

Эффективный метод синтеза *N*-сульфониламидинов 2-тиазолилуксусной кислоты

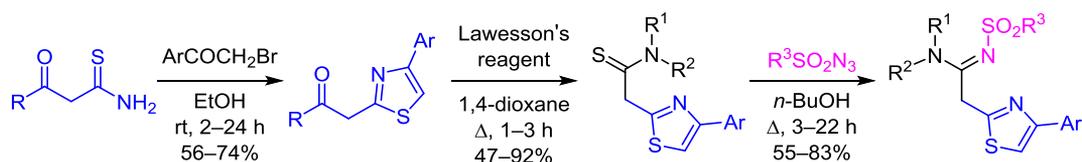
Владимир Г. Илькин¹, Вера С. Берсенева¹,
Павел А. Слепухин^{1,2}, Василий А. Бакулев^{1*}

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: v.a.bakulev@urfu.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 20 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия

Поступило 9.11.2018

Принято 19.12.2018



На основе ретросинтетического анализа осуществлен дизайн и разработан трехстадийный метод синтеза гибридных молекул, содержащих тиазольный цикл и *N*-сульфониламидиновый фрагмент, соединенных метиленовым линкером. Механизм последней стадии включает образование промежуточных 1,2,3,4-тиатриазолов и их трансформацию в конечные продукты в результате элиминирования молекул азота и серы.

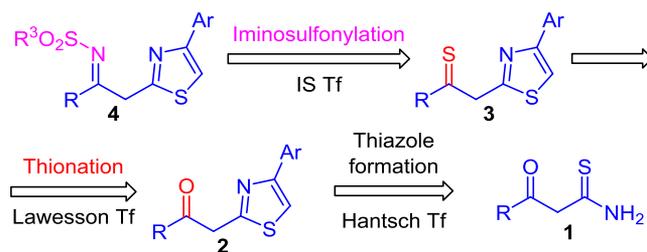
Ключевые слова: азиды, тиазолы, 1,2,3,4-тиатриазолы, тиаомиды, циклоприсоединение.

Тиазольный цикл входит в состав ряда природных соединений.^{1a} Тиазолы перспективны в лечении болезни Альцгеймера,^{1b} проявляют противовоспалительную,^{1c} антипролиферативную^{1d} и многие другие виды биологической активности,^{1e-g} а также используются как ценные химические реагенты в органическом синтезе.²

В настоящей статье мы сообщаем о разработке эффективного метода синтеза тиазолов, содержащих *N*-сульфонилацетиамидиновую группу, для дальнейшего их использования в биологическом скрининге. *N*-Сульфониламидины зарекомендовали себя как новый класс органических соединений, подавляющих дифференциацию клеток, разрушающих костную ткань, и проявляющих антирезорбтивную активность,^{3a} ингибирующих транспорт допамина^{3b} и казеинкиназу.^{3c} Поэтому для создания новых перспективных биологически активных веществ представляет интерес синтез неизвестных до настоящего исследования гибридных молекул, содержащих как тиазольный цикл, так и фрагмент *N*-сульфониламидина. Использование в качестве реагентов ряда карбамоилтиоацетамидов, ароматических галогенкетонеров и арилсульфонилазидов демонстрирует разнообразие структур запланированных соединений.

Для ретросинтеза целевой молекулы были применены трансформы Ганча (образование тиазола), Лоуссона (тионирование) и иминосульфонирования (схема 1). Синтез тиазолов из тиаомидов реакцией Ганча широко используется в синтетической практике.^{4,5,2b} Однако карбамоилтиоацетамиды **1** в реакцию Ганча не вовлекались, и амиды 2-тиазолилуксусной кислоты **2** в литературе не описаны.

Схема 1

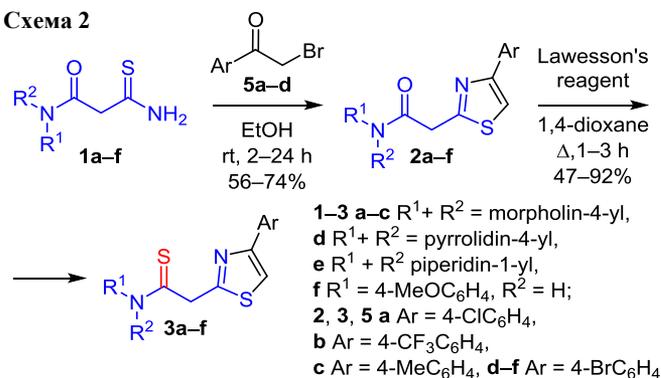


Следующему трансформу тионирования соответствует реакция амидов **2** с реагентом Лоуссона с образованием тиаомидов **3**, которая применялась нами ранее для получения 2-тиокарбамоилбензимидазолов.^{3c} Иминосульфонирование может быть проведено с использованием нескольких синтетических методов.

Известный общий метод получения *N*-сульфонил-амидинов из тиоамидов включает три стадии: 1) реакция алкилирования с образованием тиоимидатов;^{6–8} 2) взаимодействие образующихся тиоимидатов с аминами⁹ с образованием амидинов; 3) сульфонилирование амидинов реакцией с сульфонилхлоридами^{8b} с образованием конечных продуктов. Однако этот метод был отвергнут из-за низкого суммарного выхода целевых продуктов. Более перспективными представляются одностадийные методы получения *N*-сульфонил-амидинов в реакциях ацетиленов,¹⁰ енаминов^{11,12} и тиоамидов^{13–15} с сульфонилазидами. Последний метод успешно применялся для получения *N*-сульфонил-амидинов в реакциях сульфонилазидов с циклическими тиоамидами,¹⁴ с метиленактивными тиоамидами,¹⁵ а также для синтеза биологически активных соединений, содержащих фрагмент *N*-сульфонил-амидинов.^{3b,c} Именно поэтому он был выбран для синтеза 2-тиазолилацет-амидинов **4**.

