

Рекомендована д. хім. наук, проф. В. С. Матійчуком
УДК 615.012.1:547.789.1
DOI 10.11603/2312-0967.2017.1.7533

СИНТЕЗ 3-ПІРИДИЛЗАМІЩЕНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

© М. Н. Войтира, Р. Б. Лесик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
madzia_ustka@interia.pl, dr_r_lesyk@org.lviv.net

Мета роботи. Здійснити синтез 3-піридилзаміщених 5-ариліден-4-тіазолідинонів потенційних біологічно активних сполук.

Матеріали і методи. Вихідні реагенти синтезовані за відомими методиками із комерційно доступних реактивів. ^1H ЯМР спектри знімалися на приладі Varian Gemini 400 MHz. Температури плавлення визначали на приладі ВУСНІ В-545.

Результати й обговорення. Одержано 3-піридилзаміщені 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідинони на основі методу Гольмберга та реакції Кньовенагеля. Для синтезу структурно подібних 3-(2-піридил)-2,4-тіазолідиндіонів запропоновано двохетапний підхід, який базується на однореакторній («one-pot») трикомпонентній реакції 1-бензоіл-3-(піридин-2-іл)-2-тіосечовини, монохлороцтової кислоти та ароматичного альдегіду з утворенням 5-ариліден-2-бензоїліміно-3-(2-піридил)-4-тіазолідинонів, які при кислотному гідролізі з високими виходами утворюють цільові продукти. Структура синтезованих сполук підтверджена методом спектроскопії ПМР.

Висновки. Синтезовано серію нових 3-піридилзаміщених похідних роданіну, тіазолідиндіону і псевдотіогідантоїну. Стереоселективність реакції Кньовенагеля і утворення 5-(Z)-ариліден-4-тіазолідинонів підтверджено даними спектрів ПМР.

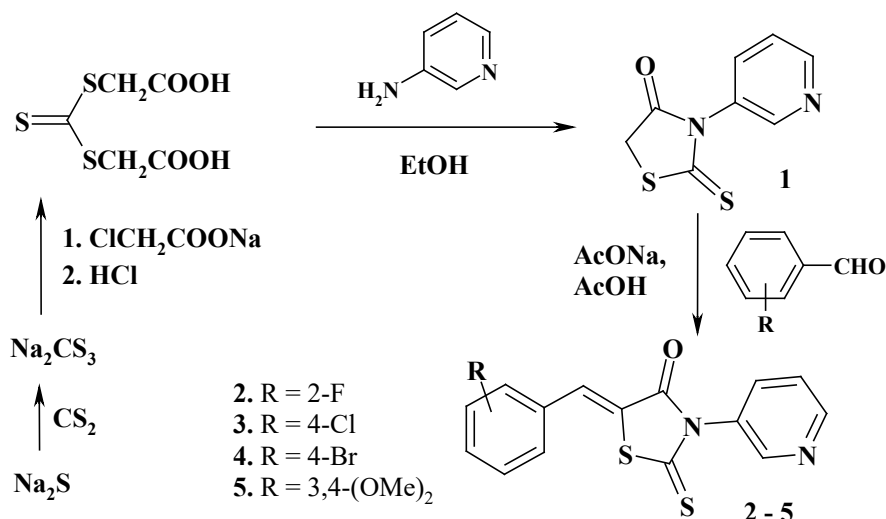
Ключові слова: синтез; 4-тіазолідинони; [2+3]-циклоконденсація; реакція Кньовенагеля; спектральні характеристики.

