

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ
Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

На правах рукопису

СЕМЕНЧУК ВЛАДИСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

СИНТЕЗ 2-(АЛКЕНІЛТІО)-4,5-ДИГІДРОІМІДАЗОЛІВ ТА ЇХ ХІМІЧНІ
ПЕРЕТВОРЕННЯ

Спеціальність: 102 «Хімія»

Освітньо-професійна програма Хімія

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

СЛИВКА НАТАЛІЯ ЮРІЇВНА,

кандидат хімічних наук, професор

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № _____

Засідання кафедри органічної та фармацевтичної хімії

від _____ 2024 р.

Завідувач кафедри

(_____) _____

підпис

ПІБ

ЛУЦЬК – 2024

АНОТАЦІЯ

Семенчук В.О. Синтез 2-(алкенілтіо)-4,5-дигідроімідазолів та їх хімічні перетворення. Спеціальність: 102 Хімія. Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, 2024.

Дослідження присвячено розробці ефективних методів синтезу нових гетероциклічних сполук, що містять імідазолідиновий цикл, анелюваний з тіазиновим фрагментом.

Як вихідну сполуку для проведення синтезів використовували імідазолідин-2-тіон. Анелювання проводили через стадії алкілювання та бромовання імідазолідин-2-тіону в полярних розчинниках. Структури новостворених речовин були досліджені і підтверджені за допомогою спектроскопії ядерного магнітного резонансу ЯМР ^1H , ^{13}C та хромато-мас спектроскопії.

Дана робота зосереджена на поглибленні знань у галузі органічного синтезу та кращому розумінню способів одержання гетероциклічних сполук, які містять імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинові фрагменти.

Ключові слова: анелювання, імідазолідин, тіазин, циклізація, імідазотіазини.

SUMMARY

Semenchuk V.O. Synthesis of 2-(alkenylthio)-4,5-dihydroimidazoles and their chemical transformations. Specialty: 102 Chemistry. Volyn National University named after Lesya Ukrainka, Lutsk, 2024.

The study is devoted to the development of effective methods for the synthesis of new heterocyclic compounds containing an imidazolidine ring fused with a thiazine fragment.

Imidazolidine-2-thione was used as the starting compound for the syntheses. The fused reaction was carried out through the stages of alkylation and bromination of imidazolidine-2-thione in polar solvents. The structures of the newly formed substances were investigated and confirmed using ^1H , ^{13}C NMR nuclear magnetic resonance spectroscopy and chromatography-mass spectroscopy.

This work focuses on deepening knowledge in the field of organic synthesis and a better understanding of methods for obtaining heterocyclic compounds containing imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine moieties.

Key words: annealing, imidazolidine, thiazine, cyclization, imidazothiazines.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ НА ОСНОВІ ІМІДАЗОЛІДИН-2-ТІОНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ (літературний огляд).....	9
1.1. Отримання тетрагідроімідазо[2,1- <i>b</i>]тіазинів.....	9
1.2. Отримання імідазо[2,1- <i>b</i>]тіазин-3(5 <i>H</i>)-онів.....	13
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТІАЗИНОАНЕЛЬОВАНИХ ІМІДАЗОЛІДИНІВ (обговорення результатів).....	21
2.1. Алкілювання імідазолідин-2-тіону алілбромідом(цинаміл хлоридом).....	21
2.2. Галогенування алкільованих імідазолідинів.....	31
2.3. Циклізація 2,3-дибромоалкенілтіо заміщених гідрованих похідних імідазолу.....	37
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	42
3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.....	43
3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.....	45
3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3.....	46
ВИСНОВКИ.....	49
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Ar – арильна група

Me – метильна група

Δ – нагрівання

h – кількість годин

Ph – фенільна група

DMF (ДМФ) – N,N'-диметилформамід

in vitro – техніка експерименту у пробірці

IC₅₀ – концентрація напівмаксимального інгібування

IC₁₀₀ – концентрація максимального інгібування

EtOH – етанол

ДБН – 1,5-діазобіцикло[5.4.0]нон-5-ен

ТНТР – 2,3-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5,7(6*H*)-діон

pH – показник кислотності

R – замісник

AIBN – азо-біс-ізобутиронітрил

NCS - N-Хлоросукцинімід

DCE - 1,2-Дихлоретан

MTBE – метильтретинний бутиловий етер

TEA – триетиламін

i, ii – напрямки та умови реакцій

Boc – трет-бутилоксикарбонілова група

Ts – *p*-толуолсульфоніл

Pr – пропільна група

1,10-phen – 1,10-фенантролін

4A MS – молекулярне сито 4Å

rt – умови при кімнатній температурі

Ac – ацетильна група

TEBA – триетилбензил амоній

Et – етильна група

t-Bu – трет-бутил

Cy – циклогексил

TsCH₂ – тосилметилен

p-TSA – п-толуолсульфо кислота

BTEA – бензилтриетиламоній хлорид

PPA – поліфталамід

TEBAC - бензилтриетиламоній хлорид

aq - реагент або продукт у водному розчині

AcOH – оцтова кислота

DMSO – диметилсульфоксид

NaOAc – натрій ацетат

ТШХ – тонкошарова хроматографія

CDCl₃ – дейтерований хлороформ

KCCB або **J** – константа спінової взаємодії

м.ч – мільйонна частка

Спектр ЯМР ¹H – спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ¹H

Спектр ЯМР ¹³C – спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ¹³C

T_{пл.} – температура плавлення

TМС – тетраметилсилан

δ – хімічний зсув

DMSO-d₆ – дейтерований ДМСО

m/z – відношення маси до заряду частинки

ВСТУП

Гетероциклічні сполуки відіграють важливе значення в хімії природних сполук та біохімії. Функції, що виконують ці сполуки, досить різноманітні - від структуроутворюючих полімерів (похідні целюлози і інших циклічних полісахаридів) до коферментів та алкалоїдів.

Ще задовго до розвитку фармацевтичної хімії люди лікували хвороби, використовуючи гетероциклічні сполуки із природної аптеки: листя, плодів та кори дерев, коріння, стеблини трав, витяжки із комах і т.п. Ймовірно, ні про яку іншу природну сполуку не складено стільки історій, як про хінін. Хінін - один із представників багаточисленної родини алкалоїдів - азотовмісних органічних сполук переважно рослинного походження. Майже всі алкалоїди є похідними азотистих гетероциклів. Хінін зіграв історичну роль у боротьбі із малярією [19].

Актуальність теми полягає в тому, що упродовж останніх років конденсовані гетероциклічні сполуки стали ключовими об'єктами системних досліджень в органічній, фармацевтичній, медичній хімії та агрохімії. Це зумовлено притаманним їм потужним спектром біологічних та фармакологічних властивостей.

На основі конденсованих гетероциклічних систем розроблено значну кількість лікарських препаратів та біоактивних речовин. Чільне місце серед такого типу сполук посідають похідні імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину, біциклічний скелет яких входить до складу потужних антагоністів GPR18, які повністю інгібують набір β -артестину та інгібіторів мікобактерій із групи *Mycobacterium tuberculosis complex* [20].

Практичне застосування деяких гетероциклічних сполук полягає у антимікробній та протигрибковій дії [21].

Саме через біологічну активність похідних імідазо[2,1-*b*]тіазинів вони можуть бути використаними для фармацевтичних препаратів. Тому важливо шукати зручні, ефективні та економічно вигідні синтетичні методи для масового виробництва даних сполук.

Метою роботи є розроблення ефективних методів для одержання анельованих похідних імідазо[2,1-*b*]тіазинів .

Для виконання поставленої мети виконувались наступні **завдання**:

- 1) Пошук та аналіз усіх доступних літературних джерел, що стосуються методів синтезу вище згаданих сполук;
- 2) Підбір методик синтезу гетероциклічних сполук для проведення експерименту;
- 3) Визначення структури сполук на основі результатів спектроскопії ядерного магнітного резонансу ЯМР ^1H , ^{13}C та хромато-мас спектроскопії.

Об'єктом дослідження є вперше отриманні гетероциклічні сполуки з імідазо[2,1-*b*]тіазиновим фрагментом.

Предметом дослідження є розроблення та вдосконалення методів синтезу імідазолідинів із тіазиновими фрагментами.

Апробація результатів та публікації: результати роботи були представленні на VIII Всеукраїнській науковій конференції « Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи» (м. Житомир, 2024 р.).

Структура роботи: наукова робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, використаної літератури, додатку, та містить 52 сторінки.

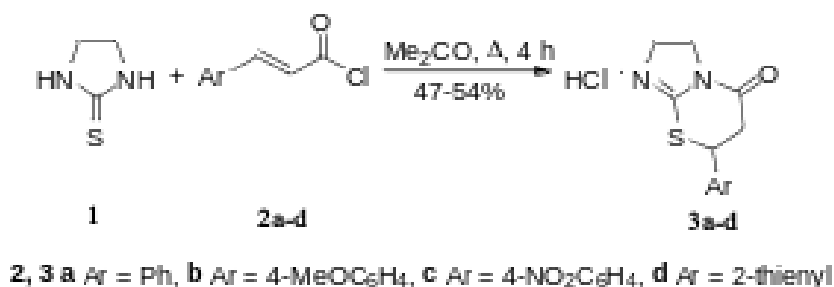
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ НА ОСНОВІ ІМІДАЗОЛІДИН-2-ТІОНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ (літературний огляд)

Згідно аналізу літературних джерел, для синтезу нових гетероциклічних сполук, що містять імідазо[2,1-*b*]тіазинові фрагменти, в основному використовують метод анелювання сульфурвмісних ядер імідазолідинового циклу за допомогою реакцій циклоприєднання та циклоконденсації.

1.1. Отримання тетрагідроімідазо[2,1-*b*]тіазинів

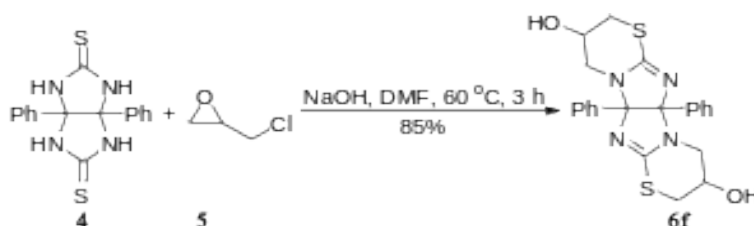
Вивчено взаємодію 2-меркаптоімідазоліну **1** з коричним хлоридом **2a-d**, з його похідними та гетероаналогами. Знайдено зручні методи 7-арил-2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-5-онів **3a-d** [1].

Схема 1.1.1.



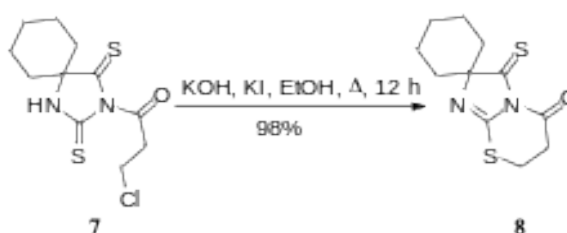
Алкілювання сполуки **4** епіхлоргідрином **5** у присутності ДМФ/NaOH дає сполуки **6f**. Відбулася внутрішньомолекулярна циклізація [2].

Схема 1.1.2.



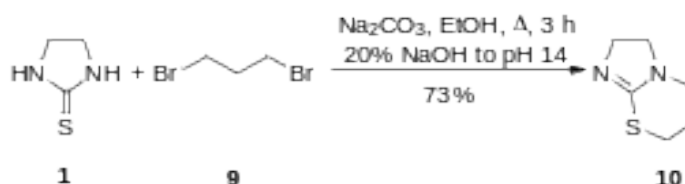
Замикання циклу сполуки **7** шляхом додавання каталітичної кількості КІ в киплячому етанолі дає 3'-тіоксо-6',7'-дигідро-5'H-спіро[циклогексан-1,2'-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазін]-5'-он **8** з відмінним виходом (98%). Активність проти п'яти штамів *Leishmania* на стадії промастиготи *in vitro* *L. tropica* (IC₅₀ та IC₁₀₀ 0.36±0.01/0.16±0.01 mg/cm⁻³) та *L. mex mex* (IC₅₀ та IC₁₀₀ 0.23±0.23±0.3 mg/cm⁻³) [3].

Схема 1.1.3.



Сполука **10** була легко отримана циклоалкілюванням циклічної тіосечовини **1**. [4] Спроба застосування каталізатора. Встановлено, що каталітична активність неароматичних біциклічних амідинів та біциклічних ізотіосечовин у реакціях ацилювання істотно залежить від розмірів обох кілець. ДБН і особливо його тіоаналог (ТНТР) були ідентифіковані як високоактивні каталізатори ацилювання.

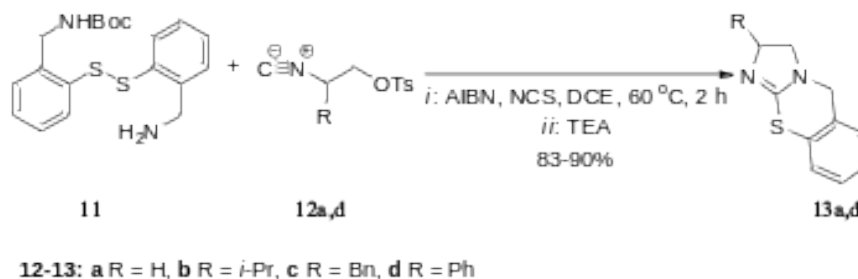
Схема 1.1.4.



На закінчення повідомлялося про простий багатокomпонентний одnoreакторний метод синтезу циклічних ізотіосечовин **13a,d**, що дозволяє отримати прямий доступ до органічних каталізаторів синтезу циклічних

ізотіосечовин. Реакція протікає з високою ефективністю та відмінними виходами для широкого спектру субстратів [5].

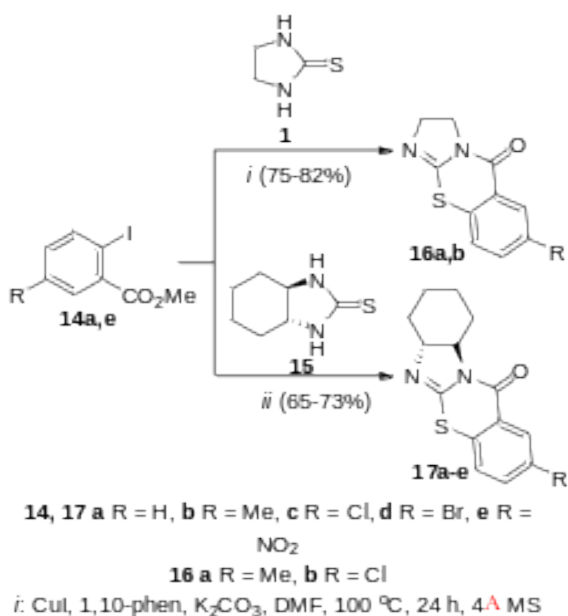
Схема 1.1.5.



Розроблено ефективний каскадний метод синтезу азо[2,1-*b*][1,3]-бензотіазинонів **16a,b** та **17a,e** з циклічної тіосечовини **1** та метил-2-іodobензоату **14a,e** за допомогою каталізованого Cu(I) процесу поєднання/амідування C-S.

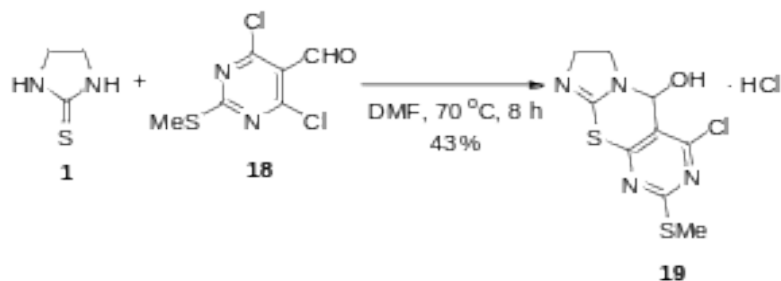
На закінчення, ми спроектували та розробили ефективний однореакторний синтез азо[2,1-*b*][1,3]-бензотіазинонів **16a,b** та **17a,e** за допомогою каталізованого Cu(I) процесу поєднання/амідування C-S. Була проведена проста операція «в одній посудині» з використанням доступних вихідних матеріалів. Різні азо[2,1-*b*][1,3]-бензотіазинони з різними заміщеними групами та поліциклами в їх каркасі були синтезовані з хорошими виходами, що може бути корисно у фармацевтиці та біохімії [6].

