



DOI: 10.11603/2312-0967.2026.2.15977

УДК 547.789.1:615.012.1]073/.076

## СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНОНУ НА ОСНОВІ ЦИТРАЛЮ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНОАКТИВНИХ СПОЛУК

Р. М. Хома, Д. Р. Заводяк, А. В. Лозинський, Р. Б. Лесик

Державне некомерційне підприємство “Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького”  
[elektromet@elektromet.com.ua](mailto:elektromet@elektromet.com.ua)

### INFORMATION

Дата першого надходження рукопису до видання / Received: 01.04.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування / Accepted: 04.05.2026

Дата публікації статті / Published: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу (CC BY 4.0)

### Keywords:

цитраль,  
тіазоли,  
тіазолідинон,  
синтез,  
ProTox-III.

### ABSTRACT

**Вступ.** Розробка нових лікарських засобів потребує пошуку сполук-лідерів з високим терапевтичним потенціалом та прийнятним профілем безпеки. У цьому контексті перспективним є використання фрагментів природного походження, зокрема цитралю, який характеризується широким спектром біологічної активності. **Мета дослідження** – синтез та дослідження нових похідних тіазолу та тіазолідинону, що містять фрагмент цитралю, а також оцінка їх прогнозованої токсичності.

**Матеріали і методи.** Синтез сполук здійснювали методами органічного синтезу. Структуру одержаних продуктів підтверджено за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР-та хромато-мас-спектроскопії. Для ряду синтезованих сполук проведено *in silico*-прогнозування пероральної токсичності з використанням онлайн-платформи ProTox-III.

**Результати й обговорення.** Одержано серію похідних тіазолу та тіазолідинону з фрагментом цитралю у структурі з високими виходами. Аналіз спектральних даних підтвердив запропоновані структури синтезованих сполук. Згідно з результатами прогнозування токсичності всі досліджувані сполуки належать до IV класу токсичності ( $\text{LD}_{50}$  350–1250 мг/кг) та переважно не проявляють гепато-, імуно-, мутагенної або цитотоксичної дії. Для окремих похідних прогнозується потенційна канцерогенна активність.

**Висновки.** Синтезовані похідні тіазолу та тіазолідинону з фрагментом цитралю характеризуються помірною прогнозованою токсичністю та можуть розглядатися як перспективні молекулярні платформи для подальших фармакологічних і токсикологічних досліджень.

**Вступ.** Розробка лікарських засобів – це складний, багаторівневий процес, що триває роками та потребує значних фінансових вкладень. Одним із ключових етапів цього процесу є пошук та оптимізація сполук-лідерів, що мають значний терапевтичний потенціал. Успішна ідентифікація таких молекул є основою для створення нових ефективних лікарських засобів. Джерелами сполук-лідерів можуть

бути ендogenous ліганди, відомі лікарські засоби, їхні метаболіти, включно зі сполуками природного походження. У зазначеному контексті 3,7-диметилота-2,6-дієналь (цитраль) являє собою цікавий реагент у сучасній медичній та фармацевтичній хімії [1]. Він є циклічним монотерпеновим альдегідом, який міститься в ефірних оліях багатьох рослинних джерел, зокрема у мирті лимонному (*Backhousia citriodora*),

лимонної литсеї (*Listea citrata*) та рослин роду меліса, м'ята та евкаліпт [2,3]. Варто відзначити, що для цитралю було встановлено широкий спектр біологічної активності, зокрема протизапальна, антиоксидантна, протимікробна, протигрибкова, антигіпертензивна, протипухлинна, антиноціцептивна та властивості, що запобігають ожирінню [4-6]. Для цитралю також було встановлено ряд механізмів реалізації біологічної активності, зокрема дозозалежне зниження експресії білка активованого проліфератором пероксисомного рецептора (PPAR) [7], мРНК COX-2 у людських макрофагах [8]. Встановлено також, що цитраль знижує продукцію IL-10, IL-6 та IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$  *in vivo* та *in vitro*, а також інгібує фосфорилування та взаємодію з інгібіторними білками ІкВ призводячи до низької експресії індукцельної NO-синтази (iNOS) [9]. Відповідно, метою даного дослідження став пошук потенційних біологічно активних сполук на основі тiazолу/тіазолідину, що вміщують фрагмент цитралю у структурі.

**Матеріали і методи.** Протягом дослідження використали методи органічного синтезу, здійснили фізико-хімічний аналіз синтезованих сполук ( $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопія, мас-спектрометрія). Усі реагенти для органічного синтезу були придбані з комерційних джерел (Sigma-Aldrich, США) та використані без додаткового очищення. Для ряду синтезованих сполук прогнозування токсичності проводили з використанням онлайн-платформи ProTox-II, розробленої в університетській клініці Шаріте (м. Берлін, Німеччина).