Вступ. Поєднання 4-тіазолідинового і піридинового фрагментів у одній молекулі є ефективним підходом до дизайну потенційних «лікоподібних молекул». На сьогодні важливим завданням медичної хімії є створення ефективних та низькотоксичних лікарських засобів. Одним із вирішень цієї проблеми є концепція «гібрид-фармакофорного підходу», яка полягає в поєднанні різнопланових «структурних матриць» в одній молекулі з метою досягнення біосинергізму. Такий підхід досить часто приводить до нового фармакологічного профілю, потенціювання дії та зниження токсичності «гібридних» молекул [1, 2]. У своїх дослідженнях як «структурні матриці» для дизайну нових «гібридних молекул» ми обрали гетероциклічні фрагменти 4-тіазолідинону та піридину. У сучасній медичній хімії похідні 4-тіазолідинону та піридину відомі суттєвим фармакологічним потенціалом, в тому числі гіпоглікемічною, протираковою, протизапальною, протимікробною, противірусною, протисудомною та іншими видами активності [3–10].

Методи дослідження. При виконанні експериментальної частини роботи використані традиційні методи органічного синтезу. Вихідні реагенти синтезовані за відомими методиками із комерційно доступних реактивів. ^1H ЯМР спектри знімалися на приладі Varian Gemini 400 MHz, використовуючи тетраметил-

силан (ТМС) як внутрішній стандарт та $\text{DMSO}-d_6$ як розчинник. Температури плавлення визначали на приладі ВУСНІ В-545. Чистоту та індивідуальність одержаних сполук підтверджено методом тонковерстової хроматографії (пластинки Merck, покриті silica gel 60 F254, елюент – суміш бензин – етилацетат 2:1). Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфору відповідають розрахованим ($\pm 0,3\%$).

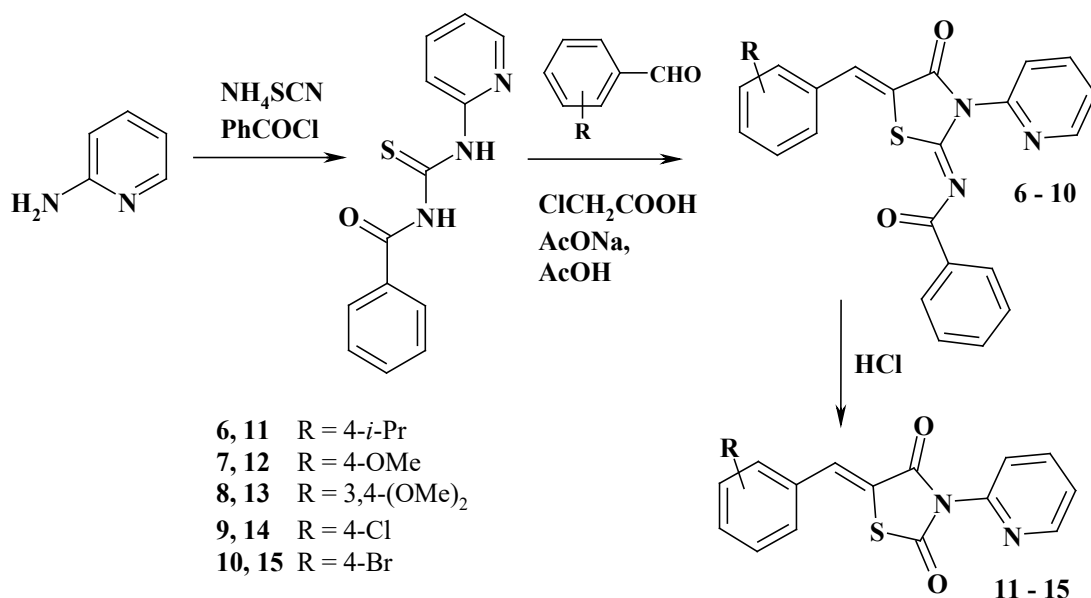
Результати й обговорення. З метою синтезу 3-піридилзаміщених 2-тіоксо-4-тіазолідинонів (роданінів) обрано метод Гольмберга, який базується на взаємодії тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти з відповідними амінами. Тіокарбоніл-біс-тіогліколову кислоту одержано взаємодією тритіокарбонату натрію, як *in situ* інтермедіата, і монохлороацетату натрію за методикою, запропонованою нами раніше [11]. Як аміно компоненту реакції використано 3-амінопіридин. Відомо, що наведена вище реакція проходить як «однореакторна» [2+3]-циклоконденсація і включає стадії амінолізу та гетероциклізації, що закономірно привело до утворення відповідного 3-(3-піридил)-2-тіоксо-4-тіазолідинону **1**. Похідне роданіну **1** є метиленактивним гетероциклом, що дозволило синтезувати 5-арилідензаміщені **2-6** в реакції Кньовенагеля (середовище – оцтова кислота, каталізатор – ацетат натрію) з деякими ароматичними альдегідами.