Схема 1.1.6.



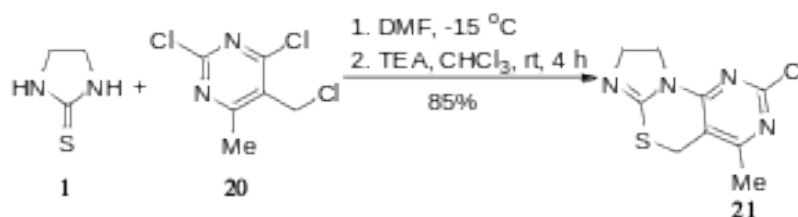
Циклоконденсація альдегіду **18** та гідроциклічних тіонів **1** протікає при нагріванні еквімолярних кількостей цих сполук у розчині диметилформаміду при 50-70 °C. Продукт **19** був виділений у вигляді водорозчинної солі хлористоводневої [7].

Схема 1.1.7.



Ряд похідних нових гетероциклічних систем 2-заміщених імідазо- та бензімідазо-[2,1-*b*]піримідо[4,5-*d*][1,3]тіазину **21** синтезовано однореакторною циклоконденсацією 2,4-дихлор-5-(хлорметил)-6-метилпіримідину **20** з імідазолідин-2-тіоном **1** і *1H*-бензімідазол-2(*3H*)-тіоном [8].

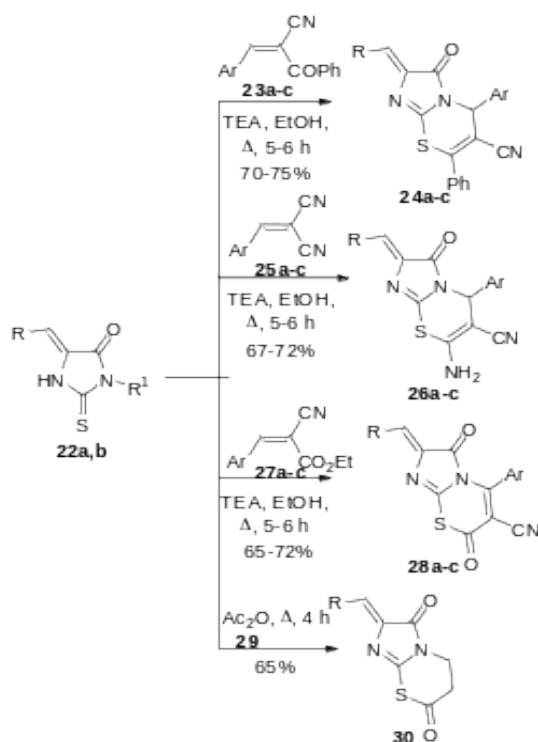
Схема 1.1.8.



1.2. Отримання імідазо[2,1-*b*]тіазин-3(*5H*)-онів

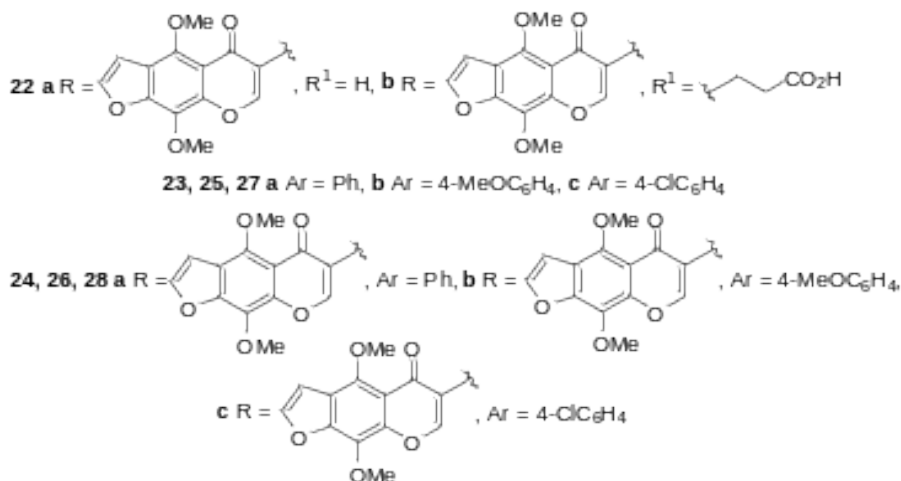
Циклізацією сполуки **22b** з оцтовим ангідридом **29** отримано похідну імідазотіазину **30**.

Схема 1.2.1.



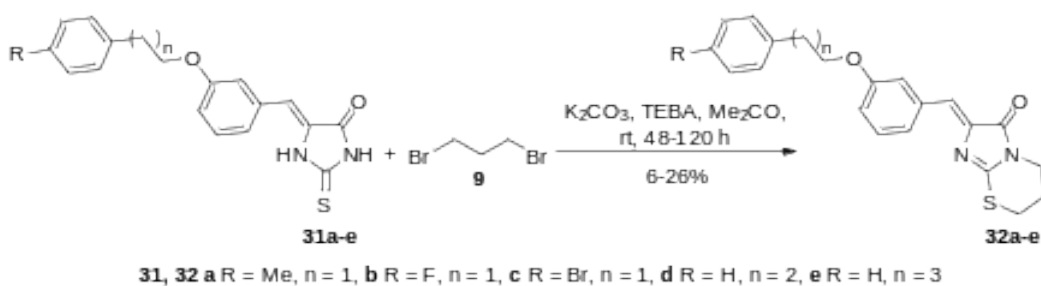
Декілька нових похідних імідазотіазину **24a-c**, **26a-c** і **28a-c** були синтезовані реакцією сполуки **22a** з α,β -ненасиченими нітрилами **23**, **25**, **27** [Схема 1.2.1]. Сполука **30** була протестована проти шістнадцяти різних ліній ракових клітин людини [9].

Схема 1.2.2.



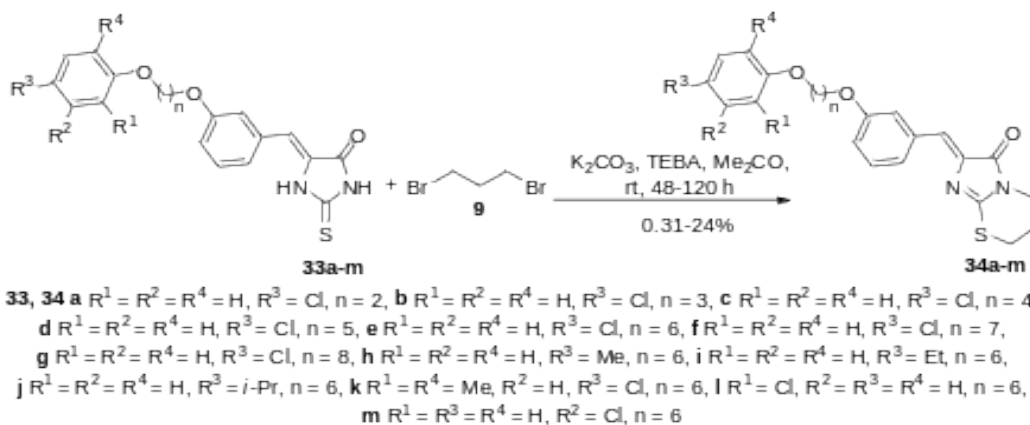
Циклізація похідних 2-тіогідантоїну **31a-e** з дибромпропаном **9** в ацетоні в присутності карбонату калію та хлориду бензилтриетиламонію (ТЕВА) призводить до кінцевих продуктів **32a-e** [10].

Схема 1.2.3.



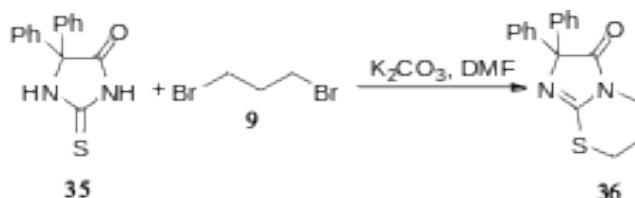
Продукти **33a-m** піддавали реакції з дибромпропаном **9** в ацетоні у присутності карбонату калію та ТЕВА з отриманням кінцевих продуктів **34a-m** [10].

Схема 1.2.4.



Для отримання біциклічних гетероциклів **36**, з тіофенітоїну **35**, реакцію алкілювання проводили в умовах міжфазного каталізу з використанням бібромованих алкілюючих агентів **9** [11].

Схема 1.2.5.

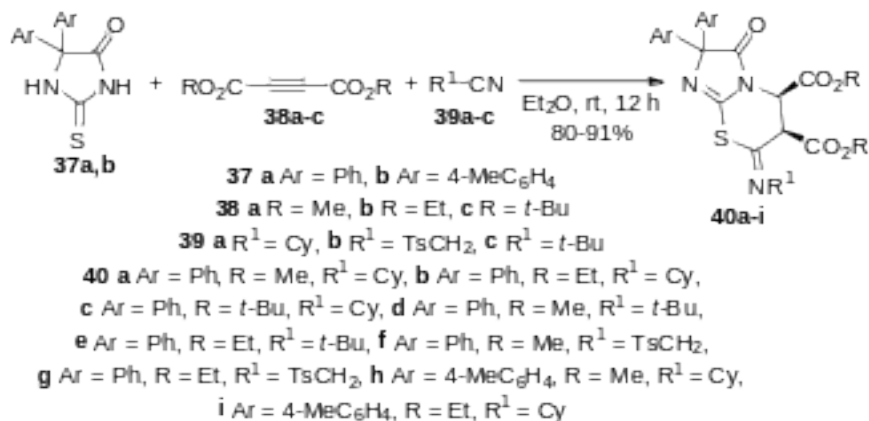


В рамках наших поточних досліджень з розробки нових шляхів гетероциклічного синтезу ми повідомляємо про результати наших досліджень взаємодії цвіттер-іонних інтермедіатів алкілізоціанідів **39a-c** та ацетиленових ефірів **38a-c** з 5,5-діарил-2-тіоксоімідазолідин-4-оном **37a,b**, яка представляє собою синтез діалкіл 7-(алкіліміно)-3,5,6,7-тетрагідро-3-оксо-2,2-діарил-2*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-5,6-дикарбоксилату **40a-i** з виходами 80-91%.

Таким чином, ми розробили простий та ефективний метод синтезу функціоналізованих імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів. Перевага даного методу полягає не тільки в тому, що реакція проводиться в нейтральних умовах, а й у вихідних

матеріалах та реагентах, які можна змішувати без будь-якої активації чи модифікації [12].

Схема 1.2.6.



Безрозчинний, м'який, легкий і швидкий трикомпонентний одnoreакторний синтез деяких нових імідазо[2,1-*b*]нафто[1,2-*e*][1,3]тіазин-10-онів **43a-h** з використанням *p*-TSA. Синтезовано нові [2,1-*b*]нафто[1,2-*e*][1,3]тіазин-10-они **43a-h** з виходом 63–89% за трикомпонентною реакцією ароматичного альдегіду **41a-h**, β-нафтолу **42** та тіогідантоїн **35** у присутності 10 мол.% *p*-толуолсульфокислоти за умов відсутності розчинника. Справжня процедура має ту перевагу, що реакцію проводять у нейтральних умовах, і вихідний матеріал можна використовувати без будь-яких модифікацій. Ця реакція проста, дає високі виходи, екологічно безпечна і не вимагає хроматографічного очищення [13].

Схема 1.2.7.

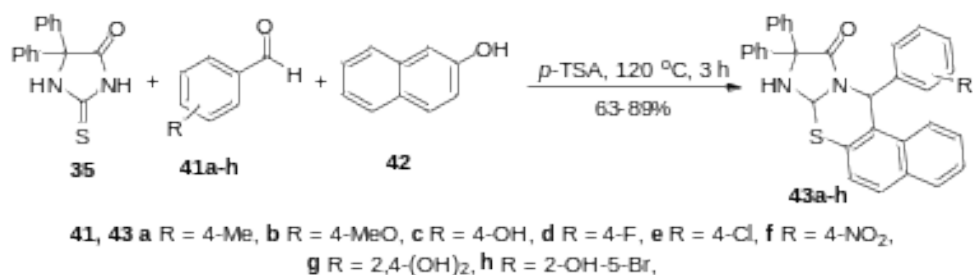


Схема 1.2.8.

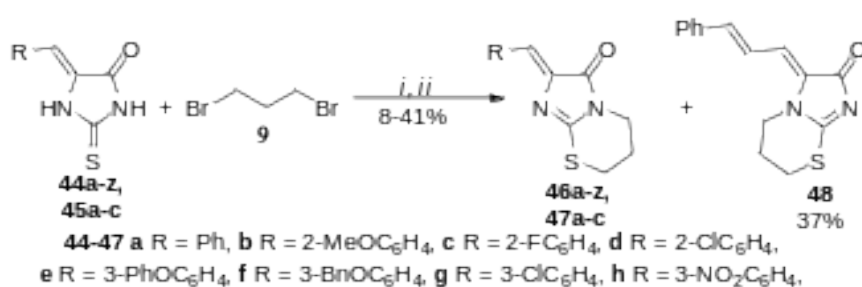


Схема 1.2.9.

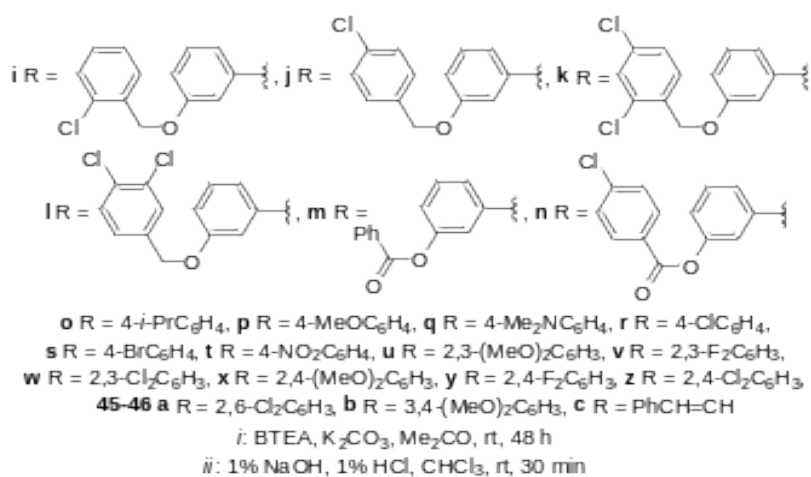
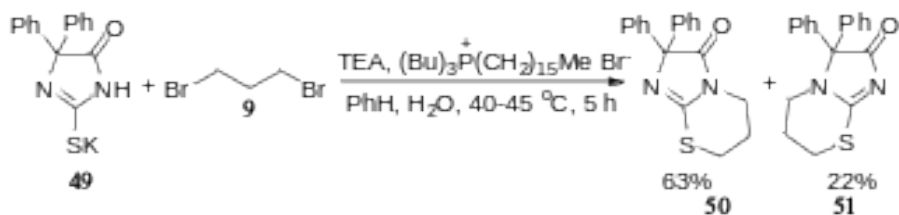


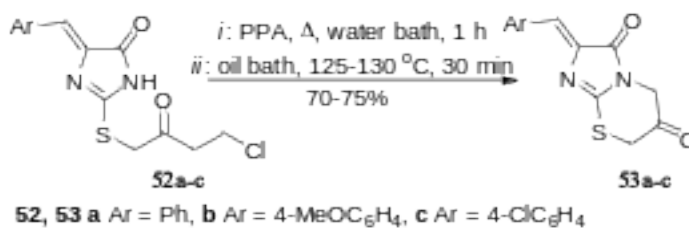
Схема 1.2.10.



[14], [15]

Внутрішньомолекулярна циклізація [16]

Схема 1.2.11.