Исходные тиоамиды **1a–f** были синтезированы с высокими выходами из коммерчески доступных амидов циануксусной кислоты реакцией с сероводородом (схема 2).⁷ При взаимодействии тиоамидов **1a–f** с эквивалентным количеством бромацетофенонов **5a–d** в EtOH при комнатной температуре с хорошими выходами были получены 2-тиазолилацетамиды **2a–f**. Мы показали, что ацетамиды **2a–f** превращаются с хорошими выходами в тиоацетамиды **3a–f** при обра-

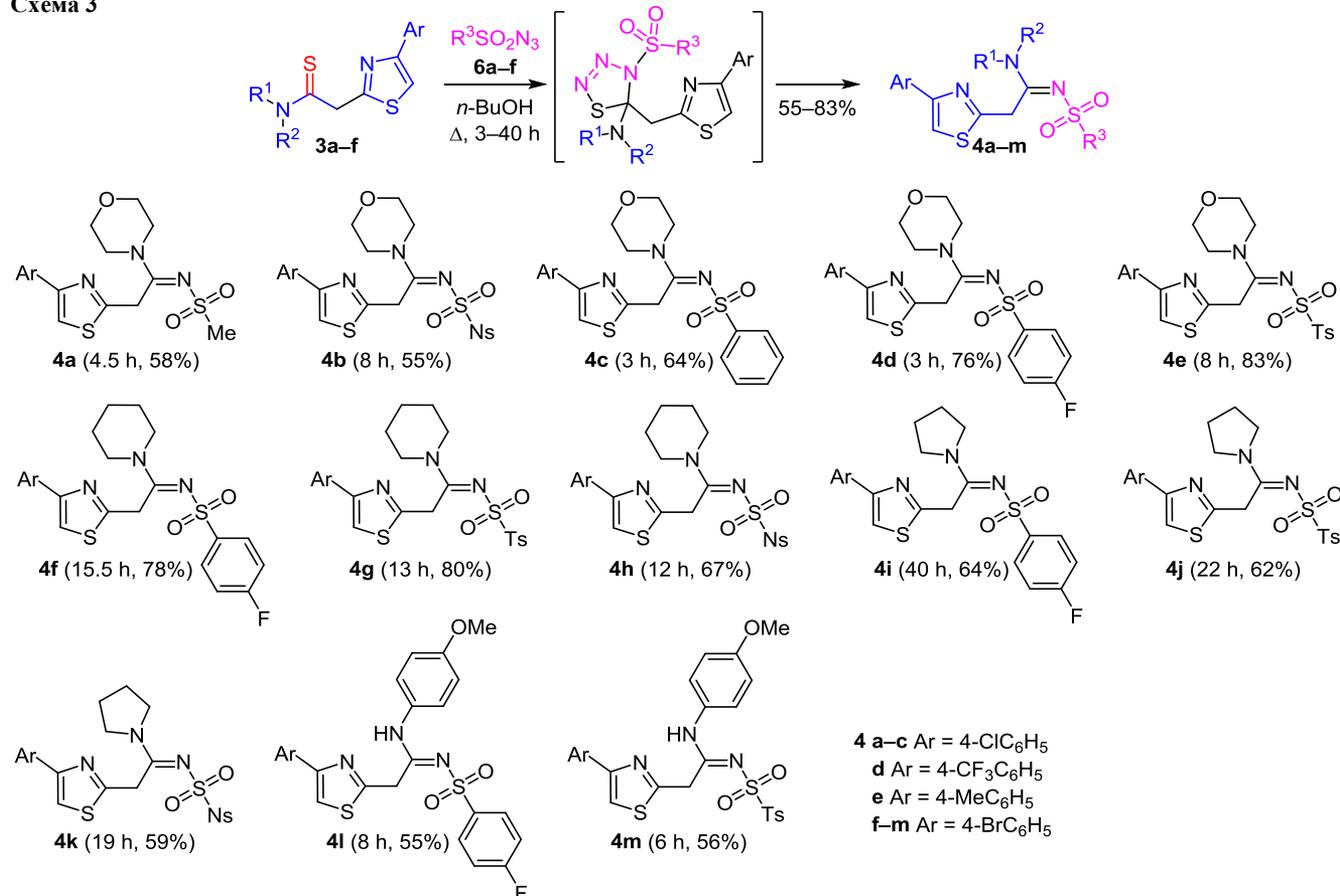
Схема 2



ботке эквивалентным количеством реактива Лоуссона, который зарекомендовал себя как лучший тионирующий реагент в синтезе *N*-бензимидазол-2-илтиоацет-амидов.^{3c}

С целью получения сульфониламидинов **4a–m** мы исследовали взаимодействие тиоамидов **3a–f** с мезил-азидом **6a** и арилсульфонил-азидами **6b–f**, содержащими в *para*-положении фенильного цикла атомы галогена, метильную или нитрогруппу (схема 3). В первую очередь мы попробовали провести реакцию при температуре 100–120 °С в отсутствие растворителя. Такая методика была использована нами ранее для получения *N*-сульфонил-амидинов из тиоамидов малоновой кислоты.¹⁵ Мы наблюдали выделение азота из реакционной смеси, однако нам не удалось выделить

Схема 3



ни одного нового соединения, кроме исходного тиоамида. В отличие от циклических тиоамидов, которые легко реагируют с бензосульфонилазидом в EtOH с образованием *N*-сульфониламидинов,¹⁴ тиоамиды **3a–f** не реагируют с азидами **6a–f** при кипячении в EtOH. Мы обнаружили, что тиоамиды **3a–f** реагируют с азидами (1.5 экв.) при кипячении в *n*-BuOH в течение 4.5–22 ч с образованием *N*-сульфониламидинов **4a–m** с хорошими выходами. Общие выходы за три стадии составили 19–44%.

Строение всех синтезированных соединений соответствует данным спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C и масс-спектрометрии. Так, в спектрах ЯМР ¹H соединений **2**, **3 a–f** и **4a–m** присутствуют сигналы протонов метиленовой группы при 4.66–4.88 м. д., фрагментов циклоалифатических аминов при 1.38–3.86 м. д., ароматических протонов при 7.63–7.89 м. д. и сигнал протона при атоме С-2 тиазольного цикла при 8.02 м. д. Характеристичными для тиоамидов **3** являются сигналы атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C в области 192.4–194.0 м. д., а для *N*-сульфониламидинов **4** – в интервале 161.8–162.7 м. д., что согласуется с литературными данными для этих классов соединений^{13–15} и соответствует спектрам ¹H–¹³C HSQC и ¹H–¹³C HMBC сульфониламида **4d**. Данные PCA для монокристалла **4c** окончательно подтверждают структуры соединений этого ряда (рис. 1).

По данным PCA, соединение **4c** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе симметрии. Молекула неплоская, длины связей и значения валентных углов близки к ожидаемым. Длины связей амидинового фрагмента практически одинаковые, у атома углерода С(1) и атомов азота N(1) и N(2) треугольная конфигурация *sp*²-гибридного состояния, атом серы сульфонильной группы лежит в плоскости амидинового фрагмента. Морфолиновый фрагмент демонстрирует разупорядоченность по двум позициям с коэффициентами заселенности 0.65/0.35. Между атомом серы тиазольного цикла и атомом кислорода сульфонильной группы существует укороченный межмолекулярный (полярный) контакт S(2)⋯O(1) (1 – *x*, 1 – *y*, –*z*) с расстоянием 3.239 Å (на 0.081 Å меньше суммы радиусов Ван-дер-Ваальса). Второй атом кислорода сульфонильной группы формирует слабую водородную связь O(2)⋯H(16)–C(16) с арильным заместителем соседней молекулы (1.5 – *x*, – 1/2 + *y*, 1/2 – *z*) (расстояние S…H 2.58 Å, на 0.14 Å меньше суммы радиусов Ван-дер-Ваальса). О достоверности укороченных контактов, наблюдаемых для морфолинового цикла, судить сложно из-за структурной разупорядоченности данного фрагмента.