**Результати й обговорення.** Враховуючи гостру потребу у створенні нових біологічно активних сполук ми акцентували свою увагу на синтезі похідних тiazолу з фрагментом цитралю у структурі. Враховуючи той факт, що поєднання відомих сполук з біологічною активністю та фрагментів молекул природного походження є тим підходом, що потенційно дозволить одержати сполуки з покращеними фармакологічними властивостями та низькою токсичністю. Варто відзначити, що ми у своїх експериментальних дослідженнях також ставили за ціль на оптимізацію методик по одержанню сполук із високим цільовим виходом.

На першому етапі наших досліджень було здійснено взаємодію цитралю **1** з тіосемікарбазидом **2**

у різних реакційних середовищах. Зокрема, реакцію проводили у водному та спиртовому середовищах за температури 40 °C при постійному перемішуванні, що приводило до утворення відповідного похідного тіосемікарбазону **3** з виходом понад 90%. У подальшому здійснено взаємодію зазначеної сполуки з рядом фенілмалеїнімідів та малеїновим ангідридом з утворенням тіазолідин-5-оцтових кислот та їх амідів (**4.1-4.6**), що містять фрагмент цитралю у положенні C-2 базового гетероциклу. Надалі одержаний тіосемікарбазон використовували як S,N-бінуклеофіл, який реагував з 2-хлороацетилацетоном як еквівалентом діелектрофільного синтону  $[\text{C}_2]^{2+}$  у реакції [2+3]-циклоконденсації, що приводило до утворення 4-метил-5-ацетилтіазолу з фрагментом цитралю в положенні C-2 (**5**). Реакцію проводили в льодовій оцтовій кислоті в присутності безводного ацетату натрію як каталізатора відповідно до методики, описаної раніше.

Продовжуючи виконання експериментальних досліджень нами було проведено взаємодію в умовах трикомпонентної реакції тіосемікарбазону **3** з фрагментом цитралю у структурі, 4-бромобензальдегіду та монохлороцтової кислоти в середовищі льодяної оцтової кислоти при нагріванні протягом 3 годин в присутності ацетату натрію як основного каталізатора з утворенням похідного 5-іліден-4-тіазолідину **6** з фрагментом цитралю у положенні C-2 базового гетероциклу. Також нами було здійснено синтез похідного 2-(2-(3,7-диметилוקта-2,6-дієн-1-іліден)гідразиніл)тіазол-4(5H)-ону **7** виходячи з тіосемікарбазону **3** на основі цитралю та монохлороцтової кислоти при аналогічних реакційних умовах.

Завершуючи виконання синтетичних досліджень нами було проведено синтез похідного 5-(3,7-диметилукт-6-єн-1-іліден)-2-тіоксотіазолідин-4-ону **8** використовуючи у якості альдегіду цитраль та роданін як метиленактивну сполуку у середовищі спирту у присутності етилендіамідацетату (ЕДДА) як основного каталізатора при незначному нагріванні протягом 30 хвилин.

Структура синтезованих сполук підтверджена методами  $^1\text{H}$  ЯМР та хромато-мас спектроскопії. У спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР чітко спостерігаються сигнали метильних груп фрагмента цитралю, які

