

И. Скрастия^{1*}, А. Баран¹, Д. Муценице¹

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АЛКИЛ-5-АРИЛИМИНО-2,5-ДИГИДРОИЗОТИАЗОЛА

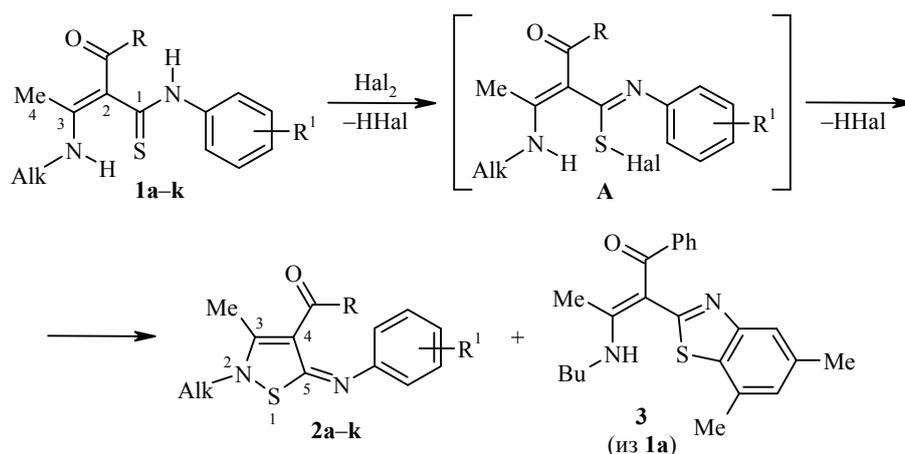
Циклизацией 2-замещённых *N*-ариламидов 3-алкиламинобут-2-ентиовой кислоты получен ряд новых производных 2-алкил-5-арилимино-2,5-дигидроизотиазола, содержащих в положении 4 бензоильную или сложноэфирную группу. Изучено протекание этой реакции в присутствии различных окислителей, в том числе галогенов, *N*-бромсукцинимиды, пероксида водорода и др. Отдельные изотиазольные соединения, полученные в работе, показали цитотоксические свойства по отношению к нормальным и раковым штаммам клеток.

Ключевые слова: 2-алкил-5-арилимино-2,5-дигидроизотиазолы, 2-замещённые *N*-ариламиды 3-алкиламинобут-2-ентиовой кислоты, енамин-иминная таутомерия, окислительная циклизация.

Производные изотиазола (1,2-тиазола) известны с середины 1950-х годов, а с 1960-х годов началось их активное исследование в качестве биоцидных препаратов в медицине, промышленности и сельском хозяйстве [1–4]. Относительно недавно у аналогичных производных была обнаружена противовирусная активность [5], в том числе по отношению к вирусу иммунодефицита человека [6], а также противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства [7, 8], что в значительной степени активизировало исследования в области синтеза и изучения биологической активности изотиазолсодержащих соединений. Тем не менее примеры синтеза частично гидрированных изотиазолов, в частности производных 2,5-дигидроизотиазола, в литературе относительно немногочисленны [9].

Основным методом синтеза 5-имино-2,5-дигидроизотиазолов является окислительная циклизация легкодоступных амидов 3-аминопроп-2-ентиовой кислоты. Традиционно в качестве окислителей используют бром или иод [10–12], пероксид водорода [13], а также диэтил азодикарбоксилат (DEAD) [14, 15] и другие окислители [16, 17]. Тем не менее механизм этой реакции до конца не изучен. Наиболее вероятным представляется первоначальное окисление атома серы тиоамидной группы в исходных соединениях, после чего происходит взаимодействие серосодержащей электрофильной частицы с соседним атомом азота енаминного фрагмента, приводящее к замыканию изотиазольного цикла [18]. В случае использования таких реагентов, как H_2O_2 , пероксид бензоила или оксон ($\text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{KHSO}_5$), не исключён и другой механизм, включающий эпексидирование двойной связи енамина, раскрытие оксиранового цикла при участии тиоамидной группы и последующую дегидратацию в целевой 5-имино-2,5-дигидроизотиазол [19].

В рамках представленной работы нами осуществлён синтез новых производных 2-алкил-5-арилимино-2,5-дигидроизотиазола **2a–k** циклизацией соответствующих 2-замещённых *N*-ариламидов 3-алкиламинобут-2-ентиовой кислоты **1a–k**, исследовано влияние различных окислителей на выходы целевых продуктов.



- 1, 2 a–d** R = Ph; **a** Alk = Bu, R¹ = 3,5-Me₂; **b** Alk = Pr, R¹ = 3,4-Cl₂; **c** Alk = Pr, R¹ = 4-OMe;
d Alk = Pr, R¹ = 4-NO₂; **e–i** R = OBn; **e** Alk = Pr, R¹ = H; **f** Alk = Pr, R¹ = 4-F;
g Alk = Pr, R¹ = 4-OEt; **h** Alk = Pr, R¹ = 3,4-Me₂; **i** Alk = Bn, R¹ = 4-Me;
j–k Alk = Me₂N(CH₂)₃, R¹ = 3-CF₃; **j** R = OMe; **k** R = OEt

Синтез исходных соединений **1a–k** осуществляли по методике, описанной в работе [8], конденсацией соответствующих арилизоотиоцианатов и 3-алкиламинобут-2-ен-1-онов или эфиров 3-алкиламинобут-2-еновых кислот. Соединения **1a–k** образуются с высокими выходами, легко выделяются из реакционной смеси и могут сразу применяться на следующей стадии без дополнительной очистки.

Изучение реакции циклизации проводили в присутствии различных окислителей (табл. 1). В качестве модельного соединения был использован тиамид **1j**.

Как показывают результаты циклизации производного **1j**, наибольшее содержание целевого продукта **2j** в реакционной смеси наблюдается при использовании в качестве окислителей молекулярного брома, DEAD, а также пероксида водорода в кислых условиях. Во всех случаях реакционная смесь содержит множество неидентифицируемых минорных продуктов, среди которых присутствие побочного бензотиазольного соединения не обнаружено. Согласно литературным данным, вероятность протекания конкурирующей реакции замещения в ароматическом ядре интермедиата **A** с образованием структуры **3** повышается в случае активированных *N*-ариламидных производных [20–26].

Таблица 1

Циклизация тиамида **1j** в присутствии различных окислителей

Окислитель	Условия	Содержание соединения 2j *, %
Br ₂	CHCl ₃ , 0 °C, 2 ч, затем комн. т., 8 ч	68
Оксон	— " —	20
NBS	— " —	18
(PhCO) ₂ O ₂	— " —	3
H ₂ O ₂	— " —	0
H ₂ O ₂	HCl (кат.), EtOH, комн. т., 8 ч	50
DEAD	CHCl ₃ , комн. т., 8 ч	60

* Содержание продукта **2j** определяли хроматографически (ЖХ-МС) без выделения из реакционной смеси.