Для синтезу структурно подібних 3-(2-піридил)-2,4-тіазолідиндіонів запропоновано двохетапний підхід, який базується на використанні 1-бензоіл-3-(піридин-2-іл)-2-тіосечовини, яку одержано за відомим методом на основі 2-амінопіридину [12]. Встановлено, що в однореакторній («one-pot») трикомпонентній реакції тіосечовини, монохлороцтової кислоти та ароматичного альдегиду, яка включає послідовне проходження [2+3]-циклоконденсації і реакції Кньюенагеля, з задовільними виходами одержано 5-ариліден-2-бензоїліміно-3-(2-піридил)-4-тіазолідіони **6–10**. Зазначені сполуки легко гідролізують під дією хлоридної кислоти до цільових похідних 2,4-тіазолідиндіону **11–15**.

фрагмента на характер та силу фармакологічного ефекту даного класу гетероциклів.

Структура синтезованих сполук підтверджена методом спектроскопії ^1H ЯМР. Спектральні характеристики наведені в експериментальній частині. Важливо зазначити, що сигнал метиліденового протону синтезованих 5-ариліден-4-тіазолідіонів **2-15** проявляється у вигляді синглету при 7.80-8.00 м.ч., що переконливо свідчить про стереоселективне проходження реакції Кньюенагеля та Z-конфігурацію одержаних похідних [11].



Обґрунтуванням наведеного фрагменту досліджень, як і вибір оксосполук для формування 5-іліденового фрагмента, стали проведені нами поглиблені дослідження 5-іліден-4-тіазолідіонів, зокрема попередні висновки про критичний вплив іліденового

Експериментальна частина

Синтез 3-(3-піридил)-2-тіоксо-4-тіазолідіону (1).

Суміш 0,05 моль 3-амінопіридину та тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти в 20 мл етанолу нагрівають протягом 5 год у круглодонній колбі зі зворотним хо-

лодильником. Після завершення реакції суміш охолоджують. Осад, який утворився, відфільтровують та перекристалізують із етанолу. Вихід – 52 %, Т.пл. – 164–165 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 13.10, S – 30.40. $C_8H_6N_2OS_2$. Вирахувано, % N – 13.32, S – 30.50. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 4.50 с (2H, CH_2), 7.67 дд (1H, $J = 4.7, 7.8$ Гц, піридин), 7.86 д (1H, $J = 6.8$ Гц, піридин), 8.57 с (1H, піридин), 8.75 д (1H, $J = 4.4$ Гц, піридин).

Загальна методика синтезу 5-ариліден-3-(3-піридил)-2-тіоксо-4-тіазолідинонів (2–5).

Суміш 0,0015 моль 3-(3-піридил)-2-тіоксо-4-тіазолідинону **1**, 0,0015 моль відповідного ароматичного альдегіду і 0,0015 моль безводного ацетату натрію в 8 мл оцтової кислоти кип'яють із зворотним холодильником протягом 3 годин. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою та етанолом і перекристалізують з оцтової кислоти.

5-(Z)-(2-Фторобензиліден)-3-(3-піридил)-2-тіоксо-4-тіазолідинон (2). Вихід – 95 %, Т.пл. 153–155 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 8.90, S – 20.40. $C_{15}H_9FN_2OS_2$. Вирахувано, % N – 8.85, S – 20.27. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 7.45 м (3H, аром.), 7.64 м (2H, піридин, аром.), 7.83 с (1H, CH), 7.95 д (1H, $J = 7.9$ Гц, піридин), 8.66 с (1H, піридин), 8.71 д (1H, $J = 4.3$ Гц, піридин).

