

Синтез и функционализация производных 2-алкилиден-5-(бромметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазолов

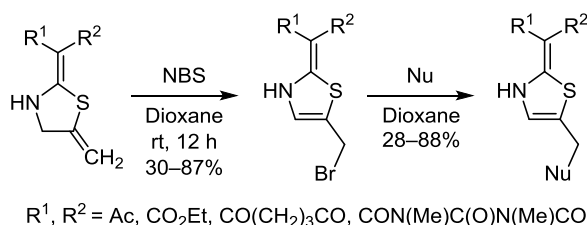
Мария Б. Литвинчук^{1*}, Антон В. Бентя²,
Наталья Ю. Сливка¹, Михаил В. Вовк²

¹ Восточноевропейский национальный университет им. Леси Украинки,
пр. Воли, 13, Луцк 43025, Украина; e-mail: mariia.litvinchuk@gmail.com

² Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: bentya@gmail.com

Поступило 15.03.2018

Принято 25.05.2018



2-Алкилиден-5-метилен-1,3-тиазолидин-2-илиден-5-(бромметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазолов, взаимодействие которых с S,O,N-нуклеофилами использовано для селективного синтеза соответствующих 5-метилфункционализированных производных.

Ключевые слова: 2-алкилиден-5-(бромметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазолы, 2-алкилиден-5-метилен-1,3-тиазолидины, бромирование, нуклеофильное замещение.

2-Метилен-1,3-тиазолидин-4-оны представляют собой важные производные востребованных в медицинской химии тиазолидинонов.^{1,2} Они находят применение в качестве удобных синтетических блоков,^{3–7} характеризуются широким спектром биологических свойств: бактерицидных,⁸ противоопухолевых,⁹ противовоспалительных,¹⁰ а также являются неконкурентными ингибиторами одной из металлопротеиназ – агрегказы.¹¹ Их структурные аналоги – 2-алкилиден-2,3-дигидро-1,3-тиазолы – изучены в значительно меньшей степени, хотя у них обнаружена антибактериальная активность¹² и способность селективно связываться с рецепторами 5HT_{2B} человека.¹³

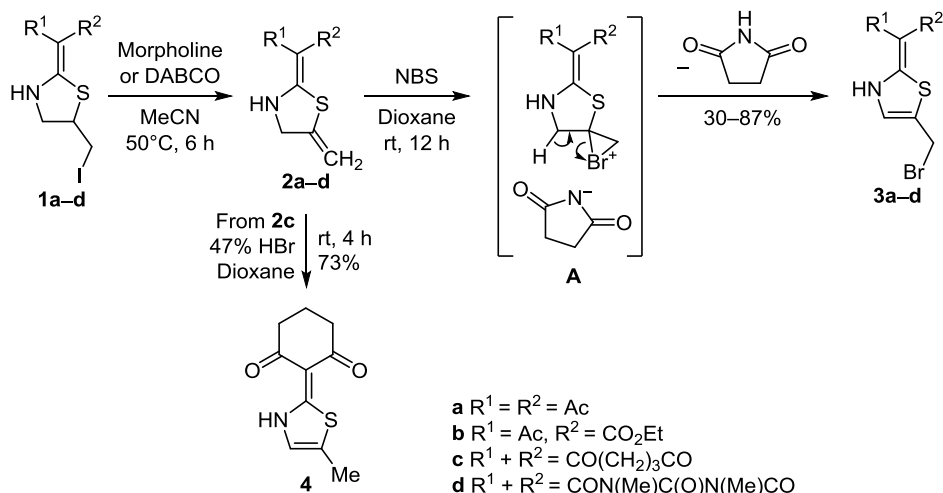
Ранее в ряде работ^{14–19} было показано, что 5-метилен-1,3-тиазолидины под действием Br₂ или ICl превращаются в соответствующие 5-галогенметилпроизводные, взаимодействие которых с ограниченным числом нуклеофилов было также исследовано. С целью разработки новых электрофильных реагентов ряда производных тиазола представлялось целесообразным изучить в реакции галогенирования недавно синтезированные нами^{20,21} производные тиазола с экзоциклическими связями C=C в положениях C-2,5 гетероцикла. Не

исключалось, что такая структурная особенность указанных систем может существенным образом сказываться на региоселективности галогенирования.^{18, 22}

В качестве объектов исследования были выбраны 3-(5-метилен-1,3-тиазолидин-2-илиден)пентан-2,4-дион (**2a**), этил-2-(5-метилен-1,3-тиазолидин-2-илиден)-3-оксобутаноат (**2b**), 2-(5-метилен-1,3-тиазолидин-2-илиден)циклогексан-1,3-дион (**2c**) и 1,3-диметил-5-(5-метилен-1,3-тиазолидин-2-илиден)пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион (**2d**), полученные дегидроированием иодметилпроизводных **1a–d** под действием морфолина (в случае соединений **1a,b**) или DABCO (в случае соединений **1c,d**) (схема 1).

Анализ продуктов реакции соединения **2c** с эквивалентным количеством брома в CHCl₃ методом спектроскопии ЯМР ¹H показал, что реакция не отличается избирательностью, и наряду с целевым бромметилпроизводным **3c** также образуется соединение **4** как результат прототропной изомеризации под действием выделяющегося HBr. Такое предположение подтверждено независимым экспериментом по превращению тиазолидина **2c** в его структурный изомер **4** при действии HBr в диоксане. Оптимальным для селективного

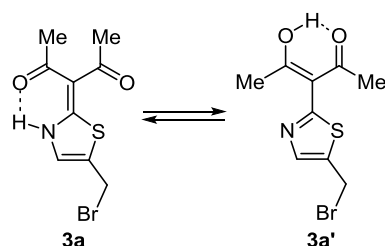
Схема 1



бромирования экзоциклической двойной связи оказалось применение NBS в растворе диоксана, что позволило как выделить продукты бромирования в индивидуальном состоянии, так и провести последующее нуклеофильное замещение без их выделения.

Найдено, что соединения **2a–d** реагируют с NBS при комнатной температуре в эквимольном соотношении с образованием 5-бромметилтиазолов **3a–d** – новых перспективных тиазолсодержащих алкилирующих реагентов. Наиболее вероятно, что такой процесс реализуется через образование склонных к депротонированию бромониевых интермедиатов **A**.¹⁸ При этом бромиды **3a,c,d** были выделены из реакционной смеси ее упариванием с последующей обработкой раствором NaHCO_3 , однако подобным образом не удалось выделить в индивидуальном состоянии соединение **3b**, и оно использовалось для последующих превращений без дополнительной очистки. Соединения **3a,c,d** представляют собой стабильные в сухих условиях кристаллические вещества, характеризующиеся в спектрах ЯМР ^1H сигналами протонов группы CH_2Br при 4.58–4.60 м. д. и группы CH тиазольного цикла при 7.35–7.38 м. д. Следует отметить, что в спектре ЯМР ^1H соединения **3a**, записанного в CDCl_3 , кроме енаминной формы фиксируется около 10% енольной формы соединения **3a'** (рис. 1). Последняя проявляется более слабопольными сигналами групп CH_2Br и CH при 4.71 и 7.79 м. д. соответственно, а енольный протон фиксируется при 16.90 м. д. острым синглетом, в отличие от протона NH енаминной формы, который проявляется в виде уширенного синглета при 15.49 м. д. Подобная спектральная картина ранее наблюдалась для 5-незамещенных аналогов соединения **3a**.²³ В то же время при записи спектров ЯМР ^{13}C удалось достоверно зафиксировать только сигналы мажорного таутомера.