Предполагаемый механизм образования соединений **4** включает циклоприсоединение азидов **6** к связи С=S тиоамидной группы соединения **3**. Наличие у атома серы тиоамидной группы и у концевго атома азота азидной группы орбиталей, лежащих в плоскости молекулы (ортогональных *π*-системе), позволяет предположить для реакции гетероэлектроциклический механизм¹⁶ с невысокой энергией активации. Образую-

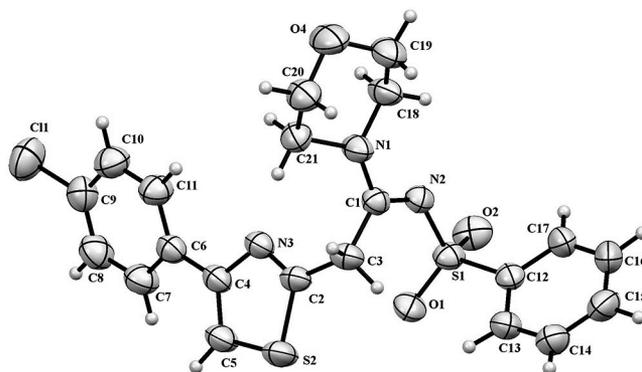
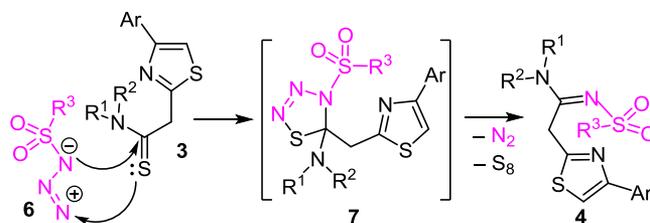


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **4c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Компоненты разупорядочения морфолинового цикла не приводятся.

Схема 4



щиеся 1,2,3,4-тиатриазолы **7** нестабильны при высоких температурах и в условиях реакции превращаются в *N*-сульфониламидины **4** с выделением серы и азота (схема 4).

Таким образом, стратегия синтеза, основанная на ретросинтетическом анализе, позволила разработать общий трехстадийный метод получения сульфаниламидинов 2-тиазолилуксусной кислоты с вариацией трех фрагментов общей структуры: сульфонильной, аминной и арильной групп. Ключевой, стадией метода является генерирование 1,2,3,4-тиатриазолинов с последующей деградацией тиатриазолинового цикла в *N*-сульфониламидиновый фрагмент. По-видимому, разработанный метод имеет общий характер и может быть рекомендован для синтеза и других представителей этого класса соединений.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) в растворе DMSO-*d*₆–CCl₄, 1:1, внутренний стандарт TMC. Масс-спектры записаны на спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010, ионизация ЭУ (70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе PE 2400 Series II. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP-10 и не скорректированы. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проведен методом ТСХ на пластинах Sorbfil UV-254, элюенты Me₂CO – петролейный эфир, 3:5; EtOAc – петролейный эфир, 3:1, 2:1, 1:3.

Исходные тиоамиды **1a–f**^{7c,17} и сульфонилазиды **6a–f**¹⁸ получены по известным литературным методикам.

Получение 2-(4-арилтиазол-2-ил)этан-1-онов 2a–f (общая методика). К раствору 3.2 ммоль 3-оксопропантдиоамида **1a–f** в 7 мл EtOH добавляют эквимолярное количество бромацетофенона **5a–d** и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2–24 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают EtOH (2 × 5 мл).

1-(Морфолин-4-ил)-2-[4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]этан-1-он (2a). Выход 0.38 г (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 160–165 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.50–3.51 (2H, м, CH_2); 3.57–3.59 (6H, м, CH_2); 4.27 (2H, с, CH_2); 7.49 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.95 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.07 (1H, с, H тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 37.1 (COCH_2Het); 41.8 (CH_2); 45.8 (CH_2); 66.0 (2CH_2); 115.6; 127.5; 128.8; 132.3; 133.0; 152.0; 164.1; 166.6 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 325 [$\text{M}^{(37}\text{Cl})+1$] $^+$ (2), 324 [$\text{M}^{(37}\text{Cl})$] $^+$ (12), 323 [$\text{M}^{(35}\text{Cl})+1$] $^+$ (6), 322 [$\text{M}^{(35}\text{Cl})$] $^+$ (33), 70 (100). Найдено, %: C 56.11; H 4.64; N 8.72. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 55.81; H 4.68; N 8.68.

1-(Морфолин-4-ил)-2-[4-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]этан-1-он (2b). Выход 0.32 г (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 207–210 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.50–3.52 (2H, м, CH_2); 3.58–3.60 (6H, м, CH_2); 4.30 (2H, с, CH_2); 7.79 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.15 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.25 (1H, с, H тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 37.1 (COCH_2Het); 41.8 (CH_2); 45.8 (CH_2); 66.0 (2CH_2); 117.5; 124.3 (κ , $J = 272.0$); 125.7 (д, $J = 3.6$); 126.4; 127.9 (κ , $J = 32.0$); 137.8; 151.6; 164.5; 166.6 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 356 [M] $^+$ (34), 243 (100). Найдено, %: C 54.05; H 4.19; N 7.84. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 53.93; H 4.24; N 7.86.

1-(Морфолин-4-ил)-2-[4-(*n*-толил)-1,3-тиазол-2-ил]этан-1-он (2c). Выход 0.34 г (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 188–190 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.32 (3H, с, CH_3); 3.48–3.51 (2H, м, CH_2); 3.56–3.59 (6H, м, CH_2); 4.25 (2H, с, CH_2); 7.24 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.82 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.93 (1H, с, H тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.8 (CH_3); 37.2 (COCH_2Het); 41.8 (CH_2); 45.8 (CH_2); 66.0 (2CH_2); 114.0; 125.8; 129.3; 131.5; 137.2; 153.3; 163.6; 166.7 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302 [M] $^+$ (40), 189 (100). Найдено, %: C 63.93; H 6.06; N 9.21. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.55; H 6.00; N 9.26.

2-[4-(4-Бромфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-он (2d). Выход 0.43 г (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 201–203 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.78–1.82 (2H, м, CH_2); 1.89–1.92 (2H, м, CH_2); 3.32–3.34 (2H, м, CH_2); 3.54–3.57 (2H, м, CH_2); 4.17 (2H, с, CH_2); 7.62 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.89 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.08 (1H, с, H тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.0 (CH_2); 25.5 (CH_2); 38.5 (COCH_2Het); 45.6 (CH_2); 46.1 (CH_2); 115.5; 115.9; 120.7; 127.7; 128.0; 131.7; 133.4; 151.8; 164.1; 166.0 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 354 (2), 353 (3), 352 [$\text{M}^{(79}\text{Br})$] $^+$ (16), 351 (3), 350 [$\text{M}^{(79}\text{Br})$] $^+$ (16), 70 (100). Найдено, %: C 51.63; H 4.33; N 8.03. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 51.29; H 4.30; N 7.98.