5-(Z)-(4-Хлорбензиліден)-3-(3-піридил)-2-тіоксо-4-тіазолідинон (3). Вихід – 83 %, Т.пл. 208–210 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 8.50, S – 19.30. $C_{15}H_9ClN_2OS_2$. Вирахувано, % N – 8.42, S – 19.27. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 7.60-7.63 м (5H, піридин, аром.), 7.85 с (1H, CH), 7.90 д (1H, $J = 7.9$ Гц, піридин), 8.60 с (1H, піридин), 8.66 дд (1H, $J = 1.4, 4.8$ Гц, піридин).

5-(Z)-(4-Бромобензиліден)-3-(3-піридил)-2-тіоксо-4-тіазолідинон (4). Вихід – 67 %, Т.пл. – 210–212 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 7.50, S – 17.20. $C_{15}H_9BrN_2OS_2$. Вирахувано, % N – 7.43, S – 17.00. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 7.63 т (1H, $J = 8.7$ Гц, піридин), 7.66 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.80 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.94 д (1H, $J = 8.2$ Гц, піридин), 7.87 с (1H, CH), 8.65 с (1H, піридин), 8.70 д (1H, $J = 4.7$ Гц, піридин).

5-(Z)-(3,4-Диметоксибензиліден)-3-(3-піридил)-2-тіоксо-4-тіазолідинон (5). Вихід – 60 %, Т.пл. – 226–228 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 8.00, S – 18.00. $C_{17}H_{14}N_2O_3S_2$. Вирахувано, % N – 7.82, S – 17.89. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 3.85 с (3H, OCH_3), 3.86 с (3H, OCH_3), 7.19 д (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.31 м (2H, аром.), 7.64 т (1H, $J = 7.6$ Гц, піридин), 7.85 с (1H, CH), 7.94 д (1H, $J = 7.8$ Гц, піридин), 8.65 с (1H, піридин), 8.71 д (1H, $J = 4.4$ Гц, піридин).

Загальна методика синтезу 5-ариліден-2-бензоїліміно-3-(2-піридил)-4-тіазолідинонів (6–10).

Суміш 0,01 моль бензоїлхлориду додавали протягом 5 хв до свіжоприготовленого розчину тіоціанату амонію (0,012 моль) в сухому ацетоні. Одержану су-

міш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 15 хв. Нагрівання припиняли і додавали 2-амінопіридин в ацетоні протягом 15 хв. Суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 30 хв, а потім виливають на подрібнений лід. Одержаний осад відфільтровують, промивають водою, висушують і без додаткової очистки використовують в наступних реакціях.

Суміш 0,003 моль одержаної бензоїлтіосечовини, 0,003 моль відповідного ароматичного альдегіду і 0,0015 моль безводного ацетату натрію в 5 мл оцтової кислоти кип'яють із зворотним холодильником протягом 2 год. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, етанолом і перекристалізують з етанолу.

5-(Z)-(4-Ізопропілбензиліден)-2-бензоїліміно-3-(2-піридил)-4-тіазолідинон (6). Вихід – 58 %, Т.пл. – 215–217 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 9,90, S – 7,70. $C_{25}H_{21}N_3O_2S$. Вирахувано, % N – 9,83, S – 7,50. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 1.25 д (1H, $J = 6.8$ Гц, 2^*CH_3), 2.99 м (1H, CH), 7.47 т (2H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.52 д (2H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.61 т (1H, $J = 7.1$ Гц, аром.), 7.67 т (1H, $J = 5.2$ Гц, піридин), 7.73 д (2H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.76 д (1H, $J = 7.8$ Гц, піридин), 7.87 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.99 с (1H, CH), 8.17 т (1H, $J = 7.4$ Гц, піридин), 8.70 (1H, $J = 4.1$ Гц, піридин).

