

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

На правах рукопису

ШЕВЯКІНА ДАРИНА СЕРГІЇВНА

ОТРИМАННЯ ТА ВИВЧЕННЯ СИНТЕТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ
1-ЗАМІЩЕНИХ 4-АРИЛІДЕН-2-(ПРОП-2-ІН-1-ІЛТІО)-
1H-ІМІДАЗОЛ-5(4H)-ОНІВ

Спеціальність: 102 Хімія

Освітньо-професійна програма «Хімія»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

САЛІЄВА ЛЕСЯ МИКОЛАЇВНА,

кандидат хімічних наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № _____

Засідання кафедри органічної та фармацевтичної хімії

від _____ 2025 р.

Завідувач кафедри

проф. Сливка Н.Ю.

ЛУЦЬК – 2025

АНОТАЦІЯ

Шевякіна Д.С. Отримання та вивчення синтетичного потенціалу 1-заміщених 4-ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-онів. Спеціальність 102 «Хімія». – Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, 2025 р.

Робота присвячена розробці ефективного та препаративно зручного методу синтезу 1-алкіл(арил)-4-ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-онів та вивченні їх синтетичного потенціалу як зручних білдинг-блоків для конструювання 1-аліл-2- $\{[(1\text{-бензил-}1H\text{-}1,2,3\text{-триазол-}4\text{-іл)метил]тіо}\}$ -4-арил-1*H*-імідазол-5(4*H*)-онів.

Реакцією циклоконденсації гідрохлориду метил гліцинату із аліл(*n*-толіл)ізотіоціанатами у киплячому толуені за присутності триетиламіну синтезовано 3-аліл(*n*-толіл)-2-тіогідантоїни. Останні вводили у конденсацію Кневенагеля з бензальдегідами для одержання вихідних сполук – 3-заміщених 5-ариліден-2-тіогідантоїнів.

Знайдено оптимальні умови алкілювання 3-аліл(*n*-толіл)-5-ариліден-2-тіогідантоїнів пропаргіл бромідом у водному розчині NaOH та синтезовано низку 4-ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-онів.

На прикладі 3-аліл-4-ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-онів досліджено їх синтетичний потенціал у реакції Cu-каталізованого азид-алкінового циклоприєднання та отримано гібридні триазол-тіогідантоїнові похідні.

Ключові слова: 2-тіогідантоїни, 4-ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-они, 1-аліл-4-ариліден-2- $\{[(1\text{-бензил-}1H\text{-}1,2,3\text{-триазол-}4\text{-іл)метил]тіо}\}$ -1*H*-імідазол-5(4*H*)-они, циклоконденсація, конденсація Кневенагеля, реакція алкілювання.

SUMMARY

Sheviakina D.S. Preparation and study of the synthetic potential of 1-substituted 4-arylidene-2-(prop-2-yn-1-ylthio)-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ones. Specialty 102 "Chemistry." – Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, 2025.

The work is devoted to the development of an efficient and preparatively convenient method for the synthesis of 1-alkyl(aryl)-4-arylidene-2-(prop-2-yn-1-ylthio)-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ones and the study of their synthetic potential as convenient building blocks for the construction of 1-allyl-2-{[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]thio}-4-aryl-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ones.

3-Allyl(*p*-tolyl)-2-thiohydantoins were synthesized by cyclocondensation of methyl glycinate hydrochloride with allyl(*p*-tolyl)isothiocyanates in boiling toluene in the presence of triethylamine. The latter were introduced into the Knoevenagel condensation with benzaldehydes to obtain the starting compounds – 3-substituted 5-arylidene-2-thiohydantoins.

Optimal conditions for the alkylation of 3-allyl(*p*-tolyl)-5-arylidene-2-thiohydantoins with propargyl bromide in aqueous NaOH solution were found and a series of 4-arylidene-2-(prop-2-yn-1-ylthio)-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ones were synthesized.

Using the example of 3-allyl-4-arylidene-2-(prop-2-yn-1-ylthio)-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ones, their synthetic potential in the Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction was investigated and hybrid triazole-thiohydantoin derivatives were obtained.

Keywords: 2-thiohydantoins, 4-arylidene-2-(prop-2-yn-1-ylthio)-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ones, 1-allyl-4-arylidene-2-{[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]thio}-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ones, cyclocondensation, Knoevenagel condensation, alkylation reaction.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 2-ТІОГІДАНТОЇНІВ (літературний огляд)	8
1.1.2-Тіогідантоїни у конденсаціях Кневенагеля	8
1.1.1. Реакції за участю арил- та гетарилальдегідів	8
1.1.2. Реакції з іншими типами карбонільних компонент	10
1.2.Алкілювання 2-тіогідантоїнів	12
1.2.1. Реакції <i>S</i> -алкілювання	12
1.2.2. Реакції алкілювання за участю атомів нітрогену	15
1.3.Біологічно активні сполуки на основі 2-тіогідантоїнів	16
РОЗДІЛ 2. ОТРИМАННЯ ТА ВИВЧЕННЯ СИНТЕТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ 1-ЗАМІЩЕНИХ 4-АРИЛІДЕН-2-(ПРОП-2-ІН-1-ІЛТІО)-1 <i>H</i> -ІМІДАЗОЛ-5(4 <i>H</i>)-ОНІВ (обговорення результатів)	20
2.1.Синтез білдинг-блоків – 3-алкіл(арил)-5-ариліден-2-тіогідантоїнів	20
2.2.Синтез 4-ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1 <i>H</i> -імідазол-5(4 <i>H</i>)-онів	23
2.3.4-Ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1 <i>H</i> -імідазол-5(4 <i>H</i>)-они у реакціях Су-каталізованого циклоприєднання	32
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	34
3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.	34
3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.	35
3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3.	37
ВИСНОВКИ	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	40
ДОДАТОК А	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

DABCO – 1,4-діазобіцикло[2.2.2]октан

ДМФА – *N,N*-диметилформамід

DRPH – 2,2-дифеніл-1-пікрил-2-пікрилгідрозил

Et₃N – триетиламін

CuAAC – мідно-каталізоване азид-алкінове циклоприєднання

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

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

ДМСО-*d*₆ – дейтерований диметилсульфоксид

δ – хімічний зсув

м.ч. – мільйонна частка

КССВ, *J* – константа спін-спінової взаємодії

т.топл – температура топлення

ВСТУП

Актуальність теми. Ядро 2-тіогідантоїну (2-тіоксоімідазолідин-4-ону) містить реакційноздатний циклічний тіосечовинний фрагмент, що обумовлює інтенсивні синтетичні та біомедичні дослідження похідних цього класу. Гетероциклічна система 2-тіогідантоїну входить до протиракових препаратів ензалутамід [1] та апалутамід [2], а також характеризується протидіабетичною, антимікробною, протисудомною, протизапальною, противиразковою та протиаритмічною дією. З огляду на зазначене вище, актуальним залишається питання створення комбінаторних бібліотек біоактивних 2-тіоксоімідазолідин-4-онів на основі доступних реагентів з використанням селективних хімічних процесів.

Мета і завдання даної роботи. Мета роботи полягала у розробці ефективного та препаративно зручного методу синтезу 1-алкіл(арил)-4-ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-онів та вивченні їх синтетичного потенціалу як зручних білдинг-блоків для конструювання 1-аліл-2-{[(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил]тіо}-4-арил-1*H*-імідазол-5(4*H*)-онів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати наступні завдання:

- підібрати оптимальні умови акілювання синтетично доступних 3-заміщених 5-ариліден-2-тіогідантоїнів та отримати відповідні 1-алкіл(арил)-4-ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-они;
- опробувати 1-алкіл(арил)-4-ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-они як білдинг-блоки у реакції Cu-каталізованого циклоприєднання та синтезувати 1-аліл-2-{[(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил]тіо}-4-арил-1*H*-імідазол-5(4*H*)-они;
- з допомогою даних комплексного фізико-хімічного аналізу підтвердити склад та будову синтезованих сполук.

Об'єкти дослідження – 1-аліл-4-бензиліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-он, 1-аліл-4-(4-хлоробензиліден)-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-

імідазол-5(4*H*)-он, 1-аліл-4-(4-нітробензиліден)-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-
імідазол-5(4*H*)-он, 4-бензиліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1-(*n*-толіл)-1*H*-
імідазол-5(4*H*)-он, 2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1-(*n*-толіл)-4-(4-
хлоробензиліден)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-он, 4-(4-нітробензиліден)-2-(проп-2-
ін-1-ілтіо)-1-(*n*-толіл)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-он, 1-аліл-2- {[(1-бензил-1*H*-1,2,3-
триазол-4-іл)метил]тіо} -4-бензиліден-1*H*-імідазол-5(4*H*)-он, 1-аліл-2- {[(1-
бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил]тіо} -4-(4-хлоробензиліден)-1*H*-
імідазол-5(4*H*)-он, 1-аліл-2- {[(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил]тіо} -4-
(4-нітробензиліден)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-он.

Предмет дослідження – реакції алкілювання, конденсація Кневенагеля, ЯМР ^1H - та ^{13}C - спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, елементний аналіз.

Елементи наукової новизни – вперше синтезовано низку 1-алкіл(арил)-4-арилиден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-онів, 1-аліл-2- {[(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил]тіо} -4-арил-1*H*-імідазол-5(4*H*)-они.

Апробація результатів та публікацій: результати роботи були представлені на V Всеукраїнській інтернет-конференції молодих вчених «Перспективи хімії в сучасному світі» (м. Житомир, 19 листопада 2025 року).

РОЗДІЛ 1. ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 2-ТІОГІДАНТОЇНІВ (літературний огляд)

1.1. 2-Тіогідантоїни у конденсаціях Кневенагеля

Зручним варіантом спрямованої функціоналізації тіогідантоїнового ядра є їх використання як метиленових складових у конденсації Кневенагеля. Це є препаративно зручним та доступним способом створення комбінаторних бібліотек в одну стадію.

1.1.1. Реакції за участю арил- та гетарилальдегідів

У роботі [3] описано високопродуктивний однореакторний метод твердофазного синтезу N³-заміщених 5-ариліден-2-тіогідантоїнових амідів та кислот. Так, взаємодією тіогідантоїнів **1**, на твердому носії, із низкою (гет)арилальдегідів **2** у присутності піперидину при 65 °C протягом 48 год отримано відповідні 5-ариліден-2-тіогідантоїни **3**. Подальша обробка похідних **3** 95% трифтороцтовою кислотою (TFA) приводила до утворення суміші амідів **4** та кислот **5**.

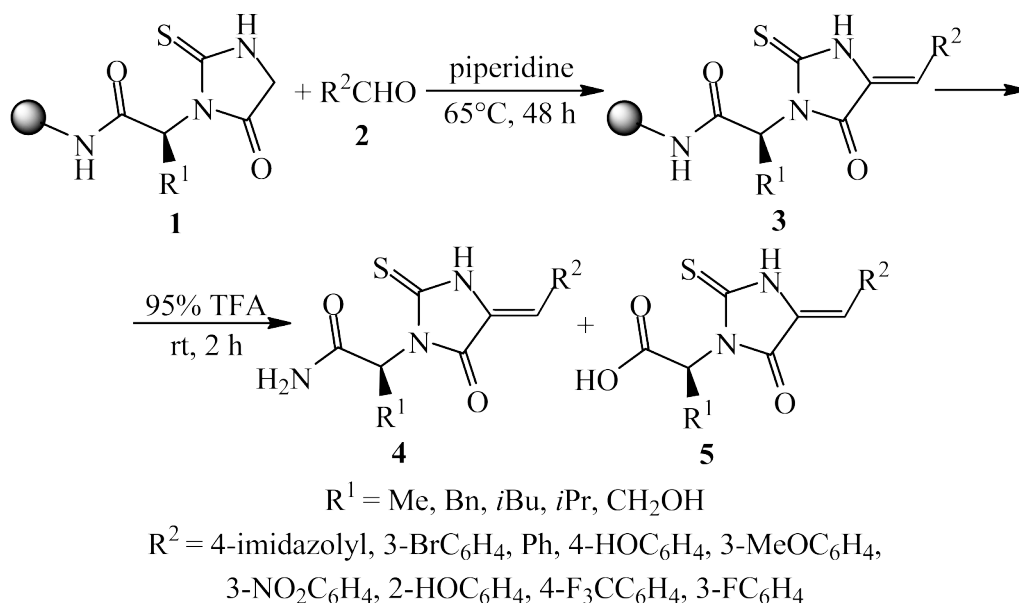


Схема 1.1.1.1.

Для отримання ізомерних (*E*)-5-ариліден-2-тіогідантоїнів **7**, які були оцінені як потенційні інгібітори NADPH оксидази (NOX), використали

конденсацію 1,3-дизаміщених тіогідантоїнів **6** з бензальдегідами **2**, промотовану системою AlCl_3 -піперидин. [4]

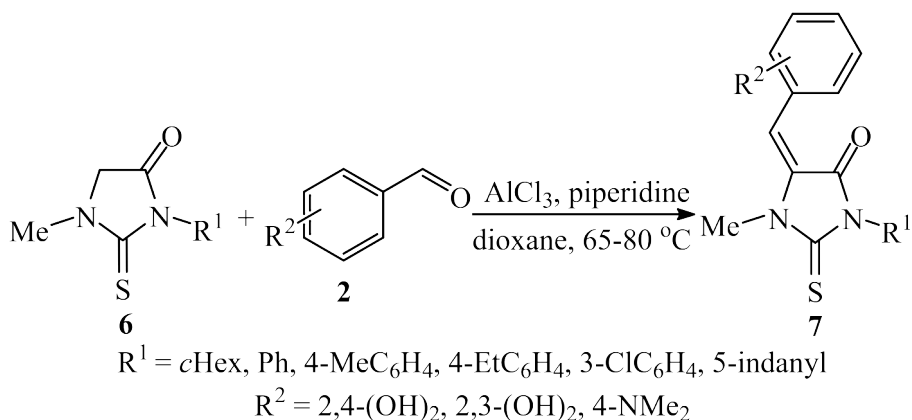


Схема 1.1.1.2.

Для конструювання комбінаторної бібліотеки (*E*)-5-ариліден-2-тіогідантоїнів **9** автори роботи [5] використали три синтетичні протоколи для проведення конденсації Кневенагеля. Перший спосіб включав взаємодію 2-тіогідантоїнів **8** з бензальдегідами **2** при кип'ятінні у крижаній AcOH за присутності NaOAc . У другому варіанті реагенти кип'ятили у системі піперидин- EtOH , а у третьому – нагрівали у розчині толуену за присутності NH_4OAc .

