

УДК 547.781+547.869+547.562+581.142

*Н.Ю. Сливка*<sup>a</sup>, *Л.М. Салієва*<sup>a</sup>, *Е.М. Кадикало*<sup>a</sup>, *Т.П. Бортнік*<sup>b</sup>, *М.Б. Літвінчук*<sup>c</sup>,  
*М.В. Вовк*<sup>c</sup>

## СИНТЕЗ І РІСТРЕГУЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ ФЕНОКСИЗАМІЩЕНИХ (БЕНЗО)ІМІДАЗО[2,1-*b*][1,3]-ТІАЗИНІВ

<sup>a</sup> Волинський національний університет імені Лесі Українки, м. Луцьк, Україна

<sup>b</sup> Національний науковий центр «Поліська дослідна станція» Інституту ґрунтознавства та агрохімічних досліджень імені О.Н. Соколовського, м. Луцьк, Україна

<sup>c</sup> Інститут органічної хімії Національної академії наук України, м. Київ, Україна

Взаємодією заміщених 2-хлоробензенів із 3-гідрокси(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинами в м'яких реакційних умовах із виходами 62–69% синтезовано низку нових 6-фенокси-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазини 4а–г та їх бензоанельованих похідних 4h–l, будова яких доведена методами <sup>1</sup>H ЯМР, <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопії та LC-MS. Всі новосинтезовані сполуки були досліджені на виявлення особливостей фізіологічного розвитку проростків дводольної рослини *Cucumis sativus*. За результатами виконаного експерименту встановлено, що 3-хлоро-4-[(3,4-дигідро-2*H*-бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)окси]бензонітрил 4к та 4-хлоро-3-[(6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)окси]бензонітрил 4е відзначаються найбільш стабільним інгібуючим ефектом, а 6-(2,4-динітрофенокси)-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин 4с та 3-(2,4-динітрофенокси)-3,4-дигідро-2*H*-бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин 4j проявляють найкращу рістстимулюючу дію при концентрації 0,0001%.

Ключові слова: 3-гідрокси-3,4-дигідро-2*H*-(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазини, 6-фенокси-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазини, 3-фенокси-3,4-дигідро-2*H*-бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазини, рістрегулююча активність, синтез.

DOI: 10.32434/0321-4095-2022-143-4-61-68

### Вступ

Особливою популярністю у фахівців, які здійснюють дослідження в галузі органічної, фармацевтичної та агрохімії користуються конденсовані гетероциклічні системи, на основі яких одержано значну кількість біоперспективних сполук та розроблено комерційно доступні лікарські препарати та засоби захисту рослин. 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. Чільне місце серед останніх займають азоло-азинові системи, до яких відносяться і функці-

ональні похідні імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину [1,2], привабливі для конструювання гібридних структур. Відомо, зокрема, що серед бензілоксизаміщених імідазо[2,1-*b*]тіазинів та їх бензоанельованих аналогів і виявлені інгібітори мікобактерій з групи *Mycobacterium tuberculosis complex* (MIC 16 µg/mL) (схема 1) [3–5]. Біциклічний каркас імідазо[2,1-*b*]тіазинового типу входить до складу потужних антагоністів GPR18 II, які повністю інгібують набір β-артестину, індукований Δ<sup>9</sup>-ТНС (IC<sub>50</sub>=0,238 µM) [6], а імідазо[2,1-*b*]тіазини, що містять (трифлуорометокси)бензілоксильний фрагмент III, зарекомендували себе як перспективні агенти в терапії хвороби Шагаса [7].

З іншого боку, не менш цікавими з позицій пошуку біологічно активних молекул є бензенове ядро, яке входить до складу великого ма-

© Н.Ю. Сливка, Л.М. Салієва, Е.М. Кадикало, Т.П. Бортнік, М.Б. Літвінчук, М.В. Вовк, 2022



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

*Synthesis and growth regulatory activity of phenoxy substituted (benzo)imidazo[2,1-*B*][1,3]-thiazines*

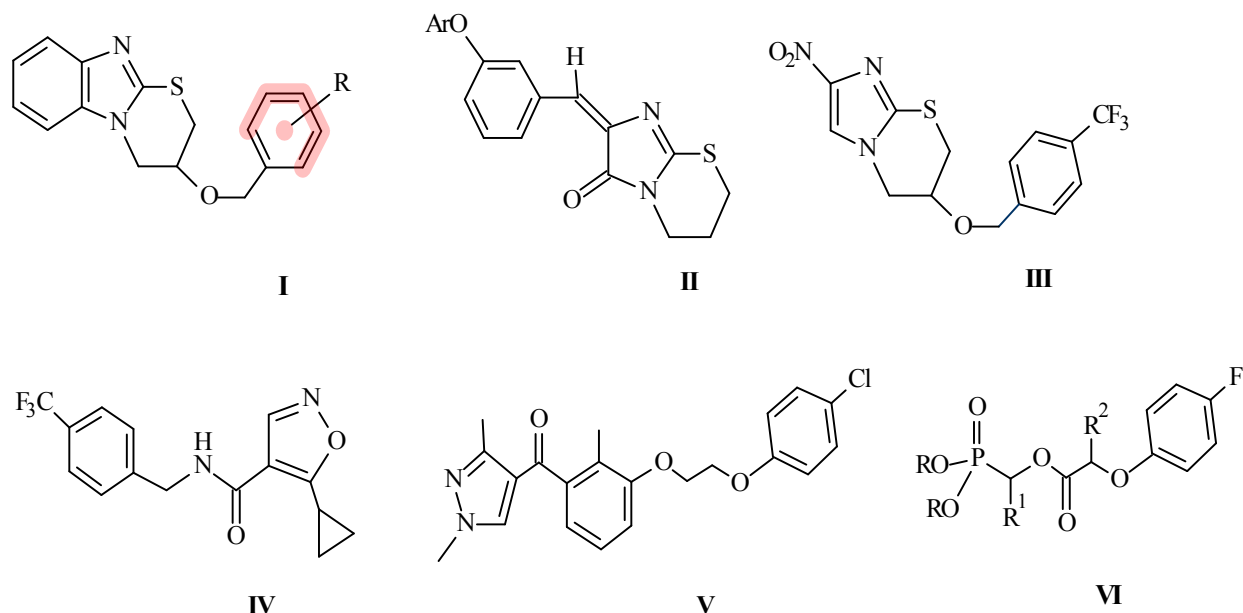


Схема 1. Приклади біологічно-активних сполук із імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиновим циклом (I–III) та бензовим ядром (III–VI)