5-(Z)-(4-Метоксибензиліден)-2-бензоїліміно-3-(2-піридил)-4-тіазолідинон (7). Вихід – 80 %, Т.пл. – 232–234 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 10,30, S – 7,90. $C_{23}H_{17}N_3O_3S$. Вирахувано, % N – 10,11, S – 7,72. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 3.85 с (3H, OCH_3), 7.37 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.46 м (2H, піридин), 7.64 т (2H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.75 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.84 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.88 д (2H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.94 с (1H, CH), 8.15 т (1H, $J = 7.4$ Гц, піридин), 8.70 д (1H, $J = 4.1$ Гц, піридин).

5-(Z)-(3,4-Диметоксибензиліден)-2-бензоїліміно-3-(2-піридил)-4-тіазолідинон (8). Вихід – 62 %, Т.пл. – 208–210 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 9,60, S – 7,30. $C_{24}H_{19}N_3O_4S$. Вирахувано, % N – 9,43, S – 7,20. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 3.84 с (3H, OCH_3), 3.87 с (3H, OCH_3), 7.12 д (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.46 т (2H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.61 т (1H, $J = 7.1$ Гц, аром.), 7.67 т (1H, $J = 7.3$ Гц, піридин), 7.76 д (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.77с (1H, аром.), 7.86 д (2H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.96 с (1H, CH), 8.16 т (1H, $J = 7.4$ Гц, піридин), 8.73 д (1H, $J = 3.8$ Гц, піридин).

5-(Z)-(4-Хлорбензиліден)-2-бензоїліміно-3-(2-піридил)-4-тіазолідинон (9). Вихід – 56 %, Т.пл. – 242–244 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 10,20, S – 7,70. $C_{22}H_{14}ClN_3O_2S$. Вирахувано, % N – 10,01, S – 7,64. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 7.22 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.47 т (2H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.64-7.72 м (4H, аром., піридин), 7.83 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.86 д (2H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 8.02 с (1H, CH), 8.18 т (1H, $J = 7.4$ Гц, піридин), 8.74 д (1H, $J = 4.2$ Гц, піридин).

5-(Z)-(4-Бромобензиліден)-2-бензоїліміно-3-(2-піридил)-4-тіазолідинон (10). Вихід – 28 %, Т.пл. – 171–173 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 9,20, S – 7,00. $C_{22}H_{14}BrN_3O_2S$. Вирахувано, % N – 9,05, S – 6,91. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 7.05 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.47 т (2H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.40–7.46 м (3H, аром., піридин), 7.54 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.72–7.80 м (4H, аром.), 7.84 с (1H, СН), 8.10 т (1H, $J = 7.4$ Гц, піридин), 8.37 д (1H, $J = 3.6$ Гц, піридин).

Загальна методика синтезу 5-ариліден-3-(2-піридил)-2,4-тіазолідинонів (11–15).

Суміш 0,003 моль відповідного 5-ариліден-2-бензоїліміно-3-(2-піридил)-4-тіазолідинону в суміші 5 мл оцтової кислоти та 2 мл концентрованої хлоридної кислоти кип'ятять із зворотним холодильником протягом 4 год. Розчинник відганяють у вакуумі, а утворений твердий залишок обробляють водою та етанолом. Утворений продукт перекристалізують з етанолу.

5-(Z)-(4-Ізопропілбензиліден)-3-(2-піридил)-2,4-тіазолідиндіон (11). Вихід – 56 %, Т.пл. – 120–122 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 8,80, S – 9,90. $C_{18}H_{16}N_2O_2S$. Вирахувано, % N – 8,64, S – 9,88. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 1.20 д (1H, $J = 6.9$ Гц, СН), 2.90 м (6H, $2 \times CH_3$), 7.30 т (1H, $J = 7.9$ Гц, піридин), 7.40 д (1H, $J = 7.8$ Гц, піридин), 7.52 д (2H, $J = 8.9$ Гц, аром.), 7.70 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.90 с (1H, СН), 8.06 т (1H, $J = 7.4$ Гц, піридин), 8.62 д (1H, $J = 4.2$ Гц, піридин).