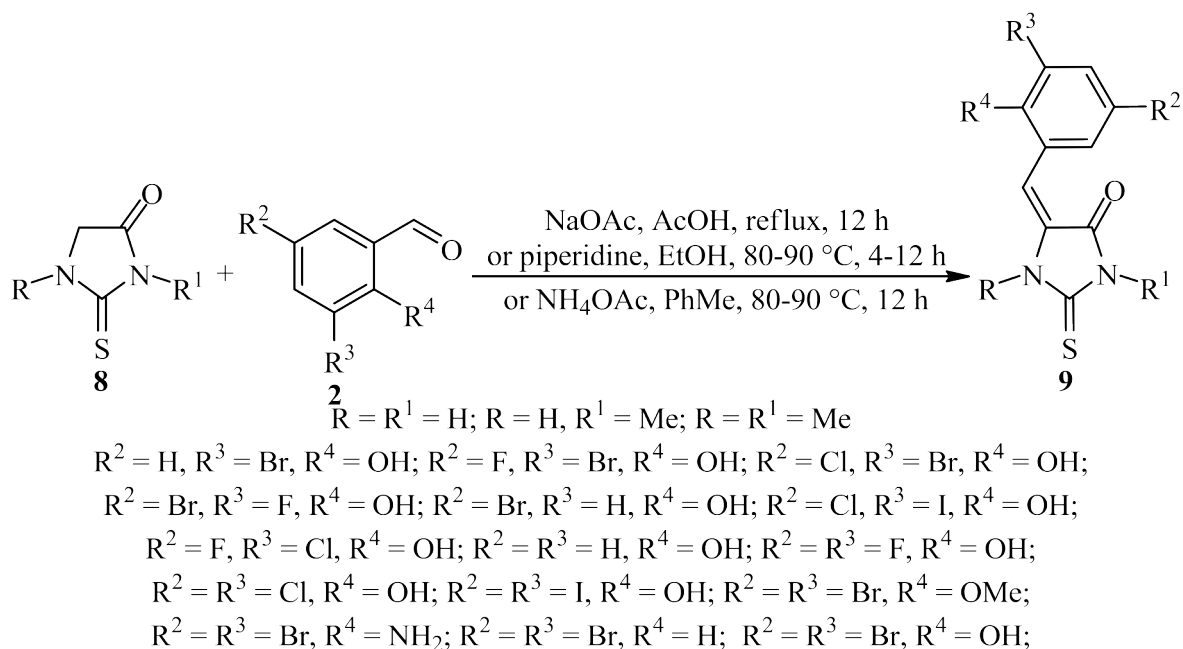


Схема 1.1.1.3.

Описано [6] ефективний рідкофазний комбінаторний синтез 3-заміщених 5-ариліден-1-метил-2-тіогідантоїнів **10**. Особливістю протоколу є

використання кислоти Льюїса як каталізатора та індій(III) трифторметансульфонату для полегшення конденсації 3-R-1-метил-2-тіогідантоїнів **6** та альдегідів **2**.

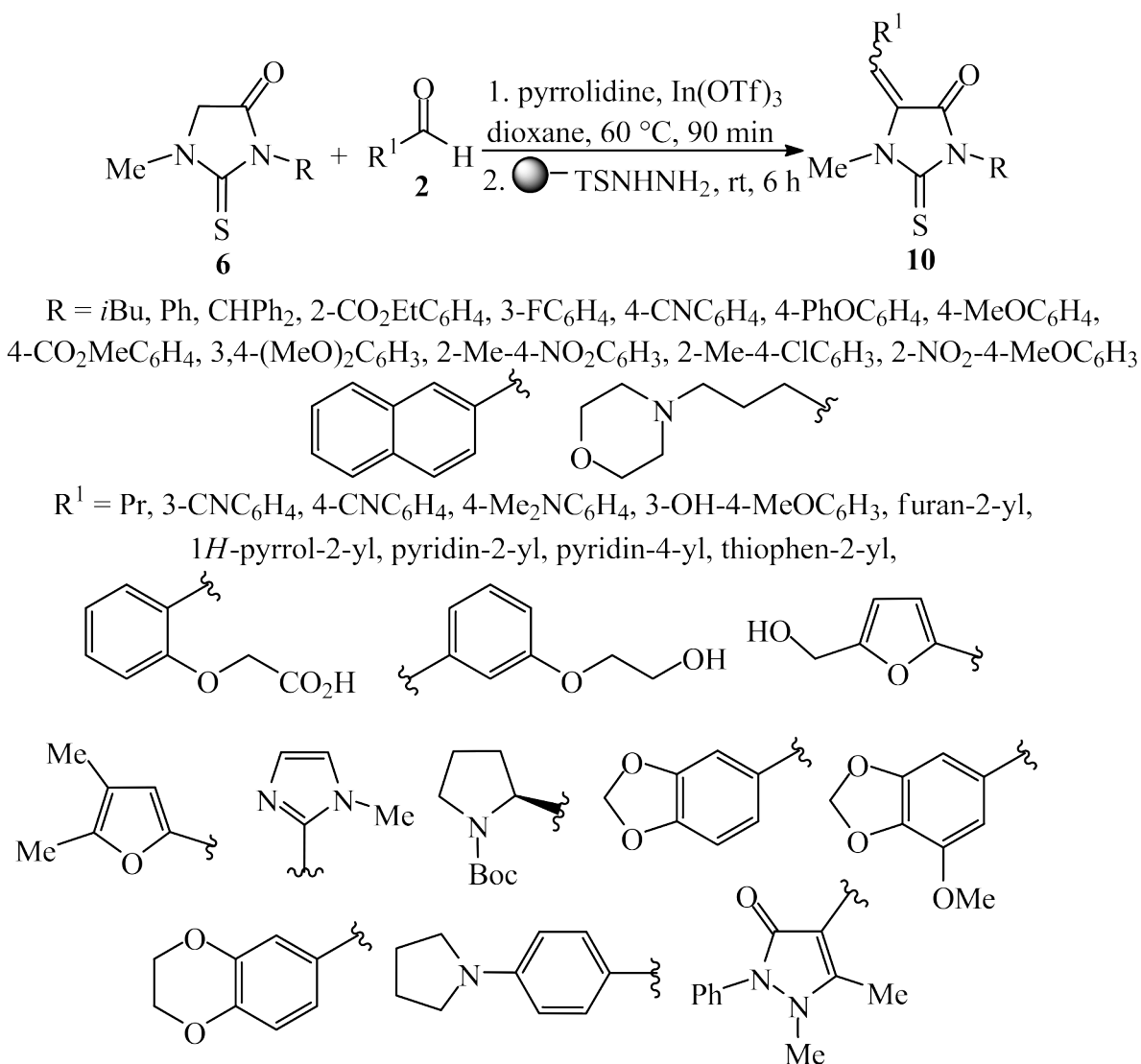


Схема 1.1.1.4.

1.1.2. Реакції з іншими типами карбонільних компонент

Синтез низки (Z)-5-ариліден-2-тіогідантоїнів **12** реалізовано шляхом нагрівання еквімолярної кількості 2-тіогідантоїну **8** та етил 3-феніл-2-ціаноацетату **11** у спиртовому розчині за присутності піперидину як основи. [7]

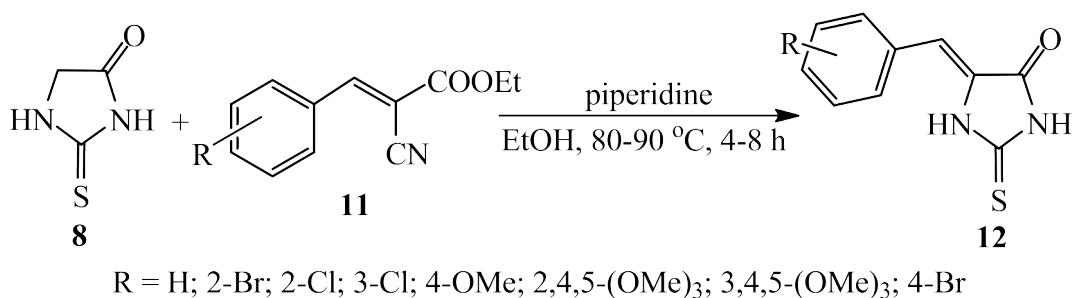


Схема 1.1.2.1.

Автори роботи [8] реалізували «зелений» підхід до конденсації Кневенагеля, використавши дигідроксионну рідину (IL: [Py-2OH]OAc) як промотор для соносинтезу за допомогою DABCO-каталізованого процесу. Так, досліджено взаємодію 2-тіогідантоїну **8** та нінгідрину **13** з використанням максимально екологічних умов.

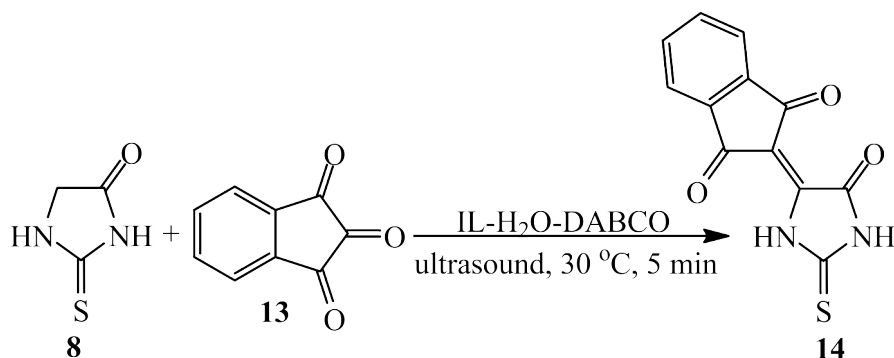


Схема 1.1.2.2.

2-Тіогідантоїн **8** опробувано як метиленова складова у реакції з аценафтилен-1,2-діоном **15** для синтезу похідних аценафтилідену **16**. [9]

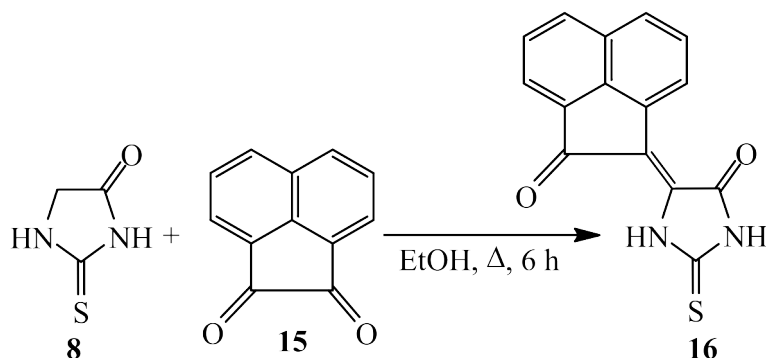


Схема 1.1.2.3.

1.2. Алкілювання 2-тіогідантоїнів

Наявність у молекулі 2-тіогідантоїнів трьох нуклеофільних центрів, а саме атомів нітрогену та сульфуру, створює оптимальні умови для їх додаткової структурної модифікації з допомогою реакцій алкілювання та конструювання комбінаторних бібліотек біоактивних похідних.

1.2.1. Реакції *S*-алкілювання

5-Ариліден-2-тіогіддантоїни **17** піддавали алкілюванню метил йодидом для отримання проміжних метилтіопохідних **18**, які вводили у реакцію з ізоніазидом **19** та бензил аміном **21** для синтезу бібліотеки 2-(ізонікотинілгідразин)-імідазолін-4-онів **20** та 2-(бензиламіно)-імідазолін-4-ону **22**, відповідно. [10]

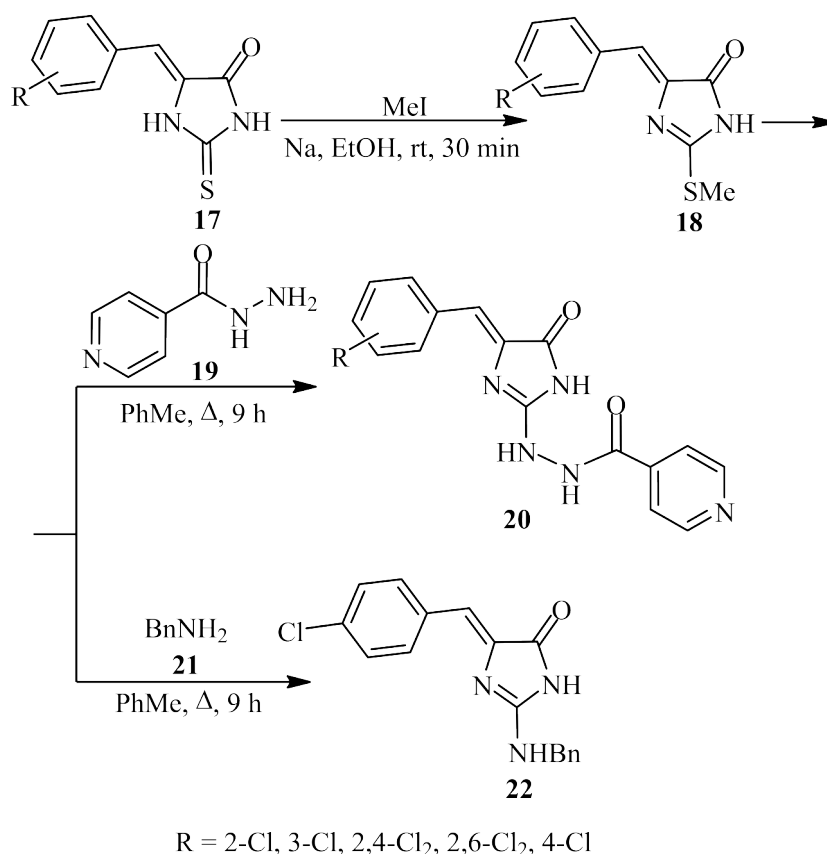


Схема 1.2.1.1.

Автори [11] також використали *S*-метилування похідних **23** метил йодидом в присутності натрій етилату для синтезу проміжних продуктів **24**. Останні сплавляли з первинними та вторинними амінами з метою заміщення

в імідазолонівому циклі. У випадку вторинного аміну, а саме *N*-метилпіперазину **25**, отримали очікуваний продукт **26**. Натомість, аналогічна реакція з використанням первинних амінів **27** супроводжувалася перегрупуванням Діпрота з утворенням продуктів **28** з первинним аміним фрагментом у положенні 2 та аміналькільним замісником у положенні 3.

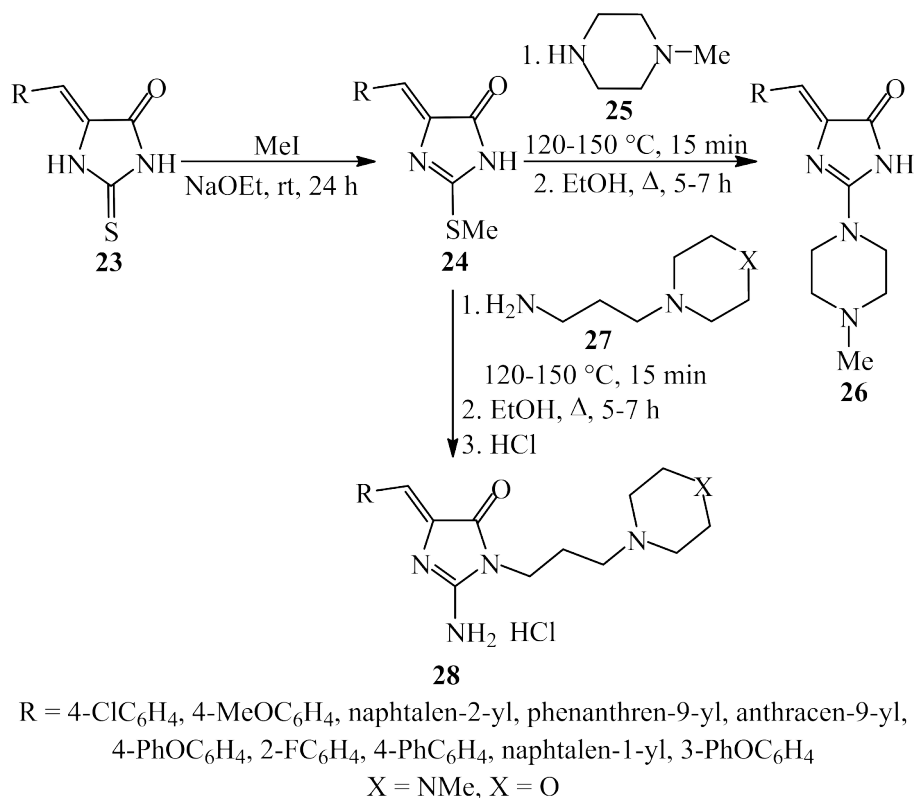


Схема 1.2.1.2.