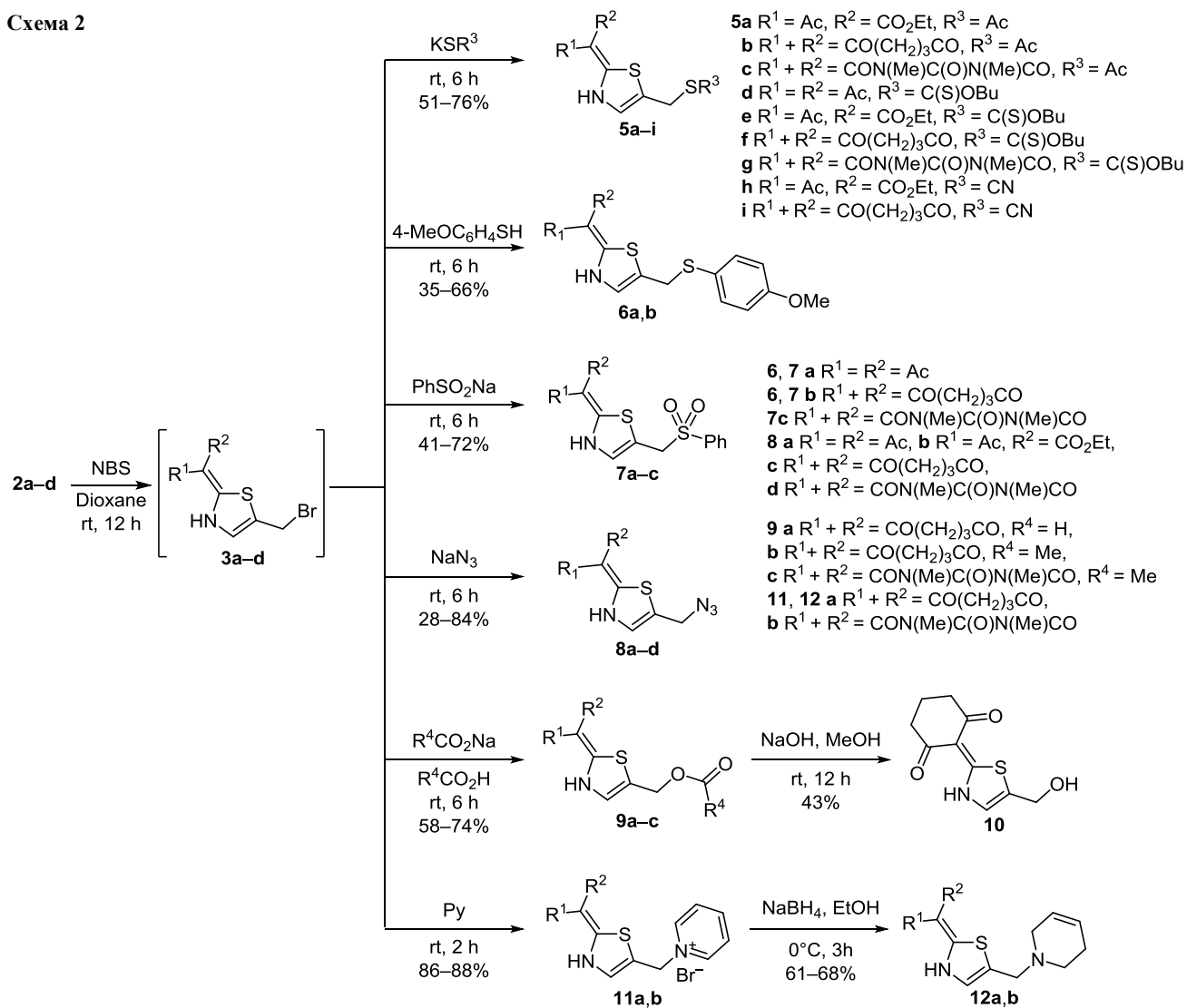
С учетом обнаруженного ранее влияния заместителя в положении С-5 2-алкилидентиазолов¹¹ на их биологическую активность бромиды **3a–d** использовались в качестве удобных исходных соединений для целенаправленной функционализации по указанному положению. Для этой цели нами предложен препаративно

Рисунок 1. Таутомеры **3a** и **3a'**.

удобный одnoreакторный метод, исключаящий выделение в индивидуальном виде бромметилпроизводных **3a–d**. Показано, что наличие в реакционной смеси сукцинимиды как побочного продукта процесса бромирования не мешает селективному протеканию их реакции с разнообразными S,N,O-нуклеофилами и приводит к 5-сульфанилметилпроизводным **5a–i**, **6a,b**, 5-сульфонилметилпроизводным **7a–c**, 5-азидометилпроизводным **8a–d** и метилалканоатам **9a–c**. Последующая обработка ацетата **9b** эквимольным количеством NaOH в водном MeOH позволила получить спирт **10**. Алкилирование пиридина бромметилпроизводными **3c,d** также может быть проведено в одnoreакторном варианте, однако для облегчения выделения пиридиниевых солей **11a,b** предпочтительным оказалось применение чистых бромидов **3c,d**. В свою очередь, соли **11a,b** восстановлением NaBH_4 в EtOH были превращены в производные N-тиазолилметилтетрагидропиридинов **12a,b** с высокими выходами (схема 2).

5-Метилфункционализированные тиазолы **5d**, **6a**, **7a**, **8a**, содержащие в положении С-2 2,4-диоксопентан-3-илиденовый заместитель, подобно бромметилпроизводному **3a**, в растворе CDCl_3 существуют в равновесии с енольной формой (содержание енольной формы соединения **5d** – 9%, соединения **6a** – 13%, соединения **7a** – 18%, соединения **8a** – 20%), что подтверждается наличием в спектрах ЯМР ^1H синглета группы OH в области 16.81–16.90 м. д. В то же время в сильнополярном $\text{DMCO}-d_6$ такой процесс не реализуется, что, наиболее вероятно, обусловлено более эффективной сольватацией протона NH тиазольного цикла.