5-(Z)-(4-Метоксибензиліден)-3-(2-піридил)-2,4-тіазолідиндіон (12). Вихід – 54 %, Т.пл. – 148–150 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 8,80, S – 10,40. $C_{16}H_{12}N_2O_3S$. Вирахувано, % N – 8,97, S – 10,27. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 3.85 с (3H, OCH_3), 7.15 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.67 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.59 т (1H, $J = 6.7$ Гц, піридин), 7.62 д (1H, $J = 7.6$ Гц, піридин), 7.98 с (1H, СН), 8.08 т (1H, $J = 7.4$ Гц, піридин), 8.67 д (1H, $J = 5.0$ Гц, піридин).

5-(Z)-(3,4-Диметоксибензиліден)-3-(2-піридил)-2,4-тіазолідиндіон (13). Вихід – 61 %, Т.пл. – 132–134 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 8,30, S – 9,50. $C_{17}H_{14}N_2O_4S$. Вирахувано, % N – 8,18, S – 9,37. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 3.82 с (3H, OCH_3), 3.84 с (3H, OCH_3), 7.18 с (1H, аром.), 7.29 д (1H, $J = 7.2$ Гц, піридин), 7.61 м (3H, аром., піридин), 7.98 с (1H, СН), 8.09 т (1H, $J = 7.8$ Гц, піридин), 8.66 д (1H, $J = 4.2$ Гц, піридин).

5-(Z)-(4-Хлоробензиліден)-3-(2-піридил)-2,4-тіазолідиндіон (14). Вихід – 75 %, Т.пл. – 170–172 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 9,00, S – 10,20. $C_{15}H_9ClN_2O_2S$. Вирахувано, % N – 8,84, S – 10,12. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 7.40 т (1H, $J = 7.4$ Гц, піридин), 7.62 д (1H, $J = 5.2$ Гц, піридин), 7.70 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.83 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.94 с (1H, СН), 8.16 т (1H, $J = 7.4$ Гц, піридин), 8.70 д (1H, $J = 4.7$ Гц, піридин).

5-(Z)-(4-Бромобензиліден)-3-(2-піридил)-2,4-тіазолідиндіон (15). Вихід – 79 %, Т.пл. – 246–248 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 7,80, S – 8,70. $C_{15}H_9BrN_2O_2S$. Вирахувано, % N – 7,76, S – 8,88. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 7.42 т (1H, $J = 7.4$ Гц, піридин), 7.50 д (1H, $J = 5.0$ Гц, піридин), 7.54 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.65 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.90 с (1H, СН), 8.12 т (1H, $J = 7.4$ Гц, піридин), 8.30 д (1H, $J = 4.0$ Гц, піридин).

Висновки. 1. Шляхом поєднання модифікації реакцій [2+3]-циклоконденсації, Кньовенагеля та кислотного гідролізу одержано серії 5-ариліден-3-піридил-4-тіазолідинонів роданінового, псевдотіогідантоїнового та тіазолідиндіонового рядів.

2. На основі спектрів ПМР підтверджено стереоселективне проходження реакції Кньовенагеля з утворенням 5-(Z)-ариліден-4-тіазолідинонів.

3. Проводиться фармакологічний скринінг нових похідних 4-тіазолідинону.

СИНТЕЗ 3-ПИРИДИЛЗАМЕЩЕННЫХ 4-ТИАЗОЛИДИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

М. Н. Войтыра, Р. Б. Лесык

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого
madzia_ustka@interia.pl, dr_r_lesyk@org.lviv.net*

Цель работы. Осуществить синтез 3-пиридилзамещенных 5-ариліден-4-тіазолідинонов как потенциальных биологически активных соединений.

Материалы и методы. Исходные реагенты синтезированные по известным методикам с коммерчески доступных реактивов. 1H ЯМР спектры снимались на приборе Varian Gemini 400 MHz. Температуры плавления определяли на приборе ВУСНІ В-545.