5-Бензиліден-2-бензилсульфанілімідазолідин-4-он **30**, отриманий при кип'ятінні 5-бензиліден-2-тіогідантоїну **29** з бензил хлоридом, опробовано в реакції із (тіо)семікарбазидом **31** для синтезу 1-(4-бензиліден-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-іл)(тіо)семікарбазидів **32**. Взаємодія тіопохідного **32** з фенацилхлоридом **33** у киплячій крижаній АсОН привела до утворення 5'-бензиліден-4-феніл-2-тіоксо-2,3,4,5,1',5'-гексагідро-[1,2]біімідазоліл-4'-ону **34**. [12]

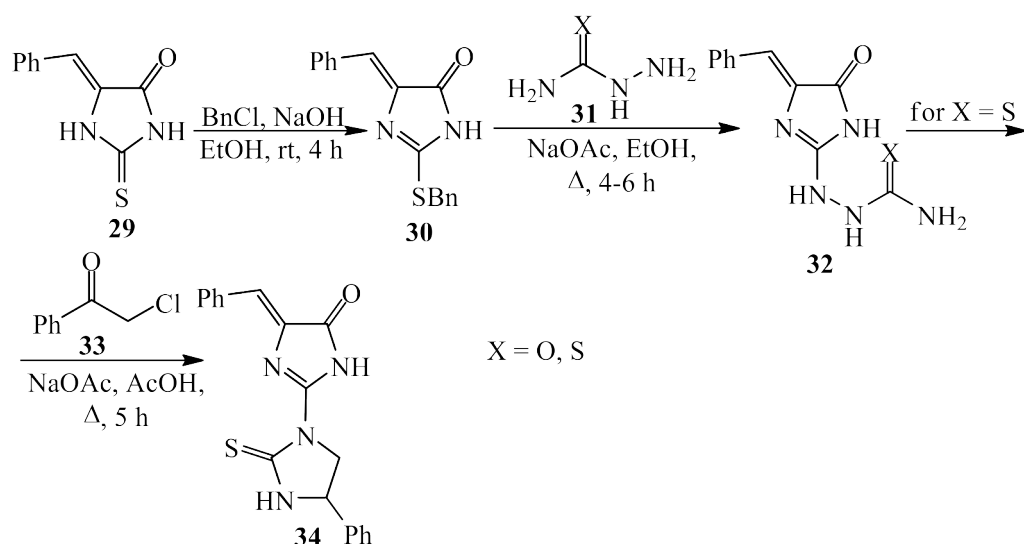


Схема 1.2.1.3.

Крім цього, 5-бензиліден-2-бензилсульфанілімідазолідин-4-он **30** використовували у реакції амінолізу з 4-аміноацетофеноном **35** для синтезу 2-(4-ацетилфеніліміно)-5-бензиліденімідазолідин-4-ону **36**, який після обробки гідразингідратом у киплячому безводному ДМФА дав 5-бензиліден-2-[4-(1-гідразоноетил)феніліміно]імідазолідин-4-он **37**. У свою чергу, конденсація похідного **36** з бензальдегідом у киплячому MeOH привела до утворення 5-бензиліден-2-[4-(3-фенілакрилоїл)феніліміно]імідазолідин-4-ону **38**. [12]

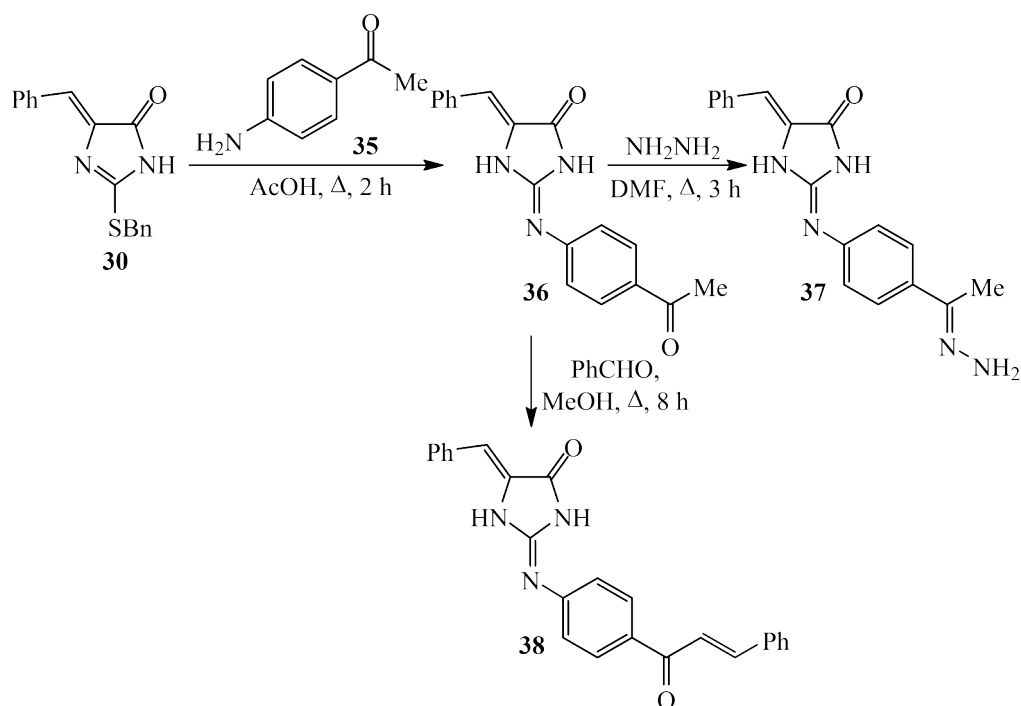


Схема 1.2.1.4.

1.2.2. Реакції алкілювання за участю атомів нітрогену

У праці [13] описано синтез 1,3,5-тризаміщених похідних 2-тіогідантоїну **41** шляхом алкілювання 1-метил-2-тіоксо-5-бензиліденімідазолідин-4-онів **39** відповідними бензил хлоридами **40** у метанольному розчині луку.

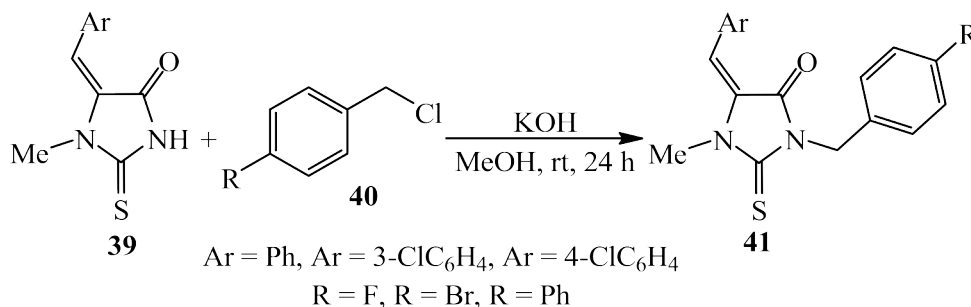


Схема 1.2.2.1.

3-{[1-(2-Гідроксифеніл)етиліден]аміно}-2-тіогідантоїн **42** алкілювали у положення 1 шляхом реакції з 4-хлорфенацилбромідом **43** при кип'ятінні у розчині ДМФА та за присутності каталітичних кількостей основи що дало відповідну похідну **44**. Для подальшого дослідження ролі фенольного гідроксилу на активність сполуки, провели ацилювання оцтовим ангідридом з отриманням 1-[2-(4-хлорфеніл)-2-(ацетокси)етені-1-іл]-3-[1-(2-ацетоксифеніл)етиліден]аміно]-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **45**. [14]

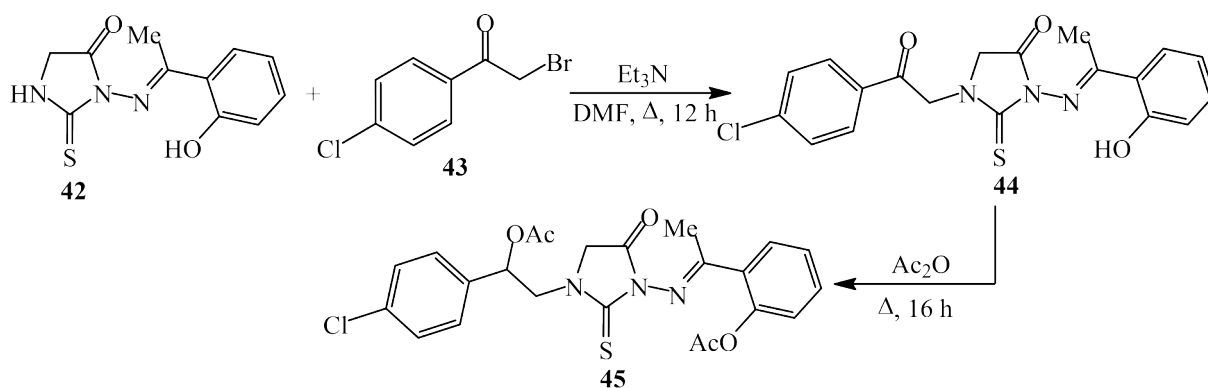


Схема 1.2.2.2.

Для подальшого дослідження структурних особливостей у положенні 3 каркасу 2-тіоксоімідазолідин-4-ону автори [14] виконали ароматичне заміщення у положенні 5 (2-гідроксифеніл)етиліден]гіdraзинового фрагмента. Так, 2-тіоксоімідазолідин-4-он **42** вводили в реакцію з

фенілдіазоній хлоридом **46** при 0-5 °С в лужних умовах, отримавши 3-[1-(2-гідрокси-5-(фенілдіазеніл)феніл)етиліден)аміно]-2-тіоксоімідазолідин-4-он **47**. Останній використано для подальшого дослідження структурних особливостей у положенні 1 шляхом алкілювання аміногрупи 2-тіогідантоїну. Взаємодією сполуки **47** з 4-хлорфенацилбромідом **43** синтезовано похідну **48**, а з метил акрилатом **49** за реакцію Міхаеля – метил 3-{3-[1-(2-гідрокси-5-фенілдіазеніл)фенілетиліден]аміно-4-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл}пропаноат **50**. Фенольний гідроксил похідної **50** шляхом ацилювання оцтовим ангідридом перетворено у відповідний ацетат **51**.

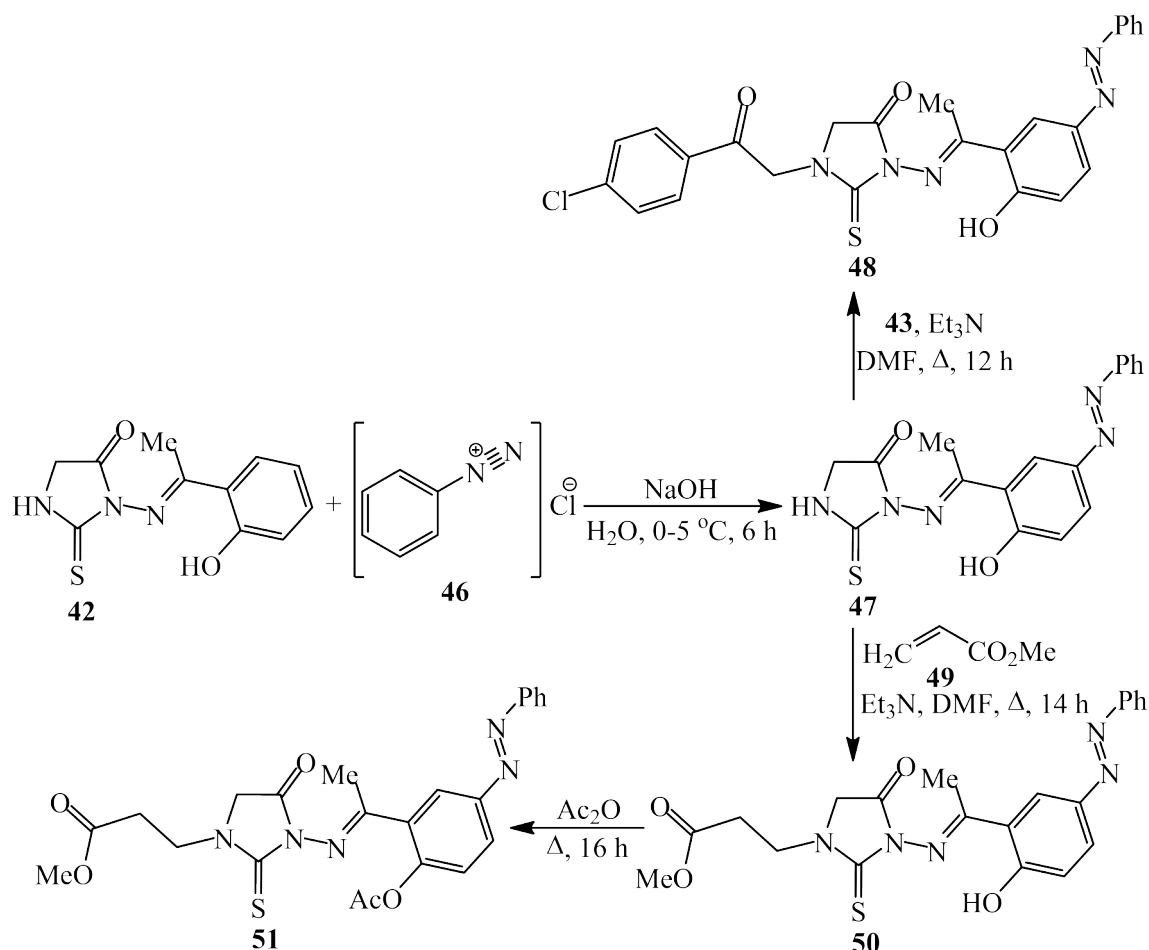
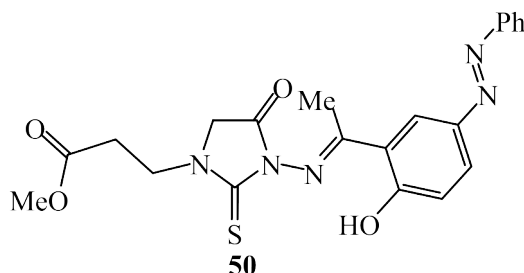


Схема 1.2.2.3.