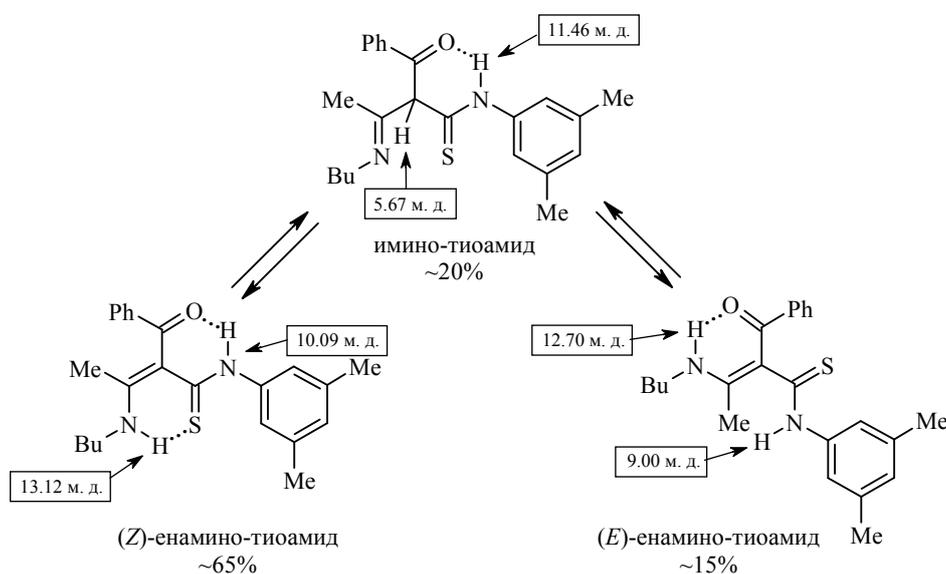
На основании полученных результатов мы провели синтез ряда новых производных 2-алкил-5-арилимино-2,5-дигидроизотиазола **2a–k** циклизацией соответствующих тиаамидов **1a–k** в присутствии брома или иода в качестве окислителя. Выходы целевых соединений варьируются от умеренных до высоких (51–93%). В случае производного **2a**, наряду с целевым изотиазольным продуктом с выходом 11%, образуется бензотиазол **3**, который также был выделен и охарактеризован.

Структуры исходных соединений **1a–k** и продуктов реакции **2a–k** и **3** подтверждены на основании данных спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа. Согласно литературным источникам, полученные тиаамиды **1a–k** могут существовать в виде смеси (*E/Z*)-изомеров, а также в виде различных таутомерных форм, при этом каждая из них имеет свой набор сигналов в спектрах ЯМР ^1H за счёт различного участия NH-протонов во внутримолекулярном взаимодействии [7, 8, 27]. Согласно полученным нами спектральным данным, в разбавленных растворах CDCl_3 эти производные преимущественно существуют в виде наиболее стабилизированного (*Z*)-енамин-тиаамидного изомера, в котором оба протона при атомах азота участвуют в образовании внутримолекулярной водородной связи (енаминовый NH-протон – с тиокарбонильной группой, тиаамидный NH-протон – с кетили или карбоксильной группой), что приводит к смещению их сигналов в область слабого поля (>10 м. д.). Присутствие (*E*)-диастереомера подтверждает наличие второго комплекта сигналов, сдвинутых в область сильных полей, поскольку в этом случае участие тиаамидного протона в образовании водородной связи значительно снижается. Наличие сателлитных сигналов взаимодействия $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ с константой $J = 85-90$ Гц по обеим сторонам основных сигналов в спектре ЯМР ^1H свидетельствует о существовании указанных изомеров в енаминной форме.

При рассмотрении влияния заместителей на соотношение (*E*)- и (*Z*)-диастереомеров было обнаружено, что наибольшее влияние оказывает объём и электронная природа заместителя в положении 2. Так, метиловый и этиловый сложные эфиры **1j,k** в растворах CDCl_3 существуют практически только в (*Z*)-конфигурации енаминогруппы (δ_{CSNH} 11.04–11.17, δ_{HNC} 12.65–12.77 м. д.), в то время как объёмные бензиловые эфиры **1e–i** представляют собой смесь (*Z/E*)-изомеров в соотношении 3–4 : 1 (δ_{CSNH} 9.90–10.44, δ_{HNC} 11.55–12.09 м. д. для (*Z*)-изомера, и δ_{CSNH} 9.37–9.47 (с), δ_{HNC} 9.51–9.84 м. д. (т) для (*E*)-изомера). При этом степень стабилизации (*Z*)-диастереомеров последних значительно снижается по сравнению с эфирами **1j,k**, что приводит к смещению соответствующих сигналов в сторону сильного поля, а также открывает возможность образования (*E*)-диастереомеров. В этом случае бензилоксикарбонильная группа взаимодействует с двумя N–H-протонами, что, вероятно, и обуславливает близость значений их химических сдвигов. Интересно отметить, что, благодаря существенной стабилизации водородными связями обоих енаминовых таутомеров, в спектрах сложных эфиров **1e–k** не наблюдается значительных количеств иминной формы.

Иная ситуация наблюдается в случае 2-бензоильных производных **1a–d**. Как и прежде, наиболее стабилизированным оказывается (*Z*)-енаминтиаамидный изомер (δ_{CSNH} 10.09–11.17, δ_{HNC} 13.13–13.44 м. д.). В случае (*E*)-енаминного диастереомера протон тиаамидной группы совершенно не участвует в образовании внутримолекулярной водородной связи, перемещаясь в область сильного поля (9.00 м. д.). Относительная стабилизация

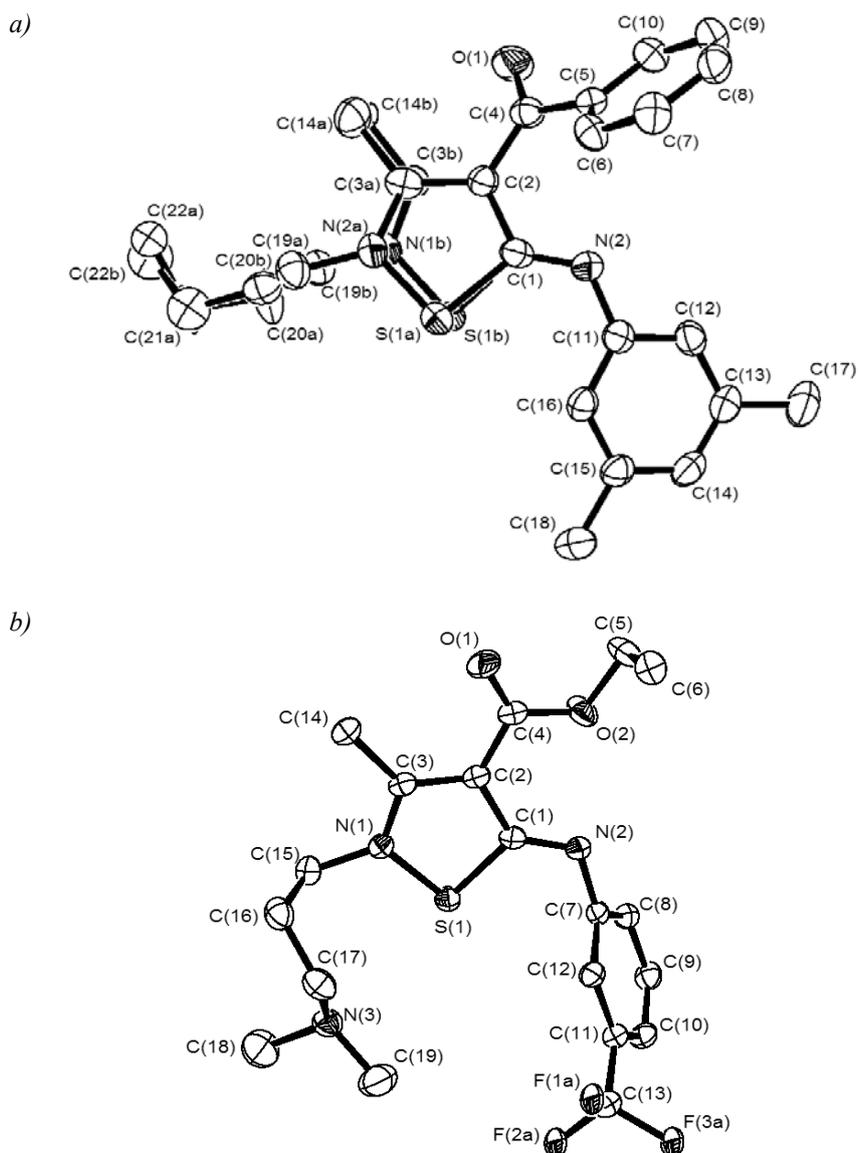
молекулы также достигается при образовании иминоформы, в результате чего тиаамидный протон может взаимодействовать с карбонильной группой бензоильного фрагмента, а атом водорода при третичном углероде ($N=C-CH$) стабилизируется соседними электроноакцепторными группами. Это подтверждается и спектральными данными ($\delta_{N=CCH}$ 5.67, δ_{CSNH} 11.46–11.48 м. д.). При этом значительное влияние в стабилизации иминного таутомера оказывают электронные факторы. Так, производные **1a,c**, имеющие донорные арилтиоамидные группы, существуют в растворах $CDCl_3$ в виде смеси (*Z*)- и (*E*)-енамино-, а также иминоформ в соотношении 65:20:15 и 75:15:10 соответственно. В то же время соединения **1b,d**, содержащие электроноакцепторные атомы хлора и нитрогруппу, представлены только смесью (*Z*)-енамино- и иминоформ в различных соотношениях, а при повышении концентрации растворов в спектрах ЯМР 1H этих производных остаются исключительно сигналы имин-тиоамидных таутомеров.



