

## СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.012.1:547.789.1

DOI: 10.32352/0367-3057.1.21.02

3. І. ЧУЛОВСЬКА<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9992-7858>),

І. В. ДРАПАК<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>) д-р фарм. наук,

Т. І. ЧАБАН<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>) канд. фарм. наук,

В. С. МАТІЙЧУК<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>) д-р хім. наук,

І. Г. ЧАБАН<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5146-5655>) канд. фарм. наук,

В. В. ОГУРЦОВ<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9254-8337>) канд. фарм. наук

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Львівський національний університет імені Івана Франка

## СИНТЕЗ І ПЕРВИННИЙ СКРИНІНГ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ 4-ТІОКСО- ТА 4-ІМІНО- ТІАЗОЛІДИН-2-ОНІВ

**Ключові слова:** органічний синтез, 4-тіоксотіазолідин-2-они, 4-імінотіазолідин-2-они, антиоксидантна активність

Z. I. CHULOVSKA<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9992-7858>),

I. V. DRAPAK<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>),

T. I. CHABAN<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>),

V. S. MATIYCHUK<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>),

I. G. CHABAN<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5146-5655>),

V. V. OGURTSOV<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9254-8337>)

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University

<sup>2</sup> Ivan Franko National University of Lviv

## SYNTHESIS AND PRIMARY SCREENING OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF SOME 4-THIOXO- AND 4-IMINO- THIAZOLIDIN-2-ONES

**Key words:** organic synthesis, 4-thioxothiazolidin-2-one, 4-iminothiazolidin-2-one, antioxidant activity

Відомо, що в результаті метаболічних перетворень речовин в організмі людини в реакціях пероксидного окиснення ліпідів, при метаболізмі різних препаратів та впливі зовнішніх факторів утворюються активні форми кисню (АФК) [1]. Утворившись в організмі, АФК вступають у взаємодію зі структурами клітини, супроводжуючи, таким чином, розвиток патологічних процесів при багатьох захворюваннях [2]. У нормі регуляція продукції активованих кисневих метаболітів і вільних радикалів у тканинах і органах людини здійснюється антиоксидантною системою, яка включає в себе сполуки різної хімічної природи [3]. Незважаючи на її високу ефективність, вона не завжди здатна захистити організм людини від розвитку оксидантного стресу. Для подолання цих обмежень у всьому світі триває пошук нових ефективних і безпечних антиоксидантних засобів.

На сьогодні речовини, що містять нітрогеновмісні гетероциклічні фрагменти, чисельно займають перше місце в загальному арсеналі лікоподібних молекул, які в подальшому можуть використовуватися як перспективні субстанції для розроблення нових високоефективних лікарських засобів. Тіазолідинони є одними з найбільш інтенсивно досліджуваних таких гетероциклічних систем, оскільки мають широкий спектр біологічної активності [4, 5]. Серед цього класу органічних сполук добре вивчено похідні 2-тіоксотіазолідин-4-ону (роданіну), тіазолідин-2,4-діону та 2-імінотіазолідин-4-ону (псевдотіогідантоїну) [4, 5]. У той самий час похідні 4-тіоксотіазолідин-2-ону та 4-імінотіазолідин-2-ону залишаються менш дослідженими, кількість методів їх синтезу обмежена, а біологічну активність вивчали тільки в останні два десятиліття. Зокрема, повідомлялося про протипухлинну [6, 7], анти-мікробну [7, 8], протизапальну [9] та антитрипанасомну [10] активність. Виходячи з вищевикладеного, синтез деяких 4-тіоксо- та 4-іміно- тіазолідин-2-онів із наступним дослідженням їхньої антиоксидантної активності є цікавим і актуальним напрямом.

© Колектив авторів, 2021

**Метою** нашої роботи став синтез деяких  $C^5$ -заміщених похідних 4-тіоксотіазолідин-2-ону та 4-імінотіазолідин-2-ону, а також виконання первинного скринінгу їхньої антиоксидантної активності.

## Матеріали та методи дослідження

### Хімічна частина

Об'єктами дослідження були 4-тіоксо- та 4-іміно- тіазолідин-2-они, які одержано шляхом структурної модифікації зазначених скафолдів за положенням  $C^5$  тіазолідинового циклу. Для доказу складу і структури синтезованих сполук було використано відомі фізико-хімічні методи, зокрема ЯМР  $^1H$ -спектроскопію та елементний аналіз. Спектри ЯМР  $^1H$  знімали на Varian Mercury VX-400» (США), робоча частота – 400 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube (Німеччина). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим ( $\pm 0,3\%$ ).

*Загальна методика одержання 5-(арил-гідразоно)-4-тіоксо-тіазолідин-2-онів (I–5).* Розчин, що містив 0,01 моль діазотованого відповідного аміну поступово додавали до розчину, що складався з 0,01 моль 4-тіоксо-тіазолідин-2-ону чи 3-феніл-4-тіоксо-тіазолідин-2-ону в 10 мл діоксану за температури нижче  $2^\circ C$ , що призводило до утворення дрібнокристалічного червоного, оранжевого чи жовтого осаду. Опісля реакційну суміш підкислювали HCl і залишали на кілька годин, після чого осад відфільтровували та перекристалізовували з метанолу.