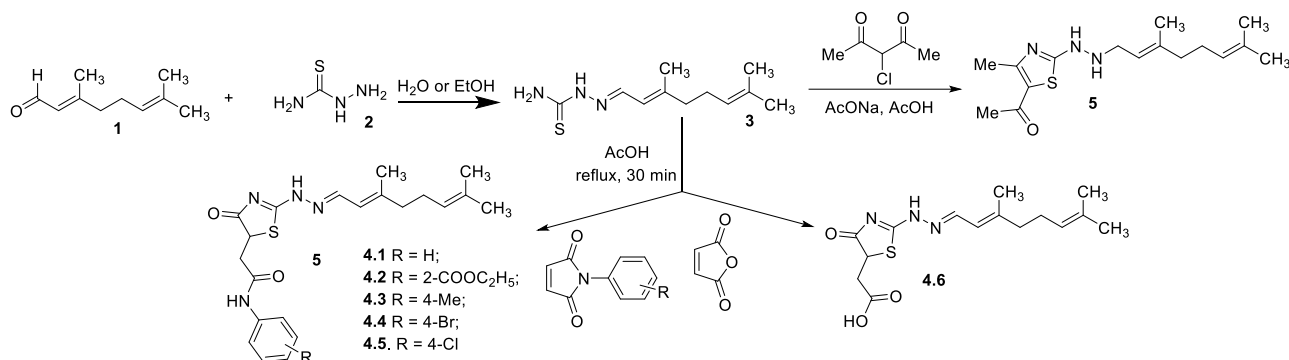


Схема 1

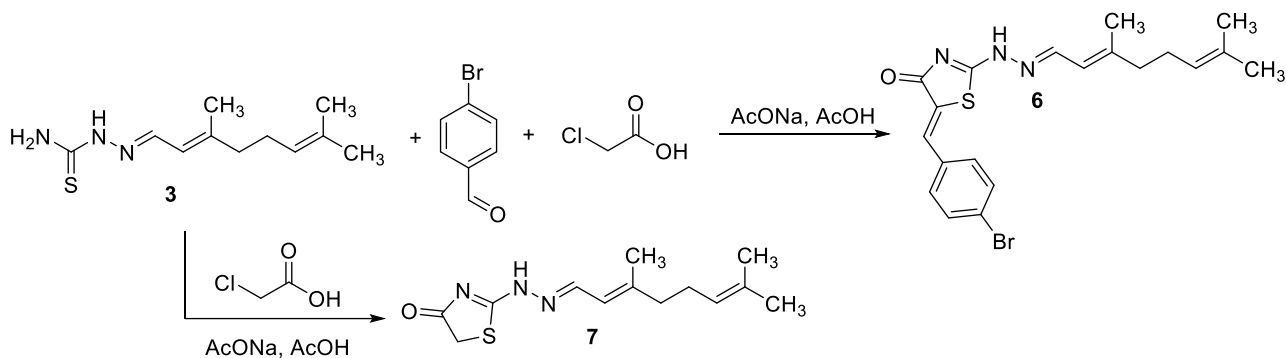


Схема 2

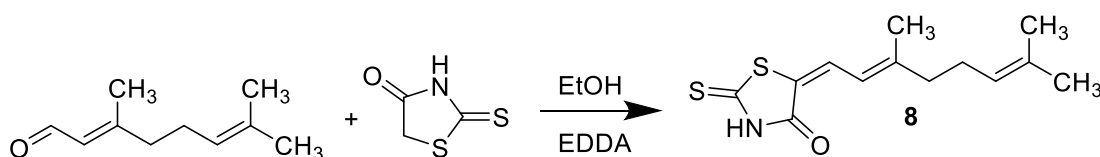


Схема 3

проявляються у вигляді синглетів у ділянці сильного магнітного поля при 1.50–1.91 м.ч. Вінільні =CH протони ізопренового ланцюга цитралю спостерігаються у вигляді мультиплетів у діапазоні 2.8–5.1 м.ч., що є характерним для кон'югованих дієнових систем. Метиленові протони аліфатичного ланцюга проявляються у вигляді мультиплетів у ділянці 2.1–3.3 м.ч. Протони метиленової групи тіазолідинового циклу в сполучі **7** проявляються у вигляді двох дублетів при 4.80 та 4.82 м.ч. Спектри сполук 4.1. -4.6 характерні наявністю субспектрів CH<sub>2</sub>CH груп. Сигнали NH-груп тіазольного та гідразинного фрагментів проявляються у вигляді синглетів у ділянці слабкого магнітного поля при  $\delta$  = 10.00–12.21 м.ч.

Для синтезованих сполук було проведено прогнозування пероральної токсичності за допомогою сервісу ProTox-III [10,11], яке показало, що всі досліджувані сполуки належать до IV класу токсичності з прогнозованими значеннями ЛД<sub>50</sub> у межах 350–1250 мг/кг (табл. 1).

Загалом для більшості сполук не прогнозується вираженої гепатотоксичної, імунотоксичної, мутагенної чи цитотоксичної дії. Водночас для окремих похідних встановлено потенційну канцерогенну активність, що свідчить про необхідність їх більш детальної попередньої токсикологічної оцінки *in vivo*.

Потенційна канцерогенність деяких похідних цитралю, імовірно, пов'язана з наявністю у структурі ліпофільного ізопреноїдного фрагмента з ненасиченими зв'язками, здатного впливати на мембранні структури клітин та модулювати біологічну активність сполук. Крім того, підвищена ліпофільність таких похідних може сприяти їх акумуляції в біологічних тканинах, що також відображається у результатах *in silico*-прогнозування.

