МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

На правах рукопису

КРАЄВСЬКА СОЛОМІЯ ПАВЛІВНА

СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ РЯДУ 5-АЛКІЛАМІНОМЕТИЛЕНПОХІДНИХ 2-ТІОКСО-4-ТІАЗОЛІДИНОНУ

Спеціальність 226 «Фармація, промислова фармація»

Освітньо-професійна програма «Фармація»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

ГОЛОТА СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

Доцент, кандидат фармацевтичних наук

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол №_____

Засідання кафедри органічної

та фармацевтичної хімії

від _____2024 р.

Завідувач кафедри

доц. Сливка Н.Ю.

Луцьк – 2024

АНОТАЦІЯ

Похідні тіазолідин-4-ону з амінометиленовим лінкером у положенні 5 гетероциклічної системи та алкільними фрагментами у молекулах є об'єктами для досліджень у органічній та медичній хімії, які володіють цікавими фізико-хімічними та потенційними фармакологічними властивостями.

Дана робота присвячена розробці методів синтезу, отримання , вивчення структурних особливостей та дослідження антиоксидантної активності в умовах DPPH моделі 5-амінометиленпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону з алкільними фрагментами у молекулах.

В роботі проведено аналіз наукових публікацій з пошукових баз Scopus та PubMed щодо синтетичних підходів до отримання різних структурно-модифікованих похідних 5-ене-4-тіазолідинонів. На основі проведеного аналізу опрацьовано та запропоновано оригінальний метод синтезу раніше не описаного в хімічній літературі 5-амінометилен-2-тіоксо-тіазолідин-4-ону. Для реалізації синтезу використано взаємодію відповідного 5-етоксиметиліденпохідного з гідрокарбонатом амонію в спиртовому середовищі. Будову синтезованого 5-амінометилен-2-тіоксо-тіазолідин-4-он доведено з використанням спектральних методів та рентгеноструктурного аналізу. Також пробовано та запропоновано використання в реакції амінолізу в якості нуклеофілів та потенційних фармакорфорів з покращеними молекулярними характеристиками циклогексиламіну та аміноспиртів, на основі чого синтезовано серію відповідних 5-алкіламінометиліденпохідних для фармакологічного скринінгу.

Досліджено антирадикальну активність *in vitro* в моделі DPPH радикалів для синтезованих сполук та встановлено що 5-амінометиленпохідні 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону є перспективними "каркасами" для дизайну та спрямованого синтезу потенційних антиоксидантних агентів.

ЗМІСТ

ВСТУП……5

РОЗДІЛ 1. СИНТЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО 5-ЄНАМІНО-4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ «ЛІКОПОДІБНИХ МОЛЕКУЛ» (огляд літератури) ……8

Розділ 1.1. Синтез 5-єнаміно-4-тіазолідинонів на основі 5-етокси-метиленпохідних……8

Розділ 1.2. Інші методи синтезу 5-амінометилен-4-тіазолідинонів……14

Розділ 1.3. Інші методи синтезу 5-ен-4-тіазолідинонів……16

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ РЯДУ 5-АМІНОМЕТИЛЕН-2-ТІОКСО-4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ З АЛКІЛЬНИМИ ФРАГМЕНТАМИ В МОЛЕКУЛАХ. ВИВЧЕННЯ ЇХ БУДОВИ, ЛІКОПОДІБНИХ ПАРАМЕТРІВ *IN SILICO* ТА АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ *IN VITRO*……21

Розділ 2.1. Загальна стратегія запланованих експериментальних досліджень ……..……21

Розділ 2.2. Синтез 5-етоксиметиліден-2-тіоксо-тіазолідин-4-ону…..……22

Розділ 2.3. Синтез 5-амінометиліденпохідного 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону (сполука 2.2) та дослідження будови з застосуванням РСА та ЯМР спектроскопії ……..……23

Розділ 2.4. Синтез 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону з фрагментами циклоалканів та аміноспиртів у молекулах (сполуки 2.3-2.6) та дослідження їх будови з застосуванням спектральних методів…27

Розділ 2.5. *In silico* оцінка/прогнозування лікоподібних параметрів синтезованих 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону (сполуки 2.2-2.6) ……..……37

Розділ 2.6. Дослідження *in vitro* антиоксидантної активності синтезованих 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону (сполуки 2.2-2.6) на DPPH моделі……..……41

Розділ 2.7. Опис експериментів……..……..42

ВИСНОВКИ……..……44

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…….....……45

ВСТУП

Актуальність теми. Гетероциклічні сполуки посідають важливе місце у сучасній органічній та медичній хімії. Серед різноманіття гетероциклічних систем, похідні тіазолідин-4-ону привертають увагу фахівців, які працюють у галузях синтетичної та фармацевтичної хімії. Дані сполуки володіють цікавими хімічними властивостями та можливостями для трансформацій з метою отримання великої групи важкодоступних органічних молекул. З точки зору сучасної фармакології похідні тіазолідин-4-ону є важливими і високоафінними лігандами до ряду важливих рецепторів задіяних у патогенезі життєвоважливих захворювань таких як онкологічні процеси, інсуліннезалежний цукровий діабет, серцево-судинні захворювання тощо. Станом на сьогодні в хімії та фармакології похідних тіазолідин-4-ону напрацьовано значний науково-практичний доробок, проте, ряд питань залишається вивченим недостатньо і представляють інтерес для інтенсивних досліджень. Значний інтерес для наукових колективів представляють похідні тіазолідин-4-ону з амінометиленовим лінкером у положенні 5 гетероциклічної системи, які володіють цікавими фізико-хімічними та потенційними фармакологічними властивостями.

Мета і задачі дослідження. Метою даної роботи був синтез нових похідних тіазолідин-4-ону з амінометиленовим лінкером у положенні 5 гетероциклічної системи та алкільними фрагментами у молекулі; фармакологічний скринінг антиоксидантної активності одержаних сполук.

Для досягнення вказаної мети необхідно було виконати наступні задачі:

- на основі літературних джерел розглянути загальні підходи до синтезу та фармакологічний потенціал 5-ен-4-тіазолідинонів;
- взаємодією роданіну з триетилортоформіатом здійснити синтез відповідного 5-етоксиметиліденпохідного як ключового “білдинг-блоку”;

- взаємодією синтезованого 5-етоксиметиліденпохідного з гідрокарбонатом амонію отримати оригінальний, раніше не описаний в хімічній літературі 5-амінометилен-2-тіоксо-тіазолідин-4-он;
- синтезувати групу 5-алкіламінометиліденпохідних в реакціях 5-етоксиметиліденпохідного з циклоаліфатичними амінами та аміноспиртами;
- вивчити спектральні характеристики синтезованих сполук;
- провести *in silico* аналіз ряду лікоподібних та фармакокінечтиних параметрів синтезованих сполук для їх наступної оптимізації, поглиблених досліджень та спрямованого синтезу нових біологічно активних молекул;
- дослідити антиоксидантну активність синтезованих сполук *in vitro*.

Об'єктами дослідження були реакції гетероциклізації, конденсації, амінолізу.

Предметом дослідження стали 5-амінометиліденпохідні як потенційні біологічно активні сполуки.

Методи дослідження: органічний синтез, ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, фармакологічний скринінг, *SAR*-аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведено літературний огляд, який засвідчує перспективність пошуку нових фармакологічних агентів в ряді 5-амінометиліденпохідних 4-тіазолідинону. Вперше одержано взаємодією 5-етоксиметиліден-2-тіоксо-тіазолідин-4ону з гідрокарбонатом амонію оригінальний, раніше не описаний в хімічній літературі 5-амінометилен-2-тіоксо-тіазолідин-4он. Синтезовано групу 5-алкіламінометиліденпохідних як потенційних біологічно активних сполук. Структуру синтезованих сполук підтверджено з застосуванням рентгеноструктурного аналізу та спектральних (ЯМР, РХ-МС) методів. Досліджено антиоксидантну активність синтезованих сполук *in vitro*.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та запропоновани оригінальні методи синтезу ряду похідних тіазолідин-4-ону з

аміометиленовим лінкером у положенні 5 гетероциклічної системи та алкільними фрагментами у молекулі. Проведено аналіз лікоподібних властивостей, які є критичними для раціонального дизайну похідних 4-тіазолідинону як потенційних біологічно активних сполук. Проедено in vitro скринінг антиоксидантних властивотей синтезованих сполук.

Апробація результатів досліджень. Основні положення роботи доповідались на семінарах наукового гуртка, а також засіданні кафедри органічної та фармацевтичної хімії (травень 2024 р.).

Структура роботи. Дипломна робота викладена на 50 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, 2-ох розділів, висновків, списку використаних джерел.

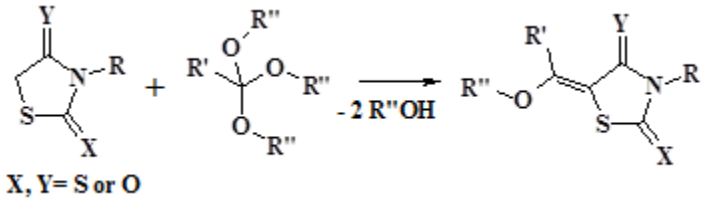
Робота ілюстрована 3 таблицями та 19 рисунками. Перелік використаної літератури включає 48 джерел, з яких 11 складають іноземні автори.

РОЗДІЛ 1. СИНТЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО 5-ЄНАМІНО-4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ «ЛІКОПОДІБНИХ МОЛЕКУЛ» (огляд літератури)

Розділ 1.1. Синтез 5-єнаміно-4-тіазолідинонів на основі 5-етокси-метиленпохідних

Лабільність та СН-кислотність метиленової групи в положенні 5 4-тіазолідинонового циклу є передумовою взаємодії роданінів, 2,4-тіазолідиндіонів та псевдотіогідантоїнів з ортоефірами карбонових кислот з утворенням відповідних 5-алкоксиметиленпохідних [1]. Зазначені сполуки є зручними “building blocks” для отримання 5-єнаміно-4-тіазолідинонів (5-амінометилен-4-тіазолідинонів). Для синтезу 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонів використовують ортоетери загальної формули $RC(OR')_3$ (схема 1.1). Зазвичай використовують триетилортоформіат і отримують відповідні 5-етоксипохідні 4-тіазолідинонів. Триметилортоформіат застосовують рідше [1]. Умови отримання 5-етоксипохідних варіюють в залежності від активності метиленової групи в положенні 5 гетероциклів. Класично, похідне 4-тіазолідинону нагрівають протягом 2 і більше годин з невеликим надлишком триетилформіату в середовищі оцтового ангідриду, який відіграє роль полярного апротонного розчинника та основного каталізатора необхідного для конденсації.

Схема 1.1

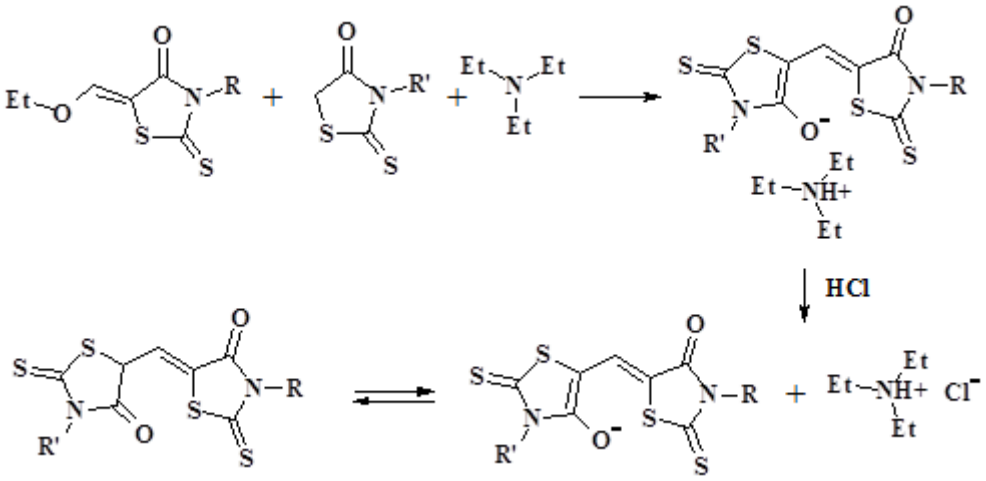


X, Y= S or O

У зазначеній реакції найбільш вивченими є похідні 2-тіоксо-4-тіазолідинонів (роданінів), причому синтез найпростіших представників 5-метокси- та 5-етоксиметиленроданінів, а також 3-метил-, 3-етил-, 3-(3,5,5-триметилгексил)- та 3-феніл-5-етоксиметилроданінів вперше описано в 1954

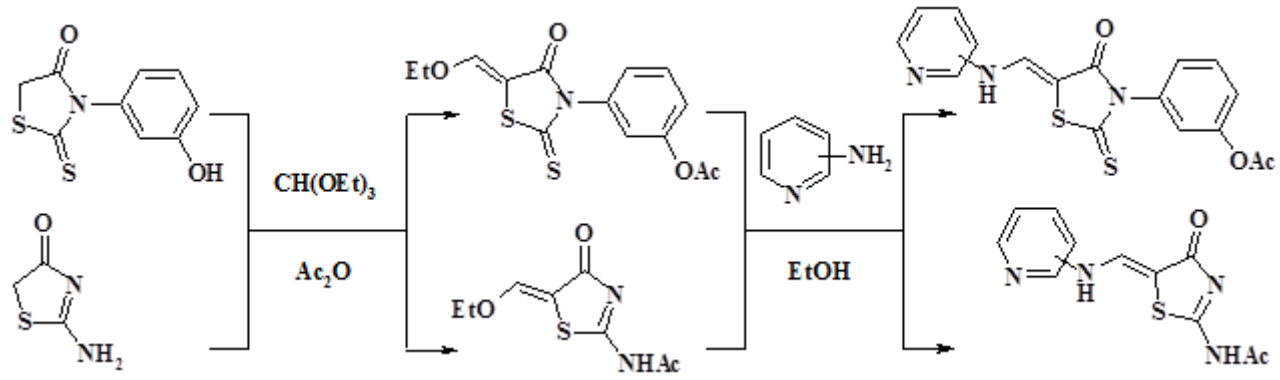
році [2]. Крім того, у зазначеній роботі запропоновано підхід до синтезу симетричних та несиметричних біс-роданінів взаємодією 5-незаміщеного роданіну з його 5-етоксиметил похідним в присутності третинних амінів (схема 1.2). В якості третинних амінів апробовано триетиламін, 2-етил-гексилдиметиламін, бензилдиметиламін, триетаноламін та *N*-метилморфолін, проте найкращим каталізатором реакції виявився триетиламін.

Схема 1.2



Застосування оцтового ангідриду для взаємодії з ортоетилформіатом призводить до ацилювання NH- та OH-кислотних центрів, (вільних NH_2-, -NH- та OH-груп), що часто створює певні незручності при проведенні синтезу, особливо коли перераховані групи є елементами фармакофорного фрагменту біологічно активних похідних. Так, взаємодією 3-(3-гідроксифеніл)-2-тіоксо-4-тіазолідинону або 2-амінотіазол-4(5*H*)-ону з ортоетилформіатом в ацетангідриді одержано 5-етоксиметиленпохідні ацетильовані за фенольною та екзоциклічною аміногрупами, відповідно (схема 1.3). На основі одержаних реагентів в реакції нуклеофільного заміщення з амінопіридинами одержано відповідні 5-амінометиленпохідні [3].

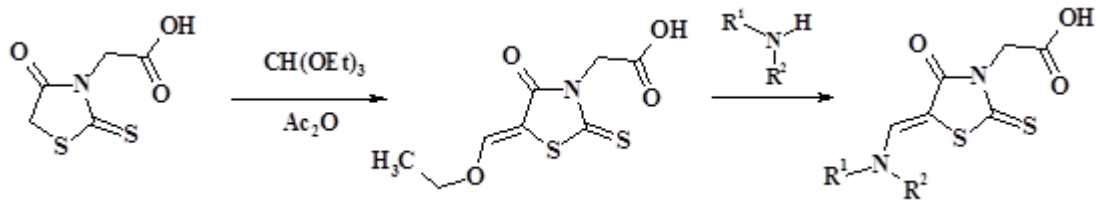
Схема 1.3



Для усунення небажаного ацетилювання за умови достатньої СН-кислотності метиленової групи 4-тіазолідинонів можливим є отримання відповідних 5-етоксипохідних без використання оцтового ангідриду. Так, описано синтез 5-етоксиметилен-3-(4-сульфаніламіно)феніл-2-тіоксо-тіазолідин-4-ону [4] без використання оцтового ангідриду шляхом нагрівання/сплавляння еквімолярних кількостей відповідного роданіну та ортоетилформіату протягом 1 години при 200 °С.

У доступній науковій літературі описані синтези похідних 5-етоксиметиленроданін-3-алканкарбонових кислот. Причому, ряд авторів отримують в якості продуктів похідні з вільною карбоксильною групою, тоді як інші – з естерним угрупуванням. Так, 3-карбоксиметилроданін реагує з ортоформіатним ефіром в середовищі ацетангідриду з утворенням 3-карбоксиметил-5-етоксиметиліденроданіну (схема 1.4). Сполука закономірно взаємодіє з первинними і вторинними амінами в спирті з утворенням різноманітних 5-заміщених амінометиліденпохідних 3-карбокси-метилроданіну [5].