Результаты и обсуждение. Получены 3-пиридилзамещенные 5-ариліден-2-тиоксо-4-тіазолідиноны на основе метода Гольмберга и реакции Кневенагеля. Для синтеза структурно близких 3-(2-піридил)-2,4-тіазолідиндіонів предложен двухэтапный подход, который базируется на однореакторной («one-pot») трехкомпонентной реакции 1-бензоил-3-(піридин-2-ил)-2-тиомочевине, монохлоруксусной кислоте и ароматического альдегида с образованием 5-ариліден-2-бензоилимино-3-(2-піридил)-4-тіазолідинонов, которые в условиях кислотного гидролиза с высокими выходами образуют целевые продукты. Структура синтезированных соединений подтверждена методом спектроскопии ПМР.

Выводы. Синтезирована серия новых 3-пиридилзамещенных производных роданина, тиазолидиниона и псевдотиогидантоина. Стереоселективность реакции Кневенагеля и образование 5-(Z)-арилиден-4-тиазолидинонов подтверждена данными спектров ПМР.

Ключевые слова: синтез; 4-тиазолидиноны; [2+3]-циклоконденсация; реакция Кневенагеля; спектральные характеристики.

SYNTHESIS OF 3-PYRIDYL SUBSTITUTED 4- THIAZOLIDINONES AS POTENTIAL BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

M. N. Wojtyra, R. B. Lesyk

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University
madzia_ustka@interia.pl, dr_r_lesyk@org.lviv.net*

The aim of the work. The synthesis of 3-pyridylsubstituted 5-arylidene-4-thiazolidinones as potential biologically active compounds.

Materials and Methods. All starting materials were purchased from commercial sources and used without purification. The ¹H NMR spectra were recorded on a Varian Gemini 400-MHz instrument. Melting points are uncorrected and were measured in open capillary tubes on a BÜCHI B-545 melting point apparatus.

Results and Discussion. Novel 3-pyridylsubstituted 5-arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones were synthesized using Holmberg method and Knoevenagel reaction. For the synthesis of structurally similar 3-(2-pyridyl)-2.4-thiazolidinediones two-stage approach were proposed. This approach is based on «one-pot» three-component reaction of 1-benzoyl-3-(pyridine-2-yl)-2-thiourea, chloroacetic acid and aromatic aldehyde yielding 5-arylidene-2-benzoylimino-3-(2-pyridyl)-4-thiazolidinones which via acid hydrolysis in high yields form the target products. The structure of synthesized compounds was confirmed by NMR spectroscopy.

Conclusions. A series of novel 3-pyridylsubstituted rhodanine, thiazolidinedione and psudothiodyantoin derivatives were synthesized. The ¹H NMR spectra futures confirmed stereoselectivity of Knoevenagel reaction and obtaining of 5-(Z)-arylidene-4-thiazolidinones.

Key words: synthesis; 4-thiazolidinone; [2+3]-cyclocondensation; Knoevenagel reaction; spectral characteristics.

