

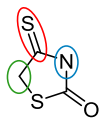
Подходы к синтезу и химическая модификация изороданина и его производных (микрообзор)

Тарас И. Чабан¹, Василий С. Матийчук^{2*}

¹ Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, ул. Пекарская, 69, Львов 79010, Украина; email: chabantaras@ukr.net

² Львовский национальный университет им. Ивана Франко, ул. Кирилла и Мефодия, 6, Львов 79005, Украина; email: v_matiychuk@ukr.net

Поступило 30.04.2021
Принято после доработки 12.07.2021



В микрообзоре обобщены литературные данные, касающиеся химических свойств производных 4-тиоксо-тиазолидин-2-она (изороданина). Первый раздел посвящен реакциям изороданина по тиокарбонильной группе. Второй раздел включает реакции базового скелета с участием метиленовой группы в положении С-5. В третьем разделе систематизирована информация по реакциям циклоконденсации изороданина с образованием полигетероциклических соединений, содержащих одновременно метиленовую и тиокарбонильную группы.

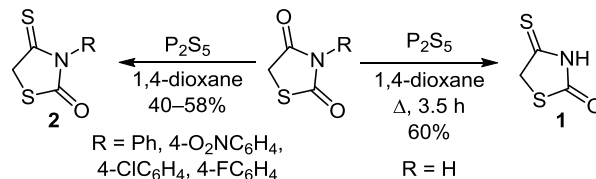
Введение

Известно, что роданин и его многочисленные производные проявляют различные виды биологической активности и принадлежат к привилегированным структурам. На сегодняшний день в литературе имеются основательные обзоры, посвященные упомянутым соединениям.¹ В то же время изомер роданина – изороданин (4-тиоксо-тиазолидин-2-он) – изучен значительно меньше. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что за последнее время опубликованы серии интересных работ, касающихся химических свойств и биологической активности 4-тиоксо-тиазоли-

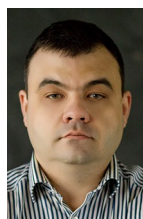
дин-2-онов. Среди 4-тиоксо-тиазолидин-2-онов найдены соединения, которые обладают противоопухолевым,² противомикробным,³ противовоспалительным⁴ и антидиабетическим⁵ действием. Производные изороданина являются эффективными ингибиторами тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1,⁶ а также ингибиторами киназы Р13.⁷ В данном обзоре проведена систематизация материала, касающегося синтетических подходов к построению и структурной модификации производных изороданина и конденсированных гетероциклов на их основе.

Реакции изороданина по тиокарбонильной группе

Весьма многочисленную и наиболее изученную группу тиазолидонов представляют 2,3- и 5-замещенные производные с карбонильной группой в положении С-4. Долгое время 4-замещенные тиазолидоны оставались малоисследованными, и только после разработки способа тионирования азолидонов получение различных 4-замещенных производных стало доступным. Это общий способ получения изороданина (**1**), при котором реакцию тионирования с помощью P_2S_5 проводят в



среде диоксана.⁸ В этих же условиях синтезируют различные 3-замещенные производные указанного скелета **2**.⁹



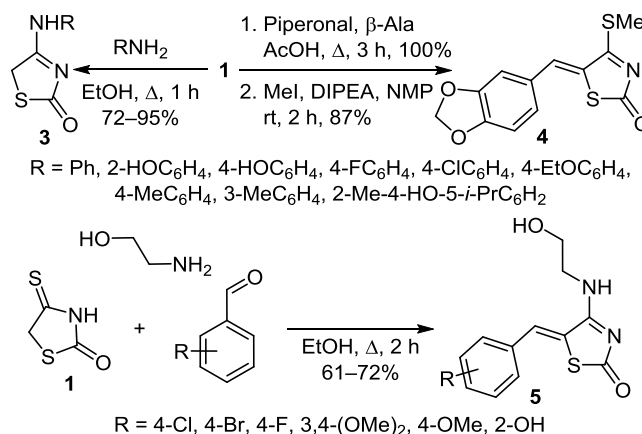
Чабан Тарас Игоревич, кандидат фармацевтических наук (2013 г.), доцент кафедры общей, бионеорганической, физколлоидной химии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого (2016 г.). Круг научных интересов: молекулярный дизайн биологически активных гетероциклов.



