

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ**

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

На правах рукопису

**ПЕТРУК ЗОРЯНА ОЛЕГІВНА
3-АРИЛ-5,6-ДИГІДРОІМІДАЗО[2,1-*b*]ТІАЗОЛИ: СИНТЕЗ ТА
АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ**

Спеціальність: 226 «Фармація, промислова фармація»

Освітньо-професійна програма «Фармація»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

САЛІЄВА ЛЕСЯ МИКОЛАЇВНА,

кандидат хімічних наук

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № _____

Засідання кафедри органічної

та фармацевтичної хімії

від _____ 2024 р.

Завідувач кафедри

доц. Сливка Н.Ю.

АНОТАЦІЯ

Петрук З.О. 3-арил-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазоли: синтез та антиоксидантна активність. Спеціальність 226 «Фармація, промислова фармація». – Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, 2024 р.

Робота присвячена розробці ефективного та препаративно зручного методу синтезу 3-арил-6,7-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів, а також вивченню їх антиоксидантної активності.

Реакцією циклоконденсації імідазолідин-2-тіону та α -бромацетофенонами у спиртовому розчині при 4-годинному кип'ятінні синтезовано відповідні гідробромідні солі 3-арил-6,7-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолу.

Показано, що подальшою обробкою NaHCO_3 у середовищі ацетон-вода можна легко отримати «вільні основи» 3-арил-6,7-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазоли з виходами 60-86%.

З використанням експрес-методу інгібування радикалів DPPH здійснено оцінку антиоксидантного потенціалу синтезованих 3-арил-6,7-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів.

Експериментально встановлено, що 3-арил-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазоли характеризуються хорошою антиоксидантною активністю та здатні інгібувати 70-97% радикалів DPPH.

Виявлено, що найвищою антиоксидантною дією характеризується 4-(5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3-іл)фенол **3с**, який поглинає 97% радикалів та може розглядатися як потенційний синтетичний антиоксидант.

Ключові слова: імідазолідин-2-тіон, α -бромацетофенони, реакція циклоконденсації, аналіз DPPH.

SUMMARY

Z. Petruk. 3-aryl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoles: synthesis and antioxidant activity. Specialty 226 “Pharmacy, Industrial Pharmacy.” - Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, 2024.

The work is devoted to the development of an efficient and preparatively convenient method for the synthesis of 3-aryl-6,7-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoles and the study of their antioxidant activity.

The corresponding hydrobromide salts of 3-aryl-6,7-dihydroimidazo[2,1-b]thiazole were synthesized by the cyclocondensation reaction of imidazolidin-2-thione and α -bromoacetophenones in an alcohol solution under 4-hour boiling.

It has been shown that the subsequent treatment with NaHCO₃ in acetone-water medium can easily provide “free bases” of 3-aryl-6,7-dihydroimidazo[2,1-b]thiazole in 60-86% yields.

The antioxidant potential of the synthesized 3-aryl-6,7-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoles was evaluated using the rapid DPPH radical inhibition method.

It has been experimentally established that 3-aryl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoles are characterized by good antioxidant activity and are able to inhibit 70-97% of DPPH radicals.

It was found that 4-(5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazol-3-yl)phenol 3c, which absorbs 97% of radicals and can be considered as a potential synthetic antioxidant, has the highest antioxidant activity.

Key words: imidazolidine-2-thione, α -bromoacetophenones, cyclocondensation reaction, DPPH analysis.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
SUMMARY	3
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ІМІДАЗО[2,1- <i>b</i>][1,3]ТІАЗОЛІВ ТА ЇХ ГІДРОВАНИХ АНАЛОГІВ (літературний огляд)	8
1.1. Методи синтезу функціоналізованих імідазо[2,1- <i>b</i>][1,3]тіазолів	8
1.1.1. Анелювання імідазольного ядра до тіазольного циклу	8
1.1.2. Анелювання тіазольного ядра до імідазольного циклу	11
1.2. Методи синтезу гідрованих аналогів імідазо[2,1- <i>b</i>][1,3]тіазолу	11
1.2.1. Анелювання імідазольного ядра до тіазольного циклу	11
1.2.2. Анелювання тіазольного ядра до імідазольного циклу	12
1.3. Біологічна активність імідазо[2,1- <i>b</i>][1,3]тіазолів	15
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ 3-АРИЛ-5,6-ДИГІДРОІМІДАЗО[2,1- <i>b</i>]ТІАЗОЛІВ (обговорення результатів)	19
2.1. Синтез 3-арил-5,6-дигідроімідазо[2,1- <i>b</i>]тіазолів	19
2.2. Оцінка антиоксидантної активності 3-арил-5,6-дигідроімідазо[2,1- <i>b</i>]-тіазолів	33
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	35
ВИСНОВКИ	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	39
ДОДАТОК А	43

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

NBS – *N*-бромосукцинімід

PTSA – *p*-толілсульфокислота

TMSCN – триметалсилілціанід

PPA – поліфосфорна кислота

DMF, ДМФА – *N,N*-диметилформамід

DRPH – 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил

Спектр ЯМР (^1H) – спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^1H

Спектр ЯМР (^{13}C) – спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^{13}C

DMCO-*d*₆ – дейтерований диметилсульфоксид

δ – хімічний зсув

м.ч. – мільйонна частка

J – константа спінової взаємодії

т.топл – температура топлення

ВСТУП

Актуальність теми. Імідазо[2,1-*b*]тіазоли впродовж останніх десятиліть привертають увагу науковців та є одними з найважливіших *N,S*-вмісних гетероциклів, які входять до складу лікарських засобів та претендентів у лікарські засоби. Найвідомішими представниками цих систем є антигельмінтний та імуностимулюючий засіб «Левімазол», активний протираковий засіб «Квізартиніб», інгібітор білка P53, що регулює клітинний цикл і функціонує, як супресор ракових клітин, протипухлинний препарат піфітрин-β, омолоджуючий засіб SRT2140, та анксиолітичний засіб WAY-181187. Окрім того, серед функціоналізованих похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолу відкрито протимікробні, протизапальні, противірусні, протитуберкульозні, антигістамінні, протигрибкові та протисудомні агенти.

Мета і завдання даної роботи: підібрати оптимальні умови синтезу 3-арил-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів шляхом реакції циклоконденсації імідазолідин-2-тіону та α-бромацетофенонів та здійснити оцінку їх антиоксидантної дії на предмет інгібування радикалів 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозилу (DPPH).

Об'єкти дослідження – 3-феніл-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол, 3-(*p*-толіл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол, 4-(5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3-іл)фенол, 3-(4-метилоксифеніл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол, 3-(4-флуорофеніл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол, 3-(4-хлорфеніл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол.

Предмет дослідження – реакції циклоконденсації, ЯМР ¹H- та ¹³C-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, елементний аналіз, аналіз інгібування DPPH.

Елементи наукової новизни – вперше синтезовано низку 3-арил-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів, структури яких надійно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. З використанням експрес-методу інгібування радикалів DPPH проведено скринінг антиоксидантної активності синтезованих похідних.

Апробація результатів та публікацій: результати роботи були представлені на 84 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації» (м. Запоріжжя, 2024).

РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ІМІДАЗО[2,1-*b*][1,3]ТІАЗОЛІВ ТА ЇХ ГІДРОВАНИХ АНАЛОГІВ (літературний огляд)

1.1. Методи синтезу функціоналізованих імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів

1.1.1. Аелювання імідазольного ядра до тіазольного циклу

Поширеним та зручним способом синтезу похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолу **3** є циклоконденсація 2-амінотіазолів **1** з α -бромкетонами, α -бромацетофенонами або α -бромгетарилкетонами **2** (схема 1.1.1.1) [1-5].

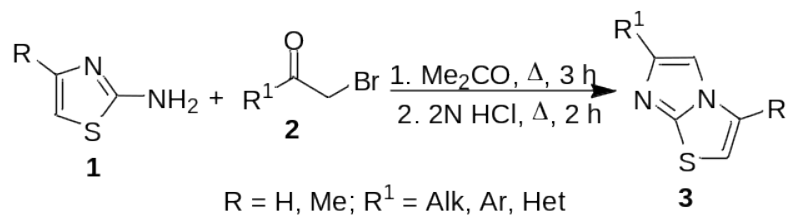


Схема 1.1.1.1.

Синтез ізомерного 3-заміщеного імідазо[2,1-*b*]тіазолу **5** здійснено циклоконденсацією 2-амінотіазолу **1** та 2-хлор-1-(1*H*-індол-3-іл)етанону **4** в етанолі у присутності триетиламіну як основи (схема 1.1.1.2) [6].

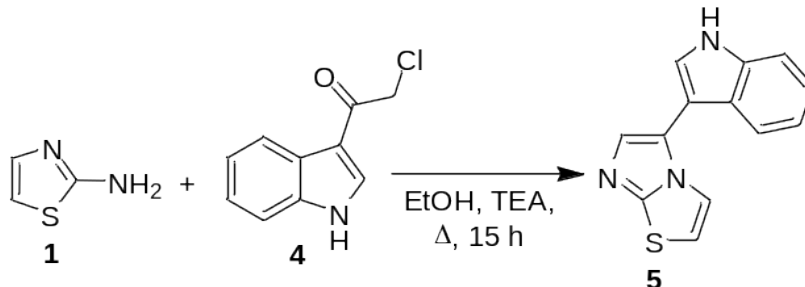


Схема 1.1.1.2.

Однореакторний спосіб безметалевого синтезу 2,3-дизаміщеного імідазо[2,1-*b*]тіазолу **7** було реалізовано шляхом взаємодії 2-амінотіазолу **1** з фенілацетофеноном **6** у розчині ацетонітрилу та у присутності $KHCO_3$ та $CBrCl_3$ як бромуючого реагента (схема 1.1.1.3) [7].

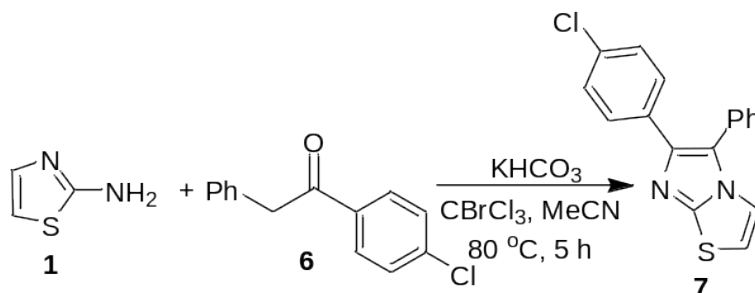


Схема 1.1.1.3.

Простий та екологічно безпечний метод синтезу 2-фенілімідазо[2,1-*b*]тіазолу **9** базується на утворенні α -бромокетону *in situ* з використанням NBS як джерела бромоводню та окисника з подальшою взаємодією з 2-амінотіазолом **1** (схема 1.1.1.4) [8-9].

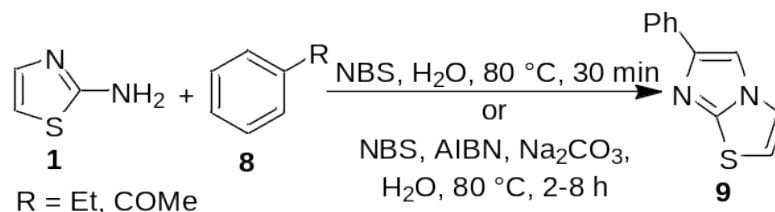


Схема 1.1.1.4.

Трикомпонентна Cu-каталізована, в умовах періодичного та безперервного, потоку реакція сполучення 2-амінотіазолу **1**, ароматичних альдегідів **10** та етил пропіолату **11** є зручним методом синтезу функціональних імідазо[2,1-*b*]тіазолів **12** (схема 1.1.1.5) [10].

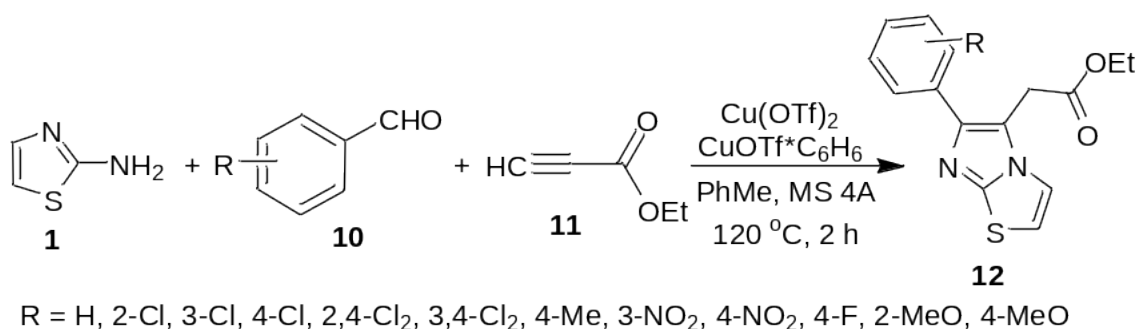


Схема 1.1.1.5.

В праці [11] описано загальну та ефективну окиснювальну каскадну реакцію отримання {6-(4-метоксифеніл)імідазо[2,1-*b*]тіазол-5-іл} (феніл)метанону **15** виходячи з 2-амінотіазолу **1**, фенілацетилену **13** та 1-бром-4-метоксибензену **14** (схема 1.1.1.6).

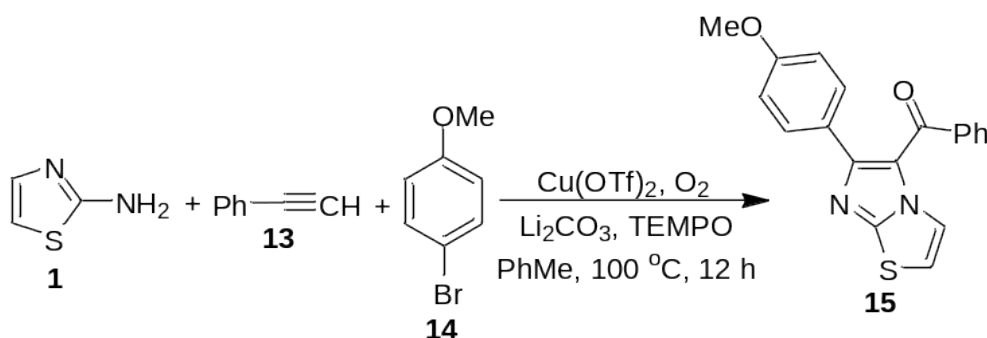


Схема 1.1.1.6.

