. // *J. Org. Chem.* — 2004. — Vol. 69. — P. 4019-4022.
64. Lyngbyapeptin A, a modified tetrapeptide from *Lyngbya bouillonii* (Cyanophyceae) / D. Klein, J. C. Braekman, D. Daloz et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1999. — Vol. 40. — P. 695-696.
65. Asymmetric Total Synthesis of (-)-MycothiazoleH / F. Sugiyama, Y. Yokokawa, T. Shioiri et al. // *Org. Lett.* — 2000. — Vol. 2. — P. 2149-2152.
66. Microcyclamide, a Cytotoxic Cyclic Hexapeptide from the Cyanobacterium *Microcystis aeruginosa* / K. Ishida, H. Nakagawa, M. Murakami et al. // *J. Nat. Prod.* — 2000. — Vol. 63. — P. 1315-1317.
67. Isolation, Structure Determination, and Biological Activity of Lyngbyabellin A from the Marine Cyanobacterium *Lyngbya majuscula* / H. Luesch, W. Y. Yoshida, R. E. Moore et al. // *J. Nat. Prod.* — 2000. — Vol. 63. — P. 611-615.

68. Dolabellin, a Cytotoxic Bisthiazole Metabolite from the Sea Hare *Dolabella auricularia*: Structural Determination and Synthesis / H. Sone, T. Kondo, M. Kiryu et al. // *J. Org. Chem.* — 1995. — Vol. 60. — P. 4774-4781.
69. Structurally diverse new alkaloids from Palauan collections of the apratoxin-producing marine cyanobacterium *Lyngbya* sp. / H. Luesch, W. Y. Yoshida, R. E. Moore et al. // *Tetrahedron.* — 2002. — Vol. 58. — P. 7959-7966.
70. (+)-Cystothiazole G: isolation and structural elucidation / H. Akita, T. Sasaki, K. Kato et al. // *Tetrahedron.* — 2004. — Vol. 60. — P. 4735-4738.
71. Leucamide A: A New Cytotoxic Heptapeptide from the Australian Sponge *Leucetta microraphis* / S. Kehraus, G. M. König, A. D. Wright et al. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67, № 14. — P. 4989-4992.
72. Enantioselective Synthesis of N $\alpha$ -Fmoc Protected (2S,3R)-3-Phenylpipercolic Acid. A Constrained Phenylalanine Analogue Suitably Protected for Solid-Phase Peptide Synthesis / W. L. Wang, D.-G. Liu, F. J. Nan et al. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67, № 5. — P. 1636-1640.
73. Tasipeptins A and B: New Cytotoxic Depsipeptides from the Marine Cyanobacterium *Symploca* sp. / H. Luesch, W. Y. Yoshida, R. E. Moore et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2001. — Vol. 123, № 5. — P. 620-624.
74. New apratoxins of marine cyanobacterial origin from Guam and Palau / H. Luesch, W. Y. Yoshida, R. E. Moore et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 10. — P. 1973-1978.
75. Haligramides A and B, two new cytotoxic hexapeptides from the marine sponge *Haliclona nigra* / M. A. Rashid, K. R. Gustafson, J. L. Boswell et al. // *J. Nat. Prod.* — 2000. — Vol. 63. — P. 956-959.
76. Total Synthesis of Hectochlorin / J. R. P. Cetusic, F. R. Green, P. R. Graupner et al. // *Org. Lett.* — 2002. — Vol. 4. — P. 1307-1310.
77. Infant botulism and honey in Europe: a commentary / B. L. Marquez, K. S. Watts, A. Yokochi et al. // *J. Nat. Prod.* — 2002. — Vol. 65. — P. 866-868.

78. Asymmetric total syntheses of marine cyclic depsipeptide halipeptins / S. Y. Yu, X. H. Pan, D. W. Ma et al. // *Chem. Eur. J.* — 2006. — Vol. 12. — P. 6572-6584.