сиву сполук із різноплановою біологічною активністю, зокрема гербіцидною [8]. Так, N-бензиламід ізоксазолу IV показав 100% інгібування за відношенням до бур'янів *Portulaca oleracea* і *Abutilon theophrasti* при концентрації 10 мг/л [9]. Піразолілфенілкетон, що містять хлорофеноксильний фрагмент V, продемонстрував чудову гербіцидну активність проти *Chenopodium serotinum*, *Stellaria media* and *Brassica juncea* [10], а феноксізаміщені похідні алкілфосфонатів VI проявили значну інгібуючу активність щодо дводольних рослин типу *Chenopodium serotinum* and *Brassica juncea* [11].

Таким чином, поєднання таких фармакофорів як імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиновий каркас та феноксильний фрагмент можна розглядати як ефективний варіант конструювання нових гібридних структур із потенційним біологічним ефектом.

#### Методика експерименту

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  отримані на спектрометрі Varian VXR-400 (399,97 МГц) в імпульсному Фур'є режимі у розчинах  $\text{DMSO-}d_6$ , внутрішній стандарт – ТМС. Спектри ЯМР  $^{13}\text{C}$  отримані на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (125,75 МГц) у розчинах  $\text{DMSO-}d_6$ , внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри отримані на приладі Agilent LC\MSD SL; колонка Zorbax SB-C18,  $4,6 \times 15$  мм, 1,8 мкм (PN 82(c)75-932); розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз викона-

ний на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначені на столику Кофлера і не відкоректовані.

#### Синтез 6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиону 2a

До розчину відповідного імідазол-2-тіолу 1a (5 ммоль) та NaOH (5 ммоль) в MeOH (25 мл) додавали 2-(хлорометил)оксиран (5 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Розчинник випарювали у вакуумі, до залишку додавали 30 мл льодяної води, осад відфільтровували і сушили на повітрі.

#### Синтез 3-гідрокси-3,4-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиону 2b

До розчину бензімідазол-2-тіолу 1b (10,5 г, 7 ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (9,7 г, 7 ммоль) в сухому DMF (30 мл) додавали 2-(хлорометил)оксиран (5,5 г, 7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 60–70°C та перемішували протягом трьох годин. По закінченні реакції розчин виливали на лід, одержаний осад відфільтровували, промивали 50 мл води і сушили на повітрі.

#### Синтез (2-феноксі)заміщених (бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів 4a–l

До 3-гідрокси(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиону 2a, b (1 ммоль) додавали NaNH (60% в мінеральній олії, 0,04 г, 1 ммоль) в сухому DMF (4 мл), перемішували 0,5 год, а потім додавали 1 ммоль заміщеного хлоробензену 3a–h та перемішували

ли при кімнатній температурі ще 48 год. Реакційну суміш виливали на лід, отриманий осад відфільтровували, промивали водою, сушили і перекристалізували з MeOH.

При одержанні сполук 4 d–f, i, k, l замість NaN як основи використовували *трет*-BuOK (1 ммоль).

*6-(4-Нітрофенокси)-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин (4a)*

Вихід 65%,  $T_{\text{пл}}$  138–140°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,41–3,46 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 3,59–3,62 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 4,33–4,35 (2H, м, NCH<sub>2</sub>); 5,45–5,8 (1H, м, CH); 6,88 (1H, с, Ar); 7,18 (1H, с, Ar); 7,27 (2H, д,  $J^{\beta}=8,8$ , Ar); 7,74 (1H, д,  $J^{\beta}=8,8$ , Ar); 8,20–8,25 (2H, м, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 28,59; 48,43; 67,68; 116,73; 121,83; 125,67; 126,31; 128,25; 130,23; 135,77; 141,82; 161,90. Мас-спектр,  $m/z$ : 278 [M+H]<sup>+</sup>. Вирахувано %: С 51,98; Н 4,00; N 15,15; S 11,56. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Знайдено, %: С 52,19; Н 4,04; N 15,02; S 11,48.

*2-Хлоро-6-[(6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-6-іл)окси]бензонітрил (4b)*

Вихід 63%,  $T_{\text{пл}}$  205–207°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,42–3,47 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 3,58–3,61 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 4,31–4,39 (2H, м, NCH<sub>2</sub>); 5,45–5,49 (1H, м, CH); 6,87 (1H, с, Ar); 7,18 (1H, с, Ar); 7,33 (1H, д,  $J^{\beta}=8,0$ , Ar); 7,50 (1H, д,  $J^{\beta}=8,8$ , Ar); 7,70 (1H, т,  $J^{\beta}=8,4$ , Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 28,19; 47,88; 68,79; 102,98; 113,03; 113,67; 121,35; 122,65; 127,86; 135,29; 135,57; 136,48; 159,44. Мас-спектр,  $m/z$ : 292 [M+H]<sup>+</sup>. Вирахувано, %: С 53,52; Н 3,45; N 14,40; S 10,99. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>OS. Знайдено, %: С 53,68; Н 3,41; N 14,25; S 11,08.