Автори роботи [12] за допомогою реакції Грьобке-Блекберна-Бієнайме здійснили синтез біологічно цікавих імідазо[2,1-*b*]тіазолів **18** з 2-імідазотіазолу **1** та заміщених 2-етинілбензальдегідів **16** і *трет.*-бутилізоціаніду **17** (схема 1.1.1.7).

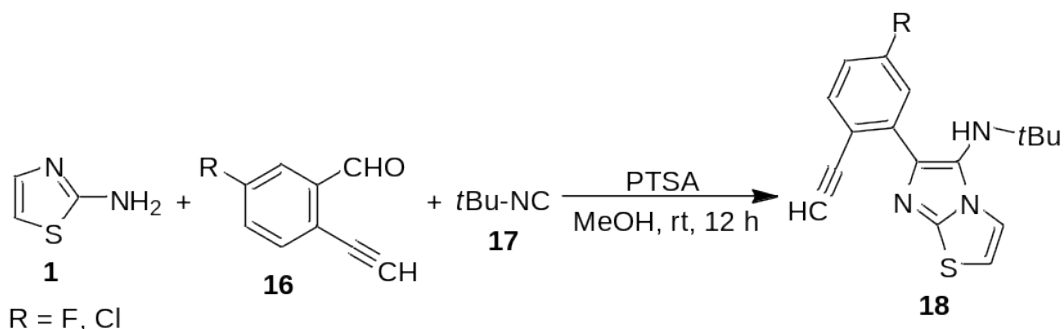


Схема 1.1.1.7.

Функціоналізовані імідазо[2,1-*b*]тіазоли **20** можуть бути синтезовані реакцією між 2-амінотіазолом **1** та 2-хлоретилацетатом **19** в етанолі або 1,2-диметоксиетані при нагріванні (схема 1.1.1.8) [13-14].

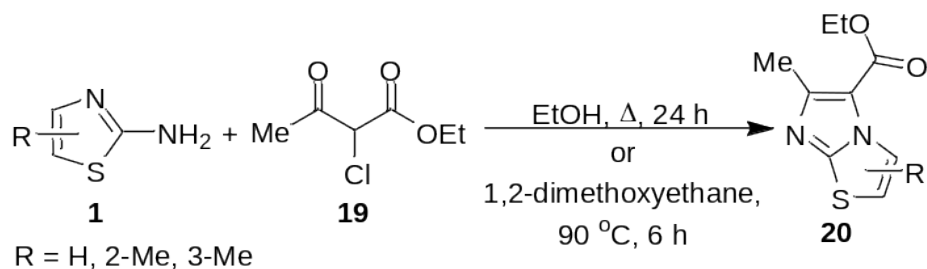


Схема 1.1.1.8.

Однореакторна тристадійна каскадна реакція отримання імідазо[2,1-*b*]тіазолів використовує ацетилціанід **21** як неklasичну ізоціанідну заміну для TMSCN у мікрохвильовому [4+1] циклоприєднанні (реакція Гребке-Бінайме-Блекберна) з наступною реакцією Штрекера в умовах відсутності каталізатора (схема 1.1.1.9) [15].

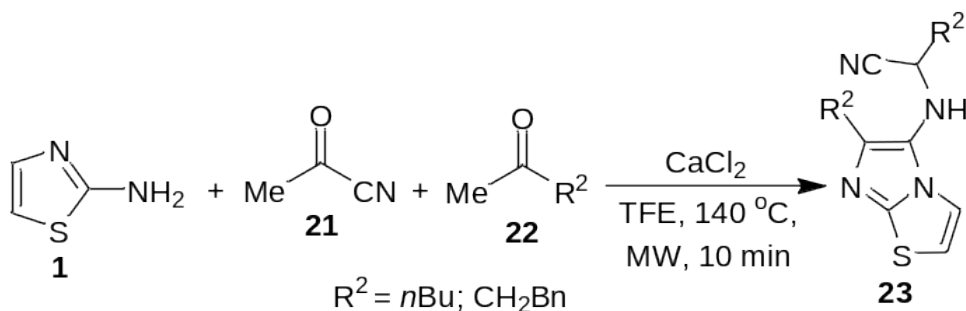


Схема 1.1.1.9.

1.1.2. Аелювання тiazольного ядра до імідазольного циклу

Встановлено, що трикомпонентна циклізація 4,5-дифенілімідазолу **24**, β -нітростиролу **25** та елементарної сірки чудово каталізується саліциловою кислотою при 120 °C з утворенням 3,5,6-трифенілімідазо[2,1-*b*]тіазолу **26** (схема 1.1.2.1) [16].

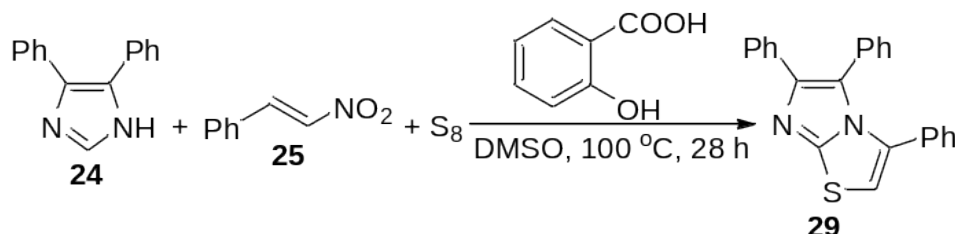


Схема 1.1.2.1.

1.2. Методи синтезу гідрованих аналогів імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолу

1.2.1. Аелювання імідазольного ядра до тiazольного циклу

Зручний варіант синтезу імідазо[2,1-*b*]тіазол-5(6*H*)-онів **31**, заснований на аелюванні імідазольного циклу, включає взаємодію 2-амінотіазолів **1** з етилхлорацетатом **30** (схема 1.2.1.1) [17].

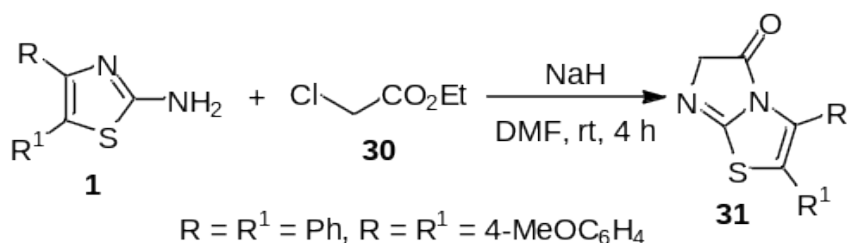


Схема 1.2.1.1.

Автори [18] запропонували новий метод конструювання системи імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолу, який базується на реакції похідних (2*Z*)-1,3-діарил-4-бромобут-2-ен-1-ону **32** з 2-амінотіазолами **1**. Так, реакція 2-амінотіазолів **1** з бромкетонами **32** протікає у м'яких умовах, нагрівання суміші реагентів у PhH протягом 2-4 год, і приводить до цільових продуктів **33** з виходами 46-58%. У разі незаміщеного γ -бромодипнону **32** та амінотіазолу **1** через 2 год нагрівання з реакційної суміші виділено продукт алкілювання – четвертинна тiazолієва сіль **34**. Подальшу гетероциклізацію якої у 1-феніл-2-(6-феніл-5,6-

дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл)етанон **35** здійснено при дії Et₃N у розчині Me₂CO (схема 1.2.1.2).

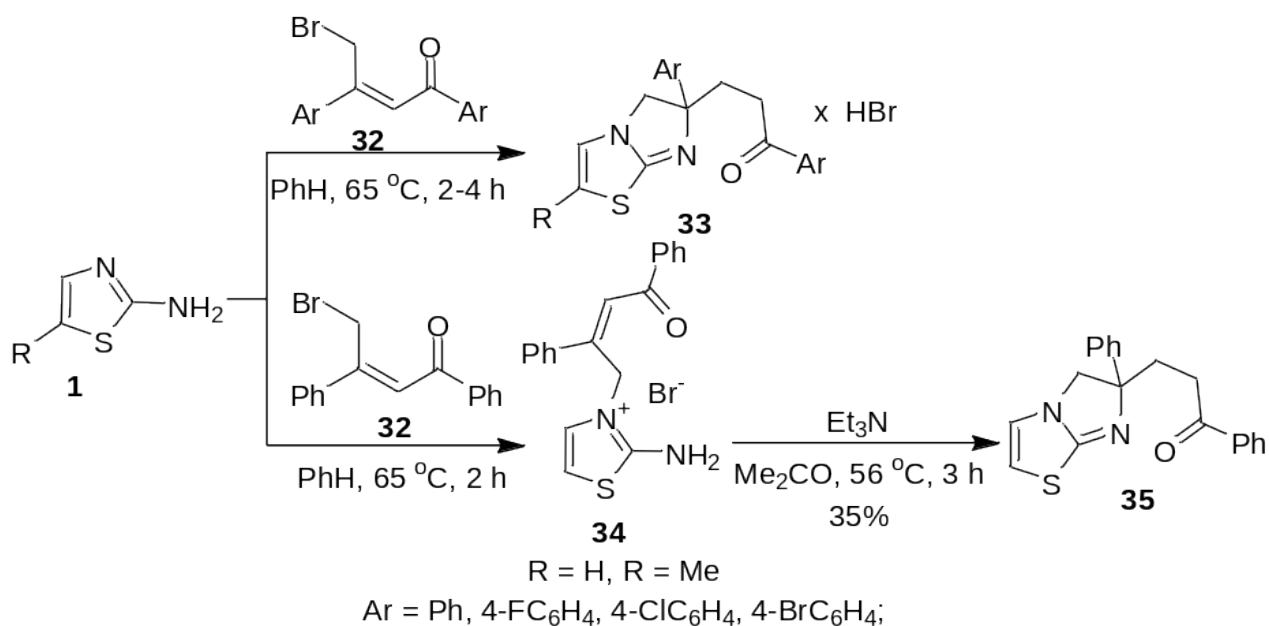


Схема 1.2.1.2.

Конденсація гідрохлориду 4,5-дигідротіазол-2-аміну **1** та 2-бром-1-(3-нітрофеніл)етанону **36** у розчині ДМФА за присутності Na₂CO₃ дала 6-(3-нітрофеніл)-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол **37** (схема 1.2.1.3) [19].

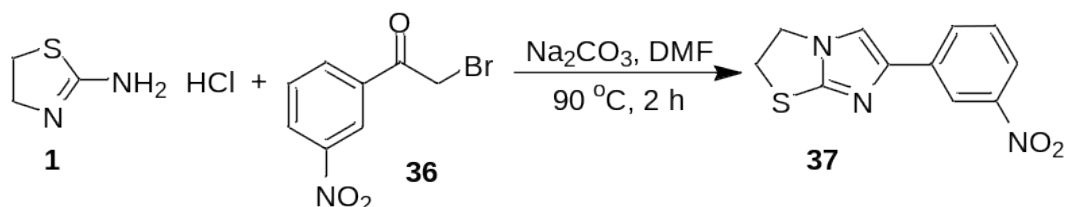


Схема 1.2.1.3.

1.2.2. Анелювання тіазольного ядра до імідазольного циклу

Зручним способом синтезу імідазотіазолового скафолду є взаємодія імідазолідин-2-тіону **38** з 2-хлорокарбоновими кислотами та їх естерами **39** у розчині ацетону за кімнатної температури, що приводить до утворення *S*-алкільованих похідних **40**. Подальша внутрішньомолекулярна циклізація останніх під дією кислоти або нагріванні за відсутності розчинника приводить до цільових продуктів **41** (схема 1.2.2.1) [20].

У свою чергу, автори роботи [21] розробили однореакторний метод синтезу 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону **42**, що полягає у конденсації

імідазолідин-2-тіону **38** з етил 2-хлорацетатом **39** в оцтовій кислоті за присутності натрій ацетату (схема 1.2.2.1).

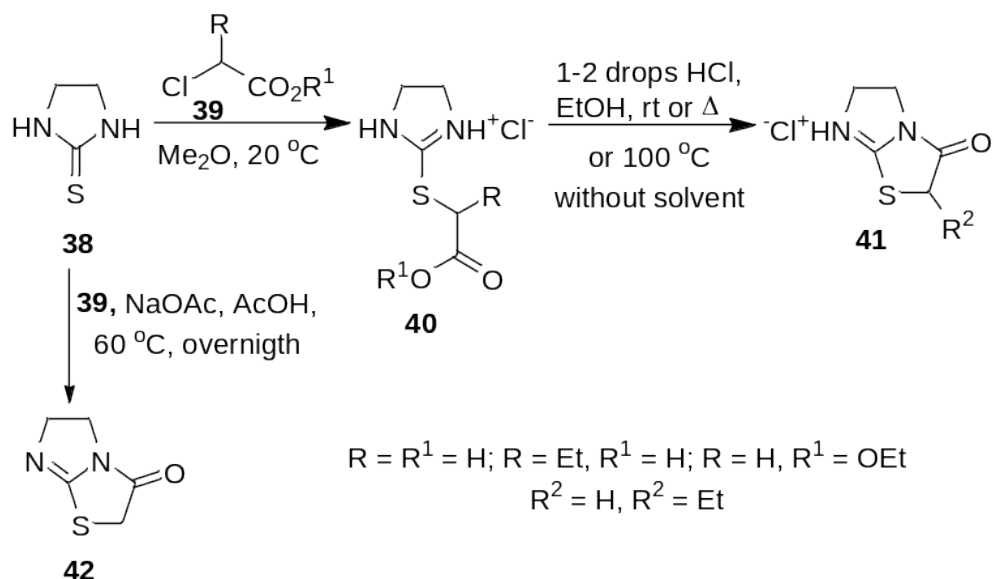


Схема 1.2.2.1.