С целью экспериментального подтверждения перечисленных выше факторов был осуществлён ряд дополнительных спектрометрических экспериментов (ЯМР 1H , ^{13}C и двумерный $^1H-^{13}C$ NOESY) на примере производного **1b**. В частности, наличие иминогруппы подтверждалось присутствием в спектре ЯМР 1H рядом с основным сигналом протона (5.67 м. д.) спутных сигналов взаимодействия $^1H-^{13}C$ с константой $J = 160$ Гц, а также сигнала углерода при 164.9 ($N=C$) м. д. в спектре ЯМР ^{13}C , отсутствующего в случае соединений **1e-k**. Наличие тиаамидной группы, стабилизированной образованием внутримолекулярной водородной связи с группой NH устанавливали по присутствию сигнала углерода при 187.5 м. д. Кроме того, эксперимент NOESY подтверждает наличие взаимодействия протона иминогруппы с *ortho*-протонами фенильного ядра при отсутствии взаимодействия тиаамидного протона с другими атомами водорода в молекуле. Полученные данные в полной мере согласуются с литературными данными для аналогичных 2-фенильных [12], 2-ацетильных [7] и 2-этоксикарбонильных [8] амидов 3-аминобут-2-ентиевой кислоты, а также гидразон-тиоамидных производных типа $RNH-N=C(Ph)-CSNR^1R^2$ [28].

Структуры полученных дигидроизотиазолов также согласуются с данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **2a–k** сигналы протонов NH-групп отсутствуют. По сравнению со спектральными данными исходных соединений **1a–k**, спектры циклических продуктов значительно упрощаются вследствие невозможности образования изомерных и таутомерных форм.

В спектрах ЯМР ^{13}C , записанных для изотиазолов **2a,k**, сигналы атомов C-3 и C-5 изотиазола находятся при 154.1–155.1 и 162.1–164.7 м. д. соответственно. Сигнал атома углерода сложноэфирной группы производного **2k** находится около 164 м. д., а сигнал атома углерода кетогруппы соединения **2a** – при 192.3 м. д. Кроме того, в спектре изотиазола **2k** наблюдается характерное взаимодействие ^{13}C – ^{19}F .



Молекулярные структуры соединений **2a** (a) и **2k** (b) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Атомы водорода не показаны

Исследование указанных продуктов методом РСА также подтверждает структуры полученных соединений (рисунок). Установлено, что двойная связь имина находится в (Z)-конфигурации, значение валентного угла C=N-C – в диапазоне 117.79–124.26°, а длина двойной связи C(1)=N(2) составляет 1.281–1.285 Å. При этом соседние группы занимают пространственно наиболее выгодные положения. Так, ароматическое кольцо бензоильного заместителя соединения **2a** расположено практически перпендикулярно, а ядро диметилфенила – под углом 18.57–33.41° по отношению к плоскости изотиазольного цикла. Кроме того, сам изотиазольный цикл повернут вдоль оси связи C(1)–C(2), двугранный угол между этими граничными положениями достигает 20.73±0.13°. В молекуле соединения **2k** в отсутствие объёмного бензоильного фрагмента арилиминовый заместитель располагается перпендикулярно плоскости пятичленного цикла с соответствующим двугранным углом 68.69±0.06°.

Некоторые из полученных в работе 5-арилимино-2,5-дигидроизотиазолов **2a–k** изучались на наличие цитотоксических свойств. В частности, исследовали активность производных **2b,g,k** по отношению к раковым клеткам HT-1080 (фибросаркома человека), MG-22A (гепатома мыши) и нормальным клеткам НИН 3Т3 (эмбриональные фибробласты мыши). Тесты проводили с помощью стандартных методов (МТТ, CV), оценивая значения IC₅₀ для каждого штамма. Кроме того, клетки изучали на наличие морфологических изменений и на изменение уровней выработки в них монооксида азота (NO).

Все вещества демонстрируют высокую цитотоксическую активность по отношению к раковым клеткам штаммов HT-1080 и MG-22A и могут быть классифицированы как "вредные вещества", согласно данным тестов токсичности клеток культуры 3Т3. Соединение **2k** проявляет некоторую селективность по отношению к разным штаммам, в частности, наибольший цитотоксический эффект достигается по отношению к клеткам HT-1080, меньший – по отношению к MG-22A и 3Т3. Кроме того, все производные вызывают усиленную генерацию NO (400–700%) у обеих линий раковых клеток, что также свидетельствует об их токсическом эффекте. Изученные производные не вызывают морфологических изменений в клетках.

Таблица 2

Цитотоксическая активность производных **2b,g,k***

Соединение	HT-1080			MG-22A			3Т3	
	IC ₅₀ , CV	IC ₅₀ , МТТ	NO, %	IC ₅₀ , CV	IC ₅₀ , МТТ	NO, %	IC ₅₀	LD ₅₀
2b	2	4	700	2	2	250	16	418
2g	3	3	467	2	4	250	6	275
2k	3	2	400	11	24	400	22	486

* Значения IC₅₀ выражены в мкг/мл, LD₅₀ – в мг/кг. Значения LD₅₀ являются расчётными и получены из данных тестов токсичности клеток 3Т3. Согласно протоколам Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods и National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods, цитотоксические тесты клеток 3Т3, проводимые *in vitro*, являются альтернативой *in vivo* LD₅₀-тестам. Полученные диапазоны значений токсичности соединений распределяются следующим образом: LD₅₀ ≤ 25 мг/кг – очень токсично, LD₅₀ < 25–200 мг/кг – токсично, LD₅₀ < 200–2000 мг/кг – вредно, LD₅₀ > 2000 мг/кг – безвредно.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений 1, 2 а–к