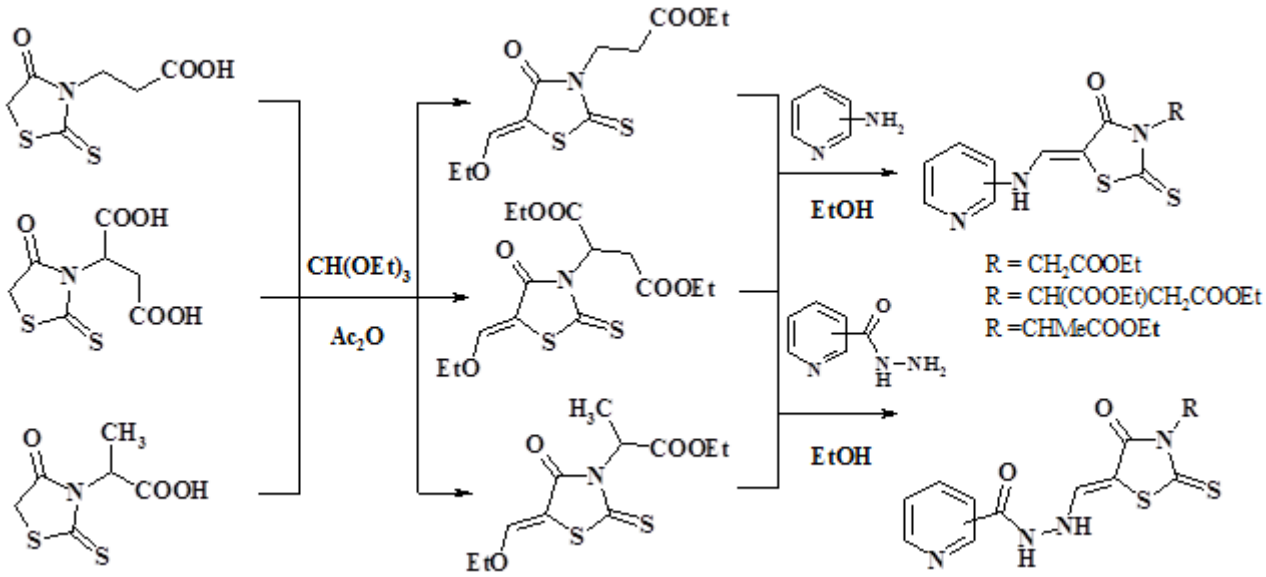
Схема 1.4



У той же час, у випадку 2-тіоксо-4-тіазолідинон-3-алканкарбонових кислот в умовах реакції з ортоетилформіатом в оцтовому ангідриді

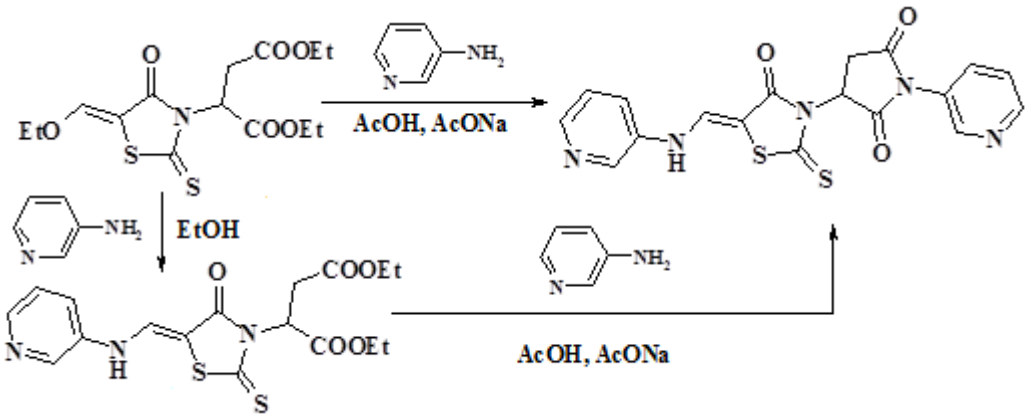
паралельно з утворенням 5-етоксиметиленової групи відбувається естерифікація карбоксильних груп (схема 1.5). На основі зазначених 5-етоксиметиленроданінів при взаємодії з амінопіридинами та гідразидами ізонікотинової та піколінової кислот в етанолі з високими виходами одержано ряд фармакологічно привабливих піридилзаміщених 5-амінометиленпохідних [3].

Схема 1.5



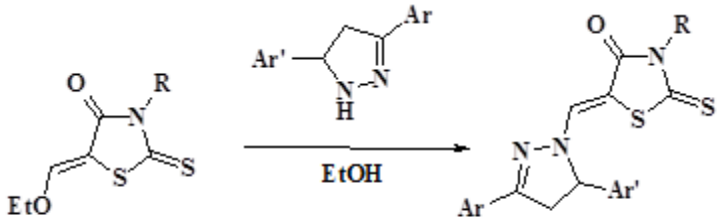
Важливо відзначити, що дана сполука виявилась ефективним реагентом для синтезу роданін-піролідиндіонових кон'югатів. Так, при взаємодії з двократною кількістю 3-амінопіридину утворюється 3,5-дипіридинілзаміщене похідне 2-тіоксо-4-тіазолідинону, яке можна одержати зустрічно взаємодією 5-(3-піридиніл)амінометиленпохідного з 3-амінопіридином в середовищі етанолу як це зображено на схемі 1.6.

Схема 1.6



Синтези 5-амінометиленпохідних на основі 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонів мають достатню перспективу для дизайну потенційних «лікоподібних молекул» [6]. Так, з метою одержання сполук з протипухлинною [7] та протитрипаносомною [8] активністю одержано піразолін-4-тіазолідинонові кон'югати при використанні 3,5-діарил-2-піразолінів в реакції амінолізу 5-етоксиметилен-2-тіоксо-4-тіазолідинонів як це продемонстровано на схемі 1.7:

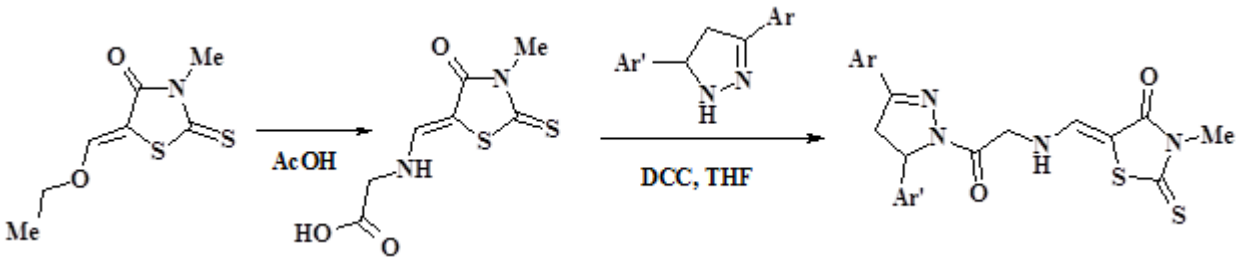
Схема 1.7



R = H, Me, furan-2-ylmethyl, 4-Me-C_6H_4, 3-AcO-C_6H_4, 4-AcO-C_6H_4, 3-CF_3-C_6H_4, pyridin-3-yl, CH_2CH_2COOEt

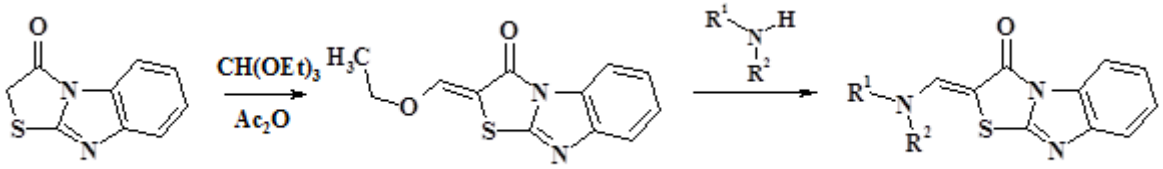
Досить цікавим є використання в якості амінокомпоненти амінокислот, зокрема гліцину [8], що приводить до утворення амінометиленпохідного як зображено на схемі 1.8). Синтезовану таким чином сполук можна ефективно функціоналізувати за карбоксильною групою.

Схема 1.8



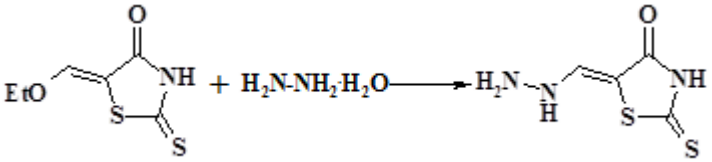
Описані методи синтезу етокси- та амінометиленпохідних для конденсованих гетероциклічних систем з 4-тіазолідиноновим циклом. Так, в реакції бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]тіазол-3-ону з ортоетилформіатом в оцтовому ангідриді [9] синтезовано 2-етоксиметиленбензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]тіазол-3-он, на основі якого одержано відповідні амінометиленпохідні як зображено на схемі 1.9.

Схема 1.9



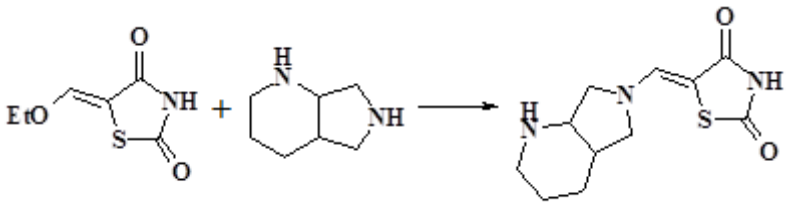
На основі 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонів можна отримати нові реагенти для синтетичних перетворень. Так, описано синтез 5-гідразинометилен-2-тіоксо-4-тіазолідинону з відповідного 5-етоксипохідного та гідразингідрату як зображено на схемі 1.10 [10]. Зазначений реагент є важливими структурним блоком для реакцій гетероциклізації.

Схема 1.10



Достатньо вивченими в реакції амінолізу 5-етоксипохідних є вторинні аліфатичні аміни, серед них октагідропірроло[3,4-*b*]піридин [11]. Цікаво, в реакції з 5-етоксиметилен-2,4-тіазолідиндіоном зазначений реагент утворює 5-амінопохідне по пірольному атому азоту як це представлено на схемі схема 1.11.

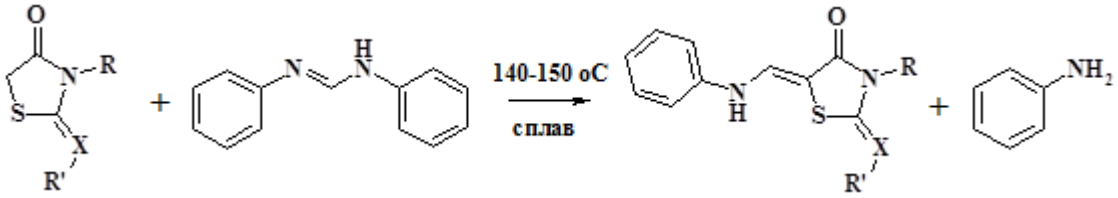
Схема 1.11



Розділ 1.2. Інші методи синтезу 5-амінометилен-4-тіазолідинонів

Взаємодія різноманітних структурно модифікованих по положеннях 2 і 3 4-тіазолідинонів з заміщеними *N,N′*-формамідинами є зручним одностадійним (“one-step”) методом для отримання 5-R-амінометиленпохідних. Перші спроби використання зазначеної синтетичної трансформації описані ще в 1916 році в роботі [12] та дещо ширше розвинуті авторами в роботі 1921 року [13]. Загальний підхід включає використання електрофільних властивостей атому карбону заміщених формамідинів та нуклеофільних властивостей СН-кислот, якими в даному випадку виступають метиленактивні 4-тіазолідинони. Так, описано методи синтезу 5-феніламінометиленових похідних шляхом сплавляння N,N′-дифенілформамідину з 3-феніл-2-(феніл)іміно-4-тіазолідиноном, 2-(феніл)іміно-4-тіазолідиноном, 2-(N-метил-N-феніламіно)-тіазол-4-оном, 2,4-тіазолідин-діоном та 3-феніл-2,4-тіазолідиндіоном, тощо (схема 1.12).

Схема 1.12

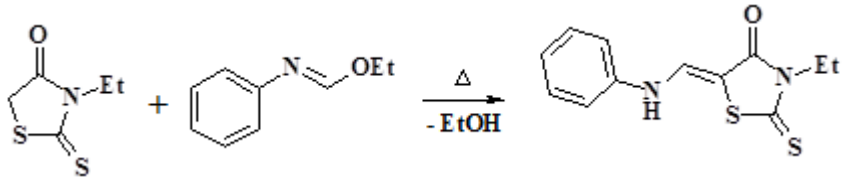


Цільові 5-амінометиленпохідні отримані з високими виходами (від 50 до 70-80%) шляхом 3-5 годинного нагрівання компонентів на масляній бані. Збільшення тривалості процесу нагрівання знижувало кількісний вихід, спричиняло розклад і осмолення продуктів реакції та ускладнювало процес виділення та очищення. Незважаючи на деякі технічні труднощі, пов’язані з важкістю температурного контролю, тощо, при виконанні реакцій методом

сплавляння, зазначений підхід має деякі переваги в порівнянні з іншими методами синтезу 5-R-амінометиленпохідних на основі реакцій з *N,N'*-формамідинами в тому, що дозволяє отримати цільові продукти незаміщені по атому Нітрогену в аміноетиленовому фрагменті.

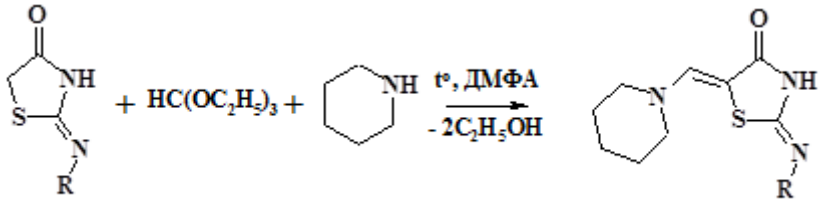
Синтетичними еквівалентами *N,N'*-формамідинів в синтезі 5-R-амінометиленпохідних 4-тіазолідинонів виступають менш стабільні та важче доступні естери формімідової кислоти. Так, 3-етил-5-феніламіно-2-тіоксо-4-тіазолідинон [14] одержують з виходом 95% шляхом кип'ятіння 3-етил-роданіну з невеликим надлишком етилового естеру *N*-фенілформімідової кислоти в середовищі етанолу (схема 1.13).

Схема 1.13



Одним з цікавих підходів до синтезу 5-амінометилен-4-тіазолідинонів є використання мультикомпонентних реакцій. Так, 5-(піперидино)метилен-2-гетериламіно-4-тіазолідинони [15,16] одержані в умовах однореакторної ("one-pot") взаємодії деяких 2-(гетерил)аміно-тіазолідин-4-онів з триетилортоформіатом та піперидином в середовищі диметилформаміду (схема 1.14).

Схема 1.14

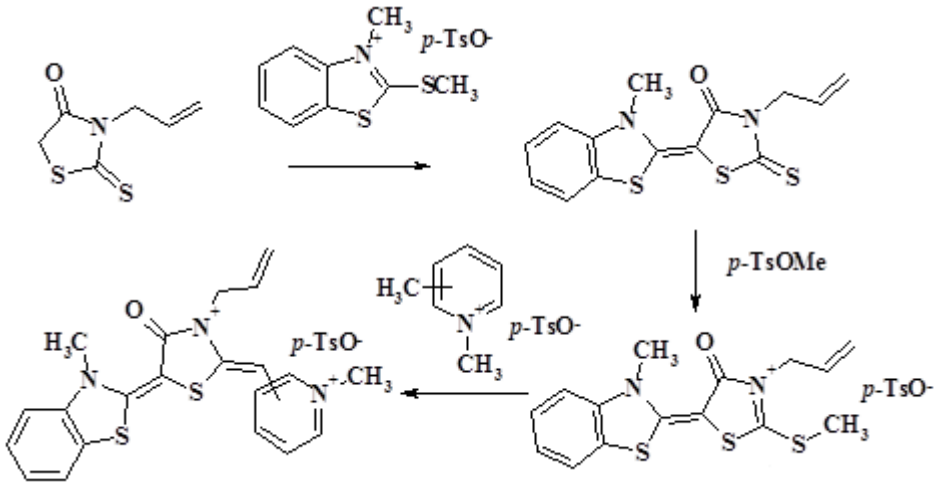


Розділ 1.3. Інші методи синтезу 5-ен-4-тіазолідинонів

Одним з підходів до синтезу 5-гетерилідензаміщених роданінів є одержанння мероціанінових барвників, які є перспективними сполукам для молекулярного дизайну структури потенційних лікарських засобів. Синтез

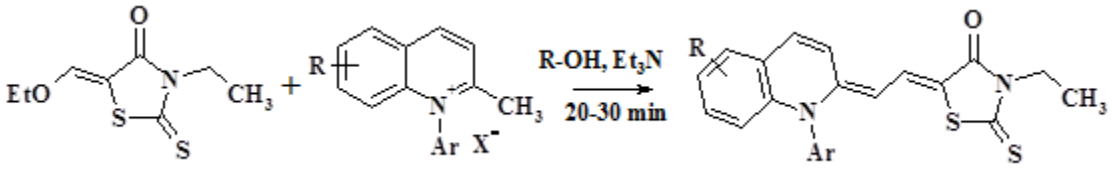
мероціанінів здійснюють наступним прикладом. Нейтральний мероціанін одержують конденсацією 3-алілроданіну та тіазолієвої солі, яка є продуктом реакції 2-метилтіобензтіазолу і метил-*п*-толуолсульфонату, в присутності триетиламіну при 0ºС. S-Метилювання мероціаніну метил-*п*-толуолсульфонатом проходить при температурі 120ºС. Одержаний продукт є реагентом для синтезу родаціанінів і взаємодією з толуолсульфонатами 1,2- та 1,4-диметилпіридинію в присутності триетиламіну [17]:

Схема 1.15



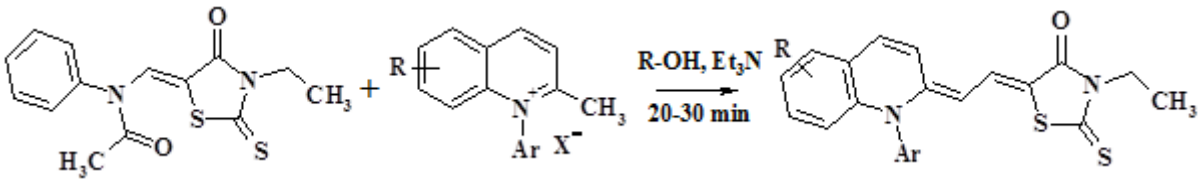
Одним із цікавих прикладів препаративного застосування 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонів є взаємодія з солями N-арилхінальдонію [18], яка також приводить до утворення мероціанових барвників як зображено на схема 1.16.