*5-[(3-Бromo-феніл)-гідразоно]-4-тіоксо-тіазолідин-2-он (1).* Вихід – 69%,  $T_{\text{топл}}$  194–195  $^\circ C$ . Спектр ЯМР  $^1H$ : 7.19–7.23 (м, 1H,  $C_6H_4$ ), 7.31 (д, 2H,  $J = 6.3$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.50 (с, 1H,  $C_6H_4$ ), 11.18 (с, 1H,  $\underline{NH-C_6H_4}$ ), 13.63 (с, 1H, NH). Обчислено, %:  $C_9H_6BrN_3O_2S_2$ : C, 34.19; H, 1.91; N, 13.29. Знайдено, %: C, 34.25; H, 1.88; N, 13.40.

*4-[N'-(2-оксо-4-тіоксо-тіазолідин-5-ілден)-гідразино]-бензойна кислота (2).* Вихід – 72%,  $T_{\text{топл}}$  202–203  $^\circ C$ . Спектр ЯМР  $^1H$ : 7.40 (д, 2H,  $J = 8.7$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.93 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц,  $C_6H_4$ ), 11.29 (с, 1H,  $\underline{NH-C_6H_4}$ ), 12.57 (с, 1H, COOH), 13.73 (с, 1H, NH). Обчислено, %:  $C_{10}H_7N_3O_3S_2$ : C, 42.70; H, 2.51; N, 14.94. Знайдено, %: C, 42.65; H, 2.50; N, 14.86.

*4-[N'-(2-оксо-4-тіоксо-тіазолідин-5-ілден)-гідразино]-бензенсульфонамід (3).* Вихід – 79%,  $T_{\text{топл}}$  165  $^\circ C$ . Спектр ЯМР  $^1H$ : 7.21 (с, 3H,  $NH_2$ ), 7.44 (д, 2H,  $J = 8.7$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.80 (д, 2H,  $J = 8.7$  Гц,  $C_6H_4$ ), 11.30 (с, 1H,  $\underline{NH-C_6H_4}$ ), 13.77 (с, 1H, NH). Обчислено, %:  $C_9H_8N_4O_3S_2$ : C, 34.17; H, 2.55; N, 17.71. Знайдено, %: C, 34.41; H, 2.49; N, 17.63.

*5-[(4-Етоксі-феніл)-гідразоно]-4-тіоксо-тіазолідин-2-он (4).* Вихід – 65%,  $T_{\text{топл}}$  192–193  $^\circ C$ . Спектр ЯМР  $^1H$ : 1.31 (т, 3H,  $J = 6.9$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 3.96–4.02 (м, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 6.94 (д, 2H,  $J = 9.0$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.29 (д, 2H,  $J = 9.0$  Гц,  $C_6H_4$ ), 11.10 (с, 1H,  $\underline{NH-C_6H_4}$ ), 13.48 (с, 1H, NH). Обчислено, %:  $C_{11}H_{11}N_3O_2S_2$ : C, 46.96; H, 3.94; N, 14.93. Знайдено, %: C, 47.03; H, 4.02; N, 14.85.

*4-[N'-(2-оксо-3-феніл-4-тіоксо-тіазолідин-5-ілден)-гідразино]-бензойна кислота (5).* Вихід – 65%,  $T_{\text{топл}}$  165–167  $^\circ C$ . Спектр ЯМР  $^1H$ : 7.30–7.45 (м, 8H,  $C_6H_4 + C_6H_5$ ), 7.97 (д, 1H,  $J = 8.2$  Гц,  $C_6H_4$ ), 11.54 (с, 1H,  $\underline{NH-C_6H_4}$ ), 12.76 (с, 1H, COOH). Обчислено, %:  $C_{16}H_{11}N_3O_3S_2$ : C, 53.77; H, 3.10; N, 11.76. Знайдено, %: C, 53.64; H, 3.07; N, 11.69.

*5-Етоксиметилен-4-(4-метокси-феніліміно)-тіазолідин-2-он (6).* 0,02 моль 4-тіоксотіазолідин-2-ону, 6 мл егілортоформіату та 10 мл оцтового ангідриду нагрівають на киплячій водяній бані протягом 1 год. Осад, що випав після охолодження, промивають ацетатною кислотою і водою. Перекристалізовують з ацетатної кислоти. Вихід – 55%,  $T_{\text{топл}}$  212–213  $^\circ C$ . Спектр ЯМР  $^1H$ : 1.31 (т, 3H,  $J = 7.0$  Гц,  $OCH_2CH_3$ ), 3.76 (с, 3H,  $CH_3$ ), 4.22–4.27 (м, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 6.97 (д, 2H,  $J = 9.0$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.59 (д, 2H,  $J = 9.0$  Гц,  $C_6H_4$ ), 8.23 (с, 1H, CH), 10.14 (с, 1H, NH). Обчислено, %:  $C_{13}H_{14}N_2O_3S$ : C, 56.10; H, 5.07; N, 10.06. Знайдено, %: C, 56.23; H, 5.11; N, 10.02.