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %	Цвет
		С	Н	N			
1a	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ OS	<u>72.50</u>	<u>7.30</u>	<u>7.34</u>	109–111	94	Ярко-жёлтый
		72.59	7.42	7.36			
1b	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ OS	<u>59.05</u>	<u>4.89</u>	<u>6.80</u>	117–119	94	Ярко-жёлтый
		58.97	4.95	6.88			
1c	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	<u>68.43</u>	<u>6.50</u>	<u>7.55</u>	123–124	85	Ярко-жёлтый
		68.45	6.56	7.60			
1d	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	<u>62.38</u>	<u>5.47</u>	<u>10.93</u>	130–132	94	Оранжевый
		62.64	5.52	10.96			
1e	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	<u>68.47</u>	<u>6.53</u>	<u>7.54</u>	107–109	88	Ярко-жёлтый
		68.45	6.56	7.60			
1f	C ₂₁ H ₂₃ FN ₂ O ₂ S	<u>65.27</u>	<u>6.02</u>	<u>7.27</u>	106–108	80	Ярко-жёлтый
		65.26	6.00	7.25			
1g	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃ S	<u>66.91</u>	<u>6.74</u>	<u>6.72</u>	99–105	70	Ярко-жёлтый
		66.96	6.84	6.79			
1h	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂ S	<u>69.70</u>	<u>7.04</u>	<u>7.04</u>	107–109	84	Ярко-жёлтый
		69.66	7.12	7.06			
1i	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	<u>72.24</u>	<u>6.00</u>	<u>6.42</u>	103–105	72	Светло-жёлтый
		72.53	6.09	6.51			
1j	C ₁₈ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ S	<u>53.72</u>	<u>5.97</u>	<u>10.29</u>	112–114	66	Ярко-жёлтый
		53.59	6.00	10.41			
1k	C ₁₉ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ S	<u>54.43</u>	<u>6.07</u>	<u>9.91</u>	89–91	91	Ярко-жёлтый
		54.66	6.28	10.06			
2a	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ OS	<u>73.11</u>	<u>6.92</u>	<u>7.32</u>	99–100	58	Жёлтый
		72.98	6.92	7.40			
2b	C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ OS	<u>59.04</u>	<u>4.44</u>	<u>6.75</u>	86–88	59	Жёлтый
		59.26	4.48	6.91			
2c	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	<u>68.77</u>	<u>5.98</u>	<u>7.51</u>	79–81	70	Светло-жёлтый
		68.83	6.05	7.64			
2d	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	<u>62.90</u>	<u>4.95</u>	<u>10.90</u>	120–122	93	Оранжевый
		62.98	5.02	11.02			
2e	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	<u>68.72</u>	<u>5.95</u>	<u>7.59</u>	108–110	51	Жёлтый
		68.83	6.05	7.64			
2f	C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ O ₂ S	<u>65.57</u>	<u>5.36</u>	<u>7.23</u>	101–103	57	Светло-жёлтый
		65.60	5.51	7.29			
2g	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃ S	<u>67.15</u>	<u>6.33</u>	<u>6.81</u>	84–86	65	Светло-жёлтый
		67.29	6.38	6.82			
2h	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	<u>69.70</u>	<u>6.58</u>	<u>7.15</u>	87–88	69	Светло-жёлтый
		70.02	6.64	7.10			
2i	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	<u>72.67</u>	<u>5.51</u>	<u>6.50</u>	116–118	52	Светло-жёлтый
		72.87	5.64	6.54			
2j	C ₁₈ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂ S	<u>53.92</u>	<u>5.63</u>	<u>10.24</u>	124–126	74	Ярко-жёлтый
		53.85	5.52	10.47			
2k	C ₁₉ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ S	<u>54.98</u>	<u>5.83</u>	<u>9.98</u>	103–104	89	Светло-жёлтый
		54.93	5.82	10.11			

Таким образом, нами получен ряд новых производных 2-алкил-5-арил-имино-2,5-дигидроизотиазола циклизацией соответствующих 2-замещённых *N*-ариламидов 3-алкиламинобут-2-энтиевой кислоты. Изучено влияние различных окислителей, в том числе галогенов, *N*-бромсукцинимиды, пероксида водорода и др., на выходы целевых соединений. Проведена предварительная оценка цитотоксической активности некоторых соединений, полученных в работе, по отношению к нормальным и раковым линиям клеток.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Varian 400-MR (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.26 м. д. для ядер ^1H , 77.0 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры зарегистрированы с использованием жидкостного хромато-масс-спектрометра Acquity UPLC system (Waters)-Q-TOF (Micromass), хроматографическая колонка Waters XBridge C18 (3.5 мкм, 2.1×50 мм), скорость потока 0.6 мл/мин, градиентное элюирование MeCN – HCOOH (0.1%) в воде, ионизация электрораспылением, регистрация положительных и отрицательных ионов. Элементный анализ соединений проведён на Carlo Erba Instruments приборе EA 1106. Температуры плавления определены на приборе Кюфлера. Чистоту полученных соединений определяли методом ТСХ на пластинах Merck, силикагель 60 Å, F_{254} . Реагенты и растворители фирм Acros и Alfa Aesar использованы без дополнительной очистки.

(3,5-Диметилфенил)амид 2-бензоил-3-бутиламинобут-2-энтиевой кислоты (1a). Смесь 13.06 г (80 ммоль) 3,5-диметилфенилизотиоцианата и 17.38 г (80 ммоль) 3-(бутиламино)-1-фенилбут-2-ен-1-она растворяют в 15 мл петролейного эфира, после чего полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Выпавшие кристаллы продукта отделяют на фильтре и сушат. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц) (соотношение изомеров (*Z*) : (*E*) : имин = 65 : 20 : 15): 0.97 (0.45H, т, *J* = 7.3) и 0.99 (2.55H, т, *J* = 7.4, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.42–1.57 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.60–1.68 (0.30H, м) и 1.68–1.77 (1.70H, м, NCH_2CH_2); 2.13 (1.95H, с), 2.17 (0.60H, с) и 2.47 (0.45H, с, $=\text{C}(\text{N})\text{—CH}_3$); 2.08 (0.90H, с), 2.26 (5.10H, с) и 2.30 (1.20H, с, $\text{Ar}(\text{CH}_3)_2$); 3.30–3.36 (0.30H, м) и 3.36–3.41 (1.70H, м, NHCH_2); 5.67 (0.15H, с, $\text{N}=\text{CCH}$ (имин)); 6.04–6.08 (0.30H, уш. с, H Ar); 6.70–6.74 (0.15H, уш. с, H Ar); 6.80–6.85 (1.3H, с) и 6.85–6.87 (0.4H, с, H-2,6 Ar); 6.90–6.92 (0.15H, м, H Ar); 7.13–7.24 (0.40H, м, H-3,5 Ph); 7.28–7.35 (0.65H, м, H-4 Ph); 7.35–7.45 (2.95H, м, H Ph, H-4 Ar); 7.72–7.77 (1.30H, м) и 7.84–7.89 (0.40H, м, H-2,6 Ph); 9.00 (0.15H, уш. с), 10.09 (0.20H, уш. с) и 11.46 (0.65H, уш. с, CSNH); 12.70 (0.20H, уш. с) и 13.12 (0.65H, уш. с, NHCH_2).

Аналогичным образом получают амиды **1b–k** (табл. 3).