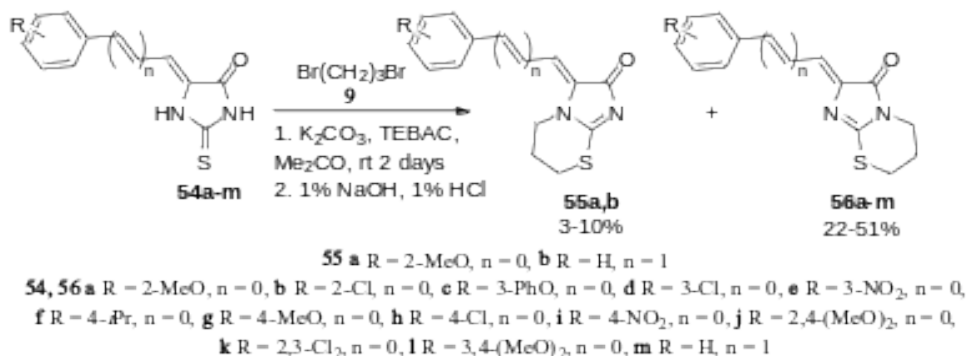


У пошуках нових сполук, що діють на бензодіазепінові рецептори, серед конденсованих похідних 2-тіогідантоїну **54a-m** був синтезований ряд ариліденімідазо[2,1-*b*]тіазинів **55a,b** та **56a-m**, 1,2- та 2,3-циклізовані похідні моно- та дизаміщених *Z*-5-ариліден-2-тіогідантоїнів досліджували та порівнювали з дифенілпохідними. Метод, використаний при анелюванні (1,2- та 2,3-циклізовані ізомери, за винятком конденсованих ариліденімідазотіазинів), тип заміщення (ариліден у бік дифенілу), а також характер анелюваного кільця мали незначний вплив на бензодіазепіновий рецептор, спорідненість досліджуваних сполук. Очевидно, найбільший вплив на біологічну активність надає характер й положення замісників в ариліденовому кільці.

На закінчення ми описали синтез похідних дифеніл-ариліденімідазотіазину, і оцінку їхньої активності по зв'язуванні з бензодіазепіновими рецепторами.

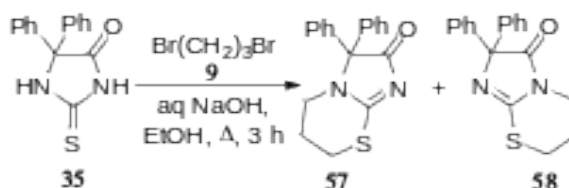
В аналогічній реакції з 1,3-дибромпропаном **9** продукти 1,2-заміщення **55a,b** виходять з дуже низькими виходами (близько 1%), а іноді навіть важко виявляються [17].

Схема 1.2.12.



В реакції 1,3-дибромпропану **9** з 5-циннамліден-2-тіогідантоїном **54a-m** продукти 1,2-(**55a,b**) і 2,3-циклізації (**56a-m**) були отримані у співвідношенні 1:4. Аналогічно у разі диалкілювання 5,5-дифеніл-2-тіогідантоїну **35** 1,3-дибромпропаном **9**, ми отримали продукти **57** і **58**, співвідношення яких дорівнює 1:5. Виходи не вказані [18].

Схема 1.2.13.



РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТІАЗИНОАНЕЛЬОВАНИХ ІМІДАЗОЛІДИНІВ

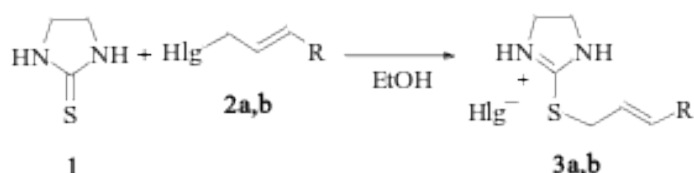
(обговорення результатів)

Ефективним інструментом для одержання нових гетероциклічних сполук є реакція алкілювання, галогенування та циклізації. Запропонований підхід до синтезу даних циклічних сполук є простим і зручним у виконанні.

2.1. Алкілювання імідазолідин-2-тіону алілбромідом(цинаміл хлоридом)

Вихідною сполукою для подальших структурних перетворень був імідазолідин-2-тіон **1**. Тіон **1** перемішували при кімнатній температурі в етиловому спирті з алкілгалогенідом **2a,b** протягом 24(48) годин. В результаті реакції алкілювання тіону **1** отримали 2-(алілтіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідробромід **3a** та 2-(циннамілтіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідрохлорид **3b**.

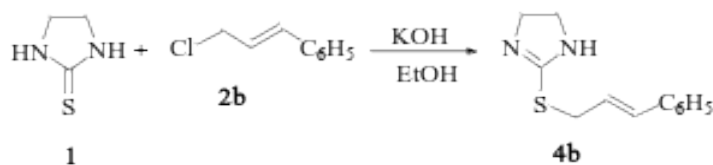
Схема 2.1.1.



2 - 3: R - H, Hlg - Br (**a**); R - C₆H₅, Hlg - Cl (**b**)

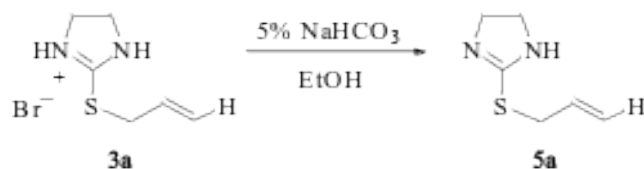
В подальшому реакцію алкілювання тіону **1** проводили в присутності калію гідроксиду як основи, при перемішуванні з цинаміл хлоридом **2b** в етиловому спирті при кімнатній температурі протягом 24 годин. В результаті даної реакції отримали 2-(циннамілтіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазол **4b**. Для отриманої сполуки було знято хромато-мас спектр (Рис. 2.5).

Схема 2.1.2.



Синтезований гідробромід **3a** було нейтралізовано 5% розчином натрій гідрокарбонату та доведено розчин до рН = 8 при кімнатній температурі та при перемішуванні в етиловому спирті. В результаті даної реакції вдалося отримати продукт основи 2-(алілтіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазол **5a**.

Схема 2.1.3.



Будову синтезованих сполук надійно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ^1H - та ^{13}C -спектроскопії, хромато-мас-спектроскопії.

Так для отриманих сполук **3a**, **3b**, **4b** і **5a** були зняті спектри ЯМР ^1H (Рис. 2.1, 2.4, 2.7), ЯМР ^{13}C (Рис. 2.2) та АРТ ^{13}C (Рис. 2.3), хромато-мас спектри (Рис. 2.5, 2.6, 2.8).

Рис. 2.1. Спектр ЯМР ^1H 2-(алілію)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідробромід

За

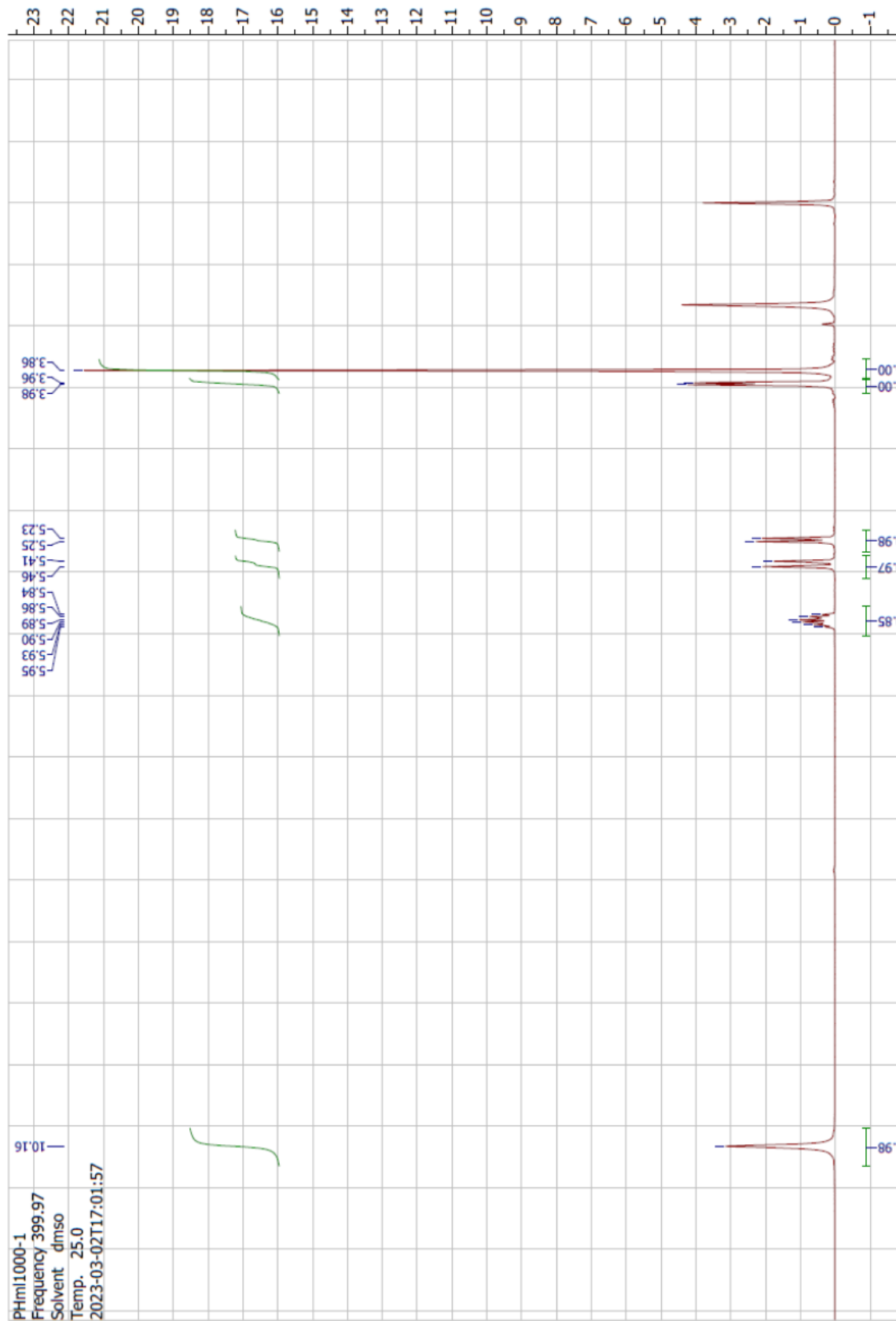


Рис. 2.2. Спектр ЯМР ^{13}C 2-(алілію)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідробромід

За

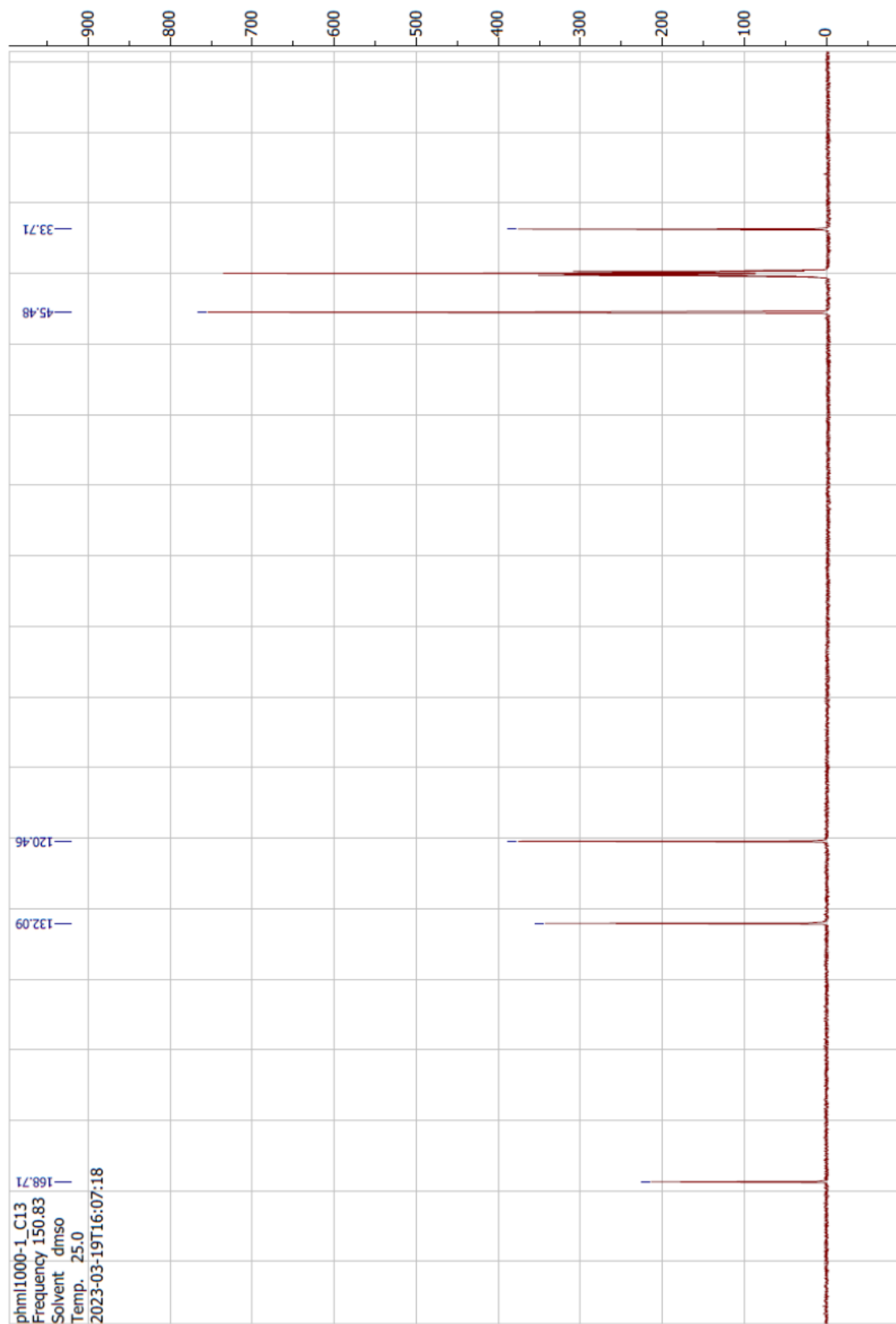


Рис. 2.3. Спектр ЯМР ^{13}C АРТ 2-(алілію)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідробромід 3а

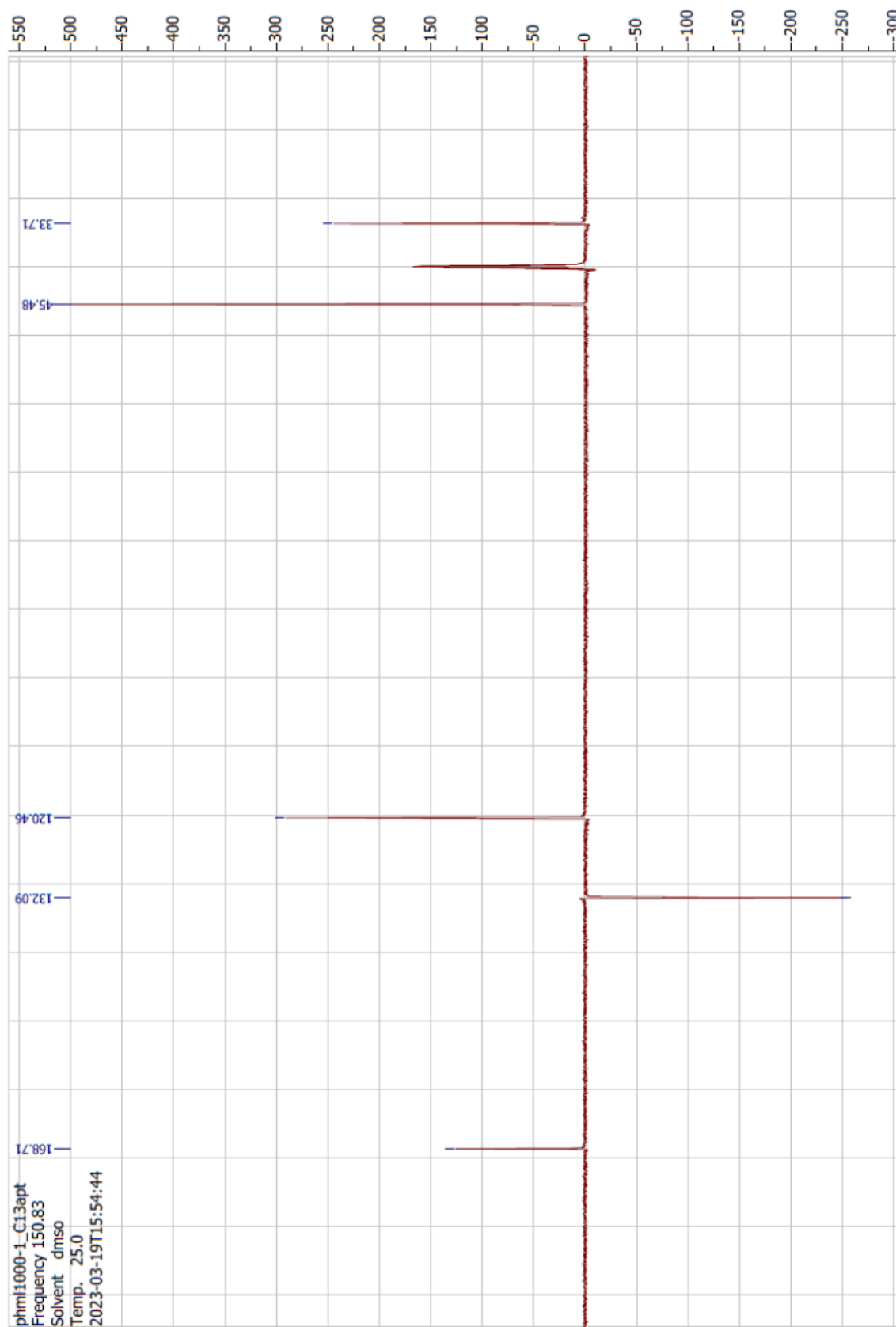


Рис. 2.4. Спектр ЯМР ^1H 2-(циннамілтію)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідрохлорид **3b**

