

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Г.А. Мазур

УДК 615.012.1:547.789.1

## СИНТЕЗ НОВИХ 5-АРИЛІДЕН-2-(6-МЕТИЛБЕНЗТІАЗОЛІЛІМІНО)-4-ТІАЗОЛІДОНІВ

© Л.М. Мосула, Д.Я. Гаврилюк, Р.Б. Лесик

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме:** на основі реакцій амінування та гетероциклізації запропоновано два альтернативні методи синтезу 2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідону та одержано ряд 5-ариліденпохідних в умовах реакції Кньовенагеля. Структура синтезованих сполук підтверджена методом ПМР спектроскопії. Проводиться вивчення протипухлинної активності сполук в Національному інституті раку (США) згідно з міжнародною програмою Developmental Therapeutic Program (DTP).

**Ключові слова:** синтез, 2-іміно-4-тіазолідони, реакція Кньовенагеля.

**Вступ.** Поєднання тіазолідинового циклу з бензтіазольним фрагментом в одній молекулі є достатньо перспективним напрямком пошуку нових біологічно активних сполук, оскільки як тіазолідини, так і бензтіазоли характеризуються значним фармакологічним потенціалом [2,11,15,16,18,19]. Бензтіазолзаміщені тіазолідини є об'єктами досліджень багатьох наукових колективів [12,14,17], причому в останні роки спостерігається зростання кількості публікацій, присвячених вивченню біологічних властивостей зазначених гетероциклічних сполук, зокрема ідентифіковано антимікробну, протигрибкову [11,15,18], протималарійну [16] та протиракову активності [19] тощо. Наші попередні дослідження дозволили одержати ряд сполук-хітів названої групи з протипухлинною, антитуберкульозною та противірусною активностями [1, 5, 6], причому аналіз зв'язку «структура-активність» дозволив встановити певний вплив присутності бензтіазольного фрагменту на прояв протипухлинної активності.

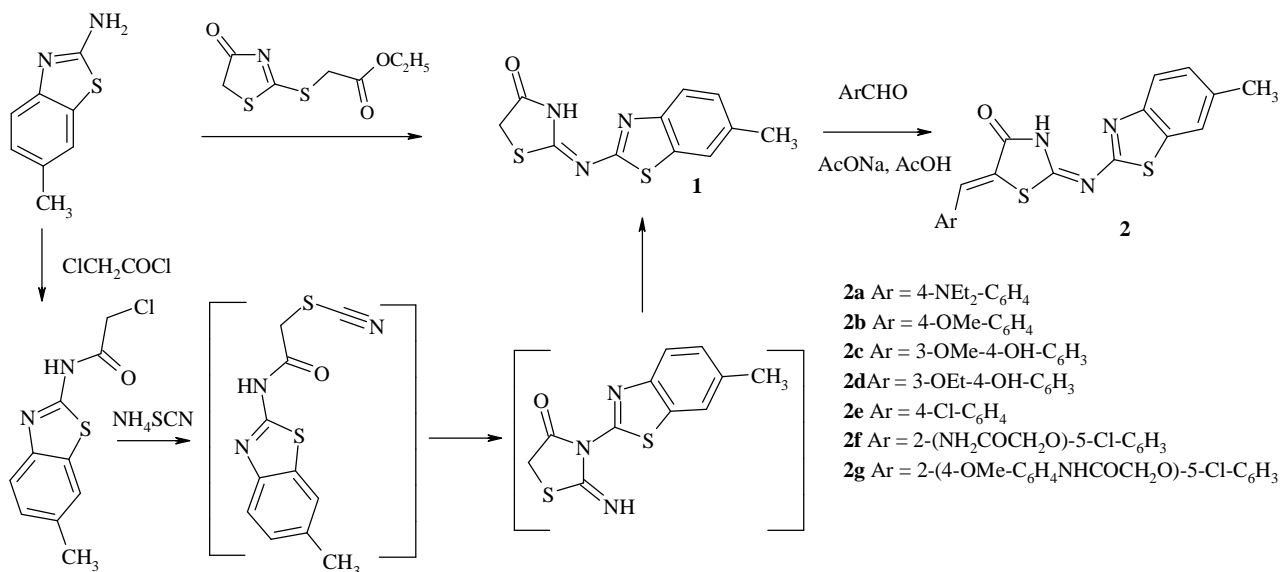
Мета роботи – синтез нових 5-ариліден-2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідонів для фармакологічного скринінгу на протипухлинну активність.