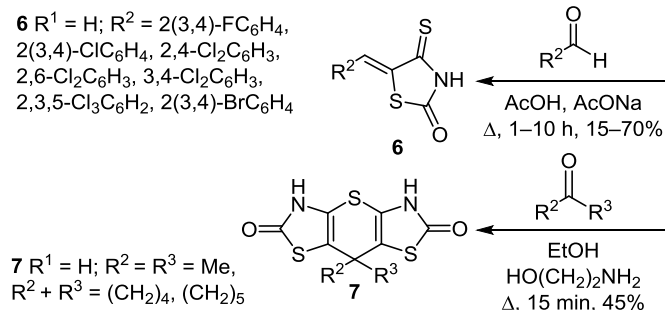
Матийчук Василий Степанович, доктор химических наук (2014 г.), профессор кафедры органической химии Львовского национального университета им. Ивана Франко (2015 г.). Область научных интересов: молекулярный дизайн биологически активных гетероциклов.

Реакции изороданина по тиокарбонильной группе (окончание)

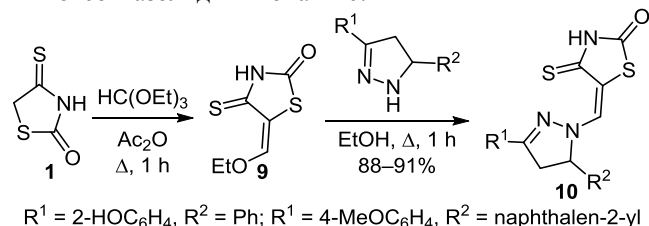
Замена атома кислорода на атом серы в положении С-4 тиазолидинового цикла приводит к значительному увеличению электрофильной активности атома углерода тиокарбонильной группы, в результате чего изороданин (**1**), в отличие от исходного тиазолидин-2,4-диона, а также от роданина, взаимодействует с аминсоединениями с образованием труднодоступных 4-имино-тиазолидин-2-онов **3**.^{7,10} Функционализированный изороданин при действии алкилирующего агента MeI превращается в 4-метилсульфанил-3*H*-тиазол-2-он **4**.⁷ Трехкомпонентная реакция с участием изороданина (**1**), этаноламина и альдегидов приводит к образованию 4-амино-5-арилидентиазол-2(5*H*)-онов **5**.¹¹ Такой подход более эффективен по сравнению с двухстадийными процессами и позволяет избежать отдельной стадии синтеза.

**Реакции изороданина по метиленовой группе**

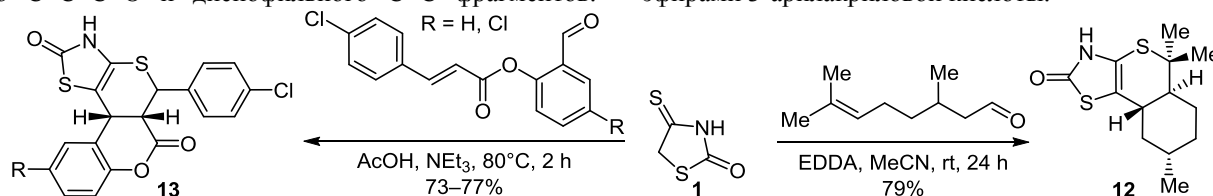
Нуклеофильная активность атома углерода в положении С-5 изороданина выше, чем в роданине и тиазолидин-2,4-дионе. Благодаря этому 4-тиоксотиазолидин-2-он легко взаимодействует с альдегидами с образова-



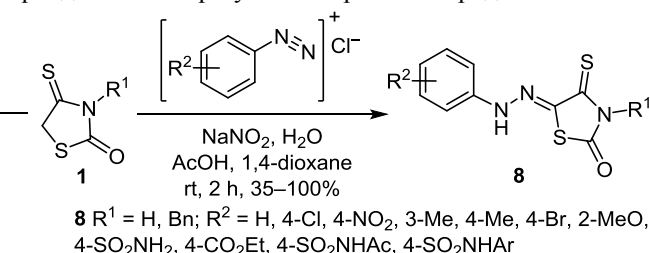
Взаимодействуя с ортомуравьиным эфиром, изороданин (**1**) образует 5-этоксиметилденизороданин (**9**), реакции которого с пиразолинами приводят к соответствующим 5-(3,5-диарил-4,5-дигидропиразол-1-илметилден)-4-тиоксотиазолидин-2-онам **10**.¹⁴

**Реакции циклоконденсации изороданина с образованием полигетероциклических соединений**

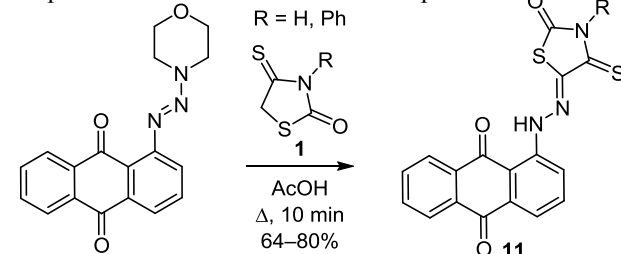
Сочетание в тандемных процессах домино-реакции Кнёвенагеля и гетеро-реакции Дильса–Альдера – один из самых эффективных вариантов конструирования полициклических соединений. Большинство работ, посвященных этой тематике, касаются реакций, где реализуется [2+4]-циклоприсоединение с участием диенового C=C–C=O и диенофильного C=C фрагментов.