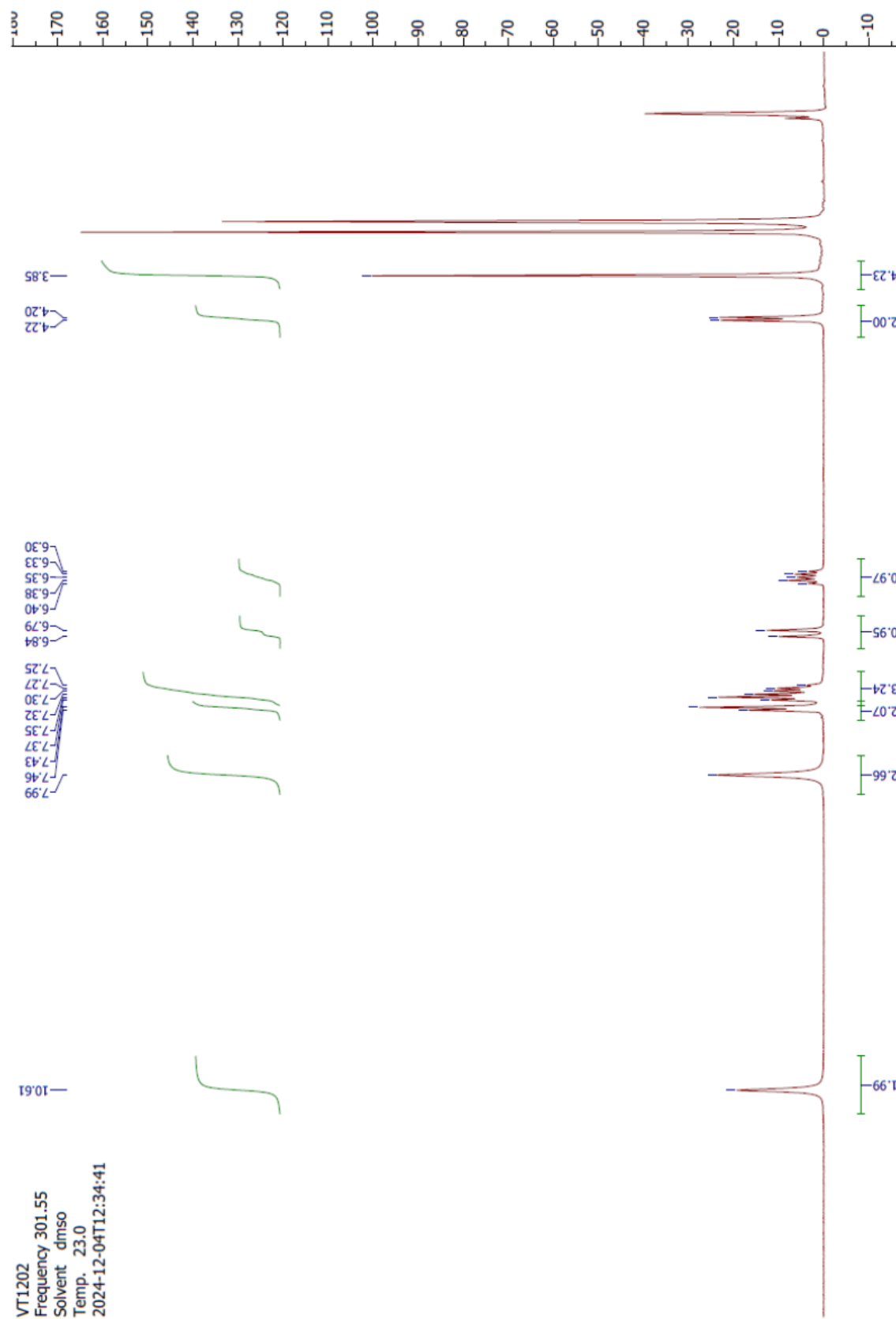


Рис. 2.5. Хромато-мас спектр 2-(циннамілтіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідрохлорид 3b

MaxPeak: 100.00%
Ret_Time: 0.891 min

Mol Wt
Exact Mass

#	Time	Area%
1	0.891	100.00

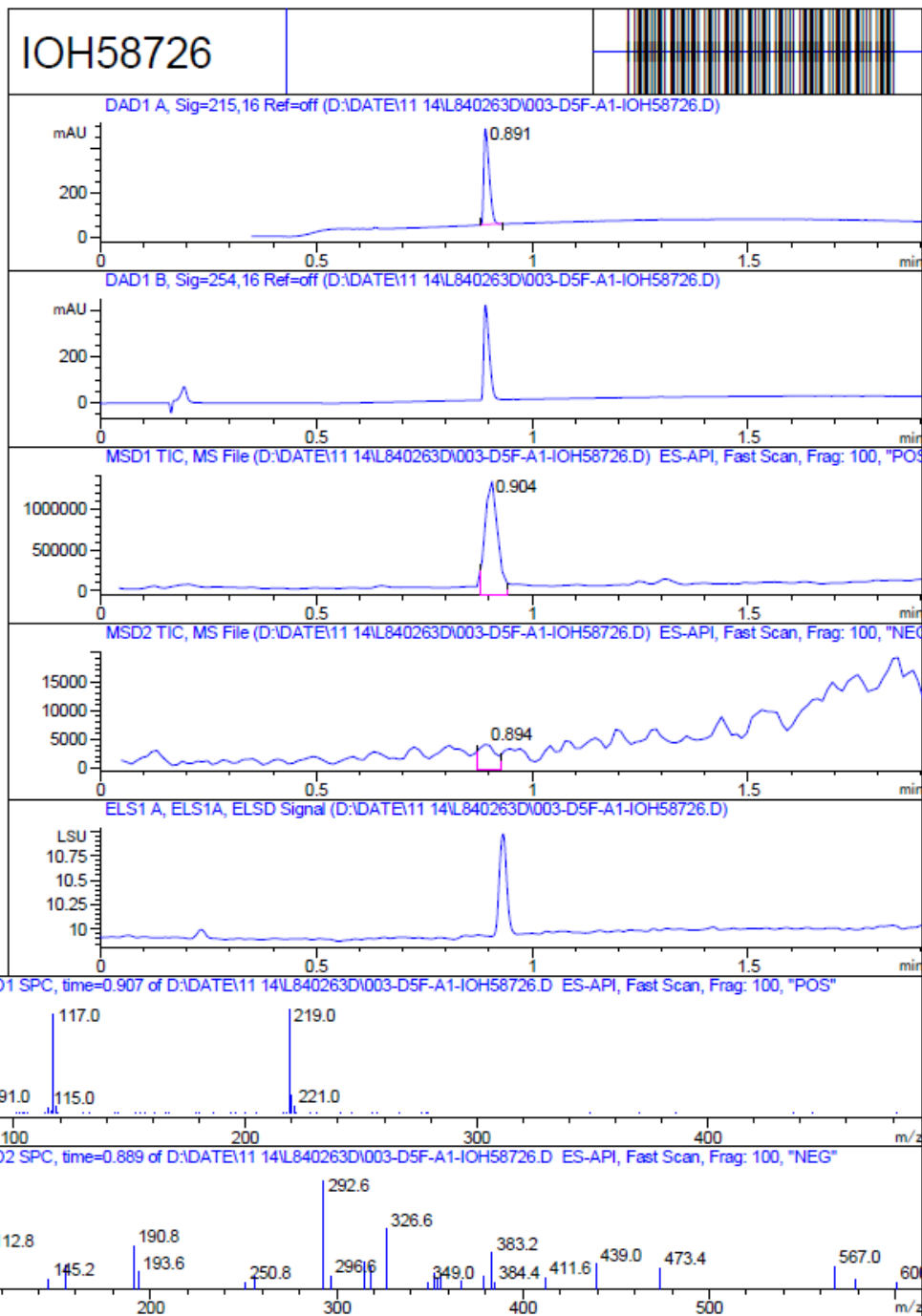


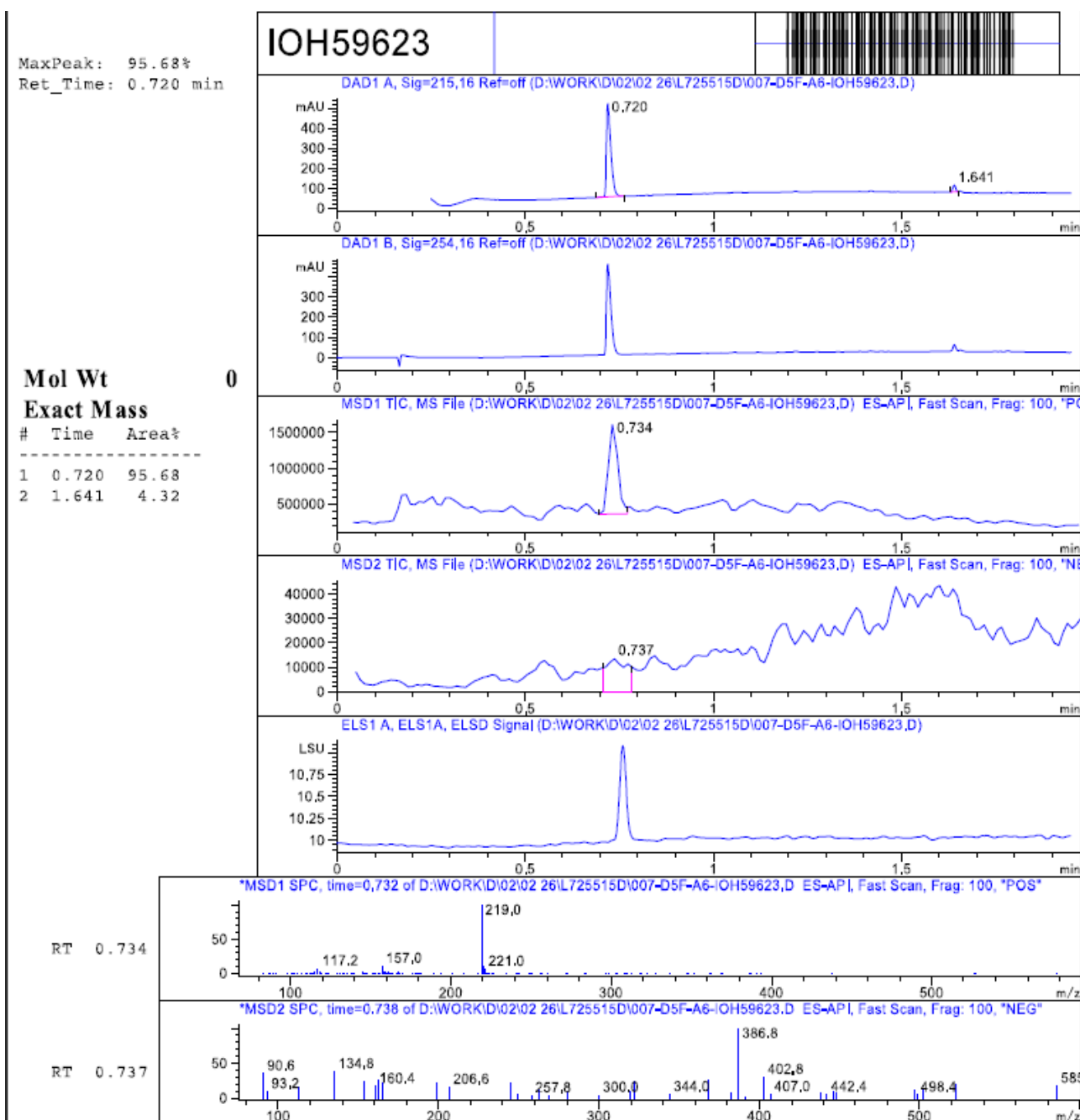
Рис. 2.6. Хромато-мас спектр 2-(циннамилтію)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу 4b