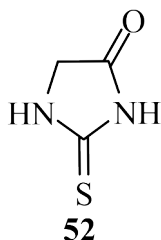
1.3. Біологічно активні сполуки на основі 2-тіогідантоїнів

Функціоналізовані похідні на основі 2-тіогідантоїну належать до перспективних азольних систем, що характеризуються широким спектром

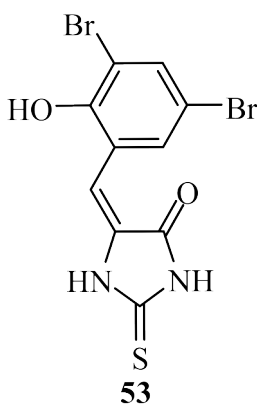
біологічної дії. Так, 1,3-дизаміщений 2-тіоксоімідазолідин-4-он **50** відзначається потужною цитотоксичною активністю з $IC_{50} = 197.68 \text{ } \mu\text{g/ml}$ порівняно з целекоксибом ($IC_{50} = 251.2 \text{ } \mu\text{g/ml}$). [14]



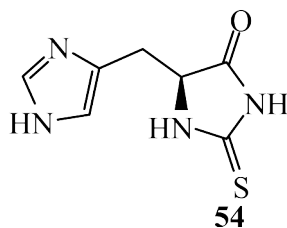
Крім цього, помірну цитотоксичну активність проявляє незаміщене ядро 2-тіогідантоїну **52** відносно клітин міобластів щурів L6 та клітин фібробластів щурів 3T3-L. [15]



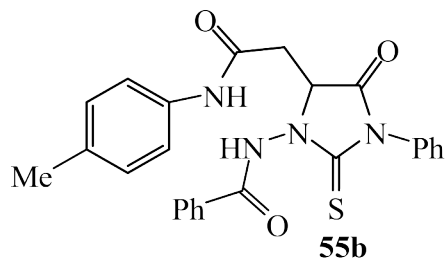
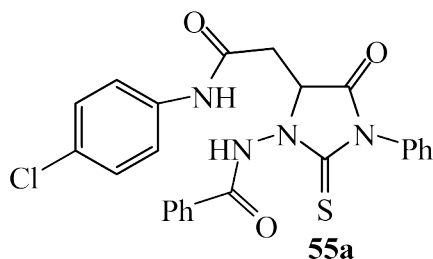
(*E*)-5-(3,5-Дибром-2-гідроксибензиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он **53** ідентифіковано як інгібітор с-ди-АМФ-синтази, що може впливати на ріст та життєздатність бактерій. [16]



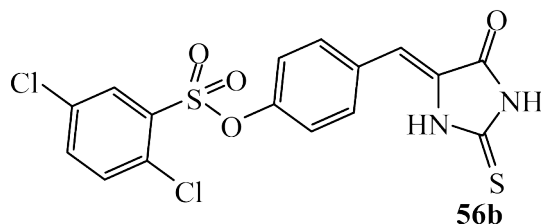
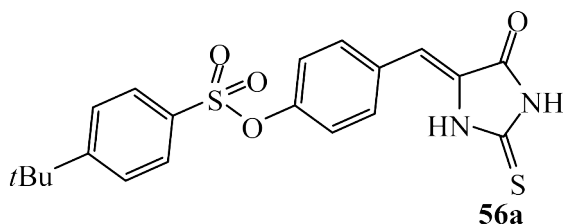
В ряду 2-тіогідантоїнів знайдено похідну **54**, яка характеризується багатообіцяючою антиоксидантною активністю ($IC_{50} = 40.0 \text{ } \mu\text{M}$) відносно вільних радикалів 2,2-дифеніл-1-пікріл-2-пікрілгідрозилу (DPPH). [17]



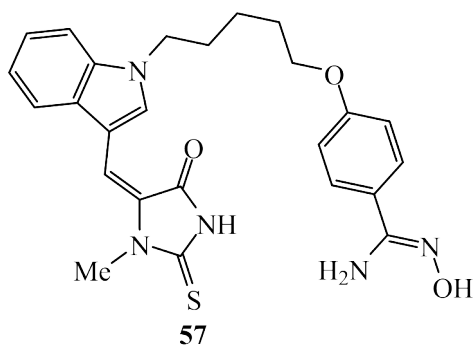
При дослідженні антимікробної активності серії 2-тіоксоімідазолідин-4-онів встановлено, що *N*-(5-(2-[(4-хлорофеніл)аміно]-2-оксоетил)-4-оксо-3-феніл-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)бензамід **55a** пригнічує ріст бактерій *P. aeruginosa* та грибів *C. albicans*, *A. niger*. Вивчення протирадикальної дії цієї серії засвідчило високу активність сполуки **55b** порівняно з вітаміном С як контролем. [18]



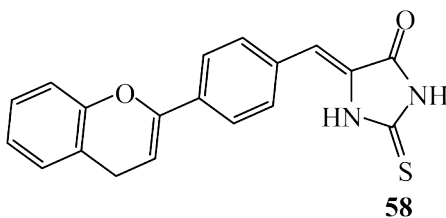
Проведений біоскринінг 5-(4-арилсульфонілокси)ариліден-2-тіогідантоїнів на предмет фунгіцидної активності встановив, що сполука **56a** інгібує 71.9% гриба *B. cinerea*, збудника «сірої гнилі», а похідна **56b** – 57.6% грибка *A. solani*, що викликає фітофтороз. [19]



Гібридна молекула пентамідин-аплізинопсину, що містить ядро 2-тіогідантоїну та аплізинопсин у *E*-конфігурації продемонструвала у 10 разів більшу активність та в 401 раз меншу токсичність, ніж препарат пентамідин, відносно лейшманіозу. [20]



Експериментально встановлено, що (Z)-5-[4-(4*H*-хромен-2-іл)бензиліден]-2-тіоксоімідазолідин-4-он **58** характеризується помірною гіпоглікемічною активністю та сприяє вивільненню інсуліну, опосередковане глюкозою, з клітин INS-1 на $130.3 \pm 4.04\%$. [21]



* * *

Таким чином, проведений аналіз літературних джерел, що стосуються способів спрямованої структурної модифікації 2-тіогідантоїнового ядра фармакоформними фрагментами, засвідчив три найактуальніші напрями: конденсації по положенню 5, алкілювання по атому сульфуру або по атомах нітрогену. Крім цього, багатообіцяючий біомедичний потенціал отриманих похідних обумовлює актуальність подальших синтетичних досліджень цього класу гетероциклів.

РОЗДІЛ 2. ОТРИМАННЯ ТА ВИВЧЕННЯ СИНТЕТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ 1-ЗАМІЩЕНИХ 4-АРИЛІДЕН-2-(ПРОП-2-ІН-1-ІЛТІО)-1*H*-ІМІДАЗОЛ-5(4*H*)-ОНІВ (обговорення результатів)

Опрацьований масив літературних даних демонструє особливу зацікавленість науковців 5-ариліденфункціоналізованими 2-тіогідантоїнами, які відзначаються широким профілем біологічної активності, зокрема, проявляють протиракову активність шляхом пригнічення андрогенних рецепторів, пов'язаних з раком мутантних ізоцитратдегідрогеназ та рівнів експресії генів і білків у шляху PI3K/AKT, модулюють імунні відповіді шляхом активації арилвуглеводневого рецептора (AHR) та зменшують нейрозапалення шляхом пригнічення NADPH-оксидаз (NOX). [22] З огляду на зазначене, видавалося науково обґрунтованим здійснити структурну модифікацію синтетично доступних 5-ариліден-2-тіогідантоїнів та вивчити синтетичний потенціал отриманих похідних.

2.1. Синтез білдинг-блоків – 3-алкіл(арил)-5-ариліден-2-тіогідантоїнів

Для реалізації поставленого завдання на початковому етапі синтезовано 3-аліл-2-тіогідантоїн **2.1a** та 3-(*n*-толіл)-2-тіогідантоїн **2.1b**, які використали як вихідні сполуки для отримання 5-ариліденпохідних. Так, взаємодія гідрохлориду метил гліцинату із алілізотіоціанатом або *n*-толілізотіоціанатом за присутності триетиламіну (Et₃N) у киплячому толуєні (PhMe) приводила до формування тіогідантоїнового ядра (схема 2.1.1.). [23]

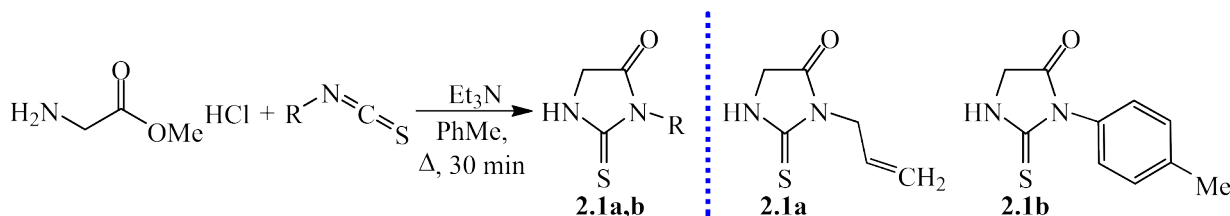


Схема 2.1.1.

Склад та будову синтезованих 3-аліл- та 3-(*n*-толіл)-2-тіогідантоїнів **2.1a,b** підтверджували комплексним фізико-хімічним аналізом, зокрема, даними ЯМР- та хромато-мас-спектрів.

Наступним етапом роботи стала реалізація конденсації Кневенагеля та отримання 5-арилідензаміщених похідних 2-тіоксоімідазолідин-4-онів **2.3**. Кип'ятіння 3-заміщених 2-тіогідантоїнів **2.1**, бензальдегідів **2.2** та безводного NaOAc у льодяній AcOH впродовж 3 год приводило до цільових продуктів **2.3** з хорошими виходами (схема 2.1.2.). [24]

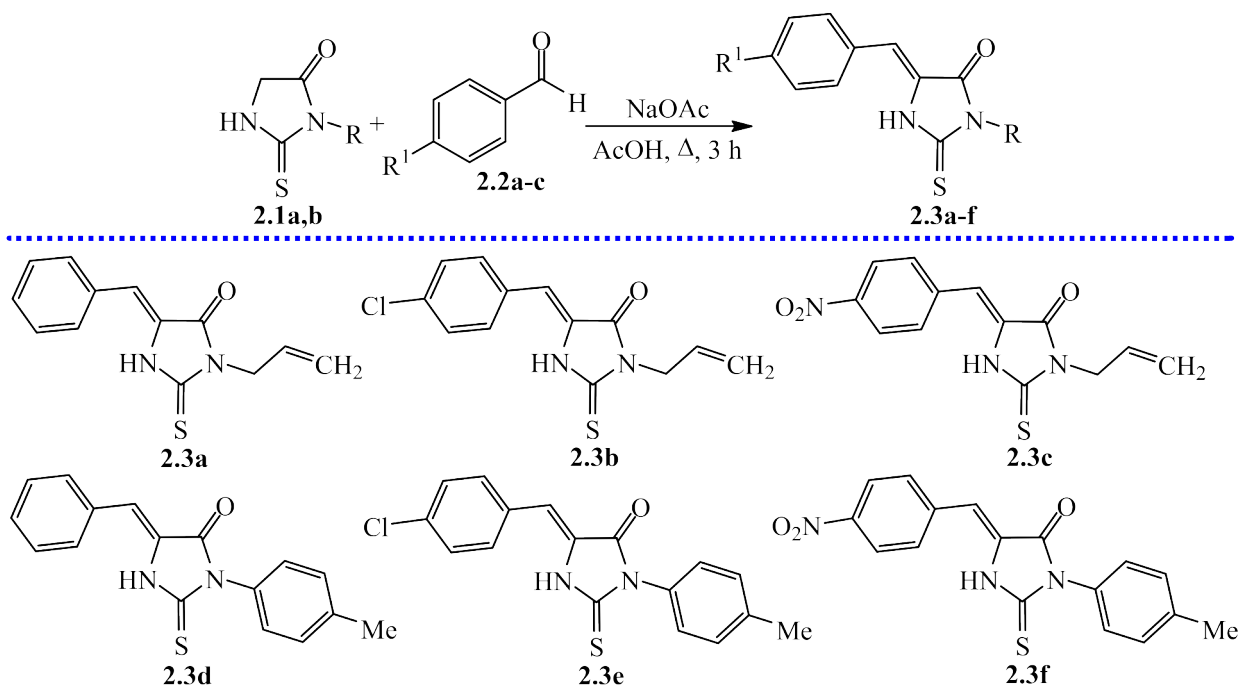
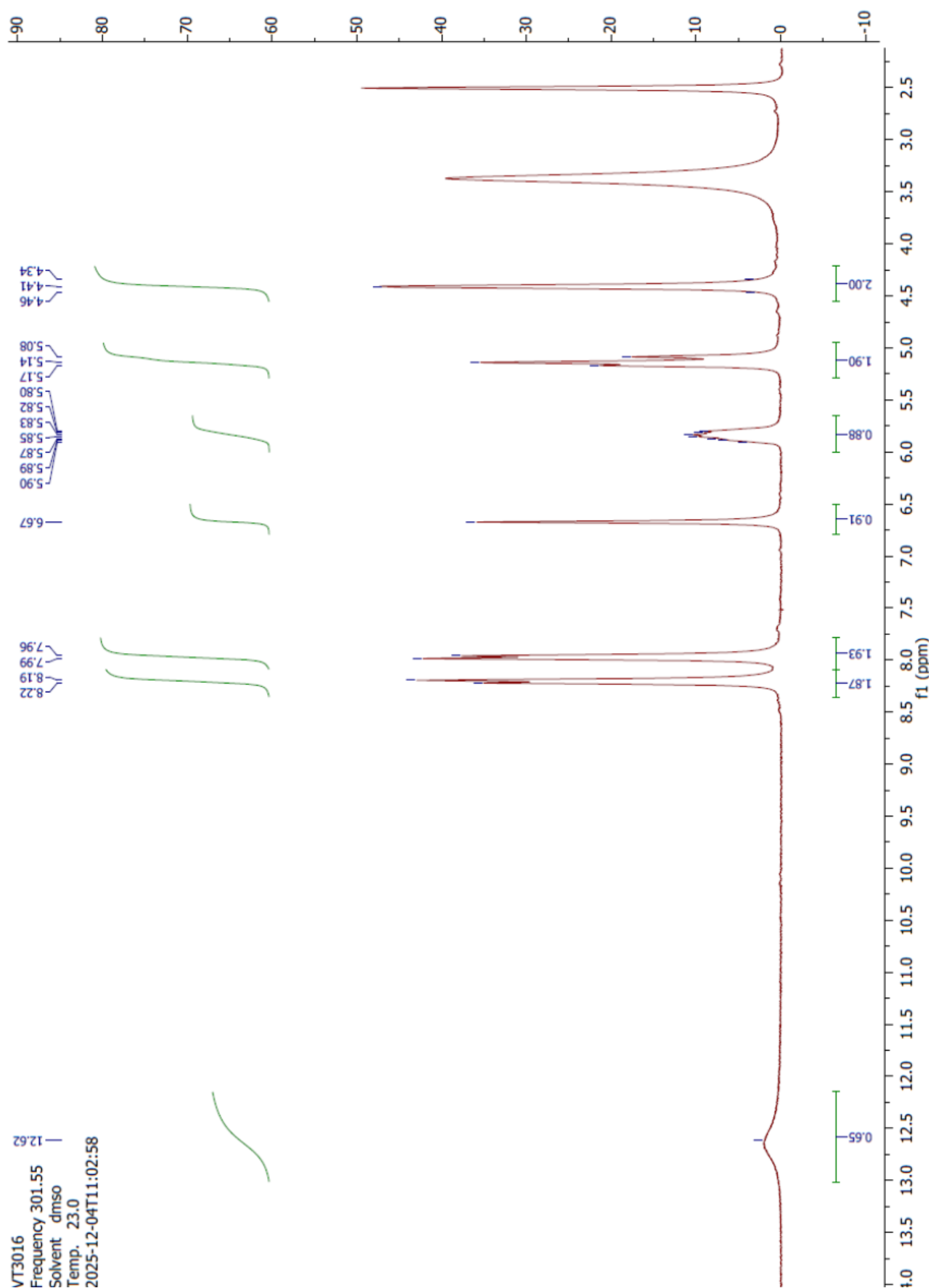


Схема 2.1.1.

Для підтвердження будови та чистоти синтезованих 3-заміщених 5-ариліден-2-тіогідантоїнів **2.3a,b,d-f** записано хромато-мас та ПМР-спектри, дані яких узгоджуються із літературними. [25-27] Для раніше неопisanого 3-аліл-5-(4-нітробензиліден)-2-тіогідантоїну **2.3c** проведено комплексний аналіз, що включає запис ЯМР ^1H -, ^{13}C - та хромато-мас-спектрів (рис. 2.1-2.2), а також проведено елементний аналіз.

Рис. 2.1. Спектр ЯМР ^1H 3-аліл-5-(4-нітробензиліден)-2-тіогідантоїну **2.3с**.



2.2. Синтез 4-ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтїю)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-онів

Реакції алкілювання, особливо циклічних фрагментів C=S, є зручним та поширеним методом, який використовується в органічному синтезі для модифікації молекул та конструювання комбінаторних бібліотек.