Як препарат порівняння було обрано епалрестат (Epalrestat), який є похідним карбонової кислоти

та діє як неконкурентний і зворотний інгібітор альдозоредуктази. Він застосовується для лікування діабетичної нейропатії, що є одним із найпоширеніших довготривалих ускладнень цукрового діабету. Зі структурної точки зору епалрестат є гетероциклічною сполукою, що містить 1,3-тіазолідиноновий (роданіноподібний) фармакофор, а також карбоксильну групу та кон'юговану систему подвійних зв'язків, яка забезпечує його інгібіторну активність щодо альдозоредуктази. На відміну від синтезованих у роботі гібридних молекул, які включають тіазолідиноновий/тіазольний гетероциклічні фармакофори та терпеноїдний фрагмент цитралю, епалрестат характеризується більшою структурною простотою та вищою полярністю, що зумовлює відмінності у фармакокінетичних властивостях і характері взаємодії з біомішенями. Водночас, згідно з результатами *in silico*-прогнозування, для епалрестату не виявлено ознак гепатотоксичності, імунотоксичності, мутагенності, цитотоксичності чи канцерогенності. Це свідчить про його відносно сприятливий профіль безпеки щодо специфічних видів токсичної дії, незважаючи на віднесення до II класу гострої токсичності за показником LD<sub>50</sub>. Таким чином, епалрестат використано як референтну сполуку для оцінки структурних особливостей і токсикологічного профілю новосинтезованих гібридних похідних у контексті пошуку перспективних інгібіторів альдозоредуктази та подальшої оптимізації сполук-лідерів як потенційних лікарських засобів.

**Експериментальна частина.** Температуру плавлення вимірювали у відкритих капілярних трубках на приладі для визначення точки плавлення Electrothermal IA 9200 (Bibby Scientific Limited, Великобританія). Елементний аналіз (C, H, N) проводився на аналізаторі Perkin-Elmer 2400 CHN (PerkinElmer, Waltham, MA, США) і відповідав теоретичним значенням з точністю  $\pm 0,4\%$ . Хімічні зміщення ( $\delta$ )

Таблиця 1

Результати *in silico* прогнозування гострої токсичності та токсикологічних ефектів синтезованих сполук

| Сполука         | ЛД <sub>50</sub><br>(мг/кг) | Клас<br>токс. | Вид токсичності        |                      |                       |              |                        |
|-----------------|-----------------------------|---------------|------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|------------------------|
|                 |                             |               | гепатотоксич-<br>ність | канцероген-<br>ність | імунотоксич-<br>ність | мутагенність | цитототоксич-<br>ність |
| 4.1             | 1250                        | 4             | Неактивна              | Активна              | Неактивна             | Неактивна    | Неактивна              |
| 4.2             | 500                         | 4             | Неактивна              | Неактивна            | Неактивна             | Неактивна    | Неактивна              |
| 4.3             | 1250                        | 4             | Неактивна              | Активна              | Неактивна             | Неактивна    | Неактивна              |
| 4.4             | 1250                        | 4             | Неактивна              | Активна              | Неактивна             | Неактивна    | Неактивна              |
| 4.5             | 500                         | 4             | Неактивна              | Активна              | Неактивна             | Неактивна    | Неактивна              |
| 5               | 403                         | 4             | Неактивна              | Активна              | Неактивна             | Неактивна    | Неактивна              |
| 6               | 700                         | 4             | Неактивна              | Активна              | Неактивна             | Неактивна    | Неактивна              |
| 7               | 1250                        | 4             | Неактивна              | Активна              | Неактивна             | Неактивна    | Неактивна              |
| 8               | 350                         | 4             | Неактивна              | Неактивна            | Неактивна             | Неактивна    | Неактивна              |
| Епалрес-<br>тат | 5                           | 2             | Неактивна              | Неактивна            | Неактивна             | Неактивна    | Неактивна              |

наведені в м.ч, а константи спин-спінової взаємодії (*J*) вказані в Гц. Спектри LC-MS отримували на приладі Finnigan MAT INCOS-50 (Thermo Finnigan LLC, Сан-Хосе, СА, США). За реакційною сумішшю стежили методом тонкошарової хроматографії (TLC) з використанням комерційних скляних пластин TLC (Merck Kieselgel 60 F254). Розчинники та реактиви, що є комерційно доступними, використовували без додаткового очищення.

**Загальна методика синтезу 2-(2-(2-(3,7-диметилокта-2,6-дієн-1-іліден)гідразиніл)-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іл)ацетамідів та 2-(2-(2-(3,7-диметилокта-2,6-дієн-1-іліден)гідразиніл)-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іл)оцтової кислоти.** Суміш 0.005 моль 3,7-диметилокта-2,6-дієн-1-іліденгідразин-1-карботіоаміду та 0.005 моль, відповідного *N*-фенілмалеїніміду або maleїнового ангідриду в 10 мл оцтової кислоти кип'яють протягом 30 хвилин у круглодонній колбі зі зворотнім холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та діетиловим етером і перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2).