(3,4-Дихлорфенил)амид 2-бензоил-3-пропиламинобут-2-энтиевой кислоты (1b). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц) (соотношение изомеров (*Z*) : имин = 66 : 34): 1.04 (1.02H, т, *J* = 7.4) и 1.10 (1.98H, т, *J* = 7.4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.64–1.75 (0.68H, м) и 1.73–1.84 (1.32H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.97 (1.98H, с) и 2.08 (1.02H, с, $=\text{C}(\text{N})\text{—CH}_3$); 3.27–3.33 (0.68H, м) и 3.32–3.39 (1.32H, м, NHCH_2); 5.67 (0.34H, с, $\text{N}=\text{CCH}$ (имин)); 7.08 (0.34H, д, *J* = 8.5, *J* = 2.4, H-6 Ar); 7.20–7.26 (0.66H, м, H Ar); 7.34 (0.34H, д, *J* = 2.4, H-2 Ar); 7.34–7.51 (4.00H, м, H-2,5 Ar, H-3,5,4 Ph); 7.55–7.59 (0.66H, м, H Ar); 7.67–7.75 (1.32H, м) и 7.83–7.90 (0.68H, м, H-2,6 Ph); 11.17 (0.7H, уш. с) и 11.47 (0.3H, уш. с, CSNH); 13.34 (0.7H, уш. с, NHCH_2).

(4-Метоксифенил)амид 2-бензоил-3-пропиламинобут-2-энтиевой кислоты (1c). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц) (соотношение изомеров (*Z*) : (*E*) : имин = 70 : 20 : 10): 1.04 (0.30H, т, *J* = 7.5) и 1.09 (2.70H, т, *J* = 7.5, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.64–1.72 (0.20H, м) и 1.72–1.82 (1.80H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.13 (0.30H, с) и 2.48 (2.70H, с, $=\text{C}(\text{N})\text{—CH}_3$); 3.27–3.32 (0.20H, м) и 3.32–3.38 (1.80H, м, NHCH_2); 3.79 (0.30H, с) и 3.81 (2.70H, с, OCH_3); 5.67 (0.10H, с, $\text{N}=\text{CCH}$ (имин)); 6.36–6.42 (0.30H, м, H Ar); 6.63–6.69 (0.30H, м, H Ar); 6.80–6.85 (1.50H, м, H Ar); 6.85–6.88 (0.20H, м, H Ar); 7.05–7.12 (1.50H, м, H Ar);

7.16–7.19 (0.20H, м, H Ar); 7.17–7.33 (0.75H, м, H-3,4,5 Ph); 7.35–7.46 (2.65H, м, H Ph); 7.72–7.78 (1.40H, м) и 7.84–7.88 (0.20H, м, H-2,6 Ph); 9.00 (0.10H, уш. с), 10.09 (0.20H, уш. с) и 11.47 (0.70H, уш. с, CSNH); 12.65 (0.20H, уш. с) и 13.14 (0.70H, уш. с, CH₂NH).

(4-Нитрофенил)амид 2-бензоил-3-пропиламинобут-2-энтиовой кислоты (1d). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц) (соотношение изомеров (*Z*): имин = 7 : 93): 1.04 (2.79H, т, *J* = 7.4) и 1.11 (0.21H, т, *J* = 7.4, (CH₂)₂CH₃); 1.64–1.74 (0.14H, м) и 1.75–1.85 (1.86H, м, CH₂CH₂CH₃); 2.08 (0.21H, с) и 2.18 (2.79H, с, =C(N)–CH₃); 3.27–3.34 (0.14H, м) и 3.34–3.40 (1.86H, м, NHCH₂); 5.67 (0.93H, с, N=CCH (имин)); 7.33–7.37 (1.86H, м, H-2,6 Ar (имин)); 7.37–7.45 (3.14H, м, H-3,4,5 Ph, H-2,6 Ar (*Z*)); 7.68–7.75 (0.14H, м) и 7.83–7.89 (1.86H, м, H-2,6 Ph); 8.15–8.20 (0.14H, м) и 8.23–8.28 (1.86H, м, H-3,5 Ar); 11.48 (0.93H, уш. с, CSNH (имин)); 13.44 (0.07H, уш. с, CH₂NH).

Фениламид 2-бензилоксикарбонил-3-пропиламинобут-2-энтиовой кислоты (1e). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц) (соотношение изомеров (*Z*): (*E*) = 4:1): 0.96 (0.60H, т, *J* = 7.3) и 1.04 (2.40H, т, *J* = 7.4, (CH₂)₂CH₃); 1.57–1.64 (0.40H, м) и 1.64–1.76 (1.60H, м, CH₂CH₂CH₃); 2.21 (0.60H, с) и 2.22 (2.40H, с, =C(N)–CH₃); 3.18–3.24 (0.40H, м) и 3.25–3.32 (1.60H, м, NHCH₂); 4.80–5.04 (0.40H, м) и 5.21 (1.60H, с, OCH₂Ph); 6.88–6.95 (0.40H, м), 7.10–7.40 (8H, м) и 7.49–7.55 (1.60H, м, H Ph); 9.47 (0.20H, уш. с) и 10.30 (0.80H, уш. с, CSNH); 9.60 (0.20H, уш. с) и 11.78 (0.80H, уш. с, NHCH₂).

(4-Фторфенил)амид 2-бензилоксикарбонил-3-пропиламинобут-2-энтиовой кислоты (1f). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц) (соотношение изомеров (*Z*): (*E*) = 4:1): 0.97 (0.60H, т, *J* = 7.4) и 1.04 (2.40H, т, *J* = 7.4, (CH₂)₂CH₃); 1.56–1.65 (0.40H, м) и 1.65–1.76 (1.60H, м, CH₂CH₂CH₃); 2.22 (3H, с, =C(N)–CH₃); 3.18–3.25 (0.40H, м) и 3.27–3.30 (1.60H, м, NHCH₂); 4.96 (0.40H, с) и 5.21 (1.60H, с, OCH₂Ph); 6.81–6.87 (0.40H, м); 7.00–7.07 (1.60H, м, H-3,5 Ph); 7.18–7.25 (0.40H, м) и 7.32–7.43 (6.60H, м, H Ph, H Ar); 9.37 (0.20H, уш. с) и 10.44 (0.80H, уш. с, CSNH); 9.60 (0.20H, уш. с) и 12.09 (0.80H, уш. с, NHCH₂).

(4-Этоксифенил)амид 2-бензилоксикарбонил-3-пропиламинобут-2-энтиовой кислоты (1g). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц) (соотношение изомеров (*Z*): (*E*) = 4:1): 0.95 (0.60H, т, *J* = 7.5) и 1.03 (2.40H, т, *J* = 7.4, (CH₂)₂CH₃); 1.41 (0.60H, т, *J* = 7.0) и 1.42 (2.40H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 1.53–1.63 (0.40H, м) и 1.63–1.74 (1.60H, м, CH₂CH₂CH₃); 2.18 (0.60H, с) и 2.22 (2.40H, с, =C(N)–CH₃); 3.15–3.22 (0.40H, м) и 3.24–3.31 (1.60H, м, NHCH₂); 3.97 (0.40H, к, *J* = 7.0) и 4.04 (1.60H, к, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 4.93–5.02 (0.40H, м) и 5.20 (1.60H, с, OCH₂Ph); 6.65–6.70 (0.40H, м, H Ar); 6.78–6.84 (0.40H, м, H Ar); 6.84–6.90 (1.60H, м, H Ar); 7.27–7.41 (6.60H, м, H Ph, H Ar); 9.40 (0.20H, уш. с) и 10.08 (0.80H, уш. с, CSNH); 9.51 (0.20H, т, *J* = 6.0) и 11.62 (0.80H, уш. с, NHCH₂).