Конденсація імідазолідинів **38** із 1,3-дихлоропропан-2-оном **43** при кип'ятінні у бутанолі або ацетонітрилі привела до утворення 3-хлорометилімідазо[2,1-*b*]тіазолів **44**, які були використані як будівельні блоки у синтезі інгібіторів хемокінового рецептора CXCR4 (схема 1.2.2.2) [22].

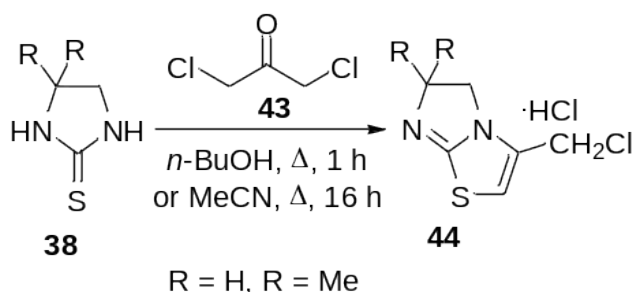


Схема 1.2.2.2.

Автори праці [23] розробили ефективний підхід до отримання 2-{2-(5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3-іл)-4,5-диметоксифеніл}етанаміну **46** шляхом рециклізації 1-хлорометил-3,4-дигідроізохіноліну **45** при обробці імідазолідин-2-тіоном **38** в кислих умовах (схема 1.2.2.3).

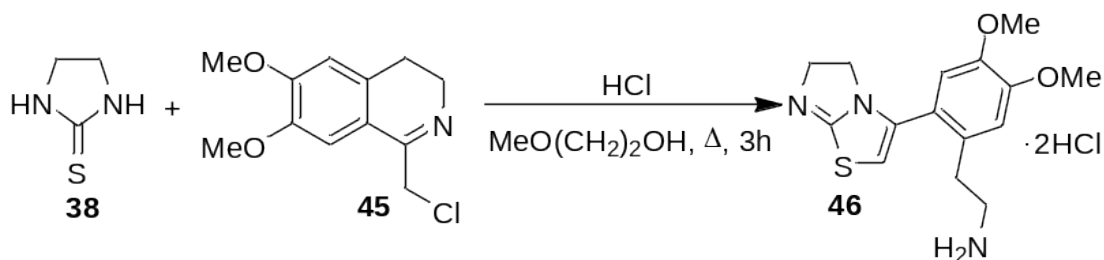


Схема 1.2.2.3.

Останніми роками розроблено новий ефективний підхід до анелювання тiazолінового циклу до імідазолінового остову на основі реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації N-аліл-2-тіоксогідантоїнів **47** (схема 1.2.2.4) [24-25]. Зокрема, їх нагрівання в поліфосфорній кислоті (PPA) дає змогу з високими виходами синтезувати імідазо[2,1-*b*]тіазол-5(6*H*)-они **48**.

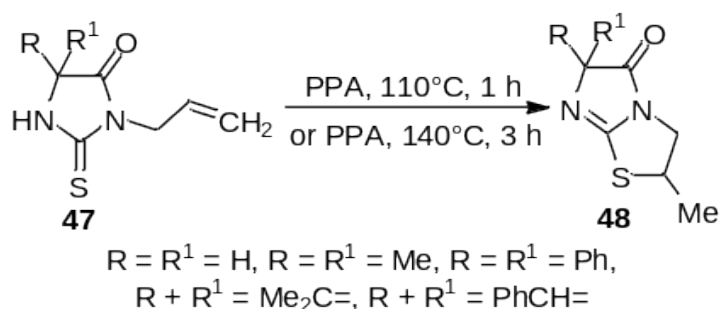


Схема 1.2.2.4.

Для одержання їх 2-галогенметилзаміщених аналогів **49** зручною виявилася електрофільна циклізація під дією Br_2 та I_2 (схема 1.2.2.5) [24-25]. Ще один приклад подібного типу перетворень відноситься до реакції циклосульфенілювання 3-аліл-2-тіоксогідантоїну **47** арилсульфенілхлоридами **50** у сильно полярному $MeNO_2$ в присутності еквімолярної кількості $LiClO_4$ як "допінг-додатки", що дозволяє легко синтезувати 2-(арилсульфанілметил)похідні **51** (схема 1.2.2.5) [26].

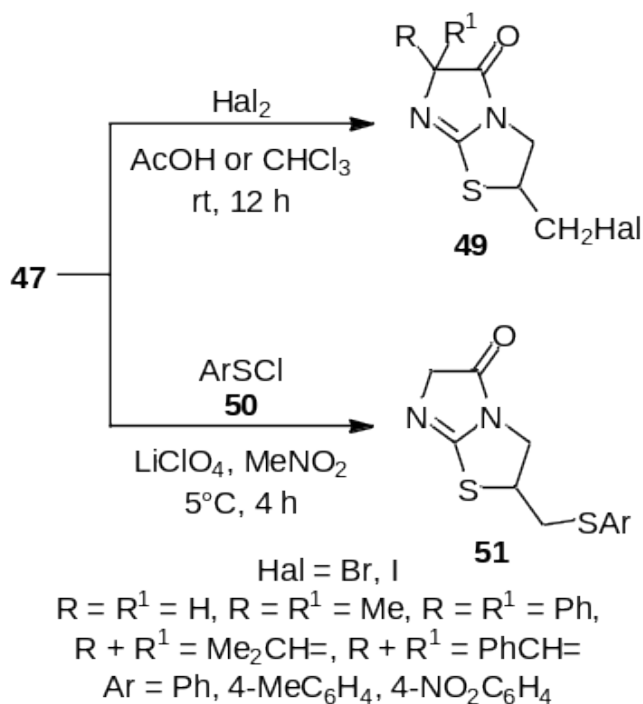


Схема 1.2.2.5.

У свою чергу, конденсація 2-меркапто-4*H*-імідазол-4-ону **52** з біс(бромметил)кетоним тієнотієфєну **53** в киплячому EtOH являє собою приклад аєелювання тіазольного циклу и утвоєння трьох лінійно зв'язаних бігетероциклічних систем **54** (схема 1.2.2.6) [27].

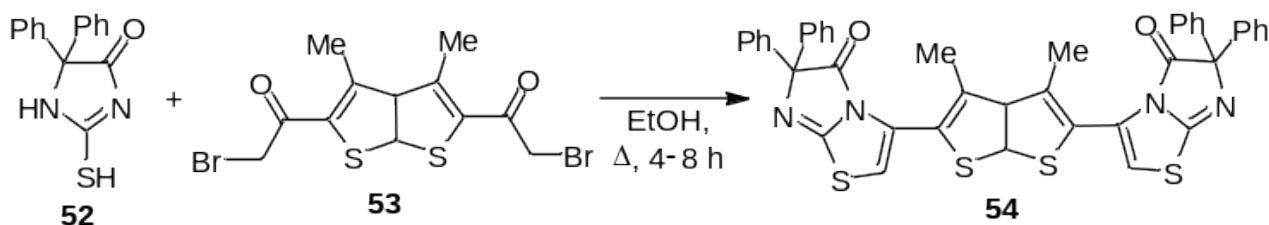
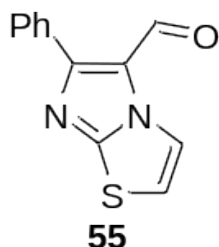


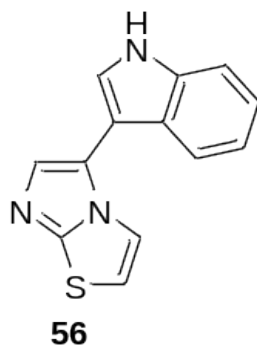
Схема 1.2.2.6.

1.3. Біологічна активність імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів

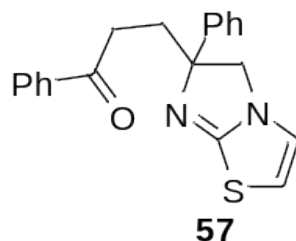
Серед похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолів знайдено речовини з вираженою антимікробною активністю. Так, 6-фєнілімідазо[2,1-*b*]тіазол-5-карбальдегід **55** виявив значну антибактеріальну активність по відношенню до штамів *E.coli* та *P.aeruginosa* (МІК $\leq 0,2$ мг/мл) [28].



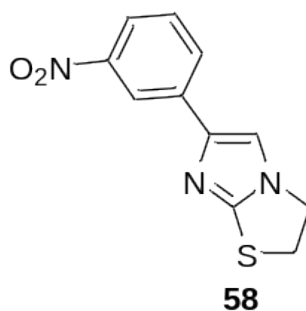
5-(1*H*-Індол-3-іл)імідазо[2,1-*b*]тіазол **55** виявляє активність проти *E. faecalis* на рівні використаного для дослідження контролю медичному препарату «Ампіцилін», а також проти *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. albicans*, *A. niger* та *Penicillium sp.* [6].



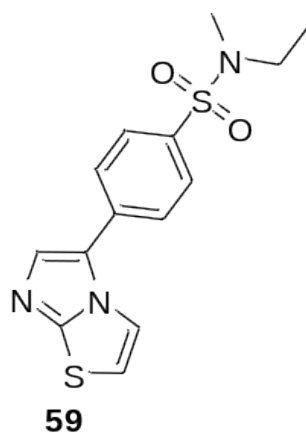
характеризується протипухлинною активністю відносно раку нирки, передміхурової залози, товстої кишки та лейкемії [18].



Перспективною протираковою активністю характеризується 6-(3-нітрофеніл)-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол **58** із значеннями $IC_{50} = 52$ нМ проти рецептора інсуліноподібного фактору росту 1 (IGF1R) та $IC_{50} = 35,5$ нМ проти рецептора епідермального фактору росту (EGFR) з низхідним PK профілем. [19].

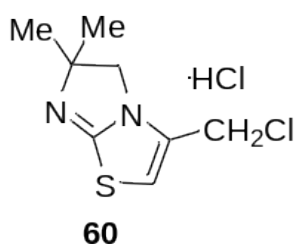


продемонстрував багатообіцяючу цитотоксичну активність до клітинної лінії раку легенів людини (A-549) [3].

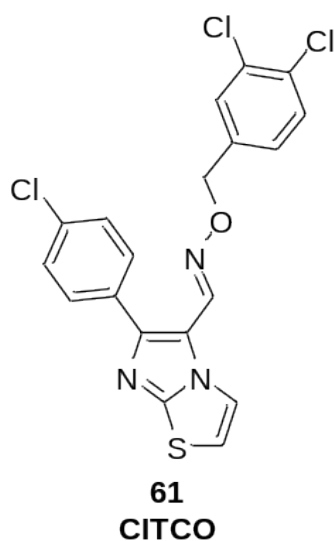


Серед імідазотіазолів виявлено високопотужний селективний інгібітор CXCR4 **60**, який блокує взаємодію CXCR4/CXCL12 (рецептор та його ліганд,

що беруть участь у процесах метастазування раку) *in vitro* та *in vivo*, а також інфікування клітин-мішеней Х4-тропним ВІЛ [22].



Високофункціоналізований імідазо[2,1-*b*]тіазол **61** (СІТСО) є відомим агоністом людського hCAR та використовується як шаблон для отримання нових потужних та високоефективних агоністів hCAR [2].



* * *

Таким чином, детальний аналіз літературних джерел засвідчив, що для конструювання імідазотіазольного скафолда найчастіше використовують або анелювання імідазольного ядра до тіазольного циклу, або анелювання тіазольного ядра до імідазольного циклу. Проте, незважаючи на відкриття серед гідрованих похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолу препарату «Левімазол», цей тип сполук залишається маловивченим. Саме тому, науково-обґрунтованою задачею є розробка загальної та зручної методології конструювання таких похідних та дослідження їх біологічної активності.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ 3-АРИЛ-5,6-ДИГІДРОІМІДАЗО[2,1-*b*]ТІАЗОЛІВ (обговорення результатів)

2.1. Синтез 3-арил-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів

Детальний аналіз літературних джерел засвідчив, що реакція циклоконденсації 2-амінотіазолу із α -галогенкетонами є зручним та ефективним інструментом для одночасного конструювання та спрямованої структурної модифікації імідазотіазольного ядра. Проте, ширшого застосування він знайшов для анелювання імідазольного ядра до тіазольного циклу та отримання ароматичної імідазотіазольної системи. У випадку анелювання тіазольного ядра до імідазольного циклу така реакція описана лише у декількох працях.

З огляду на зазначене вище, видавалось доцільним розробити загальну методологію для одержання серії імідазо[2,1-*b*]тіазолів циклоконденсацією імідазолідин-2-тіону з α -бромацетофенонами. Так, встановлено, що взаємодія комерційно доступного імідазолідин-2-тіону **1** із 2-бром-1-фенілетаном та його заміщеними похідними **2** при кип'ятінні у спиртовому розчині протягом 4 год супроводжується анелюванням тіазольного циклу та утворенням відповідних гідробромідів 3-арил-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів типу **A**.

Подальша нейтралізація солей **A** при обробці NaHCO_3 у системі ацетон-вода за кімнатної температури приводить до утворення цільових продуктів 3-арил-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів **3** з виходами 60-86 % (схема 2.1.1).

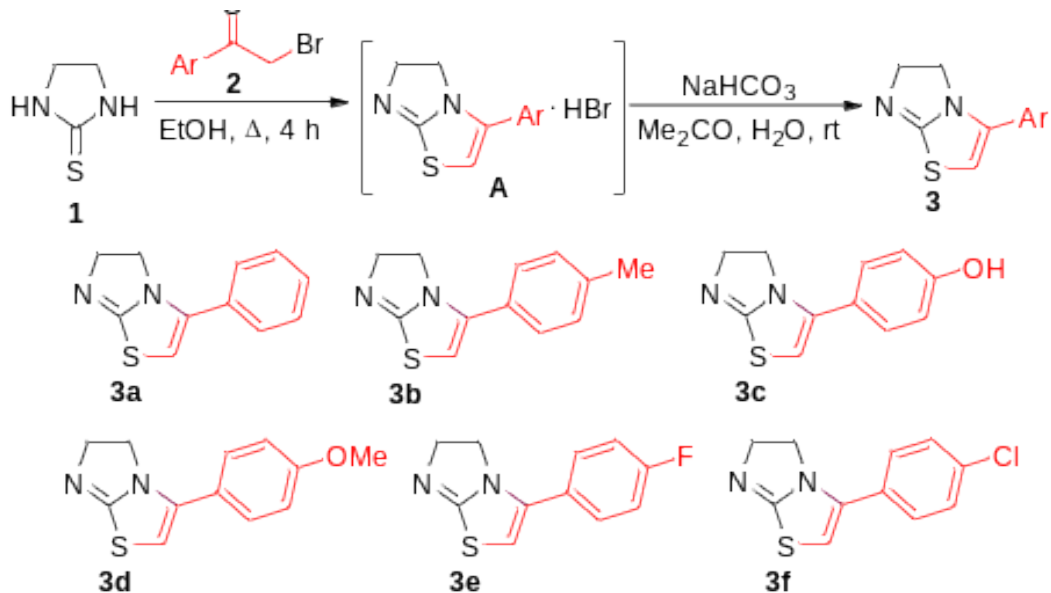


Схема 2.1.1.