*6-(2,4-Динітрофенокси)-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин (4c)*

Вихід 67%,  $T_{\text{пл}}$  165–166°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,44–3,49 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 3,61–3,65 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 4,36–4,37 (2H, м, NCH<sub>2</sub>); 5,67–5,71 (1H, м, CH); 6,86 (1H, с, Ar); 7,17 (1H, с, Ar); 7,86 (1H, д,  $J^{\beta}=9,2$ , Ar); 8,52 (1H, д,  $J^{\beta}=9,6$ , Ar); 8,75 (1H, с, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 28,46; 48,20; 69,97; 117,68; 121,72; 121,77; 128,23; 129,46; 135,54; 140,02; 140,78; 153,93. Мас-спектр,  $m/z$ : 323 [M+H]<sup>+</sup>. Вирахувано, %: С 44,72; Н 3,13; N 17,38; S 9,95. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Знайдено, %: С 44,60; Н 3,09; N 17,49; S 10,04.

*2-[(6,7-Дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-6-іл)окси]-5-(трифлуорометил)-бензонітрил (4d)*

Вихід 65%,  $T_{\text{пл}}$  148–149°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,45–3,50 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 3,60–3,63 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 4,37–4,38 (2H,

м, NCH<sub>2</sub>); 5,56–5,60 (1H, м, CH); 6,88 (1H, с, Ar); 7,18 (1H, с, Ar); 7,71 (1H, д,  $J^{\beta}=9,2$ , Ar); 8,06 (1H, д,  $J^{\beta}=8,8$ , Ar); 8,26 (1H, с, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 28,07; 47,82; 68,69; 102,73; 114,51; 115,51; 121,36; 122,58 (к,  $J_{\text{CF}}=33,75$  Гц); 125,53 (д,  $J_{\text{CF}}=272$  Гц); 127,86; 131,62; 132,04; 135,24; 160,53. Мас-спектр,  $m/z$ : 326 [M+H]<sup>+</sup>. Вирахувано, %: С 51,69; Н 3,10; N 12,92; S 9,86. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS. Знайдено, %: С 51,55; Н 3,05; N 13,01; S 9,77.

*4-Хлоро-3-[(6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-6-іл)окси]бензонітрил (4e)*

Вихід 64%,  $T_{\text{пл}}$  130–131°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,41–3,45 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 3,57–3,61 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 4,32–4,33 (2H, м, NCH<sub>2</sub>); 5,48–5,51 (1H, м, CH); 6,86 (1H, с, Ar); 7,16 (1H, с, Ar); 7,59 (1H, д,  $J^{\beta}=8,8$ , Ar); 7,86 (1H, д,  $J^{\beta}=8,4$ , Ar); 8,04 (1H, с, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 28,58; 48,26; 68,72; 105,27; 116,77; 118,18; 121,78; 123,90; 128,21; 133,56; 134,35; 135,77; 155,90. Мас-спектр,  $m/z$ : 292 [M+H]<sup>+</sup>. Вирахувано, %: С 53,52; Н 3,45; N 14,40; S 10,99. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>OS. Знайдено, %: С 53,65; Н 3,40; N 14,28; S 11,10.

*2-{2-Хлоро-4-[(6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-6-іл)окси]феніл}ацетамід (4f)*

Вихід 62%,  $T_{\text{пл}}$  181–182°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,04–3,10 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 3,22–3,25 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 3,82–3,87 (1H, м, NCH<sub>2</sub>); 4,05–4,06 (1H, м, NCH<sub>2</sub>); 4,10 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 5,60–5,61 (1H, м, CH); 6,82 (1H, с, Ar); 7,09 (1H, с, Ar); 7,50 (1H, д,  $J^{\beta}=8,4$ , Ar); 7,57 (1H, д,  $J^{\beta}=8,8$ , Ar); 7,68 (1H, с, Ar); 7,72 (2H, с, NH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 20,97; 31,74; 50,45; 61,58; 117,56; 121,22; 127,70; 128,02; 128,47; 129,14; 131,75; 133,67; 133,87; 135,61. Мас-спектр,  $m/z$ : 324 [M+H]<sup>+</sup>. Вирахувано, %: С 51,93; Н 4,36; N 12,98; S 9,90. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Знайдено, %: С 52,10; Н 4,41; N 12,88; S 10,01.

*6-[2,6-Динітро-4-(трифлуорометил)фенокси]-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин (4g)*

Вихід 69%,  $T_{\text{пл}}$  139–140°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,37–3,42 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 3,56–3,59 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 4,21–4,31 (2H, м, NCH<sub>2</sub>); 5,11–5,14 (1H, м, CH); 7,01 (1H, с, Ar); 7,23 (1H, с, Ar); 8,79 (2H, с, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 29,51; 48,43; 76,81; 122,00; 122,53 (д,  $J_{\text{CF}}=272,0$  Гц); 125,52 (к,  $J_{\text{CF}}=35,0$  Гц); 126,89; 127,55; (д,  $J_{\text{CF}}=12,0$  Гц); 135,68; 145,49; 146,27. Мас-спектр,  $m/z$ : 391 [M+H]<sup>+</sup>. Вирахувано, %: С 40,01; Н 2,32; N 14,36; S 8,22. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Знайдено, %: С 40,18; Н 2,35; N 14,47; S 8,10.

*3-(4-Нітрофенокси)-3,4-дигідро-2Н-бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин (4h)*

Вихід 63%,  $T_{\text{пл}}$  163–164°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,55–3,60 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 3,72–3,75 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 4,48–4,58 (2H, м, NCH<sub>2</sub>); 5,63–5,67 (1H, м, CH); 7,14–7,18 (2H, м, Ar); 7,30–7,32 (2H, м, Ar); 7,44–7,49 (2H, м, Ar); 8,20–8,23 (1H, м, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 28,27; 46,55; 67,10; 109,33; 116,85; 117,68; 121,55; 122,50; 125,82; 126,43; 130,32; 136,26; 141,97; 143,11; 146,22; 161,88. Мас-спектр,  $m/z$ : 328 [M+H]<sup>+</sup>. Вирахувано, %: С 58,70; Н 4,00; N 12,84; S 9,80. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Знайдено, %: С 58,52; Н 3,95; N 12,96; S 9,93.