Схема 1.16



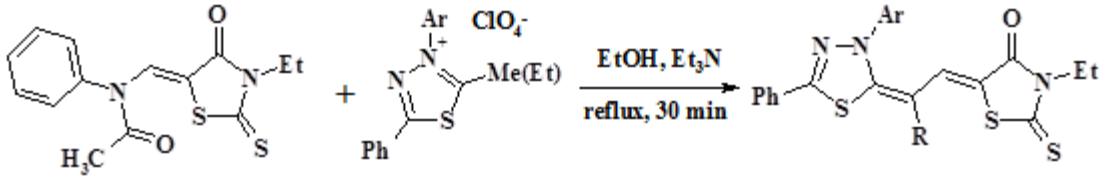
Амінометиленові та ацетамінометиленові фрагменти в положенні 5 4-тіазолідинонового циклу є зручними нуклеофугами. Так, конденсація ацетанілінометиленроданінів з солями N-арилхінальдонію (схема 1.17) приводить до заміщення аміном етиленової групи і утворення мероціанових барвників, наведених у попередній схемі [19].

Схема 1.17



Для синтезу мероціанінінових барвників застосовують ацетилювання NH-групи амінометиленового фрагменту шляхом кип'ятіння протягом 10 хв в суміші оцтовий ангідрид – тріетиламін [20-22], тому для наступних перетворень з перхлоратами 3,5-діарил-1,3,4-тіадіазолію використовують вже N-ацильовані похідні, що дозволяє одержати тіадіазол-4-тіазолідинонові кон'югати як зображено на схемі 1.18.

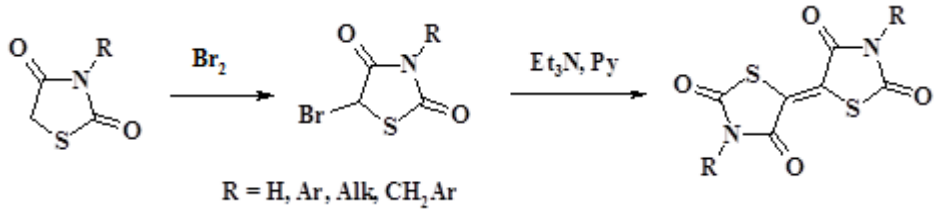
Схема 1.18



Важливо відзначити, що наведені синтетичні підходи широко застосовується в медичній хімії для отримання потенційних біологічно активних родаціанових/мероціанових барвників з різним спектром фармакологічної активності [23-25].

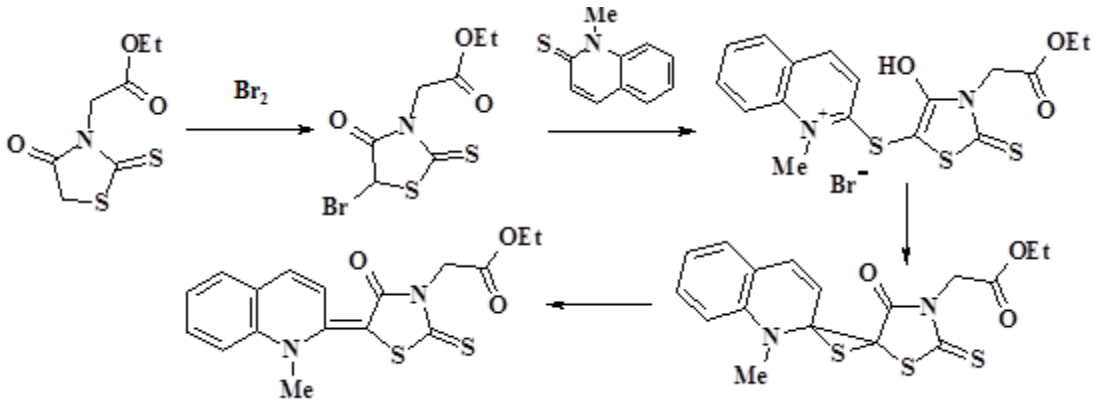
4-Тіазолідинони легко бромуються в положення 5 тіазолідинового циклу, що має важливе препаративне значення в органічній хімії [26-28]. При бромуванні похідних 2,4-тіазолидіндіону з високими виходами одержані відповідні 5-бромопохідні [29,30]. 5-Бромо-2,4-тіазолідиндіони виявились ефективними реагентами в органічному синтезі. На їх основі зокрема, одержано біциклічні тіазолідиндіони **81**, як це зображено на схемі 1.19, які також представляють групу 5-ен-4-тіазолідинонів [31-33].

Схема 1.19



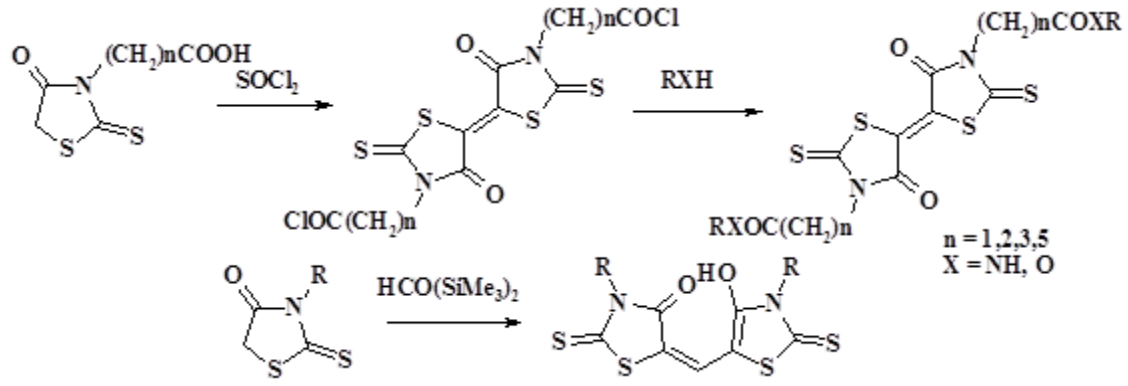
Крім того, основі етилового естеру 5-бромо-2-тіоксо-4-тіазолідинон-3-оцтової кислоти запропоновано оригінальний метод синтезу похідних 5-гетериліденпохідних [34-36], як зображено на схемі 1.20.

Схема 1.20



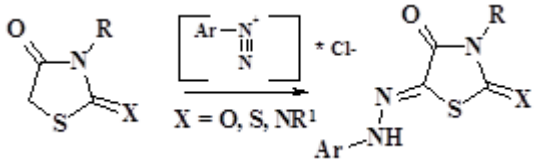
Як наслідок високої реакційної здатності метиленової групи в положенні 5 роданінового циклу можна розглядати димеризацію 3-карбоксіалкілроданінів під дією тіонілхлориду з утворенням дихлорангідридів біс-роданінового ряду, на основі яких синтезовано аміди і естри [37]. Короткочасне нагрівання 3-алкіл(арил)роданінів з біс-(триметилсиліл)формамідом також приводить до димеризації і утворення біс-(3-R-роданініл-5)метиноксинів [38].

Схема 1.21



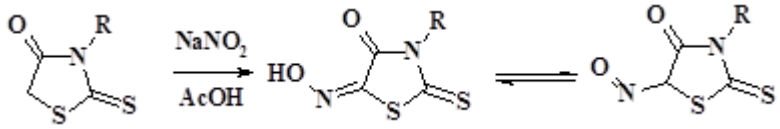
До групи 5-ен-4-тіазолідинонів також відносяться 5-гідразоно- та 5-ізонітрозапохідні. 5-Арилгідразопохідні одержують взаємодією 5-незаміщених 4-тіазолідинонів з солями діазонію (схема 1.22). Реакцію проводять в розчині NH_4OH або в системі AcOH-AcONa [39-42].

Схема 1.22



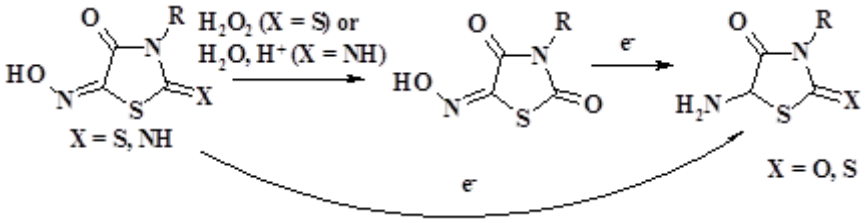
При взаємодії 3-заміщених роданінів з $NaNO_2$ (схема 1.23) в середовищі оцтової кислоти утворюються відповідні 5-ізонітрозопохідні **89** [43].

Схема 1.23



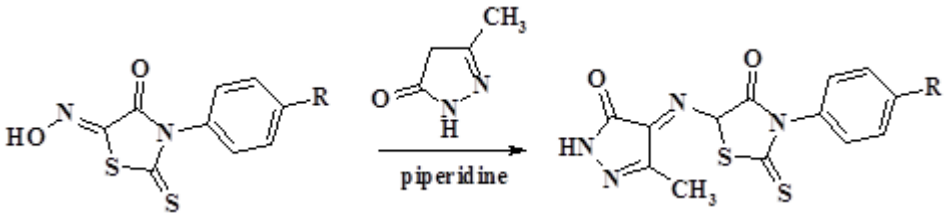
У зв'язку з недостатньо високою активністю метиленової групи в положенні 5 2,4-тіазолідиндіону пряме нітрозування виявилось безуспішним на відміну від похідних 2-тіоксо- та 2-іміно-4-тіазолідинону. 5-Ізонітрозо-2,4-тіазолідиндіони (схема 1.24) синтезовано з відповідних похідних роданіну і псевдотіогідантоїну дією пероксиду водню за реакцією детіонування або кислотним гідролізом іміногрупи [44]. Шляхом електрохімічного відновлення 5-ізонітрозо-4-тіазолідинонів одержано 5-аміно-4-тіазолідинони, які є перспективними реагентами в хімії гетероциклів [45,46].

Схема 1.24



Важливо відзначити, що ізонітрозо-2-тіоксо-4-тіазолідинони реагують з метиленактивними гетероциклами в умовах основного каталізу. Так, 3-арил-5-ізонітрозо-2-тіоксо-4-тіазолідинони в реакції з 3-метилпіразолін-5-оном (схема 1.25) при каталізі піперидином утворюють 4-(3-арилроданініл-5-іміно)-3-метилпіразолін-5-они [47].

Схема 1.25



Таким чином, підсумовуючи та аналізуючи наведений в огляді літератури матеріал, можна зазначити що синтез та вивчення фармакологічних властивостей є актуальною та перспективною галуззя органічної та медичної хімії.

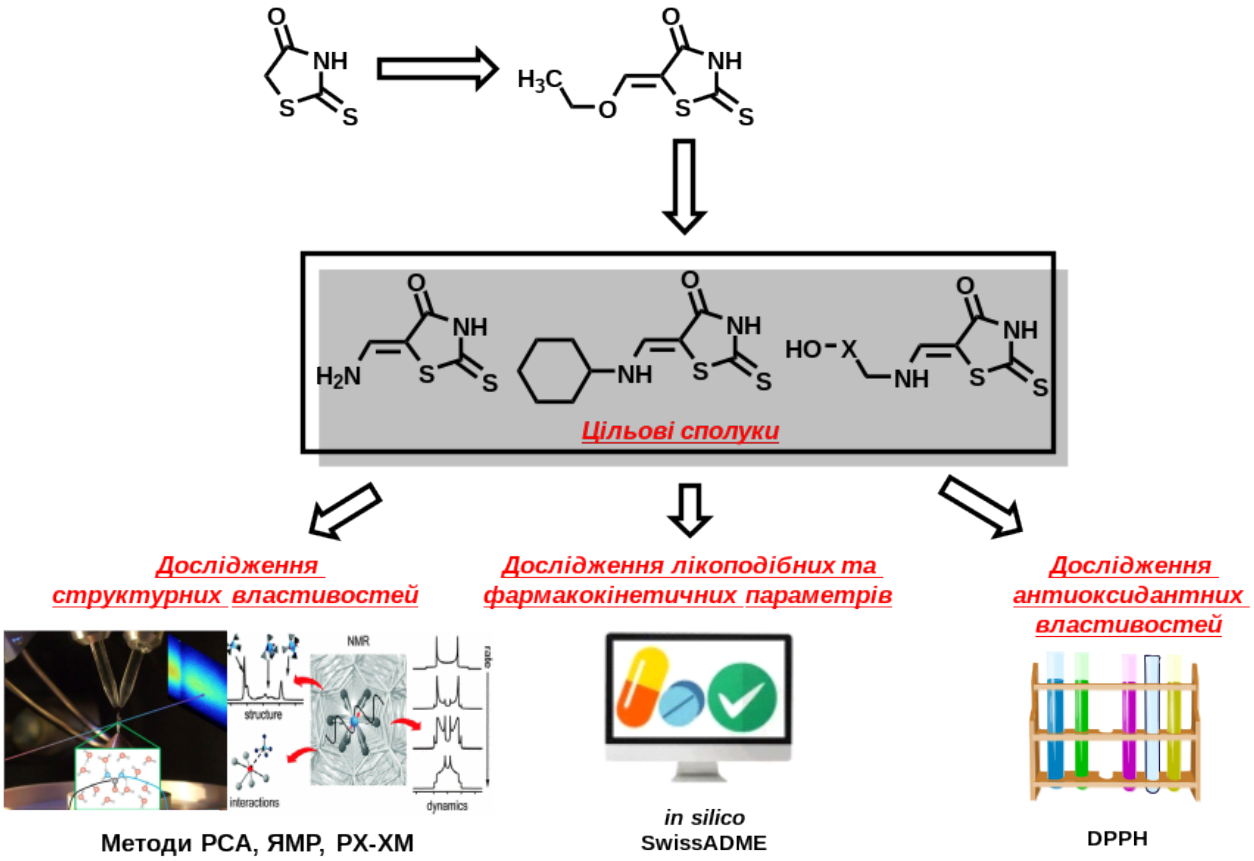
РОЗДІЛ 2
СИНТЕЗ РЯДУ 5-АМІНОМЕТИЛЕН-2-ТІОКСО-4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ З АЛКІЛЬНИМИ ФРАГМЕНТАМИ В МОЛЕКУЛАХ. ВИВЧЕННЯ ЇХ БУДОВИ, ЛІКОПОДІБНИХ ПАРАМЕТРІВ *IN SILICO* ТА АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ *IN VITRO*

Розділ 2.1. Загальна стратегія запланованих експериментальних досліджень

Беручи до уваги, що в наукових публікаціях на фоні значної уваги до досліджень 5-амінометилен-2-тіоксо-4-тіазолідинонів з ароматичними та гетероамроматичними фрагментами в молекулах аналогічні похідні з алкільними субституентами залишаються порівняно маловивченими. Проте такі сполуки можуть бути цікавими об’єктами для досліджень як з точки зору вивчення їх будови та ізомерії, а також володіти потенційними біологічними властивостями.

Тому метою нашої роботи було опрацювання методів синтезу та отримання відповідних незаміщеного 5-(амінометилен)-2-тіоксотіазолідин-4-ону, а також 5-амінометиленпохідних з циклоалкільними фрагментами та залишками аміноспиртів як це представлено на Схемі 2.1. Для виконання мети були запропоновані максимально спрощені та технологічно досконалі методи синтезу органічних молекул відповідно до вимог сучасного процесу Drug design. Беручи до уваги особливості тонкої будови 5-(амінометилен)-2-тіоксотіазолідин-4-ону для ідентифікації структури молекули крім базових аналітичних технік, таких як одновимірні техніки спектроскопії ядерного магнітного резонансу (ЯМР) та рідинна хромато-мас спектрометрія, були застосовані методи рентгеноструктурного аналізу (РСА).

Схема 2.1

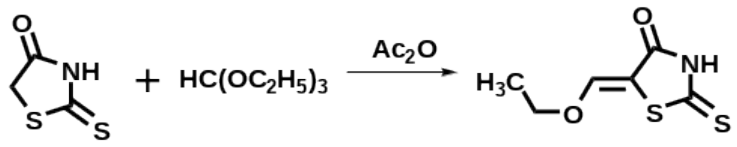


Для оцінки фармакологічного потенціалу синтезованих сполук були проведення розрахунки ряду лікоподібних та фармакокінетичних параметрів з використанням інтернет ресурсу Швейцарського інституту біоінформатики SwissADME. Для оцінки антиоксидантних властивостей синтезованих молекул був застосований метод пригнічення DPPH радикалів.

Розділ 2.2. Синтез 5-етоксиметиліден-2-тіоксо-тіазолідин-4-ону

Для виконання запланованих завдань на першому етапі синтетичних досліджень нами було отримання відповідного 5-етоксіметиліденпохідного 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону (роданіну) (сполуки **2.1**) як ефективного та зручного стартового “білдинг-блоку” для наступних перетворень як це представлено на схемі 2.2 в реакції 2-тіоксо-тіазолідин-4-он з триетилортроформіатом в середовищі ацетангідриду.

Схема 2.2.



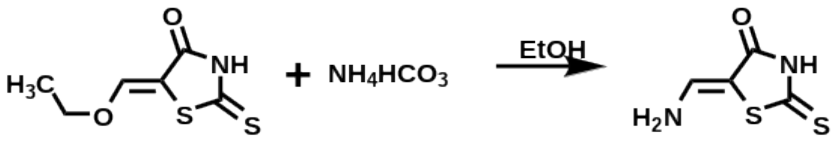
2.1

Синтезована сполука **2.1** це кристалічний порошок яскраво-червоного кольору і його характеристики повністю відповідають відповідають описаним в літературі [2].

Розділ 2.3. Синтез 5-амінометиліденпохідного 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону (сполука 2.2) та дослідження будови з застосуванням РСА та ЯМР спектроскопії

Дотримуючись загальної стратегії розробки ефективних та препаративних методів синтезу різноманітних 5-амінометиленпохідних 4-тіазоліднового ряду нами опрацьовано та запропоновано синтетичний підхід до сполук, які вміщують вільну незаміщену аміно-групу при метиліденовому фрагменті. Так, при взаємодії синтезованих 5-етоксипохідного роданіну **2.1.** з гідрокарбонатом амонію в середовищі етанолу нами з задовільним виходом отримано оригінальне, раніше не описані в хімічній літературі 5-амінометиленпохідне **2.2.**

Схема 2.3.