Загальна методика одержання 5-ариліден-4-ариліміно-тіазолідин-2-онів (7–12). До 15 мл ацетатної кислоти вносять 0,005 моль відповідного 4-ариліміно-тіазолідин-2-ону, 0,005 моль відповідного ароматичного альдегіду та декілька крапель моноаміноетанолу. Суміш кип'ячать упродовж 30 хв. Кристалічний осад, що випав після охолодження, відфільтровують, промивають водою та висушують. Одержані сполуки перекристалізують з ацетатної кислоти.

5-Бензиліден-4-(4-метокси-феніліміно)-тіазолідин-2-он (7). Вихід – 71%,  $T_{\text{топл}}$  236–237 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 3.79 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.02 (д, 2H,  $J = 9.0$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.48 (т, 1H,  $J = 7.3$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.56 (т, 2H,  $J = 7.4, 7.9$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.62 (д, 2H,  $J = 7.7$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.71 (д, 2H,  $J = 9.0$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.11 (с, 1H, CH), 10.72 (с, 1H, NH). Обчислено, %:  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : С, 65.79; Н, 4.55; N, 9.03. Знайдено, %: С, 65.88; Н, 4.49; N, 9.11.

4-[5-(3-Нітро-бензиліден)-2-оксо-тіазолідин-4-іліденаміно]-бензойна кислота (8). Вихід – 65%,  $T_{\text{топл}}$  242–243 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 7.87 (т, 1H,  $J = 8.0, 7.9$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.97–8.06 (м, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_4 + \text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.33 (с, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.41 (с, 1H, CH), 11.04 (с, 1H, NH), 12.98 (с, 1H, COOH). Обчислено, %:  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ : С, 55.28; Н, 3.00; N, 11.38. Знайдено, %: С, 55.19; Н, 2.95; N, 11.44.

4-[5-(4-Гідрокси-3-метокси-бензиліден)-2-оксо-тіазолідин-4-іліденаміно]-бензойна кислота (9). Вихід – 70%,  $T_{\text{топл}} > 260$  °С з розклад. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 3.86 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.98 (д, 1H,  $J = 7.9$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.16 (д, 2H,  $J = 8.0$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.96–8.03 (м, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4 + \text{C}_6\text{H}_3$ ), 8.12 (с, 1H, CH), 9.95 (с, 1H, OH), 10.75 (с, 1H, NH), 12.80 (с, 1H, COOH). Обчислено, %:  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : С, 58.37; Н, 3.81; N, 7.56. Знайдено, %: С, 58.35; Н, 3.77; N, 7.48.

5-Бензиліден-4-(4-хлоро-феніліміно)-тіазолідин-2-он (10). Вихід – 80%,  $T_{\text{топл}}$  247–248 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 7.26 (т, 1H,  $J = 7.4$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.44–7.50 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.57 (т, 2H,  $J = 7.3, 7.8$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.64 (д, 2H,  $J = 7.5$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.81 (д, 2H,  $J = 7.7$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.17 (с, 1H, CH), 10.79 (с, 1H, NH). Обчислено, %:  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{OS}$ : С, 61.05; Н, 3.52; N, 8.90. Знайдено, %: С, 60.90; Н, 3.56; N, 8.85.

4-(2-Гідрокси-феніліміно)-5-(4-нітро-бензиліден)-тіазолідин-2-он (11). Вихід – 80%,  $T_{\text{топл}}$  249–250 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 6.89 (т, 1H,  $J = 7.6, 7.5$  Гц, 2-OH- $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.99 (д, 1H,  $J = 8.0$  Гц, 2-OH- $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.19 (т, 1H,  $J = 7.9, 7.5$  Гц, 2-OH- $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.43 (д, 1H,  $J = 7.4$  Гц, 2-OH- $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.84 (д, 2H,  $J = 8.7$  Гц, 4- $\text{NO}_2$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.21 (с, 1H, CH), 8.37 (д, 2H,  $J = 8.8$  Гц, 4- $\text{NO}_2$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.88 (с, 1H, OH), 10.59 (с, 1H, NH). Обчислено, %:  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : С, 56.30; Н, 3.25; N, 12.31. Знайдено, %: С, 56.26; Н, 3.27; N, 12.40.

4-(4-Гідрокси-феніліміно)-5-(5-нітро-фуран-2-ілметилден)-тіазолідин-2-он (12). Вихід – 66%,  $T_{\text{топл}} > 260$  °С з розклад. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 6.83 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.15 (д, 2H,  $J = 4.0$  Гц, фуран), 7.61 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.81 (д, 2H,  $J = 3.9$  Гц, фуран), 8.06 (с, 1H, CH), 9.56 (с, 1H, OH), 10.75 (с, 1H, NH). Обчислено, %:  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ : С, 50.76; Н, 2.74; N, 12.68. Знайдено, %: С, 50.65; Н, 2.80; N, 12.72.