Склад та будову синтезованих 3-арил-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів **3a-f** надійно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. Зокрема даними ЯМР ^1H - та ^{13}C -спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та даними елементного аналізу. Так, ацелювання тіазольно циклу підтверджується сигналом SCH-групи, який на спектрах ^1H прописується синглетом в області 6.03-6.46 м.ч., а на спектрах ^{13}C – при 97.8-106.3 м.ч.

Крім цього, на спектрах ^1H - та ^{13}C сполук **3a-f** присутні сигнали протонів ароматичного адра при 6.83-8.30 м.ч. та 114.4-160.2 м.ч. відповідно.

Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H 3-феніл-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолу **3a**.

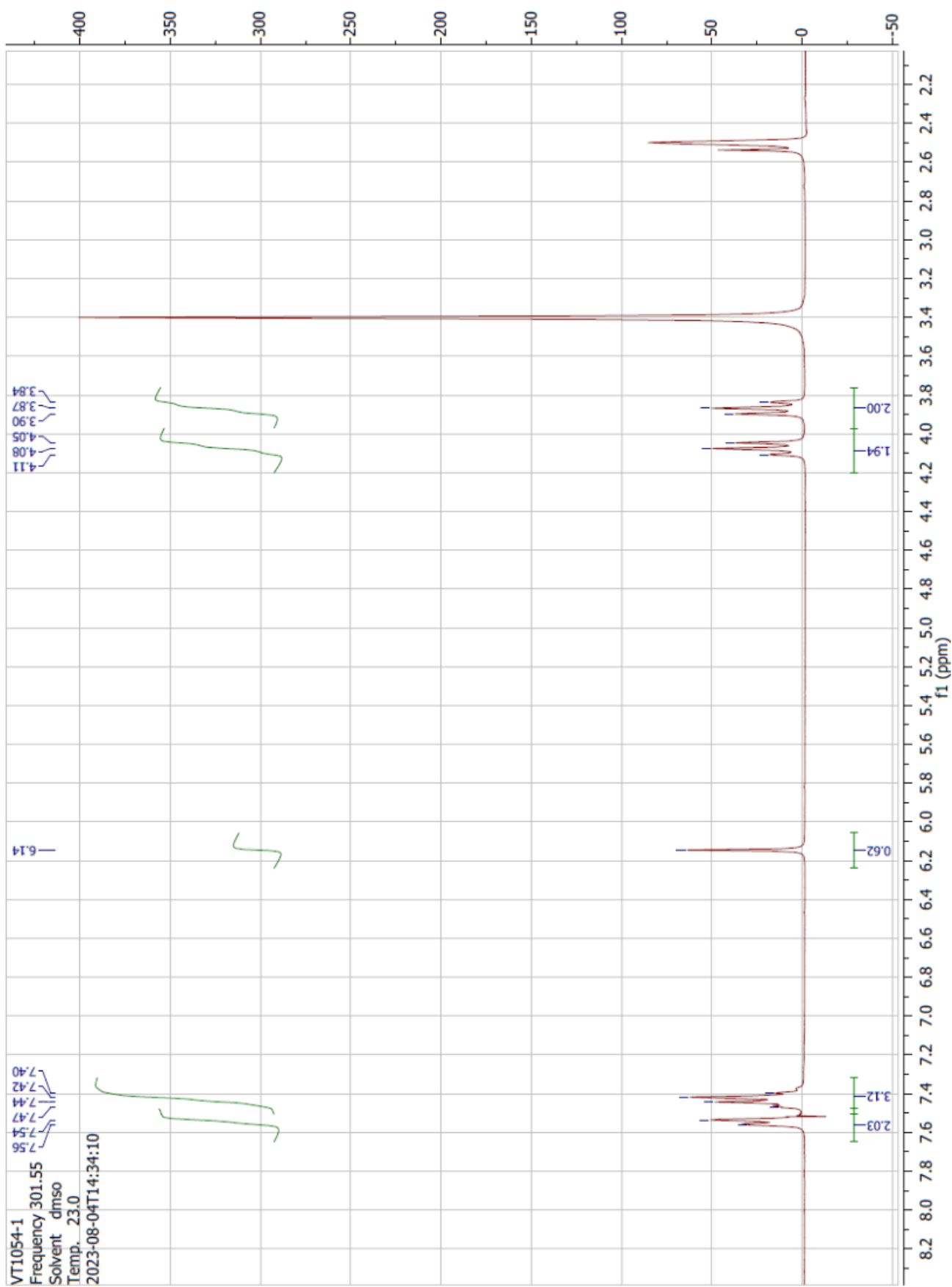


Рис. 2. Спектр ЯМР ^{13}C 3-феніл-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолу **3a**.

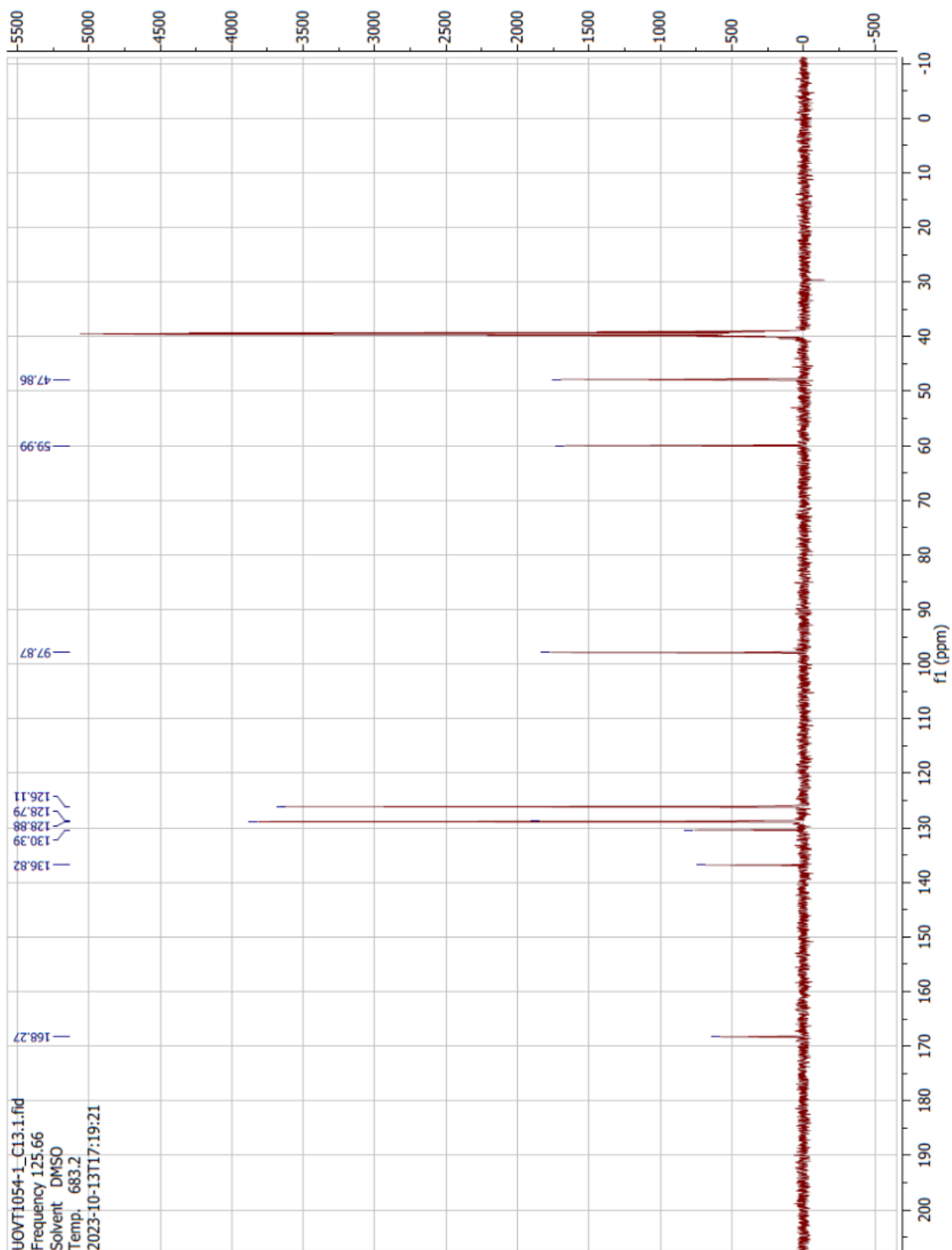


Рис. 3. Спектр ЯМР ^1H 3-(*l*-толіл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол **3b**.

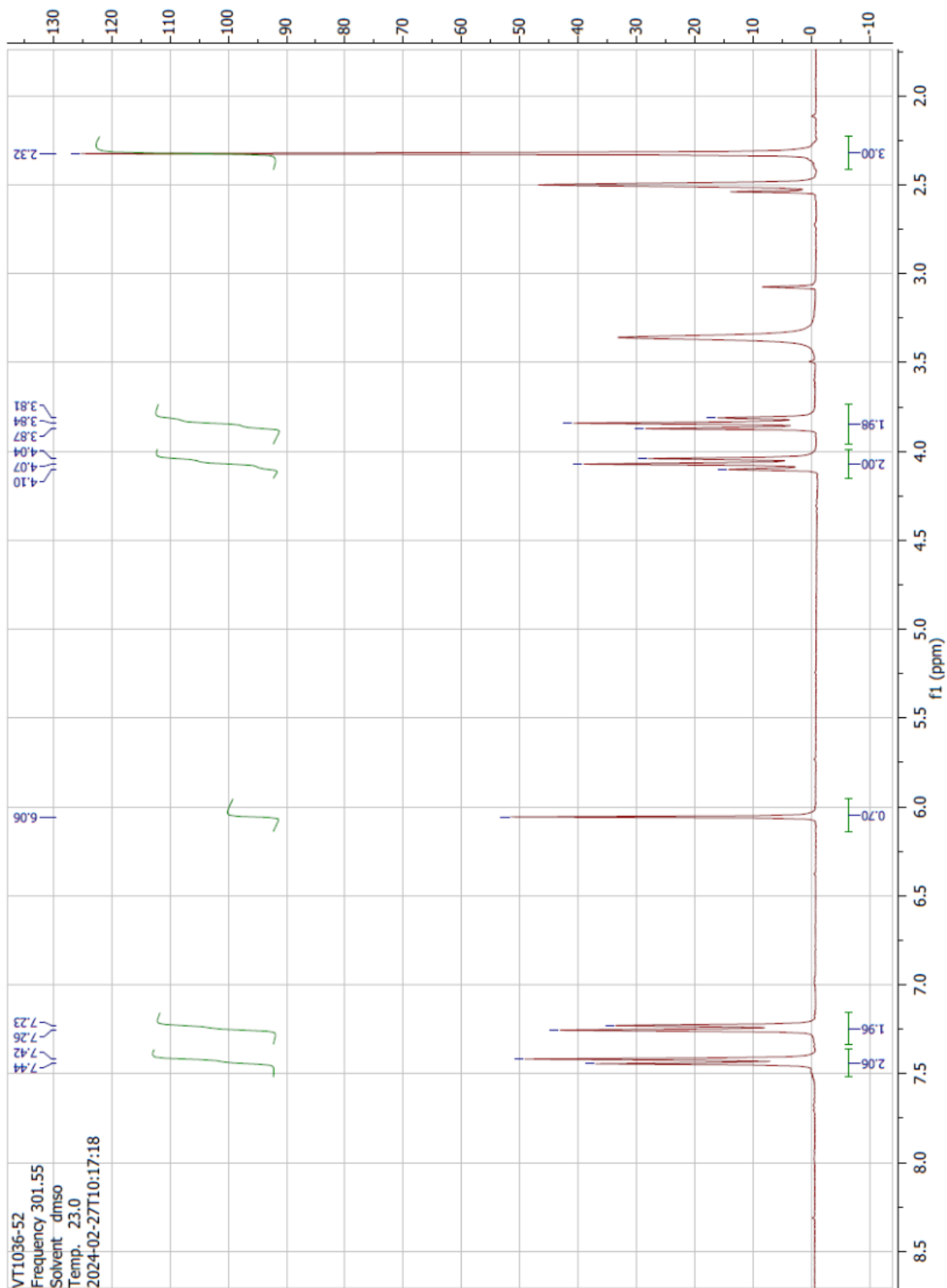


Рис. 4. Спектр ЯМР ^{13}C 3-(*l*-толил)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол 3b.