Схема 2



Следует также отметить, что этил-2-(1,3-тиазол-2(3*H*)-илиден)-3-оксобутаноаты **5a,e,h**, **8b** существуют в виде смеси (*Z*- и *E*-)изомеров, на что указывает наличие в их спектрах ЯМР ¹H и ¹³C двух наборов сигналов. Как было показано для структурно близких соединений, такие изомеры легко взаимопревращаются через промежуточное образование соответствующего имина (рис. 2).^{21,24-26}

Поскольку для обоих enamинных форм возможно образование внутримолекулярной водородной связи между группой NH тиазольного цикла и карбонильной группой ацильного (*Z*-форма) или этоксикарбонильного фрагмента (*E*-форма), то, основываясь на значениях химических сдвигов протонов группы NH в спектрах ЯМР ¹H, можно провести отнесение сигналов соответствующему изомеру. В спектрах ЯМР ¹H этил-2-(1,3-тиазол-2(3*H*)-илиден)-3-оксобутаноатов **5a,e,h**, **8b**, записанных в растворе CDCl₃, фиксируются два уширенных синглета, соответствующие группе NH, при 13.00–13.16 и 15.73–16.00 м. д. Учитывая, что аминный протон 2,4-диоксопентан-3-илиденовых производных **3a**, **5d**, **6a**, **7a**, **8a**, который может образовывать внутри-

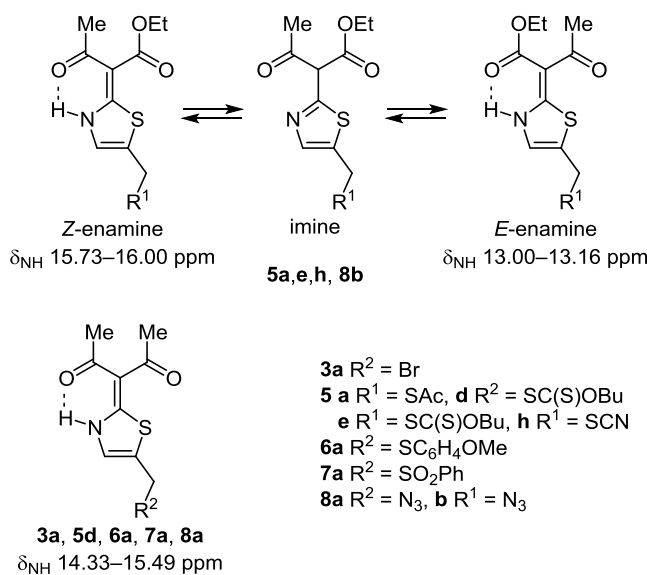


Рисунок 2. Изомеры соединений **5a,e,h**, **8b** и 2,4-диоксопентан-3-илиденовые производные **3a**, **5d**, **6a**, **7a**, **8a** с указанием химических сдвигов протонов группы NH.

молекулярную водородную связь только с ацильным фрагментом, фиксируется в спектрах ЯМР ^1H , записанных в растворе CDCl_3 , в интервале 14.33–15.49 м. д., можно утверждать, что диапазон 15.73–16.00 м. д. соответствует (*Z*)-изомерам соединений **5a,e,h**, **8b** и, соответственно, в диапазоне 13.00–13.16 м. д. фиксируются сигналы группы NH (*E*)-изомеров. (*Z*)-Изомер для указанных соединений является преобладающим (содержание до 73%).

Таким образом, показано, что региоселективное бромирование 2-алкилиден-5-метилен-1,3-тиазолидинон *N*-бромсукцинимидом в диоксане представляет собой удобный метод получения новых эффективных алкилирующих агентов, содержащих фармакофорный цикл, – 2-алкилиден-5-(бромметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазолов. Их синтетический потенциал продемонстрирован примерами селективной функционализации при действии S,N,O-нуклеофилов.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Varian VXR-400 (400 МГц) в импульсном фурье-режиме в ДМСО- d_6 (соединения **5d**, **6a**, **7a–c**, **8a,c**, **9c**, **10**, **11a,b**) и в CDCl_3 (соединения **1c**, **2c,d**, **3a,c,d**, **4**, **5a–c,e–i**, **6b**, **8b,d**, **9a,b**, **12a,b**), спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-400 (126 МГц) в импульсном фурье-режиме в ДМСО- d_6 (соединения **1c**, **2c,d**, **5c,d,i**, **6a,b**, **7a–c**, **8a,c,d**, **9b**, **10**, **11a,b**), в CDCl_3 (соединения **3a,c,d**, **4**, **5a,b,e–h**, **8b**, **9a**, **12a,b**) и в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ (соединение **9c**), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6×15 мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932); растворитель ДМСО, ионизация электрораспылением при атмосферном давлении. Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer CHN Analyzer серии 2400 в аналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены.

Соединения **1a,b,d** и **2a,b**,^{20,21} а также *N*-аллил-2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-енкарботиоамид²⁷ синтезированы по литературным методикам.

Соединение **3a** получено в виде смеси кето-енольных таутомеров (в спектре ЯМР ^1H одной (*) звездочкой обозначаются сигналы енольной формы, двумя (**)) звездочками – сигналы кето-формы). Соединения **5a,e,h**, **8b** получены в виде смесей (*Z*)/(*E*)-изомеров (в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C одной (*) звездочкой обозначаются сигналы (*E*)-изомера, двумя (**)) звездочками – сигналы (*Z*)-изомера).

2-[5-(Иодметил)-1,3-тиазолидин-2-илиден]циклогексан-1,3-дион (1c). К раствору 2.05 г (9.7 ммоль) *N*-аллил-2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-енкарботиоамида в 10 мл MeCN при 0 °С по каплям добавляют раствор 4.92 г (19.4 ммоль) I_2 в 200 мл MeCN, убирают ледяную баню и перемешивают в течение 6 ч. Полученный раствор упаривают при пониженном давлении на 2/3 и к остатку малыми порциями при постоянном пере-

мешивании добавляют 5% водный раствор Na_2SO_3 до обесцвечивания. Образовавшийся осадок переносят на фильтр, промывают 10 мл воды, 5 мл смеси гексан – диэтиловый эфир, 4:1, перекристаллизовывают из смеси H_2O –*i*-PrOH и сушат при пониженном давлении. Выход 2.65 г (81%), светло-желтый порошок, т. пл. 152–153 °С (H_2O –*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3136 (NH), 1627 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.90–1.97 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.45–2.53 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CO}$); 3.22 (1H, д. д., $^2J = 10.8$, $^3J = 10.8$, CH_2); 3.40 (1H, д. д., $^2J = 10.8$, $^3J = 3.5$, CH_2); 3.80–4.00 (3H, м, NCH_2 , SCH); 11.71 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.2; 19.8; 37.1; 37.8; 45.6; 54.4; 106.2; 173.4; 194.3; 196.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100). Найдено, %: C 35.38; H 3.64; N 4.26. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{INO}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 35.62; H 3.59; N 4.15.