нием соответствующих 5-илиденпроизводных **6**.³ При взаимодействии изороданина (**1**) и соответствующих алифатических кетонов образуются 5,8-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[5',4':5,6]тиопирано[2,3-*d*][1,3]тиазол-2,6(3*H*)-дионы **7**.¹² В реакциях изороданин (**1**) с солями арендиазония образуются 5-арилазоизороданины **8**.^{4,13}



Ряд полифункционализированных антрахинонгидазонов **11** был получен с использованием реакции азосочетания между изороданином (**1**) и триазенами на основе антрахинона в AcOH без катализатора.¹⁵



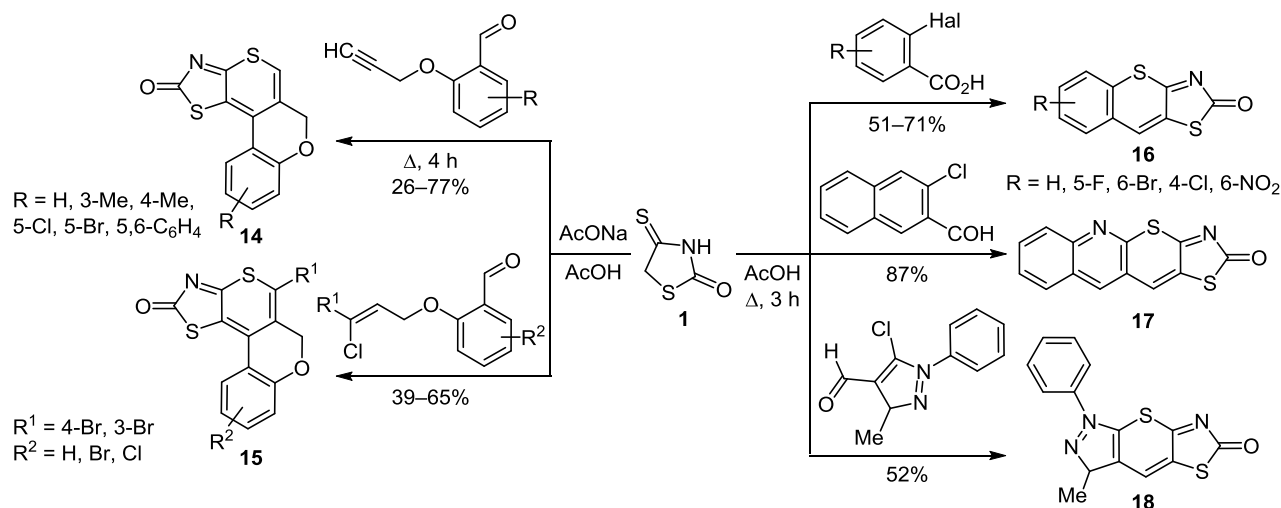
Впервые Матийчуком и сотр. были синтезированы новые 3,5а,6,11b-тетрагидро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тиопирано[2,3-*d*][1,3]тиазол-2-оны **12**, **13** через последовательность домино-реакция Кнёвенагеля – гетеро-реакция Дильса–Альдера изороданина (**1**) с соответствующими альдегидами и 2-формилфениловыми эфирами 3-арилакриловой кислоты.¹⁶

Реакции циклоконденсации изороданина с образованием полигетероциклических соединений (окончание)

Теми же учеными разработаны подходы с использованием тандема домино-реакция Кнёвенагеля и гетеро-реакция Дильса–Альдера к синтезу хромено[4',3':4,5]-тиопирано[2,3-*d*][1,3]тиазол-2-онов **14**, **15** и их аналогов. Найдены варианты новых трех- и четырехстадийных домино-реакций. В частности, установлено, что при взаимодействии 2-пропаргилоксибензальдегидов с изороданином (**1**) классические продукты сочетания домино-рекции Кнёвенагеля и гетеро-реакции Дильса–Альдера не были выделены. Вместо этого они подверглись окислению с образованием соединений **14**. Происходит трехстадийная домино-реакция.¹⁷ В свою очередь, взаимодействие 2-[(3-фенил-

3-хлорпроп-2-ен-1-ил)окси]бензальдегидов с изороданином (**1**) протекает как четырехстадийный домино-процесс.¹⁸ На первом этапе последовательности реакций происходит конденсация Кнёвенагеля. Затем в тех же условиях промежуточные соединения подвергаются гетеро-рекции Дильса–Альдера с последующим окислением и образованием соединений **15**.