Синтезовані нами 3-аліл- та 3-(*n*-толїл)-5-ариліден-2-тіоксоімідазолїдин-4-они **2.3** піддавали алкілюванню пропаргїл бромїдом з метою введення пропаргїльної групи у ядро 2-тіогїдантоїну, що відкриває нові синтетичні перспективи цього класу гетероциклів.

Автори праці [25] розробили оптимальні умови алкілювання 5-ариліден-2-тіогїдантоїнів алїл бромїдом у водному розчинї NaOH, які ми використали для одержання 4-ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтїю)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-онів **2.4**. Так, взаємодія похідних **2.3** із пропаргїл бромїдом в 1% розчинї NaOH впродовж 24 год при кімнатній температурї приводила до бажаних продуктів **2.4** (схема 2.2.1.).

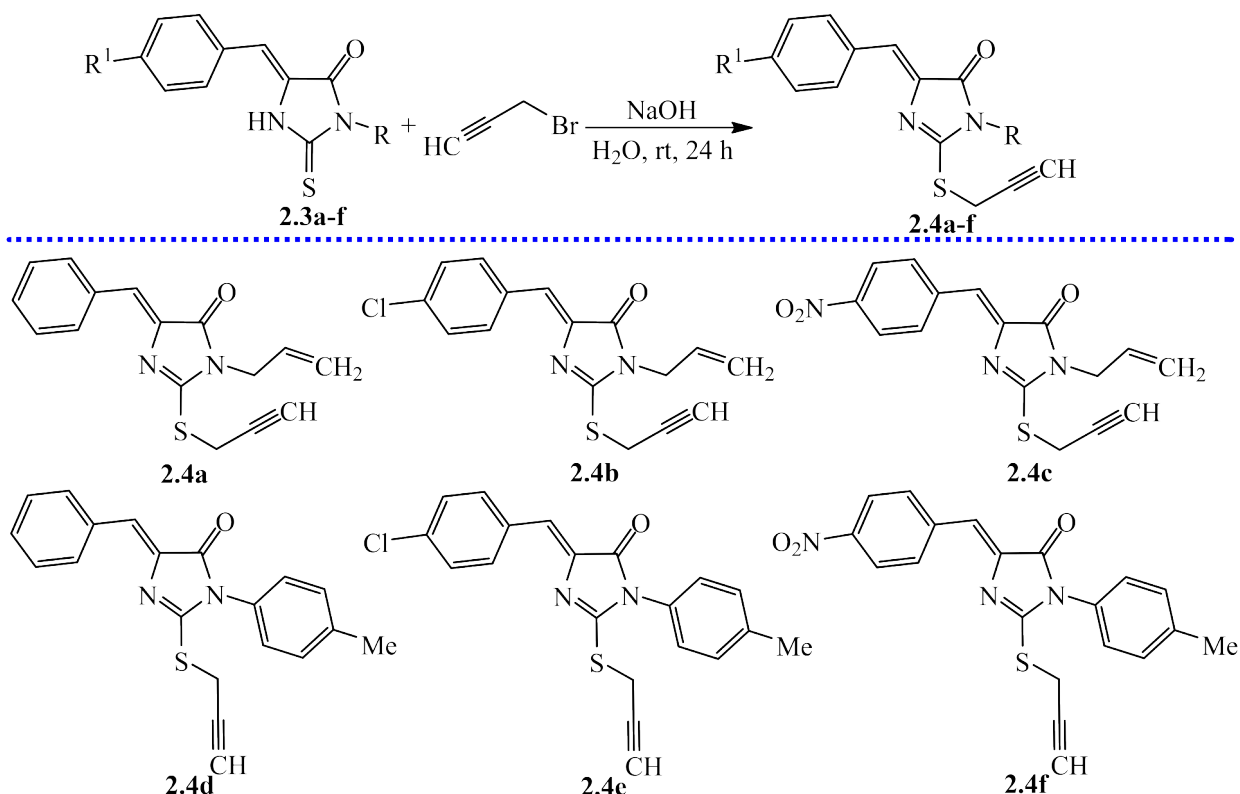


Схема 2.2.1.

Склад та будову вперше синтезованих 4-ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтїю)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-онів **2.4** доводили комплексним фізико-хімічним

аналізом, а саме даними ЯМР-, хроматомас-спектрів та елементного аналізу. У спектрах ПМР синглет $\equiv\text{CH}$ протону прописується при 3.31-3.32 м.ч., а синглет SCH_2 -групи пропаргільного фрагмента при 4.17-4.23 м.ч.. У спектрах ^{13}C наявні три сигнали атомів карбону пропаргільного фрагмента: при 18.9-19.6 м.ч. SCH_2 -групи, при 74.4-75.1 м.ч. фрагмента $\equiv\text{CH}$ і при 78.8-79.3 м.ч. фрагмента $-\text{C}\equiv$.

Рис. 2.2. Спектр ЯМР ^1H 1-аліл-4-бензиліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-ону **2.4a**.

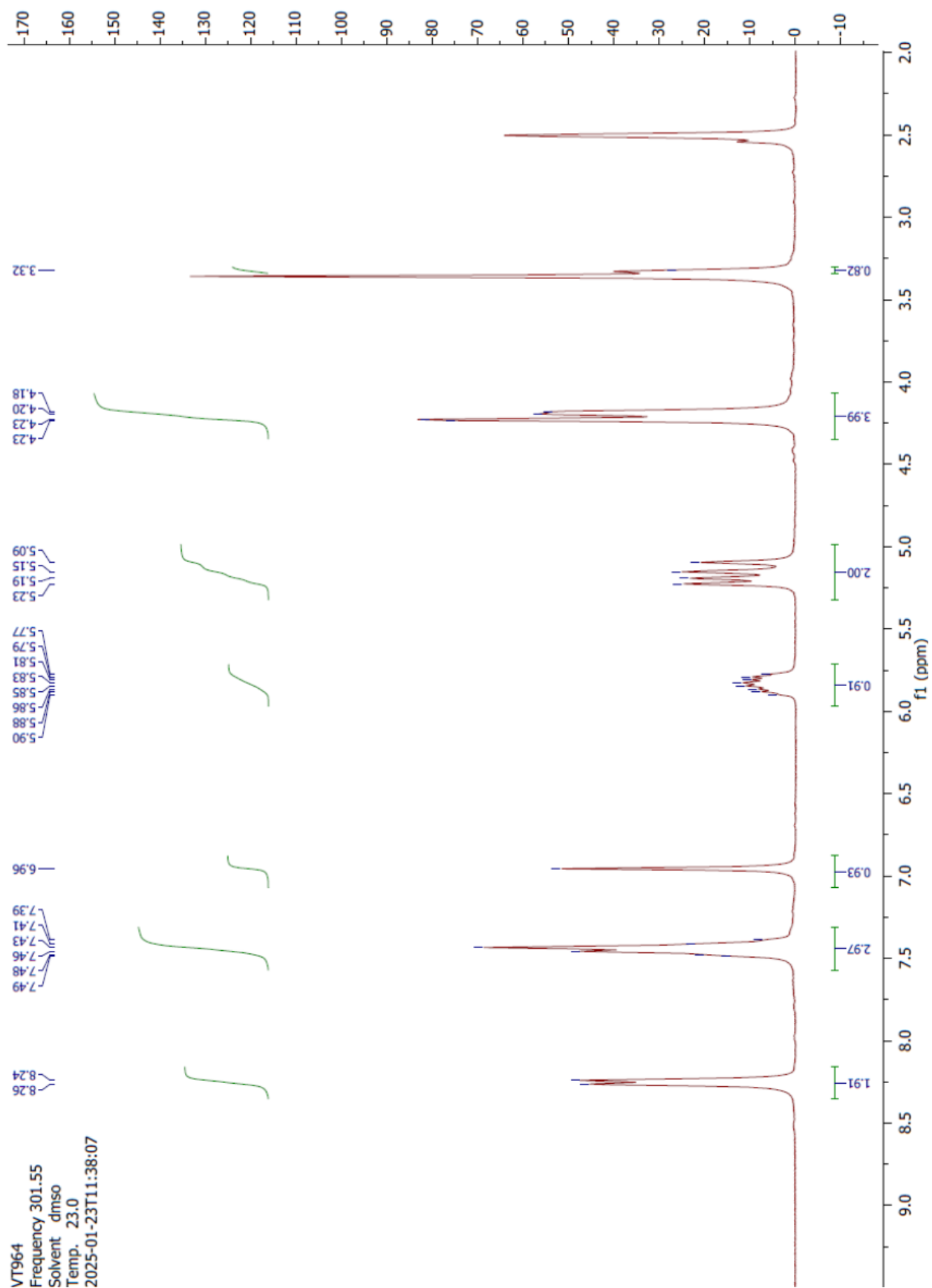


Рис. 2.3. Спектр ЯМР ^{13}C 1-аліл-4-бензиліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-ону **2.4a**.

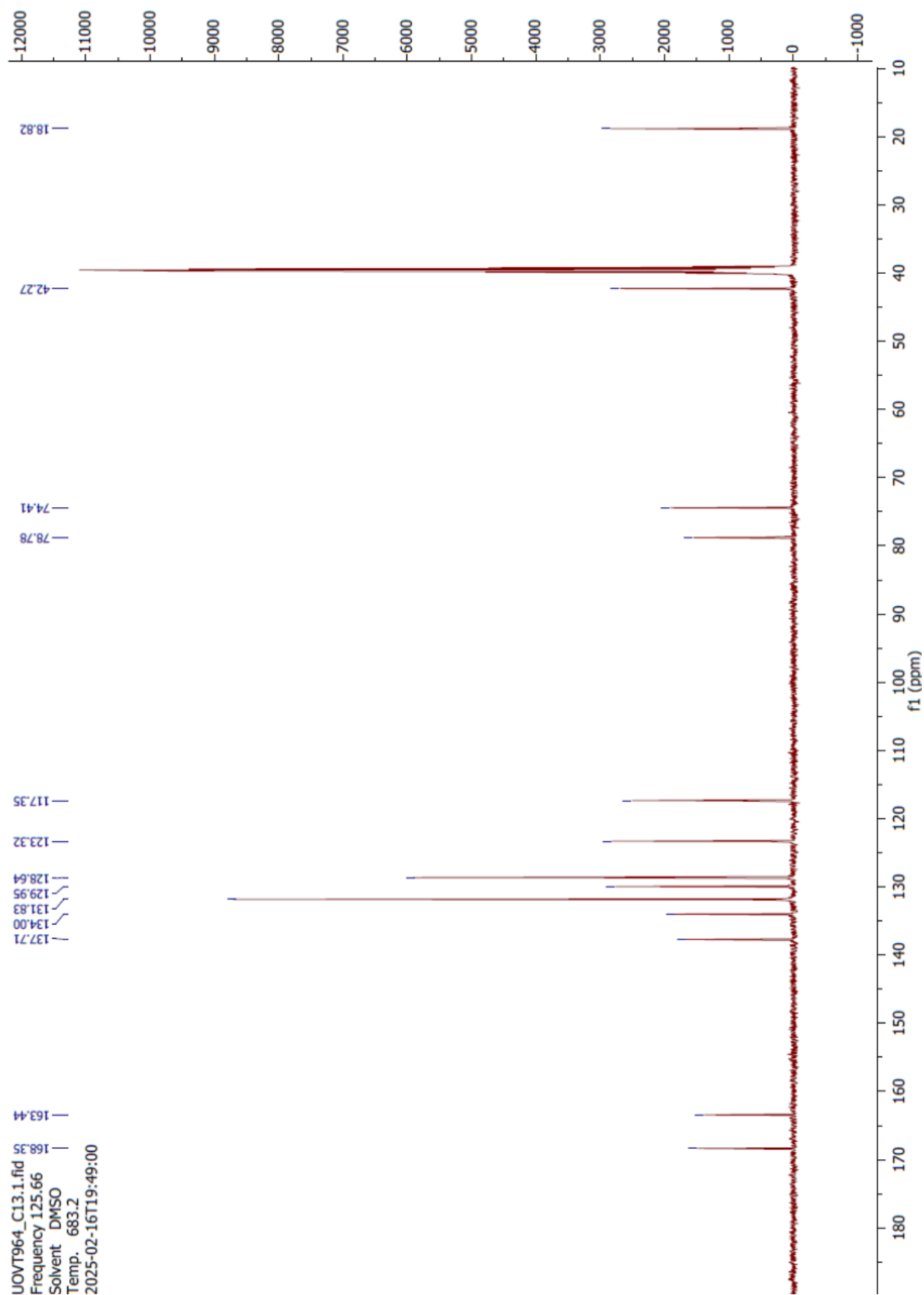


Рис. 2.4. Спектр ЯМР ^1H 1-аліл-4-(4-хлоробензиліден)-2-(проп-2-ін-1-ілітіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-ону **2.4b**.

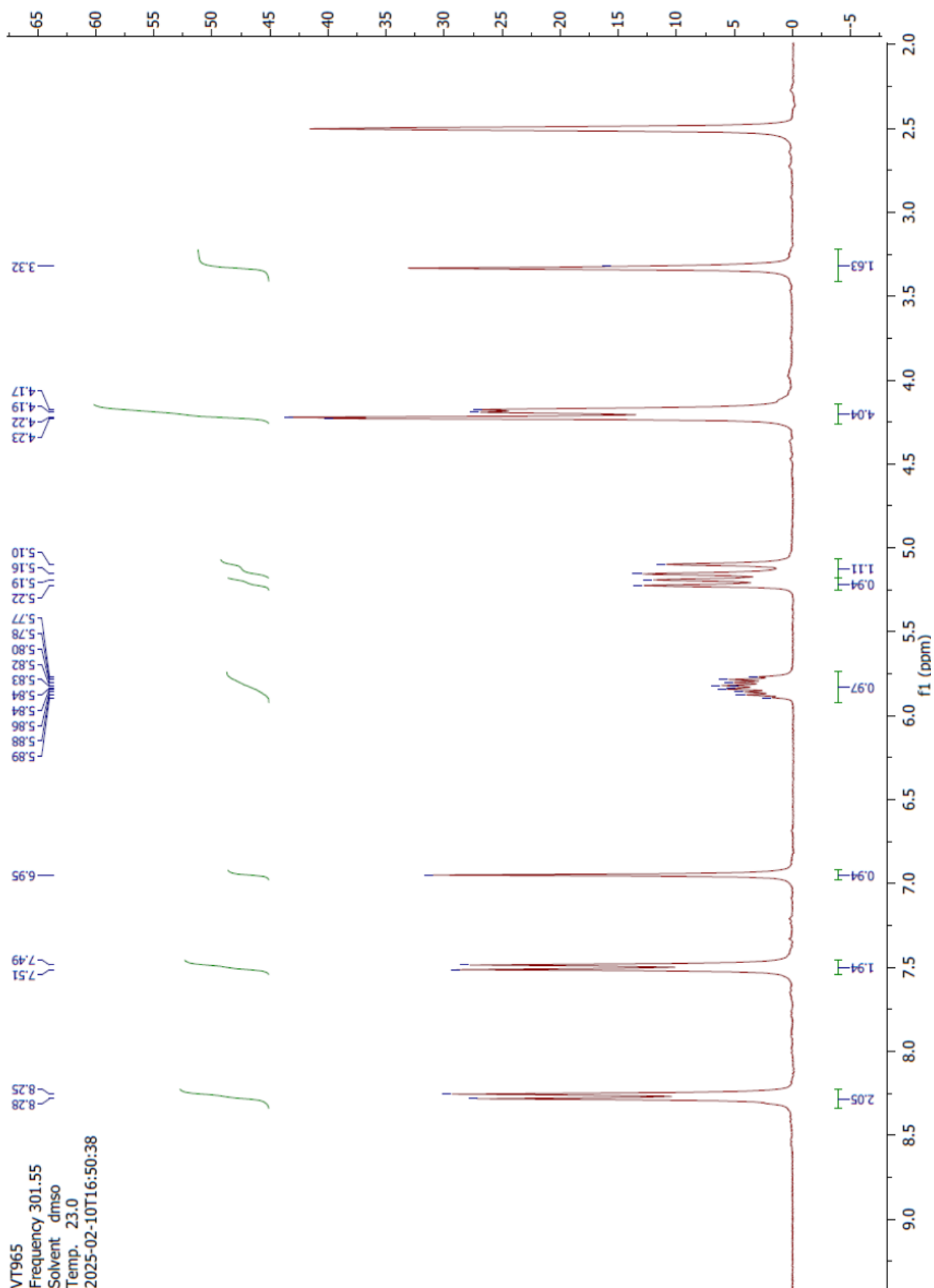


Рис. 2.5. Спектр ЯМР ^{13}C 1-аліл-4-(4-хлоробензиліден)-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-ону **2.4b**.