**2-(2-(2-(3,7-диметилокта-2,6-дієн-1-іліден)гідразиніл)-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іл)-*N*-фенілацетамід (4.1).** Вихід 77 %. Т.пл. 215-218 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: δ, м.ч.: 1.56 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.63 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.88 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.49 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.90 (дд, 1H, *J* = 16.4, 9.4 Гц, =CH), 3.26 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.38 (м, 1H, =CH), 5.07 (м, 1H, =CH), 6.00 (м, 1H, CH), 7.05 (т, 1H, *J* = 7.3 Гц, аром.), 7.30 (т, 2H, *J* = 7.7 Гц, аром.), 7.55 (д, 2H, *J* = 7.9 Гц, аром.), 10.11 (с, 1H, NH), 11.82 (с, 1H, NH). ESI-MS *m/z* 399 (M+H)<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 63.36, H 6.50, N 14.10. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: C 63.29, H 6.58, N 14.06.

**Етил 2-(2-(2-(3,7-диметилокта-2,6-дієн-1-іліден)гідразиніл)-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іл)ацетамідо)бензоат (4.2).** Вихід 68 %. Т.пл. 205-210 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: δ, м.ч.: 1.36 (т, 3H, *J* = 7.1 Гц, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 1.57 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.63 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.88 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.15 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.28 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.02 (дд, 1H, *J* = 16.7, 9.0 Гц, =CH), 3.27 (м, 2H, CH<sub>2</sub>),

4.31 (кв, 2H, *J* = 7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>), 4.36 (м, 1H, =CH), 5.07 (м, 1H, =CH), 5.99 (м, 1H, CH), 7.22 (т, 1H, *J* = 7.5 Гц, аром.), 7.59 (т, 2H, *J* = 7.9 Гц, аром.), 7.89 (д, 2H, *J* = 7.7 Гц, аром.), 8.09 (д, 2H, *J* = 7.7 Гц, аром.), 10.56 (с, 1H, NH), 11.80 (с, 1H, NH). ESI-MS *m/z* 471 (M+H)<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 61.36, H 6.50, N 11.70. C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Обчислено, %: C 61.26, H 6.43, N 11.91.

**2-(2-(2-(3,7-диметилокта-2,6-дієн-1-іліден)гідразиніл)-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іл)-*N*-(*p*-толіл)ацетамід (4.3).** Вихід 79 %. Т.пл. 210-213 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: δ, м.ч.: 1.57 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.63 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.88 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.13 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.15 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.24 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.89 (м, 1H, =CH), 3.14 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.36 (м, 1H, =CH), 5.07 (м, 1H, =CH), 5.99 (м, 1H, CH), 7.10 (д, 2H, *J* = 7.8 Гц, аром.), 7.43 (д, 2H, *J* = 7.8 Гц, аром.), 10.00 (с, 1H, NH), 11.80 (с, 1H, NH). ESI-MS *m/z* 413 (M+H)<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 64.11, H 6.90, N 13.70. C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: C 64.05, H 6.84, N 13.58.

***N*-(4-бромофеніл)-2-(2-(2-(3,7-диметилокта-2,6-дієн-1-іліден)гідразиніл)-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іл)ацетамід (4.4).** Вихід 65 %. Т.пл. 205-207 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: δ, м.ч.: 1.55 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.61 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.91 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.11 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.89 (м, 1H, =CH), 3.15 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.36 (м, 1H, =CH), 5.10 (м, 1H, =CH), 6.02 (м, 1H, CH), 7.47 (д, 2H, *J* = 8.0 Гц, аром.), 7.53 (д, 2H, *J* = 8.0 Гц, аром.), 10.25 (с, 1H, NH), 11.85 (с, 1H, NH). ESI-MS *m/z* 473/475/477 (M+H)<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 52.76, H 5.20, N 11.70. C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: C 52.83, H 5.28, N 11.74.

***N*-(4-хлорофеніл)-2-(2-(2-(3,7-диметилокта-2,6-дієн-1-іліден)гідразиніл)-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іл)ацетамід(4.5).** Вихід 79 %. Т.пл. 270-272 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: δ, м.ч.: 1.61 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.87 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.12 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.71 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.87 (м, 1H, =CH), 3.18 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.37 (м, 1H, =CH), 5.11 (м, 1H, =CH), 6.02 (м, 1H, CH), 7.57 (д, 2H, *J* = 8.0 Гц, аром.), 7.77 (д, 2H, *J* = 8.0 Гц, аром.), 10.26 (с, 1H, NH), 11.77 (с, 1H, NH). ESI-MS *m/z* 431/433 (M+H)<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 58.36, H 5.70, N 12.80. C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: C 58.26, H 5.82, N 12.94.