Фармакологічна частина (антиоксидантна (радикалпоглинальна) активність (РПА))

РПА сполук досліджували *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикалу [12–15]. Розчини сполук в етанолі (0,3 мл, 20 ммоль/л) додавали до спиртового розчину ДФПГ (2,7 мл, 150 ммоль/л). Суміш перемішували і залишали на 2 год. Після цього розчин вносили в кювету фотоколориметра і визначали його оптичну густину ( $\lambda = 517$  нм). РПА сполук обчислювали за формулою:

$$\text{РПА} = \frac{A_{\text{ДФПГ}} - A_s}{A_{\text{ДФПГ}}} \cdot 100 \%,$$

де  $A_{\text{ДФПГ}}$  – оптична густина розчину вільного радикала ДФПГ (135 ммоль/л);  
 $A_s$  – оптична густина розчину ДФПГ із речовиною.

Як стандарт використовували аскорбінову кислоту (РПА = 24,7%). Вимірювання здійснювали тричі з незалежними аліквотами. Відносні відхилення не перебільшували 7%.

### Результати дослідження та обговорення

*Синтез деяких 4-тіоксо- та 4-іміно-тіазолідин-2-онів.* Одним із найпоширеніших методів, який вважається традиційним способом одержання 4-тіазолідинонів, є реакції [2+3]-циклоконденсації [4]. Одержані у цій реакції тіазолідин-2,4-діон та 3-феніл-тіазолідин-2,4-діон було введено у реакцію тіонування пентасульфідом фосфору, що дало змогу одержати раніше описані 4-тіоксотіазолідин-2-они [11]. Зазначені скафолди було використано як метиленактивні сполуки в реакції азосполучення з солями арилдіазонію, що призвело до одержання відповідних 5-(арил-гідразоно)-4-тіоксо-тіазолідин-2-онів (1–5). Оптимальними умовами одержання речовин 1–5 є проведення реакції у середовищі діоксану за температури нижче 2 °С (рисунок).

Наступний етап синтетичної частини роботи полягав у проведенні структурної модифікації одержаних під час взаємодії 4-тіоксотіазолідин-2-ону з відповідними амінами 4-ариліміно-тіазолідин-2-онів [6, 9]. Лабільність та СН-кислотність метиленової групи в положенні С<sup>5</sup> у зазначених сполуках було використано нами для конденсації за положенням С<sup>5</sup> тіазолідинового циклу. У випадку взаємодії 4-(4-метокси-феніліміно)-тіазолідин-2-ону з етилформіатом у середовищі оцтового ангідриду було отримано відповідний 5-етоксиметил-4-(4-метокси-феніліміно)-тіазолідин-2-он (6). Реакція Кньюенагеля 4-ариліміно-тіазолідин-2-онів із відповідними альдегідами проходила у ацетатній кислоті з використанням як каталізатора моноаміноетанолу та призвела до одержання відповідних 5-ариліден-4-ариліміно-тіазолідин-2-онів (7–12) (рисунок).

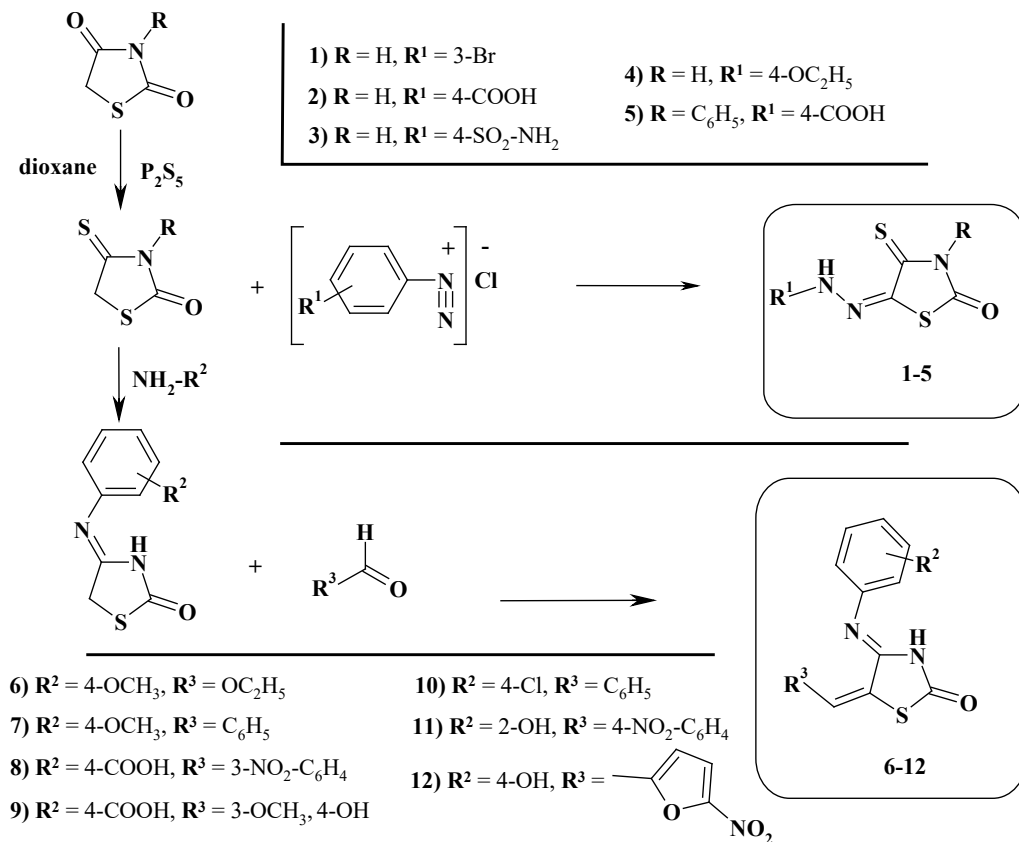


Рис. Синтез деяких 4-тіоксо- та 4-іміно-тіазолідин-2-онів (1–12)