2-[4-(4-Бромфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он (2e). Выход 0.38 г (65%), бесцветные

кристаллы, т. пл. 168–170 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.78–1.82 (2H, м, CH_2); 1.89–1.92 (2H, м, CH_2); 3.32–3.34 (2H, м, CH_2); 3.54–3.57 (2H, м, CH_2); 4.17 (2H, с, CH_2); 7.62 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.89 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.08 (1H, с, H тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.9 (CH_2); 25.2 (CH_2); 25.9 (CH_2); 37.5 (COCH_2Het); 42.3 (CH_2); 46.3 (CH_2); 115.4; 121.1; 127.9; 131.7; 133.3; 161.4; 167.3; 172.2 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 367 (1), 366 [$\text{M}^{(81}\text{Br})$] $^+$ (6), 365 (2), 364 [$\text{M}^{(79}\text{Br})$] $^+$ (6), 84 (100). Найдено, %: C 52.38; H 4.68; N 7.63. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 52.61; H 4.69; N 7.67.

2-[4-(4-Бромфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-N-(4-метокси-фенил)ацетамид (2f). Выход 0.40 г (74%), зеленые кристаллы, т. пл. 182–185 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.72 (3H, с, OCH_3); 4.18 (2H, с, CH_2); 6.90 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.52 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.62 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.90 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.10 (1H, с, H тиазол); 10.24 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 40.7 (COCH_2Het); 55.1 (OCH_3); 113.9; 115.7; 120.9; 121.0; 128.0; 131.7; 131.9; 133.3; 152.1; 155.4; 164.0; 165.9 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 405 (3), 404 [$\text{M}^{(81}\text{Br})$] $^+$ (11), 403 (2), 402 [$\text{M}^{(79}\text{Br})$] $^+$ (10), 255 (100), 253 (99). Найдено, %: C 53.96; H 3.78; N 6.99. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 53.61; H 3.75; N 6.95.

Получение 2-(4-арилтиазол-2-ил)этан-1-тионов 3a–f (общая методика). Раствор 4.0 ммоль амида **2a–f** в 10 мл абсолютного 1,4-диоксана нагревают до кипения и порциями добавляют 2.0 ммоль реактива Лоуссона. Реакционную смесь кипятят в течение 1–3 ч, 1,4-диоксан упаривают при пониженном давлении, к остатку добавляют EtOH, охлаждают до температуры 4–8 °С и выдерживают в течение 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают EtOH (2 × 5 мл) или Et₂O (2 × 5 мл).

1-(Морфолин-4-ил)-2-[4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]этан-1-он (3a). Выход 0.29 г (92%), желтые кристаллы, т. пл. 140–145 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.59–3.62 (2H, м, CH_2); 3.67–3.69 (2H, м, CH_2); 4.00–4.03 (2H, м, CH_2); 4.22–4.24 (2H, м, CH_2); 4.68 (2H, с, CH_2); 7.50 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.95 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.09 (1H, с, H тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 47.1 (COCH_2Het); 50.1 (CH_2); 51.2 (CH_2); 65.6 (CH_2); 65.9 (CH_2); 115.5; 127.6; 128.8; 132.5; 132.8; 152.4; 164.9; 195.2 ($\text{C}=\text{S}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 342 [$\text{M}+4$] $^+$ (1), 341 [$\text{M}^{(37}\text{Cl})+1$] $^+$ (3), 340 [$\text{M}^{(37}\text{Cl})$] $^+$ (16), 339 [$\text{M}^{(35}\text{Cl})+1$] $^+$ (8), 338 [$\text{M}^{(35}\text{Cl})$] $^+$ (36), 86 (100). Найдено, %: C 53.49; H 4.42; N 8.31. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 53.17; H 4.46; N 8.27.

1-(Морфолин-4-ил)-2-[4-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]этан-1-он (3b). Выход 0.32 г (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 207–210 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.50–3.52 (2H, м, CH_2); 3.58–3.60 (6H, м, CH_2); 4.30 (2H, с, CH_2); 7.79 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.15 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.25 (1H, с, H тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 37.1 (COCH_2Het); 41.8 (CH_2); 45.8 (CH_2); 66.0 (2CH_2); 117.5; 124.3 (κ , $J = 272.0$); 125.7 (κ , $J = 4.0$); 126.4; 127.9 (κ , $J = 95.0$); 127.9 (κ , $J = 32.0$); 128.3 (κ , $J = 6.0$); 137.8; 151.6; 164.5; 166.6 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 375 [$\text{M}+3$] $^+$ (1), 374 [$\text{M}+2$] $^+$ (3), 373

$[M+1]^+$ (9), 372 $[M]^+$ (69), 243 (100). Найдено, %: С 51.54; Н 4.08; N 7.56. $C_{16}H_{15}F_3N_2OS_2$. Вычислено, %: С 51.60; Н 4.06; N 7.52.

1-(Морфолин-4-ил)-2-[4-(*n*-толил)-1,3-тиазол-2-ил]-этантцион (3c). Выход 0.18 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 125–127 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.37 (3H, с, CH_3); 3.58–3.61 (2H, м, CH_2); 3.68–3.70 (2H, м, CH_2); 4.03–4.05 (2H, м, CH_2); 4.23–4.25 (2H, м, CH_2); 4.66 (2H, с, CH_2); 7.19 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.71 (1H, с, H тиазол); 7.77 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.8 (CH_3); 47.2 ($C(OCH_2)Het$); 49.9 (CH_2); 51.2 (CH_2); 65.6 (CH_2); 65.9 (CH_2); 113.8; 125.8; 129.3; 131.3; 137.3; 153.8; 164.3; 195.3 (C=S). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 321 $[M+3]^+$ (1), 320 $[M+2]^+$ (7), 319 $[M+1]^+$ (13), 318 $[M]^+$ (63), 189 (100). Найдено, %: С 60.34; Н 4.69; N 8.81. $C_{16}H_{18}N_2OS_2$. Вычислено, %: С 60.34; Н 5.70; N 8.80.

2-[4-(4-Бромфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пиперидин-1-ил)этантцион (3d). Выход 0.19 г (60%), желтые кристаллы, т. пл. 123–125 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.42–1.45 (2H, м, CH_2); 1.53–1.61 (4H, м, CH_2); 3.89–3.92 (2H, м, CH_2); 4.17–4.19 (2H, м, CH_2); 4.68 (2H, с, CH_2); 7.63 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.89 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 8.09 (1H, с, H тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.9 (CH_2); 25.9 ($2CH_2$); 47.8 (CSC_2Het); 50.9 (CH_2); 51.5 (CH_2); 115.4; 115.7; 121.1; 127.8; 128.0; 131.7; 133.2; 152.3; 165.0; 193.7 (C=S). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 384 (3), 383 (7), 382 $[M^{81}Br]^+$ (36), 381 $[M^{79}Br]^+$ (7), 84 (100). Найдено, %: С 50.64; Н 4.76; N 7.37. $C_{16}H_{17}BrN_2S_2$. Вычислено, %: С 50.39; Н 4.49; N 7.35.