79. Structural revision of halipeptins: synthesis of the thiazoline unit and isolation of halipeptin C / C. Della Monica, A. Randazzo, G. Bifulco et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43. — P. 5707-5710.

80. Halipeptins A and B: Two Novel Potent Anti-inflammatory Cyclic Depsipeptides from the Vanuatu Marine Sponge *Haliclona* species / A. Randazzo, G. Bifulco, C. Giannini et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2001. — Vol. 123, № 44. — P. 10870-10876.

81. Ulongamides A–F, New  $\beta$ -Amino Acid-Containing Cyclodepsipeptides from Palauan Collections of the Marine Cyanobacterium *Lyngbya* sp. / H. Luesch, P. G. Williams, W. Y. Yoshida et al. // *J. Nat. Prod.* — 2002. — Vol. 65, № 7. — P. 996-1000.

82. Bistratamides E–J, Modified Cyclic Hexapeptides from the Philippines Ascidian *Lissoclinum bistratum* / L. J. Perez, D. J. Faulkner, E.-J. Bistratamides et al. // *J. Nat. Prod.* — 2003. — Vol. 66. — P. 247-250.

83. Highly Efficient Biomimetic Total Synthesis and Structural Verification of Bistratamides E and J from *Lissoclinum bistratum* / S. L. You and J. W. Kelly // *Chem. Eur. J.* — 2004. — Vol. 10. — P. 71-75.

84. Structure Determination and MSn Analysis of Two New *Lissoclinamides* Isolated from the Indo–Pacific Ascidian *Lissoclinum patella*: NOE Restrained Molecular Dynamics Confirms the Absolute Stereochemistry Derived by Degradative Methods / L. A. Morris, J. J. Kettenes van den Bosch, K. Versluis et al. // *Tetrahedron.* — 2000. — Vol. 56. — P. 8345-8353.

85. McKeever B. Total synthesis of the prenylated cyclopeptide trunkamide A, a cytotoxic metabolite from *Lissoclinum* sp. / B. McKeever, G. Pattenden // *Tetrahedron Lett.* — 2001. — Vol. 42. — P. 2573-2577.

86. McKeever B. Total synthesis of trunkamide A, a novel thiazoline-based prenylated cyclopeptide metabolite from *Lissoclinum* sp. / B. McKeever, G. Pattenden // *Tetrahedron*. — 2003. — Vol. 59. — P. 2713-2727.

87. Synthetic studies on the thiostrepton family of peptide antibiotics: synthesis of the tetrasubstituted dehydropiperidine and piperidine cores / S. Higashibayashi, K. Hashimoto, M. Nakata et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43. — P. 105-110.

88. BlmIII and BlmIV Nonribosomal Peptide Synthetase-Catalyzed Biosynthesis of the Bleomycin Bithiazole Moiety Involving Both in Cis and in Trans Aminoacylation / L. C. Du, M. Chen, Y. Zhang et al. // *Biochemistry*. — 2003. — Vol. 42, № 32. — P. 9731-9740.

89. The 1.6-Å Crystal Structure of the Copper(II)-bound Bleomycin Complexed with the Bleomycin-binding Protein from Bleomycin-producing *Streptomyces verticillus* / M. Sugiyama, T. Kumagai, M. Hayashida et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 2311-2320.

90. Antibiotic GE2270 A: A Novel Inhibitor Of Bacterial Protein Synthesis / E. Selva, G. Beretta, N. Montanini et al. // *J. Antibiot.* — 1991. — Vol. 44. — P. 693-701.

91. Regioselective addition of Grignard reagents to a 2-oxopurinium salt / P. Tavecchia, P. Gentili, M. Kurz et al. // *Tetrahedron*. — 1995. — Vol. 51. — P. 4867-3664.