Список літератури

1. Fortin S. Advances in the development of hybrid anticancer drugs / S. Fortin, G. Berube // *Expert Opin. Drug Discov.* – 2013. – Vol. 8. – P. 1547–1577.
2. Havrylyuk Dmytro. Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole / pyrazoline–thiazolidine–based hybrids / Dmytro Havrylyuk, Olexandra Roman, Roman Lesyk // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 113. – P. 145–166.
3. Lesyk R. B. 4-Thiazolidones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry / R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 8. – P. 1547–1577.
4. Synthetic and Evaluation of Some Pyridine containing Thiazolidinones / S. D. Firke, B. M. Firake, R. Y. Chaudhari [et al.] // *Asian J. Research Chem.* – 2009. – Vol. 2, №2. – P. 157–161.
5. Hassan H. Y. Synthesis and Antimicrobial Activity of Pyridines Bearing Thiazolines and Thiazolidinone Moieties / H. Y. Hassan, N. A. El-Koussi, Z. S. Farghaly // *Chem. Pharm. Bull.* – 1998. – Vol. 46, №5. – P. 863–866.
6. Chaubey A. Pyridine a versatile nucleus in pharmaceutical field / A. Chaubey, S. N. Pandeya // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* – 2011. – Vol.4, №4. – P. 5–8.
7. Synthesis and antiproliferative effect of novel 4-thiazolidinone-, pyridine- and piperazine based conjugates on human leukemic cells / K. S. S. Kumar, A. Hanumappa, M. Hegde [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 81. – P. 341–349.
8. 5-Ene-4-thiazolidinones induce apoptosis in mammalian leukemia cells / J. Senkiv, N. Finiuk, D. Kaminsky [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 117. – P. 33–46.
9. Havrylyuk D. Ya. Synthesis of pyrazoline-thiazolidinone hybrids with trypanocidal activity / D. Ya. Havrylyuk, B. S. Zimenkovsky, O. Karpenko [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 85. – P. 245–254.
10. 2-Pyridyl thiazoles as novel anti-Trypanosoma cruzi agents: structural design, synthesis and pharmacological evaluation / M. V. Cardoso, L. R. de Siqueira, E. B. da Silva [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 86. – P. 48–59.
11. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, №11. – P. 5012–5021.
12. Rout M. K. 2-β-Naphthylimino-4-thiazolidone and its Derivatives / M. K. Rout, G. N. Mahapatra // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – Vol. 77, №9. – P. 2427–2428.

References

1. Fortin S, Berube G. Advances in the development of hybrid anticancer drugs. *Expert Opin Drug Discov.* 2013;8: 1547-77.
2. Havrylyuk D, Roman O, Lesyk R. Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazoline-thiazolidine-based hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2016;113: 145-66.
3. Lesyk RB, Zimenkovsky BS. 4-Thiazolidones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry. *Curr Org Chem.* 2004;8: 1547-77.
4. Firke SD, Firake BM, Chaudhari RY, Patil VR. Synthetic and Evaluation of Some Pyridine containing Thiazolidinones. *Asian J Research Chem* 2009;2(2): 157-61.
5. Hassan HY, El-Koussi NA, Farghaly ZS. Synthesis and Antimicrobial Activity of Pyridines Bearing Thiazolines and Thiazolidinone Moieties. *Chem Pharm Bull.* 1998;46(5): 863-6.
6. Chaubey A, Pandeya SN. Pyridine a versatile nucleus in pharmaceutical field. *Asian. J Pharm Clin Res.* 2011;4(4): 5-8.
7. Kumar KSS, Hanumappa A, Hegde M, Narasimhamurthy KH, Raghavan SC, Rangappa KS. Synthesis and anti-proliferative effect of novel 4-thiazolidinone-, pyridine- and piperazine based conjugates on human leukemic cells. *Eur J Med Chem.* 2014;81: 341-9.
8. Senkiv J, Finiuk N, Kaminsky D, Havrylyuk D, Wojtyra M, Kril I, et al. 5-Ene-4-thiazolidinones induce apoptosis in mammalian leukemia cells. *Eur J Med Chem.* 2016;117: 33-46.
9. Havrylyuk DY, Zimenkovsky BS, Karpenko O, Grellier P, Lesyk RB. Synthesis of pyrazoline-thiazolidinone hybrids with trypanocidal activity. *Eur J Med Chem.* 2014;85: 245-54.
10. Cardoso MV, de Siqueira LR, da Silva EB, Costa LB, Hernandez MZ, Rabello MM, et al. 2-Pyridyl thiazoles as novel anti-Trypanosoma cruzi agents: structural design, synthesis and pharmacological evaluation. *Eur J Med Chem.* 2014;86: 48-59.
11. Havrylyuk D, Mosula L, Zimenkovsky B, Vasylenko O, Gzella A, Lesyk R. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety. *Eur J Med Chem.* 2010;45(11): 5012-21.
12. Rout MK, Mahapatra GN. 2-β-Naphthylimino-4-thiazolidone and its Derivatives. *J Am Chem Soc.* 1955;77(9): 2427-8.

Отримано 18.01.2017