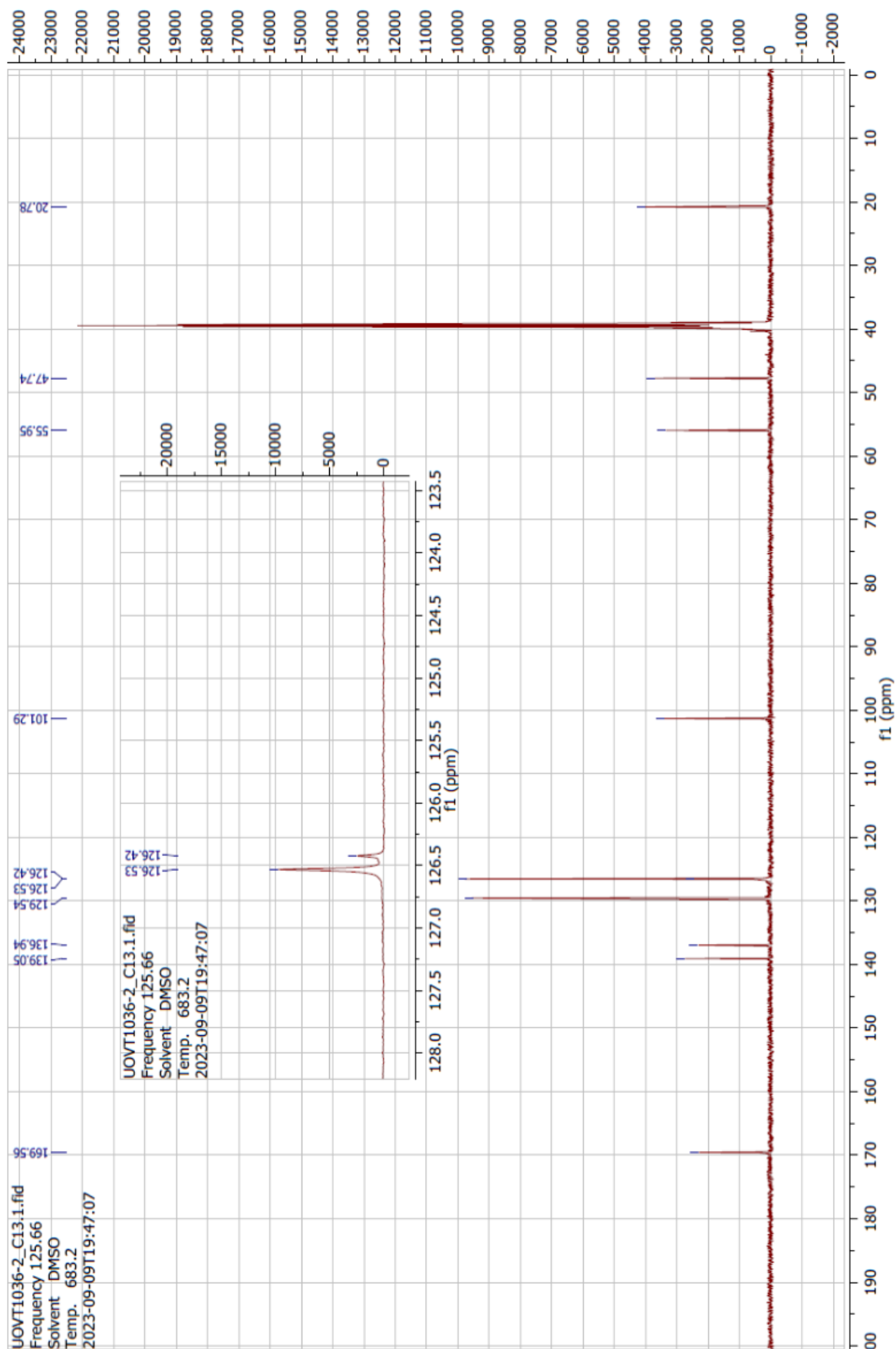


Рис. 5. Спектр ЯМР ^1H 4-(5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3-іл)фенол 3с.

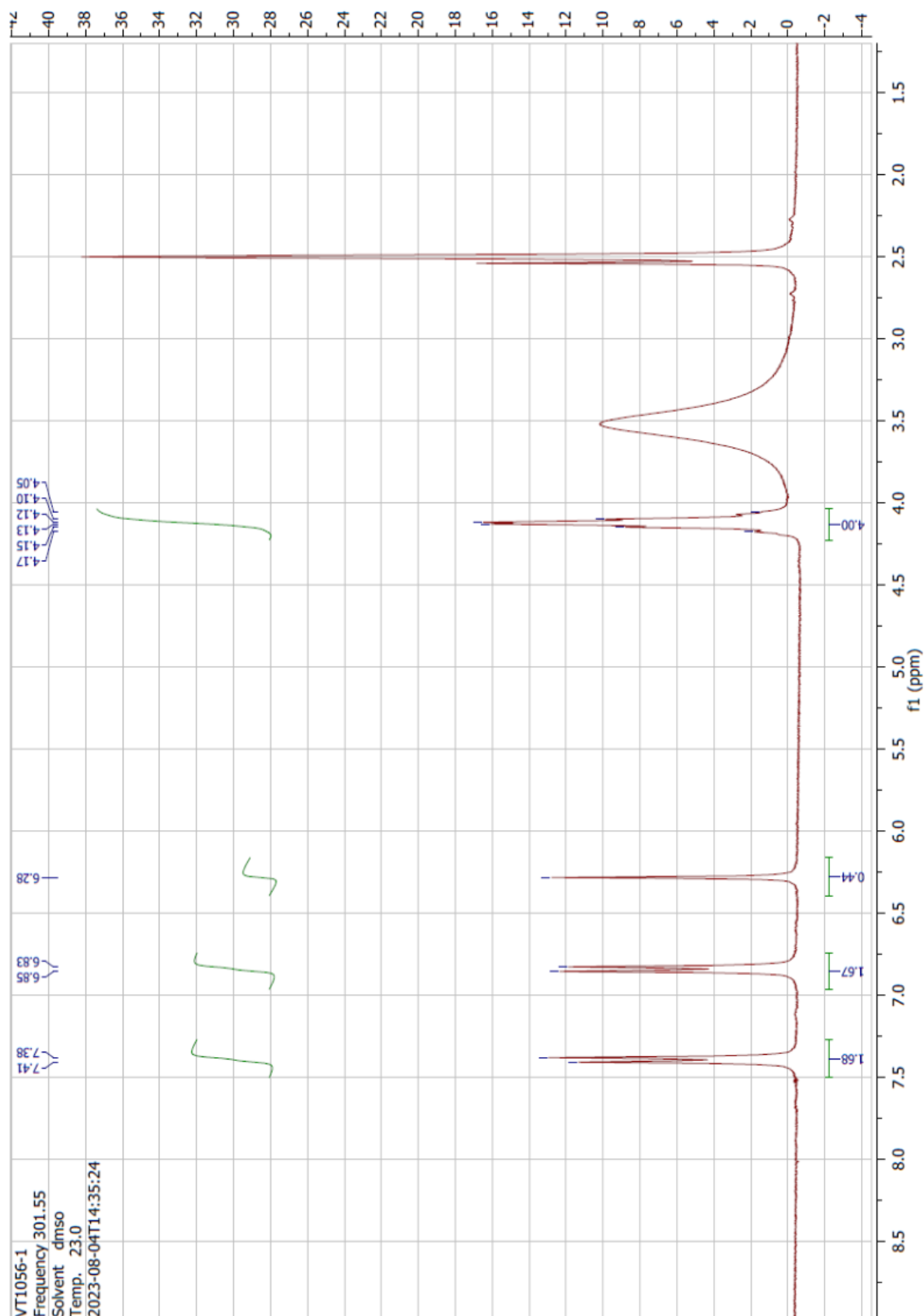


Рис. 6. Спектр ЯМР ^{13}C 4-(5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3-іл)фенол **3с**.

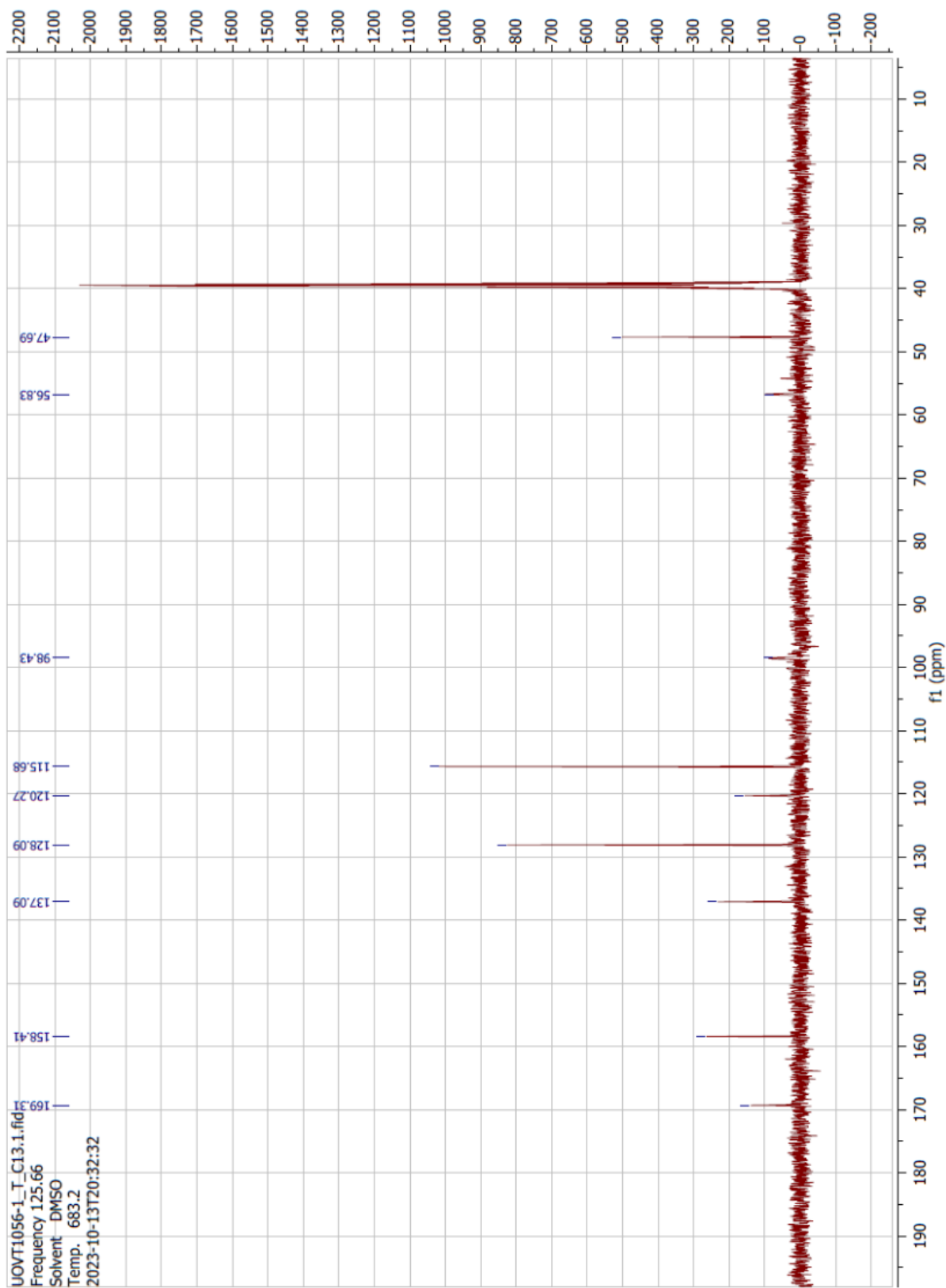


Рис. 7. Спектр ЯМР ^1H 3-(4-метилоксибеніл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол 3d.

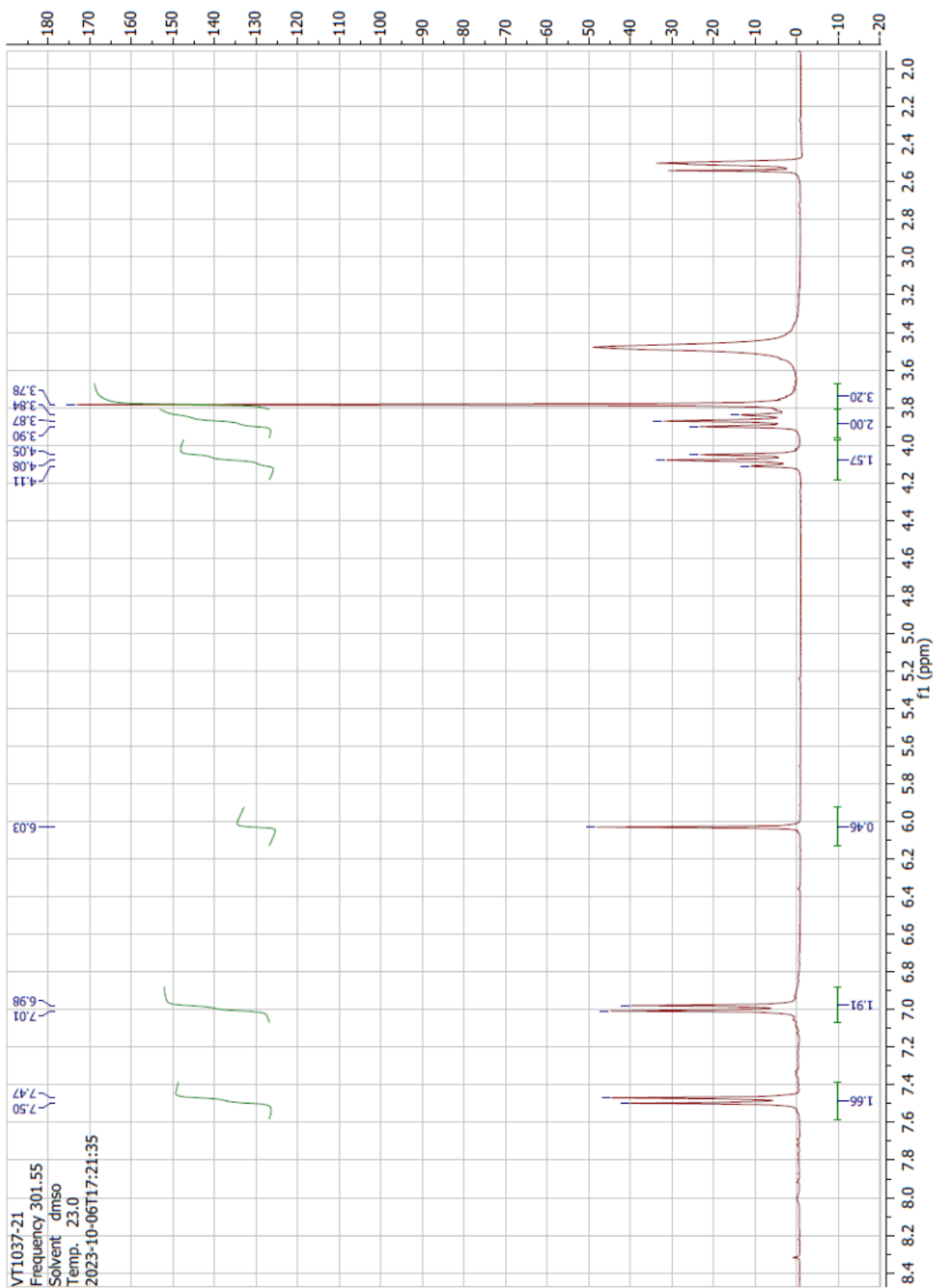


Рис. 8. Спектр ЯМР ^{13}C 3-(4-метилоксифеніл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]-тіазол **3d**.