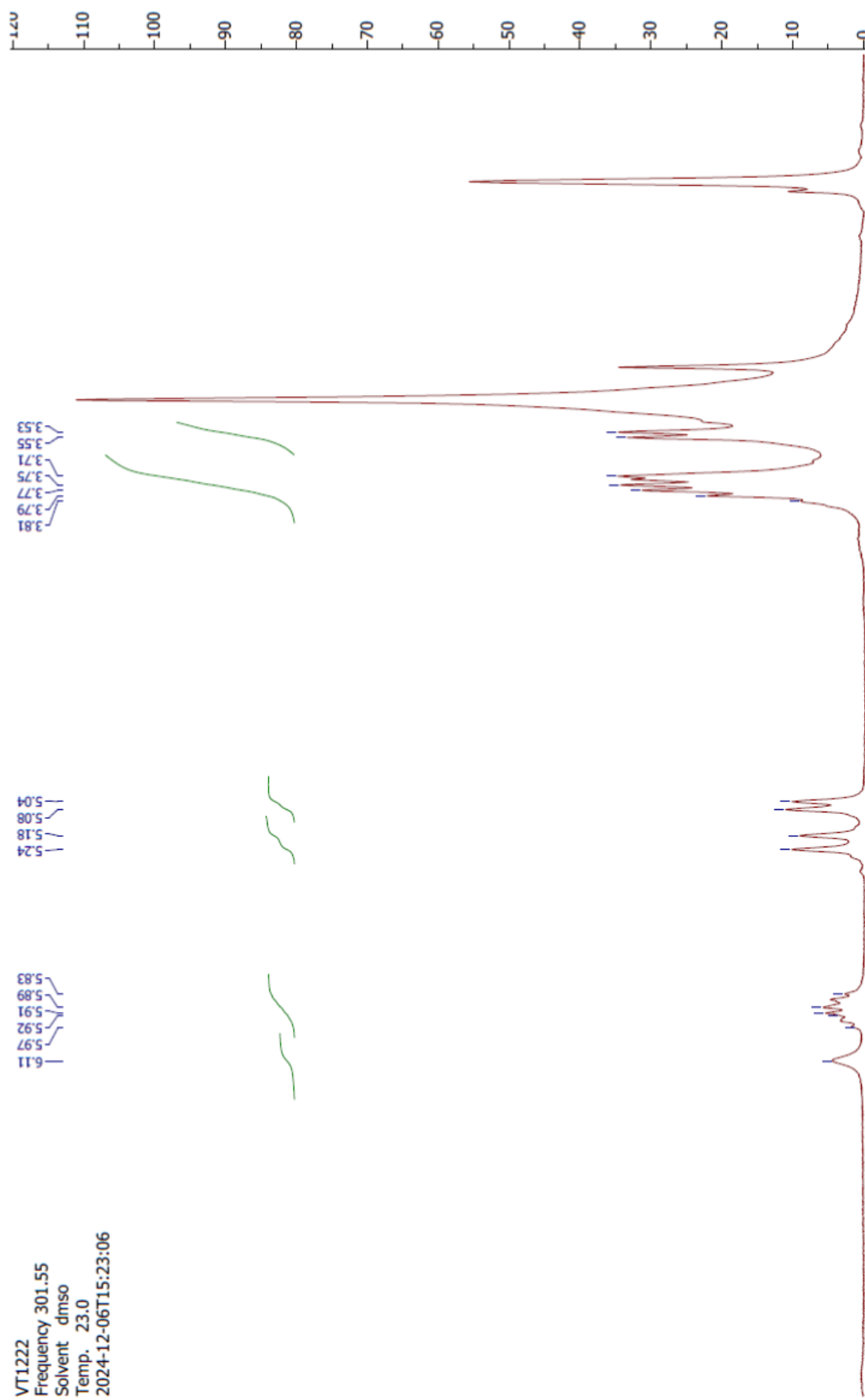
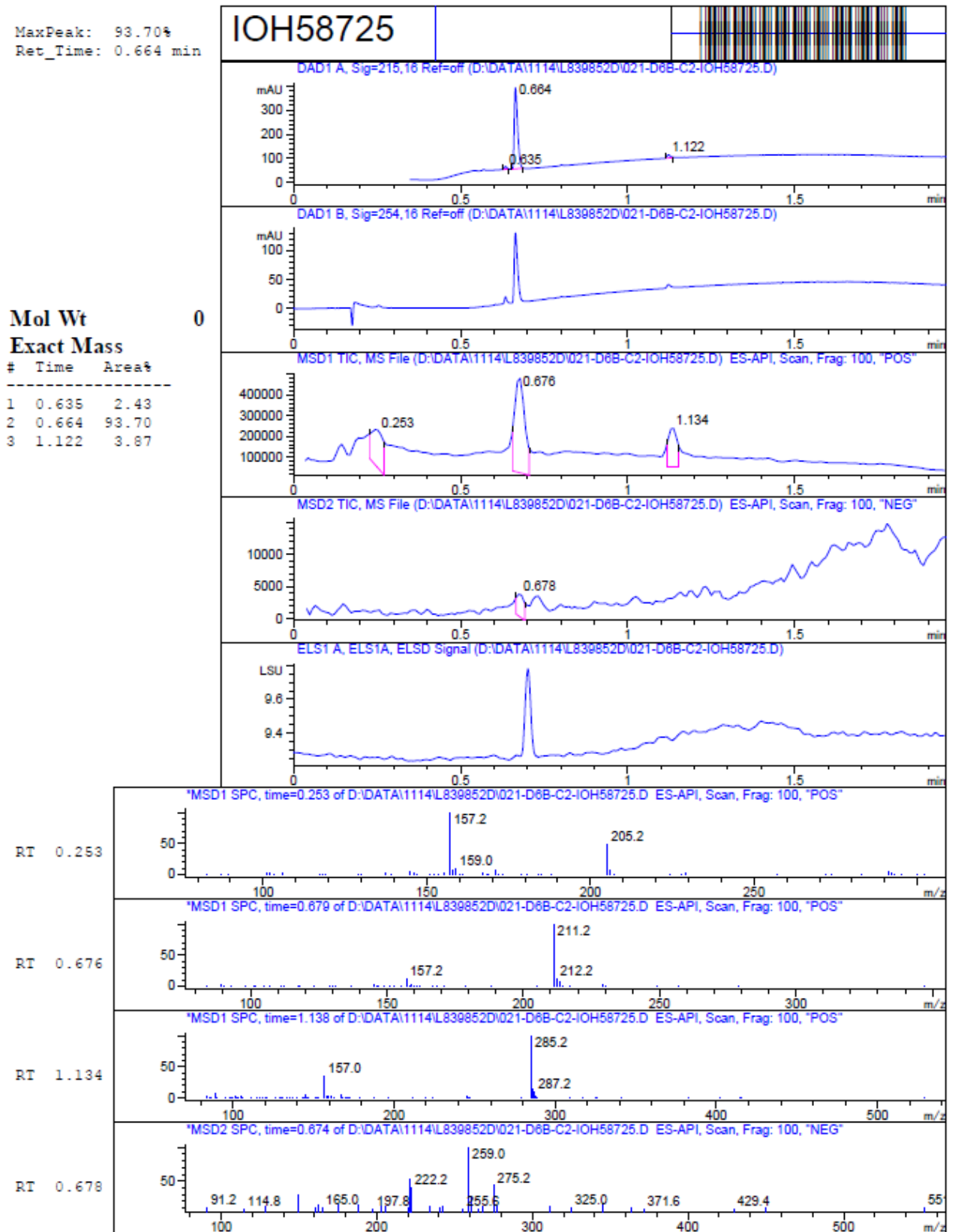
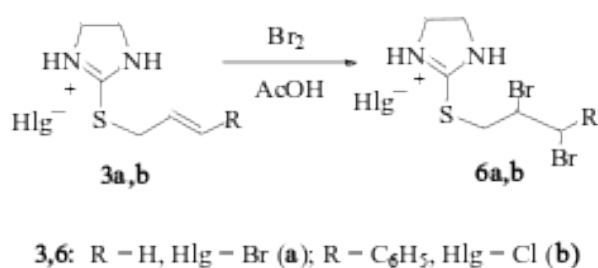
Рис. 2.7. Спектр ЯМР ^1H 2-(алілію)-4,5-дигідро-1*H*-імідазол **5a**

Рис. 2.8. Хромато-мас спектр 2-(алілтіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазол 5а

2.2. Галогенування алкільованих імідазолідинів

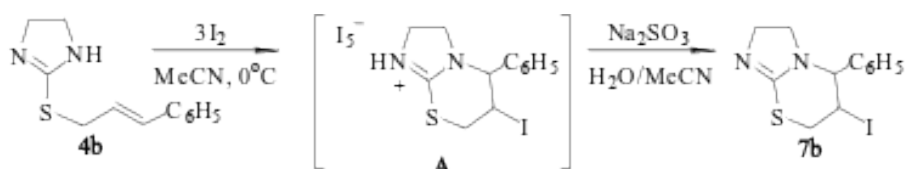
Синтезовану сполуку **3a,b** було введено в реакцію з розчином бром у оцтовій кислоті. Синтез проводили шляхом повільного прикрапування розчину бром у та перемішування при кімнатній температурі протягом 24 годин. В результаті даної реакції вдалося синтезувати продукт бромовання 2-((2,3-дибромпропіл)тіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідробромід **6a** та 2-((2,3-дибром-3-фенілпропіл)тіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідрохлорид **6b**.

Схема 2.2.1.



Встановлено, що сполука **4b** під дією молекулярного йоду в розчині ацетонітрилу при 0°C зазнає електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації із утворенням солеподібного продукту **A**, який при наступній обробці 5% водним розчином Na₂SO₃ перетворюється у 6-йодо-5-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин **7b**.

Схема 2.2.2.



Будову синтезованих сполук надійно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ^1H - та ^{13}C -спектроскопії, хромато-мас-спектроскопії.

Так для отриманих сполук **6a**, **6b**, **7b** були зняті спектри ЯМР ^1H (Рис. 2.9), ЯМР ^{13}C (Рис. 2.10) та АРТ ^{13}C (Рис. 2.11), хромато-мас спектри (Рис. 2.12, 2.13).

Рис. 2.9. Спектр ЯМР ^1H 2-((2,3-дибромпропіл)тіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідробромід **6a**

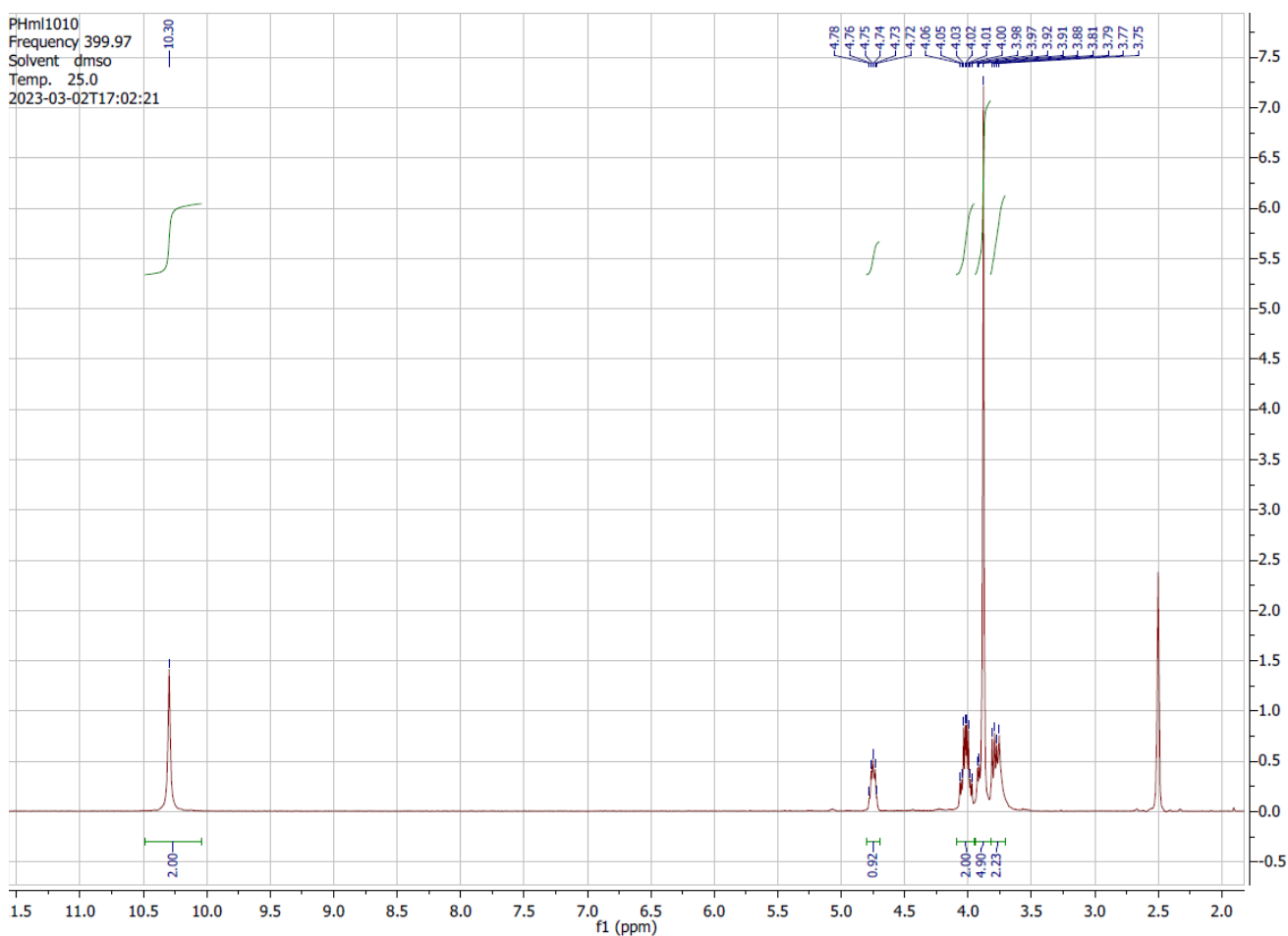


Рис. 2.10. Спектр ЯМР ^{13}C 2-((2,3-дибромпропіл)тіо)-4,5-дигідро-1H-імідазолу гідробромід ба

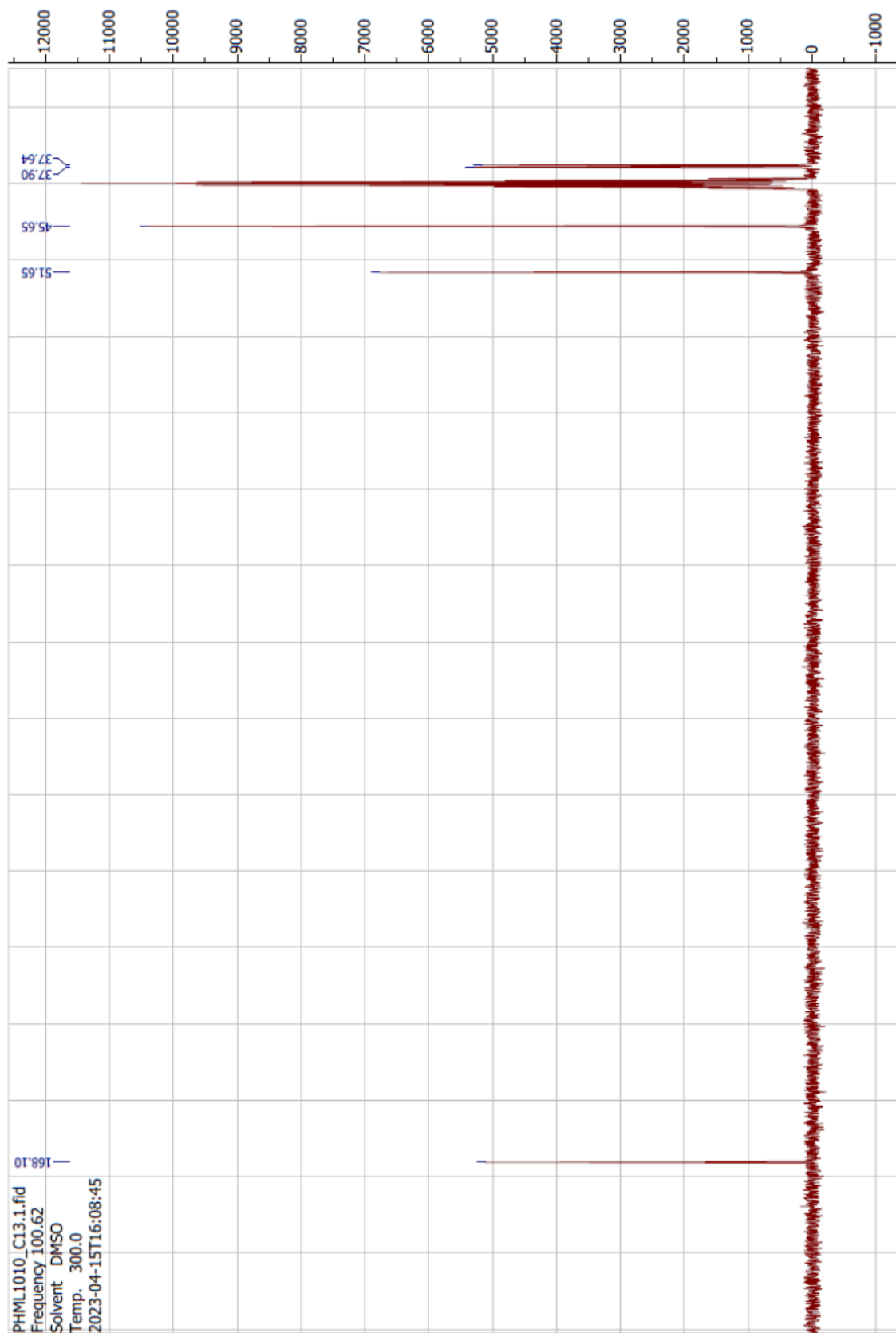


Рис. 2.11. Спектр ЯМР ^{13}C АРТ 2-((2,3-дибромпропіл)тіо)-4,5-дигідро-1H-імідазолу гідробромід ба