2-(2-(2-(3,7-диметилокта-2,6-дієн-1-іл)іден)гідазиніл)-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іл) оцтова кислота (4.6). Вихід 72 %. Т.пл. 194-196 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$ , м.ч.: 1.57 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.64 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.89 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (м, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 2.83 (дд, 1H,  $J = 17.7, 8.9$  Гц,  $=\text{CH}$ ), 2.98 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.30 (м, 1H,  $=\text{CH}$ ), 5.08 (м, 1H,  $=\text{CH}$ ), 6.01 (м, 1H, CH), 8.26 (с, 1H, NH), 12.21 (с, 1H, COOH). ESI-MS  $m/z$  324 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Знайдено, %: C 55.65, H 6.70, N 12.90.  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ . Обчислено, %: C 55.71, H 6.55, N 12.99.

1-(2-(2-(3,7-диметилокта-2,6-дієн-1-іл)іден)гідазиніл)-4-метил-1,3-тіазол-5-іл)етан-1-он (5). Вихід 73 %. Т.пл. 90-92 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$ , м.ч.: 1.56 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.62 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.83 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.05 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.20 (м, 1H,  $=\text{CH}$ ), 2.36 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 (м, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 5.93 (м, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.99 (м, 1H,  $=\text{CH}$ ), 12.09 (с, 1H, NH). ESI-MS  $m/z$  308 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Знайдено, %: C 62.51, H 8.30, N 13.70.  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$ . Обчислено, %: C 62.51, H 8.20, N 13.67.

Загальна методика синтезу 5-((Z)-4-бромобензиліден)-2-(2-((1E,2E)-3,7-диметилокта-2,6-дієн-1-іл)іден)гідазиніл)-1,3-тіазол-4(5H)-он (6). Суміш 0.005 моль 3,7-диметилокта-2,6-дієн-1-іліденгідазин-1-карботіоаміду, 0.005 моль монохлороцтової кислоти та 0,05 моль 4-бромбензальдегіду та 0,005 моль ацетату натрію в 10 мл оцтової кислоти кип'ятять протягом 3 годин у круглодонній колбі зі зворотнім холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та діетиловим етером і перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2). Вихід 72 %. Т.пл. >280 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$ , м.ч.: 1.50 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.60 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.91 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.41 (м, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 2.99 (м, 1H,  $=\text{CH}$ ), 3.15 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.36 (м, 1H,  $=\text{CH}$ ), 5.10 (м, 1H,  $=\text{CH}$ ), 6.99 (м, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.44 (д, 2H,  $J = 8.4$  Гц, аром.), 7.50 (д, 2H,  $J = 8.4$  Гц, аром.), 10.75 (с, 1H, NH). ESI-MS  $m/z$  433/434/435 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Знайдено, %: C 55.76, H 5.10, N 9.90.  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{OS}$ . Обчислено, %: C 55.56, H 5.13, N 9.72.

Загальна методика синтезу 2-(2-((1E,2E)-3,7-диметилокта-2,6-дієн-1-іл)іден)гідазиніл)-1,3-тіазол-4(5H)-он (7). Суміш 0.005 моль 3,7-диметилокта-2,6-дієн-1-іліденгідазин-1-карботіоаміду та 0.005 моль монохлороцтової кислоти та 0,01 моль ацетату натрію в 20 мл оцтової кислоти кип'ятять протягом 3 годин у круглодонній колбі зі зворотнім холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та діетиловим етером і перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2). Вихід 81 %. Т.пл. 288-290 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$ , м.ч.: 1.76 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.83 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.89 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.16 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.49 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.90 (дд, 1H,  $J = 16.4, 9.4$  Гц,  $=\text{CH}$ ), 4.38 (м, 1H,  $=\text{CH}$ ), 4.80 (д, 1H,  $J = 18.0$  Гц, CH), 4.92 (д, 1H,  $J = 18.0$  Гц, CH), 5.07 (м, 1H,  $=\text{CH}$ ), 10.75 (с, 1H, NH). ESI-MS  $m/z$  266 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Знайдено, %: C 58.81, H 7.26, N 15.80.  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$ . Обчислено, %: C 58.84, H 7.22, N 15.83.