Склад і будову сполук **1–12** підтверджено даними елементного аналізу і ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопії. Для спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  усіх синтезованих сполук характерним є відсутність сигналу метиленової групи порівняно з базовими скафолдами, що підтверджує проходження реакцій за положенням  $\text{C}^5$ . Наявність екзоциклічної  $\text{NH}$ -групи, яка підтверджує одержання цільових сполук **1–5** за реакцією азосполучення у гідрозо-формі, можна спостерігати у вигляді синглету в області 11.10–11.54 м. ч. Для спектрів ЯМР (**6–12**) характерним є наявність сигналу метиліденової групи в діапазоні 8.06–8.41 м. ч. Ендоциклічна  $\text{NH}$  група тіазолідинового циклу для сполук **1–4** та **6–12** характеризується синглетом при 10.14–13.77 м. ч. Ароматичні радикали у положеннях 3, 4 та 5 тіазолідинового циклу спостерігаються у вигляді системи синглетів, дублетів, триплетів та мультиплетів в доволі широких межах при 6.89–8.37 м.ч.

*Антиоксидантна (радикалопоглинальна) активність синтезованих сполук.* Антиоксидантну активність сполук досліджували *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикала [12–15]. Для цього використали відносно стабільний радикал – 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилу (ДФПГ). Інтенсивно фіолетовий ДФПГ у розчині етанолу характеризується максимумом поглинання світла за 517 нм. У присутності антиоксидантів гаситься вільнорадикальний центр ДФПГ, внаслідок чого розчин поступово втрачає фіолетове забарвлення. Порівняння оптичної густини розчину, який містить досліджувану субстанцію та надлишок радикала, з оптичною густиною розчину самого радикала дає змогу визначати РПА сполук (таблиця). Як стандарт використовували аскорбінову кислоту.

Т а б л и ц я

**Значення поглинання і оптична густина досліджуваних сполук**

Сполука або стандарт	Оптична густина	РПА, %	Сполука або стандарт	Оптична густина	РПА, %
Контроль	0,770 ± 0,035	–	7	0,669 ± 0,015	13,1
1	0,676 ± 0,025	12,2	8	0,622 ± 0,020	19,2
2	0,627 ± 0,020	18,6	9	0,584 ± 0,015	24,2
3	0,721 ± 0,030	6,4	10	0,679 ± 0,025	11,8
4	0,715 ± 0,030	7,1	11	0,575 ± 0,015	25,3
5	0,675 ± 0,025	12,4	12	0,671 ± 0,025	12,9
6	0,699 ± 0,025	9,2	аскорбінова кислота	0,580 ± 0,015	24,7

Як бачимо з таблиці, синтезовані сполуки проявляють різну антиоксидантну активність – від практично повної її відсутності до виразного антиоксидантного ефекту. Зокрема активність сполук **9** та **11** становить 24,2%, та 25,3% відповідно, що за показниками активності наближається до або перевищує використовуваний стандарт порівняння аскорбінову кислоту. Ще дві речовини проявили середній рівень, зокрема для сполуки **2** величина активності становила 18,6%, а для сполуки **8** – 19,2%. Антиоксидантна дія решти синтезованих сполук є низькою порівняно зі стандартом, % РПА для них знаходяться в межах 6,4–13,1%.

## В и с н о в к и

1. На основі реакції азосполучення проведено структурну модифікацію відповідних 4-тіоксотіазолідин-2-онів та одержано відповідні 5-(арил-гідразоно)-4-тіоксотіазолідин-2-они (**1–5**).

2. Шляхом структурної модифікації відповідних 4-ариліміно-тіазолідин-2-онів за положенням  $\text{C}^5$  тіазолідинового циклу синтезовано 5-етоксиметилен-4-(4-метоксифеніліміно)-тіазолідин-2-он (**6**) та 5-ариліден-4-ариліміно-тіазолідин-2-они (**7–12**).



3. Будову одержаних сполук та інтерпретацію здійснених хімічних досліджень підтверджено даними елементного аналізу та ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопією.

4. У процесі вивчення антиоксидантної активності виділено 2 високоактивні сполуки з вираженим антиоксидантним ефектом, які за показниками активності наближаються до або перевищують аскорбінову кислоту.