*2-Хлоро-6-[(3,4-дигідро-2Н-бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)окси]-бензонітрил (4i)*

Вихід 62%,  $T_{\text{пл}}$  202–203°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,55–3,60 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 3,70–3,73 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 4,49–4,58 (2H, м, NCH<sub>2</sub>); 5,65–5,69 (1H, м, CH); 7,13–7,19 (2H, м, Ar); 7,35 (1H, д,  $J^3=8,4$ , Ar); 7,44–7,49 (2H, м, Ar); 7,58 (1H, д,  $J^3=8,8$ , Ar); 7,71–7,75 (1H, м, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 27,80; 45,93; 68,10; 103,00; 108,88; 113,01; 113,79; 117,23; 121,01; 121,96; 122,77; 135,67; 135,79; 136,45; 142,70; 145,66; 159,36. Мас-спектр,  $m/z$ : 342 [M+H]<sup>+</sup>. Вирахувано, %: С 59,73; Н 3,54; N 12,29; S 9,38. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Знайдено, %: С 59,87; Н 3,51; N 12,42; S 9,45.

*3-(2,4-Динітрофенокси)-3,4-дигідро-2Н-бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин (4j)*

Вихід 66%,  $T_{\text{пл}}$  141–142°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,59–3,63 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 3,74–3,78 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 4,50–4,59 (2H, м, NCH<sub>2</sub>); 5,85–5,89 (1H, м, CH); 7,14–7,19 (2H, м, Ar); 7,42–7,48 (2H, м, Ar); 7,92–7,95 (1H, м, Ar); 8,54 (1H, д,  $J^3=8,8$ , Ar); 8,74 (1H, с, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 27,93; 45,89; 67,95; 104,12; 110,77; 114,61; 115,02; 118,34; 121,09; 122,05; 112,89; 136,02; 136,53; 143,00; 145,71; 157,67. Мас-спектр,  $m/z$ : 373 [M+H]<sup>+</sup>. Вирахувано, %: С 51,61; Н 3,25; N 15,05; S 8,61. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Знайдено, %: С 51,74; Н 3,21; N 15,19; S 8,50.

*3-Хлоро-4-[(3,4-дигідро-2Н-бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)окси]-бензонітрил (4k)*

Вихід 63%,  $T_{\text{пл}}$  177–179°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,55–3,59 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 3,71–3,74 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 4,47–4,57 (2H, м, NCH<sub>2</sub>); 5,67–5,71 (1H, м, CH); 7,13–7,18 (2H, м, Ar); 7,43–7,48 (2H, м, Ar); 7,66 (1H, д,  $J^3=8,8$ , Ar); 7,88 (1H, д,  $J^3=8,0$ , Ar); 8,02–8,04 (1H, м, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 27,87; 45,95; 67,74; 105,02; 108,82; 116,44; 117,21; 117,74;

121,02; 121,96; 123,56; 133,14; 133,91; 135,81; 142,69; 145,80; 155,38. Мас-спектр,  $m/z$ : 342 [M+H]<sup>+</sup>. Вирахувано, %: С 59,73; Н 3,54; N 12,29; S 9,38. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Знайдено, %: С 59,88; Н 3,50; N 12,40; S 9,29.

*2-[(3,4-Дигідро-2Н-бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)окси]-5-(трифлуорометил)бензонітрил (4l)*

Вихід 65%,  $T_{\text{пл}}$  167–169°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,59–3,64 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 3,743–3,76 (1H, м, SCH<sub>2</sub>); 4,52–4,60 (2H, м, NCH<sub>2</sub>); 5,76–5,81 (1H, м, CH); 7,14–7,18 (2H, м, Ar); 7,44–7,51 (2H, м, Ar); 7,80 (1H, д,  $J^3=8,8$ , Ar); 8,10 (1H, д,  $J^3=8,8$ , Ar); 8,27 (1H, с, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 27,73; 45,87; 68,13; 102,78; 108,80; 114,41; 115,59; 117,20; 120,94; 121,93; 122,69 (к,  $J_{\text{CF}}=33,75$  Hz); 126,97 (д,  $J_{\text{CF}}=272$  Hz); 131,52; 132,04; 135,76; 142,67; 145,58; 160,39. Мас-спектр,  $m/z$ : 376 [M+H]<sup>+</sup>. Вирахувано, %: С 57,59; Н 3,22; N 11,19; S 8,54. C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Знайдено, %: С 57,73; Н 3,19; N 11,03; S 8,46.

*Визначення рістрегулюючої активності*

Культура досліджень – дводольна рослина *Cucumis sativus*. Повторюваність експерименту – триразова.

Схожість проростання визначали згідно з Державним стандартом 4138-2002 «Насіння сільськогосподарських культур. Методи визначення якості», у відсотках до загальної кількості взятого на пророщування насіння, як середнє між трьома пробами. Для визначення цього показника з фракції чистого насіння відбирали три проби поспіль по 50 насінин, які замочували протягом 24 год у дистильовані воді (контроль) та в розчинах синтезованих сполук відповідних концентрацій. Робочі розчини сполук готували шляхом їх додавання у наступних дозах: 1000 мг/л (0,1%), 100 мг/л (0,01%), 10 мг/л (0,001%), 1 мг/л (0,0001%). Після замочування у розчинах насіння пророщували на фільтрувальному папері у чашках Петрі, які розмішували у термостатах, де підтримували температуру 25°C. За проростанням насіння спостерігали щоденно протягом 7 днів. Схожість виражали відсотковим відношенням кількості насіння, що проросло, до загальної кількості висіяного. Через 7 днів пророщування визначали лабораторну схожість. Для встановлення впливу синтезованих сполук на біометричні параметри сформованих проростків на 7-й день пророщування визначали середню масу ваговим методом та довжину – шляхом вимірювання, аналізуючи по 30 проростків з кожного варіанту дослідження. Математичну обробку ре-

зультатів досліджень здійснювали методом дисперсійного аналізу за методикою Доспехова [12].