2-(5-Метилен-1,3-тиазолидин-2-илиден)циклогексан-1,3-дион (2c). К раствору 2.79 г (8.3 ммоль) соединения **1c** в 25 мл MeCN при перемешивании добавляют 2.04 г (18.2 ммоль) DABCO и перемешивают при 50 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 20 мл CH_2Cl_2 , промывают 5 мл воды и малыми порциями при перемешивании добавляют 1% HCl до pH 6, промывают 10 мл воды, 5 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 , органический слой сушат над Na_2SO_4 , упаривают при пониженном давлении, перекристаллизовывают из смеси H_2O –*i*-PrOH и сушат при пониженном давлении. Выход 1.40 г (81%), светло-желтый порошок, т. пл. 165–166 °С (H_2O –*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3133 (NH), 1627 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.92–1.98 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.48–2.55 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CO}$); 4.61 (2H, с, NCH_2); 5.33 (2H, с, = CH_2); 11.81 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.8; 37.0; 37.8; 54.0; 105.8; 106.7; 141.0; 172.9; 194.4; 196.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 210 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100). Найдено, %: C 57.23; H 5.37; N 6.59. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 57.40; H 5.30; N 6.69.

1,3-Диметил-5-(5-метилен-1,3-тиазолидин-2-илиден)-пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (2d). К суспензии 2.00 г (5.2 ммоль) соединения **1d** в 30 мл MeCN при перемешивании добавляют 1.24 г (11 ммоль) DABCO и перемешивают при 50 °С в течение 6 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл воды, перекристаллизовывают из смеси H_2O –*i*-PrOH и сушат при пониженном давлении. Выход 1.20 г (90%), белый порошок, т. пл. 255–256 °С (H_2O –*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3226 (NH), 1700 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.33 (6H, с, 2CH_3); 4.69 (2H, с, NCH_2); 5.37 (2H, с, = CH_2); 10.92 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.7; 27.9; 55.0; 87.6; 107.1; 140.1; 151.4; 162.1; 163.0; 173.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100). Найдено, %: C 47.64; H 4.30; N 16.74. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 47.42; H 4.38; N 16.59.

Синтез бромидов 3a,c,d (общая методика). К раствору 1 ммоль соединения **2a,c,d** в 8 мл диоксана при перемешивании добавляют 0.18 г (1 ммоль) NBS, перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении.

нии, промывают 5 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 , 5 мл воды и сушат при пониженном давлении. Полученный осадок растирают с 15 мл бензола, отфильтровывают примесь, фильтрат упаривают при пониженном давлении, сушат при пониженном давлении.

3-[5-(Бромметил)-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]пентан-2,4-дион (3a). Выход 0.083 г (30%), коричневый порошок, т. пл. 146 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3140 (NH), 1714 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.04 (0.6H, с, 2CH_3^*); 2.57 (5.4H, с, 2CH_3^{**}); 4.58 (1.8H, с, CH_2^{**}); 4.71 (0.2H, с, CH_2^*); 7.35 (0.9H, с, CH^{**}); 7.79 (0.1H, с, CH^*); 15.49 (0.9H, уш. с, NH^{**}); 16.90 (0.1H, с, OH^*). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.7; 31.0; 109.8; 125.1; 129.1; 168.8; 192.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 214 $[\text{M}-\text{Br}+\text{H}_2\text{O}]^+$ (100). Найдено, %: С 39.37; Н 3.73; N 4.98. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 39.14; Н 3.65; N 5.07.

2-[5-(Бромметил)-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]циклогексан-1,3-дион (3c). Выход 0.25 г (87%), оранжевый порошок, т. пл. 168–169 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3099 (NH), 1711 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.00–2.07 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.60 (4H, т, $^3J = 5.8$, $2\text{CH}_2\text{CO}$); 4.60 (2H, с, BrCH_2); 7.38 (1H, с, CH); 14.63 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.3; 22.6; 36.3; 106.2; 125.3; 128.9; 166.3; 194.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 226 $[\text{M}-\text{Br}+\text{H}_2\text{O}]^+$ (100). Найдено, %: С 41.92; Н 3.42; N 4.94. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 41.68; Н 3.50; N 4.86.

5-[5-(Бромметил)-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]-1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (3d). Выход 0.25 г (74%), светло-желтый порошок, т. пл. 260–261 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3183 (NH), 1720 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.39 (3H, с, CH_3); 3.41 (3H, с, CH_3); 4.59 (2H, с, CH_2); 7.37 (1H, с, CH); 13.47 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.7; 27.1; 27.3; 87.2; 123.9; 127.9; 151.0; 161.3; 162.7; 166.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 270 $[\text{M}-\text{Br}+\text{H}_2\text{O}]^+$ (100). Найдено, %: С 35.91; Н 2.97; N 12.74. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 36.16; Н 3.03; N 12.65.

2-(5-Метил-1,3-тиазол-2(3H)-илиден)циклогексан-1,3-дион (4). К раствору 0.56 г (2.68 ммоль) соединения **2c** в 5 мл диоксана добавляют 1 мл 47% HBr , перемешивают в течение 4 ч, упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 10 мл CH_2Cl_2 , промывают 5 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 и 5 мл воды, органический слой сушат над Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении, перекристаллизовывают из смеси H_2O – i - PrOH . Выход 0.41 г (73%), светло-желтый порошок, т. пл. 184–185 °С (H_2O – i - PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3130 (NH), 1634 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.97–2.03 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.56 (4H, т, $^3J = 6.4$, $2\text{CH}_2\text{CO}$); 2.39 (3H, с, CH_3); 7.04 (1H, с, CH); 14.50 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.8; 20.4; 36.2; 36.8; 105.7; 122.0; 127.4; 165.6; 193.4; 195.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 57.16; Н 5.38; N 6.59. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 57.40; Н 5.30; N 6.69.

Синтез соединений 5a–i, 6a,b, 7a–c, 8a–d (общая методика). К раствору 1 ммоль соединения **2a–d** в 8 мл диоксана при перемешивании добавляют 0.18 г

(1 ммоль) NBS и перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре, затем при перемешивании добавляют 1.1 ммоль нуклеофильного реагента (тиоацетата калия – для соединений **5a–c**, бутилксантогената калия – для соединений **5d–g**, роданида калия – для соединений **5h,i**, n -метокситиофенола – для соединений **6a,b**, бензсульфината натрия – для соединений **7a–c**, азида натрия – для соединений **8a–d**) и перемешивают в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, промывают 5 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 , 5 мл воды и сушат при пониженном давлении. В случае соединений **5a–f, 6a,b, 8a–d** полученный осадок растворяют в 4 мл CHCl_3 , добавляют 8 мл гексана, отфильтровывают нерастворимую примесь, раствор упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 15 мл бензола, отфильтровывают, раствор упаривают при пониженном давлении и сушат при пониженном давлении. В случае соединений **5g–i, 7a–c** полученный осадок растворяют в 4 мл CHCl_3 , добавляют 8 мл гексана, осадок отфильтровывают и опять растворяют в 4 мл CHCl_3 , добавляют 6 мл гексана, осадок отфильтровывают и сушат при пониженном давлении.

