

ВИВЧЕННЯ РЕАКЦІЇ АЛКІЛЮВАННЯ ДЛЯ 4,5-ДИГІДРО-1*H*-ІМІДАЗО-2-ТІОЛУ

Жилко В.І., Салиєва Л.М., Сливка Н.Ю.

Волинський національний університет імені Лесі Українки, м. Луцьк, Україна
Zhylko.Vasyl@vnu.edu.ua

Науковці, які проводять дослідження в області органічної, фармацевтичної та медичної хімії особливу увагу приділяють конденсованим гетероциклічним системам, на основі яких отримано значну кількість біоперспективних сполук та розроблено комерційно доступні лікарські препарати. Тенденції останнього часу пов'язані із реалізацією підходів до створення нових гетероциклічних структур, які завідома містять декілька біофорних фрагментів. Ефективним варіантом вирішення такої проблеми є конструювання гібридних молекул за рахунок ефективного поєднання біоперспективних молекулярних платформ. Важливе місце серед останніх займають азоло-азинові системи, до яких відносяться і функціональні похідні імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину, привабливі для конструювання гібридних структур. Відомо, зокрема, що серед бензилоксизаміщених імідазо[2,1-*b*]тіазинів та їх бензоанельованих аналогів виявлені інгібітори мікобактерій з групи *Mycobacterium tuberculosis complex* [1]. Біциклічний каркас імідазо[2,1-*b*]тіазинового типу входить до складу перспективних агентів в терапії хвороби Шагаса [2].

Попередньо нами синтезовано низку нових сполук, що містять імідазольний скафолд: 6-[(піридин-2-іл)окси]-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів та 6-фенокси-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів і ряд їх бензоанельованих похідних, будова яких строго доведена методами ¹H NMR, ¹³C NMR спектоскопії та LC-MS. Всі нові отримані сполуки були досліджені в експериментах *in vitro* та *in vivo* на антибактеріальну, протигрибкову та протизапальну активності. За результатами проведеного біоскринінгу визначені сполуки мали досить вагомні результати досліджуваної активності [3, 4].

З точки зору перспективності імідазольний каркас є зручним та універсальним як стартовим так і проміжним “структурним блоком” для синтезу різноманітних сполук. Таким чином, для одержання нових гетероциклів, було вивчено реакцію алкілювання для 4,5-дигідро-1*H*-імідазо-2-тіолу з частково гідрованим імідазольним циклом. На основі 2-імідазолінтіону (**1**) здійснено синтез ряду неописаних та перспективних з точки зору прояву біологічної активності нових гетероциклів. Так **1** введено в реакцію алкілювання і при дії алілброміду в присутності КОН синтезовано 2-алілтіо-4,5-дигідро-1*H*-імідазол (**2**). В той час як конкуруюче алкілювання 2-імідазолінтіону (**1**) епіхлоргідрином в присутності КОН приводить до внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням 2,5,6,7-тетрагідро-1*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-олу (**3**) відповідно.

Перебіг реакції контролювали з допомогою ТШХ. Структуру синтезованих сполук досліджено з використанням ¹H ЯМР-, ¹³C- спектоскопії та мас-спектрометрії.

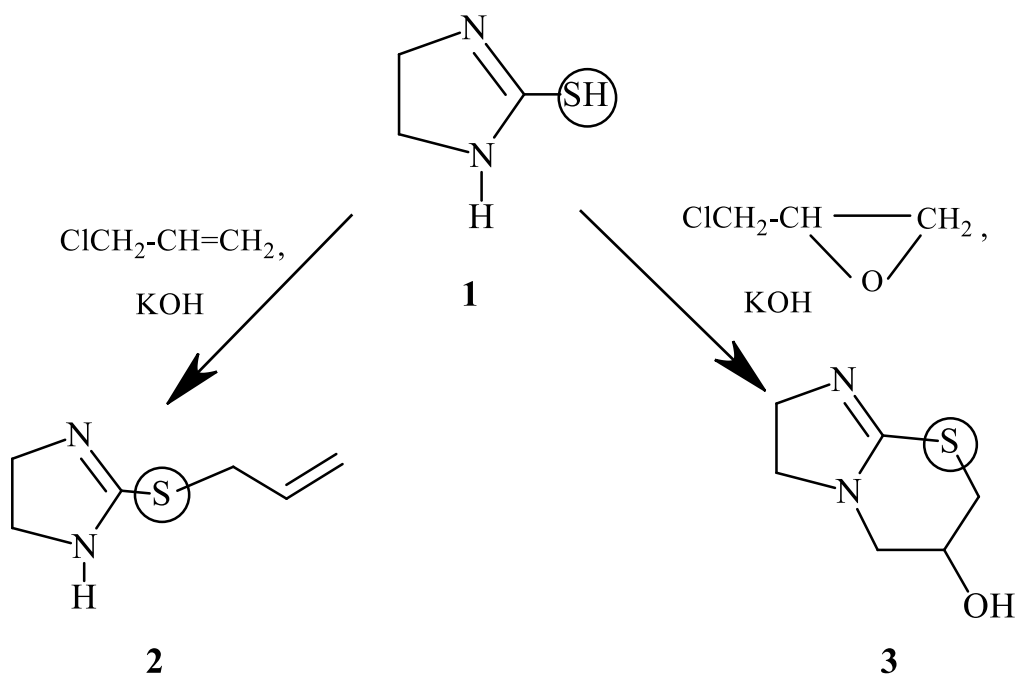


Рис. 1. Схема синтезу 2-алілтїозаміщених похідних 4,5-дигїдр-1H-їмїдазолу та їмїдазо[2,1-*b*][1,3]тїазин-6-олу

Конкуруючі реакції алкілювання та внутрішньомолекулярної циклізації дозволили отримати нові гетероциклїчні сполуки з достатньо активними функціональними групами. Висока ймовїрність на їх основї одержати ряд перспективних речовин з новими прогнозованими біологічними активностями.

Лїтература:

1. Thompson, A.M.; Marshall, A.J.; Maes, L.; Yarlett, N.; Bacchi, C.J. Assessment of a pretomanid analogue library for African trypanosomiasis: Hit-to-lead studies on 6-substituted 2-nitro-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine 8-oxides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018, 28, 207-213.
2. Thompson, A.M.; O'Connor, P.D.; Marshall, A.J.; Francisco, A.F.; Kelly, J.M.; Riley, J.; Read, K.D.; Perez, C.J.; Cornwall, S.; Thompson, R.C.A.; Keenan, M.; White, K.L.; Charman, S.A.; Zulfiqar, B.; Sykes, M.L.; Avery, V.M.; Chatelain, E.; Denny, W.A. Re-evaluating pretomanid analogues for Chagas disease: Hit-to-lead studies reveal both in vitro and in vivo trypanocidal efficacy. *Eur. J. Med. Chem.* 2020, 207, 112849.
3. Slyvka, N., Saliyeva, L., Holota, S., Tkachuk, V., Vaskevych, A., Vaskevych, R., Vovk, M. Convenient Synthesis of 4-pyridinyloxy-Modified imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines as Potential Anti-inflammatory Agents. *Biointerface Research in Applied Chemistry.* 2023. Vol. 13(2). P. 183.
4. Saliyeva, L.; Slyvka N.; Litvinchuk, M.; Holota, S.; Grozav, A.; Yakovychuk, N.; Vovk M. Synthesis and evaluation of bioactivity of (2-pyridinyloxy)substituted (benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines. *Biointerface Research in Applied Chemistry.* 2022. 12, 4, 5031 – 5044.