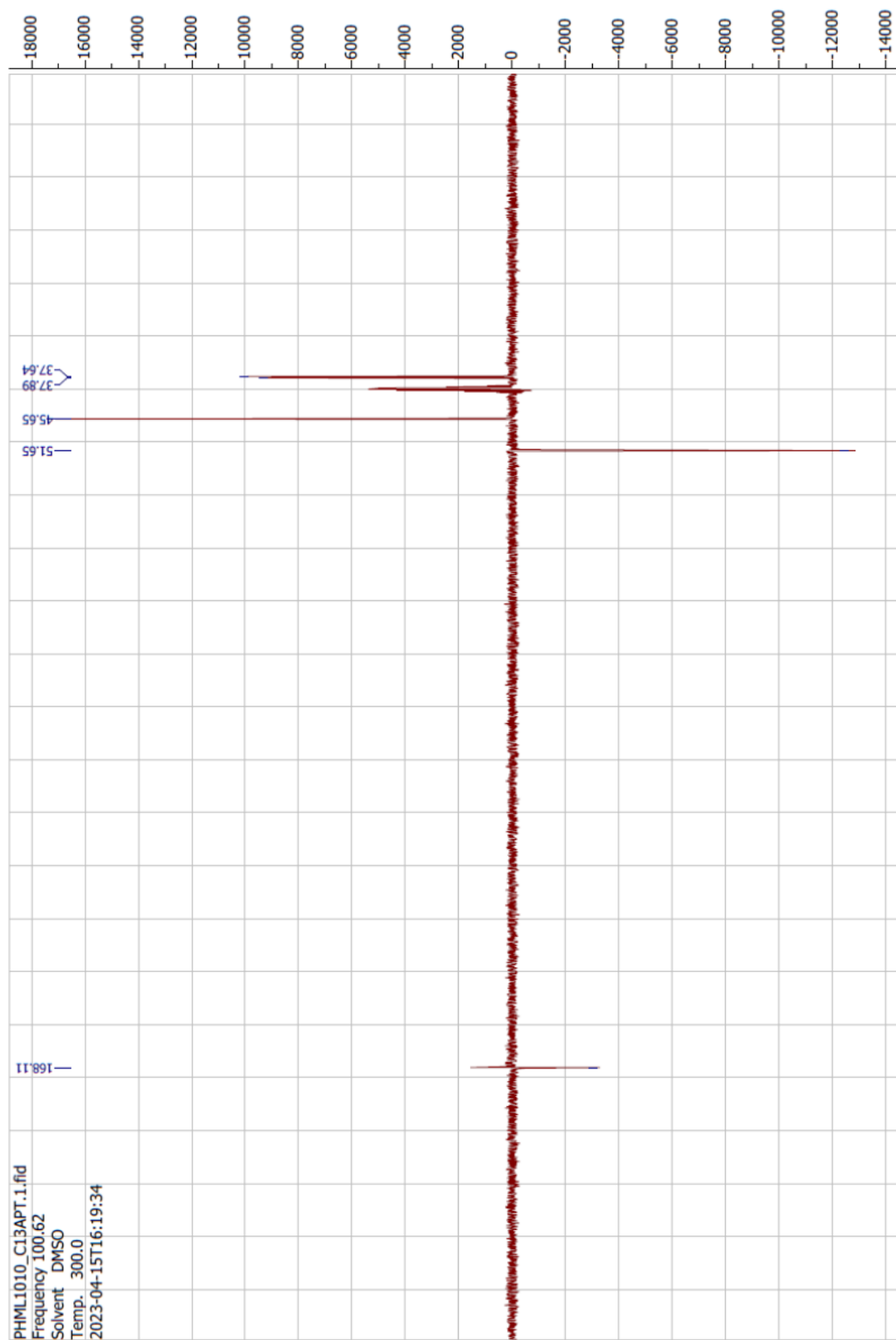


Рис. 2.12. Хромато-мас спектр 2-((2,3-дибромпропіл)тіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідробромід ба

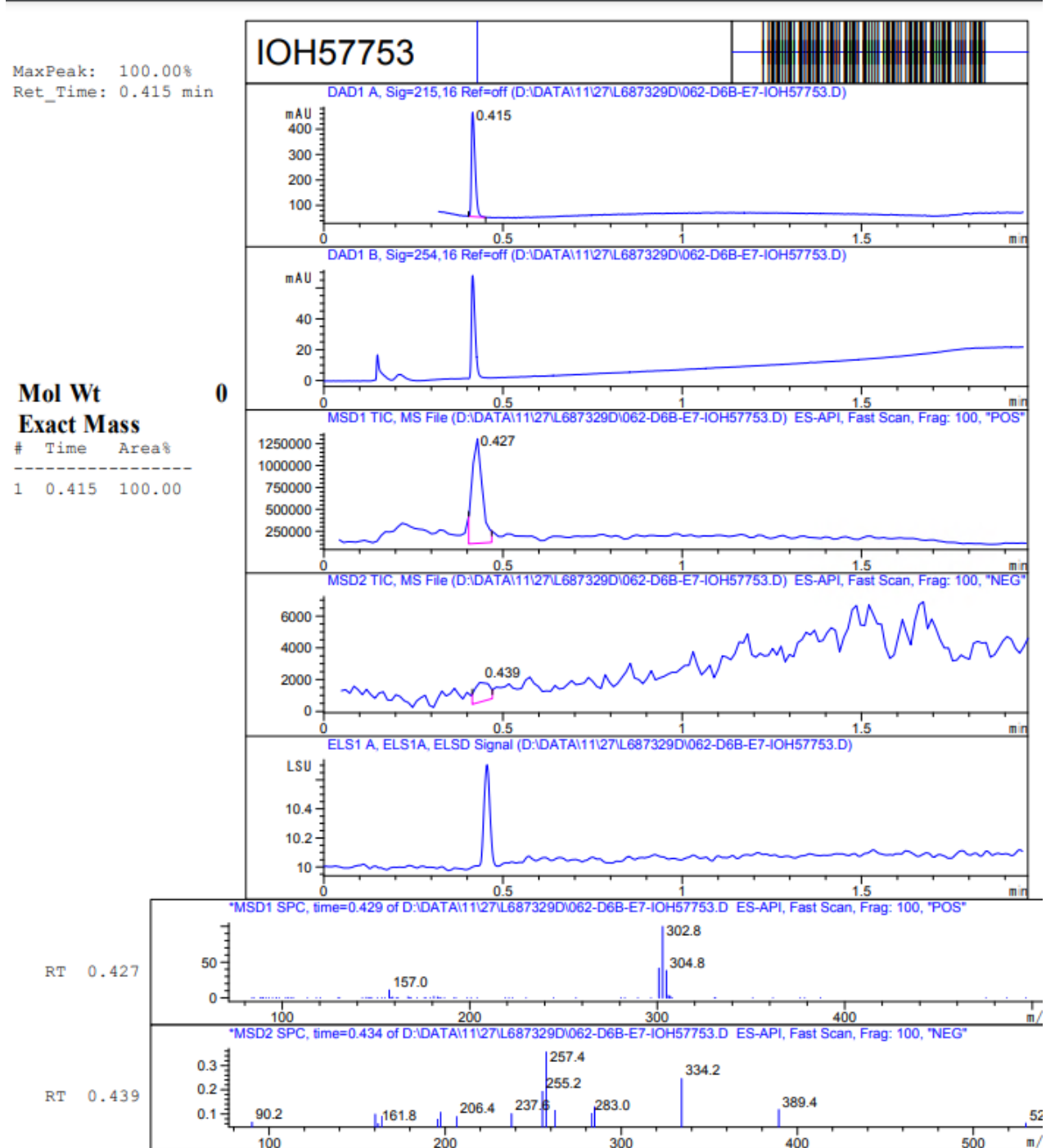
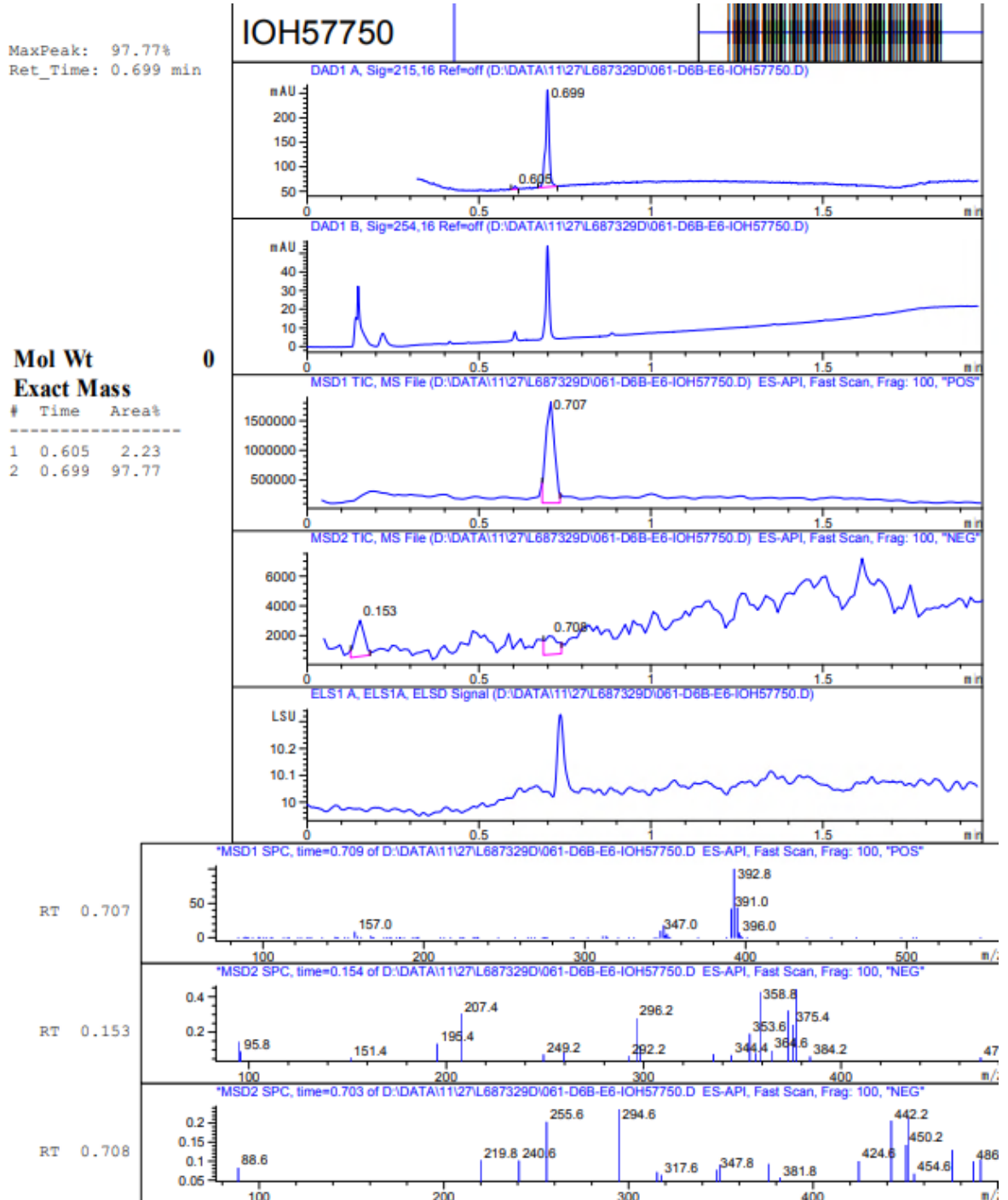


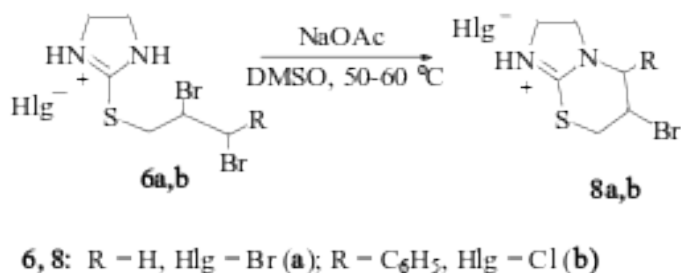
Рис. 2.13. Хромато-мас спектр 2-((2,3-дибром-3-фенілпропіл)тіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідрохлорид **6b**



2.3. Циклізація 2,3-дибромоалкенілітіо заміщених гідрованих похідних імідазолу

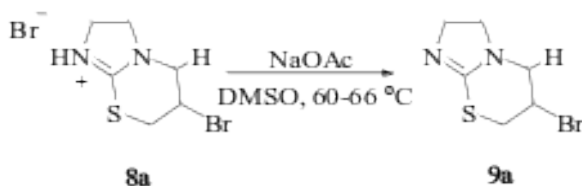
Отриману сполуку **6a,b** нагрівали при температурі 50-60°C в диметилсульфоксиді з безводним ацетатом натрію протягом 40 хвилин при перемішуванні. В результаті синтезу відбулося анелювання тіазинового циклу з отриманням 6-бром-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину гідробромід **8a** та 6-бром-5-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину гідрохлорид **8b**.

Схема 2.3.1.



Синтезований гідробромід **8a** було ведено в реакцію з безводним ацетатом натрію. Синтез проводили шляхом нагрівання їх в диметилсульфоксиді протягом 1 години при 60-66°C при перемішуванні. В результаті реакції було синтезовано продукт основи 6-бром-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину **9a**.

Схема 2.3.2.



Будову синтезованих сполук надійно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ^1H та хромато-мас-спектроскопії.

Так для отриманих сполук **8a**, **8b** і **9a** було знято спектр ЯМР ^1H (Рис. 2.14) та хромато-мас спектри (Рис. 2.15, 2.16, 2.17).

Рис. 2.14. Спектр ЯМР ^1H 6-бром-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину гідробромід **8a**

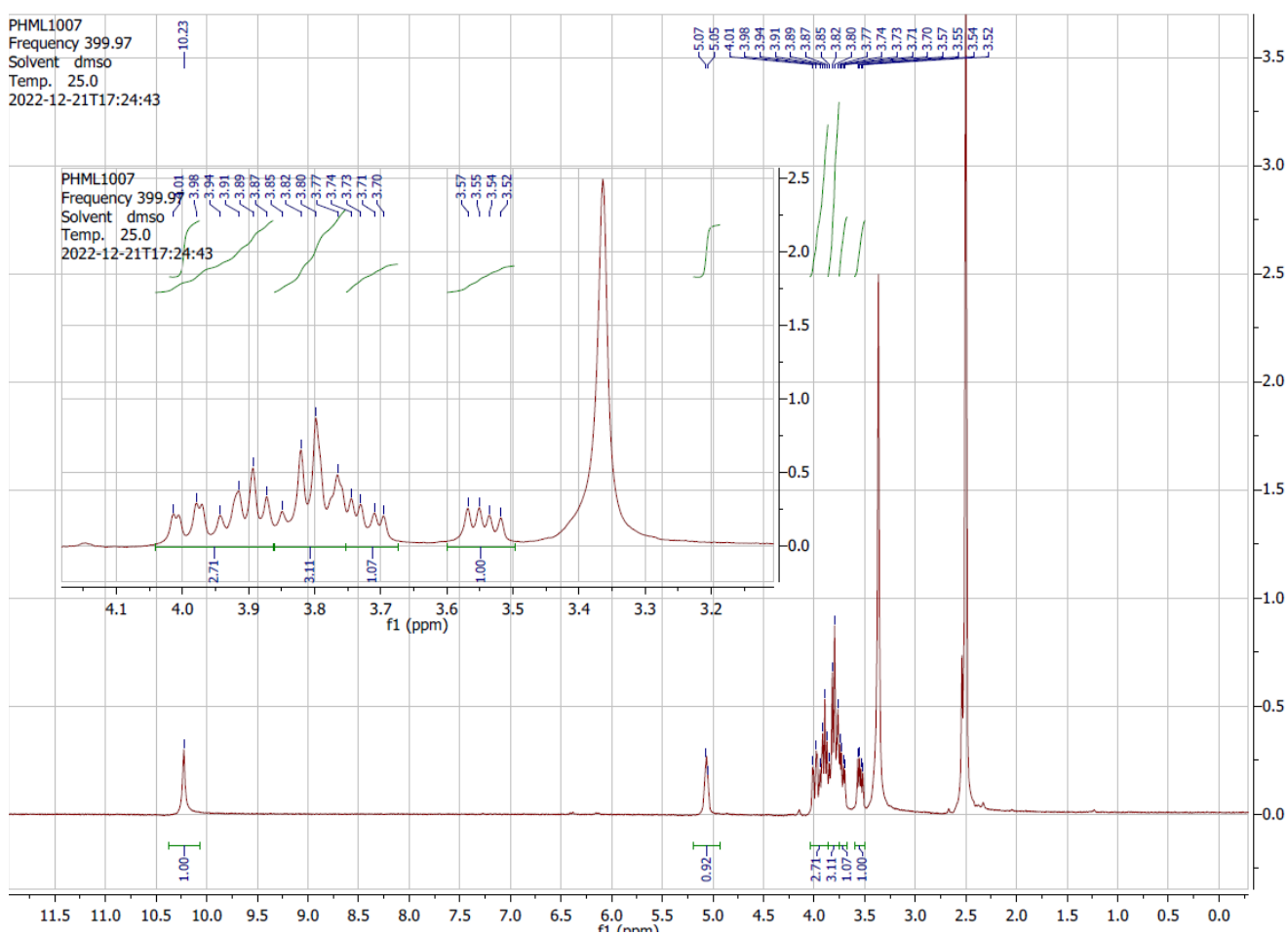


Рис. 2.15. Хромато-мас спектр 6-бром-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-імідазо[2,1-*b*]
[1,3]тіазину гідробромід **8a**