**Методи дослідження.** Синтетична частина досліджень полягала у використанні як вихідного реагенту 2-аміно-6-метилбензтіазолу, одержаного за відомою методикою [3]. Реакцією 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-ону з 2-аміно-6-метилбензтіазолом в середовищі етанолу одержано 2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон (сполука **1**). Запропоновано альтернативний зустрічний метод синтезу. Відомо, що взаємодія хлорацетамідів з тиоціанатами не зупиняється на стадії нуклеофільного заміщення, а відбувається спонтанна циклізація з утворенням

4-тіазолідонного циклу з наступним перегрупуванням [7]. Враховуючи наведене, при взаємодії вихідного 2-аміно-6-метилбензтіазолу з хлорацетилхлоридом одержано N-(6-метилбензтіазоліл)-2-хлорацетамід, який утилізовано у реакції циклізації з роданідом амонію в середовищі ацетону з утворенням сполуки **1**. Одержаний 2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон є метиленактивною сполукою, що дозволило одержати серію 5-ариліденпохідних (**2**) в умовах реакції Кньовенагеля (середовище – ацетатна кислота, каталізатор – безводний ацетат натрію).

Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР. У спектрах ПМР 2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідону (**1**) та його 5-ариліденпохідних (**2**) бензтіазольний фрагмент утворює субспектр з двох дублетів та синглету у ділянці ~7,20-7,75 м.ч., який в основному накладається з сигналами протонів іліденового залишку (для сполук **2**). Необхідно відзначити, що метиліденовий протон 5-ариліденпохідних (**2**) утворює синглет при 7,66-7,82 м.ч., що свідчить про Z-конфігурацію 5-ариліденового фрагменту [8]. Метиленова група в положенні 5 тіазолідинового циклу (сполука **1**) у спектрі ПМР утворює синглет при ~4,00 м.ч. Сигнал протону в положенні 3 тіазолідинового циклу характерний широким синглетом в ділянці слабого магнітного поля (~12,25-12,88 м.ч.).

Протиракова активність синтезованих сполук вивчається методом високоефективного біологічного скринінгу у рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США - DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [9,10,13]. Для п'яти синтезованих сполук проводиться вивчення протипухлинної актив-



ності *in vitro* на 60 ліній ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС) при дії речовини в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л, в результаті якого визначають відсоток росту клітин ліній раку порівняно з контролем [9,10,13]. На сьогодні одержано результати прескринінгу сполуки **2b**, яка не проявила протиракової активності *in vitro*: середня мітотична активність 60 ліній становила 105,63%, діапазон мітотичної активності найбільш чутливих ліній клітин 80,36-89,27%, проте конкретизація висновків стосовно активності всієї групи синтезованих сполук потребує більшого експериментального матеріалу.

**Результати й обговорення.** Спектри ПМР знімалися на приладі "Varian Mercury VX-200", розчинник DMSO-D<sub>6</sub>, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфуру відповідають вирахованим (±0,3 %). 2-Карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-он [4] та 2-аміно-6-метилбензтіазол [3] синтезовані за методами, описаними раніше.

2-(6-Метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон (**1**)

**Метод А.** Суміш 0,05 моль 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-ону та 2-аміно-6-метилбензтіазолу в 50 мл етанолу нагрівають протягом 1 год у круглодонній колбі із зворотним холодильником. Після завершення реакції осад відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА – етанол (1:2). Вихід 70%.

**Метод Б.** Суміш 0,02 моль N-(6-метилбензтіазолілі)-2-хлорацетаміду та роданіду амонію в 30 мл ацетону нагрівають протягом 3 год у круглодонній колбі із зворотним холодильником. Одержаний продукт відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА – етанол (1:2). Вихід

82%. Т.пл. >220 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, д, м.ч.: 2,39с (3H, CH<sub>3</sub>), 4,02с (2H, CH<sub>2</sub>), 7,25д, 7,64д, 7,74с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 12,25шс (1H, NH).

**Загальна методика синтезу 5-ариліден-2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідонів (2a-g).** Суміш 0,005 моль 2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідону (**1**), 0,005 моль безводного ацетату натрію та 0,0055 моль відповідного альдегіду в 10 мл ацетатної кислоти нагрівають протягом 3 год у колбі із зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають ацетатною кислотою, водою, етанолом та ефіром і перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2).