#### Список використаної літератури

1. *Adwas A. A., Elsayed A. S. E., Azab A. E. et al.* Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body // *J. Applied Biotechnol. Bioengineering.* – 2019. – V. 6, N 1 – P. 43–47. <http://doi.org/10.15406/jabb.2019.06.00173>
2. *Sies H.* Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects // *Antioxidants.* – 2020. – V. 9. – P. 852–857. <https://doi.org/10.3390/antiox9090852>
3. *Kumari N., Haider R., Pathak A. et al.* Medicinal prospects of antioxidants: A review // *Europ. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 178 – P. 687–704. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.010>
4. *Kaur S., Ramandeep M., Rohit K. et al.* Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review // *Bioorganic Chem.* – 2017. – V. 75. – P. 406–423. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.10.014>
5. *Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R.* 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry // *Europ. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 140. – P. 542–594. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.031>
6. *Kaminsky D., Subtel'na I., Zimenkovsky B. et al.* Synthesis and evaluation of anticancer activity of 5-ylidene-4-aminothiazol-2(5H)-one derivatives // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 11, N 6. – P. 517–530. <https://doi.org/10.2174/1573406411666150211112049>
7. *Gouveia A., De Oliveira M., De Oliveira T. et al.* Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of some 5-arylidene-4-thioxo-thiazolidine-2-ones // *Europ. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44. – P. 2038–2043. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.10.006>
8. *Derkach G., Golota S., Zsidko V. et al.* The synthesis and the study of antimicrobial properties of 5-r, r'-aminomethylene derivatives of thiazolidine-2-, 4-dione and 4-thioxothiazolidine-2-one // *J. Organic Pharmac. Chem.* – 2016. – V. 14. – P. 32–37.
9. *Liaras K., Fesatidou M., Geronikaki A.* Thiazoles and Thiazolidinones as COX/LOX Inhibitors // *Molecules.* – 2018. – V. 23. – P. 685–693. <https://doi.org/10.3390/molecules23030685>
10. *Holota S., Kryshchshyn A., Derkac H. et al.* Synthesis of 5-enamine-4-thiazolidinone derivatives with trypanocidal and anticancer activity // *Bioorganic Chem.* – 2019. – V. 86. – P. 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.045>
11. *Badawya M., Metwally N., Okpya D. et al.* Synthesis of some new 5-substituted-3-phenyl-4-thioxo-2-thiazolidinones and their fused thiopyrano[2,3-d]thiazole derivatives // *J. Sulfur Chem.* – 2015. – V. 36. – P. 511–525. <https://doi.org/10.1080/17415993.2015.1065405>
12. *Барчина О. І., Геращенко І. В., Суховєєв В. В. та ін.* Синтез та антиоксидантна активність похідних 4,6-біс-(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5 // *Фармац. журн.* – 2011. – Т. 2. – С. 56–57. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh\\_2011\\_2\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2011_2_12)
13. *Blois M. S.* Antioxidant determinations by the use of a stable free radical // *Nature.* – 1958. – V. 181. – P. 1199–1200. <https://doi.org/10.1038/1811199a0>
14. *Xie J., Schaich K.* Re-evaluation of the 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl Free Radical (DPPH) Assay for Antioxidant Activity // *J. Agricultural and Food Chem.* – 2014. – V. 62. – P. 4251–4260. <https://doi.org/10.1021/jf500180u>
15. *Yeo J., Shahidi F.* Revisiting DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) assay as a useful tool in antioxidant evaluation: a new IC100 concept to address its limitations // *J. Food Bioactives.* – 2019. – V. 7. – P. 36–42. <https://doi.org/10.31665/JFB.2019.7196>

#### References

1. *Adwas A. A., Elsayed A. S. E., Azab A. E. et al.* Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body // *J. Applied Biotechnol. Bioengineering.* – 2019. – V. 6, N 1 – P. 43–47. <http://doi.org/10.15406/jabb.2019.06.00173>
2. *Sies H.* Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects // *Antioxidants.* – 2020. – V. 9. – P. 852–857. <https://doi.org/10.3390/antiox9090852>
3. *Kumari N., Haider R., Pathak A. et al.* Medicinal prospects of antioxidants: A review // *Europ. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 178 – P. 687–704. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.010>
4. *Kaur S., Ramandeep M., Rohit K. et al.* Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review // *Bioorganic Chem.* – 2017. – V. 75. – P. 406–423. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.10.014>
5. *Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R.* 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry // *Europ. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 140. – P. 542–594. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.031>
6. *Kaminsky D., Subtel'na I., Zimenkovsky B. et al.* Synthesis and evaluation of anticancer activity of 5-ylidene-4-aminothiazol-2(5H)-one derivatives // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 11, N 6. – P. 517–530. <https://doi.org/10.2174/1573406411666150211112049>

7. Gouveia A., De Oliveira M., De Oliveira T. et al. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of some 5-arylidene-4-thioxo-thiazolidine-2-ones // *Europ. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44. – P. 2038–2043. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.10.006>

8. Derkach G., Golota S., Zsidko V. et al. The synthesis and the study of antimicrobial properties of 5-r, r'-aminomethylene derivatives of thiazolidine-2, 4-dione and 4-thioxothiazolidine-2-one // *J. Organic Pharmac. Chem.* – 2016. – V. 14. – P. 32–37.