2-[4-(4-Бромфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пирролидин-1-ил)этантцион (3e). Выход 0.23 г (73%), оранжевые кристаллы, т. пл. 118–120 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.89–1.94 (2H, м, CH_2); 1.97–2.04 (2H, м, CH_2); 3.68 (2H, т, *J* = 7.1, CH_2); 3.86 (2H, т, *J* = 7.1, CH_2); 4.53 (2H, с, CH_2); 7.63 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.89 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 8.09 (1H, с, H тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.9 (CH_2); 25.9 (CH_2); 47.8 (CSC_2Het); 51.2 (CH_2); 53.8 (CH_2); 115.6; 115.9; 121.0; 127.8; 128.0; 131.7; 133.3; 152.2; 165.0; 192.4 (C=S). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 370 (5), 369 (9), 368 $[M^{81}Br+1]^+$ (45), 367 (9), 70 (100). Найдено, %: С 48.90; Н 4.13; N 7.64. $C_{15}H_{15}BrN_2S_2$. Вычислено, %: С 49.05; Н 4.12; N 7.63.

2-[4-(4-Бромфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-*N*-(4-метокси-фенил)этанттиоамид (3f). Выход 0.15 г (47%), темно-красные кристаллы, т. пл. 113–115 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.76 (3H, с, OCH_3); 4.55 (2H, с, CH_2); 6.98 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.64 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.73 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.91 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 8.10 (1H, с, H тиазол); 11.97 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.3 (OCH_3); 50.4 (CSC_2Het); 113.6; 115.6; 121.0; 124.6; 127.8; 131.7; 132.3; 133.3; 152.2; 157.3; 165.6; 195.5 (C=S). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 422 (2), 421 (4), 420 $[M^{81}Br]^+$ (17), 419 (4), 418 $[M^{79}Br]^+$ (16), 253 (100). Найдено, %: С 51.29; Н 3.66; N 6.71. $C_{18}H_{15}BrN_2OS_2$. Вычислено, %: С 51.55; Н 3.61; N 6.68.

Получение *N*-сульфонил-2-тиазолилацетамидинов 4a–m (общая методика). К раствору 0.3 г (0.71–0.94 ммоль) тиоамида **3a–f** в 7 мл *n*-BuOH добавляют 1.06–1.41 ммоль сульфонилазида **6a–e**. Реакционную смесь кипятят в

течение 3–22 ч, затем охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок и промывают горячим EtOH (3 × 5 мл).

***N*-(1E)-2-[1-(Морфолин-4-ил)-4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-илэтилиден]метансульфонамид (4a).** Выход 0.21 г (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 173–175 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.91 (3H, с, CH_3); 3.58–3.60 (2H, м, CH_2); 3.64–3.67 (2H, м, CH_2); 3.77–3.79 (4H, м, CH_2); 4.79 (2H, с, CH_2); 7.40 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.91 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.95 (1H, с, H тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.7 ($CNCH_2Het$); 43.7 (CH_3); 45.3 (CH_2); 47.8 (CH_2); 66.0 (CH_2); 66.5 (CH_2); 116.5 (C-5 тиазол); 128.2; 129.4; 133.1; 132.2; 152.8 (C-4 тиазол); 161.8 (C-2 тиазол); 163.3 (C=N). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 401 $[M^{37}Cl]^+$ (5), 400 (2), 399 $[M^{35}Cl]^+$ (11), 86 (100). Найдено, %: С 48.13; Н 4.50; N 10.50. $C_{16}H_{18}ClN_3O_3S_2$. Вычислено, %: С 48.06; Н 4.54; N 10.51.

***N*-(1E)-2-[1-(Морфолин-4-ил)-4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-илэтилиден]-4-нитробензолсульфонамид (4b).** Выход 0.25 г (55%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 202–205 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.59–3.61 (2H, м, CH_2); 3.66–3.68 (2H, м, CH_2); 3.75–3.77 (2H, м, CH_2); 3.83–3.85 (2H, м, CH_2); 4.86 (2H, с, CH_2); 7.36 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.77 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.91 (1H, с, H тиазол); 7.95 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 8.14 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.0 ($CNCH_2Het$); 45.6 (CH_2); 47.8 (CH_2); 65.6 (CH_2); 66.0 (CH_2); 115.8 (C-5 тиазол); 123.9; 127.2; 127.4; 128.7; 132.3; 132.5; 148.6; 148.8; 152.0 (C-4 тиазол); 161.8 (C-2 тиазол); 162.4 (C=N). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 510 (1), 509 (3), 508 $[M^{37}Cl]^+$ (2), 507 (2), 69 (100). Найдено, %: С 49.69; Н 3.84; N 11.09. $C_{21}H_{19}ClN_4O_5S_2$. Вычислено, %: С 49.75; Н 3.78; N 11.05.

***N*-(1E)-2-[1-(Морфолин-4-ил)-4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-илэтилиден]бензолсульфонамид (4c).** Выход 0.26 г (64%), зеленые кристаллы, т. пл. 150–152 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.58–3.60 (2H, м, CH_2); 3.62–3.65 (2H, м, CH_2); 3.77–3.78 (4H, м, CH_2); 4.86 (2H, с, CH_2); 7.38–7.48 (5H, м, H Ar); 7.78 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.86 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.92 (1H, с, H тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.6 ($CNCH_2Het$); 45.6 (CH_2); 48.1 (CH_2); 66.0 (CH_2); 66.4 (CH_2); 116.3 (C-5 тиазол); 126.1; 128.1; 129.3; 132.1; 133.0; 133.1; 144.1; 152.7 (C-4 тиазол); 162.2 (C-2 тиазол); 162.9 (C=N). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 463 $[M^{37}Cl]^+$ (3), 462 $[M^{35}Cl+1]^+$ (2), 461 $[M^{35}Cl]^+$ (7), 86 (100). Найдено, %: С 54.71; Н 4.34; N 9.12. $C_{21}H_{20}ClN_3O_3S_2$. Вычислено, %: С 54.60; Н 4.36; N 9.10.