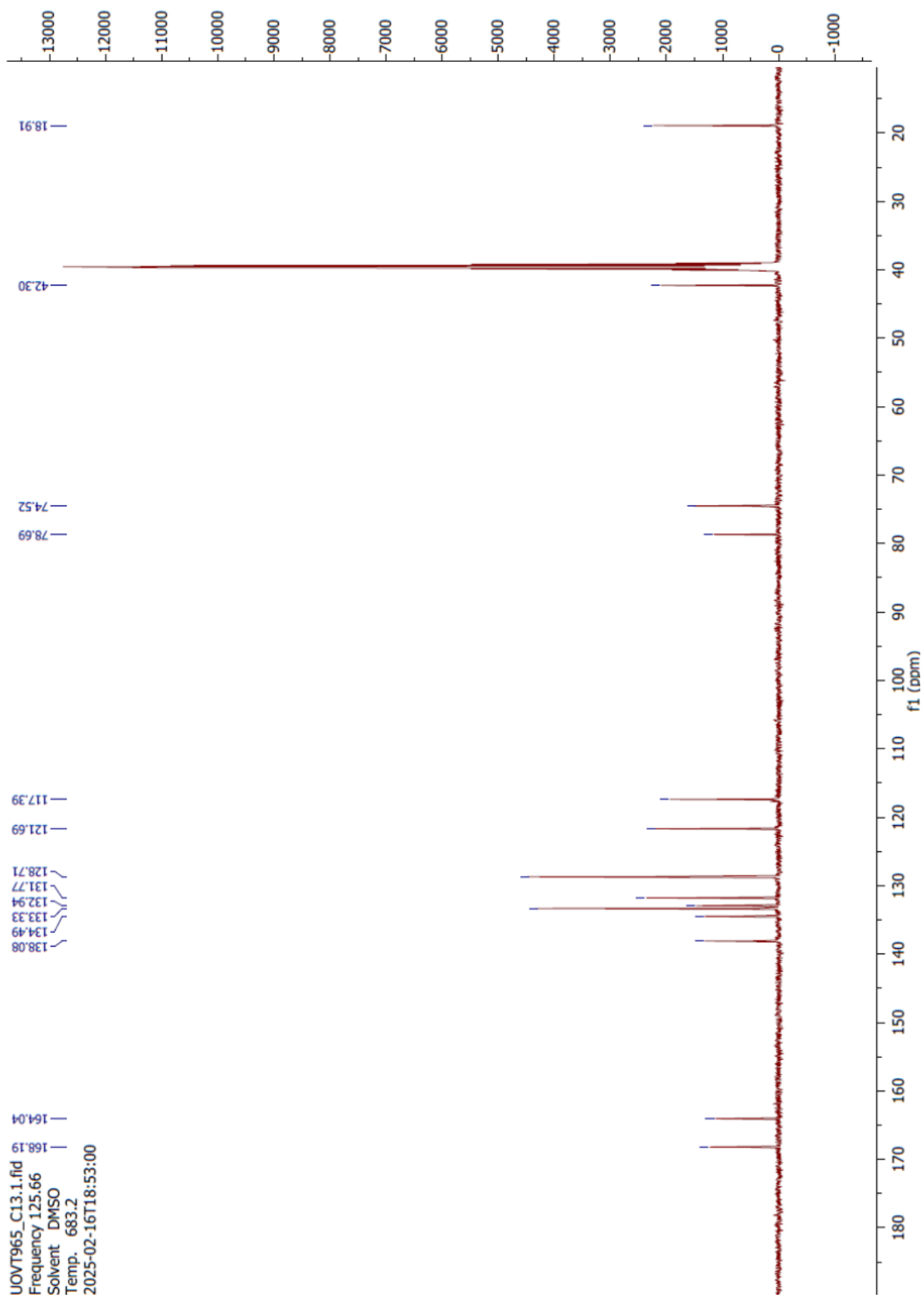


Рис. 2.6. Спектр ЯМР ^{13}C 1-аліл-4-(4-нітробензиліден)-2-(проп-2-ін-1-ілтїо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-ону **2.4с**.

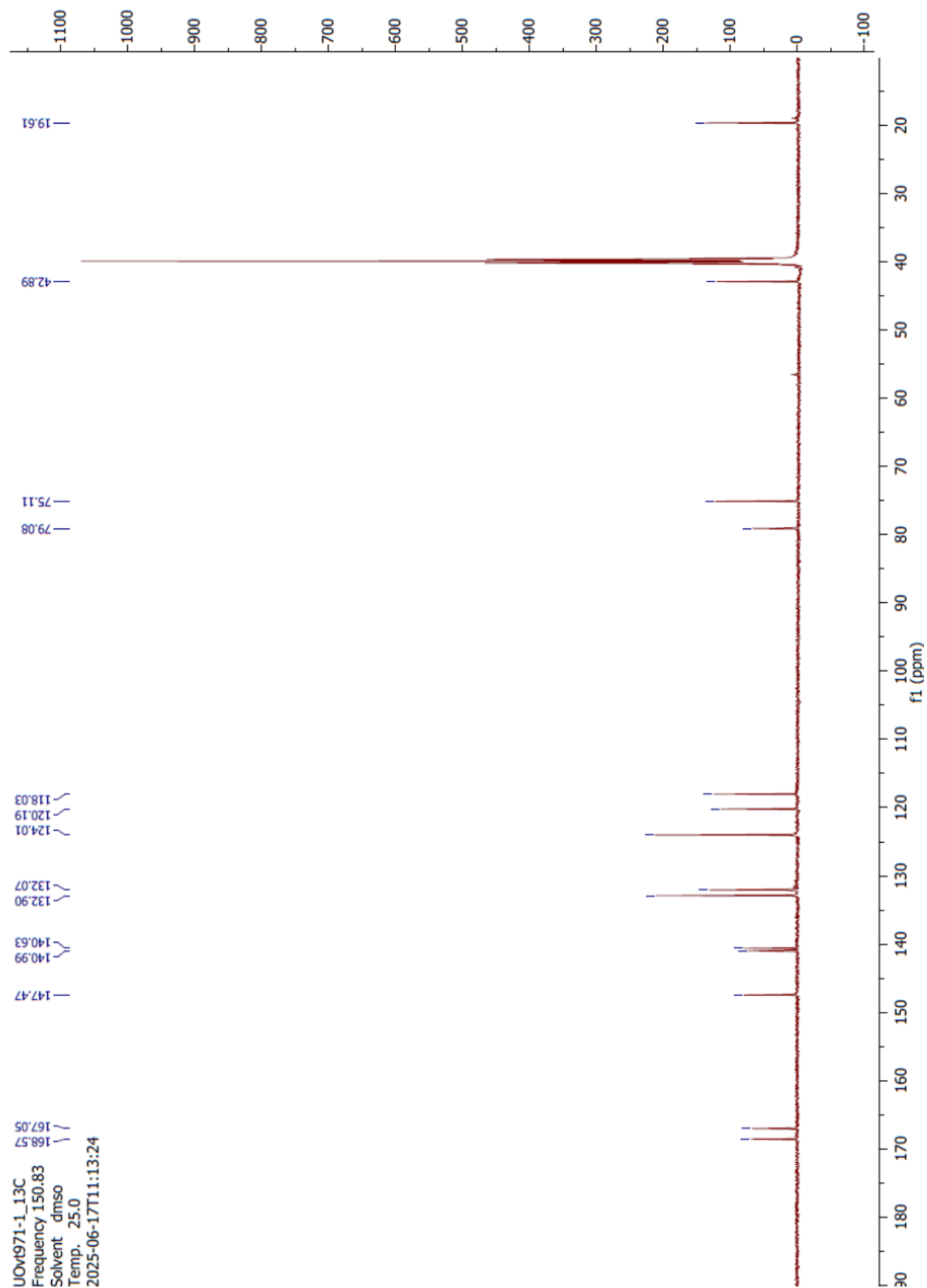


Рис. 2.7. Спектр ЯМР ^1H 4-бензиліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1-(*n*-толіл)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-ону **2.4d**.

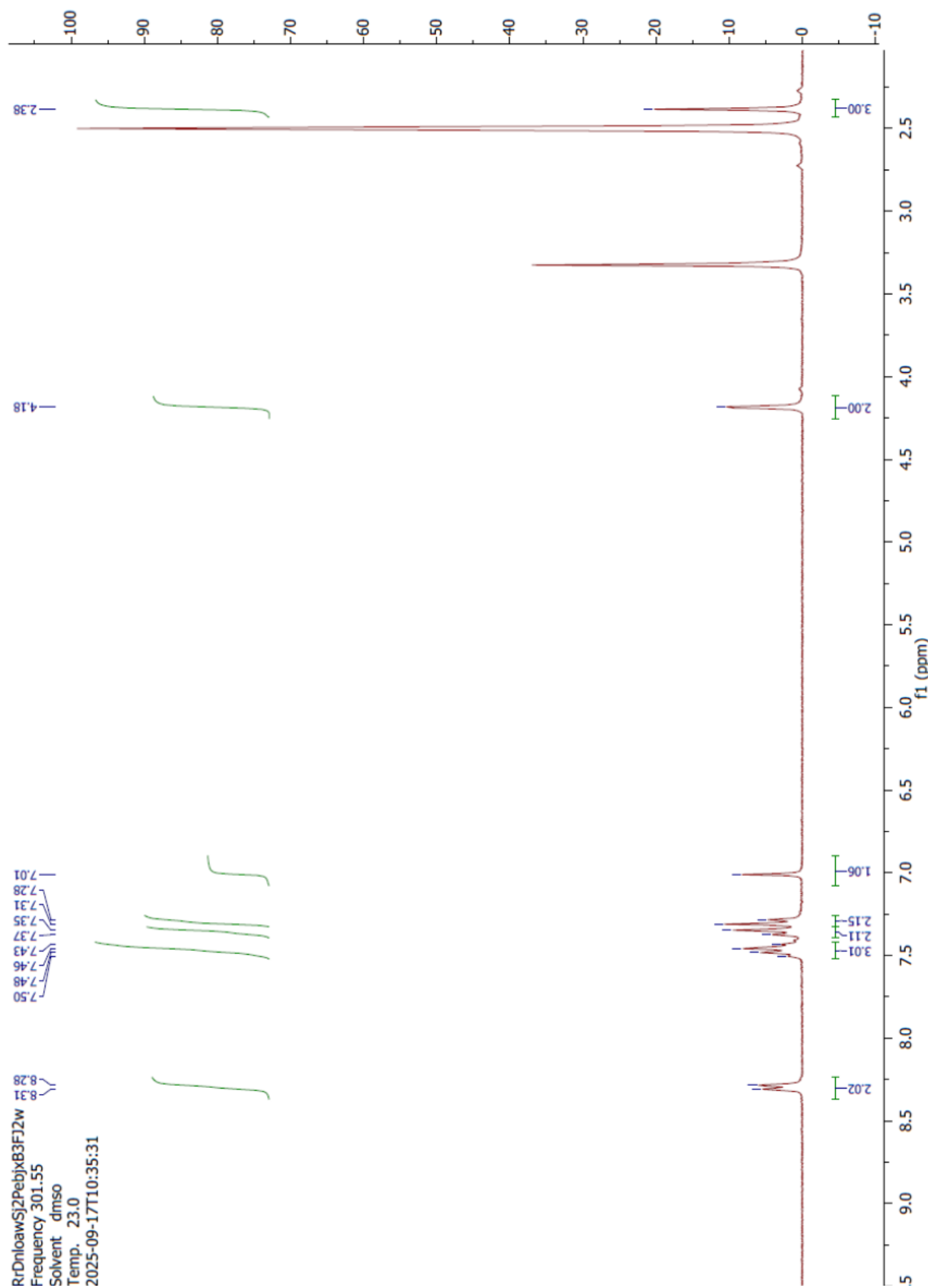
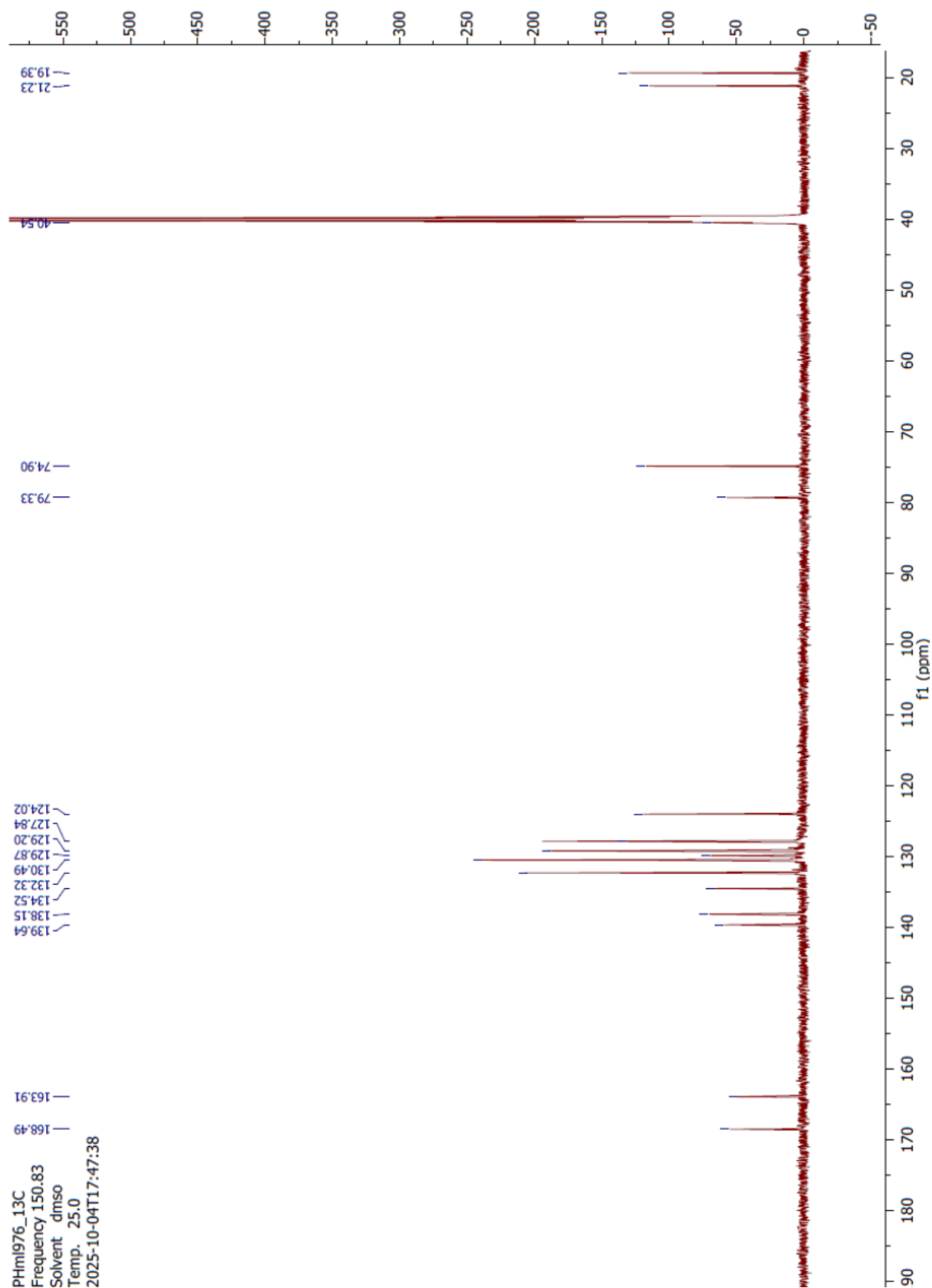


Рис. 2.8. Спектр ЯМР ^{13}C 4-бензиліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1-(*n*-толіл)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-ону **2.4d**.