(3,4-Диметилфенил)амид 2-бензилоксикарбонил-3-пропиламинобут-2-энтиовой кислоты (1h). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц) (соотношение изомеров (*Z*): (*E*) = 4:1): 0.96 (0.60H, т, *J* = 7.4) и 1.03 (2.40H, т, *J* = 7.4, (CH₂)₂CH₃); 1.56–1.63 (0.40H, м) и 1.64–1.74 (1.60H, м, CH₂CH₂CH₃); 2.10 (0.60H, с, ArCH₃); 2.19 (0.60H, с, ArCH₃); 2.20 (0.60H, с, =C(N)–CH₃); 2.22 (2.40H, с, =C(N)–CH₃); 2.24 (2.40H, с, ArCH₃); 2.25 (2.40H, с, ArCH₃); 3.18–3.24 (0.40H, м) и 3.25–3.31 (1.60H, м, NHCH₂); 4.89–5.00 (0.40H, м) и 5.20 (1.60H, с, OCH₂Ph); 6.65 (0.20H, д, *J* = 1.7) и 7.20 (0.80H, д, *J* = 1.7, H-2 Ar); 6.67 (0.20H, д, д, *J* = 8.1, *J* = 1.9) и 7.25 (0.80H, д, д., *J* = 8.1, *J* = 1.9, H-6 Ar); 6.94 (0.20H, д, *J* = 8.0) и 7.12 (0.80H, д, *J* = 8.0, H-5 Ar); 7.26–7.41 (5H, м, H Ph); 9.39 (0.20H, уш. с) и 10.03 (0.80H, уш. с, CSNH); 9.56 (0.20H, т, *J* = 4.9) и 11.55 (0.80H, уш. с, NHCH₂).

(4-Метилфенил)амид 2-бензилоксикарбонил-3-бензиламинобут-2-энтиовой кислоты (1i). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц) (соотношение изомеров (*Z*): (*E*) = 3:1): 2.14 (0.75H, с) и 2.23 (2.25H, с, =C(N)–CH₃); 2.33 (0.75H, с) и 2.35 (2.25H, с, ArCH₃); 4.45 (0.50H, д, *J* = 6.2) и 4.53 (1.50H, д, *J* = 5.9, NHCH₂Ph); 4.95–5.05 (0.50H, м) и 5.20 (1.50H, с, OCH₂Ph); 6.78–6.82 (0.50H, м, H Ar); 6.97–7.02 (0.50H, м, H Ar); 7.14–7.19 (1.50H, м, H Ar); 7.22–7.26 (0.50H, м, H Ph); 7.28–7.41 (11H, м, H Ph, H Ar); 9.44 (0.25H, уш. с) и 9.90 (0.75H, уш. с, CSNH); 9.84 (0.25H, т, *J* = 6.0) и 11.63 (0.75H, уш. с, NHCH₂).

(3-Трифторметилфенил)амид 2-метоксикарбонил-3-(3-диметиламинопропил-амино)бут-2-енгиовой кислоты (1j). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц) (соотношение изомеров (E) : (Z) = 5:95): 1.68–1.76 (0.10H, м) и 1.78–1.91 (1.90H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.22 (0.30H, с) и 2.23 (5.70H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.27 (3H, с, $=\text{C}(\text{N})-\text{CH}_3$); 2.33 (0.10H, т, $J = 7.0$) и 2.41 (1.90H, т, $J = 6.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.23–3.30 (0.10H, м) и 3.37–3.51 (1.90H, м, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_2$); 3.76 (3H, уш. с, OCH_3); 7.38–7.55 (2H, м, H-2,5 Ar); 7.71–7.89 (2H, м, H-4,6 Ar); 8.55 (0.05H, уш. с) и 11.04 (0.95H, уш. с, CSNH); 12.65 (0.95H, уш. с, NHCH_2 (Z))*.

(3-Трифторметилфенил)амид 2-этоксикарбонил-3-(3-диметиламинопропил-амино)бут-2-енгиовой кислоты (1k). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц) (соотношение изомеров (E) : (Z) = 1:9): 1.25 (0.30H, т, $J = 7.2$) и 1.32 (2.70H, уш. с, OCH_2CH_3); 1.68–1.76 (0.20H, м) и 1.79–1.90 (1.80H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.22 (0.60H, с) и 2.23 (5.40H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.29 (3H, с, $=\text{C}(\text{N})-\text{CH}_3$); 2.33 (0.20H, т, $J = 7.1$) и 2.41 (1.80H, т, $J = 7.0$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.23–3.29 (0.20H, м) и 3.39–3.50 (1.80H, м, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_2$); 4.09 (0.20H, к, $J = 7.2$) и 4.23 (1.80H, уш. с, OCH_2CH_3); 7.38–7.55 (2H, м, H-2,5 Ar); 7.71–7.86 (2H, м, H-4,6 Ar); 8.56 (0.10H, уш. с) и 11.17 (0.90H, уш. с, CSNH); 12.77 (0.90H, уш. с, NHCH_2 (Z))*.

4-Бензоил-2-бутил-5-(3,5-диметилфенилимино)-3-метил-2,5-дигидроизотиазол (2a). К раствору 19.79 г (52 ммоль) тиоамида **1a** в 250 мл сухого CHCl_3 добавляют 4.2 мл (52 ммоль) пиридина. Реакционную смесь охлаждают до 0–5 °С на ледяной бане, затем к ней медленно в течение 3 ч по каплям добавляют раствор 13.20 г (52 ммоль) I_2 в минимальном количестве EtOH , после чего перемешивают ещё в течение 1 ч при охлаждении. После окончания реакции растворитель удаляют в вакууме, к остатку приливают МТБЭ, выпавшие кристаллы отделяют на фильтре, промывают небольшим количеством МТБЭ и водой. Полученное вещество помещают в 70 мл H_2O и 30 мл CH_2Cl_2 , добавляют 30 мл 10% раствора NaOH и нагревают на водяной бане в течение 1 ч при перемешивании. Органическую фазу отделяют, растворитель удаляют при пониженном давлении. Выпавшие кристаллы промывают водой на фильтре, сушат при комнатной температуре и перекристаллизовывают из МТБЭ. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.97 (3H, т, $J = 7.4$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.32–1.44 (2H, м, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.64–1.73 (2H, м, NCH_2CH_2); 2.25 (6H, с, $\text{Ar}(\text{CH}_3)_2$); 2.37 (3H, с, 3- CH_3); 3.63 (2H, т, $J = 7.4$, NCH_2); 6.49 (2H, с, H-2,6 Ar); 6.66 (1H, с, H-4 Ar); 7.38–7.44 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.45–7.51 (1H, м, H-4 Ph); 7.95–8.00 (2H, м H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.6; 14.2; 19.7; 21.3; 31.7; 48.3; 110.0; 114.4; 117.4; 125.4; 127.8; 129.8; 132.1; 138.9; 139.1; 154.1; 162.1; 162.5; 192.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). После отделения кристаллов соединения **2a**, хроматографическим разделением фильтрата (SiO_2 , элюент МТБЭ – петролейный эфир, 1:2, с добавлением 0.5% Et_3N) был выделен и охарактеризован **3-бутил-амино-2-(5,7-диметилбензотиазол-2-ил)-1-фенилбут-2-ен-1-он (3)**. Выход 2.22 г (11%). Т. пл. 124–126 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.00 (1.5H, т, $J = 7.3$) и 1.06 (1.5H, т, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 1.46–1.57 (1H, м) и 1.57–1.67 (1H, м, CH_2CH_3); 1.68–1.77 (2H, м) и 1.77–1.85 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.90 (1.5H, с) и 2.09 (1.5H, с, $=\text{C}(\text{N})-\text{CH}_3$); 2.36 (1.5H, с, CH_3 Ar); 2.46 (1.5H, с, CH_3 Ar); 2.47 (1.5H, с, CH_3 Ar); 2.52 (1.5H, с, CH_3 Ar); 3.39–3.47 (2H, м, CH_2NH); 6.90 (0.5H, с) и 6.96 (0.5H, с, H-6 Ar); 7.08–7.15 (1.0H, м, H-3,5 Ph); 7.15–7.20 (0.5H, м) и 7.45–7.51 (0.5H, м, H-4 Ph); 7.35–7.45 (2.5H, м, H-2,3,5,6 Ph, H-4 Ar); 7.67 (0.5H, с, H-4 Ar); 7.69–7.74 (1H, м, H-2,6 Ph); 12.76 (0.5H, уш. с) и 12.95 (0.5H, уш. с, CH_2NH). Найдено, %: C 72.77; H 6.91; N 7.33. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 72.98; H 6.92; N 7.40.