***N*-(1E)-2-[1-(Морфолин-4-ил)-4-(4-трифторметил-фенил)-1,3-тиазол-2-илэтилиден]-4-фторбензолсульфонамид (4d).** Выход 0.35 г (76%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 153–155 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.59–3.61 (2H, м, CH_2); 3.64–3.66 (2H, м, CH_2); 3.75–3.77 (2H, м, CH_2); 3.78–3.8 (2H, м, CH_2); 4.87 (2H, с, CH_2); 7.15 (2H, д, 1J = 5.4, 2J = 8.8, H Ar); 7.71 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.79–7.84 (2H, м, H Ar); 8.06 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 8.17 (1H, с, H тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 33.0 ($CNCH_2Het$); 45.2 (CH_2); 47.6 (CH_2); 65.5 (CH_2); 65.9 (CH_2); 115.7 (д, *J* = 23.0); 117.7 (C-5 тиазол); 124.2 (к, *J* = 272.0); 125.7 (к, *J* = 4.0); 126.5;

128.1 (д, $J = 31.0$); 128.6 (д, $J = 9.0$); 137.4; 140.0 (к, $J = 3.0$); 151.8 (С-4 тиазол); 161.8 (С-2 тиазол); 162.6 (С=N); 163.5 (д, $J = 248$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 514 $[M+1]^+$ (1), 513 $[M]^+$ (5), 86 (100). Найдено, %: С 51.55; Н 3.71; N 8.20. $C_{22}H_{19}F_4N_3O_3S_2$. Вычислено, %: С 51.46; Н 3.73; N 8.18.

(1E)-4-Метил-N-{1-(морфолин-4-ил)-2-[4-(*p*-толил)-1,3-тиазол-2-ил]этилиден}бензолсульфонамид (4e). Выход 0.33 г (83%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 193–195 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.28 (3H, с, CH_3); 2.36 (3H, с, CH_3); 3.56–3.58 (2H, м, CH_2); 3.61–3.63 (2H, м, CH_2); 3.71–3.74 (2H, м, CH_2); 3.75–3.77 (2H, м, CH_2); 4.82 (2H, с, CH_2); 7.16–7.21 (4H, м, Н Ar); 7.61 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.72 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.81 (1H, с, Н тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.3 ($2CH_3$); 33.5 ($CNCH_2Het$); 45.6 (CH_2); 48.0 (CH_2); 65.5 (CH_2); 65.9 (CH_2); 114.6 (С-5 тиазол); 126.2; 126.3; 129.6; 129.8; 131.7; 137.9; 141.3; 142.2; 154.1 (С-4 тиазол); 162.2 (С-2 тиазол); 162.4 (С=N) Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 457 $[M+2]^+$ (1), 456 $[M+1]^+$ (3), 455 $[M]^+$ (9), 215 (95), 86 (100). Найдено, %: С 60.85; Н 5.50; N 9.26. $C_{23}H_{25}N_3O_3S_2$. Вычислено, %: С 60.64; Н 5.53; N 9.22.

(1E)-N-{2-[4-(4-Бромфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пиперидин-1-ил)этилиден}-4-фторбензолсульфонамид (4f). Выход 0.32 г (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 164–165 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.39–1.42 (2H, м, CH_2); 1.52–1.56 (4H, м, $2CH_2$); 3.62–3.64 (2H, м, CH_2); 3.73–3.75 (2H, м, CH_2); 4.86 (2H, с, CH_2); 7.23 (2H, д, $^1J = 5.3$, $^2J = 8.8$, Н Ar); 7.63 (2H, д, $J = 8.8$, Н Ar); 7.79–7.82 (4H, м, Н Ar); 8.10 (1H, с, Н тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 23.3 (CH_2); 25.1 (CH_2); 25.8 (CH_2); 33.3 ($CNCH_2Het$); 45.9 (CH_2); 48.1 (CH_2); 115.7 (С-5 тиазол); 115.8 (д, $J = 22.0$); 121.1; 127.9; 128.6 (д, $J = 9.0$); 131.7; 132.9; 140.4 (д, $J = 3.0$); 152.2 (С-4 тиазол); 161.0 (С-2 тиазол); 162.5 (С=N); 163.4 (д, $J = 250.0$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 524 (1), 523 $[M(^{81}Br)+1]^+$ (3), 522 (2), 521 $[M(^{79}Br)+1]^+$ (2), 84 (100). Найдено, %: С 50.51; Н 4.03; N 8.05. $C_{22}H_{21}BrFN_3O_2S_2$. Вычислено, %: С 50.58; Н 4.05; N 8.04.

(1E)-N-{2-[4-(4-Бромфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пиперидин-1-ил)этилиден}-4-метилбензолсульфонамид (4g). Выход 0.33 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 153–155 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (2H, с, CH_2); 1.50–1.55 (4H, м, CH_2); 2.23 (3H, с, CH_3); 3.60–3.63 (2H, м, CH_2); 3.71–3.73 (2H, м, CH_2); 4.84 (2H, с, CH_2); 7.20 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.62 (4H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.81 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 8.10 (1H, с, Н тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.8 (CH_3); 23.3 (CH_2); 25.1 (CH_2); 25.8 (CH_2); 33.3 ($CNCH_2Het$); 45.6 (CH_2); 48.0 (CH_2); 115.7 (С-5 тиазол); 121.1; 125.6; 127.9; 129.0; 129.1; 131.7; 133.0; 141.1; 141.4; 152.1 (С-4 тиазол); 160.8 (С-2 тиазол); 162.6 (С=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 520 $[M(^{81}Br)+1]^+$ (1), 519 $[M(^{81}Br)]^+$ (2), 518 $[M(^{79}Br)+1]^+$ (1), 517 $[M(^{79}Br)]^+$ (2), 84 (100). Найдено, %: С 53.05; Н 4.70; N 8.07. $C_{23}H_{24}BrN_3O_2S_2$. Вычислено, %: С 53.28; Н 4.67; N 8.10.

(1E)-N-{2-[4-(4-Бромфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пиперидин-1-ил)этилиден}-4-нитробензолсульфонамид (4h).

Выход 0.29 г (67%), бесцветные кристаллы, т. пл. 188–190 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.42–1.44 (2H, м, CH_2); 1.56–1.58 (4H, м, CH_2); 3.62–3.64 (2H, м, CH_2); 3.79–3.81 (2H, м, CH_2); 4.87 (2H, с, CH_2); 7.58 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.69 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.93 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 8.07 (1H, с, Н тиазол); 8.13 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.3 (CH_2); 25.2 (CH_2); 25.8 (CH_2); 33.1 ($CNCH_2Het$); 46.2 (CH_2); 48.3 (CH_2); 115.7 (С-5 тиазол); 121.2; 124.0; 127.0; 127.7; 131.6; 132.7; 148.5; 149.2; 152.0 (С-4 тиазол); 161.6 (С-2 тиазол); 162.1 (С=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 469 $[M-Br]^+$ (1), 466 $[M-C_5H_{10}N]^+$ (1), 451 (100). Найдено, %: С 48.27; Н 3.83; N 10.16. $C_{22}H_{21}BrN_4O_4S_2$. Вычислено, %: С 48.09; Н 3.85; N 10.20.