2.3. 4-Ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-они у реакціях Cu-каталізованого циклоприєднання

Вперше описана у 2002 році реакція органічних азидів та алкінів, що каталізується сполуками міді(I) (CuAAC), дотепер залишається ефективним інструментом в органічному синтезі. [28-29] Вагомою перевагою реакцій CuAAC є використання каталітичних кількостей сполук міді(I), що приводить до суттєвого пришвидшення процесу та відмінна регіоселективність з утворенням єдиного 1,4-дизаміщеного ізомеру. [30]

Експериментально встановлено, що результатом реакції 4-ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-онів **2.4a-c** із бензил азидом при кімнатній температурі у системі розчинників *трет.*-бутанол-вода за наявності каталітичних кількостей Cu(Ac)₂ є селективне утворення відповідних 1-аліл-4-ариліден-2-{[(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил]тіо}-1*H*-імідазол-5(4*H*)-онів **2.5a-c** (схема 2.3.1.).

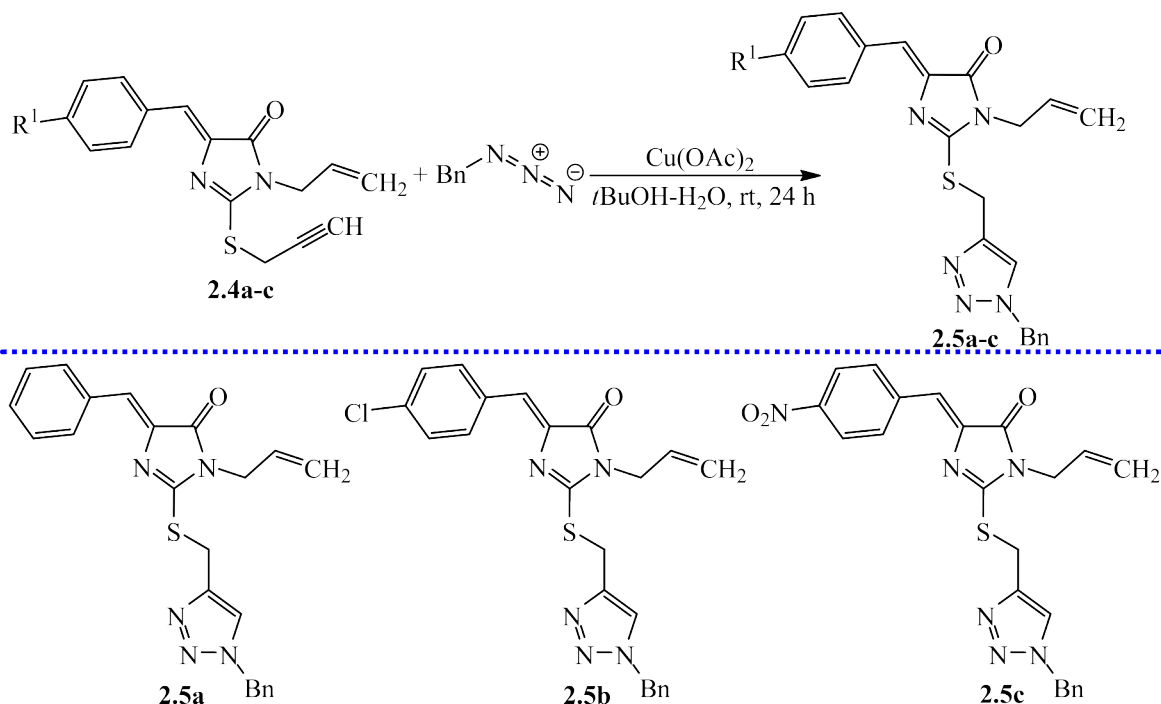
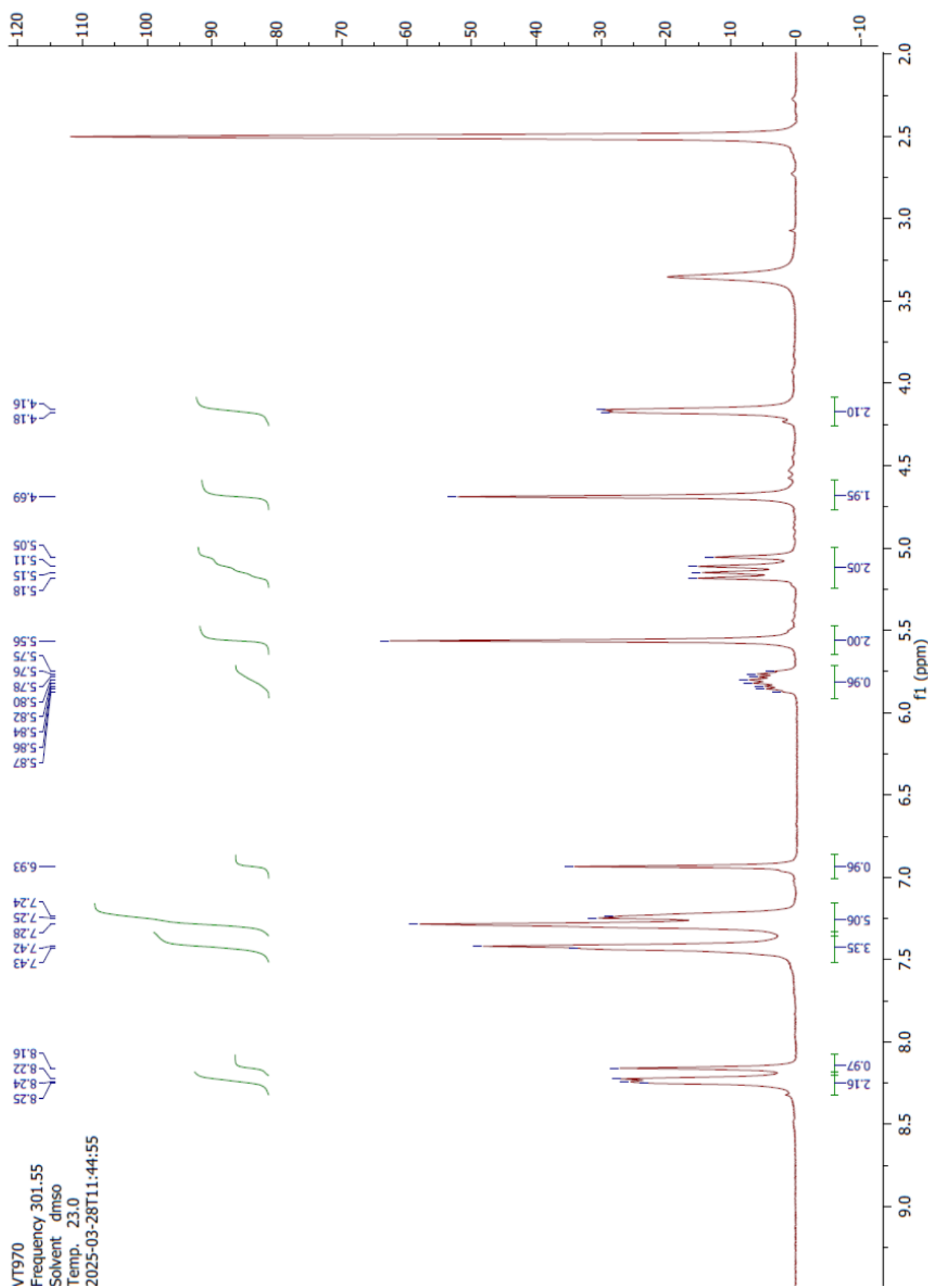


Схема 2.3.1.

Для однозначного підтвердження будови отриманих похідних 1,2,3-триазолів **2.5a-c** проведено комплексне фізико-хімічне дослідження, що включає дані ЯМР-спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та елементного аналізу.

Рис. 2.9. Спектр ЯМР ^1H 1-аліл-2- $\{[(1\text{-бензил-}1H\text{-}1,2,3\text{-триазол-}4\text{-іл)метил]тію}\}$ -4-бензиліден- $1H\text{-}імідазол-5(4H)\text{-ону}$ **2.5a**



РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian VXR-400 (301,55 МГц) в імпульсному Фур'є режимі у розчинах $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт – ТМС. Спектри ЯМР ^{13}C одержані на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (125,75 МГц) у розчинах $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри отримані на приладі Agilent LC\MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6x15 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.

3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.

Загальна методика синтезу 3-заміщених-2-тіоксоімідазолідин-4-онів 2.1a,b. Суспензію відповідного 50 ммоль ізотіоціанату, 75 ммоль гідрохлориду метил гліцинату та 125 ммоль Et_3N кип'ятили в 200 мл толуену протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували, підкисляли розчином HCl , промивали розведеним розчином NaHCO_3 та водою. Органічний шар сушили Na_2SO_4 та упарювали до залишку, який перекристалізовували з суміші бензен-гептан.

3-Аліл-2-тіоксоімідазолідин-4-он 2.1a. Вихід: 84%, т.топл. 104-106°C. [31]

3-(*n*-Толіл)-2-тіоксоімідазолідин-4-он 2.1b. Вихід: 76%, т.топл. 232-234°C. [32]

Загальна методика синтезу 3-заміщених 5-ариліден-2-тіогідантоїнів 2.3a-f. До розчину 0.5 г (3.2 ммоль) 3-заміщеного 2-тіогідантоїну **2.1a,b** у 5 мл оцтової кислоти додавали 3.5 ммоль відповідного бензальдегіду **2.2a-c** та 3.5 ммоль натрій ацетату. Реакційну суміш кип'ятили впродовж 3 год,

охолоджували до кімнатної температури та виливали на лід. Утворений осад відфільтровували, висушували та перекристалізовували з етил ацетату.

3-Аліл-5-бензиліден-2-тіоксоімідазолідин-4-он 2.3a. Вихід: 80%, т.топл. 154-156°C. [25]

3-Аліл-5-(4-хлоробензиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он 2.3b. Вихід: 89%, т.топл. 283-285°C. [25]

3-Аліл-5-(4-нітробензиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он 2.3c. Вихід: 90%, т.топл. 176-178 °C. ЯМР ¹H спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч. (КССВ, J, Гц): 4.34-4.46 м (2H, NCH₂), 5.08-5.17 м (2H, =CH₂), 5.80-5.90 м (1H, CH=), 6.67 с (1H, CHAr), 7.98 д (2H, ³J = 9.0, Ar), 8.21 д (2H, ³J = 9.0, Ar), 12.62 ушир. с (1H, NH). Мас-спектр, *m/z*: 290 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 53.72; H 3.79; N 14.69. C₁₃H₁₁N₃O₃S. Вирахувано, %: C 53.97; H 3.83; N 14.52.

5-Бензиліден-3-(*n*-толіл)-2-тіоксоімідазолідин-4-он 2.3d. Вихід: 86%, т.топл. 228-230°C. [26]

3-(*n*-Толіл)-5-(4-хлоробензиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он 2.3e. Вихід: 89%, т.топл. 246-248°C. [26]

5-(4-Нітробензиліден)-3-(*n*-толіл)-2-тіоксоімідазолідин-4-он 2.3f. Вихід: 91%, т.топл. 227-229°C. [27]

3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.

Загальна методика синтезу 4-ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтію)-1H-імідазол-5(4H)-онів 2.4a-f. 2.5 ммоль відповідного 3-заміщеного 5-ариліден-2-тіогідантоїну **2.3a-f** розчиняли у 12.5 мл 1% NaOH та перемішували при кімнатній температурі 30 хв. Потім додавали 2.5 ммоль пропаргіл броміду та продовжували перемішувати впродовж 24 год. Утворений осад відфільтровували, висушували та перекристалізовували з етил ацетату.

1-Аліл-4-бензиліден-2-(проп-2-ін-1-ілтію)-1H-імідазол-5(4H)-он 2.4a. Вихід: 72%, т.топл. 115-117 °C. ЯМР ¹H спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч. (КССВ, J, Гц): 3.32 с (1H, CH≡), 4.18-4.23 м (4H, NCH₂+SCH₂), 5.09-5.23 м (2H, CH₂=),

5.77-5.90 м (1H, CH=), 6.96 с (1H, CHAr), 7.39-7.49 м (3H, Ar), 8.25 д (2H, $^3J = 6.0$, Ar). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 18.9 (SCH₂), 42.3 (NCH₂), 74.4 (CH $\equiv$), 78.8 ($-\text{C}\equiv$), 117.4 (CH₂=), 123.3 (CHAr), 128.6, 130.0 (Ar), 131.8 (Ar+CH=), 134.0 (C⁴), 137.7 (Ar), 163.4 (C²), 168.4 (C⁵). Мас-спектр, m/z : 283 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 68.31; H 4.96; N 9.73. C₁₆H₁₄N₂OS. Вирахувано, %: C 68.06; H 5.00; N 9.92.

1-Аліл-4-(4-хлоробензиліден)-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1H-

імідазол-5(4H)-он 2.4b. Вихід: 80%, т.топл. 138-140 °С. ЯМР ^1H спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 3.32 с (1H, CH $\equiv$), 4.17-4.23 м (4H, NCH₂+SCH₂), 5.10-5.22 м (2H, CH₂=), 5.77-5.89 м (1H, CH=), 6.95 с (1H, CHAr), 7.50 д (2H, $^3J = 6.0$, Ar), 8.27 д (2H, $^3J = 9.0$, Ar). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 18.9 (SCH₂), 42.3 (NCH₂), 74.5 (CH $\equiv$), 78.7 ($-\text{C}\equiv$), 117.4 (CH₂=), 121.7 (CHAr), 128.7, 131.8 (Ar), 132.9 (C⁴), 133.3 (CH=), 134.5, 138.1 (Ar), 164.0 (C²), 168.2 (C⁵). Мас-спектр, m/z : 317 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 68.90; H 4.10; N 8.69. C₁₆H₁₃ClN₂OS. Вирахувано, %: C 68.66; H 4.14; N 8.84.

1-Аліл-4-(4-нітробензиліден)-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1H-

імідазол-5(4H)-он 2.4c. Вихід: 82%, т.топл. 156-158 °С. ЯМР ^{13}C спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 19.6 (SCH₂), 42.9 (NCH₂), 75.1 (CH $\equiv$), 79.1 ($-\text{C}\equiv$), 118.0 (CH₂=), 120.2 (CHAr), 124.0, 132.1 (Ar), 132.9 (CH=), 140.6 (C⁴), 141.0, 147.5 (Ar), 167.1 (C²), 168.6 (C⁵). Мас-спектр, m/z : 328 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 58.46; H 3.97; N 13.02. C₁₆H₁₃N₃O₃S. Вирахувано, %: C 58.70; H 4.00; N 12.84.