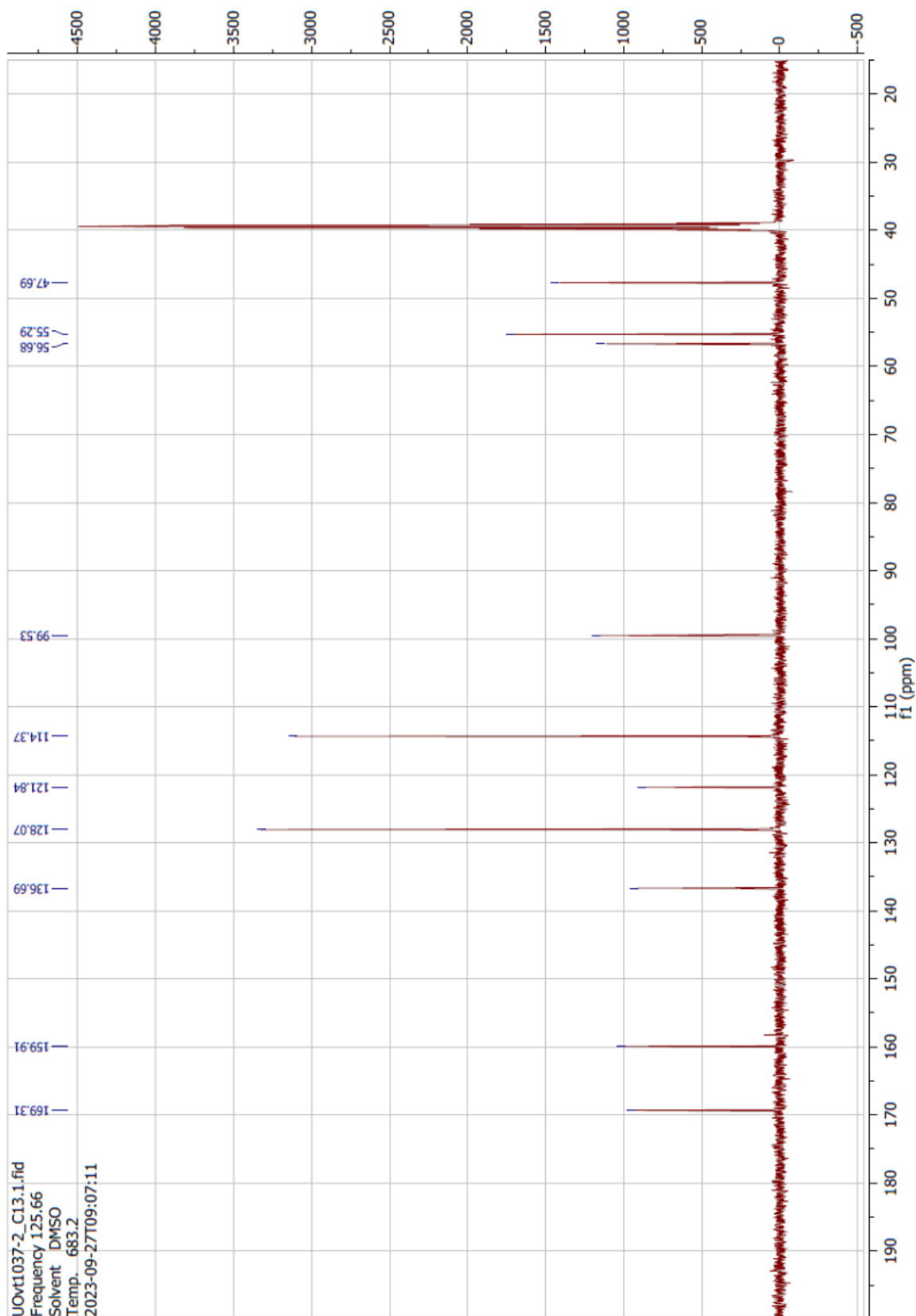


Рис. 9. Спектр ЯМР ^1H 3-(4-флуорофеніл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол 3е.

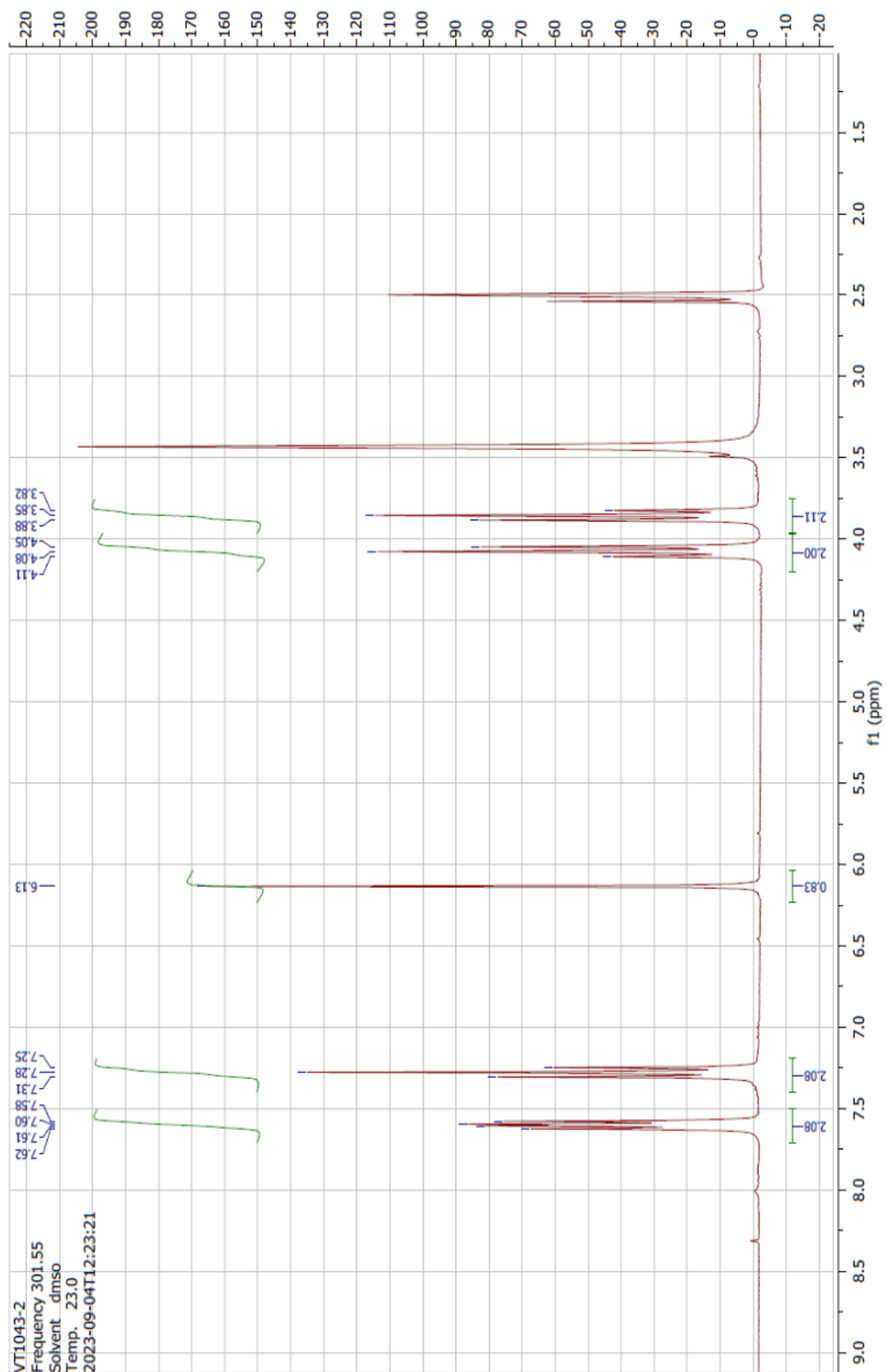


Рис.10. Спектр ЯМР ^{13}C 3-(4-флуорофеніл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол 3е.

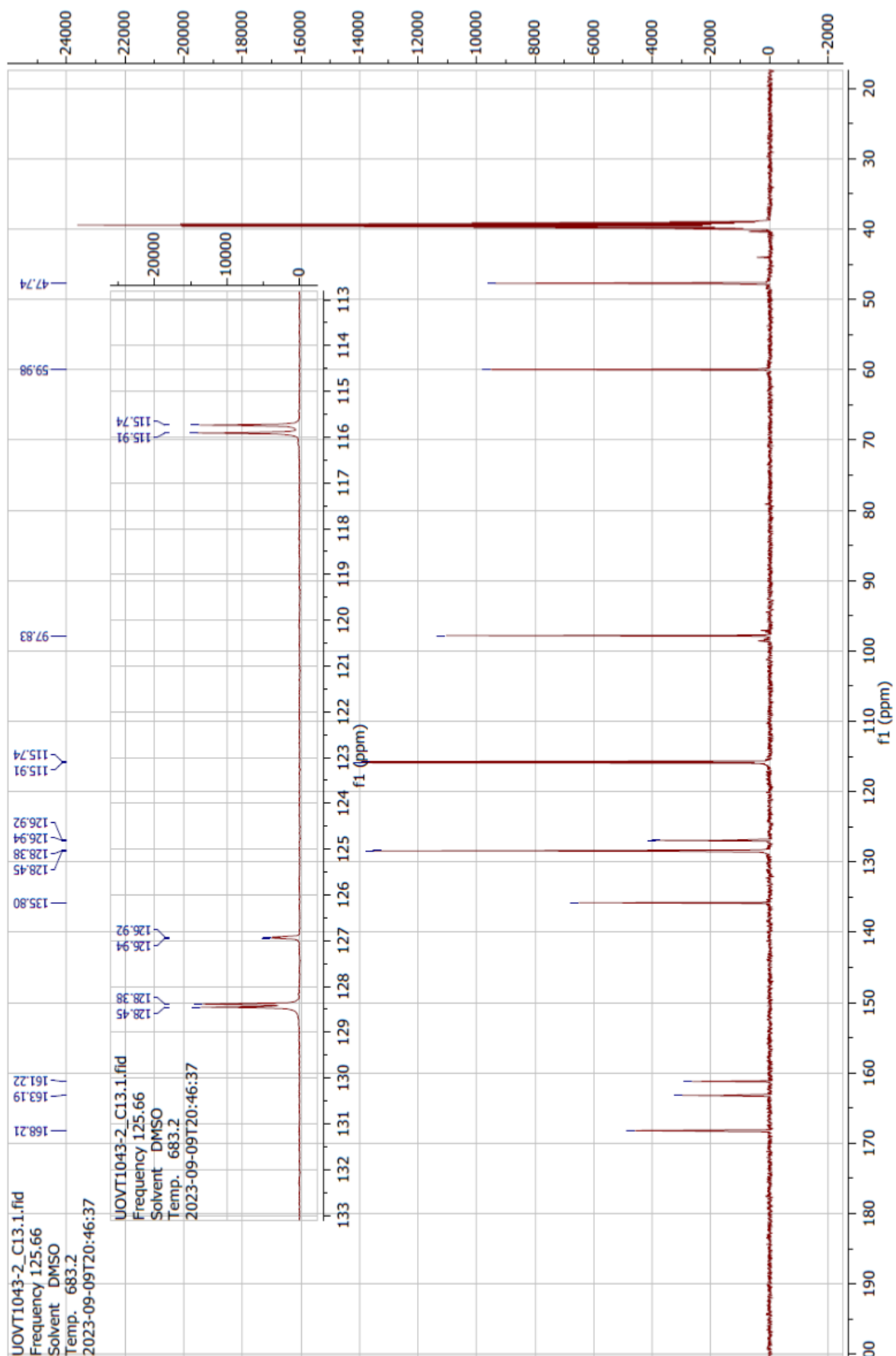


Рис. 11. Спектр ЯМР ^1H 3-(4-хлорфеніл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол 3f.