Лозинским и сотр. была представлена реакция 4-тиоксо-2-тиазолидинона и некоторых альдегидов в кипящей AcOH, что дало возможность получить конденсированные 1,4-дитиа-3-азадициклопента[*b*]нафтален-2-оны **16**, 1,4-дитиа-3,5-диазадициклопента[*b*]антрацен-2-он **17** и 3-метил-1-фенил-3*H*-5,8-дитиа-1,2,7-триаза-*s*-индацен-6-он **18**.¹⁹

**Список литературы**

- (a) Tomasic, T.; Masic, L. P. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1596. (b) Kaminsky, D.; Kryshchshyn, A.; Lesyk, R. *Expert Opin. Drug Discovery* **2017**, *12*, 1233.
- Chulovska, Z.; Drapak, I.; Chaban, T.; Ogurtsov, V.; Matiychuk, V. *Eur. Chem. Bull.* **2021**, *10*, 147.
- Gouveia, F. L.; de Oliveira, R. M. B.; de Oliveira, T. B.; da Silva, I. M.; do Nascimento, S. C.; de Sena, K. X. F. R.; de Albuquerque, J. F. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2038.
- Chulovska, Z.; Chaban, T.; Drapak, I.; Matiychuk, V.; Chaban, I.; Nektgaev, I. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2021**, *11*, 8009.
- Murugan, R.; Anbazhagan, S.; Narayanan, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3272.
- Sirivolu, V. R.; Vernekar, S. K. V.; Marchand, C.; Naumova, A.; Chergui, A.; Renaud, A.; Stephen, A. G.; Chen, F.; Sham, Y. Y.; Pommier, Y.; Wang, Z. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8671.
- Pinson, J.-A.; Schmidt-Kittler, O.; Frazzetto, M.; Zheng, Z.; Jennings, I. G.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B.; Chalmers, D. K.; Thompson, P. E. *Aust. J. Chem.* **2012**, *65*, 1396.
- Grischuk, A. P.; Komaritsa, I. D.; Baranov, S. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1966**, *2*, 541. [Химия гетероцикл. соединений **1966**, 706.]
- Chaban, T.; Ogurtsov, V.; Chaban, I.; Myrko, I.; Harkov, S.; Leluykh, M. *Pharmacia* **2019**, *66*, 27.
- Kaminsky, D.; Subtel'na, I.; Zimenkovsky, B.; Karpenko, O.; Gzella, A.; Lesyk, R. *Med. Chem.* **2015**, *11*, 517.
- Kaminsky, D.; Subtel'na, I.; Pyrih, A.; Shtoyko, D.; Susel, A.; Gzella, A.; Lesyk, R. *Synlett* **2017**, 811.
- Kaminsky, D.; Vasilenko, O.; Atamanyuk, D.; Gzella, A.; Lesyk, R. *Synlett* **2011**, 1385.
- Labouta, I. M.; Salama, H. M.; Eshba, N. H.; Kader, O.; El-chrbini, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, *22*, 485.
- Havrylyuk, D.; Zimenkovsky, B.; Vasilenko, O.; Grellier, P.; Lesyk, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 245.
- Lozynskiy, A.; Sabadakh, O.; Luchkevich, E.; Taras, T.; Vynnytska, R.; Karpenko, O.; Novikov, V.; Lesyk, R. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2018**, *193*, 409.
- Matiychuk, V. S.; Lesyk, R. B.; Obushak, M. D.; Gzella, A.; Atamanyuk, D. V.; Ostapiuk, Yu. V.; Kryshchshyn, A. P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4648.
- Bryhas, A. O.; Horak, Yu. I.; Ostapiuk, Yu. V.; Obushak, M. D.; Matiychuk, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2324.
- Bryhas, A. O.; Matiychuk, V. S.; Lis, T.; Kinzhybalo, V.; Smalius, V. V.; Obushak, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5667.
- Lozynskiy, A.; Zimenkovsky, B.; Yushyn, I.; Kaminsky, D.; Karpenko, O.; Gzella, A. K.; Lesyk, R. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1217*, 128448.