### Результати та обговорення

З огляду на те, що фенокисильний фрагмент входить до складу сполук, які пригнічують ріст різноманітних клітинних ліній [13], а також є інгібіторами росту рослин [14], нам вдалося доцільним синтезувати нові фенокисизаміщені похідні (бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину та провести оцінку їх рістрегулюючих властивостей. Дизайн таких сполук ґрунтувався на використанні як субстратів 3-гідрокси(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів 2а, б, які були одержані за модифікованими методиками [3] із (бензо)імідазолінтіонів 1а, б.

Встановлено, що 3-гідроксиімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин 2а та його бензоаналог 2б селективно реагують із активованими акцепторними замісниками хлоробензенами 3а–f в сухому DMF в присутності NaH за кімнатної температури впродовж 48 год з утворенням 6-фенокси-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів 4а–с, g та їх бензоанельованих похідних 4h, j із виходами 62–69% (схема 2). Слід зазначити, що нуклеофільне заміщення хлору при одержанні похідних 4d–f, i, k, l відбувалося селективніше у випадку використання *тrem*-BuOK замість NaH в аналогічних умовах. Будова синтезованих сполук підтверджена результатами вимірів <sup>1</sup>H ЯМР, <sup>13</sup>C ЯМР та LC-MS спектрів, які наведені в експериментальній частині. Зокрема, для всіх імідазотіазинів 4а–g показовим є наявність сигналів заміщеного фенільного ядра, які легко ідентифікуються в інтервалі 8,74–7,13 м.ч., а для їх

бензоаналогів 4h–l накладаються із сигналами протонів бензімідазольного циклу. Заслугує на увагу той факт, що при взаємодії 3-гідроксиімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину 2а з 2,4-дихлоробензилціанідом 3g був одержаний продукт заміщення, в якому в умовах реакції ціано-група піддавалась гідролізу з утворенням відповідного 2-{2-хлор-4-[(6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)окси] феніл}ацетаміду 4f. Доказом будови даної сполуки є наявність у ЯМР <sup>1</sup>H спектрі синглетів протонів груп CH<sub>2</sub> при 4,10 м.ч. та NH<sub>2</sub> при 7,72 м.ч.

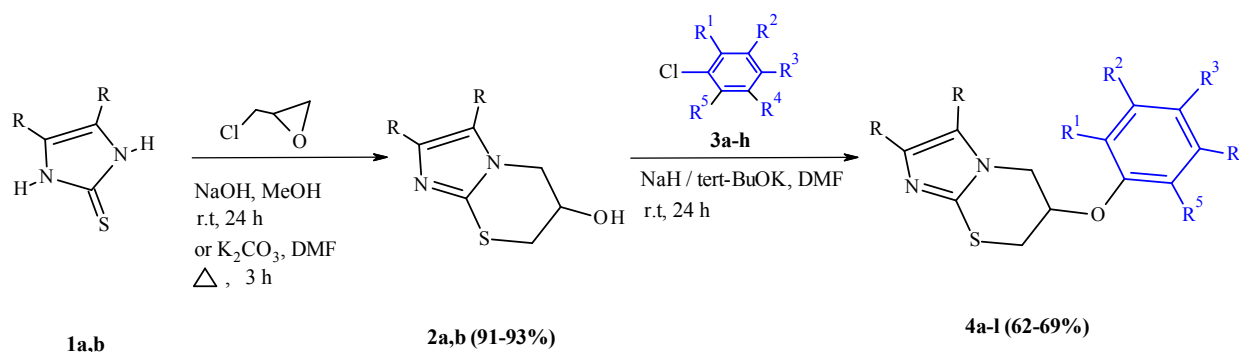
### Рістрегулююча активність

Результати проведених досліджень показали, що вплив синтезованих сполук 4а–l на здатність насіння дводольної рослини *Cucumis*

Таблиця 1

Склад замісників R–R<sup>5</sup> у фенокисизаміщених (бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинах 4а–l

Сполука	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
4a	H	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H
4b	H	CN	Cl	H	H	H
4c	H	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	H
4d	H	CN	H	CF <sub>3</sub>	H	H
4e	H	Cl	H	H	CN	H
4f	H	H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	Cl	H
4g	H	NO <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>
4h	(CH=CH) <sub>2</sub>	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H
4i	(CH=CH) <sub>2</sub>	CN	Cl	H	H	H
4j	(CH=CH) <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	H
4k	(CH=CH) <sub>2</sub>	Cl	H	CN	H	H
4l	(CH=CH) <sub>2</sub>	CN	H	CF <sub>3</sub>	H	H



- 1, 2 a R=H, b R=(CH=CH)<sub>2</sub>  
 3 a R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H, R<sup>3</sup>=NO<sub>2</sub>; b R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H, R<sup>1</sup>=CN, R<sup>2</sup>=Cl;  
 c R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=NO<sub>2</sub>; d R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H, R<sup>1</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=CN;  
 e R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H, R<sup>1</sup>=CN, R<sup>3</sup>=CF<sub>3</sub>; f R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>5</sup>=H, R<sup>1</sup>=Cl, R<sup>4</sup>=CN;  
 g R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>5</sup>=H, R<sup>3</sup>=CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup>=Cl; h R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>1</sup>=R<sup>5</sup>=NO<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>=CF<sub>3</sub>.