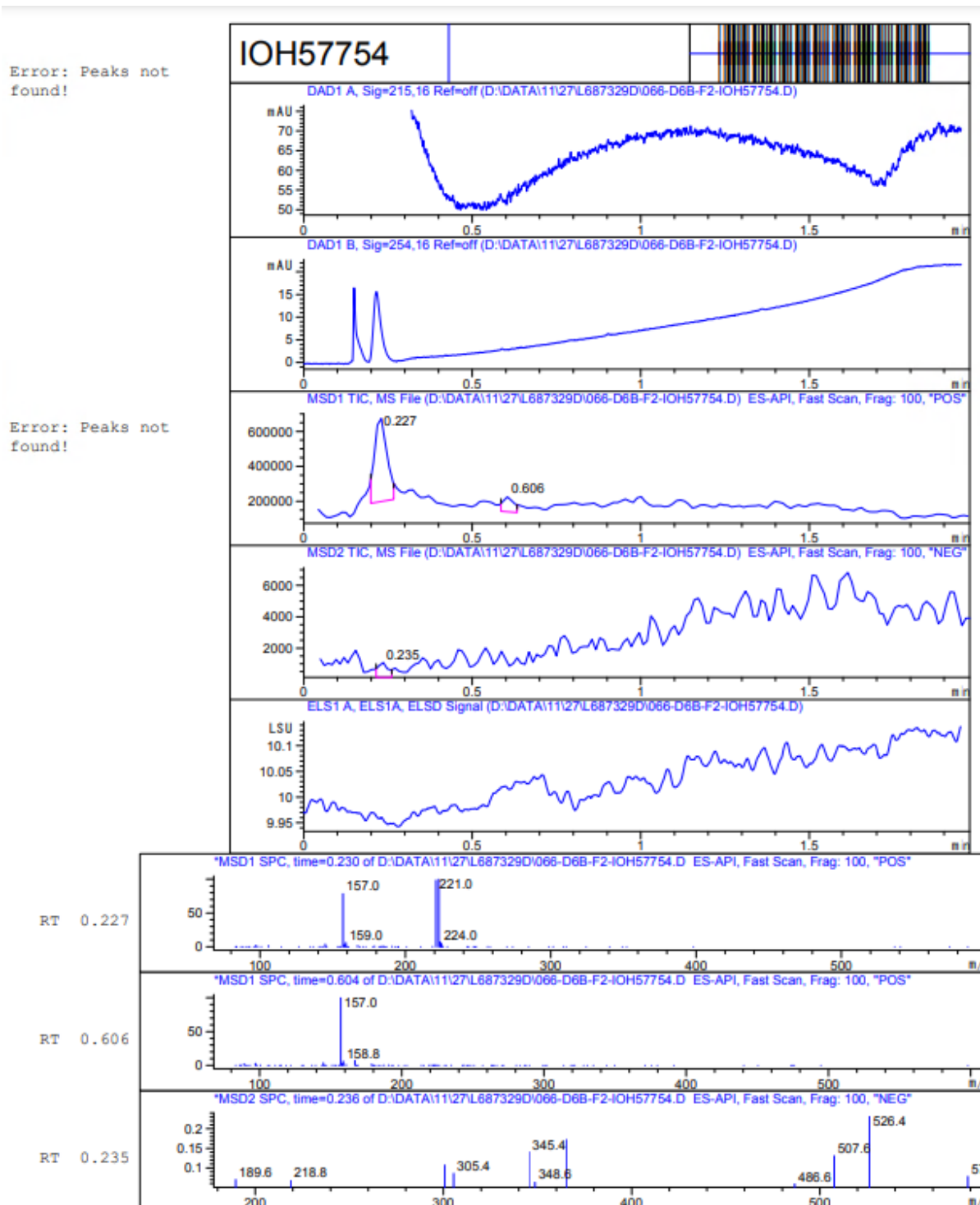


Рис. 2.16. Хромато-мас спектр 6-бром-5-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-2H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину гідрохлорид **8b**

Error: Peaks not found!

Mol Wt
Exact Mass
Error: Peaks not found!

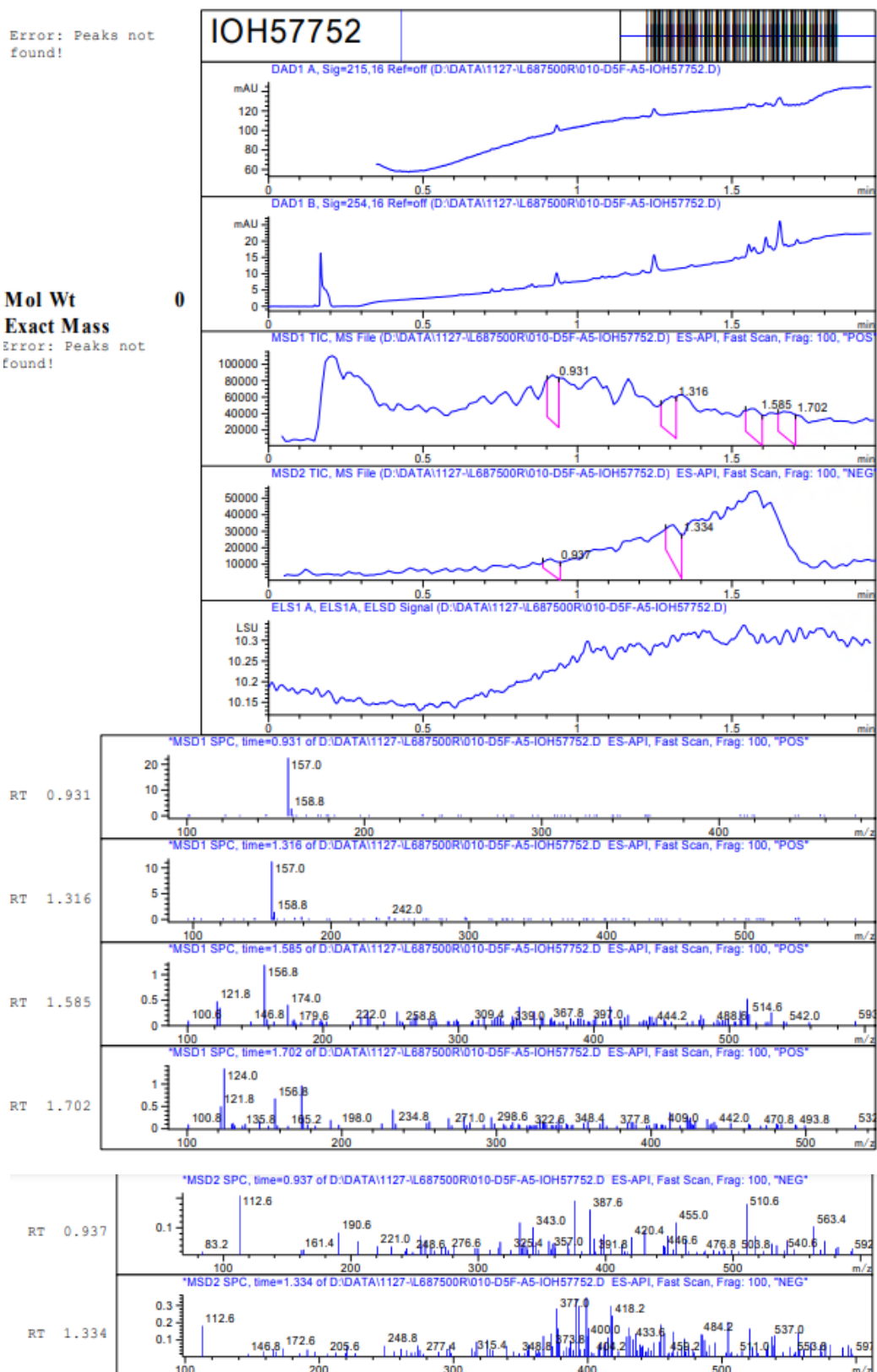


Рис 2.17. Хромато-мас спектр 6-бром-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину **9a**

MaxPeak: 100.00%
Ret_Time: 0.281 min

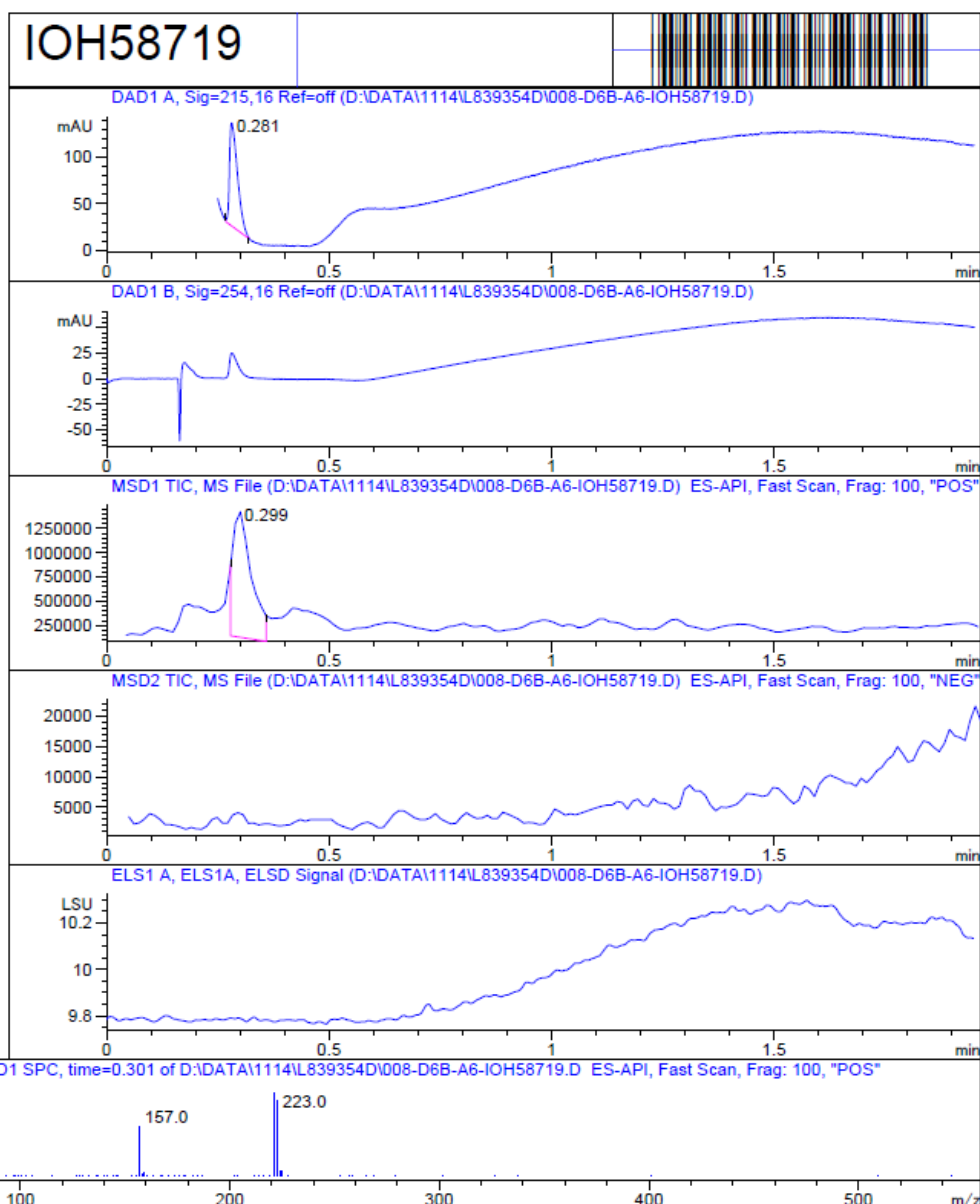
IOH58719



Mol Wt
Exact Mass

#	Time	Area%
1	0.281	100.00

0



RT 0.299

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian VXR-400 (400 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі в DMSO-d_6 , і в CDCl_3 , внутрішній стандарт ТМС.

Мас-спектри записані на приладі Agilent LC/MSD SL, колонка Zorbax SB-C18, 4.6×15 мм, 1.8 мкм (PN82(c)75-932), розчинник DMSO-d₆, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі PerkinElmer CH Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення усіх синтезованих речовин визначались на приладі Сиволобова.

Синтези сполук виконувались згідно з правилами техніки безпеки під час роботи в хімічній лабораторії (Додаток)

3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.

2-(Алілтію)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідробромід 3а. У круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою, внесли 2 г (19.6 ммоль) сполуки **1** в 30 мл сухого етанолу та додали 2.6 г. (21.5 ммоль) алілброміду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник упарювали на повітрі.

Вихід: 99,1%, масляниста рідина світло-бурого забарвлення. Спектр ЯМР ¹H, DMSO, δ, м.ч (КССВ, J, Гц): 3.86 (4H, с, CH₂ імідазол), 3.96-3.98 (2H, д, *J* = 8, SCH₂ аліл), 5.23-5.25 (1H, д, *J* = 8, CH аліл), 5.41-5.46 (1H, д, *J* = 20, CH аліл), 5.84-5.95 (1H, м, *J* = 28, CH аліл), 10.16 (2H, с, NH+HBr). Спектр ЯМР ¹³C, CDCl₃, δ, м.ч.: 33.71 (SCH₂), 45.48 (C⁴, C⁵), 120.46 (CH₂ аліл), 132.09 (CH аліл), 168.71 (C²). Спектр хромато-мас, DMSO-d₆, m/z: 224 [M+1] (100%). Вирахувано для C₆H₁₁BrN₂S, %: C, 32.30; H, 4.97; Br, 35.81; N, 12.55. Знайдено, %: C, 32.45; H, 4.75; Br, 35.68; N, 12.43.

2-(Циннамілтію)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідрохлорид 3б. У круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою, внесли 2 г (19.6 ммоль) сполуки **1** в 30 мл сухого етанолу та додали 2.99 г. (19.6 ммоль) цинаміл хлориду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Після перемішування реакційна суміш стояла 5 днів. Далі розчинник випарили до

маслоподібного стану і зтирали реакційну суміш в МТБС для видалення домішок і затвердіння осаду.

Вихід: 65 %, білий осад, $T_{пл}$. 65-67°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO, δ , м.ч (КССВ, J, Гц): 3.85 (4H, с, CH_2 імідазол), 4.20-4.22 (2H, д, $J^3 = 6$, SCH_2), 6.30-6.40 (1H, м, $J^3 = 18$, $CH_{аліл}$), 6.79-6.84 (1H, д, $J^3 = 15$, $CH_{аліл}$), 7.25-7.37 (3H, м, $J^3 = 21$, $CH_{бензен}$), 7.43-7.46 (2H, д, $J^3 = 9$, $CH_{бензен}$), 10.61 (2H, с, NH+HCl). Спектр хромато-мас, DMSO- d_6 , m/z: 219 [M+1] (100%). Вираховано для $C_{12}H_{15}ClN_2S$, %: C, 56.57; H, 5.93; Cl, 13.92; N, 11.00. Знайдено, %: C, 56.43; H, 5.72; Cl, 13.79; N, 10.88.

2-(Циннамілтіо)-4,5-дигідро-1H-імідазол 4b. У круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою, внесли 1 г. (9.8 ммоль) сполуки **1**, додали 0.55 г. (9.8 ммоль) калій гідроксиду, 10 мл сухого етанолу та 1.5 г. (9.8 ммоль) цинаміл хлориду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Утворений осад відфільтрували та висушували на повітрі.

Вихід: 63 %, жовтий осад, $T_{пл}$. 90-92°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO, δ , м.ч (КССВ, J, Гц): 3.35 (4H, с, CH_2 імідазол), 3.7-3.72 (2H, д, $J^3 = 6$, SCH_2), 5.80-5.90 (1H, м, $J^3 = 18$, $CH_{аліл}$), 6.29-6.34 (1H, д, $J^3 = 15$, $CH_{аліл}$), 6.56 (1H, с, NH), 7.10-7.22 (3H, м, $J^3 = 21$, $CH_{бензен}$), 7.26-7.29 (2H, д, $J^3 = 9$, $CH_{бензен}$). Спектр хромато-мас, DMSO- d_6 , m/z: 219 [M+1] (95.68%). Вираховано для $C_{12}H_{14}N_2S$, %: C, 66.02; H, 6.46; N, 12.83. Знайдено, %: C, 66.18; H, 6.34; N, 12.92.