(1E)-N-{2-[4-(4-Бромфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пирролидин-1-ил)этилиден}-4-фторбензолсульфонамид (4i). Выход 0.27 г (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. 185–187 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.83–1.90 (4H, м, CH_2); 3.48–3.52 (2H, м, CH_2); 3.66–3.70 (2H, м, CH_2); 4.74 (2H, с, CH_2); 7.21 (2H, д, $^1J = 5.3$, $^2J = 8.8$, Н Ar); 7.62 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.77–7.82 (4H, м, Н Ar); 8.09 (1H, с, Н тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 23.8 (CH_2); 25.1 (CH_2); 35.0 ($CNCH_2Het$); 48.2 (CH_2); 49.0 (CH_2); 115.6 (д, $J = 23.0$); 115.7 (С-5 тиазол); 115.8; 116.0; 121.1; 127.8; 127.9; 128.6 (д, $J = 9.0$); 131.7; 133.0; 140.5 (д, $J = 3.0$); 152.3 (С-4 тиазол); 160.8 (С-2 тиазол); 160.8; 162.2; 163.4 (д, $J = 248.0$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 510 $[M(^{81}Br)+1]^+$ (1), 509 $[M(^{81}Br)]^+$ (3), 508 $[M(^{79}Br)+1]^+$ (1), 507 $[M(^{79}Br)]^+$ (2), 70 (100). Найдено, %: С 49.57; Н 3.76; N 8.27. $C_{21}H_{19}BrFN_3O_2S_2$. Вычислено, %: С 49.61; Н 3.77; N 8.26.

(1E)-N-{2-[4-(4-Бромфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пирролидин-1-ил)этилиден}-4-метилбензолсульфонамид (4j). Выход 0.26 г (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 202–205 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.82–1.90 (4H, м, CH_2); 2.24 (3H, с, CH_3); 3.46–3.50 (2H, м, CH_2); 3.66–3.69 (2H, м, CH_2); 4.73 (2H, с, CH_2); 7.19 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.62 (4H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.79 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 8.09 (1H, с, Н тиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.0 (CH_3); 24.0 (CH_2); 25.3 (CH_2); 35.2 ($CNCH_2Het$); 48.3 (CH_2); 49.1 (CH_2); 115.9 (С-5 тиазол); 121.3; 125.8; 128.1; 129.2; 129.3; 131.9; 133.2; 141.5; 141.6; 152.4 (С-4 тиазол); 160.8 (С-2 тиазол); 162.5 (С=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 506 (1), 505 $[M(^{81}Br)]^+$ (3), 504 (2), 70 (100). Найдено, %: С 52.43; Н 4.44; N 8.50. $C_{22}H_{22}BrN_3O_2S_2$. Вычислено, %: С 52.38; Н 4.40; N 8.33.

(1E)-N-{2-[4-(4-Бромфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-(пирролидин-1-ил)этилиден}-4-нитробензолсульфонамид (4k). Выход 0.26 г (59%), бесцветные кристаллы, т. пл. 190–195 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.94–2.01 (4H, м, CH_2); 3.59–3.62 (2H, м, CH_2); 3.77–3.80 (2H, м, CH_2); 4.75 (2H, с, CH_2); 7.50 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.71 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.92 (1H, с, Н тиазол); 7.95 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 8.15 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.8 (CH_2); 25.1 (CH_2); 34.9 ($CNCH_2Het$); 48.4 (CH_2); 49.2 (CH_2); 115.8 (С-5 тиазол); 121.3; 123.9; 127.1; 127.7; 131.6; 132.2; 148.5; 149.4; 152.2 (С-4 тиазол); 161.4 (С-2 тиазол); 161.8 (С=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 455 $[M-Br]^+$ (1), 55 (100).

Найдено, %: С 47.00; Н 3.63; N 10.44. C₂₁H₁₉BrN₄O₄S₂. Вычислено, %: С 47.11; Н 3.58; N 10.46.

(1E)-2-[4-(4-Бромфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-N'-(4-фторфенил)сульфонил-N-(4-метоксифенил)ацетимидаид (4l). Выход 0.23 г (55%), коричневые кристаллы, т. пл. 173–175 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.75 (3H, с, OCH₃); 4.67 (2H, с, CH₂); 6.96 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.19 (2H, д, д, ¹J = 5.3, ²J = 8.8, H Ar); 7.51 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.61 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.71–7.75 (2H, м, H Ar); 7.78 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 8.09 (1H, с, H тиазол); 10.75 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 37.1 (CNCH₂Het); 55.3 (OCH₃); 114.0; 115.6 (C-5 тиазол); 115.8 (д, J = 23.0); 121.1; 123.6; 127.9; 128.5 (д, J = 9.0); 130.5; 131.6; 133.0; 139.5 (д, J = 3.0); 152.3; 156.9 (C-4 тиазол); 160.0 (C-2 тиазол); 163.5 (2C, C=N; д, J = 249.0). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 564 (1), 563 (3), 562 (6), 561 [M(⁸¹Br)]⁺ (22), 560 (7), 559 [M(⁷⁹Br)]⁺ (21), 558 (1), 557 (1), 255 (100), 253 (98). Найдено, %: С 51.64; Н 3.84; N 7.53. C₂₄H₁₉BrFN₃O₃S₂. Вычислено, %: С 51.43; Н 3.42; N 7.50.

(1E)-2-[4-(4-Бромфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-N-(4-метоксифенил)-N'-гозилацетимидаид (4m). Выход 0.23 г (56%), коричневые кристаллы, т. пл. 173–175 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.20 (3H, с, CH₃); 3.75 (3H, с, OCH₃); 4.66 (2H, с, CH₂); 6.95 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.16 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.55 (4H, т, J = 8.0, H Ar); 7.61 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.79 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.81 (1H, с, H тиазол); 10.77 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.7 (CH₃); 37.0 (CNCH₂Het); 55.2 (OCH₃); 113.9; 115.3 (C-5 тиазол); 121.0; 123.5; 125.6; 127.8; 129.0; 130.7; 131.6; 132.6; 133.0; 140.3; 141.3; 152.3; 156.8 (C-4 тиазол); 159.8 (C-2 тиазол); 163.5 (C=N). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 559 (1), 558 (4), 557 [M(⁸¹Br)]⁺ (11), 556 (4), 555 [M(⁷⁹Br)]⁺ (10), 91 (100). Найдено, %: С 54.28; Н 4.04; N 7.49. C₂₅H₂₂BrN₃O₃S₂. Вычислено, %: С 53.96; Н 3.98; N 7.55.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4с проведено при 295(2) К на автоматическом 4-кружном дифрактометре с CCD-детектором Xcalibur 3 по стандартной процедуре методом ω-сканирования с шагом 1 град. на монохроматизированном MoKα-излучении. Введена эмпирическая поправка на поглощение. Структура расшифрована прямым статистическим методом и уточнена полноматричным МНК по F² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода связей С–Н фенильного заместителя выявлены по пикам пространственной электронной плотности и включены в уточнение независимо в изотропном приближении, положения остальных атомов водорода связей С–Н рассчитаны геометрически и включены в уточнение по модели "наездник" в изотропном приближении. Все расчеты проведены с использованием программного пакета SHELXTL.¹⁹ Основные кристаллографические параметры: кристалл моноклинный; пространственная группа P₂₁/n; a 16.1718(14), b 5.1463(4), c 24.837(2) Å; β 92.552(8)°; V 2065.0(3) Å³, для вещества брутто-формулы C₂₁H₂₀ClN₃O₃S₂ Z 4; μ 0.417 мм⁻¹. На углах 3.84 < θ < 30.85° собрано 14806 отражений, из них