92. Novel Antibiotics, Amythiamicins Taxonomy, Fermentation, Isolation, Physico-Chemical Properties, And Antimicrobial Activityk / Shimanaka, N. Kinoshita, H. Iinuma et al. // *J. Antibiot.* — 1994. — Vol. 47. — P. 668-674.

93. Novel antibiotics, amythiamicins. II. Structure elucidation of amythiamicin D / K. Shimanaka, Y. Takahashi, H. Iinuma et al. // *J. Antibiot.* — 1994. — Vol. 47. — P. 1145-1152.

94. Microbial metabolites with tipA promoter inducing activity. III. Thioxamycin and its novel derivative, thioactin, two thiopeptides produced by

*Streptomyces* sp. DP94 / B. S. Yun, T. Hidaka, K. Furihata et al. // *J. Antibiot.* — 1994. — Vol. 47. — P. 510-520.

95. Chameleon catches in combinatorial chemistry: Tebbe olefination of polymer supported esters and the synthesis of amines, cyclohexanones, enones, methyl ketones and thiazoles / C. P. Ball, A. G. M. Barrett, A. Commercon et al. // *Chem. Commun.* — 1998. — P. 2019-2020.

96. Raocyclamides A and B, Novel Cyclic Hexapeptides Isolated from the Cyanobacterium *Oscillatoria raoi* / V. Admi, U. Afek, S. Carmeli // *J. Nat. Prod.* — 1996. — Vol. 59, № 4. — P. 396-399.

97. Freeman D. J. Total synthesis and assignment of stereochemistry of raocyclamide cyclopeptides from cyanobacterium *Oscillatoria raoi* / D. J. Freeman, G. Pattenden // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39. — P. 3251-3254.

98. The constitution of micrococcin P1: the Bycroft–Gowland hypothesis confirmed / B. Fenet, F. Pierre, E. Cundliffe et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43. — P. 2367-2370.

99. YM-216391, a Novel Cytotoxic Cyclic Peptide from *Streptomyces nobilis* / K. Sohda, K. Nagai, T. Yamori, K. Suzuki // *J. Antibiot.* — 2005. — Vol. 58. — P. 27-31.

100. YM-216391, a novel cytotoxic cyclic peptide from *Streptomyces nobilis*. II. Physico-chemical properties and structure elucidation. / K. Sohda, K. Nagai, T. Yamori et al. // *J. Antibiot.* — 2005. — Vol. 58. — P. 32-36.

101. Deeley J. Synthesis and establishment of stereochemistry of the unusual polyoxazole–thiazole based cyclopeptide YM-216391 isolated from *Streptomyces nobilis* / J. Deeley, G. Pattenden // *Chem. Commun.* — 2005. — P. 797-799.

102. Astrocyte regulation of synaptic signaling in psychiatric disorders / P. Romero, L. Malet, L. M. Canedo et al. // *Neuropsychopharmacology.* — 2023. — Vol. 48. — P. 21–36

103. Synthesis of IB-01211, a Cyclic Peptide Containing 2,4-Concatenated Thia- and Oxazoles, via Hantzsch Macrocyclization / D. Hernandez, G. Villar, E. Riego et al. // *Org. Lett.* — 2007. — Vol. 9. — P. 809-811.

104. Structure of Trichamide, a Cyclic Peptide from the Bloom-Forming Cyanobacterium *Trichodesmium erythraeum*, Predicted from the Genome Sequence / S. Sudek, M. G. Haygood, D. T. Youssef et al. // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2006. — Vol. 72. — P. 4382-4390.

105. Argyrins, Immunosuppressive Cyclic Peptides from Myxobacteria / F. Sasse, H. Steinmetz, T. Schupp et al. // *J. Antibiot.* — 2002. — Vol. 55. — P. 543-551.

106. Argyrins, Immunosuppressive Cyclic Peptides from Myxobacteria II. Structure Elucidation and Stereochemistry / L. Vollbrecht, H. Steinmetz, G. Hofle et al. // *J. Antibiot.* — 2002. — Vol. 55. — P. 715-721.