2.1 2.2

Синтезована сполука **2.2** є червоним порошком розчинним в ДМФА, нерозчинним в ацетатній кислоті, спиртах, діоксані, діетиловому етері. Властивості сполуки **2.2** наведені в таблиці 2.1

Таблиця 2.1

Сполука	Вихід, %	Т. плавл, °С	Брутто-формула
2.2	67	> 260 з розкл.	$C_4H_4N_2OS_2$

Наведена структура продукту реакції - єнамін з термінальною аміногрупою є досить оригінальною та достатньо маловивченим типом молекул в органічній хімії і тому вимагає деталізованого підходу до встановлення особливостей тонкої будови. Літературні дані про споріднені продукти в ряді похідних 4-тіазолідинону є досить обмежені і станом на сьогодні описаним є лише одне похідне на основі роданіну з фрагментом фенілаланіну у 3 положенні гетероциклу (Рисунок 2.1), будова якого охарактеризована з використанням комплексу методів ЯМР та РСА [48].

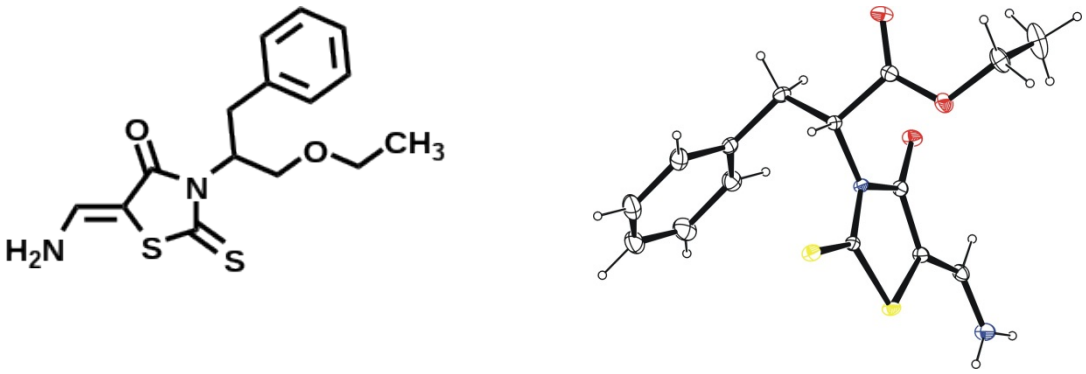


Рис. 2.1. Структура та дані рентгеноструктурного аналізу етил (Z)-2-(5-(амінометилен)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропаноату.

Проте, слід взяти до уваги, що відсутність замісника в 3 положенні роданінового циклу може мати суттєвий вплив на структурні особливості, тому для детального дослідження будови сполуки **2.1.** Для аналізу будови спочатку нами був використаний методі РХ-МС і у спектрі присутній сигнал молекулярного іону з m/z 161, що відповідає [M+1] і загалом відповідає молекулярній масі сполуки **2.1.** На наступному етапі нами був застосований рентгеноструктурний аналіз. Вибір методу рентгеноструктурного аналізу як ключового в алгоритмі встановлення будови сполуки **2.1** обумовлюється тим,

що застосування лише методів ЯМР є непоказовими та недостатніми для повної оцінки будови молекули. Результати досліджень представлені на рисунку 2.2.

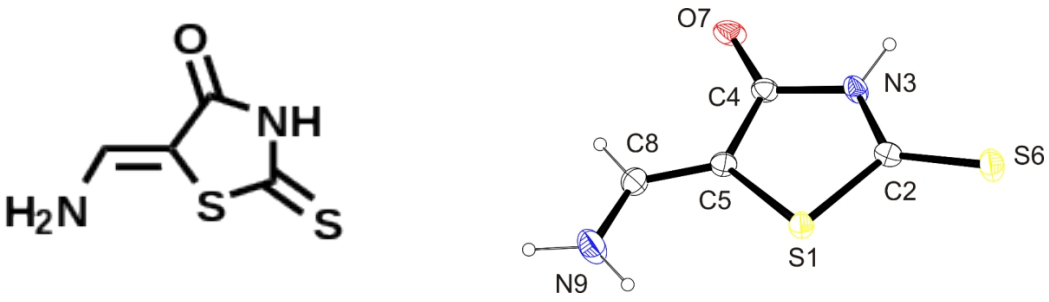


Рис. 2.2. Структура та дані рентгеноструктурного аналізу (Z)-5-(амінометилен)-2-тіоксотіазолідин-4-ону.

З результатів рентгеноструктурного аналізу витікає, що запропонована нами у синтетичній схемі формула продукту **2.1** є вірною. Проте беручи до уваги, що амінометиленпохідні роданіну та споріднених гетероциклічних систем можуть існувати у вигляді ізомерів та ротамерів, ми вирішили детальніші проаналізувати спектри ЯМР для сполуки **2.1** (Рисунки 2.3, 2.4). Як видно з даних 1H ЯМР спектру сполуки **2.1**, у спектрі присутні сигнали усіх протонів у відповідній області, проте картина спін-спінової взаємодії є дещо ускладненою для аналізу вочевидь за рахунок існування ізомерів та ротамерів. Зокрема свідчення існування як мінімум двох ізомерних форм є виразне подвоєння сигналів атомів карбону у 13C ЯМР спектрі (Рисунок 2.4). Проте детальний аналіз спектру сполуки **2.2** є важливим та актуальним завданням враховуючи оригінальність даного класу сполук.

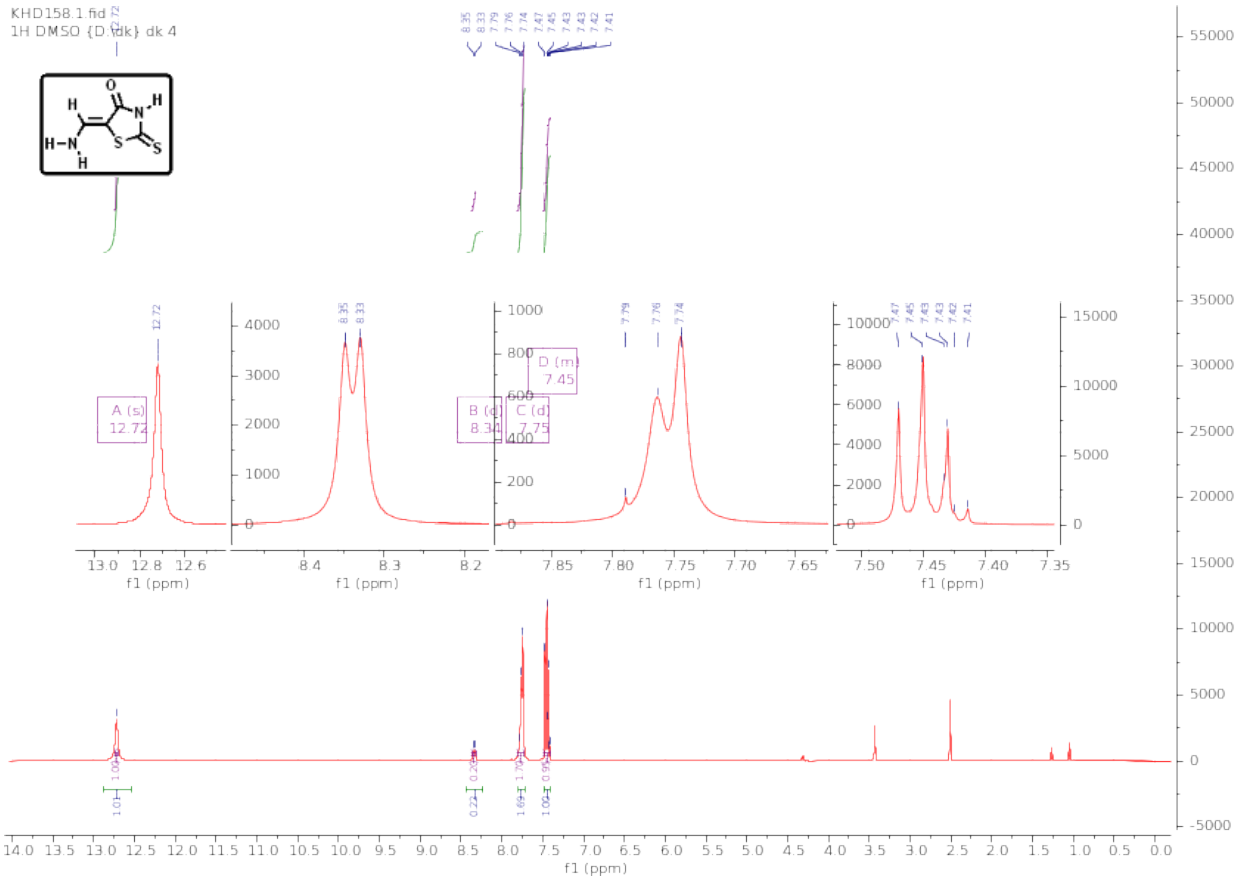


Рисунок 2.3. 1H ЯМР спектр сполуки **2.2**.

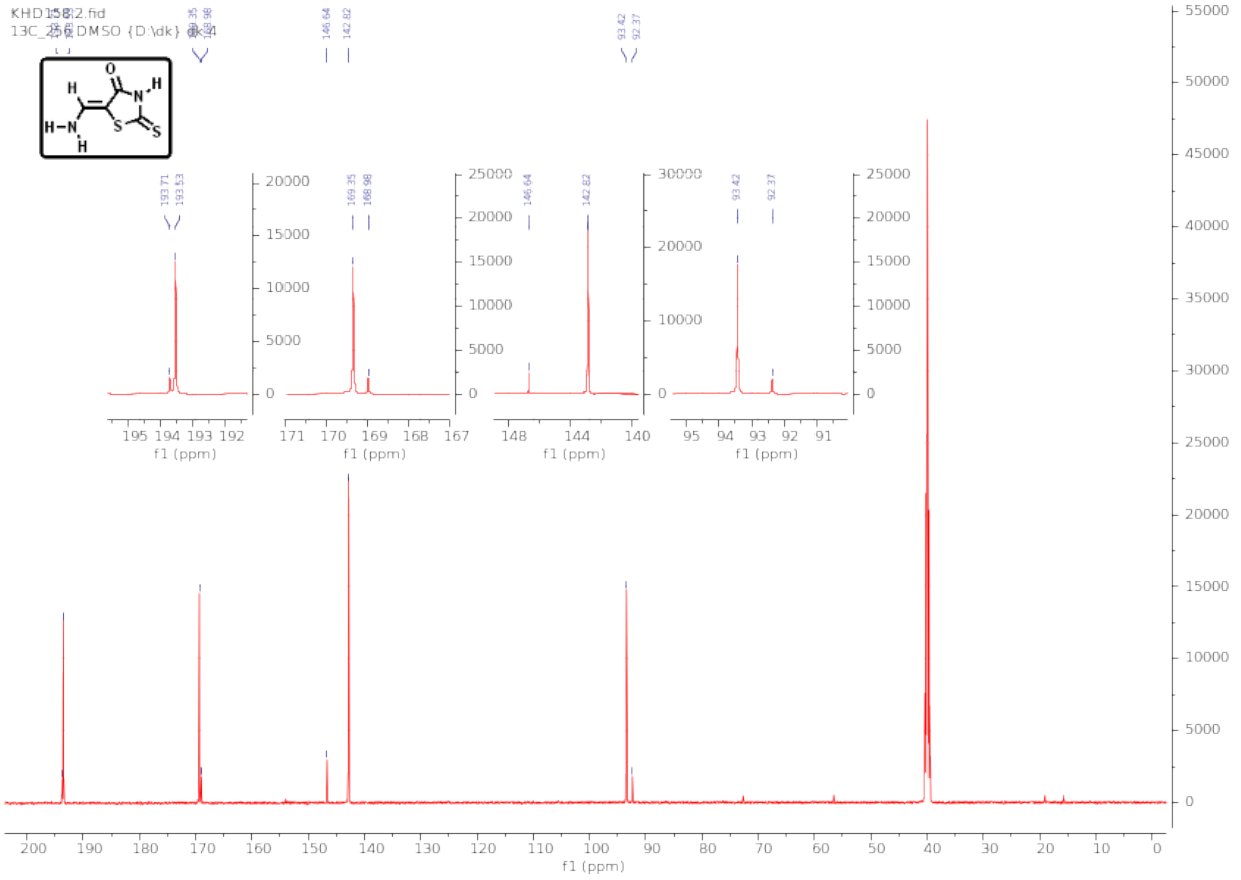


Рисунок 2.4. 13C ЯМР спектр сполуки **2.2**.

Опис спектральних ЯМР характеристик сполуки **2.2** наведено нижче:

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (s, 1H, NH), 8.34 (d, J = 11.9 Hz, NH_2, мінорна форма), 7.75 (d, J = 11.5 Hz, 2H, NH_2, мажорна форма), 7.49 – 7.40 (m, 1H, CH=).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 193.7 & 193.5 (C=S), 169.4 & 168.9 (C=O), 146.6 &142.8 (CH=), 93.4 & 92.4 (C-5).

Мажорна форма (Z-ізомер) (85%): 193.5 (C=S), 168.9 (C=O), 142.8 (CH=), 93.4 (C-5).

Мінорна форма (E-ізомер) (15%): 193.7 (C=S), 169.4 (C=O), 146.6 (CH=), 92.4 (C-5).

Запропонований синтетичний прийом може бути з успіхом адаптований для отримання інших 5-амінометиленпохідних 4-тіазолідонового ряду, а відповідні незаміщені 5-амінометилен-4-тіазолідинони є зручними матрицями для побудови баз залежностей “структура – біологічна активність” та перспективними реагентами для хімічних трансформацій.

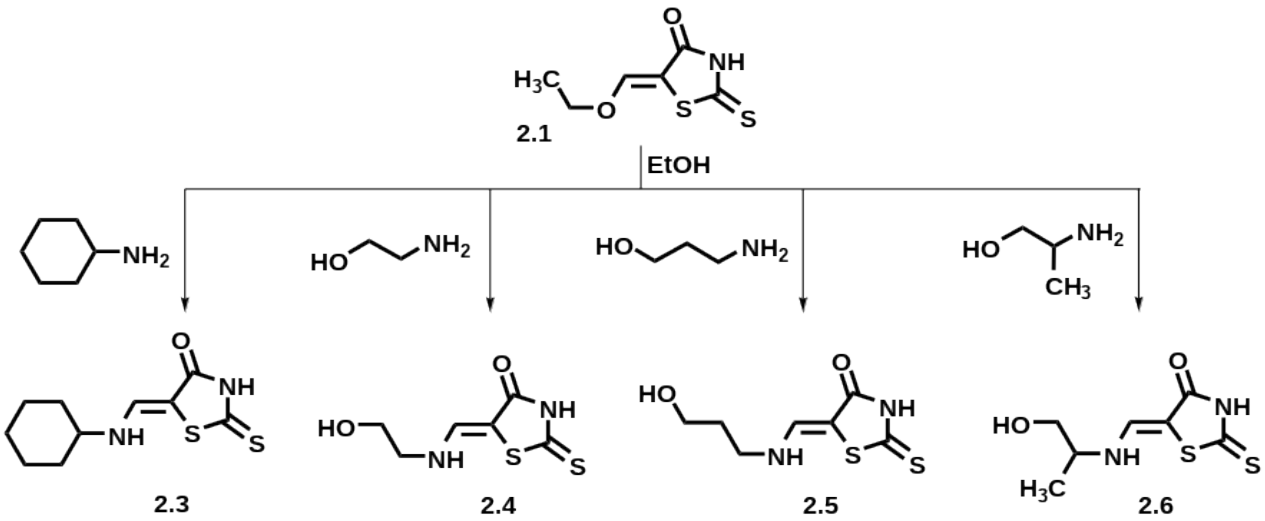
Розділ 2.4. Синтез 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону з фрагментами циклоалканів та аміноспиртів у молекулах (сполуки 2.3-2.6) та дослідження їх будови з застосуванням спектральних методів

Фрагменти циклоалканів та аміноспиртів є важливими структурними елементами багатьох сучасних лікарських засобів та природних біологічно активних молекул. Крім цього, введення в структури гетероциклічних молекул є пріоритетним з точки зору дизайну, так як призводить до збільшення фракції sp^3 гібридизованих атомів у молекулах продуктів, що в свою чергу є однією з бажаних характеристик для потенційно біологічно активних молекул. Також, в контексті існування E/Z-ізомерії у досліджуваних нами об’єктів – 5-амінометиленпохідних 4-тіазолідину та

враховуючи алкільні фрагменти володіють вищою здатність до обертання навколо зв'язків С-С, можна припустити існування специфічних ізомерних/ротамерних властивостей для даних сполук. Беричи до уваги, все вищенаведене, нами були опрацьовані методи синтезу та синтезовано ряд 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону з фрагментами циклоалканів та аміноспиртів у молекулах.

Так при кип'ятінні сполуки **2.1** з аміноциклогексаном, а також 1,2-аміноетанолом, 1,3-амінопропанолом та 1,2-амінопропанолом в середовищі етанолу протягом 3 год, нами з задовільними виходами отримано відповідні 5-амінометиленпохідні як зображено на схемі 2.4. Проте, слід зазначити, що синтезовані сполуки **2.3-2.6** не випадали в осад з реакційної суміші, як це спостерігається для 5-арил/гетариламінометиліденпохідних і для виділення продуктів необхідно застосувати відгонку розчинника у вакуумному випарювачі.

Схема 2.4.