Схема 2. Синтез фенокисизаміщених (бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів 4а–l

*sativus* до проростання, тобто на схожість, не виявляє суттєвої статистичної різниці між варіантами дослідів. Даний показник коливається в межах 97,3–100%. (табл. 2). Крім того, виявлено, що сполуки 4a–l проявляють різноплановий вплив на особливості розвитку проростків огірка *Cucumis sativus*, за виключенням високих концентрацій їх застосування. При використанні 0,1% розчинів всіх синтезованих сполук вже на перших днях виконання експериментів спостерігався їх сильний інгібуючий вплив, що спричинило повну загибель всіх досліджуваних проростків. В той же час, при використанні сполук 4a–l у концентраціях від 0,01 до 0,0001% спостерігався як інгібуючий, так і рістактивуючий ефект.

Вивчення особливостей впливу сполуки 4k на ріст і розвиток *Cucumis sativus* на ранніх стадіях органогенезу свідчать про практично тотожну дію з такими сполуками як 4b,e,i. Так, у всіх варіантах досліджень відзначалось стабільне пригнічення розвитку проростків за практично ідентичної сили прояву. Показник маси проростків коливався в межах 0,057–0,124 г, а довжини – 8,21–9,22 см, що відповідно було нижче контрольного варіанту на 0,049–0,103 г (25,0–64,4%) та 2,45–6,1 см (22,3–42,2%). В контексті взаємозв'язку «структура–інгібуюча активність» слід зауважити, що дані сполуки містять фенокисьний фрагмент з хлоро- або ж ціанозамісниками, причому їх розміщення у *meta*-положенні один відносно одного (сполука 4k) приводить до зростання інгібуючого ефекту. Однак найсильніший інгібуючий вплив був зафіксований у всіх варіантах досліджень, де насіння замочували у розчинах сполук, що містять в своєму складі фенокисьний фрагмент з ацетамідним (4f) та 2,6-динітро-4-трифлуорометильним (4g) замісниками. При використанні цих сполук у концентрації 0,01% спостерігався сильний пригнічуючий вплив на ріст і розвиток проростків. Це забезпечило формування рослинних організмів масою 0,046 і 0,052 г та довжиною 5,02 і 5,71 см відповідно, що значно нижче контрольного варіанту на 74,3, 71,7%, та 62,1 і 57,4%, відповідно. В той же час при застосуванні розчинів досліджуваних сполук у діапазоні концентрацій 0,001–0,0001% спостерігалось послаблення інгібуючого впливу.

Інгібуюча дія також простежується при дослідженні сполук 4d, l, які містять ціано- та трифлуорофенокисьний фрагменти, хоча для них характерним є перебіг процесів тренування та активізації [15], що значно ускладнює їх засто-

сування, оскільки вимагає досить чітких доз використання для отримання необхідного ефекту. Високі концентрації (0,1%) даних сполук викликають стрес – загибель рослинних організмів, середні (0,01%) – реакцію активізації (протидія стресовому фактору), а низькі (0,001–0,0001%) – реакцію тренування.

На відміну від розглянутих вище прикладів, при дослідженні розчинів сполук 4a,h вплив на біометричні параметри дводольної рослини *Cucumis sativus* був діаметрально протилежним – проявлявся рістактивуючий ефект. У даних варіантах був відзначений вагомий приріст відносно контролю довжини проростка – 1,117–1,650 см, що становить 10,4–15,0%. Найвірогідніше, що така рістстимулююча активність пов'язана із функціоналізацією імідазотіазинового біциклу 4-нітрофенокисьним фрагментом. Більш того, дослідження розчинів синтезованих сполук 4c,j, які містять 2,4-динітрофенокисьний фрагмент в концентраціях 0,01–0,0001% показало зростання рістактивуючого впливу до 18% відносно такого параметру як довжина проростка.

Таким чином, характеризуючи залежність рістрегулюючого ефекту від природи фенокисьного фрагмента досліджуваних сполук 4a–l, можна відзначити, що стабільний пригнічуючий ефект проявляють сполуки 4k,e, у яких (бензо)-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиновий цикл модифікований хлороціанофенокисьними замісниками, а найбільш активними стимуляторами росту – сполуки 4c,j, що поєднують у своїй структурі (бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиновий та 2,4-динітрофенокисьний фрагменти. Отримані результати є вагомою підставою для подальших поглиблених досліджень вказаних сполук.

#### **Висновки**

Таким чином, взаємодією 3-гідрокси-3,4-дигідро-2*H*-(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів 2a,b із замісненими хлоробензенами одержано серію нових феноксибензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів 4a–l, які досліджували на рістрегулюючу активність відносно фізіологічного розвитку проростків огірка *Cucumis sativus*. За результатами виконаного біоскринінгу встановлено, що сполуки 4k,e відзначаються найбільш стабільним інгібуючим впливом, а сполуки 4f,g показали найсильніший пригнічуючий ефект у всіх досліджуваних концентраціях. Водночас, речовини 4a, c, h, j проявляють зворотній рістактивізуєчий ефект, зокрема 4c,j є найкращими стимуляторами росту при низьких концентраціях. Показано, що структура вперше синтезованих сполук суттєво впливає на їх рістрегулюючу активність.

Таблиця 2

Вплив синтезованих сполук 4a–l на схожість насіння та біометричні параметри проростків *Cisimix sativus*