107. Epothilone A and B—Novel 16-Membered Macrolides with Cytotoxic Activity: Isolation, Crystal Structure, and Conformation in Solution / G. H. Hofle, N. Bedorf, H. Steinmetz et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 1996. — Vol. 35, № 13. — P. 1567-1569.

108. Structure–Activity Relationship of the Epothilones and the First In Vivo Comparison with Paclitaxel / D. S. Su, A. Balog, D. F. Meng et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 1997. — Vol. 36. — P. 2093-2096.

109. New Natural Epothilones from *Sorangium cellulosum*, Strains So ce90/B2 and So ce90/D13: Isolation, Structure Elucidation, and SAR Studies / I. H. Hardt, H. Steinmetz, K. Gerth et al. // *J. Nat. Prod.* — 2001. — Vol. 64. — P. 847-856.

110. Taylor R. E. Conformational Properties of Epothilone / R. E. Taylor, J. Zajicek // *J. Org. Chem.* — 1999. — Vol. 64, № 24. — P. 7224-7228.

111. Synthesis and biological properties of Cl<sub>2</sub>,13-cyclopropyl-epothilone A and related epothilones / K. C. Nicolaou, M. R. V. Finlay, S. Ninkovic et al. // *Chem. Biol.* — 1998. — Vol. 5. — P. 365-372.

112. Synthesis and biological evaluation of 12,13-cyclopropyl and 12,13-cyclobutyl epothilones / K. C. Nicolaou, K. Namoto, J. Li et al. // *ChemBioChem.* — 2001. — Vol. 2. — P. 69-75.

113. Structure–Activity Relationship of the Epothilones and the First In Vivo Comparison with Paclitaxel / D. S. Su, A. Balog, D. F. Meng et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 1997. — Vol. 36. — P. 2093-2096.

114. A common pharmacophore for epothilone and taxanes: Molecular basis for drug resistance conferred by tubulin mutations in human cancer cells / P. Giannakakou, R. Gussio, E. Nogales et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 2904-2909.

115. Pateamine: a potent cytotoxin from the New Zealand Marine sponge, *mycale* sp. / P. T. Northcote, J. W. Blunt, M. H. G. Munro et al. // *Tetrahedron Lett.* 1991. — Vol. 32. — P. 6411-6414.

116. Total Synthesis and Immunosuppressive Activity of (–)-Pateamine A and Related Compounds: Implementation of a  $\beta$ -Lactam-Based Macrocyclization / D. Romo, R. M. Rzasa, H. A. Shea et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1998. — Vol. 120, № 37. — P. 12237-12254.

117. Archazolids, New Cytotoxic Macrolactones from *Archangium gephyra* (Myxobacteria) / F. Sasse, H. Steinmetz, G. Hofle et al. // *J. Antibiot.* — 2003. — Vol. 56. — P. 520-525.

118. Stereochemical Determination of Archazolid A and B, Highly Potent Vacuolar-Type ATPase Inhibitors from the Myxobacterium *Archangium gephyra* / J. Hassfeld, C. Fares, H. Steinmetz, T. Carlomagno, and D. Menche // *Org. Lett.*, 2006. — Vol. 8, № 21. — P. 4751-4754.

119. Kurzer F. *Organic Compound: Sulphur, Selenium, Tellurium* // F. Kurzer. — London: Royal Society of Chemistry, 1970. — 494 p.

120. Foulkes D. M. Metabolism of Thiazole Acetic Acid Derivatives and the NIH Shift / D. M. Foulkes // *Nature.* — 1969. — Vol. 221. — P. 582-583.

121. Usui Y. Studies on Fungicides. XX. : Antifungal Activity of 3-Aminothiazoline-2-thione and 4H-1, 3, 4-Thiadiazine Derivatives / Y. Usui // *Yakugaki Zasshi.* — 1969. — Vol. 89. — P. 699-701.