Загальна методика синтезу 5-(3,7-диметиллокт-6-ен-1-іл)іден)-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он (8). У круглодонну колбу із зворотнім холодильником

поміщують 0.005 моль роданіну, 0.006 моль цитралю, невелику кількість етилендіамін діацетату і 20 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівають протягом 30 хвилин і охолоджують. Продукт реакції відфільтровують і перекристалізують із етилового спирту. Вихід 76 %. Т.пл. 142-144 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$ , м.ч.: 1.50 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.65 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.89 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.12 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.44 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.91 (дд, 1H,  $J = 16.4, 9.4$  Гц,  $=\text{CH}$ ), 6.00 (м, 1H,  $=\text{CH}$ ), 6.99 (м, 1H,  $=\text{CH}$ ), 11.05 (с, 1H, NH). ESI-MS  $m/z$  270 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Знайдено, %: C 57.86, H 7.20, N 5.30.  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NOS}_2$ . Обчислено, %: C 57.96, H 7.11, N 5.20.

**Висновки.** У роботі здійснено синтез ряду нових похідних тіазолу та тіазолідинону, що містять фрагмент цитралю у структурі. Структуру одержаних сполук підтверджено методами  $^1\text{H}$  ЯМР- та хромато-мас-спектроскопії. За результатами *in silico*-прогнозування токсичності (ProTox-III) встановлено, що всі досліджувані сполуки належать до IV класу токсичності ( $\text{LD}_{50}$  350–1250 мг/кг) і не проявляють вираженої гепато-, імун-, мутагенної або цитотоксичної дії. Водночас для окремих похідних прогнозується потенційна канцерогенна активність, що обумовлює необхідність їх подальшої токсикологічної оцінки *in vivo*. Отримані результати свідчать про перспективність синтезованих сполук як молекулярних платформ для подальшого пошуку біологічно активних речовин з фрагментом цитралю у структурі.

**Обмеження дослідження:** дане дослідження обмежується синтезом та фізико-хімічною характеристикою нових похідних тіазолу/тіазолідинону з фрагментом цитралю у структурі, а також *in silico* прогнозуванням їх токсичності. Біологічна активність синтезованих сполук експериментально не досліджувалась, а отримані токсикологічні дані мають прогностичний характер і потребують подальшого підтвердження в умовах *in vitro* та *in vivo*.

**Перспективи подальших досліджень:** подальші дослідження будуть спрямовані на експериментальне вивчення біологічної активності синтезованих похідних. Перспективним є проведення молекулярного докінгу та дослідження взаємодії сполук із відповідними біомішенями, а також оцінка цитотоксичності та токсикологічного профілю *in vitro* та *in vivo*.

**Дотримання етичних норм:** дослідження виконано з дотриманням загальноприйнятих принципів академічної доброчесності та норм біоетики. Робота не передбачала залучення людей або лабораторних тварин.

**Інформація про фінансування:** ця робота була підтримана Національним фондом досліджень України в межах проєктів № 2023.05/0021, 2025.02/0014; науково-дослідним (дослідно-конструкторським) проєктом № 0125U003375; Міністерством освіти і науки України (реєстраційний номер: 0125U001794), Міністерством охорони здоров'я України (реєстраційні номери: 0126U001771, 0126U001827).

**Інформація щодо конфлікту інтересів:** автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Внесок кожного з авторів згідно з таксономією Credit:** А. Лозинський, Р. Лесик – концепція.

Д. Заводяк, Р. Хома. – збирання та опрацювання даних. Р. Хома, А. Лозинський – написання статті, редагування та затвердження остаточного варіанту статті.

**Інформація про використання штучного інтелекту:** під час підготовки рукопису технології штучного інтелекту не використовувалися.

**Первинні дані та матеріали:** первинні дані, використані у дослідженні, доступні у авторів за обґрунтованим запитом.

**Подяка:** автори висловлюють щире подяку Збройним Силам України за можливість продовжувати наукову та освітню діяльність в умовах воєнного стану.

## SYNTHESIS OF THIAZOLIDINONE DERIVATIVES BASED ON CITRAL AS POTENTIAL BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

R.M. Khoma, D. R. Zavodyak, A. V. Lozynskyi, R. B. Lesyk

State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University»  
elektromet@elektromet.com.ua

**The aim of the work.** To synthesize and investigate new thiazole and thiazolidinone derivatives containing a citral fragment, as well as to evaluate their predicted toxicity.

**Materials and Methods.** The synthesis of the target compounds was carried out using conventional organic synthesis methods. The structures of the obtained products were confirmed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy and chromatography–mass spectrometry. For a selected set of synthesized compounds, *in silico* prediction of oral toxicity was performed using the ProTox-III online platform.