9. Liaras K., Fesatidou M., Geronikaki A. Thiazoles and Thiazolidinones as COX/LOX Inhibitors // *Molecules.* – 2018. – V. 23. – P. 685–693. <https://doi.org/10.3390/molecules23030685>

10. Holota S., Kryshchyslyn A., Derkac H. et al. Synthesis of 5-enamine-4-thiazolidinone derivatives with trypanocidal and anticancer activity // *Bioorganic Chem.* – 2019. – V. 86. – P. 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.045>

11. Badawya M., Metwally N., Okpya D. et al. Synthesis of some new 5-substituted-3-phenyl-4-thioxo-2-thiazolidinones and their fused thiopyrano[2,3-d]thiazole derivatives // *J. Sulfur Chem.* – 2015. – V. 36. – P. 511–525. <https://doi.org/10.1080/17415993.2015.1065405>

12. Barchyna O. I., Herashchenko I. V., Sukhovieiev V. V. et al. Cyntez ta antyoksydantna aktyvnist pokhidnykh 4,6-bis-(etylamino)-2-atsyltiotryazyniv-1,3,5 // *Farmats. zhurn.* – 2011. – T. 2. – S. 56–57. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh\\_2011\\_2\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2011_2_12)

13. Blois M. S. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical // *Nature.* – 1958. – V. 181. – P. 1199–1200. <https://doi.org/10.1038/1811199a0>

14. Xie J., Schaich K. Re-evaluation of the 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl Free Radical (DPPH) Assay for Antioxidant Activity // *J. Agricultural and Food Chem.* – 2014. – V. 62. – P. 4251–4260. <https://doi.org/10.1021/jf500180u>

15. Yeo J., Shahidi F. Revisiting DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) assay as a useful tool in antioxidant evaluation: a new IC100 concept to address its limitations // *J. Food Bioactives.* – 2019. – V. 7. – P. 36–42. <https://doi.org/10.31665/JFB.2019.7196>

Надійшла до редакції 18 січня 2021 р.

Прийнято до друку 26 січня 2021 р.

З. І. Чуловська<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9992-7858>),

І. В. Драпак<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>),

Т. І. Чабан<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>),

В. С. Магійчук<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>),

І. Г. Чабан<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5146-5655>),

В. В. Огурцов<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9254-8337>)

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка

СИНТЕЗ І ПЕРВИННИЙ СКРИНІНГ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ 4-ТІОКСО- ТА 4-ІМІНО- ТІАЗОЛІДИН-2-ОНІВ

**Ключові слова:** органічний синтез, 4-тіоксотіазолідин-2-они, 4-імінотіазолідин-2-они, антиоксидантна активність

#### А Н О Т А Ц І Я

Відомо, що в результаті метаболічних перетворень речовин в організмі людини в реакціях пероксидного окиснення ліпідів утворюються активні форми кисню. У нормі регуляція продукції активованих кисневих метаболітів і вільних радикалів у тканинах і органах людини здійснюється антиоксидантною системою. Незважаючи на її високу ефективність, вона не завжди здатна захистити організм людини від розвитку оксидантного стресу. Тіазолідинони є одними з найбільш інтенсивно досліджуваних гетероциклічних систем, оскільки мають широкий спектр біологічної активності. Виходячи з вищевикладеного, синтез деяких 4-тіоксо- та 4-іміно- тіазолідин-2-онів та дослідження їхньої антиоксидантної активності є актуальним напрямом.

Метою нашої роботи став синтез деяких C<sup>5</sup>-заміщених похідних 4-тіоксотіазолідин-2-ону та 4-імінотіазолідин-2-ону, а також виконання первинного скринінгу їхньої антиоксидантної активності.

Об'єктами дослідження були C<sup>5</sup>-заміщені 4-тіоксо- та 4-іміно- тіазолідин-2-они. Склад і будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу і ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії. Антиоксидантну активність синтезованих сполук досліджували *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикала.

Здійснено синтез 12 похідних 4-тіоксотіазолідин-2-ону та 4-імінотіазолідин-2-ону. Зазначені речовини одержано шляхом структурної модифікації за положенням C<sup>5</sup> базових скафолдів. Дослідження антиоксидантної активності синтезованих сполук здійснювали *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикала. Для цього використали відносно стабільний радикал – 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу (ДФПГ). Як стандарт використовували аскорбінову кислоту. У результаті скринінгу виділено 2 високоактивні сполуки з вираженим антиоксидантним ефектом.

У результаті структурної модифікації базових скафолдів одержано 12 відповідних C<sup>5</sup>-заміщених тіазолідинонів. Під час первинного фармакологічного скринінгу антиоксидантної активності визначено 2 речовини з вираженим антиоксидантним ефектом. Подальша оптимізація структури в даний час триває.