4-Бензиліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1-(*n*-толіл)-1H-імідазол-5(4H)-он

2.4d. Вихід: 79%, т.топл. 178-180 °С. ЯМР ^1H спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 2.38 с (3H, Me), 3.31 с (1H, CH $\equiv$), 4.18 с (2H, SCH₂), 7.01 с (1H, CHAr), 7.30 д (2H, $^3J = 9.0$, Ar), 7.36 д (2H, $^3J = 6.0$, Ar), 7.43-7.50 м (3H, Ar), 8.30 д (2H, $^3J = 9.0$, Ar). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 19.4 (SCH₂), 21.2 (Me), 74.9 (CH $\equiv$), 79.3 ($-\text{C}\equiv$), 124.0 (CHAr), 127.8, 129.2, 129.8, 130.5, 132.2 (Ar), 134.5 (C⁴), 138.2, 139.6 (Ar), 163.9 (C²), 168.5 (C⁵). Мас-спектр, m/z : 333 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 72.52; H 4.87; N 8.27. C₂₀H₁₆N₂OS. Вирахувано, %: C 72.26; H 4.85; N 8.43.

2-(Проп-2-ін-1-ілтїо)-1-(*n*-толїл)-4-(4-хлоробензилїден)-1*H*-їмїдазол-5(4*H*)-он 2.4е. Вихїд: 73%. Мас-спектр, m/z : 367 $[M+H]^+$. Знайдено, %: С 65.74; Н 4.07; N 7.48. $C_{20}H_{15}ClN_2OS$. Вирахувано, %: С 65.48; Н 4.12; N 7.64.

4-(4-Нїтробензилїден)-2-(проп-2-ін-1-їлтїо)-1-(*n*-толїл)-1*H*-їмїдазол-5(4*H*)-он 2.4f. Вихїд: 78%. Мас-спектр, m/z : 378 $[M+H]^+$. Знайдено, %: С 63.42; Н 3.99; N 11.29. $C_{20}H_{15}N_3O_3S$. Вирахувано, %: С 63.65; Н 4.01; N 11.13.

3.4. Експериментальна частина до підрозділу 2.3.

Загальна методика синтезу 1-алїл-4-арилїден-2-{[(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-їл)метил]тїо}-1*H*-їмїдазол-5(4*H*)-онів 2.5а-с. До розчину 1 ммоль бензил азиду у 5 мл *трет.*-бутанолу додавали 1.5 ммоль відповідного 1-алїл-4-арилїден-2-(проп-2-ін-1-їлтїо)-1*H*-їмїдазол-5(4*H*)-ону **2.4а-с** та розчин 0.2 ммоль $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ у 5 мл води. Реакційну сумїш перемїшували при кїмнатній температурї впродовж 24 год. Далї додавали 20 мл води та екстрагували хлороформом. Органїчний шар сушили Na_2SO_4 та випарювали до залишку.

1-Алїл-2-{[(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-їл)метил]тїо}-4-бензилїден-1*H*-їмїдазол-5(4*H*)-он 2.5а. Вихїд: 61%, т.топл. °С. ЯМР 1H спектр, $DMSO-d_6$, δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 4.16-4.18 м (2Н, NCH_2), 4.69 с (2Н, SCH_2), 5.05-5.18 м (2Н, $=CH_2$), 5.56 с (2Н, $\underline{CH_2}Ph$), 5.75-5.87 м (1Н, $CH=$), 6.93 с (1Н, $\underline{CH}Ar$), 7.24-7.28 м (5Н, Ar), 7.42-7.43 м (3Н, Ar), 8.16 с (1Н, CH триазол.), 8.24-8.25 м (2Н, Ar). Мас-спектр, m/z : 416 $[M+H]^+$. Знайдено, %: С 66.74; Н 5.06; N 17.01. $C_{23}H_{21}N_5OS$. Вирахувано, %: С 66.48; Н 5.09; N 16.85.

1-Алїл-2-{[(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-їл)метил]тїо}-4-(4-хлоробензилїден)-1*H*-їмїдазол-5(4*H*)-он 2.5b. Вихїд: 62%. Мас-спектр, m/z : 450 $[M+H]^+$. Знайдено, %: С 61.12; Н 4.45; N 15.74. $C_{23}H_{20}ClN_5OS$. Вирахувано, %: С 61.39; Н 4.48; N 15.56.

1-Аліл-2-{[(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил]тіо}-4-(4-нітробензиліден)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-он 2.5с. Вихід: 70%. Мас-спектр, *m/z*: 461 [M+H]⁺. Знайдено, %: С 60.26; Н 4.34; N 18.42. C₂₃H₂₀N₆O₃S. Вирахувано, %: С 59.99; Н 4.38; N 18.25.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено пошук та детальний аналіз літературних джерел, що стосуються методів структурної модифікації 2-тіогідантоїнового ядра.
2. Синтезовано низку 3-аліл- та 3-(*n*-толіл)-5-ариліден-2-тіогідантоїнів, які використовувалися як вихідні сполуки для подальших перетворень.
3. Вперше синтезовано та однозначно підтверджено структуру 3-аліл-5-(4-нітробензиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону.
4. Підібрано оптимальні умови алкілювання 3-заміщених 5-ариліден-2-тіогідантоїнів пропаргіл бромідом та одержано відповідні *S*-пропаргіл похідні.
5. Детально вивчено синтетичний потенціал 1-аліл-4-ариліден-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-імідазол-5(4*H*)-онів у реакції Cu-каталізованого азид-алкінового циклоприєднання та отримано гібридні триазол-тіогідантоїнові похідні.
6. Даними комплексного фізико-хімічного аналізу однозначно підтверджено будову всіх синтезованих сполук.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kurtin S.E., Bilotti E. Novel agents for the treatment of multiple myeloma: proteasome inhibitors and immunomodulatory agents. *J. Adv. Pract. Oncol.* **2013**. Vol. 4, Issue 5. P. 307-321.
2. Clegg N.J., Wongvipat J., Joseph J.D., Tran C., Ouk S., Dilhas A., Chen Y., Grillot K., Bischoff E.D., Cai L., Aparicio A., Dorow S., Arora V., Shao G., Qian J., Zhao H., Yang G., Cao C., Sensintaffar J., Wasielewska T., Herbert M.R., Bonnefous C., Darimont B., Scher H.I., Smith-Jones P., Klang M., Smith N.D., De Stanchina E., Wu N., Ouerfelli O., Rix P.J., Heyman R.A., Jung M.E., Sawyers C.L., Hager J.H. ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res.* **2012**. Vol. 72, Issue 6. P. 1494-1503.
3. Whitely C., Li Y. One-Pot High-throughput Synthesis of N^3 -Substituted 5-Arylidene-2-Thiohydantoin Amides and Acids. *Tetrahedron Lett.* **2022**. Vol. 103. P. 153983.
4. Bae Y.S., Choi S., Park J.J., Joo J.H., Cui M., Cho H., Lee W.J., Lee .SH. Synthesis and biological evaluation of 3-substituted 5-benzylidene-1-methyl-2-thiohydantoins as potent NADPH oxidase (NOX) inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**. Vol. 24, Issue 18. P. 4144-4151.
5. Zheng Y., Zhou J., Cooper Jr. S.M., Opoku-Temeng C., De Brito A.M., Sintim H.O. Structure-activity relationship studies of c-di-AMP synthase inhibitor, bromophenolthiohydantoin. *Tetrahedron.* **2016**. Vol. 72, Issue 25. P. 3554-3558.
6. Gregg B.T., Golden K.C., Quinn J.F., Tymoshenko D.O., Earley W.G., Maynard D.A., Razzano D.A., Rennells W.M., Butcher J. Expedient Lewis Acid Catalyzed Synthesis of a 3-Substituted 5-Arylidene-1-methyl-2-thiohydantoin Library. *J. Comb. Chem.* **2007**. Vol. 9, Issue 6. P. 1036-1040.
7. Santos L.C., Mourão R.H.V., Uchoa F.T., Silva T.G., Malta D.J.N., Moura R.O., Lima M.C.A., Galdino S.L., Pitta I.R., Barbe J. Synthesis and anti-inflammatory activity of some new N- and S-alkylated arylidene-thioxoimidazolidinones. *Heterocyclic Commun.* **2005**. Vol. 11, Issue 5. P. 433-440.

8. Nayl A.A., Arafa W.A.A., Ahmed I.M., Abd-Elhamid A.I., El-Fakharany E.M., Abdelgawad M.A., Gomha S.M., Ibrahim H.M., Aly A.A., Bräse S., Mourad A.K. Novel Pyridinium Based Ionic Liquid Promoter for Aqueous Knoevenagel Condensation: Green and Efficient Synthesis of New Derivatives with Their Anticancer Evaluation. *Molecules*. **2022**. Vol. 27, Issue 9. P. 2940.
9. Pardasani R.T., Pardasani P., Sharma I., Saxena A., Kohli S. Synthesis and semiempirical calculations of imidazolidine, isoxazolone and thiazoline thiol derivatives of acenaphthylene-1,2-dione. *Indian J. Chem., Sec. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2003**. Vol. 42B, Issue 12. P. 3075-3080.
10. Szymańska E., Kieć-Kononowicz K. Antimycobacterial activity of 5-arylidene aromatic derivatives of hydantoin. *Farmaco*. **2002**. Vol. 57, Issue 5. P. 355-362.
11. Kaczor A., Witek K., Podlewska S., Czekajewska J., Lubelska A., Żesławska E., Nitek W., Latacz G., Alibert S., Pagès J.-M., Karczewska E., Kieć-Kononowicz K., Handzlik J. 5-Arylideneimidazolones with Amine at Position 3 as Potential Antibiotic Adjuvants against Multidrug Resistant Bacteria. *Molecules*. **2019**. Vol. 24, Issue 3. P. 438.
12. El-Barbary A. A., Abou El-Ezz A. Z., Sharaf A. M., Nielsen, C. Studies on 2,4-Dithioxo and 2-Thioxoimidazolidene Derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. **2007**. Vol. 182, Issue 7. P. 1621-1632.
13. Branda, S.S.F., Andrade A. M. C., Pereira D. T. M., Barbosa Filho J.M., Lima M. C. A., Galdino S. L., Pitta I.R and Barbe J. A novel way of synthesis of 1,3,5-trisubstituted-2- thioxoimidazolidinones. *Heterocyclic Commun.* **2004**. Vol. 10, Issue 1. P. 9-14.
14. Khirallah S.M, Ramadan H.M.M., Shawky A., Qahl S.H., Baty R.S., Alqadri N., Alsuhaibani A.M., Jaremko M., Emwas A.-H., Saied E.M. Development of Novel 1,3-Disubstituted-2-Thiohydantoin Analogues with Potent Anti-

- Inflammatory Activity; *In Vitro* and *In Silico* Assessments. *Molecules*. **2022**. Vol. 27, Issue 19. P. 6271.
15. Uma.S, Dr.P.T.Devika Evaluation of in vitro antioxidant and cytotoxic activity study of 2-thiohydantoin. *Internat. J. Life Sci. Res.* **2018**. Vol. 6, Issue 3. P. 139-145.
16. Zheng Y., Zhou J., Sayrea D.A., Sintim H.O. Identification of bromophenol thiohydantoin as an inhibitor of DisA, a c-di-AMP synthase, from a 1000 compound library, using the coralyne assay. *Chem. Commun.* **2014**. Vol. 50, Issue 76. P. 11234-11237.
17. Camargo P.G., Fabris M., da Silva T.U., Silva Lima C.H., de Paula Machado S., Dusman Tonin L.T., de Lima Ferreira Bispo M., Macedo Jr F. Thiohydantoins as Potential Antioxidant Agents: *In vitro* and *in silico* evaluation. *ChemistrySelect*. **2021**. Vol. 6, Issue 38. P. 10429-10435.
18. Mutlaqa D.Z., Al-Shawi A.A.A., Adnan AbdulJabar L. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Some Novel 2-Thiohydantoin Derivatives. *Egypt. J. Chem.* **2021**. Vol. 64, Issue 3. P. 1315-1321.
19. Han J., Dong H., Xu Z., Lei J., Wang M. Facile Synthesis of 5-Arylidene Thiohydantoin by Sequential Sulfonylation/Desulfination Reaction. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**. Vol. 14, Issue 6. P. 12484-12495.
20. Porwal S., Chauhan S.S., Chauhan P.M., Shakya N., Verma A., Gupta S. Discovery of novel antileishmanial agents in an attempt to synthesize pentamidine-aplysinopsin hybrid molecule. *J. Med. Chem.* **2009**. Vol. 52, Issue 19. P. 5793-5802.
21. Yildiz I., Bozdog-Dundar O. Three-dimensional common-feature hypotheses for hypoglycemic flavonyl-2,4-thiazolidinedione derivatives. *Med. Chem. Res.* **2010**. Vol. 19. P. 211-219.
22. Whitely C., Winburn H., Li Y. Synthesis and Identification of Heterobivalent Anticancer Compounds Containing Urea and 5-Arylidene-2-Thiohydantoin Motifs. *ChemistrySelect*. **2024**. Vol. 9, Issue 11. P. e202304688.

23. Yoshino H., Sato H., Shiraishi T., Tachibana K., Emura T., Honma A., Ishikura N., Tsunenari T., Watanabe M., Nishimoto A., Nakamura R., Nakagawa T., Ohta M., Takata N., Furumoto K., Kimura K., Kawata H. Design and synthesis of an androgen receptor pure antagonist (CH5137291) for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**. Vol. 18, Issue 23. P. 8150-8157.
24. Салієва Л.М., Голота С.М., Грозав А.М., Яковичук Н.Д., Лукашук М.М., Марушко Л.П., Сливка Н.Ю., Вовк М.В. Синтез, антиексудативна та антимікробна активність 6-арилідензаміщених імідазо[2,1-*b*]тіазолів. *J. Org. Pharm. Chem.* **2021**. Vol. 19, Issue. P. 29-35.
25. Khodair A.I., Gesson J.P. Sulfur Glycosylation Reactions Involving 3-allyl-2-thiohydantoin Nucleoside Bases as Potential Antiviral and Antitumor Agents. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. **1998**. Vol. 142, Issue 1. P. 167-190.
26. Jaiswal S. Solvent free Montmorillonite K-10 Clay catalyzed synthesis and Structure elucidation of pyrazoloimidazole-2-thione Derivatives. *Res. J. Chem. Environment*. **2025**. Vol. 29, Issue 4. P. 86-93.
27. Khalil A., Abd E.I., Hammouda M. The action of arylamines on some substituted 2-Thiazolin-5-ones. *Aust. J. Chem.* **1974**. Vol. 27, Issue 9. P. 2035-2039.
28. Tornøe C.W., Christensen C., Meldal M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* **2002**. Vol. 67, Issue 9. P. 3057-3064.
29. Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K.B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**. Vol. 41, Issue 14. P. 2596-2599.

30. Haldón E., Nicasio M.C., Pérez P.J. Copper-catalysed azide–alkyne cycloadditions (CuAAC): an update. *Org. Biomol. Chem.* **2015**. Vol. 13. P. 9528-9550.
31. 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**, Т. 82, № 5-6. С. 64-68.
32. Khodair A.I. Glycosylation of 2-thiohydantoin derivatives. Synthesis of some novel S-alkylated and S-glucosylated hydantoins. *Carbohydrate Res.* **2001**. Vol. 331, Issue 4. P. 445-453.
33. 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.
34. Глубіш П.А. Органічний синтез: навч. посібник. Частина I. / П.А. Глубіш. – К.: ІЗМН, **1997**. – 320 с.
35. Ранський А.П. Органічна хімія. Теорія та практикум / А.П. Ранський, М.В. Євсєєва, О.А. Гордієнко. – Вінниця, **2009**.