**Results.** A series of thiazole and thiazolidinone derivatives incorporating a citral fragment into their molecular structure was successfully synthesized with high yields. The analysis of spectral data confirmed the proposed structures of the synthesized compounds. According to the toxicity prediction results, all investigated compounds belong to toxicity class IV ( $\text{LD}_{50} = 350\text{--}1250\text{ mg/kg}$ ) and predominantly do not exhibit hepatotoxic, immunotoxic, mutagenic, or cytotoxic effects. For some derivatives, a potential carcinogenic activity was predicted.

**Conclusions.** The synthesized thiazole and thiazolidinone derivatives containing a citral fragment are characterized by moderate predicted toxicity and may be considered promising molecular platforms for further pharmacological and toxicological studies.

**Keywords:** citral, thiazoles, thiazolidinone, synthesis, ProTox-III.

### References

- Sharma S, Habib S, Sahu D, Gupta J. Chemical properties and therapeutic potential of citral, a monoterpene isolated from lemongrass. *Med Chem.* 2021;17(1):2-12. <https://doi.org/10.2174/1573406416666191227111106>
- Idrees M, Hakkim FL, Naikoo GA, Ul Hassan I. Recent advances in extraction, characterization, and potential use of citral. In: *Natural Bio-active Compounds. Vol. 3. Biotechnology, Bioengineering, and Molecular Approaches.* 2019. p. 225-236. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-7438-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-981-13-7438-8_9)
- Southwell I. Backhousia citriodora F. Muell. (Lemon Myrtle), an unrivalled source of citral. *Foods.* 2021;10(7):1596. <https://doi.org/10.3390/foods10071596>
- Habib S, Gupta P, Bhat SS, Gupta J. In silico, in-vitro and in vivo screening of biological activities of citral. *Int J Vitam Nutr Res.* 2021;91(3-4):251-260. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000625>
- Li Y, Mei J, Xie J. Citral: bioactivity, metabolism, delivery systems, and food preservation applications. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2025;24(3):e70168. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.70168>
- Hu YR, Ga F, Ch YY, Li SL, Li XL, Ya HK, et al. Research progress of extraction method and biological activity of natural citral. *J South Agric.* 2023;53(11):3217-3228. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-1191.2022.11.023>
- Shen Y, Sun Z, Guo X. Citral inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury by activating PPAR- $\gamma$ . *Eur J Pharmacol.* 2015;747:45-51. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.09.040>
- Solon IG, Santos WS, Branco LG. Citral as an anti-inflammatory agent: mechanisms, therapeutic potential, and perspectives. *Pharmacol Res Nat Prod.* 2025:100253. <https://doi.org/10.1016/j.prenap.2025.100253>
- Lee HJ, Jeong HS, Kim DJ, Noh YH, Yuk DY, Hong JT. Inhibitory effect of citral on NO production by suppression of iNOS expression and NF- $\kappa$ B activation in RAW264.7 cells. *Arch Pharm Res.* 2008;31(3):342-349. <https://doi.org/10.1007/s12272-001-1162-0>
- Banerjee P, Eckert AO, Schrey AK, Preissner R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(W1):W257-W263. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
- Banerjee P, Kemmler E, Dunkel M, Preissner R. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic acids research.* 2024;52(W1):W513-20. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae303>

**Відомості про авторів**

**Хома Р. М.** – аспірант кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Державне некомерційне підприємство “Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького”, Львів, Україна. E-mail: elektromet@elektromet.com.ua, ORCID: 0009-0007-5076-6628

**Заводяк Д. Р.** – аспірант кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Державне некомерційне підприємство “Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького”, Львів, Україна. E-mail: Dh8567850@gmail.com, ORCID: 0009-0007-7944-6900

**Лозинський А. В.** – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Державне некомерційне підприємство “Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького”, Львів, Україна. E-mail: lozynskyiandrii@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7151-2159

**Лесик Р. Б.** – доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Державне некомерційне підприємство “Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького”, Львів, Україна. E-mail: roman.lesyk@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3322-0080

**Information about the author**

**Khoma R. M.** – PhD Student at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Non-Profit Enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine. E-mail: elektromet@elektromet.com.ua, ORCID: 0009-0007-5076-6628

**Zavodyak D. R.** – PhD Student at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Non-Profit Enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine. E-mail: Dh8567850@gmail.com, ORCID: 0009-0007-7944-6900

**Lozynskyi A. V.** – ScD (Pharmacy), Professor at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Non-Profit Enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine. E-mail: lozynskyiandrii@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7151-2159.

**Lesyk R. B.** – ScD (Pharmacy), Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Non-Profit Enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine. E-mail: roman.lesyk@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3322-0080