**5-(4-Діетиламінобензиліден)-2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон (2a).** Вихід 70%. Т.пл. 205-207 °С.

**5-(4-Метоксибензиліден)-2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон (2b).** Вихід 82%. Т.пл. 185-187 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, д, м.ч.: 2,41с (3H, CH<sub>3</sub>), 3,83с (3H, CH<sub>3</sub>), 7,16д, 7,32д, 7,63-7,82м (8H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, =CH), 12,76шс (1H, NH).

**5-(3-Метокси-4-гідроксибензиліден)-2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон (2c).** Вихід 75%. Т.пл. 192-193 °С.

**5-(3-Етокси-4-гідроксибензиліден)-2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон (2d).** Вихід 71%. Т.пл. >220 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, д, м.ч.: 1,43т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,41с (3H, CH<sub>3</sub>), 4,11кв (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,99д, 7,14д, 7,30д, 7,66д (7H, Ar), 7,66с (1H, =CH), 12,72шс (1H, NH).

**5-(4-Хлорбензиліден)-2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон (2e).** Вихід 78%. Т.пл. >220 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, д, м.ч.: 2,42с (3H, CH<sub>3</sub>), 7,30д, 7,58д, 7,64д, 7,71-7,74м (8H, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8,4 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, =CH), 12,88шс (1H, NH).

**2-{4-Хлор-2-[2-(6-метилбензтіазол-2-іліміно)-4-оксотіазол-5-іліденметил]-фе-**

**нокси}-Ацетамід (2f).** Вихід 69%. Т.пл. 211-213 °С.

2-{4-хлор-2-[2-(6-метилбензтіазол-2-іліміно)-4-оксотіазол-5-іліденметил]-фенокси}-N-(4-метоксифеніл)-ацетамід (2g). Вихід 75%. Т.топл. >220 °С.

**Висновки.** 1. Запропоновано два альтернативні методи синтезу 2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідону, які ґрунтуються на взаємодії 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-ону з 2-аміно-

6-метилбензтіазолом чи N-(6-метилбензтіазоліл)-2-хлорацетаміду з роданідом амонію в середовищі ацетону.

2. Синтезований 2-(6-метилбензтіазоліліміно)-4-тіазолідон є метиленактивною сполукою, що дозволило одержати серію 5-ариліденпохідних в умовах реакції Кньовенагеля для фармакологічного скринінгу на протипухлинну активність.

## Література

1. Гаврилюк Д.Я., Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Пачовський В.Ю. Синтез та вивчення протиракової активності 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)бензиліденгідразонів бензол-2-тіоацетатних кислот // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 2. – С. 53 - 58.
2. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
3. Кочінова О.Ф., Зубкова І.В., Черних В.П., Коваленко С.М.. Синтез, реакційна здатність та біологічна активність похідних 2-амінобензотіазолу. – Харків.: НФАУ, 2000. – 160 с.
4. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Ярмолюк С.М., Субтельна І.Ю.. Синтез та вивчення протипухлинної активності похідних 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів // Фармацевтичний журнал. – 2003. – № 1. – С. 51 - 56.
5. Мосула А.М., Лесик Р.Б. Синтез та дослідження протитуберкульозної активності 5-ариліден-3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідонів // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 1. – С. 56 - 61.
6. Патент на корисну модель №32670 Україна. С07D 277/00. 2-{2-[3-(Бензтіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил]-4-хлорфенокси}-N-(4-метоксифеніл)-ацетамід, що виявляє протипухлинну активність / Л.М. Мосула, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик, Д.Я. Гаврилюк Заявл. 11.01.2008.; Опубл. 26.05.2008.; Бюл. № 10.
7. Остап'юк Ю.В. б-функціоналізовані тіоціанати – реагенти для синтезу гетероциклів: Автореф. дис. ... канд. хім. наук. – Львів, 2008. – 20 с.
8. Попов-Пергал К., Чекович Ж., Пергал М. Конденсація 2,4-тетрагідро-1,3-тіазола с ароматическими альдегидами // ЖОХ. – 1994. – Т. 61, № 9. – С. 2112-2116.
9. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. Feasibility of Drug Screening with Panels of Human Tumor Cell Lines Using a Microculture Tetrazolium Assay // Cancer Research. – 1988. – Vol. 48. – P. 589-601.
10. Carter P.H., Scherle P.A., Muckelbauer J.A. et al. Photochemically enhanced binding of small molecules to the tumor necrosis factor receptor-1 inhibits the binding

of TNF- $\beta$  // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2001. – Vol. 98. – P. 11879-11886.