Сполука	Концентрація робочого розчину												НР <sub>05</sub>		
	Дистильована вода			0,01%			0,001%			0,0001%			Схожість, %	Маса проростка, г	Довжина проростка, см
	Схожість, %	Маса проростка, г	Довжина проростка, см	Схожість, %	Маса проростка, г	Довжина проростка, см	Схожість, %	Маса проростка, г	Довжина проростка, см	Схожість, %	Маса проростка, г	Довжина проростка, см			
4a	100	0,063	7,523	98,7	0,073	7,727	97,3	0,068	7,967	98,0	0,069	7,773	3,98	0,01	0,27
4b	99,3	0,118	10,98	97,3	0,064	8,313	100	0,064	8,530	99,3	0,060	8,210	2,66	0,01	0,33
4c	98,7	0,091	9,00	96,7	0,099	10,167	98,7	0,098	10,117	99,3	0,105	10,650	3,7	0,01	0,51
4d	98,7	0,104	9,283	100	0,093	8,517	98,7	0,078	8,100	97,3	0,071	8,113	2,9	0,01	1,1
4e	98	0,171	12,70	98	0,124	8,48	100	0,123	8,79	98,7	0,122	8,56	2,94	0,01	0,49
4f	99,3	0,184	13,32	98,0	0,052	5,71	99,3	0,062	6,28	100	0,091	7,50	2,06	0,02	1,21
4g	98	0,179	13,25	100	0,046	5,02	98,7	0,085	9,28	98	0,083	9,68	2,48	0,01	7,33
4h	100	0,095	9,830	98,7	0,101	10,180	97,3	0,104	10,100	99,3	0,105	10,420	3,62	0,01	0,37
4i	97,3	0,124	11,800	94,0	0,093	8,670	96,0	0,091	9,050	98,0	0,086	9,000	7,31	0,02	1,39
4j	98,7	0,108	10,683	97,3	0,112	12,063	99,3	0,117	12,333	96,0	0,115	12,113	3,82	0,01	0,07
4k	99,3	0,160	14,450	96,0	0,080	9,220	100	0,057	8,350	98,7	0,070	8,770	4,3	0,04	0,93
4l	98,0	0,117	11,007	98,0	0,072	8,667	100	0,064	8,500	100	0,063	8,507	2,68	0,01	0,26

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Radini A.M., Abdel-Wahab B.F., Khidre R.E. Synthetic routes to imidazothiazines // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2016. – Vol.191. – P.844-856.
2. Cyclization of thiopropargyl benzimidazoles by combining iron(III) chloride and diorganyl diselenides / Goulart T.A.C., Kazmirski J.A.G., Back D.F., Zeni G. // *J. Org. Chem.* – 2019. – Vol.84. – P.14113-14126.
3. Synthesis, spectral characterization, and antituberculosis activity of thiazino[3,2-a]benzimidazole derivatives / Gong J.-X., He Y., Cui Z.-L., Guo Y.-W. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2016. – Vol.191. – P.1036-1041.
4. Structure–activity relationships of antitubercular nitroimidazoles. 2. Determinants of aerobic activity and quantitative structure–activity relationships / Kim P., Kang S., Boshoff H.I., Jiricek J., Collins M., Singh R., Manjunatha U.H., Niyomrattanakit P., Patel S., Zhang L., Goodwin M., Dick T., Keller T.H., Dowd C.S., Barry C.E. // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol.52. – P.1329-1344.
5. Assessment of a pretomanid analogue library for African trypanosomiasis: hit-to-lead studies on 6-substituted 2-nitro-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazine-8-oxides / Thompson A.M., Marshall A.J., Maes L., Yarlett N., Bacchi C.J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. – Vol.28. – P.207-213.
6. Structure–activity relationships of imidazothiazinones and analogs as antagonists of the cannabinoid-activated orphan G protein-coupled receptor GPR18 / Schoeder C.T., Kaleta M., Mahardhika A.B., Olejarz-Maciej, A., Lazewska D., Kiec-Kononowicz K., Muller C.E. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol.155. – P.381-397.
7. Re-evaluating pretomanid analogues for Chagas disease: hit-to-lead studies reveal both in vitro and in vivo trypanocidal efficacy / 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. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – Vol.207. – Art. No. 112849.
8. Novel phenoxy-(trifluoromethyl)pyridine-2-pyrrolidinone-based inhibitors of protoporphyrinogen oxidase: Design, synthesis, and herbicidal activity / Zhao L.X., Hu J.J., Wang Z.-X., Yin M.-L., Zou Y.-L., Gao S., Fu Y., Ye F. // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2020. – Vol.170. – Art. No. 104684.
9. Design, synthesis, and herbicidal activity of N-benzyl-5-cyclopropylisoxazole-4-carboxamides / Sun X.-L., Ji Z.-M., Wei S.-P., Ji Z.-Q. // *J. Agric. Food Chem.* – 2020. – Vol.68. – P.15107-15114.
10. Synthesis and herbicidal activity of novel pyrazole aromatic ketone analogs as HPPD inhibitor / Fu Q., Cai P.-P., Cheng L., Zhong L.-K., Tan C.-X., Shen Z.-H., Han L., Xub T.-M., Liua X.-H. // *Pest Manage. Sci.* – 2020. – Vol.76. – P.868-879.
11. Synthesis and herbicidal activity of optically active  $\alpha$ -(substituted phenoxyacetoxy) (substituted phenyl) methyl-

phosphonates / Xu C., Zhou Y., Qi R., Dai G., Tan X., He H. // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2017. – Vol.143. – P.298-305.

12. Доспехов Б.А. Методика полевого опыта. – М.: Агропромиздат, 1985. – 351 с.

13. Design, synthesis, and biological evaluation of novel substituted thiourea derivatives as potential anticancer agents for NSCLC by blocking K-Ras protein-effectors interactions / Zhang Y., Meng X., Tang H., Cheng M., Yang F., Xu W. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2020. – Vol.35. – P.344–353.

14. Benzoxazoles as novel herbicidal agents / Sangi D.P., Meira Y.G., Moreira N.M., Lopes T.A., Leite M.P., Pereira-Flores M.E., et al. // *Pest Manage. Sci.* – 2019. – Vol.75. – P.262-269.

15. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1990. – 224 с.