2-(Алілтіо)-4,5-дигідро-1H-імідазол 5a. У круглодонну колбу внесли 0.51 г. (2.29 ммоль) сполуки **3a** і додали 10 мл етилового спирту. Далі при перемішуванні малими порціями додали 5% розчин натрій гідрокарбонату до рН = 8. Потім цей розчин упарили досуха на роторному випарювачі і сухий залишок екстрагували 20 мл хлороформу. Хлороформний шар декантували і випарили на повітрі.

Вихід: 57,6 %, білий осад, $T_{пл}$. 143-145°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO, δ , м.ч (КССВ, J, Гц): 3.53-3.55 (4H, д, $J^3 = 6$, CH_2 імідазол), 3.71-3.81 (7H, м, $J^3 = 15$, $SCH_2+2,5H_2O$), 5.04-5.08 (1H, д, $J^3 = 12$, $CH_{аліл}$), 5.18-5.24 (1H, д, $J^3 = 12$, $CH_{аліл}$), 5.83-5.97 (1H, м, $J^3 = 24$, $CH_{аліл}$), 6.11 (1H, с, NH). Спектр хромато-мас, DMSO- d_6 , m/z: 211 [M+69] (93,70%). Вираховано для $C_6H_{10}N_2S$, %: C, 50.67; H, 7.09; N, 19.70. Знайдено, %: C, 50.54; H, 7.22; N, 19.84.

3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.

2-((2,3-Дибромпропіл)тіо)-4,5-дигідро-1H-імідазолу гідробромід 6a. У круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою та крапельною лійкою, внесли 0.5 г. (2.24 ммоль) сполуки **3a** в 3 мл оцтової кислоти та прикрапували 0.34 г. (2.13 ммоль) бром у оцтовій кислоті. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Утворений осад відфільтрували, промили спиртом та висушили на повітрі.

Вихід: 82,4%, білий осад, $T_{пл}$. 186-188°C. Спектр ЯМР 1H , DMSO, δ , м.ч (КССВ, J, Гц): 3.75-3.81 (2H, м, $J^3 = 16$, SCH_2 пропіл), 3.88-3.92 (4H, т, $J^3 = 8$, CH_2 імідазол), 3.97-4.06 (2H, м, $J^3 = 20$, CH_2 пропіл), 4.72-4.78 (1H, м, $J^3 = 16$, CH пропіл), 10.30 (2H, с, NH+HBr). Спектр ЯМР ^{13}C , $CDCl_3$, δ , м.ч.: 37.64 (SCH_2), 37.90 (CH_2Br), 45.65 (C^4, C^5), 51.65 ($CHBr$), 168.10 (C^2). Спектр хромато-мас, DMSO- d_6 , m/z: 303 [M+1] (100%). Вираховано для $C_6H_{11}Br_3N_2S$, %: C, 18.82; H, 2.90; Br, 62.60; N, 7.32. Знайдено, %: C, 18.60; H, 3.12; Br, 62.43; N, 7.54.

2-((2,3-Дибром-3-фенілпропіл)тіо)-4,5-дигідро-1H-імідазолу гідрохлорид 6b. У круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою та крапельною лійкою, внесли 0.25 г. (0.984 ммоль) сполуки **3b** в 3 мл оцтової кислоти та прикрапували 0.165 г (1.031 ммоль) бром у оцтовій кислоті. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Утворений осад

відфільтрували, промили гексаном та сушили в сушильній шафі при 50-60°C для видалення домішок.

Вихід: 73,2 %, темно-жовтий осад, $T_{пл.}$ 80-82°C (з розкладом). Спектр ЯМР 1H , DMSO, δ , м.ч (КССВ, J, Гц): 3.99-4.05 (2H, м, SCH₂ пропіл), 4.12-4.16 (4H, т, CH₂ імідазол), 4.96-5.02 (1H, м, CH пропіл), 5.58-5.64 (1H, м, CH пропіл), 7.73-7.81 (3H, м, CH бензен), 7.89 (2H, т, CH бензен). 10.75 (2H, с, NH+HCl). Спектр хромато-мас, DMSO-d₆, m/z: 393 [M+15] (97.77%). Вираховано для C₁₂H₁₅Br₂ClN₂S, %: C, 34.76; H, 3.65; Br, 38.55; Cl, 8.55; N, 6.76. Знайдено, %: C, 34.98; H, 3.43; Br, 38.35; Cl, 8.79; N, 6.58.

6-Йодо-5-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-2H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин 7b. У плоскодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою, крапельною лійкою і льодяною банею, внесли 0.5 г (2.29 ммоль) сполуки **4b** і додали 8-10 мл ацетонітрилу. Далі додавали по краплях 1.75 г. (1.97 ммоль) йоду в достатній кількості CH₃CN при 0°C, прибрали льодяну баню і перемішували чотири дні при кімнатній температурі. Після перемішування суміш відстоювалася ще два дні. Отримай розчин упарили на роторному випарювачі на 2/3 і до залишку малими порціями додавали 5%-вий водний розчин Na₂SO₃ до рН = 8. Потім отриману суміш екстрагували трьома порціями хлороформу по 10-15 мл і хлороформний шар упарили до маслоподібного стану, затерли його в МТБС для видалення домішок і відфільтрували.

Вихід: 31,7 %, жовтий осад, $T_{пл.}$ 86-88°C (з розкладом). Спектр ЯМР 1H , DMSO, δ , м.ч (КССВ, J, Гц): 3.78-3.83 (1H, м, $J^3 = 12$, SCH), 4.57-4.60 (1H, м, $J^3 = 8$, SCH), 4.62-4.85 (5H, м, $J^3 = 56$, 2CH₂ імідазол +NCH), 5.88-5.90 (1H, д, $J^3 = 8$, CH тіазин), 8.03-8.07 (3H, м, CH_{бензен}), 8.15 (2H, м, CH_{бензен}). Спектр хромато-мас, DMSO-d₆, m/z: 345 [M+1] (98%). Вираховано для C₁₂H₁₃I₂N₂S, %: C, 41.87; H, 3.81; I, 36.87; N, 8.14. Знайдено, %: C, 42.09; H, 3.52; I, 36.63; N, 8.31.

3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3.

6-Бром-3,5,6,7-тетрагідро-2H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину гідробромід 8a. У круглодонну колбу, оснащену масляною банею, магнітною мішалкою та дефлегматором внесли 1.03 г. (4.64 ммоль) сполуки **6a** та 0.44 г. (5.36 ммоль) безводного ацетату натрію в 2.5 мл сухого диметилсульфоксиду. Реакційну суміш нагрівали 40 хвилин при температурі 50-55°C. Після закінчення реакції, реакційну суміш вилили на лід. Утворений осад гідроброміду відфільтрували та висушили на повітрі.

Вихід: 34.6%, осад білого кольору, $T_{пл.}$ 205-207°C (з розкладом). Спектр ЯМР 1H , DMSO, δ , м.ч (КССВ, J, Гц): 3.52-3.57 (1H, м, $J^3 = 12$, SCH), 3.70-3.74 (1H, м, $J^3 = 12$, SCH), 3.77-4.01 (6H, м, $J^3 = 56$, $2CH_2$ імідазол + NCH_2), 5.05-5.07 (1H, д, $J^3 = 8$, CH тіазин), 10.23 (1H, HBr). Спектр хромато-мас, DMSO- d_6 , m/z: 221 [M] (100%). Вирахувано для $C_6H_{10}Br_2N_2S$, %: C, 23.86; H, 3.34; Br, 52.91; N, 9.28. Знайдено, %: C, 23.65; H, 3.12; Br, 52.73; N, 9.49.

6-Бром-5-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-2H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину гідрохлорид 8b. У круглодонну колбу, оснащену масляною банею, магнітною мішалкою та дефлегматором внесли 0.3 г. (0.73 ммоль) сполуки **6b** та 0.11 г. (1.341 ммоль) безводного ацетату натрію в 2 мл сухого диметилсульфоксиду. Реакційну суміш нагрівали 40 хвилин при температурі 50-55°C. Після закінчення реакції, реакційну суміш вилили на лід. Утворений осад гідрохлориду відфільтрували та висушили на повітрі.

Осад темно-фіолетового кольору. Спектр хромато-мас, DMSO- d_6 , m/z: при синтезі молекула розпалася.

6-Бром-3,5,6,7-тетрагідро-2H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин 9a. У круглодонну колбу, оснащену масляною банею, магнітною мішалкою та дефлегматором внесли 0.2 г. (0.66 ммоль) сполуки **8a** та 0.054 г. (0.66 ммоль) безводного ацетату натрію в 1 мл сухого диметилсульфоксиду. Реакційну суміш нагрівали

1 години при температурі 60-66°C. Після закінчення реакції, реакційну суміш вилили на лід. Утворений осад основи відфільтрували та висушили на повітрі.

Вихід: 40 %, осад білого кольору, $T_{пл}$. 203-205°C (з розкладом). Спектр ЯМР 1H , DMSO, δ , м.ч (КССВ, J, Гц): 3.22-3.28 (1H, м, $J^3 = 16$, SCH), 3.43-3.46 (1H, м, $J^3 = 8$, SCH), 3.49-3.73 (6H, м, $J^3 = 56$, $2CH_2$ імідазол + NCH_2), 4.77-4.79 (1H, д, $J^3 = 8$, CH тiazин). Спектр хромато-мас, DMSO- d_6 , m/z: 223 [M+2] (100%).
Вирахувано для $C_6H_{10}Br_2N_2S$, %: C, 23.86; H, 3.34; Br, 52.91; N, 9.28. Знайдено, %: C, 23.65; H, 3.12; Br, 52.73; N, 9.49.

ВИСНОВКИ

1. В результаті виконання магістерської роботи було опрацьовано 22 літературні джерела, які стосуються методів синтезу похідних імідазо[2,1-*b*]тіазинів.

2. Реакціями алкілювання, галогенування та циклізації, вдалося отримати 2-(алілтіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідробромід **3a**, 2-(циннамілтіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідрохлорид **3b**, 2-(циннамілтіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазол **4b** та 2-(алілтіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазол **5a**; 2-((2,3-дибромпропіл)тіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідробромід **6a**, 2-((2,3-дибром-3-фенілпропіл)тіо)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу гідрохлорид **6b** та 6-йодо-5-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин **7b**; 6-бром-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину гідробромід **8a** та 6-бром-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин **9a**.

3. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Структуру синтезованих сполук підтверджено з використанням ¹H, ¹³C ЯМР- та хромато-мас-спектроскопії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. V. N. Britsun and M. O. Lozinskii, Synthesis of 2-aryl-2,3-dihydro-4*H*-[1,3]thiazino[3,2-*a*]benzimidazol-4-ones and 7-aryl-2,3,6,7-tetrahydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*]-1,3-thiazin-5-ones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2003, vol. 39, 7, p. 960-964.
2. Imene, B.; Salah, A.; Evgenii, P.; Olesya, V. & Abdigali, B. Synthesis and antioxidant activity of some new thioglycoluril derivatives. *Journal of Sulfur Chemistry*, 2019, vol. 40, 4, p. 389-399.
3. Abdel-Sattar, S. H. E.; Saad, R. A-A.; Sherif, M. A. S. K. Synthesis of 5-spirocyclohexyl-2,4-dithiohydantoin derivatives: a potential anti-leishmaniasis agent. *Monatsh Chem*, 2009, vol. 140, 2, p. 243-249.
4. Vladimir, B. B.; Ximin, L. and Zhenfu H. Nonaromatic Amidine Derivatives as Acylation Catalysts. *Organic letters*, 2007, vol. 9, 1, p. 37-40.
5. Jun, W.; Zhihua, S. One-pot Synthesis of Cyclic Isothioureas. *Synlett*, 2021, vol. 32, 17, p. 1751-1756.
6. Dingben, C.; Jiashou, W.; Jianguo, Y.; Ling, H.; Yubo, X.; Weiliang, B. Cascade syntheses of aza[2,1-*b*][1,3]-benzothiazinone heteropolycyclic compounds from cyclic thiourea catalyzed by Cu(I). *Tetrahedron Letters*, 2012, vol. 53, 52, p. 7104-7107.
7. A. Brukshtus and S. Tumkevicius, Synthesis of condensed heterocycles containing a pyrimido[5,4-*e*][1,3]-thiazine fragment. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2000, vol. 36, 6, p. 751-753.
8. Marzieh, A.; Mehdi, B.; Hossein, E. and Ali, S. Synthesis of novel derivatives of (benz)imidazo[2,1-*b*]pyrimido[4,5-*d*][1,3] thiazine. *Journal of chemical research*, 2017, vol. 41, 12, p. 730-733.
9. Asmaa, A. M-E-D.; Amira, S. A. E-A.; Hisham, A. Y.; Mohamed M. A. Synthesis of Potent Antitumor Oxo Quinazoline, Pyrazole and Thiazine Derivatives. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 2012, vol. 6, 3, p. 675-685.

10. Clara, T. S.; Maria, K.; Andhika, B. M.; Agnieszka, O-M.; Dorota, Ł. , Katarzyna, K-K. and Christa, E. M. Structure-activity relationships of imidazothiazinones and analogs as antagonists of the cannabinoid-activated orphan G protein-coupled receptor GPR18. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 155, p. 381-397.
11. Walid G.; III-Min, C.; Sevgi, K.; Joel, T. M.; Necmi D.; Jamal, T.; Rachid, S.; Ismat, H. A. , Mohammad, I. K.; Hassane, L.; Youssef, R. Synthesis, structural and molecular characterization of 2,2-diphenyl-2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,7*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-3-one. *Journal of Molecular Structure*, 2019, 1197, p. 369-376.
12. Mohammad, M. G.; Issa, Y. & Gyula B. Reaction of alkyl isocyanides and dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of 5,5-diaryl thiohydantoin. Synthesis of functionalized imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines. *Journal of Sulfur Chemistry*, 2014, vol. 35, 3, p. 312-317.
13. Mohammad, M. G.; Marzieh, J. & Gyula, B. Solvent-free, mild, facile, and rapid one-pot three-component synthesis of some novel imidazo[2,1-*b*]naphtho[1,2-*e*][1,3] thiazin-10-ones using p-TSA. *Journal of Sulfur Chemistry*, 2014, vol. 35, 4, p. 394-398.
14. K.Kieć-Kononowicz, A.Zejc, M.Mikołajczyk, A.Zatorski, J.Karolak-Wojciechowska, M.W.Wieczorek, Reaction of 5,5-diphenyl-2-thiohydantoin with 1,3-dibromopropane under phase transfer catalytic conditions : Crystal and molecular structure of 2,3,4,5-tetrahydro-7,7-diphenylimidazo-[2,1-*b*]-thiazine-6(7*H*)-one. *Tetrahedron*, 1981, vol. 37, 2, p. 409-415.
15. V. Rempel, K. Atzler, A. Behrenswerth, T. Karcz, C. Schoeder, S. Hinz, M. Kaleta, D. Thimm, K. Kiec-Kononowicz and C. E. Müller, Bicyclic imidazole-4-one derivatives: a new class of antagonists for the orphan G protein-coupled receptors GPR18 and GPR55. *MedChemComm*, 2014, vol. 5, 5, p. 632-649.
16. Asmaa, A. M. E-D.; Salwa, A. E. & Aisha, Y. H. Reactions of 5-Arylidene-2-thiohydantoin with Halogenated Compounds and Anthranilic Acid.

Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 2006, vol. 18, 1, p. 53-67.

17. Katarzyna, K-K.; Janina, K-W.; Christa, E. M.; Britta, S.; Izbieta, P.; Ewa, S. Imidazo-thiazine, -diazinone and -diazepinone derivatives. Synthesis, structure and benzodiazepine receptor binding. *Eur. J. Med. Chem.*, 2001, vol. 36, 5, p. 407-419.

18. Демченко А.М. Синтез 1,3-діарил-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів. *Доповіді Національної академії наук України*, 2000, 4, p. 144-147.

19. Електронний ресурс: [<http://surl.li/sazky>]

20. Сливка, Н., Салієва, Л., Кадикало, Е., Бортнік, Т., Вовк, М. Рістінгібувальна активність (2-піридинілокси) заміщених (бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 2021, 4, p. 52–61.

21. Mounir A. I. Salem, Magda I. Marzouk, Marwa S. Salem, Ghazala A. Alshibani, One-pot Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidin-2(1*H*)-thione Derivatives and their Biological Activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2015, vol. 53, 2, p. 545-547.

22. В.В.Ведута, Н.Ф.Федько, О.В.Шевченко. Практикум з органічної хімії: метод. посіб. Одеса, 2011. 89 с.