независимых 5503 (R_{int} 0.0458), в том числе 2984 с I > 2σ(I). Окончательные параметры уточнения: R₁ 0.1182, wR₂ 0.1994 (по всем отражениям), R₁ 0.0570, wR₂ 0.1466 (по отражениям с I > 2σ(I)) при факторе добротности GOOF 1.001. Пики остаточной электронной плотности 0.360/–0.456 еÅ⁻³. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения 4с депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1876572).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17-03-00641/17).

Рентгеноструктурное исследование проведено на оборудовании Центра коллективного пользования "Спектроскопия и анализ органических соединений" Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН.

Список литературы

- (a) Ayati, A.; Emami, S.; Asadipour, A.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 699. (b) Campiglia, P.; Scrima, M.; Grimaldi, M.; Cioffi, G.; Bertamino, A.; Sala, M.; Aquino, C.; Gomez-Monterrey, I.; Grieco, P.; Novellino, E.; D'Ursi, A. M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 224. (c) Helal, M. H. M.; Salem, M. A.; El-Gaby, M. S. A.; Aljahdali, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 517. (d) Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Salvador, M. K.; Camacho, M. E.; Preti, D.; Tabrizi, M. A.; Bassetto, M.; Brancale, A.; Hamel, E.; Bortolozzi, R.; Basso, G.; Viola, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 7083. (e) Naveena, C. S.; Poojary, B.; Arulmoli, T.; Manjunatha, K.; Prabhu, A.; Kumari, N. S. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1925. (f) Yavari, I.; Malekafzali, A.; Seyfi, S. *J. Iran. Chem. Soc.* **2014**, *11*, 285. (g) Ibrar, A.; Tehseen, Y.; Khan, I.; Hameed, A.; Saeed, A.; Furtmann, N.; Bajorath, J.; Iqbal, J. *Bioorg. Chem.* **2016**, *68*, 177.
- (a) Mahmoodi, N. O.; Parvizi, J.; Sharifzadeh, B.; Rassa, M. *Arch. Pharm.* **2013**, *346*, 860. (b) Denisova, A. B.; Sosnovskikh, V. Ya.; Dehaen, W.; Toppet, S.; Van Meervelt, L.; Bakulev, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *115*, 183. (c) Korol, N. I.; Slivka, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 852. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 852.]
- (a) Lee, M. Y.; Kim, M. H.; Kim, J.; Kim, S. H.; Kim, B. T.; Jeong, I. H.; Chang, S.; Kim, S. H.; Chang, S.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 541. (b) Beryozkina, T.; Bakulev, V.; Dianova, L.; Berseneva, V.; Slepukhin, P.; Leban, J.; Kalaba, P.; Aher, N. Y.; Ilic, M.; Sitte, H. H.; Lubec, G. *Synthesis* **2016**, 1046. (c) Rupakova, N. A.; Bakulev, V. A.; Knippschild, U.; Garcia-Reyes, B.; Eltsov, O. S.; Slesarev, G. P.; Beliaev, N. A.; Slepukhin, P. A.; Witt, L.; Peifer, C.; Beryozkina, T. V. *ARKIVOC* **2017**, (iii), 225.
- Chhabria, M. T.; Patel, S.; Modi, P.; Brahmshatriya, P. S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 2841.
- Cummings, C. G.; Hamilton, A. D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1663.
- Jagodzinski, T. S. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 197.
- (a) Dyachenko, V. D.; Dyachenko, I. V.; Nenajdenko, V. G. *Rus. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 1. [*Успехи химии* **2018**, *87*, 1.] (b) Bakulev, V. A.; Lebedev, A. T.; Dankova, E. F.; Mokrushin, V. S.; Petrosyan, V. S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7329. (c) Morzherin, Yu. Yu.; Kosterina, M. F.; Berseneva, V. S.; Dehaen, W.; Bakulev, V. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2002**, *51*, 1292. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2002**, 1194.]

8. (a) Belskaia, N. P.; Deryabina, T. G.; Koksharov, A. V.; Kodess, M. I.; Dehaen, W.; Lebedev, A. T.; Bakulev, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 9128. (b) Baeten, M.; Maes, B. U. W. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 826.
9. Hong, D. J.; Baek, J. O.; Oh, H. S.; Lee, M. S.; Ha, T. H.; Suh, K. H. WO Patent 2015152550.
10. Yavari, I.; Ahmadian, S.; Ghazanfarpur-Darjani, M.; Solgi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 668.
11. (a) Efimov, I.; Beliaev, N.; Beryozkina, T.; Slepukhin, P.; Bakulev, V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1949. (b) Efimov, I.; Bakulev, V.; Beliaev, N.; Beryozkina, T.; Knippschild, U.; Leban, J.; Zhi-Jin, F.; Eltsov, O.; Slepukhin, P.; Ezhikova, M.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3684.
12. Bakulev, V. A.; Beryozkina, T.; Thomas, J.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3, 262.
13. Filimonov, V. O.; Dianova, L. N.; Galata, K. A.; Beryozkina, T. V.; Novikov, M. S.; Berseneva, V. S.; Eltsov, O. S.; Lebedev, A. T.; Slepukhin, P. A.; Bakulev, V. A. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4056.
14. Aswad, M.; Chiba, J.; Tomohiro, T.; Hatanaka, Y. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10242.
15. Dianova, L.; Berseneva, V.; Beryozkina, T.; Efimov, I.; Kosterina, M.; Eltsov, O.; Dehaen, W.; Bakulev, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6917.
16. (a) Bakulev, V. A.; Morzherin, Y. Y.; Lebedev, A. T.; Dankova, E. F.; Kolobov, M. Y.; Shafran, Y. M. *Bull. Soc. Chem. Belg.* **1993**, 102, 493. (b) Fabian, W. M. F.; Bakulev, V. A.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5801. (c) Bakulev, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **1995**, 64, 99. [*Ученые химии* **1995**, 64, 99.]
17. Schaper, W. *Synthesis* **1985**, 861.
18. Cambeiro, X. C.; Pericas, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 113.
19. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.