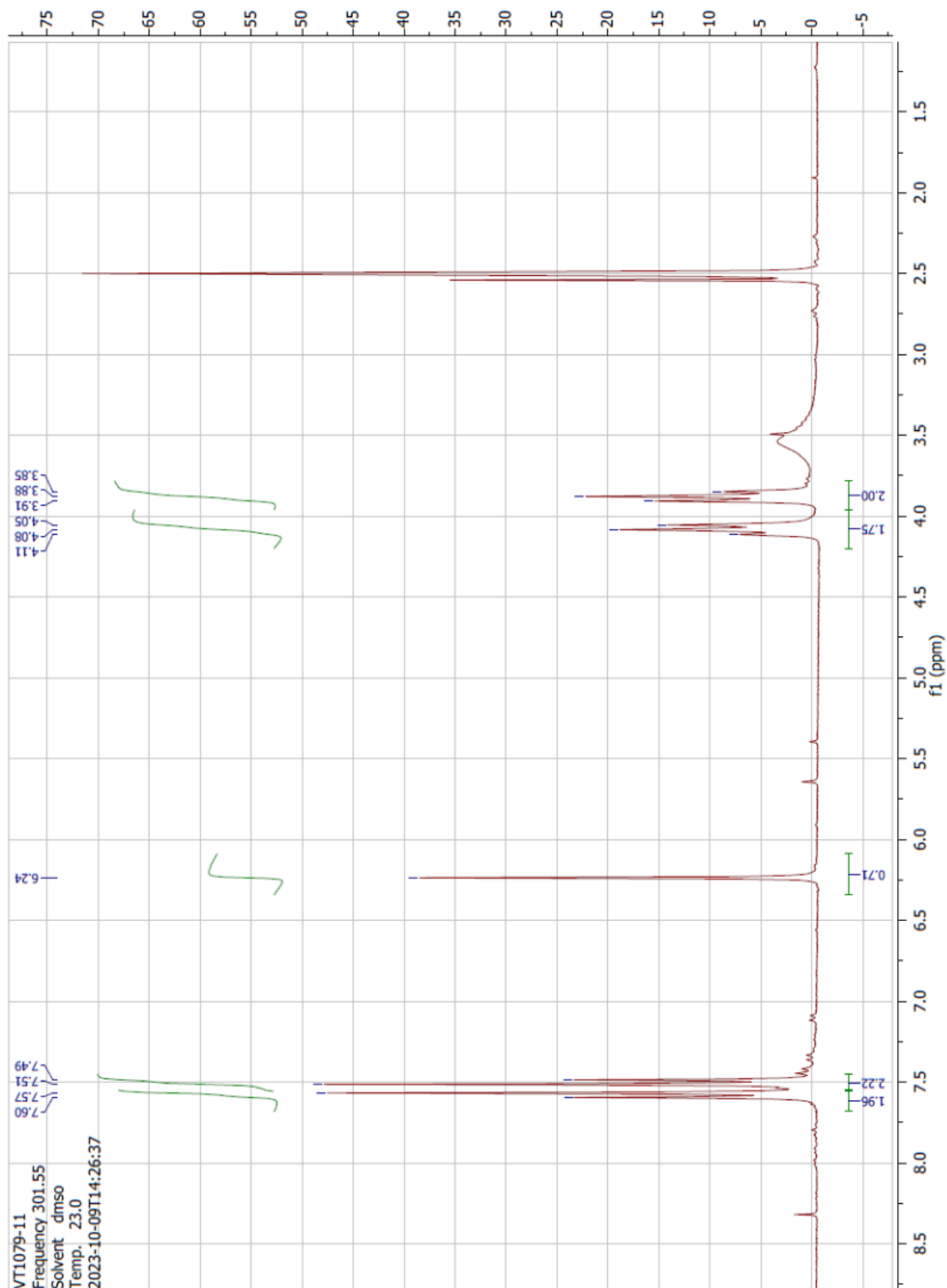
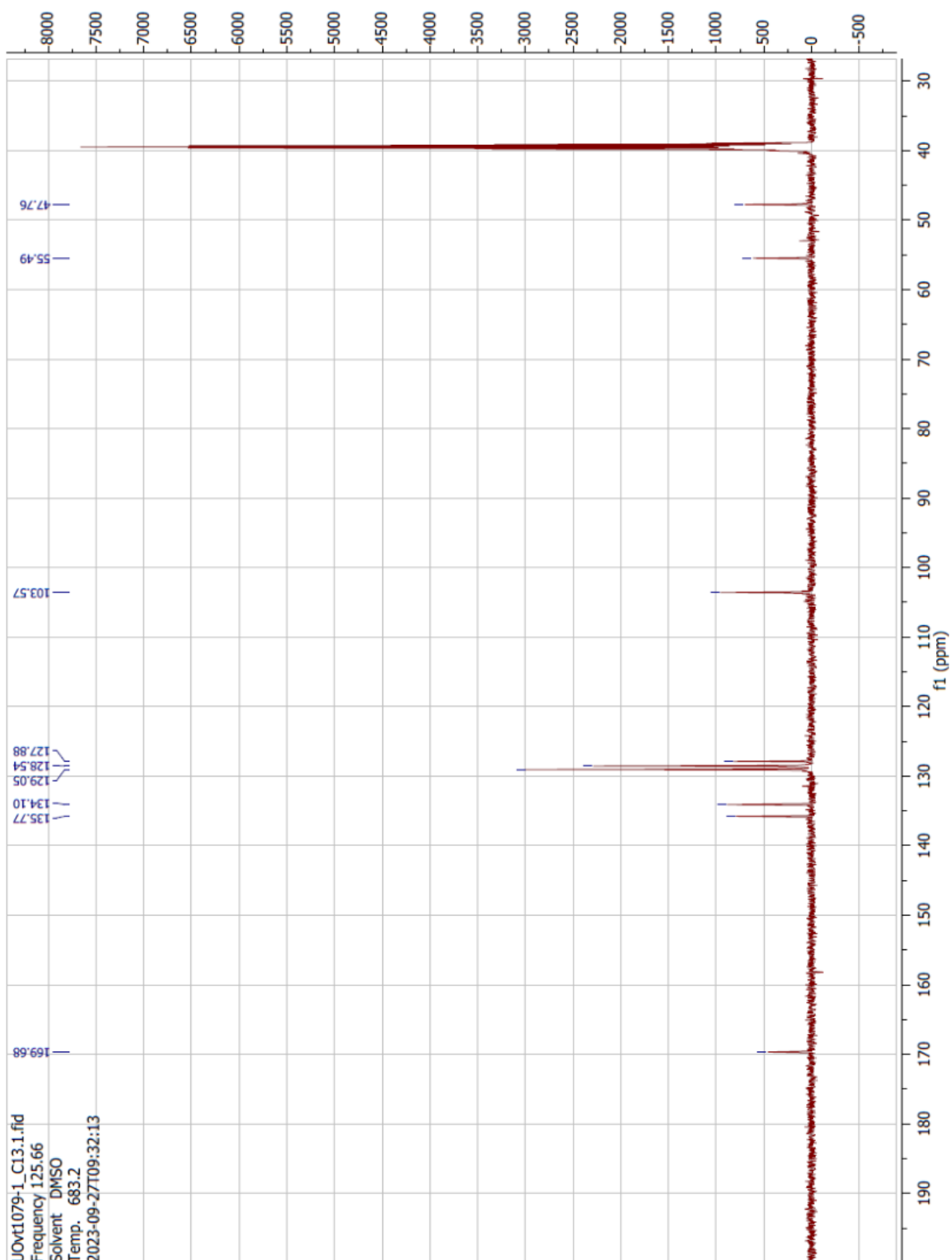


Рис. 12. Спектр ЯМР ^{13}C 3-(4-хлорфеніл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол 3f.



2.2. Оцінка антиоксидантної активності

3-арил-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів

Оцінку антиоксидантної активності синтезованих сполук здійснювали використовуючи аналіз інгібування радикалів 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу (DPPH) [29]. До розчинів досліджуваних сполук та аскорбінової кислоти як еталону у метанолі додавали по 1 мл розчину DPPH (8 мг/100 мл) та залишали при кімнатній температурі в темному місці на 1 год. Величину поглинання радикалів визначали при 517 нм відносно контролю на спектрофотометрі UV-1800 (Shimadzu, Японія). Кожен зразок аналізували в трьох повторях. Відсоток інгібування розраховували відносно холостого зразка:

$$I\% = \frac{A_{\text{blank}} - A_{\text{sample}}}{A_{\text{blank}}} \cdot 100$$

де A_{blank} – абсорбція контрольної реакції (включає всі реагенти, крім досліджуваних сполук);

$A_{\text{sample+DPPH}}$ – абсорбція досліджуваних сполук після 60 хв інкубації з розчином DPPH;

A_{sample} – абсорбція досліджуваних сполук без розчину DPPH.

Відомо, що метод DPPH є простим, швидким та зручним варіантом скринінгу активності поглинання радикалів для багатьох зразків, що робить його вельми цікавим для тестування новосинтезованих сполук на здатність поглинати радикали та пошуку перспективних антиоксидантних лікарських засобів. Скринінг антиоксидантної активності синтезованих 3-арил-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів **3a-f** продемонстрував, що інгібування радикалів DPPH відбувається на 70-97% (рис. 19). Так, найвищою антиоксидантною дією характеризується 4-(5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3-іл)фенол **3c**, який поглинає 97% радикалів. Такий результат чудово узгоджується із літературними даними, які пояснюють антиоксидантну дію фенольного гідроксилу.[30] Також хорошу антиоксидантну активність продемонстрував 3-(4-метилоксифеніл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол **3d**, в який інгібує 92% радикалів DPPH.

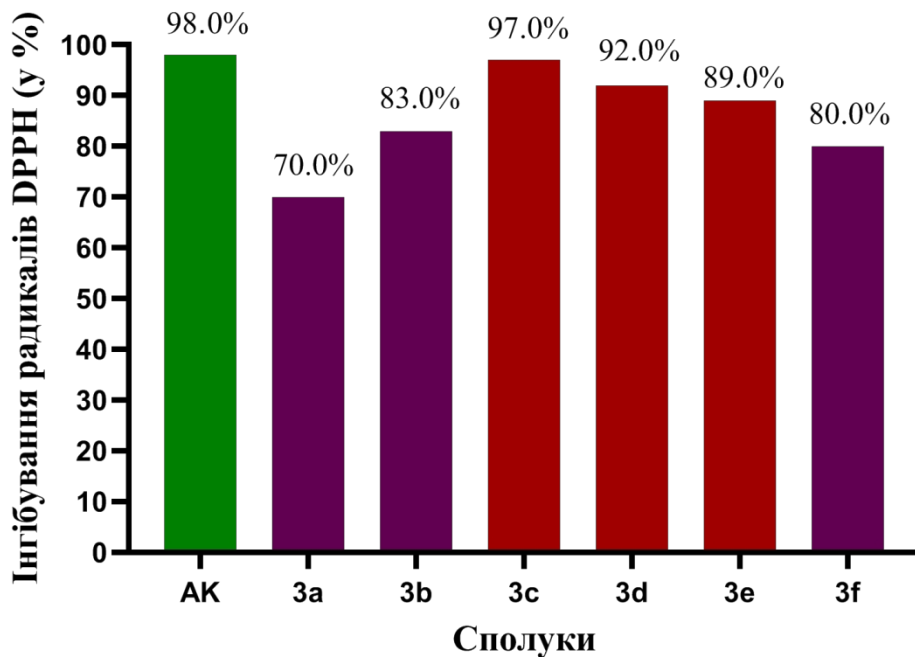


Рис. 19. Інгібування DPPH радикалів 3-арил-5,6-дигідроімідазо-[2,1-*b*][1,3]тіазолами **3a-f** за концентрації 5 *mM*.

Наглядно узагальнюючий вплив електронних параметрів у 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазольному ядрі на антиоксидантну активність продемонстровано на рис. 20.

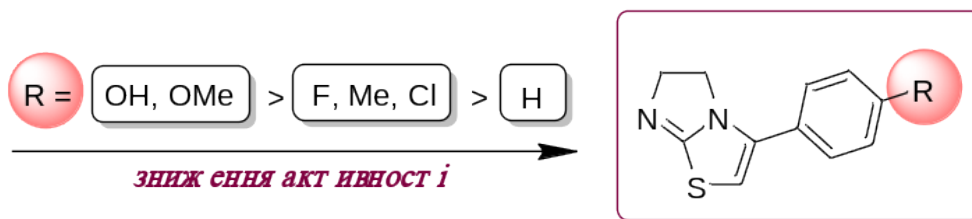


Рис. 20. Взаємозв'язок «структура-активність» 3-арил-5,6-дигідроімідазо-[2,1-*b*][1,3]тіазолами **3a-f**.

РОЗДІЛ ІІІ. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian VXR-400 (301,55 МГц) в імпульсному Фур'є режимі у розчинах DMSO- d_6 , внутрішній стандарт – ТМС. Спектри ЯМР ^{13}C одержані на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (125,75 МГц) у розчинах DMSO- d_6 , внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри отримані на приладі Agilent LC\MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6x15 мм, 1,8мкм (PN 82(c)75-932); розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначені на приладі Сиволобова і не відкоректовані.

Синтез 3-арил-6,7-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів 3а-3ф. До розчину 0,5 г (4,9 ммоль) імідазолідин-2-тіону в 20 мл етанолу додавали 4,9 ммоль відповідного галогенацетофенону. Реакційну суміш кип'ятили протягом чотирьох годин. Охолоджували, розчинник випаровували до утворення кристалічного залишку, який розчиняли у 20 мл ацетону та нейтралізували розчином NaHCO_3 . Екстрагували хлороформом (3x10 мл), органічний шар сушили Na_2SO_4 та випарювали до залишку. Отриманий продукт перекристалізовували з етилацетатом.

3-Феніл-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол 3а. Вихід: 63% , т. топл. 105-107 °С. ЯМР ^1H спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 3.87 т (2H, $^3J = 9.0$, CH_2), 4.08 т (2H, $^3J = 9.0$, CH_2), 6.14 с (1H, CH), 7.40-7.47 м (3H, $^3J = 9.0$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.55 д (2H, $^3J = 9.0$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 47.86 (C^5), 59.99 (C^6), 97.87 (C^2), 126.11 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 128.79, 128.88 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 130.39 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 136.82 (C^3), 168.27 (C^{7a}). Мас-спектр, m/z . 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С, 65.51; Н, 4.94; N, 13.96. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С, 65.32; Н, 4.98; N, 13.85.

3-(*п*-Толіл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол 3б. Вихід: 60% , т. пл. 65-67 °С. ЯМР ^1H спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 2.32 с (3H, CH_3), 3.84 т (2H, $^3J = 9.0$, CH_2), 4.07 т (2H, $^3J = 9.0$, CH_2), 6.06 с (1H, CH), 7.25 д (2H, $^3J = 9.0$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$),

7.43 д (2H, $^3J = 9.0$, CH_{аром.}). ЯМР ¹³C спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч.: 20.78 (CH₃), 47.74 (C⁵), 55.95 (C⁶), 101.29 (C²), 126.42, 126.53, 129.54, 136.94 (C_{аром.}), 139.05 (C³), 169.56 (C^{7a}). Мас-спектр, *m/z*. 217 [M+H]⁺. Знайдено, %: C, 66.82; H, 5.64; N, 12.83. C₁₂H₁₂N₂S. Вирахувано, %: C, 66.63; H, 5.59; N, 12.95.