Этил-2-{5-[(ацетилсульфанил)метил]-1,3-тиазол-2(3H)-илиден}-3-оксобутаноат (5a). Выход 0.16 г (53%), светло-коричневый порошок, т. пл. 115–116 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3198 (NH), 1686, 1658 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $^3J = 6.8$, CH_2CH_3); 2.36 (1.14H, с, SCOCH_3^*); 2.37 (1.86H, с, SCOCH_3^{**}); 2.52 (1.14H, с, CH_3CO^*); 2.53 (1.86H, с, $\text{CH}_3\text{CO}^{**}$); 4.13 (0.76H, с, SCH_2^*); 4.17 (1.24H, с, SCH_2^{**}); 4.28–4.34 (2H, м, CH_2CH_3); 7.16 (0.38H, с, CH^*); 7.20 (0.62H, с, CH^{**}); 13.00 (0.38H, уш. с, NH^*); 15.73 (0.62H, уш. с, NH^{**}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0*; 14.1**; 24.5; 29.2; 29.7*; 29.9**; 59.7*; 59.8**; 96.2*; 96.7**; 122.1*; 125.5**; 126.1*; 128.1**; 167.3**; 167.7*; 168.8*; 169.4**; 191.0*; 191.3**; 193.5**; 193.7*. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 48.04; Н 5.10; N 4.56. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 47.82; Н 5.02; N 4.65.

S-{[2-(2,6-Диоксоциклогексилден)-2,3-дигидро-1,3-тиазол-5-ил]метил}этантоат (5b). Выход 0.20 г (70%), коричневый порошок, т. пл. 172–173 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3111 (NH), 1770, 1684 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.98–2.05 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.38 (3H, с, CH_3); 2.58 (4H, т, $^3J = 6.3$, $2\text{CH}_2\text{CO}$); 4.18 (2H, с, SCH_2); 7.27 (1H, с, CH); 14.59 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.9; 24.5; 29.9; 35.6; 36.2; 105.4; 123.6; 128.3; 165.4; 193.0; 193.6; 194.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 51.10; Н 4.70; N 4.87. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 50.87; Н 4.62; N 4.94.

S-{[2-(1,3-Диметил-2,4,6-триоксотетрагидропиримидин-5(2H)-илиден)-2,3-дигидро-1,3-тиазол-5-ил]метил}этантоат (5c). Выход 0.20 г (62%), светло-желтый порошок, т. пл. 249–250 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3195 (NH), 1710, 1680 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.39 (3H, с, CH_3CO); 3.38 (3H, с, NCH_3); 3.39 (3H, с, NCH_3); 4.18 (2H, с, SCH_2); 7.27 (1H, с, NCH); 13.41 (1H,

уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.4; 27.2; 30.3; 86.2; 126.6; 127.4; 151.0; 161.2; 164.9; 195.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 44.24; Н 4.09; N 12.71. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 44.03; Н 4.00; N 12.84.

О-Бутил-S-[[2-(2,4-диоксопентан-3-илиден)-2,3-дигидро-1,3-тиазол-5-ил]метил]карбондитиоат (5d). Выход 0.18 г (51%), желто-коричневый порошок, т. пл. 108–109 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3166 (NH), 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 0.90 (3H, т, $^3J = 7.2$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}$); 1.32–1.41 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 1.73–1.80 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 2.49 (6H, с, $2\text{CH}_3\text{CO}$); 4.55 (2H, с, SCH_2); 4.61 (2H, т, $^3J = 6.4$, CH_2O); 7.55–7.56 (1H, м, CH); 14.45 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.5; 18.6; 29.6; 30.8; 31.0; 74.4; 108.7; 126.1; 126.3; 166.2; 191.7; 212.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 48.48; Н 5.63; N 4.13. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_3$. Вычислено, %: С 48.67; Н 5.54; N 4.05.

Этил-2-[5-[(бутоксикарбонтиоил)сульфанил]-метил]-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]-3-оксобутаноат (5e). Выход 0.23 г (61%), коричневый порошок, т. пл. 86–87 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3196 (NH), 1655, 1604 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 0.95 (3H, т, $^3J = 7.2$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}$); 1.35–1.47 (5H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.75–1.82 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 2.52 (1.14H, с, CH_3CO^*); 2.53 (1.86H, с, $\text{CH}_3\text{CO}^{**}$); 4.28–4.34 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.41 (0.76H, с, SCH_2^*); 4.45 (1.24H, с, SCH_2^{**}); 4.60 (2H, т, $^3J = 6.4$, CH_2O); 7.20 (0.38H, с, CH*); 7.25 (0.62H, с, CH**); 13.02 (0.38H, уш. с, NH*); 15.80 (0.62H, уш. с, NH**). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.2; 14.0*; 14.1**; 18.7; 29.2; 29.7; 31.3*; 31.4**; 59.7*; 59.9**; 74.1*; 74.2**; 96.2*; 96.8**; 122.4*; 125.1*; 125.9**; 127.1**; 167.2**; 167.6*; 168.8*; 169.3**; 191.0*; 191.2**; 212.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 47.71; Н 5.73; N 3.61. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}_3$. Вычислено, %: С 47.98; Н 5.64; N 3.73.

О-Бутил-S-[[2-(2,6-диоксоциклогексалиден)-2,3-дигидро-1,3-тиазол-5-ил]метил]карбондитиоат (5f). Выход 0.27 г (76%), желтый порошок, т. пл. 164–165 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3126 (NH), 1609 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 0.96 (3H, т, $^3J = 7.4$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}$); 1.39–1.48 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 1.76–1.83 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 1.99–2.05 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2.58 (4H, т, $^3J = 6.2$, $2\text{CH}_2\text{CO}$); 4.48 (2H, с, SCH_2); 4.61 (2H, т, $^3J = 6.6$, CH_2O); 7.32 (1H, с, CH); 14.64 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7; 19.2; 20.4; 30.2; 31.8; 36.1; 36.7; 74.8; 106.0; 124.3; 127.9; 165.8; 193.6; 195.1; 212.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 50.17; Н 5.46; N 3.83. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_3$. Вычислено, %: С 50.40; Н 5.36; N 3.92.

О-Бутил-S-[[2-(1,3-диметил-2,4,6-триоксотетрагидропиримидин-5(2H)-илиден)-2,3-дигидро-1,3-тиазол-5-ил]метил]карбондитиоат (5g). Выход 0.23 г (57%), светло-желтый порошок, т. пл. 144–145 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3210 (NH), 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 0.96 (3H, т, $^3J = 7.6$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}$); 1.38–1.48 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 1.75–1.82 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.37 (3H, с, NCH_3); 3.39 (3H, с, NCH_3); 4.49 (2H, с, SCH_2); 4.61 (2H, т, $^3J = 6.4$, CH_2O); 7.31 (1H, с, CH);

13.44 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.2; 18.6; 27.1; 27.3; 29.7; 31.4; 74.5; 86.8; 123.7; 127.2; 151.1; 161.3; 162.6; 166.3; 211.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 45.05; Н 4.69; N 10.59. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_3$. Вычислено, %: С 44.87; Н 4.77; N 10.47.