Аналогичным образом получают изотиазолы **2b–d**. При использовании брома в присутствии пиридина получают изотиазолы **2e–i**. Синтез производных **2j,k** проводят аналогично получению изотиазолов **2e–i** без добавления пиридина (табл. 3).

4-Бензоил-5-(3,4-дихлорфенилимино)-3-метил-2-пропил-2,5-дигидроизотиазол (2b). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.00 (3H, т, $J = 7.4$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 1.71–1.82 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.38 (3H, с, 3- CH_3); 3.65 (2H, т, $J = 7.3$, NCH_2); 6.71 (1H, д, $J = 8.5$, $J = 2.5$, H-6 Ar); 6.95 (1H, д, $J = 2.4$, H-2 Ar); 7.30 (1H, д, $J = 8.5$, H-5 Ar); 7.39–7.46

* Сигнал (E)-изомера не проявляется из-за малой интенсивности и уширения.

(2H, м, H-3,5 Ph); 7.48–7.54 (1H, м, H-4 Ph); 7.90–7.95 (2H, м, H-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 405 $[M+H]^+$ (100).

4-Бензоил-3-метил-5-(4-метоксифенилимино)-2-пропил-2,5-дигидроизотиазол (2c). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.98 (3H, т, $J = 7.4$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 1.68–1.79 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.36 (3H, с, 3- CH_3); 3.60 (2H, т, $J = 7.3$, NCH_2); 3.77 (3H, с, OCH_3); 6.76–6.86 (4H, м, H Ar); 7.38–7.45 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.45–7.52 (1H, м, H-4 Ph); 7.94–8.00 (2H, м, H-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 367 $[M+H]^+$ (100).

4-Бензоил-3-метил-5-(4-нитрофенилимино)-2-пропил-2,5-дигидроизотиазол (2d). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.02 (3H, т, $J = 7.4$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 1.74–1.85 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.41 (3H, с, 3- CH_3); 3.71 (2H, т, $J = 7.3$, NCH_2); 6.88–6.93 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.40–7.46 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.50–7.56 (1H, м, H-4 Ph); 7.90–7.96 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.10–8.15 (2H, м, H-3,5 Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 382 $[M+H]^+$ (100).

Бензиловый эфир 3-метил-2-пропил-5-фенилимино-2,5-дигидроизотиазол-4-карбоновой кислоты (2e). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (3H, т, $J = 7.4$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 1.62–1.72 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.53 (3H, с, 3- CH_3); 3.55 (2H, т, $J = 7.3$, NCH_2); 5.39 (2H, с, OCH_2Ph); 7.04–7.12 (3H, м, H-2,4,6 Ph); 7.26–7.32 (1H, м, H-4 Bn); 7.33–7.39 (4H, м, H-3,5 Ph, H-3,5 Bn); 7.54–7.58 (2H, м, H-2,6 Bn). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 367 $[M+H]^+$ (100).

Бензиловый эфир 3-метил-2-пропил-5-(4-фторфенилимино)-2,5-дигидроизотиазол-4-карбоновой кислоты (2f). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (3H, т, $J = 7.4$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 1.62–1.73 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.52 (3H, с, 3- CH_3); 3.55 (2H, т, $J = 7.3$, NCH_2); 5.38 (2H, с, OCH_2Ph); 7.04–7.12 (4H, м, H Ar); 7.26–7.32 (1H, м, H-4 Ph); 7.32–7.38 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.51–7.55 (2H, м, H-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 385 $[M+H]^+$ (100).

Бензиловый эфир 3-метил-2-пропил-5-(4-этоксифенилимино)-2,5-дигидроизотиазол-4-карбоновой кислоты (2g). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.91 (3H, т, $J = 7.4$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 1.42 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 1.61–1.72 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.51 (3H, с, 3- CH_3); 3.54 (2H, т, $J = 7.3$, NCH_2); 4.03 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 5.38 (2H, с, OCH_2Ph); 6.86–6.91 (2H, м, H Ar); 6.96–7.01 (2H, м, H Ar); 7.25–7.31 (1H, м, H-4 Ph); 7.32–7.38 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.52–7.57 (2H, м, H-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 411 $[M+H]^+$ (100).

Бензиловый эфир 5-(3,4-диметилфенилимино)-3-метил-2-пропил-2,5-дигидроизотиазол-4-карбоновой кислоты (2h). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.91 (3H, т, $J = 7.4$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$); 1.61–1.72 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.25 (6H, с, $\text{Ar}(\text{CH}_3)_2$); 2.52 (3H, с, 3- CH_3); 3.54 (2H, т, $J = 7.3$, NCH_2); 5.38 (2H, с, OCH_2Ph); 6.81 (1H, д, д, $J = 7.9$, $J = 2.2$, H-6 Ar); 6.86 (1H, д, $J = 2.2$, H-2 Ar); 7.10 (1H, д, $J = 7.9$, H-5 Ar); 7.25–7.31 (1H, м, H-4 Ph); 7.32–7.38 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.52–7.58 (2H, м, H-2,6 Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 395 $[M+H]^+$ (100).

Бензиловый эфир 2-бензил-3-метил-5-(4-метилфенилимино)-2,5-дигидроизотиазол-4-карбоновой кислоты (2i). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.32 (3H, с, ArCH_3); 2.53 (3H, с, 3- CH_3); 4.75 (2H, с, NCH_2Ph); 5.39 (2H, с, OCH_2Ph); 6.93–6.97 (2H, м, H Ar); 7.11–7.16 (4H, м, H Ar); 7.28–7.33 (2H, м, H-4 OBn, H-4 NBn); 7.33–7.38 (4H, м, H-3,5 OBn, H-3,5 NBn); 7.53–7.57 (2H, м, H-2,6 OBn). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 429 $[M+H]^+$ (100).

Метилловый эфир 2-(3-диметиламинопропил)-3-метил-5-(3-трифторметилфенилимино)-2,5-дигидроизотиазол-4-карбоновой кислоты (2j). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.71–1.82 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.17 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.23 (2H, т, $J = 6.4$, CH_2NMe_2); 2.61 (3H, с, 3- CH_3); 3.73 (2H, т, $J = 6.9$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.89 (3H, с, OCH_3); 7.17–7.22 (1H, м, H-4(6) Ar); 7.28–7.34 (2H, м, H-2,6(4) Ar); 7.43 (1H, т, $J = 7.9$, H-5 Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 402 $[M+H]^+$ (25).