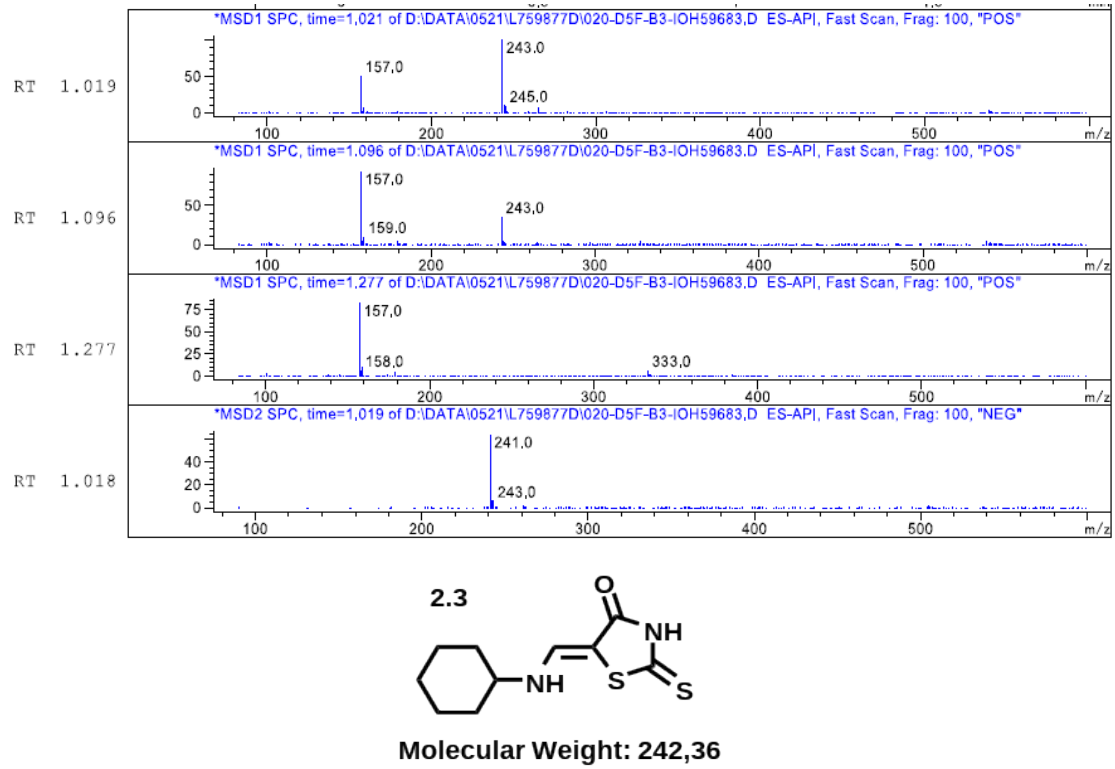
Синтезовані сполуки **2.3-2.6** є порошками жовто-рожевого кольору, добре розчинні в ДМФА, оцтовій кислоті, ізопропанолі, етанолі та метанолі, нерозчинні у воді та діетиловому етері. Властивості сполук **2.3-2.6** наведені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Сполука	Вихід, %	Т. плавл, °С	Брутто-формула
2.3	54	150-153	$C_{10}H_{14}N_2OS_2$
2.4	68	>220	$C_6H_8N_2O_2S_2$
2.5	64	195-198	$C_7H_{10}N_2O_2S_2$
2.6	61	203-206	$C_7H_{10}N_2O_2S_2$

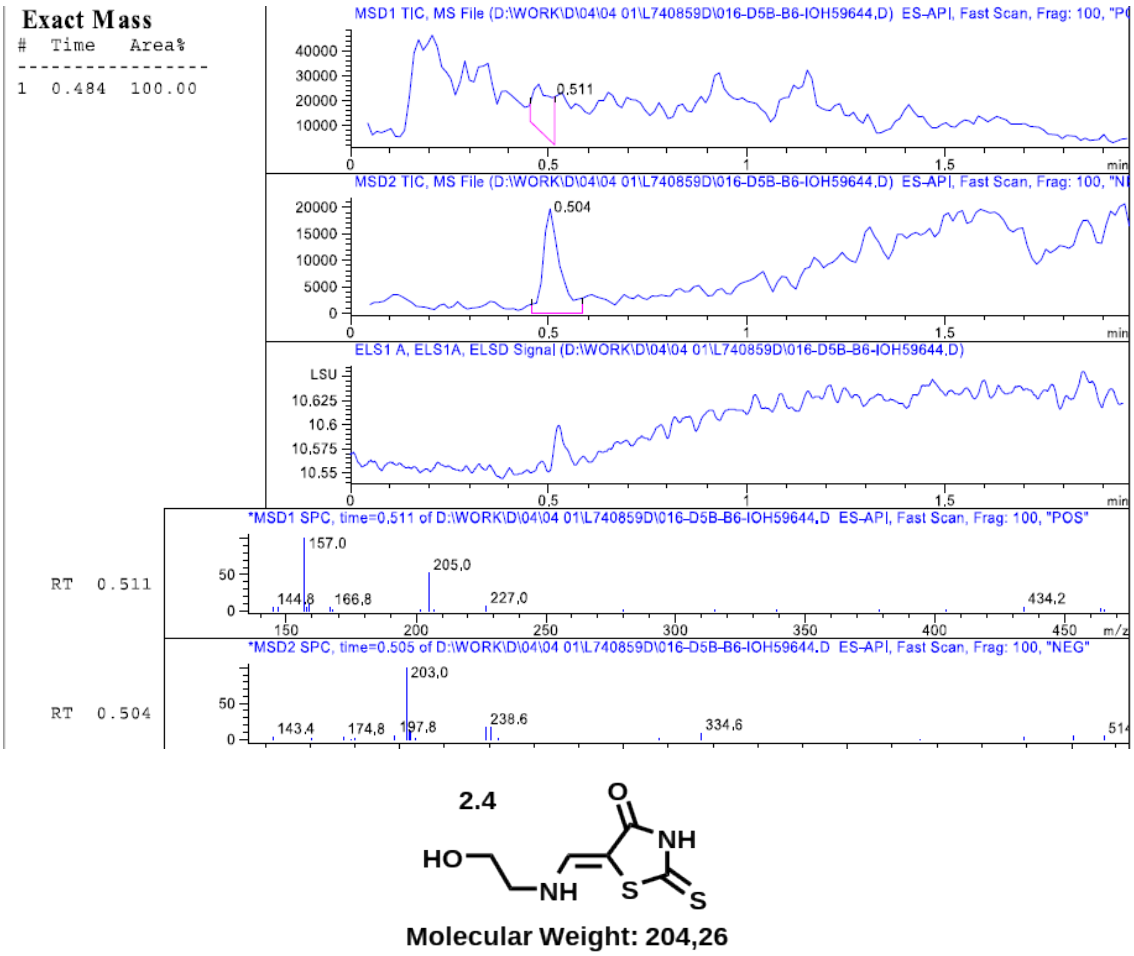
Для аналізу будови синтезованих 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону з фрагментами циклоалканів та аміноспиртів у молекулах (сполуки **2.3-2.6**) був застосований комплекс спектральних методів аналізу: ЯМР та РХ-МС.

В РХ-МС спектрах синтезованих сполук **2.3-2.6** присутні сигнали молекулярних іонів з m/z, що відповідає [M+1] (Рисунки 2.5-2.8) і загалом відповідає молекулярним масам сполук **2.3-2.6.**



Molecular Weight: 242,36

Рисунок 2.5. РХ-МС спектр сполуки **2.3**.

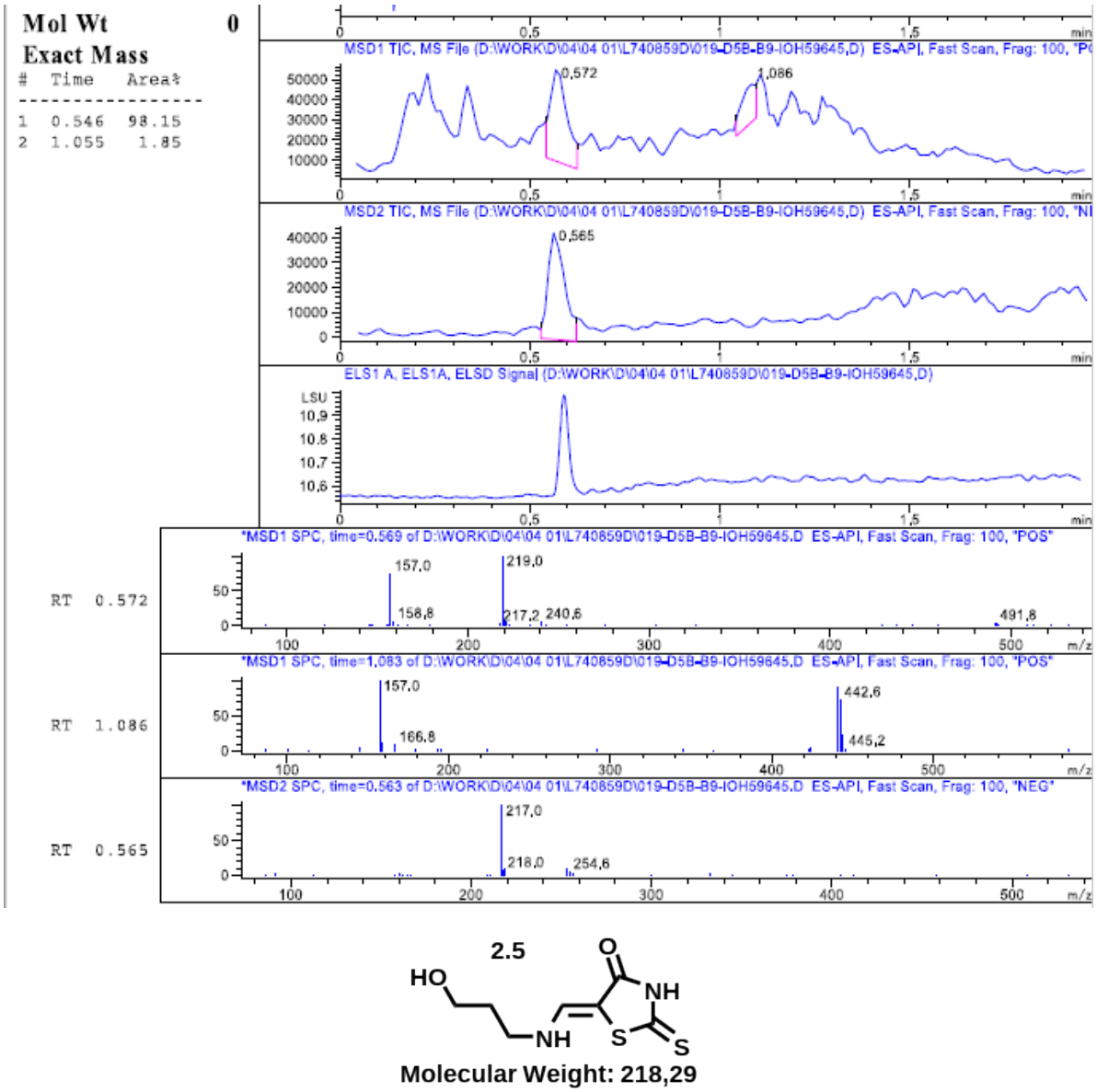


Molecular Weight: 204,26

Рисунок 2.6. РХ-МС спектр сполуки **2.4**.

В спектрах 1Н ЯМР синтезованих сполук **2.3-2.6** присутні сигнали всіх протонів, що разом з даними спектрів РХ-МС підтверджує будову досліджуваних молекул (Рисунки 2.9, 2.10).

Для синтезованих 5-амінометиліденпохідних спостерігається наявність E/Z-ізомерії (схема 2.5), що супроводжується подвоєнням сигналів протонів в спектрах 1Н ЯМР та атомів карбону в 13С спектрах синтезованих сполук **2.3-2.6**. Слід відмітити, що на основі порівняння величин інтегральної кривої, можна констатувати, що співвідношення Z та Е ізомерів становить ~65 до ~35% для сполук **2.4**, **2.5**, та ~80-85/~20-15% для сполук **2.3** та **2.6**.



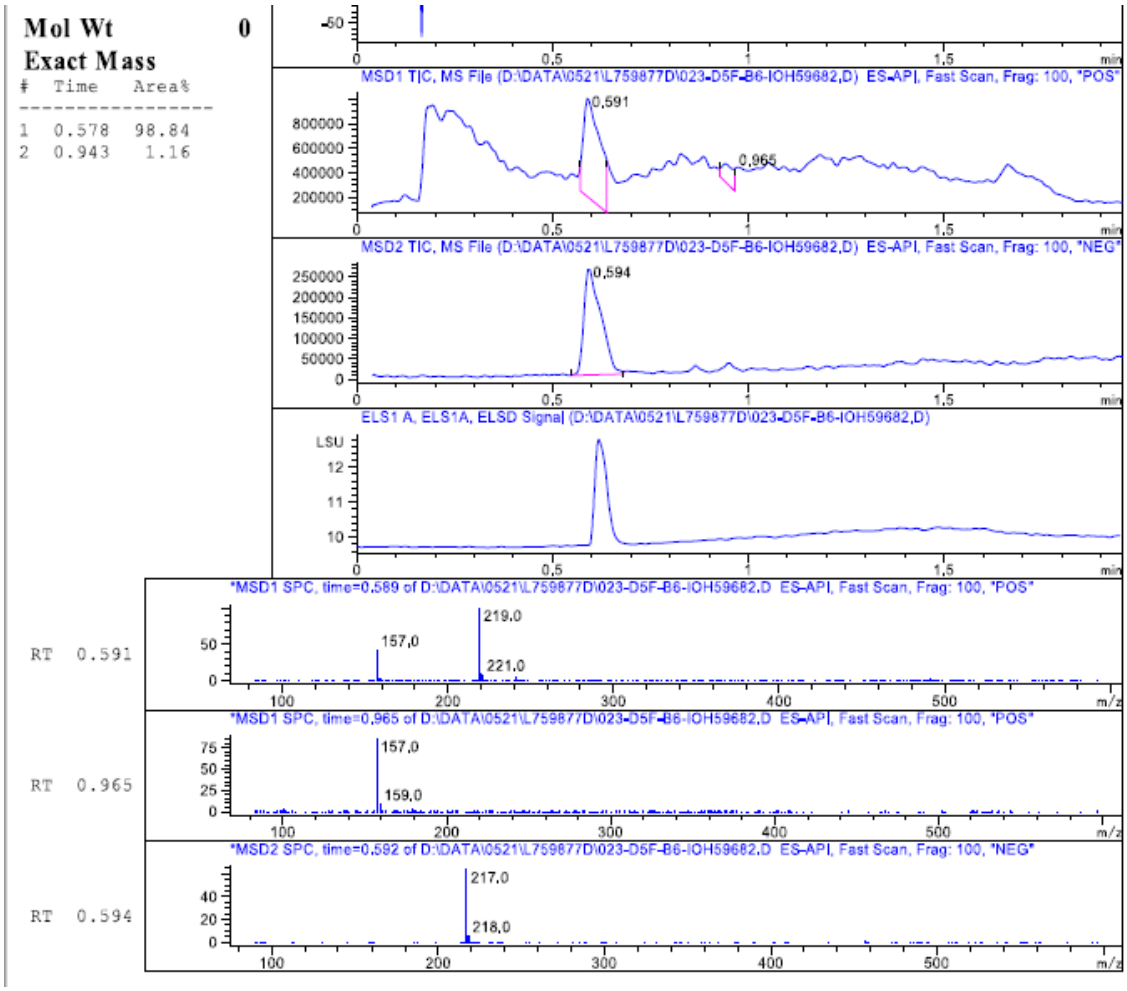
Molecular Weight: 218,29

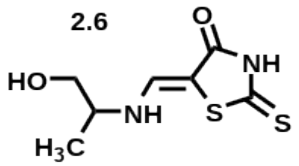
Рисунок 2.7. РХ-МС спектр сполуки **2.5**.

Схема 2.5

***Z*-форма** ***E*-форма**

Детальний опис 1Н ЯМР спектрів сполук **2.3-2.6** наведено нижче.





Molecular Weight: 218,29

Рисунок 2.8. РХ-МС спектр сполуки **2.6**.

Сполука **2.3**

(E,Z)-5-((Циклогексиламіно)метилен)-2-тіоксотіазолідин-4-он

Z-Ізомер (~80%). ^{1}H NMR (302 MHz, DMSO-d_6) δ 12.69 (s, 1H, NH), 8.21 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, NH), 7.55 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.32 – 3.19 (m, 1H, CH), 1.83 (dq, *J* = 12.5, 3.9 Hz, 2H, циклогексил), 1.75 – 1.65 (m, 3H, циклогексил), 1.56 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, циклогексил), 1.42 – 1.27 (m, 1H, циклогексил), 1.27 – 1.13 (m, 2H, циклогексил), 1.17 – 1.00 (m, 1H, циклогексил).

E-Ізомер (~20%). ^{1}H NMR (302 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, NH), 7.63 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H).