Этил-3-оксо-2-[5-(тиоцианатометил)-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]бутаноат (5h). Выход 0.21 г (72%), коричневый порошок, т. пл. 128–129 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3185 (NH), 2225 (C \equiv N), 1665, 1605 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 1.39 (3H, т, $^3J = 7.2$, CH_3CH_2); 2.55 (1.23H, с, CH_3CO^*); 2.56 (1.77H, с, $\text{CH}_3\text{CO}^{**}$); 4.23 (0.82H, с, SCH_2^*); 4.29 (1.18H, с, SCH_2^{**}); 4.31–4.37 (2H, м, CH_3CH_2); 7.33 (0.41H, с, NCH^*); 7.40 (0.59H, с, NCH^{**}); 13.12 (0.41H, уш. с, NH^*); 16.00 (0.59H, уш. с, NH^{**}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0*; 14.1**; 28.5**; 29.7*; 30.0**; 30.1*; 60.0*; 60.2**; 96.9*; 97.5**; 110.4**; 110.5*; 122.1*; 124.1*; 124.6**; 128.8**; 167.1**; 168.0*; 168.6*; 170.0**; 190.2**; 191.3*. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 46.67; Н 4.17; N 9.73. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 46.46; Н 4.25; N 9.85.

[2-(2,6-Диоксоциклогексалиден)-2,3-дигидро-1,3-тиазол-5-ил]метилтиоцианат (5i). Выход 0.17 г (63%), светло-коричневый порошок, т. пл. 168–169 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3101 (NH), 2219 (C \equiv N), 1716 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 2.02–2.08 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.61 (4H, т, $^3J = 6.0$, $2\text{CH}_2\text{CO}$); 4.29 (2H, с, SCH_2); 7.46 (1H, с, NCH); 14.82 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.8; 29.8; 36.3; 104.9; 112.5; 124.8; 127.9; 164.3; 192.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 49.37; Н 3.86; N 10.66. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 49.61; Н 3.78; N 10.52.

3-(5-[(4-Метоксифенил)сульфанил]метил)-1,3-тиазол-2(3H)-илиден)пентан-2,4-дион (6a). Выход 0.12 г (35%), светло-желтый порошок, т. пл. 96–97 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3160 (NH), 1717 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 2.47 (6H, с, $2\text{CH}_3\text{CO}$); 3.72 (3H, с, OCH_3); 4.25 (2H, с, SCH_2); 6.88 (2H, д, $^3J = 8.5$, H Ar); 7.25 (1H, с, NCH); 7.30 (2H, д, $^3J = 8.5$, H Ar); 14.33 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.5; 31.0; 55.2; 108.7; 114.7; 124.2; 125.2; 128.0; 133.3; 158.9; 166.1; 191.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 57.53; Н 5.05; N 4.10. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 57.29; Н 5.11; N 4.18.

2-[5-[(4-Метоксифенил)сульфанил]метил]-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]циклогексан-1,3-дион (6b). Выход 0.23 г (66%), светло-коричневый порошок, т. пл. 149–150 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3105 (NH), 1713 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 1.99–2.05 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.58 (4H, т, $^3J = 6.4$, $2\text{CH}_2\text{CO}$); 3.79 (3H, с, OCH_3); 4.02 (2H, с, SCH_2); 6.81 (2H, д, $^3J = 8.8$, H Ar); 6.86 (1H, с, NCH); 7.30 (2H, д, $^3J = 8.8$, H Ar); 14.47 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.9; 30.5; 36.3; 55.2; 104.9; 114.8; 124.0; 125.5; 128.0; 133.3; 158.9; 163.6; 192.4; 193.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 59.05; Н 4.85; N 3.94. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 58.77; Н 4.93; N 4.03.

3-{5-[(Фенилсульфонил)метил]-1,3-тиазол-2(3H)-илиден}пентан-2,4-дион (7a). Выход 0.14 г (41%),

светло-коричневый порошок, т. пл. 212–213 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3116 (NH), 1700 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.49 (6H, с, 2CH_3); 4.98 (2H, с, SCH_2); 7.35 (1H, с, NCH); 7.63 (2H, т, $^3J = 7.6$, H Ph); 7.75 (1H, т, $^3J = 7.6$, H Ph); 7.79 (2H, д, $^3J = 7.6$, H Ph); 14.47 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.9; 52.5; 108.8; 116.9; 128.1; 129.2; 129.3; 134.2; 137.6; 166.7; 191.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 53.61; Н 4.56; N 4.07. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 53.40; Н 4.48; N 4.15.

2-[5-((Фенилсульфонил)метил)-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]циклогексан-1,3-дион (7b). Выход 0.25 г (72%), светло-желтый порошок, т. пл. 250–251 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3105 (NH), 1715 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.85–1.91 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.43–2.46 (4H, м, CH_2CO); 5.02 (2H, с, SCH_2); 7.37 (1H, с, NCH); 7.64 (2H, т, $^3J = 7.6$, H Ph); 7.76 (1H, т, $^3J = 7.6$, H Ph); 7.80 (2H, д, $^3J = 7.6$, H Ph); 13.92 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.3; 37.1; 52.9; 105.5; 117.2; 128.6; 129.9; 130.0; 134.7; 138.0; 164.8; 193.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 55.23; Н 4.24; N 3.94. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 55.00; Н 4.33; N 4.01.

1,3-Диметил-5-{5-[(Фенилсульфонил)метил]-1,3-тиазол-2(3H)-илиден}пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (7c). Выход 0.18 г (45%), белый порошок, т. пл. 282–283 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3220 (NH), 1696 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.21 (6H, с, 2CH_3); 5.01 (2H, с, CH_2S); 7.39 (1H, с, NCH); 7.64 (2H, т, $^3J = 7.6$, H Ph); 7.76 (1H, т, $^3J = 7.6$, H Ph); 7.82 (2H, д, $^3J = 7.6$, H Ph); 13.33 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.7; 52.9; 86.9; 117.2; 128.6; 129.9; 130.5; 134.8; 137.9; 151.4; 161.7; 165.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 48.59; Н 3.90; N 10.81. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 48.85; Н 3.84; N 10.68.

3-[5-(Азидометил)-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]пентан-2,4-дион (8a). Выход 66.7 мг (28%), коричневый порошок, т. пл. 110–111 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3135 (NH), 2100 (C=N), 1719 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.51 (6H, с, 2CH_3); 4.64 (2H, с, CH_2); 7.67 (1H, с, CH); 14.53 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 31.0; 45.3; 108.8; 124.2; 127.1; 166.8; 191.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 45.59; Н 4.15; N 23.66. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 45.37; Н 4.23; N 23.51.

Этил-2-[5-(азидометил)-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]-3-оксобутаноат (8b). Выход 0.16 г (59%), коричневый порошок, т. пл. 102–103 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200 (NH), 1660, 1604 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.38–1.42 (3H, м, CH_2CH_3); 2.55 (3H, с, CH_3CO); 4.31–4.38 (2H, м, CH_2CH_3); 4.43 (2H, с, N_3CH_2); 7.27 (1H, с, CH); 13.16 (0.27H, уш. с, NH*); 15.99 (0.73H, уш. с, NH**). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0*; 14.1**; 28.8**; 29.8*; 46.0; 59.8*; 60.0**; 96.5*; 97.1**; 122.8*; 123.3*; 125.4**; 126.9**; 167.1**; 168.2*; 168.7*; 170.0**; 190.7**; 191.2*. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 44.53; Н 4.60; N 20.99. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 44.77; Н 4.51; N 20.88.