4-(5,6-Дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3-іл)фенол 3с. Вихід: 86% , т. топл. > 210 °C. ЯМР ¹H спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 4.05-4.17 м (4H, 2CH₂), 6.28 с (1H, CH), 6.84 д (2H, $^3J = 6.0$, CH_{аром.}), 7.40 д (2H, $^3J = 9.0$, CH_{аром.}), протон ОН-групи знаходиться в обміні з водою. ЯМР ¹³C спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч.: 47.69 (C⁵), 56.83 (C⁶), 98.43 (C²), 115.68 (C_{аром.}), 120.27 (C_{аром.}), 128.09 (C_{аром.}), 137.09 (C³), 158.41 (C_{аром.}), 169.31 (C^{7a}). Мас-спектр, *m/z*. 219 [M+H]⁺. Знайдено, %: C, 66.74; H, 4.58; N, 12.99. C₁₁H₁₀N₂OS. Вирахувано, %: C, 60.53; H, 4.62; N, 12.83.

3-(4-Метилксифеніл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол 3d. Вихід: 68% , т. топл. 80-82 °C. ЯМР ¹H спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 3.78 с (3H, OCH₃), 3.87 т (2H, $^3J = 9.0$, CH₂), 4.08 т (2H, $^3J = 9.0$, CH₂), 6.03 с (1H, CH), 7.00 д (2H, $^3J = 9.0$, CH_{аром.}), 7.49 д (2H, $^3J = 9.0$, CH_{аром.}). ЯМР ¹³C спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч.: 47.69 (C⁵), 55.29 (C⁶), 56.68 (OCH₃), 99.53 (C²), 114.37, 121.84, 128.07 (C_{аром.}), 136.69 (C³), 159.91 (C_{аром.}), 169.31 (C^{7a}). Мас-спектр, *m/z*. 233 [M+H]⁺. Знайдено, %: C, 62.25; H, 5.24; N, 11.93. C₁₂H₁₂N₂OS. Вирахувано, %: C, 62.04; H, 5.21; N, 12.06.

3-(4-Флуорофеніл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол 3е. Вихід: 71% , т. топл. 88-90 °C. ЯМР ¹H спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 3.85 т (2H, $^3J = 9.0$, CH₂), 4.08 т (2H, $^3J = 9.0$, CH₂), 6.13 с (1H, CH), 7.28 т (2H, $^3J = 9.0$, CH_{аром.}), 7.58-7.62 м (2H, CH_{аром.}). ЯМР ¹³C спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 47.74 (C⁵), 59.98 (C⁶), 97.83 (C²), 115.74 д (*J* = 21.25, C_{аром.}), 126.91 д (*J* = 3.0, C_{аром.}), 128.38 д (*J* = 8.75, C_{аром.}), 135.80, 162.21 (*J* = 246.25, C_{аром.}), 168.21 (C^{7a}). Мас-спектр, *m/z*. 221 [M+H]⁺. Знайдено, %: C, 60.19; H, 4.09; N, 12.58. C₁₁H₉FN₂S. Вирахувано, %: C, 59.98; H, 4.12; N, 12.72.

3-(4-Хлорфеніл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол 3f. Вихід: 75% , т. топл. 98-100 °C. ЯМР ¹H спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 3.88 т (2H, $^3J = 9.0$,

CH₂), 4.08 т (2H, ³J= 9.0, CH₂), 6.24 с (1H, CH), 7.50 д (2H, ³J= 6.0, CH_{аром.}), 7.59 д (2H, ³J= 9.0, CH_{аром.}). ЯМР ¹³C спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч.: 47.76 (C⁵), 55.49 (C⁶), 103.57 (C²), 127.88, 128.54, 129.05, 134.10, 135.77 (C_{аром.}), 169.68 (C^{7a}). Мас-спектр, *m/z*. 237 [M+H]⁺. Знайдено, %: C, 55.59; H, 3.80; N, 11.95. C₁₁H₉ClN₂S. Вирахувано, %: C, 55.81; H, 3.83; N, 11.83.

ВИСНОВКИ

Таким чином, реакцією циклоконденсації імідазолідин-2-тіону та α -бромацетофенонами у спиртовому розчині з подальшою обробкою NaHCO_3 у середовищі ацетон-вода було легко отримано «вільні основи» 3-арил-6,7-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазоли з виходами 60-86%.

З використанням експрес-методу інгібування радикалів DPPH здійснено оцінку антиоксидантного потенціалу синтезованих 3-арил-6,7-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів.

Експериментально встановлено, що 3-арил-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазоли характеризуються хорошою антиоксидантною активністю та здатні інгібувати 70-97% радикалів DPPH.

Знайдено, що найвищою антиоксидантною дією характеризується 4-(5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3-іл)фенол **3с**, який поглинає 97% радикалів та може розглядатися як потенційний синтетичний антиоксидант.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ai-hui Zhou, Tao Han, Peng-bin Si, Xiao-qing Liu, Ming-yu Teng, Guo-li Huang, Bo Liu, Qin Wang, Jie Zhang, Synthesis and properties of a series of iridium complexes with naphthalenyl imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as primary ligands. *J. Organometal. Chem.* **2023**, *985*, 122596.
2. Liang D., Li L., Lynch C., et al. DL5050, a Selective Agonist for the Human Constitutive Androstane Receptor. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, 1039-1044.
3. Mustafa Er, Arif Özer, Şahin Direkel, Tuncay Karakurt, Hakan Tahtaci, Novel substituted benzothiazole and Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]Thiadiazole derivatives: Synthesis, characterization, molecular docking study, and investigation of their in vitro antileishmanial and antibacterial activities. *J. Mol. Structure.* **2019**, *1194*, 284-296.
4. Althagafi, I.; El-Metwaly, N.; Farghaly, T.A. New Series of Thiazole Derivatives: Synthesis, Structural Elucidation, Antimicrobial Activity, Molecular Modeling and MOE Docking. *Molecules* **2019**, *24*, 1741.
5. Yuankang Xu, Hanyu Wang, Jinyan Zhao, Xiaofeng Yang, Meishan Pei, Guangyou Zhang, Yanxia Zhang, Li Lin, A simple fluorescent schiff base for sequential detection of Zn²⁺ and PPI based on imidazo[2,1-*b*]thiazole. *J. Photochem. Photobiology A: Chem.* **2019**, *383*, 112026.
6. El-Shora, Hamed. Synthesis and evaluation of some novel 3-hetarylindole derivatives as antimicrobial and antioxidant agents. *Chem. Heterocyclic Comp.*, **2018**, *54*, 618-624.
7. Roslan, Irwan & Ng, Kian Hong & Wu, Ji'en & Chuah, Gaik-Khuan & Jaenicke, Stephan. Synthesis of Di-Substituted 3-Phenylimidazo[1,2-*a*]pyridines via a 2-Aminopyridine/CBrCl₃ alpha-Bromination Shuttle. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9167-9174.
8. Saket B. Bhagat, Vikas N. Telvekar, NBS mediated protocol for the synthesis of N-bridged fused heterocycles in water. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3662-3666.

9. Chen, L.; Zhu, H.; Wang, J.; Liu, H. One-Pot NBS-Promoted Synthesis of Imidazoles and Thiazoles from Ethylarenes in Water. *Molecules*. **2019**, *24*, 893.
10. Asim Kumar Jana and Prabhas Bhaumick and Anoop Kumar Panday and Richa Mishra and Lokman H. Choudhury. *Org. Biomol. Chem*, **2019**, *17*, 5316-5330.
11. Xianwei Li, Tianzhang Wang, Yu-Jing Lu, Shaomin Ji, Yanping Huo, Bifu Liu, Copper-catalyzed oxidative multicomponent reaction: synthesis of imidazo fused heterocycles with molecular oxygen. *Org. Biomol. Chem*. **2018**, *16*, 7143-7151.
12. Shao, T.; Gong, Z.; Su, T.; Hao, W.; Che, C. A practical and efficient approach to imidazo[1,2-*a*]pyridine-fused isoquinolines through the post-GBB transformation strategy. *Beilstein J. Org. Chem*. **2017**, *13*, 817-824.
13. Ganesh Samala, Parthiban Brindha Devi, Shalini Saxena, Nikhila Meda, Perumal Yogeewari, Dharmarajan Sriram, Design, synthesis and biological evaluation of imidazo[2,1-*b*]thiazole and benzo[*a*]imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as Mycobacterium tuberculosis pantothenate synthetase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem*. **2016**, *24*, 1298-1307.
14. Šačkus, Algirdas & Brickute, Diana & Paliulis, Osvaldas & Sløk, Frank. Synthesis of Heterocyclic Analogs of α -amino adipic Acid and its Esters Based on Imidazo[2,1-*b*][1,3]Thiazole. *J. Heterocyclic Chem*. **2014**, *52*, 1032-1036.
15. Guillermo Martinez-Ariza, Jose Nunez-Rios, Yeon-Sun Lee, Christopher Hulme, Acetyl cyanide as a cyanide source in a tandem catalyst-free modified Groebke–Blackburn–Bienaymé [4+1]-cycloaddition–Strecker cascade, *Tetrahedron Lett*. **2015**, *56*, 1038-1040.
16. Mei, Ruhuai & Yang, Chenrui & Xiong, Feng & Zhao, Jinwu. Salicylic Acid-Promoted Three-Component Annulation of Benzimidazoles, Nitroalkenes and Elemental Sulfur. *Adv. Synthesis Cat*. **2021**, *363*, 186-1866.
17. Ahmed H. Abdelazeem, Mohammed T. El-Saadi, Asmaa G. Safi El-Din, Hany A. Omar, Samir M. El-Moghazy, Design, synthesis and analgesic/anti-inflammatory evaluation of novel diarylthiazole and diarylimidazole

- derivatives towards selective COX-1 inhibitors with better gastric profile, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 665-676.
18. Potikha, L.M., Brovarets, V.S. Synthesis of imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles – potential anticancer agents derived from γ -bromodipnones. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2020**, *56*, 1073–1077.
19. Gadekar PK, Urunkar G, Roychowdhury A, Sharma R, Bose J, Khanna S, Damre A, Sarveswari S. Design, synthesis and biological evaluation of 2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles as dual EGFR and IGF1R inhibitors. *Bioorg. Chem.* **2021**, *115*, 105151.
20. Kushakova, P.M., Ramsh, S.M. & Garabadgiu, A.V. New data on the alkylation of cyclic thioureas with α -halo-carboxylic acids and their esters. 1. Alkylation of ethylene thiourea. *Chem. Heterocycl. Compa.* **2006**, *42*, 221-226.
21. Mariangela Urbano, Miguel Guerrero, Subash Velaparathi, Melissa Crisp, Peter Chase, Peter Hodder, Marie-Therese Schaeffer, Steven Brown, Hugh Rosen, Edward Roberts, Discovery, synthesis and SAR analysis of novel selective small molecule S1P4-R agonists based on a (2*Z*,5*Z*)-5-((pyrrol-3-yl)methylene)-3-alkyl-2-(alkylimino)thiazolidin-4-one chemotype. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6739-6745.
22. Gebhard Thoma, Markus B. Streiff, Jiri Kovarik, Fraser Glickman, Trixie Wagner, Christian Beerli, and Hans-Günter Zerwes, Orally Bioavailable Isothioureas Block Function of the Chemokine Receptor CXCR4 *In Vitro* and *In Vivo*. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7915-7920.
23. Alexander A. Zubenko, Anatolii S. Morkovnik, Lyudmila N. Divaeva, Oleg P. Demidov, Viktor G. Kartsev, Vadim S. Sochnev, Alexander I. Klimenko, Natalia M. Dobaeva, Gennadii S. Borodkin, Anatolii N. Bodryakov, Marya A. Bodryakova, Leonid N. Fetisov, Thiourea assisted recyclization of 1-(chloromethyl)dihydroisoquinolines: a convenient route to β -(*o*-thiazolylaryl)ethylamines. *Mendeleev Comm.* **2021**, *31*, 125-127.
24. Салієва Л. М.; Сливка Н. Ю.; Васькевич Р. І.; Вовк М. В., Синтез похідних 2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолу електрофільною

- циклізацією 3-аліл-2-тіоксоімідазолідин-4-онів. *Укр. хім. журн.* **2016**, *82*, 64-68.
25. Салієва Л. М., Васькевич Р. І., Сливка Н. Ю., Вовк М. В. Синтез і структурна функціоналізація 6-заміщених 2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*] [1,3]тіазол-5-онів. *Журн. орган. фарм. хімії* **2018**, *16*, 31-41.
26. Салієва Л. М.; Сливка Н. Ю.; Васькевич А. І.; Вовк М. В., Циклосульфенілювання 3-алілтіогідантоїну. *Журн. орг. фарм. хім.* **2016**, *14*, 58-62.
27. Gomha, Sobhi & Edrees, Mastoura & Ezz El-Arab, Elham. (2016). Synthesis and Preliminary In-Vitro Cytotoxic Evaluation of Some Novel bis - Heterocycles Incorporating Thienothiophene: Synthesis of Some Novel bis - Heterocycles. *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, *54*, 641-647.
28. Koudad, M., El Hamouti, C., Elaattiaoui, A. *et al.* Synthesis, crystal structure, antimicrobial activity and docking studies of new imidazothiazole derivatives. *J. IRAN. CHEM. SOC.* **2020**, *17*, 297-306.
29. W. Brand-Williams, M.E. Cuvelier, C. Berset Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Science and Technology*, **1995**, *28*, 25-30.
30. Mario C Foti, Antioxidant properties of phenols, *J. Pharm. Pharmacol.* **2007**, *59*, 1673-1685.
31. Волошина О.С. Доклінічні дослідження лікарських засобів: конспект лекцій для студ. напряму підготовки 6.051401 «Біотехнологія» ден. та заоч. форм навч. / О.С. Волошина. – К.: НУХТ, **2013**. – 102 с.
32. Глубіш П.А. Органічний синтез: навч. посібник. Частина I. / П.А. Глубіш. – К.: ІЗМН, **1997**. – 320 с.
33. Ранський А.П. Органічна хімія. Теорія та практикум / А.П. Ранський, М.В. Євсєєва, О.А. Гордієнко. – Вінниця, **2009**.