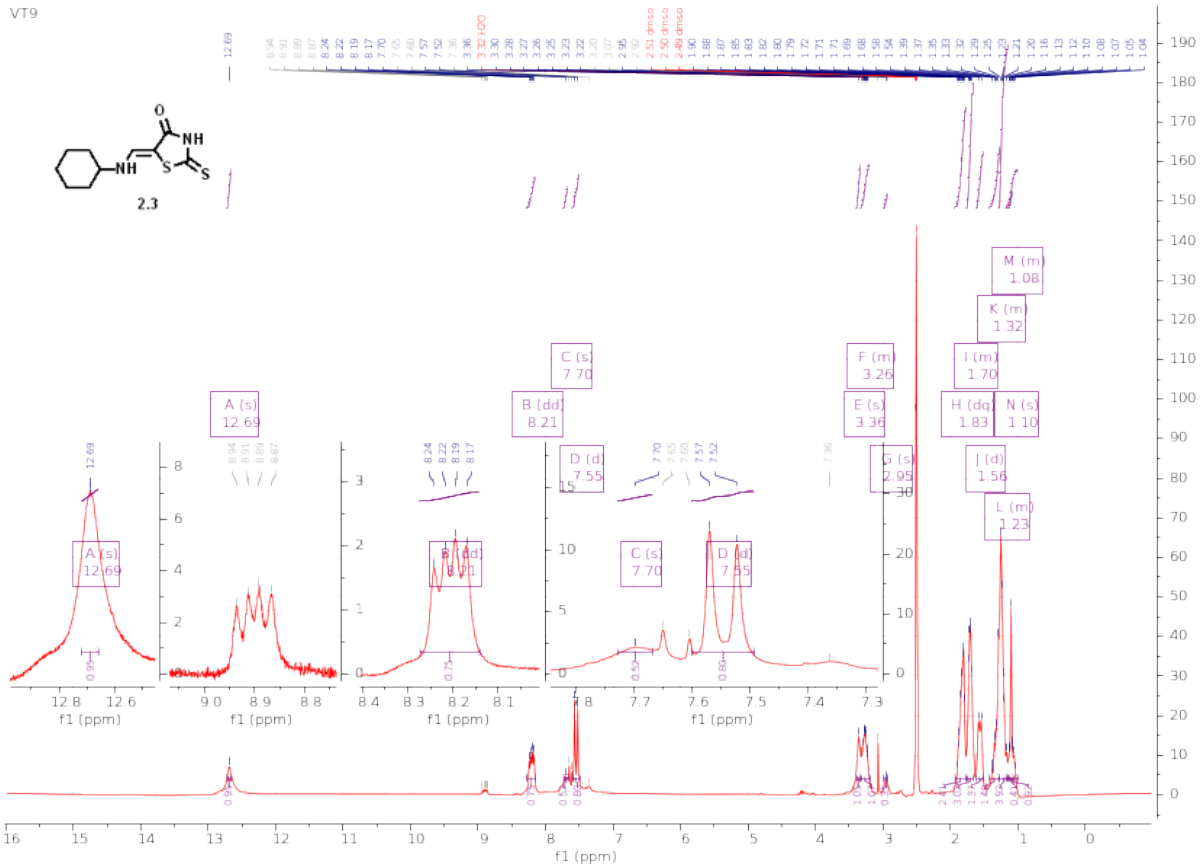


Рисунок 2.9. 1H ЯМР спектр сполуки **2.3**.

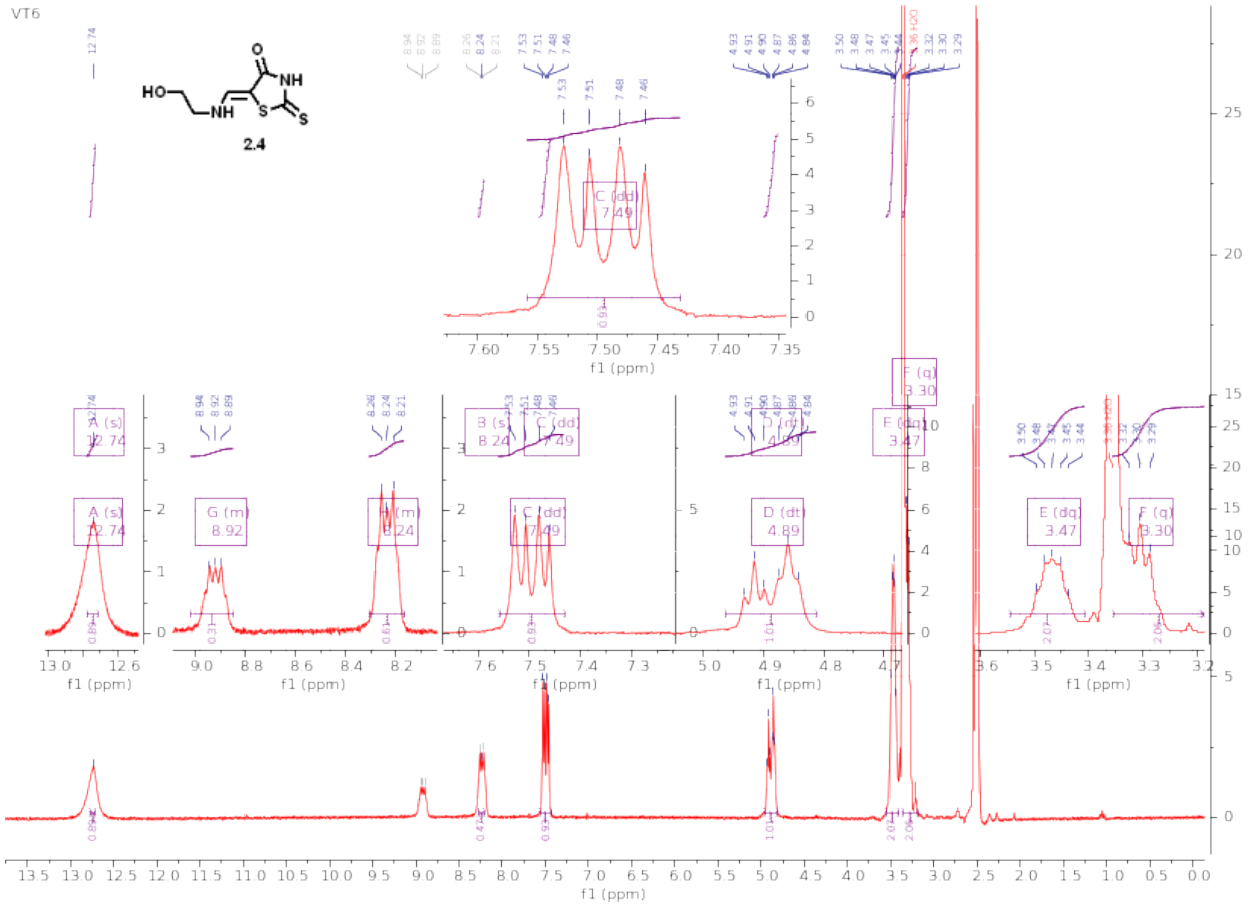


Рисунок 2.10. 1H ЯМР спектр сполуки **2.4**.

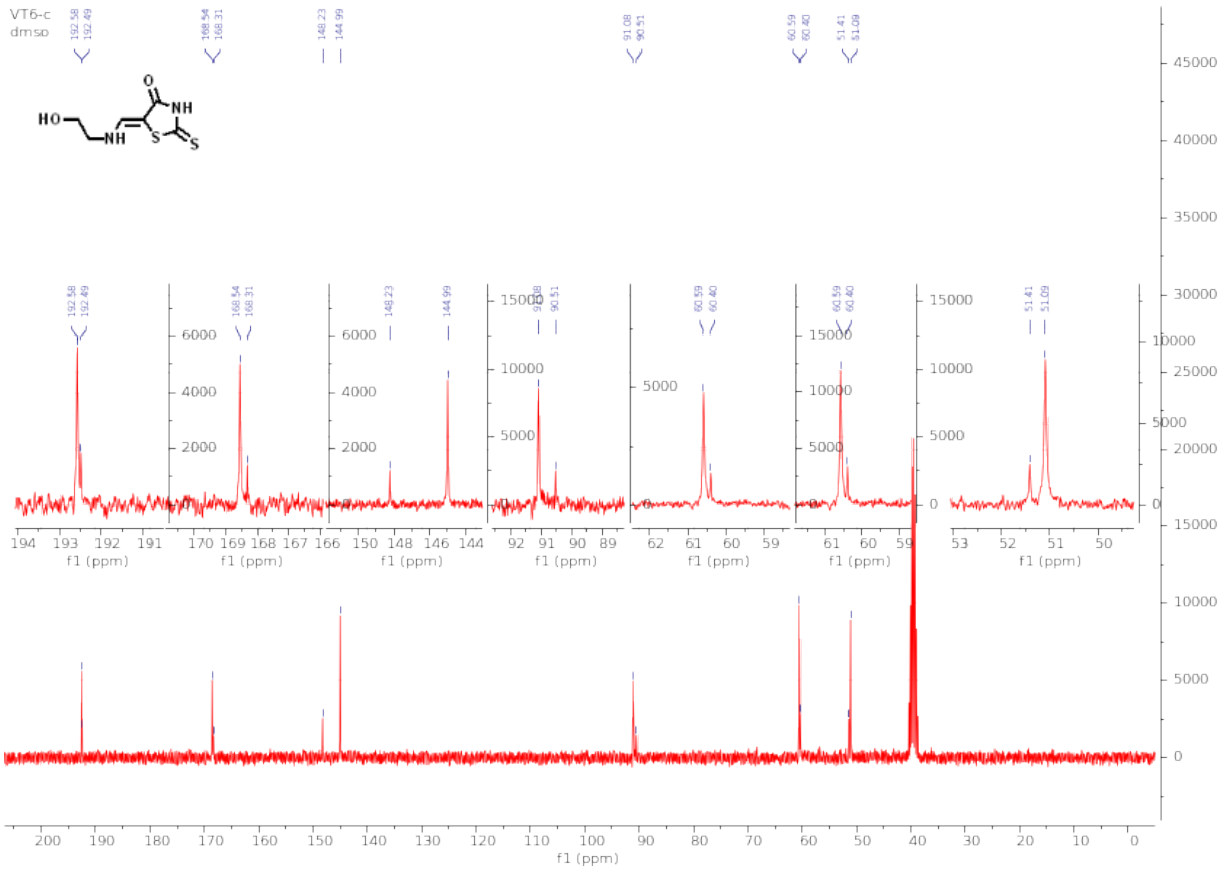


Рисунок 2.11. 13C ЯМР спектр сполуки **2.4**.

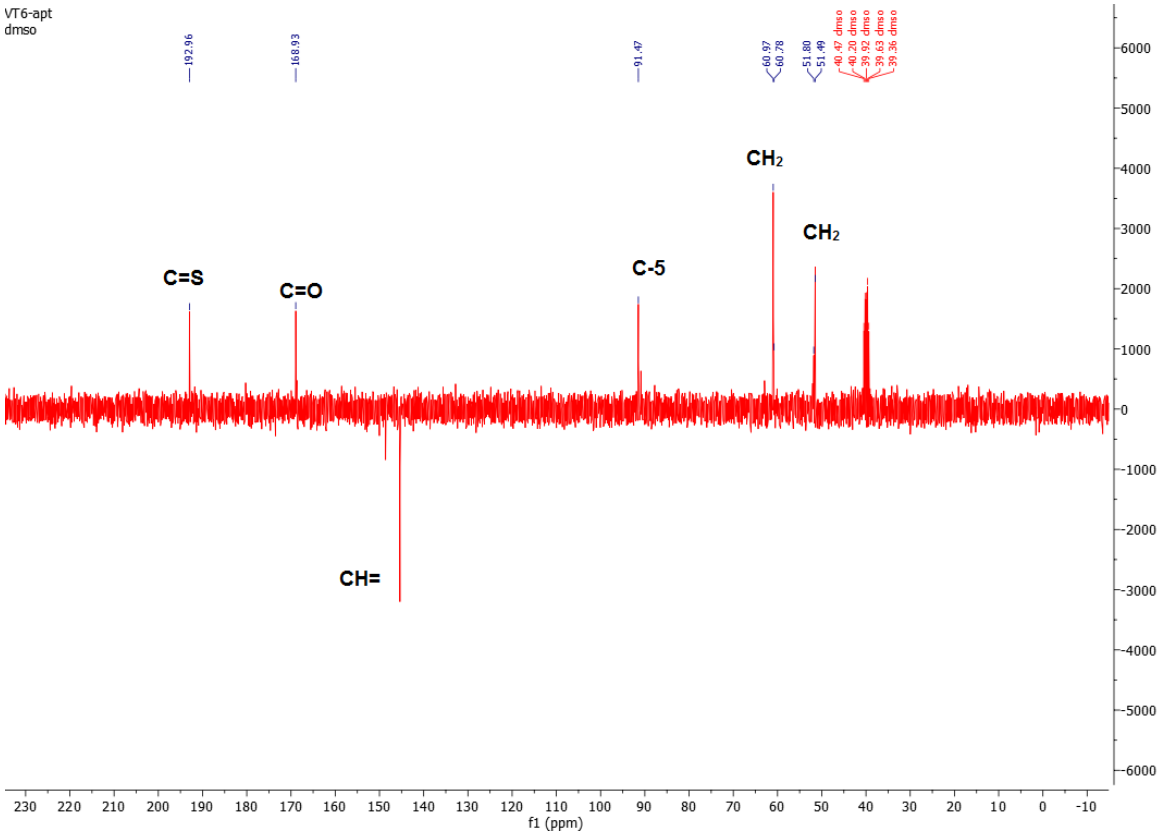


Рисунок 2.12. 13C APT ЯМР спектр сполуки **2.4**.

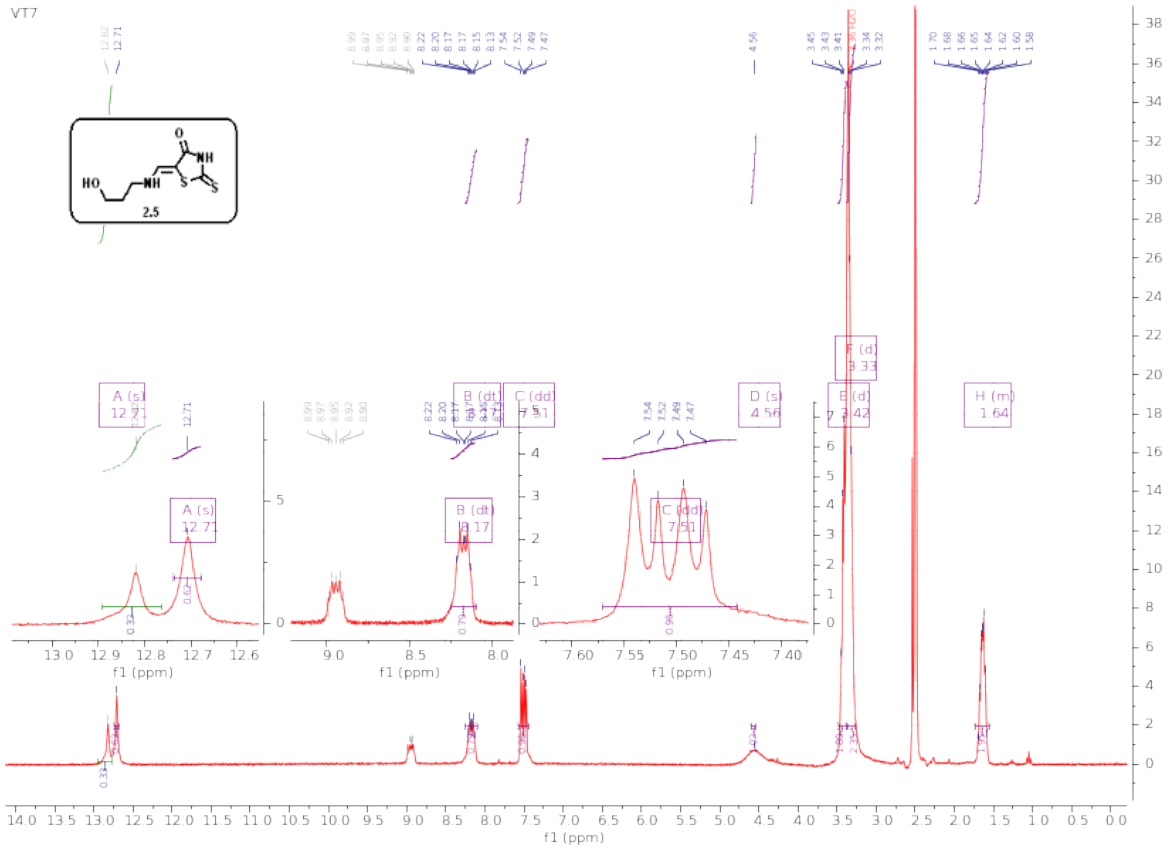


Рисунок 2.13. 1H ЯМР спектр сполуки **2.5**.

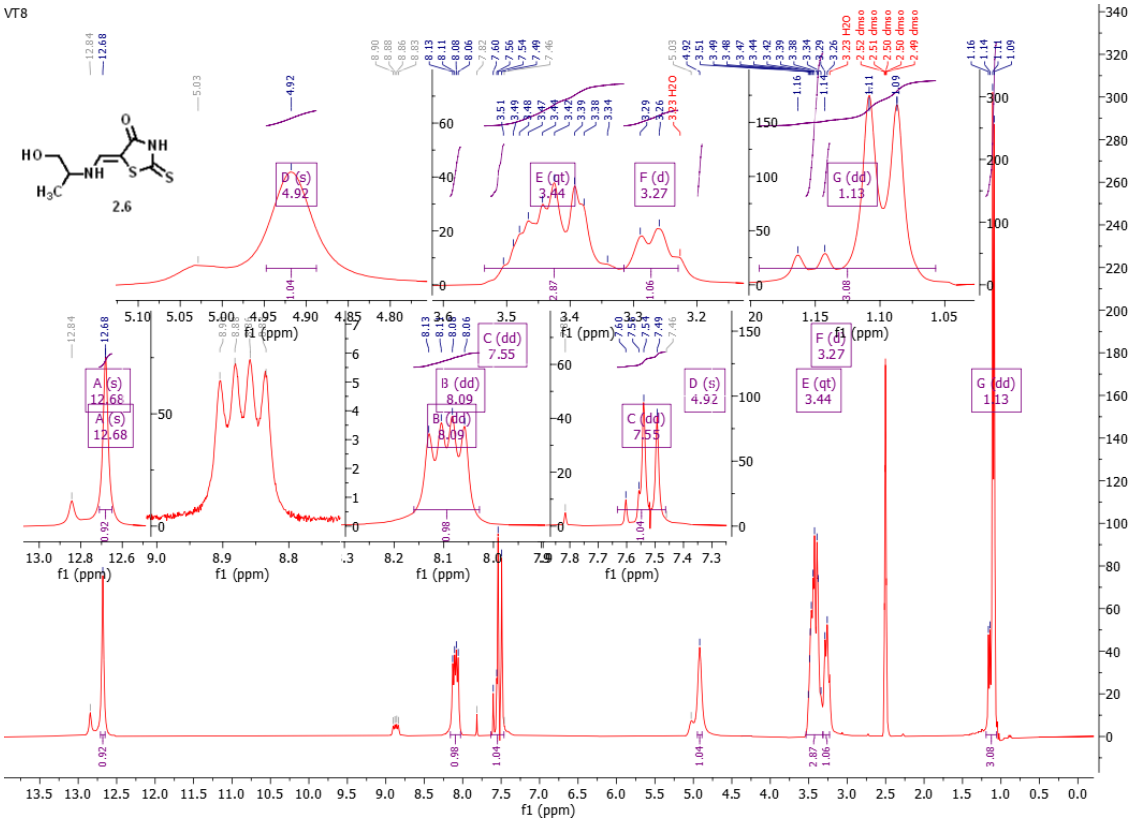


Рисунок 2.14. 1H ЯМР спектр сполуки **2.6**.