З. И. Чуловская<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9992-7858>),  
И. В. Драпак<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>),  
Т. И. Чабан<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>),  
В. С. Матийчук<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>),  
И. Г. Чабан<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5146-5655>),  
В. В. Огурцов<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9254-8337>)

<sup>1</sup> Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

<sup>2</sup> Львовский национальный университет имени Ивана Франко

## СИНТЕЗ И ПЕРВИЧНЫЙ СКРИНИНГ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ 4-ТИОКСО- И 4-ИМИНО- ТИАЗОЛИДИН-2-ОНОВ

**Ключевые слова:** органический синтез, 4-тиоксотиазолидин-2-оны, 4-иминотиазолидин-2-оны, антиоксидантная активность

### АННОТАЦИЯ

Известно, что в результате метаболических превращений веществ в организме человека в реакциях перекисного окисления липидов образуются активные формы кислорода. В норме регуляция продукции активированных кислородных метаболитов и свободных радикалов в тканях и органах человека осуществляется антиоксидантной системой. Несмотря на ее высокую эффективность, она не всегда способна защитить организм человека от развития оксидантного стресса. Тиазолидиноны являются одними из наиболее интенсивно исследуемых гетероциклических систем, так как имеют широкий спектр биологической активности. Исходя из вышеизложенного, синтез некоторых 4-тиоксо- и 4-имино- тиазолидин-2-онов и исследование их антиоксидантной активности является актуальным направлением.

Целью нашей работы стал синтез некоторых C<sup>5</sup>-замещенных производных 4-тиоксотиазолидин-2-она и 4-имино-тиазазолидин-2-она, а также проведение первичного скрининга их антиоксидантной активности.

Объектами исследования были C<sup>5</sup>-замещенные 4-тиоксо- и 4-имино- тиазолидин-2-оны. Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии. Антиоксидантную активность синтезированных соединений исследовали *in vitro*, определяя уменьшение концентрации свободного радикала.

Осуществлен синтез 12 производных 4-тиоксотиазолидин-2-она и 4-имино-тиазазолидин-2-она. Указанные вещества полученные путем структурной модификации по положению C<sup>5</sup> базовых скафолдов. Исследование антиоксидантной активности синтезированных соединений осуществляли *in vitro*, определяя уменьшение концентрации свободного радикала. Для этого использовали относительно стабильный радикал – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (ДФПГ). В качестве стандарта использовали аскорбиновую кислоту. В результате скрининга выявлены 2 высокоактивных соединения с выраженным антиоксидантным эффектом.

В результате структурной модификации базовых скафолдов осуществлен синтез 12 соответствующих C<sup>5</sup>-замещенных тиазолидинонов. Во время первичного фармакологического скрининга антиоксидантной активности выявлены 2 вещества с выраженным антиоксидантным эффектом. Дальнейшая оптимизация структуры в настоящее время продолжается.

Z. I. Chulovska<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9992-7858>)

I. V. Drapak<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>)

T. I. Chaban<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>)

V. S. Matiychuk<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>)

I. G. Chaban<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5146-5655>)

V. V. Ogurtsov<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9254-8337>)

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University

<sup>2</sup> Ivan Franko National University of Lviv

## SYNTHESIS AND PRIMARY SCREENING OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF SOME 4-THIOXO- AND 4-IMINO- THIAZOLIDIN-2-ONES

**Key words:** organic synthesis, 4-thioxothiazolidin-2-one, 4-iminothiazolidin-2-one, antioxidant activity

### ABSTRACT

As a result of metabolic transformations of substances in the human body in the reactions of lipid peroxidation, reactive oxygen species are formed. Normally, the regulation of the production of activated oxygen metabolites and free radicals in human tissues and organs is carried out by the antioxidant system. Despite its high efficiency, antioxidant system it is not always to protect the human body from the development of oxidative stress. Thiazolidinones are among the most intensively studied heterocyclic systems, since they possess a wide spectrum of biological activity. Based on the above, the synthesis of some 4-thioxo- and 4-iminothiazolidin-2-ones and the study of their antioxidant activity is an topical direction.

The aim of our work was to synthesize some C<sup>5</sup> substituted derivatives of 4-thioxothiazolidin-2-one and 4-iminothiazolidin-2-one, as well as to conduct a primary screening of their antioxidant activity.



The objects of study were C<sup>5</sup> substituted 4-thioxo- and 4-iminothiazolidin-2-ones. The composition and structure of the synthesized compounds were confirmed by the data of elemental analysis and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. The antioxidant activity of the synthesized compounds was studied *in vitro*, determining the decrease in the concentration of free radicals.

The synthesis of 12 derivatives of 4-thioxothiazolidin-2-one and 4-iminothiazolidin-2-one was carried out. These substances are obtained by structural modification to the C<sup>5</sup> position of the base scaffolds. The antioxidant activity of the synthesized compounds was measured *in vitro* by the method of scavenging effect on 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radicals. Ascorbic acid was used as a standard. As a result of screening, 2 highly active compounds with a pronounced antioxidant effect were identified.

As a result of structural modification of the basic scaffolds, 12 corresponding C<sup>5</sup> substituted thiazolidinones were obtained. During the primary pharmacological screening of antioxidant activity, 2 substances with a pronounced antioxidant effect were isolated. Further optimization of the structure is currently in progress.

*Електронна адреса для листування [chulovskazoriana@ukr.net](mailto:chulovskazoriana@ukr.net); [iradrapak@ukr.net](mailto:iradrapak@ukr.net)  
(Чуловська З. І., Драпак І. В.)*