2-[5-(Азидометил)-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]циклогексан-1,3-дион (8c). Выход 0.21 г (84%), коричневый порошок, т. пл. 156–157 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3107

(NH), 2106 (C=N), 1714 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.86–1.93 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.46 (4H, т, $^3J = 6.0$, $2\text{CH}_2\text{CO}$); 4.67 (2H, с, N_3CH_2); 7.69 (1H, с, CH); 13.97 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.3; 36.7; 45.8; 105.5; 124.5; 127.9; 164.8; 193.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 47.72; Н 3.97; N 22.54. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 47.99; Н 4.03; N 22.39.

5-[5-(Азидометил)-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]-1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (8d). Выход 0.15 г (52%), светло-желтый порошок, т. пл. 232–233 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3190 (NH), 2110 (C=N), 1715 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.39 (3H, с, CH_3); 3.41 (3H, с, CH_3); 4.49 (2H, с, CH_2); 7.33 (1H, с, CH); 13.55 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 32.3; 45.3; 86.5; 124.2; 127.9; 151.0; 161.2; 165.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 41.05; Н 3.36; N 28.74. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 40.81; Н 3.43; N 28.56.

Синтез соединений 9a–c (общая методика). К раствору 1 ммоль соединения **2c,d** в 8 мл диоксана при перемешивании добавляют 0.18 г (1 ммоль) NBS, перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 6 мл муравьиной кислоты при синтезе соединения **9a** или в 6 мл ледяной AcOH при синтезе соединений **9b,c**, добавляют 4 ммоль нуклеофила (HCO_2Na или MeCO_2Na соответственно), перемешивают в течение 6 ч, упаривают при пониженном давлении, промывают 5 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 , 5 мл воды и сушат при пониженном давлении. При синтезе соединений **9a,b** полученный осадок растворяют в 4 мл CHCl_3 , добавляют 5 мл гексана, отфильтровывают нерастворимую примесь, раствор упаривают при пониженном давлении и сушат при пониженном давлении. При синтезе соединения **9c** осадок растирают с 15 мл CHCl_3 , отфильтровывают и сушат при пониженном давлении.

[2-(2,6-Диоксоциклогексидилен)-2,3-дигидро-1,3-тиазол-5-ил]метилформиат (9a). Выход 0.19 г (74%), коричневый порошок, т. пл. 198–199 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3111 (NH), 1720 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.00–2.07 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.60 (4H, т, $^3J = 6.1$, $2\text{CH}_2\text{CO}$); 5.29 (2H, с, OCH_2); 7.42 (1H, с, NCH); 8.10 (1H, с, CHO); 14.76 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.3; 36.3; 57.0; 106.1; 125.4; 126.6; 160.3; 166.6; 193.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 52.38; Н 4.45; N 5.38. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 52.17; Н 4.38; N 5.53.

[2-(2,6-Диоксоциклогексидилен)-2,3-дигидро-1,3-тиазол-5-ил]метилацетат (9b). Выход 0.19 г (70%), коричневый порошок, т. пл. 138–139 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100 (NH), 1716 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.00–2.06 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.09 (3H, с, CH_3); 2.59 (4H, т, $^3J = 6.4$, $2\text{CH}_2\text{CO}$); 5.19 (2H, с, OCH_2); 7.38 (1H, с, NCH); 14.76 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.4; 21.0; 36.8; 57.9; 105.4; 124.9; 128.7; 165.1; 170.9; 193.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 53.65; Н 4.96; N 5.14. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 53.92; Н 4.90; N 5.24.

2-[(1,3-Диметил-2,4,6-триоксотетрагидропиримидин-5(2H)-илиден)-2,3-дигидро-1,3-тиазол-5-ил]метилацетат (9c). Выход 0.18 г (58%), белый порошок, т. пл. 230–231 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3194 (NH), 1719 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.07 (3H, с, CH_3CO); 3.23 (6H, с, 2NCH_3); 5.23 (2H, с, OCH_2); 7.71 (1H, с, NCH); 13.34 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.3; 27.3; 57.6; 87.4; 127.1; 127.3; 152.1; 166.6; 167.0; 175.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 46.02; Н 4.14; N 13.62. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 46.30; Н 4.21; N 13.50.

2-[5-(Гидроксиметил)-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]циклогексан-1,3-дион (10). К раствору 0.27 г (1 ммоль) соединения **9b** в 8 мл MeOH при перемешивании добавляют 1 мл 1 М водного NaOH, перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре, упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 10 мл EtOAc, фильтруют, фильтрат сушат над Na_2SO_4 , упаривают при пониженном давлении, полученный осадок очищают методом колоночной хроматографии (элюент CHCl_3 –MeOH, 19:1). Выход 0.23 г (43%), белый порошок, т. пл. 203–204 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3118 (NH), 1726 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.87–1.93 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.45 (4H, т, $^3J = 6.4$, $2\text{CH}_2\text{CO}$); 4.60 (2H, д, $^3J = 5.6$, OCH_2); 5.47 (1H, т, $^3J = 6.0$, CH_2OH); 7.48 (1H, с, NCH); 14.01 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.9; 36.5; 55.5; 104.8; 123.8; 131.9; 163.9; 192.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 53.08; Н 5.00; N 6.09. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 53.32; Н 4.92; N 6.22.

Синтез соединений 11a,b (общая методика). К суспензии 1 ммоль соединения **3c,d** в 8 мл диоксана при перемешивании добавляют 0.08 г (1.0 ммоль) пиридина, перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, упаривают при пониженном давлении. Остаток кипятят в 10 мл CHCl_3 , осадок отфильтровывают и сушат при пониженном давлении.

Бромид 1-{{2-[(2,6-диоксоциклогексидилен)-2,3-дигидро-1,3-тиазол-5-ил]метил}пиридиния (11a). Выход 0.32 г (88%), коричневатый порошок, т. пл. 160–161 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3109 (NH), 1716 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.85–1.91 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.46 (4H, с, $2\text{CH}_2\text{CO}$); 6.04 (2H, с, NCH_2); 8.06 (1H, с, NCH); 8.19 (2H, т, $^3J = 6.8$, Н Py); 8.64 (1H, т, $^3J = 7.6$, Н Py); 9.20 (2H, д, $^3J = 5.6$, Н Py); 14.02 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.8; 35.7; 36.7; 55.0; 105.2; 121.1; 128.4; 131.0; 144.6; 146.3; 164.8; 192.4; 193.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 287 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (100). Найдено, %: С 49.33; Н 4.04; N 7.49. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 49.06; Н 4.12; N 7.63.