Сполука **2.4**

(E,Z)-5-(((2-Гідроксиетил)аміно)метилен)-2-тіоксотіазолідин-4-он

Z-Ізомер (~67%). ^{1}H NMR (302 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H, NH), 8.30 – 8.17 (m, 1H, NH), 7.51 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.86 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, OH), 3.47 (dq, *J* = 9.4, 5.2 Hz, 2H), 3.30 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, DMSO-d_6) δ 192.58 (C=S), 168.54 (C=O), 144.99 (CH=), 91.08 (C-5), 60.59 (CH_2), 51.09 (CH_2).

E-Ізомер (~33%). ^{1}H NMR (302 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 – 8.85 (m, 1H, NH), 7.49 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, OH).

^{13}C NMR (76 MHz, DMSO-d_6) δ 192.49 (C=S), 168.31 (C=O), 148.23 (CH=), 90.51 (C-5), 60.40 (CH_2), 51.41 (CH_2).

Сполука **2.5**

(E,Z)-5-(((3-Гідроксипропіл)аміно)метилен)-2-тіоксотіазолідин-4-он

Z-Ізомер (~67%). ^{1}H NMR (302 MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 (s, 1H, NH), 8.17 (dt, *J* = 14.0, 5.8 Hz, 1H, NH), 7.51 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH=), 4.56 (s, 1H, OH), 3.42 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.73 – 1.55 (m, 2H, CH_2).

E-Ізомер (~33%). ^{1}H NMR (302 MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (s, 1H, NH), 8.95 (dt, *J* = 14.0, 5.8 Hz, 1H, NH), 7.49 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH=).

Сполука **2.6**

(E,Z)-5-(((1-Гідроксипропан-2-іл)аміно)метилен)-2-тіоксотіазолі-дин-4-он

Z-Ізомер (~85%). ^{1}H NMR (302 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 1H, NH), 8.09 (dd, *J* = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH=), 4.92 (s, 1H, OH), 3.44 (qt, *J* = 15.7, 7.9 Hz, 2H, CH_2), 3.23-3.29 (m, 1H, CH), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH_3).

E-Ізомер (~15%). ^{1}H NMR (302 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H, NH), 8.87 (dd, *J* = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH=), 5.03 (s, 1H, OH), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH_3).

Розділ 2.5. *In silico* оцінка/прогнозування лікоподібних параметрів синтезованих 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону (сполуки 2.2-2.6)

З метою оцінки лікоподібних та фармакокінетичних параметрів синтезованих сполук **2.2-2.6** нами був проведений віртуальний скринінг ряду молекулярних параметрів (фізико-хімічних дескрипторів) на відповідність до правил “п’яти” Ліпінського та правил Вебера за допомогою он-лайн ресурсу, який функціонує в режимі вільного доступу SwissADME.

Ключові розраховані та спрогнозовані з використанням ресурсу SwissADME параметри наведені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Сполука	Правила Ліпінського				Правила Вебера		Фракція Csp^3	Відхилення від правил
	ММ ≤ 500	Log P ≤ 5	ЧДН ≤ 5	ЧАН ≤ 10	ЧОЗ ≤ 10	ЗППП ≤ 140		
2.2	160.22	0.24	2	1	0	112.51	0	0
2.3	242.36	2.04	2	1	2	107.75	0.6	0
2.4	204.27	0.26	3	2	3	118.75	0.33	0
2.5	218.30	0.57	3	2	4	118.74	0.43	0
2.6	218.30	0.56	3	2	3	118.74	0.43	0

Примітка: ММ – молекулярна маса; ЧДН - число донорів водневого зв’язку; ЧАН - число акцепторів атому водневого; ЧОЗ – число зв’язків, які обертаються; ЗППП - загальна площа полярної поверхні.

Результати *in silico* скринінгу молекулярних параметрів (фізико-хімічних дескрипторів) на відповідність до правил “п’яти” Ліпінського та правил Вебера проведені з використанням он-лайн ресурсу SwissADME

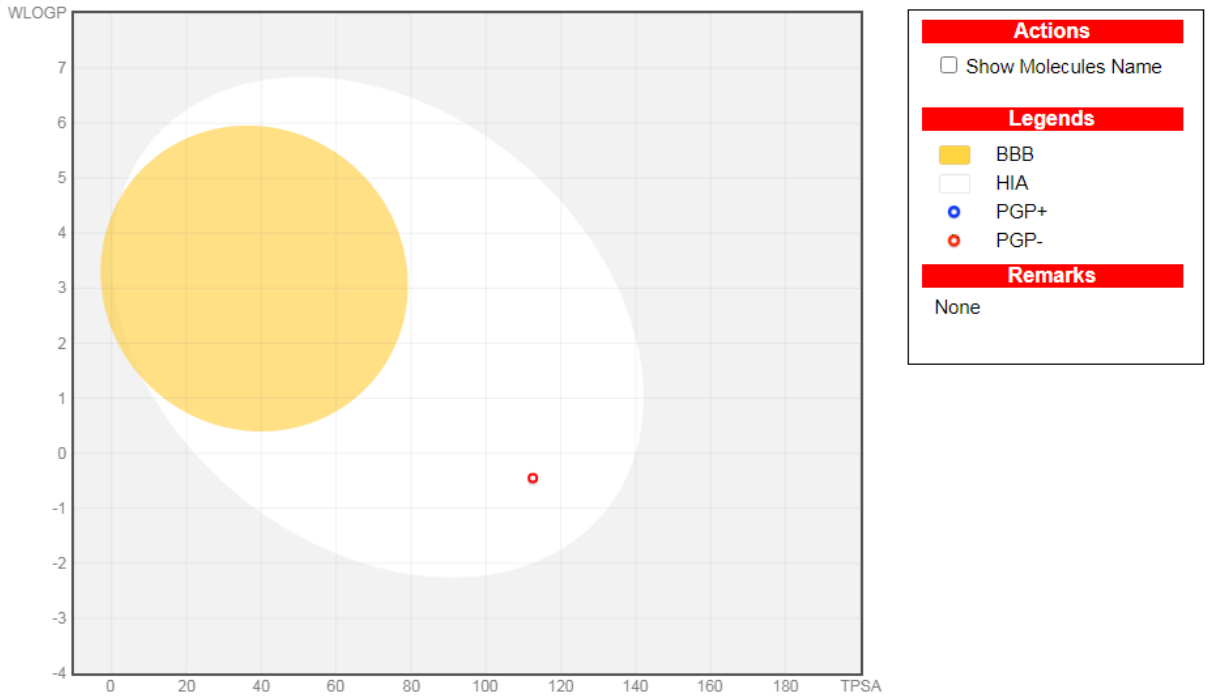


Рис.2.15. Оцінка/прогнозування *in silico* фармакокінетичних параметрів сполуки **2.2** згідно методу BOILED-Egg.

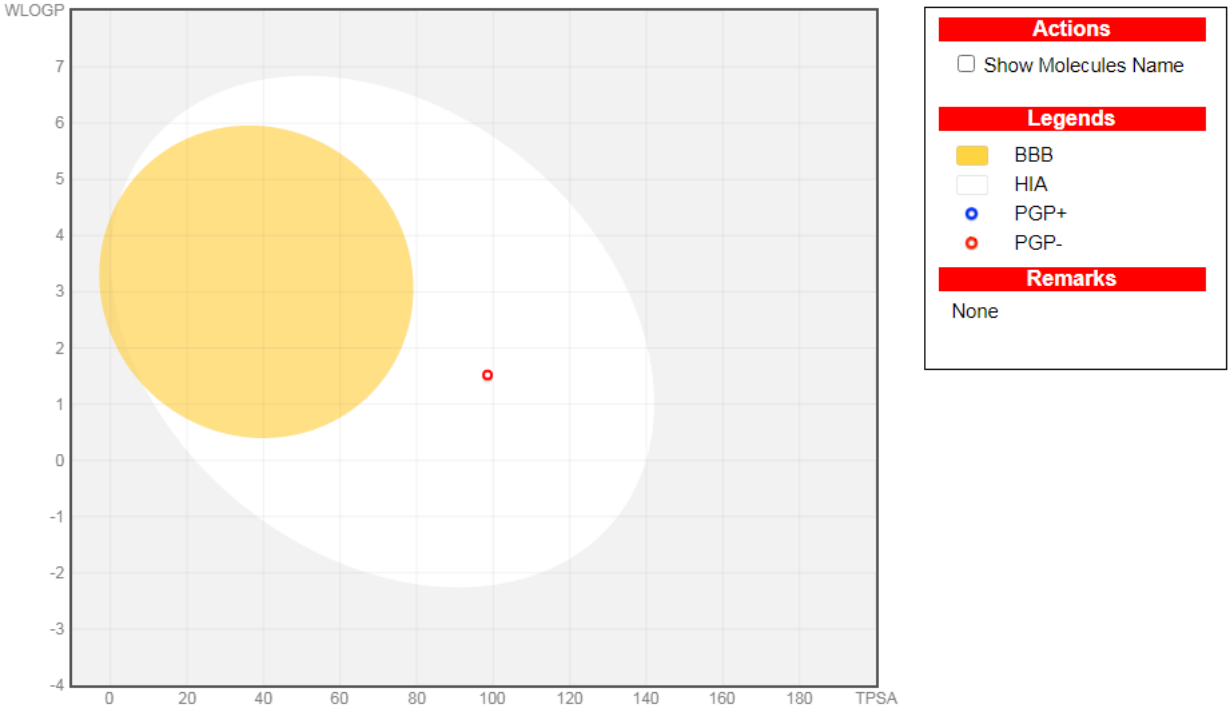


Рис.2.16. Оцінка/прогнозування *in silico* фармакокінетичних параметрів сполуки **2.3** згідно методу BOILED-Egg.

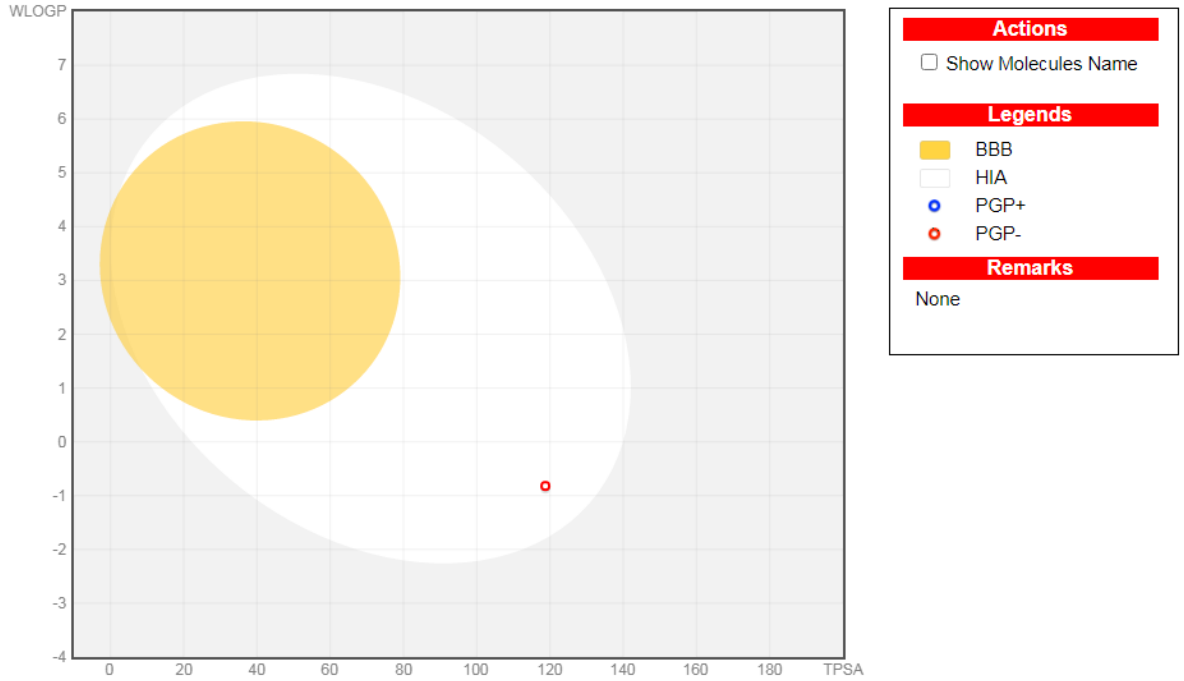


Рис.2.17. Оцінка/прогнозування *in silico* фармакокінетичних параметрів сполуки **2.4** згідно методу BOILED-Egg.

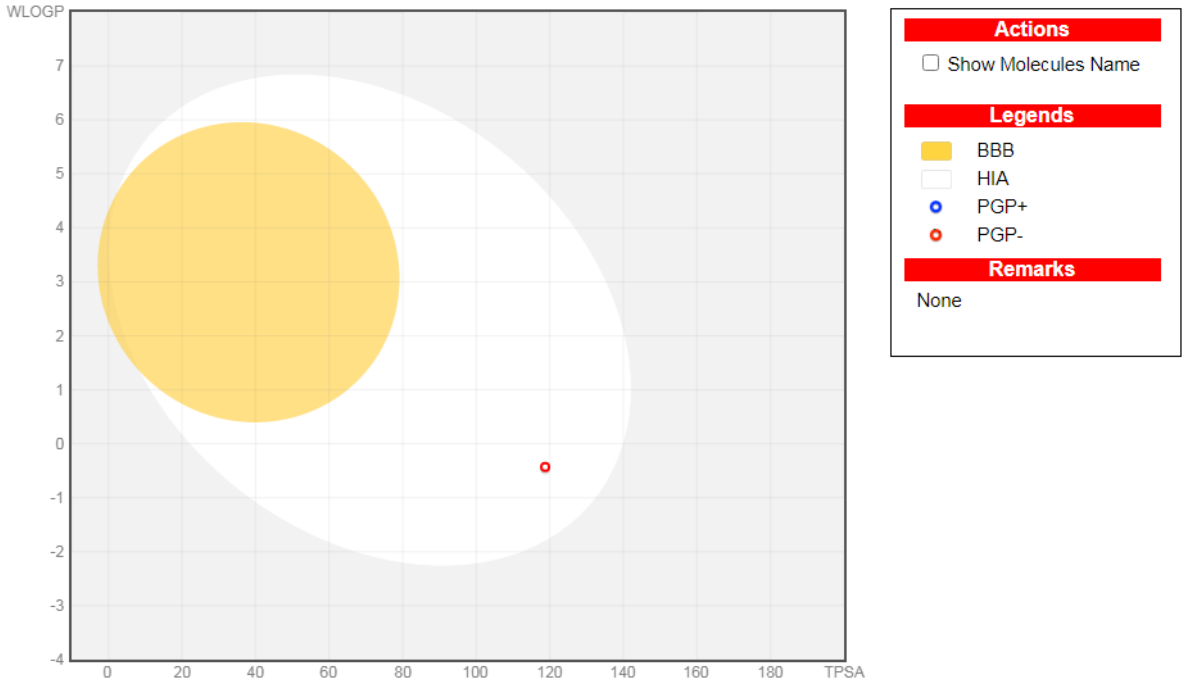


Рис.2.18. Оцінка/прогнозування *in silico* фармакокінетичних параметрів сполуки **2.5** згідно методу BOILED-Egg.

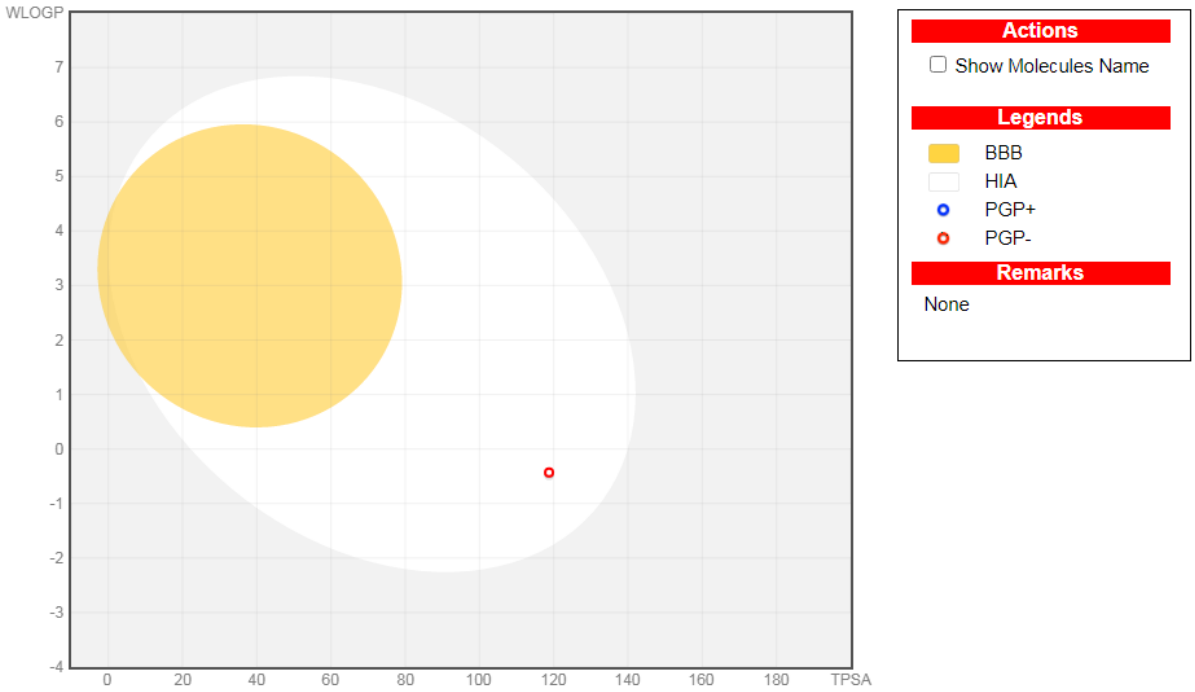


Рис.2.19. Оцінка/прогнозування *in silico* фармакокінетичних параметрів сполуки **2.6** згідно методу BOILED-Egg.