11. Chaudhari B.R., Shinde D.B., Shingare M.S. Synthesis of some 2-imino-N-(6'-substituted benzothiazol-2-yl)-4-thiazolidinones and their bis-derivatives as antibacterial agents // Asian Journal of Chemistry. – 1995. – Vol. 7, № 4. – P. 832-836.

12. Dhal P.N., Achary T.E., Nayak A.. Studies in the synthesis of thiazolidinones. Part-II. 5-Benzal derivatives of 2-(substituted benzothiazole-2-yl-imino)-4-thiazolidinones and their brominated products // J. Indian Chem. Soc. – 1974. – Vol. LI. – P. 931-933.

13. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. The National Cancer Institute: Cancer Drug Discovery and Development Program // Seminars in Oncology. – 1992. – Vol. 19, № 6. – P. 622-638.

14. Knott E. B., Jeffreys R.A.. Compounds containing sulphur chromophores. Part II. Attempts to prepare sulphide analogues of merocyanines // J. Chem. Soc. – 1955. – P. 927-933.

15. Mahran A., El-Nassry S.M.F., Allam S.R. et al. Synthesis of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial and antiparasitic agents // Pharmazie. – 2003. – V. 58. – P. 527-530.

16. Pudhom K., Kassai K., Terauchi H. et al. Synthesis of three classes of rhodacyanine dyes and evaluation of their in vitro and in vivo antimalarial activity // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2006. – Vol. 14. – P. 8550-8563.

17. Ram P., Srivastva K.S.L., Lakhani R. et al. Synthesis of some 3-aryl-2-(substituted)-benzothiazol-2-ylimino-4-thiazolidinones // Indian J. Appl. Chem. – 1969. – Vol. 32, № 5. – P. 279-283.

18. Singh T., Srivastava V.K., Saxena K.K. et al. Synthesis of New Thiazolythiazolidinylbenzothiazoles and Thiazolyazetidinybenzothiazoles as Potential Insecticidal, Antifungal, and Antibacterial Agents // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2006. – V. 339. – P. 466-472.

19. Yoshida M., Hayakawa I., Hayashi N. et al. Synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives as potent antitumor agents // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2005. – Vol. 15. – P. 3328-3332.

## СИНТЕЗ НОВЫХ 5-АРИЛИДЕН-2-(6-МЕТИЛБЕНЗТИАЗОЛИМИНО)-4-ТИАЗОЛИДОНОВ

**Л.М. Мосула, Д.Я. Гаврилюк, Р.Б. Лесык**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского  
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** на основе реакций аминирования и циклизации предложено два альтернативных метода синтеза 2-(6-метилбензтиазолимино)-4-тиазолидона и получено ряд 5-арилиденпроизводных в условиях реакции Кневенагеля. Структура синтезированных веществ подтверждена спектрами ПМР. Проводится фармакологический скрининг на противоопухолевую активность в Национальном институте рака (США) по международной программе Developmental Therapeutic Program (DTP).

**Ключевые слова:** синтез, 2-амино-4-тиазолидоны, реакция Кневенагеля.

## SYNTHESIS OF NOVEL 5-ARYLIDENE-2-(6-METHYLBENZOTHIAZOLYLIMINO)-4-THIAZOLIDONES

**L.M. Mosula, D.Ya. Havrylyuk, R.B. Lesyk**

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky  
Lviv National Medical University by Danylo Halytsky*

**Summary:** two alternative synthesis methods of 2-(6-methylbenzothiazolylimino)-4-thiazolidone were based on reactions of amination and cyclization were proposed. Row of 5-arylidene derivatives in Knoevenagel condensation were synthesized. Structure of synthesized compounds was confirmed by NMR spectra. Antitumor activity screening in the National Cancer Institute (USA) according to Developmental Therapeutic Program (DTP) is carrying out.

**Key words:** synthesis, 2-amino-4-thiazolidones, Knoevenagel reaction.