Бромид 1-{{2-[(1,3-диметил-2,4,6-триоксотетрагидропиримидин-5(2H)-илиден)-2,3-дигидро-1,3-тиазол-5-ил]метил}пиридиния (11b). Выход 0.35 г (86%), светло-желтый порошок, т. пл. 279–280 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3180 (NH), 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.20 (6H, с, CH_3); 6.11 (2H, с, CH_2); 8.09 (1H, с, NCH); 8.21 (2H, т, $^3J = 6.8$, Н Py); 8.66 (1H, т, $^3J = 7.6$, Н Py); 9.25 (2H, д, $^3J = 6.0$, Н Py); 13.46 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.2; 54.9; 86.7; 121.2; 128.4;

131.5; 144.6; 146.4; 150.9; 161.2; 166.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 $[\text{M}-\text{Py}-\text{Br}]^+$ (100). Найдено, %: С 44.04; Н 3.62; N 13.77. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 43.81; Н 3.68; N 13.62.

Синтез соединений 12a,b (общая методика). К охлажденному до 0 °С раствору 1 ммоль бромида пиридиния **11a,b** в 10 мл EtOH при перемешивании добавляют 0.076 г (2 ммоль) NaBH_4 . Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, упаривают при пониженном давлении, добавляют 5 мл воды, подкисляют 10% раствором HCl до pH 2. Смесь промывают 5 мл гексана, водный слой нейтрализуют насыщенным раствором NaHCO_3 до pH 8, экстрагируют CHCl_3 , промывают 5 мл воды, сушат над Na_2SO_4 , упаривают при пониженном давлении, полученный осадок очищают методом колоночной хроматографии (элюент гексан–EtOAc, 7:3).

2-[5-(3,6-Дигидропиридин-1(2H)-илметил)-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]циклогексан-1,3-дион (12a). Выход 0.20 г (68%), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3099 (NH), 1711 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.98–2.05 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 2.17–2.19 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$); 2.55–2.62 (6H, м, $2\text{CH}_2\text{CO}$, NCH_2CH_2); 3.03–3.04 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{O}$); 3.73 (2H, с, NCH_2CS); 5.62–5.66 (1H, м, =CH); 5.74–5.78 (1H, м, =CH); 7.22 (1H, с, NCH); 14.64 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.9; 25.5; 35.8; 36.3; 48.9; 51.8; 53.3; 105.5; 122.4; 124.2; 124.8; 129.9; 165.9; 193.1; 194.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 62.30; Н 6.19; N 9.50. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 62.04; Н 6.25; N 9.65.

5-[5-(3,6-Дигидропиридин-1(2H)-илметил)-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]-1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (12b). Выход 0.20 г (61%), белый порошок, т. пл. 159–160 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3178 (NH), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.19 (2H, с, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$); 2.65 (2H, т, $^3J = 5.5$, NCH_2CH_2); 3.06 (2H, с, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{O}$); 3.38 (3H, с, CH_3); 3.39 (3H, с, CH_3); 3.73 (2H, с, NCH_2CS); 5.62–5.64 (1H, м, =CH); 5.75–5.78 (1H, м, =CH); 7.25 (1H, с, NCH); 13.48 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.9; 27.5; 27.7; 49.5; 52.3; 53.7; 87.2; 122.6; 124.5; 125.3; 130.6; 151.6; 161.8; 163.2; 167.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 333 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100). Найдено, %: С 53.65; Н 5.52; N 16.94. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 53.88; Н 5.43; N 16.76.

Список литературы

- Jain, A. K.; Vaidya, A.; Ravichandran, V.; Kashaw, S. K.; Agrawal, R. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3378.
- Tripathi, A. C.; Gupta, S. J.; Fatima, G. N.; Sonar, P. K.; Verma, A.; Saraf, S. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *72*, 52.
- Zeng, F.; Liu, P.; Shao, X.; Li, Z.; Xu, X. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 59808.
- Bondžić, B. P.; Džambaski, Z.; Bondžić, A. M.; Marković, R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9556.
- Stojanović, M.; Marković, R. *Synlett* **2009**, 1997.
- Stojanović, M.; Marković, R.; Kleinpeter, E.; Baranac-Stojanović, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 575.
- Rašović, A.; Steel, P. J.; Kleinpeter, E.; Marković, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1937.
- Salem, M. A. *Croat. Chem. Acta* **2017**, *90*, 7.

9. Hanna, M. M.; George, R. F. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, 60, 1195.
10. Helal, M. H. M.; Salem, M. A.; El-Gaby, M. S. A.; Aljahdali, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 65, 517.
11. Sogame, S.; Suenaga, Y.; Atobe, M.; Kawanishi, M.; Tanaka, E.; Miyoshi, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 71, 250.
12. Sasaki, O.; Igarashi, Y.; Saito, N.; Furumai, T. *J. Antibiot.* **2002**, 55, 249.
13. Schmidt, E. W.; Lin, Z.; Antemano, R. R.; Light, A.; Olivera, B. M.; Concepcion, G. P. US Patent 9751847.
14. Puar, M. S.; Sachdev, H. S.; Ralhan, N. K. *Indian J. Chem.* **1964**, 2, 285.
15. Sachdev, H. S.; Dhami, K. S.; Atwal, M. S. *Tetrahedron* **1961**, 14, 304.
16. Sauter, F.; Deinhammer, W.; Danksagmüller, K. *Monatsh. Chem.* **1974**, 105, 882.
17. Škarić, V.; Škarić, D.; Čižmek, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2221.
18. Kochikyan, T. V.; Samvelyan, M. A.; Petrosyan, A. M.; Langer, P. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1469. [Журн. орган. химии **2015**, 51, 1499.]
19. Faghieh, R.; Gfesser, G. A.; Lynch, C. L.; Gopalakrishnan, M.; Gopalakrishnan, S.; Malysz, J.; Gubbins, E. J.; Kouhen, R.; Li, J.; Sarris, K. A.; Michmerhuizen, M. J.; Wang, Y. US Patent 20080070929.
20. Litvinchuk, M. B.; Bentya, A. V.; Slyvka, N. Yu.; Vovk, M. V. *Ukr. J. Chem.* **2017**, 83, 90. [Укр. хим. журн. **2017**, 83, 90.]
21. Litvinchuk, M. B.; Bentya, A. V.; Slyvka, N. Yu.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 709. [Журн. орган. химии **2017**, 53, 699.]
22. Baranac-Stojanović, M.; Tatar, J.; Stojanović, M.; Marković, R. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6873.
23. Ohtsuka, H.; Miyasaka, T.; Arakawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 3254.
24. Basheer, A.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9743.
25. Dzambaski, Z.; Stojanovic, M.; Baranac-Stojanovic, M.; Minic, D.; Markovic, R. *J. Serb. Chem. Soc.* **2011**, 76, 317.
26. Rašović, A.; Blagojević, V.; Baranac-Stojanović, M.; Kleinpeter, E.; Marković, R.; Minić, D. M. *New J. Chem.* **2016**, 40, 6364.
27. Wesołowska, A.; Jagodziński, T. S.; Sośnicki, J. G.; Hansen, P. E. *Polish J. Chem.* **2001**, 75, 387.