свідчать, що усі синтезовані 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону **2.2-2.6** повністю відповідають критеріям лікоподібності згідно правил Ліпінського та правил Вебера (Таблиця 2.3). Отримані дані є важливим матеріалом для дизайну потенційних фармакологічних агентів серед зазначеного класу сполук.

Виходячи з отриманих розрахунків та з точки зору залежностей “структура - властивості” слід відмітити прогнозоване зростання показника log P до 2.04 у випадку циклогексилзаміщеного похідного **2.3**. Також слід відмітити, що похідні **2.3-2.6** характеризуються показником фракції Csp3 у межах 0.33-0.60 (33-60 %).

Використання для *in silico* скринінгу алгоритму BOILED-Egg продемонструвало, що параметри біодоступності синтезованих 5-

алкілімінометиліденпохідних **2.2-2.6** знаходяться за межами бажаних (рис. 2.14-2.18) і найбільш оптимальними є для сполук **2.3**.

Розділ 2.6. Дослідження *in vitro* антиоксидантної активності синтезованих 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону (сполуки 2.2-2.6) на DPPH моделі

Для синтезованих похідних **2.2-2.6** нами був проведений скринінг антиоксидантних властивостей з використанням DPPH моделі. Для первинного скринінгу та виконання дослідження були приготовані розчини сполук **2.2-2.6** у концентрації 5 мМ. Результати дослідження наведені на рисунку 2.19.

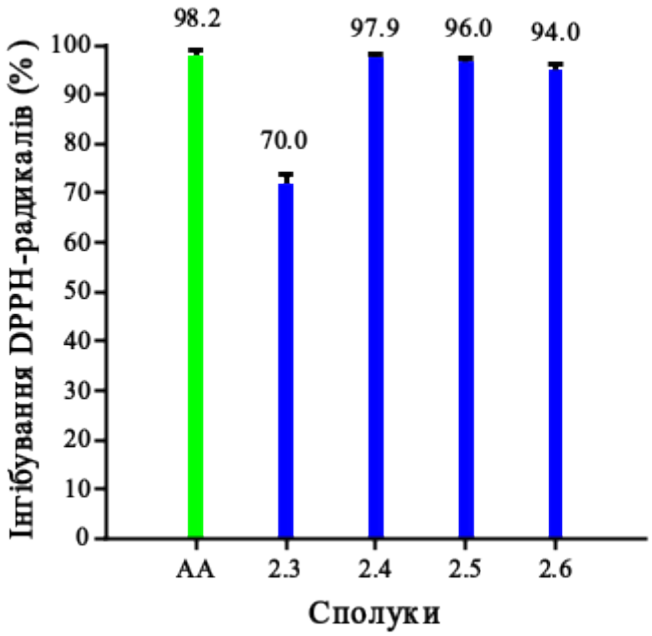
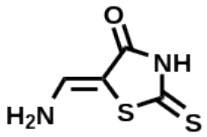


Рис.2.19. Результати дослідження антирадикальної активності синтезованих сполук *in vitro* на DPPH моделі (АА – аскорбінова кислота).

Згідно отриманих результатів всі синтезовані сполуки характеризуються високим рівнем антирадикальної активності. Найвищим рівнем активності характеризувалась сполуки **2.4-2.6** з фрагментами аміноспиртів у молекулі і найвищий рівень активності спостерігався для сполуки **2.4** з залишком аміноетанолу у молекулі, рівень активності якої є еквівалентним до препарату порівняння – аскорбінової кислоти. Найнижчим рівнем активності характеризувалась сполука **2.3** з циклогексильним фрагментом, для якої рівень інгібування DPPH радикалів становив 70 %. Таким чином, дизайн потенційних антирадикальних агентів на основі 2-тіоксо-тіазолідин-4-онової матриці з фрагментами аміноспиртів у молекулі є перспективним та актуальним напрямком для наступних досліджень.

Розділ 2.7. Опис експериментів

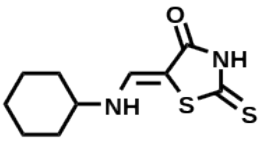
Методика синтезу 5-амінометилен-2-тіоксо-тіазолідин-4-он (2.2)



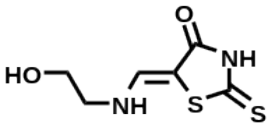
2.2

У круглодонну колбу поміщають по 0,01 моль 5-етоксиметилен-2-тіоксотіазолідин-4-ону та гідрокарбонату амонію, додають 10 мл етилового (ізопропілового) спирту. Суміш нагрівають зі зворотнім холодильником протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші утворений осад відфільтровують та перекристалізовують з суміші диметилформамід – етанол (1:4).

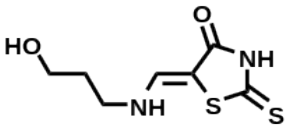
Загальна методика синтезу похідних 5-амінометилен-2-тіоксо-тіазолідин-4-онів (2.2-2.6).



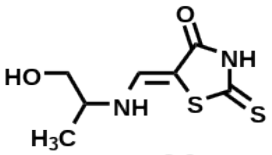
2.3



2.4



2.5



2.6

У круглодонну колбу поміщають по 0,01 моль 5-етоксиметилен-2-тіоксотіазолідин-4-ону та відповідного амінопохідного, додають 10 мл етилового (ізопропілового) спирту. Суміш нагрівають зі зворотнім холодильником протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші, надлишок розчинника відганяють у вакуумі, утворений осад відфільтровують та перекристалізовують з етанолу.

ВИСНОВКИ

1. На основі використання публікацій з пошукових баз Scopus та PubMed проведено літературний огляд щодо синтетичних підходів до отримання різних структурно-модифікованих похідних 5-ене-4-тіазолідинонів.
2. При взаємодії роданіну з триетилортоформіатом отримано 5-етоксиметиліденпохідне, яке використано як вихідний “білдінг-блок” в синтетичних перетвореннях.
3. Взаємодією синтезованих 5-етоксиметиліденпохідного з гідрокарбонатом амонію отримано оригінальний, раніше не описаний в хімічній літературі 5-амінометилен-2-тіоксо-тіазолідин-4-он, будову яких встановлено з допомогою спектральних методів та рентгеноструктурного аналізу.
4. Апробовано та запропоновано використання в реакції амінолізу в якості нуклеофілів та потенційних фармакорфорів з покращеними молекулярними характеристиками циклогексиламіну та аміноспиртів.
5. Синтезовано серію 5-алкіламінометиліденпохідних для фармакологічного скринінгу як оригінальних потенційних біологічно активних сполук, структуру яких підтверджено з використанням комплексу методів 1Н, 13 ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії.
6. Досліджено антирадикальну активність *in vitro* в моделі DPPH радикалів для синтезованих сполук та встановлено що 5-амінометиленпохідні 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону є перспективними “каркасами” для дизайну та спрямованого синтезу потенційних антиоксидантних агентів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Orthoethers in organic synthesis / V.V. Mezherytskyi, E.P. Olekhnovich, S.M. Lukyanov, G.N. Dorofeenko // Rostov; - Ed. Rostov University, 1976. – 176 p.
2. Lo C.-P. 5-Alkoxymethylenerhodanines and their reactions with rhodanines // C.-P. Lo, W.J. Croxall // J. Amer. Chem. Soc. – 1954. – Vol. 76. – P. 4166-4169.
3. Войтира М.Н. Синтез та біологічна активність похідних тіазолідину з піридиновим фрагментом у молекулах: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / М.Н. Войтира. – Львів, 2017. – 23 с.
4. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activity of novel 2-thioxo-4-thiazolidinones and 4,4′-bis(2-thioxo-4-thiazolidinone-3-yl)diphenylsulfones / M.S.A.El-Gaby, G.A M. El-Hag Ali, A.A. El-Maghraby [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 44, № 10. – P. 4148-4152.
5. Patent 4606860 USA. Rhodanines useful as a therapeutic agent, for diabetic complications / N. Mishiko, O. Yoshitaka, Y. Motoyuki [et al.] – Опубл. 18.08.86 // Цит. по РЖХим. – 1987. – 12О109П.
6. Havrylyuk D. Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazoline–thiazolidine–based hybrids // D. Havrylyuk, O. Roman, R. Lesyk // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 113. – P. 145-166.
7. 5-Ene-4-thiazolidinones induce apoptosis in mammalian leukemia cells / J. Senkiv, N. Finiuk, D. Kaminskyy [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 117. – P. 33-46.
8. Synthesis of pyrazoline-thiazolidinone hybrids with trypanocidal activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Karpenko [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 85. – P. 245-254.

9. Синтез и свойства енаминов ряла бензимидазо[2,1-b]тиазолидона-3 / А.Н. Красовский, Н.А. Клюев, А.Б. Роман [и др.] // Украинский химический журнал. – 1979. – Т. 45, № 11. – С. 1096-1100.
10. Metwally N.H. Facile Synthesis of Some New Pyrazole-Based 2-Thioxo-4-thiazolidinone / N.H. Metwally, I.A. El-Doseky // Synthetic Communications. – 2015. – Vol. 45, № 23. – P. 2683-2690.
11. An assembly of structurally diverse small and simple 5-aminomethylene derivatives of 2,4-thiazolidinedione and studies of their biological activity / S. Mohanty, S.G. Reddy, B. RamaDevi, A.C. Karmakar // Medicinal Chemistry Research. – 2015. – Vol. 24, № 12. – P. 4037-4049.
12. Dains F.B. On the reactions of the formamidines. VI. Some thiazole derivatives // F.B. Dains, A.E. Stephenson / J. Amer. Chem. Soc. – 1916. – Vol. 38, № 9. – P. 1841-1844.
13. Dains F.B. The reactions of the formamidines. VIII. Some thiazolidone derivatives / F.B. Dains, R. Irvin, C.G. Harrel // J. Amer. Chem. Soc. – 1921. – Vol. 43, № 3. – P. 613-618.
14. Mastalerz H. A 2-methylthio-3,5-diaryl-1,3,4-thiadiazolium cation; its reactions, and further exploration of the chemistry of 2-alkyl-3,5-diaryl-1,3,4-thiadiazolium cations / H. Mastalerz, T. Mohammad, M.S. Gibson // Canadian Journal of Chemistry. – 1987. – Vol. 65, № 12. – P. 2713-2716.
15. Al-Zaydi K.M. Studies with heteroaromatic amines. A new route to 2-azolylamino-2-thiazolin-4-ones / K.M. Al-Zaydi, A. Al-Shamary, M.H. Elnagdi // Journal of Chemical Research. – 2006. – № 6. – P. 408-411.
16. Richard M. Heterocyclic compounds as pharmaceutical agents / M. Richard, B.T. Flatt, J.D. Kahl // U.S. Patent №7,902,237. – 8 Mar. 2011.
17. Rhodacyanine Dyes as antimalarials. 1. Preliminary evaluation of their activity and toxicity / K. Takasu, H. Inoue, H.-S. Kim [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2002. – Vol. 45, № 5. – P. 995-998.
18. Lepikhova S. V. Research on synthetic dyes / S.V. Lepikhova, G.T. Pilyugin // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1965. – Vol. 1, № 2. – P. 180-183.

19. Structure − Activity of Novel Rhodacyanine Dyes as Antitumor Agents / M. Kawakami, K Koya, T. Ukai [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1998. – Vol. 41, № 1. – P. 130-142.
20. Cutshall N.S. Rhodanine derivatives as inhibitors of JSP-1 / N.S. Cutshall, C. O'Day, M. Prezhdo // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15. – P. 3374-3379.
21. Synthesis and evaluation of novel inhibitors of Pim-1 and Pim-2 protein kinases / Z. Xia, C. Knaak, J. Ma [et al.] // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52. – P. 74-86.
22. Murphy G.J. PPAR-γ agonists: therapeutic role in diabetes, inflammation and cancer / G.J. Murphy, J.C. Holder // Trends in Pharmacological Sciences. – 2000. – Vol. 21. – P. 469-474.
23. New 5-ylidene rhodanine derivatives based on the dispacamide A model / S. Guiheneuf, L. Paquin, F. Carreaux [et al.] // Mol. Divers. – 2014. – Vol. 18. – P. 375-388.
24. Lee C.L. Solid-phase combinatorial synthesis of 5-arylalkylidene rhodanine / C.L. Lee, M.M. Sim // Tetrahedron Letters. – 2000. – Vol. 41. – P. 5729-5732.
25. Synthesis and biological activity of novel thiazolidinediones / C. Prabhakar, G. Madhusudhan, K. Sahadev [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 1998. – Vol. 8. – P. 2725-2730.
26. Hens M.-A. Cycloadditionen von zwei mabig electronenarmen α-heteroatom substituierten Propensauerederivaten / M.-A. Hens // Dr. rer. nat. Genehmigte Dissertation. – Frankfurt am Main, 2001. – 95 p.
27. Matiychuk V.S. A new domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction / V.S. Matiychuk, R.B. Lesyk, M.D. Obushak [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2008. – Vol. 49. – P. 4648-4651.
28. Katritzky A.R., Pozharskii A.F. Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2nd edition. – Pergamon. – 2000. – 392 p.
29. Баранов С.Н. Синтез и превращения 5-бром-3-фенилтиазолидиндиона-2,4 / С.Н. Баранов, Р.О. Кочканян // ХФЖ. – 1970. – № 3. – С. 25-28.

30. Бондаренко А.В. 5-Бромтиазолидиноны-4 / А.В. Бондаренко // Тез. докл. 1 Всеросс. конфер. по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста. – Суздаль, 2000. – С. 102.
31. Knott E.B. Compounds containing sulphur chromophores. Part II. attemps to prepare sulphide analogues of merocyanines / E.B. Knott, R.A. Jeffreys // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – Vol. 77. – P. 927-933.
32. Bhargava P.N. Studies on 3-o-tolyl-2-o-tolylimino-4-thiazolidone / P.N. Bhargava, C.L. Kaul // J. Indian Chem. Soc. – 1955. – Vol. 32, № 1. – P. 49-51.
33. Tananesku I. Thiazolochinoline. I. Im thiazolkern substituierte thiazolo[4,5-d]chinoline / I. Tananesku, I. Denes // Chem. Ber. – 1957. – Bd. 90, № 3. – P. 495-499.
34. 4-Thiazolidinones: the advances continue…. / A.C. Tripathi, S.J. Gupta, G.N. Fatima [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 72. – P. 52-77.
35. Progress in the chemistry of 4-thiazolidinones / W.S. Hamama, M.A. Ismail, S. Shaaban [et al.] / Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2008. – Vol. 45, № 4. – P. 939-956.
36. Lesyk R.B. 4-Thiazolidones: centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry / R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky // Current Organic Chemistry. – 2004. – Vol. 8, № 16. – P. 1547-1577.
37. Синтез і властивості біциклічних неконденсованих похідних роданіну на основі амінокислот / В.Я. Горішній, О.В. Владзімірська, П.М. Стеблюк та ін. // Фармацевтичний журнал. – 1995. – № 2. – С. 66-70.
38. Синтез 2,2-бис(арилсульфонил)виниламинов с помощью бис(триметил-силил)-формамида // А.А. Лазукина, И.Л. Мушкало, В.М. Неплюев, В.Д. Кухарь // ЖОргХ. – 1983. – № 11. – С. 2417-2420.

39. Баранов С.Н. Исследование реакционной способности водородных атомов метиленовой группы некоторых азолидинов / С.Н. Баранов // ЖОХ. – 1961. – № 2. – С. 512-515
40. Bhargava P.N. 3-Naphthyl-2,4-thiazolidinedione and its derivatives / P.N. Bhargava, M. Nagabhusaman // J. Ind. Chem. Soc. – 1957. – Vol. 34, № 5. – P. 776-779.
41. Takuldar P.B. Reparation and properties of 3-aryl-5-arylazothiazolidine-2,4-diones / P.B. Takuldar, S.K. Sungupta, A.K. Datta // J. Ind. Chem. Soc. – 1971. – Vol. 48, № 8. – P. 719-724.
42. Грищук А.П. Синтез и превращения некоторых производных тиазолидина. 2. Получение азороданинов / А.П. Грищук, С.Н. Баранов // ЖОХ. – 1959. – Т. 29, № 5. – С. 1665-1667.
43. Синтез 2,2-бис(арилсульфонил)виниламинов с помощью бис(триметилсилил)-формамида // А.А. Лазукина, И.Л. Мушкало, В.М. Неплюев, В.Д. Кухарь // ЖОргХ. – 1983. – № 11. – С. 2417-2420.
44. Музиченко В.П. Синтез, перетворення та біологічна активність 5-ізонітрозопохідних тіазолідиндіону-2,4 / В.П. Музиченко // Фармацевтичний журнал. – 1986. – № 2. – С. 45-48.
45. Музиченко В.П. Синтез 5-амінороданіну методом електрохімічного відновлення / В.П. Музиченко, Б.С. Зіменковський // Фармацевтичний журнал. – 1985. – № 4. – С. 37-40.
46. Музыченко В.А. Синтез, превращения и биологическая активность 5-N-производных тиазолидона-4: Автореф. дисс. …. д-ра фарм. наук / В.А. Музыченко. – Харьков, 1991. – 46 с.
47. Husain M.I. Synthesis and biological activity of 4-(3-aryl-4-oxo-2-thioxothiazolidin-5-ylimino)-3-methyl-1-(N,N-disubstituted aminomethyl)-pyrazolin-5-ones / M.I. Husain, S. Shukla // Indian Journal of Chemistry. – 1986. – Vol. 25B. – P. 983-985.
48. Synthesis of 5-enamine-4-thiazolidinone derivatives with trypanocidal and anticancer activity / S. Holota, A. Kryshchyshyn, H. Derkach, Y. Trufin, I.

Demchuk, A. Gzella, Ph. Grellier, R. Lesyk // Bioorganic Chemistry. – 2019. – Vol. 86. – P. 126-136.