Этиловый эфир 2-(3-диметиламинопропил)-3-метил-5-(3-трифторметилфенилимино)-2,5-дигидроизотиазол-4-карбоновой кислоты (2k). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.72–1.80 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.17 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.22 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2NMe_2); 2.58 (3H, с, 3- CH_3); 3.72 (2H, т,

$J = 6.9$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 4.37 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 7.17–7.22 (1H, м, H-4(6) Ar); 7.28–7.31 (2H, м, H-2,6(4) Ar); 7.42 (1H, т, $J = 7.9$, H-5 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.4; 14.9; 27.4; 45.2; 46.2; 55.1; 60.3; 105.0; 117.6 (к, $^3J = 3.7$, C-2(4) Ar); 120.2 (к, $^3J = 4.0$, C-4(2) Ar); 123.8 (к, $^5J = 1.0$, C-6 Ar); 124.0 (к, $^1J = 271.0$, CF_3); 130.1; 131.9 (к, $^2J = 32.0$, C-3 Ar); 155.1; 164.3; 164.4; 164.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (25).

Изучение цитотоксических свойств полученных соединений. Определение *in vitro* цитотоксичности полученных соединений **2b,g,k** проводили стандартными методами, как описано в работе [29]. Количество выживших клеток определяли колориметрически с использованием красителей трис-(4-диметиламинофенил)метил хлорида (crystal violet, CV) и 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромида (МТТ). Степень генерирования клетками монооксида азота (NO) устанавливали по методике, описанной в [30].

Рентгеноструктурное исследование соединений 2a,k. Кристаллы соединения **2a** ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$) моноклинные, при 190 К: a 8.8407(3), b 14.8911(5), c 16.2409(7) Å; β 105.440(2); V 2060.91(13) Å³; пространственная группа $P2_1/c$; Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.220 г/см³; μ 0.172 мм⁻¹; $F(000)$ 808. Кристаллы соединения **2k** ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$) моноклинные, при 190 К: a 9.5387(3), b 14.9286(5), c 14.0287(4) Å; β 94.960(2); V 1990.20(11) Å³; пространственная группа $P2_1/c$; Z 4; $d_{\text{выч}}$ 1.387 г/см³; μ 0.210 мм⁻¹; $F(000)$ 872.

Параметры элементарной ячейки и интенсивности 8912 отражений (4724 независимых, R_{int} 0.0732) для производного **2a** и 7681 отражений (4520 независимых, R_{int} 0.0394) для производного **2k** измерены на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker-Nonius КаппаССD ($\lambda_{\text{MoK}\alpha}$ -излучение, графитовый монохроматор, измерения до $2\theta_{\text{max}}$ 55° (λ_{Mo} 0.71073 Å)). Структура обоих соединений расшифрована прямым методом по программе SIR2004 [31] и уточнена по комплексу программ SHELXL [32] в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов водорода получены из геометрических соображений с учётом разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{iso}} = 1.5U_{\text{eq}}$ для метильной группы и $U_{\text{iso}} = 1.2U_{\text{eq}}$ для остальных атомов водорода. Окончательные значения факторов расходимости для структур **2a** и **2k** составляют R_1 0.598, wR_2 0.1509 и R_1 0.0486, wR_2 0.1208 соответственно. Полная кристаллографическая информация по соединениям **2a,k** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 905607 и 905414 соответственно).

Авторы выражают благодарность группе экспериментальной химиотерапии отдела медицинской химии Латвийского института органического синтеза за исследование цитотоксической активности, а также А. Мишинёву за проведение рентгеноструктурного исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. P. Volpp, US Pat. Appl. 3375161; *Chem. Abstr.*, **68**, 113581 (1968).
2. A. G. Schering, NL Pat. Appl. 6605902; *Chem. Abstr.*, **66**, 76001 (1966).
3. M. Heil, T. Bretschneider, G. Kleefeld, C. Erdelen, K. H. Kuck, K. Stenzel, A. Turberg, N. Mencke, DE Pat. Appl. 19727162; *Chem. Abstr.*, **130**, 110258a (1999).
4. T. Bretschneider, G. Kleefeld, C. Erdelen, A. Turberg, N. Mencke, DE Pat. Appl. 19736545; *Chem. Abstr.*, **130**, 182458p (1999).
5. M. R. Pinizzotto, A. Garozzo, F. Guerrera, A. Castro, M. G. La Rosa, P. M. Furneri, E. Geremia, *Antiviral Res.*, **19**, 29 (1992).
6. C. C. C. Cutri, A. Garozzo, C. Pannecouque, A. Castro, F. Guerrera, E. De Clercq, *Antiviral Chem. Chemother.*, **15**, 201 (2004).
7. D. Ciež, E. Szneler, *Monatsh. Chem.*, **136**, 2059 (2005).
8. D. Ciež, E. Szneler, *J. Chem. Res.*, **4**, 200 (2007).
9. D. M. Argilagos, R. W. Kunz, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **81**, 2388 (1998).

10. J. Goerdeler, H. Pohland, *Chem. Ber.*, **94**, 2950 (1961).
11. J. Goerdeler, J. Gnad, *Chem. Ber.*, **98**, 1531 (1965).
12. J. Goerdeler, C. Lindner, F. Zander, *Chem. Ber.*, **114**, 536 (1981).
13. H. Foks, D. Pancechowska-Ksepko, M. Janowiec, Z. Zwolska, E. Augustynowicz-Kopeć, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **180**, 2291 (2005).
14. D. M. Argilagos, M. I. G. Trimiño, A. M. Cabrera, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **80**, 273 (1997).
15. M. I. G. Trimiño, A. M. Cabrera, H. M. Castro, A. R. Pérez, D. M. Argilagos, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **81**, 718 (1998).
16. B. Zaleska, D. Cież, A. Haas, *Synth. Commun.*, **26**, 4165 (1996).
17. B. Zaleska, S. Lis, *Synth. Commun.*, **31**, 189 (2001).
18. J. Goerdeler, U. Krone, *Chem. Ber.*, **102**, 2273 (1969).
19. Y. Dai, H. Tian, B. Sun, Y. Sun, H. Chen, X. Liu, *J. Chem. Res.*, **9**, 495 (2012).
20. J. Goerdeler, U. Keuser, *Chem. Ber.*, **97**, 2209 (1964).
21. P. Sharma, A. Kumar, P. Kumari, J. Singh, M. P. Kaushik, *Med. Chem. Res.*, **21**, 1136, (2012).
22. J. Garin, E. Meléndez, F. L. Merchán, P. Merino, J. Orduna, T. Tejero, *Synth. Commun.*, **20**, 2327 (1990).
23. T. Von Papenfuhs, *Angew. Chem.*, **94**, 1155 (1982).
24. D. S. Bose, M. Idrees, *J. Org. Chem.*, **71**, 8261 (2006).
25. F. M. Moghaddam, H. Z. Boeini, *Synlett*, 1612 (2005).
26. V. Rey, S. M. Soria-Castro, J. E. Argüello, A. B. Peñéñory, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4720 (2009).
27. J. Goerdeler, H. Pohland, *Chem. Ber.*, **96**, 526 (1963).
28. N. P. Belskaya, W. Dehaen, V. A. Bakulev, *ARKIVOC*, i, 275 (2010).
29. P. Arsenyan, E. Paegle, S. Belyakov, I. Shestakova, E. Jaschenko, I. Domracheva, J. Popelis, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 3434 (2011).
30. D. J. Fast, L. C. Lynch, R. W. Leu, *J. Leukocyte Biol.*, **52**, 255 (1992).
31. M. C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacobozzo, G. Polidori and R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.*, **38**, 381 (2005).
32. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Cryst. Phys., Diffr., Theor. Gen. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

¹ Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: ingrida@osi.lv

Поступило 26.11.2012