Надійшла до редакції 14.11.2021

#### SYNTHESIS AND GROWTH REGULATORY ACTIVITY OF PHENOXY SUBSTITUTED (BENZO)IMIDAZO[2,1-b][1,3]-THIAZINES

N.Yu. Slyvka <sup>a,\*</sup>, L.M. Saliyeva <sup>a</sup>, E.M. Kadykalo <sup>a</sup>, T.P. Bortnik <sup>b</sup>, M.B. Litvinchuk <sup>c</sup>, M.V. Vovk <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

<sup>b</sup> Polissya Research Station National Scientific Center «Institute for Soil Science and Agrochemistry Research named after O.N. Sokolovsky», Lutsk, Ukraine

<sup>c</sup> Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

\* e-mail: slivka.natalia@vnu.edu.ua

A number of new 6-phenoxy-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazines 4a–g and their benzoannelated derivatives 4h–l were synthesized by the interaction of substituted 2-chlorobenzenes with 3-hydroxy(benzo)imidazo[2,1-b][1,3]thiazines in mild reaction conditions with the yields of 62–69%. The structure of the target compounds was proven by the results of <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectrometry and LC-MS. All newly synthesized compounds were studied for the features of the physiological development of seedlings of the dicotyledonous plant *Cucumis sativus*. According to the results of the experiment, it was found that 3-chloro-4-[(3,4-dihydro-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]thiazin-3-yl)oxy]benzotrile 4k and 4-chloro-3-[(6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazin-6-yl)oxy]benzotrile 4e have the most stable inhibitory effect; and 6-(2,4-dinitrophenoxy)-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazine 4c and 3-(2,4-dinitrophenoxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]thiazine 4j show the best growth stimulating activity at the concentration of 0.0001%.

**Keywords:** 3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-(benzo)imidazo[2,1-b][1,3]thiazines; 6-phenoxy-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazines; 3-phenoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]thiazines; growth regulatory activity; synthesis.

#### REFERENCES

1. Radini AM, Abdel-Wahab BF, Khidre RE. Synthetic routes to imidazothiazines. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2016; 191(6): 844-856. doi: 10.1080/10426507.2015.1119148.

2. Goulart TAC, Kazmirski JAG, Back DF, Zeni G. Cyclization of thiopropargyl benzimidazoles by combining iron(III) chloride and diorganyl diselenides. *J Org Chem.* 2019; 84: 14113-14126. doi: 10.1021/acs.joc.9b02276.

3. Gong JX, He Y, Cui ZL, Guo YW. Synthesis, spectral characterization, and antituberculosis activity of thiazino[3,2-a]benzimidazole derivatives. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2016; 191(7): 1036-1041. doi: 10.1080/10426507.2015.1135149.

4. Kim P, Kang S, Boshoff HI, Jiricek J, Collins M, Singh R, et al. Structure–activity relationships of antitubercular nitroimidazoles. 2. Determinants of aerobic activity and quantitative structure–activity relationships. *J Med Chem.* 2009; 52: 1329-1344. doi: 10.1021/jm801374t.

5. Thompson AM, Marshall AJ, Maes L, Yarlett N, Bacchi CJ, Gaukel E, et al. Assessment of a pretomanid analogue library for African trypanosomiasis: hit-to-lead studies on 6-substituted 2-nitro-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazine 8-oxides. *Bioorg Med Chem Lett.* 2018; 28: 207-213. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.10.067.

6. Schoeder CT, Kaleta M, Mahardhika AB, Olejarz-Maciej A, Lazewska D, Kiec-Kononowicz K, Muller CE. Structure-activity relationships of imidazothiazinones and analogs as antagonists of the cannabinoid-activated orphan G protein-coupled receptor GPR18. *Eur J Med Chem.* 2018; 155: 381-397. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.05.050.

7. Thompson AM, O'Connor PD, Marshall AJ, Francisco AF, Kelly JM, Riley J, et al. 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. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112849.

8. Zhao LX, Hu JJ, Wang ZX, Yin ML, Zou YL, Gao S, et al. Novel phenoxy-(trifluoromethyl)pyridine-2-pyrrolidinone-based inhibitors of protoporphyrinogen oxidase: design, synthesis, and herbicidal activity. *Pestic Biochem Physiol.* 2020; 170: 104684. doi: 10.1016/j.pestbp.2020.104684.

9. Sun XL, Ji ZM, Wei SP, Ji ZQ. Design, synthesis, and herbicidal activity of N-benzyl-5-cyclopropyl-isoxazole-4-carboxamides. *J Agric Food Chem.* 2020; 68(51): 15107-15114. doi: 10.1021/acs.jafc.0c03582.

10. Fu Q, Cai PP, Cheng L, Zhong LK, Tan CX, Shen ZH, et al. Synthesis and herbicidal activity of novel pyrazole aromatic ketone analogs as HPPD inhibitor. *Pest Manage. Sci.* 2020; 76: 868-879. doi: 10.1002/ps.5591.

11. Xu C, Zhou Y, Qi R, Dai G, Tan X, He H. Synthesis and herbicidal activity of optically active  $\alpha$ -(substituted phenoxyacetoxyl) (substituted phenyl) methylphosphonates. *Pestic Biochem Physiol.* 2017; 143: 298-305. doi: 10.1016/j.pestbp.2016.11.009.

12. Dospikhov BA. *Metodika polevogo opyta* [Methods of field experience]. Moscow: Agropromizdat; 1985. 351 p. (in Russian).

13. Zhang Y, Meng X, Tang H, Cheng M, Yang F, Xu W. Design, synthesis, and biological evaluation of novel substituted thiourea derivatives as potential anticancer agents for NSCLC by blocking K-Ras protein-effectors interactions. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020; 35(1): 344-353. doi: 10.1080/14756366.2019.1702653.

14. Sangi DP, Meira YG, Moreira NM, Lopes TA, Leite MP, Pereira-Flores ME et al. Benzoxazoles as novel herbicidal agents. *Pest Manage Sci.* 2019; 75: 262-269. doi: 10.1002/ps.5111.

15. Garkavi LH, Kvakina EB, Ukolova MA. *Adaptatsionnye reaktsii i rezistentnost' organizma* [Adaptive reactions and resistance of the organism]. Rostov-on-Don: Rostov University Press; 1990. 224 p. (in Russian).