

УДК 547.818:547.489.4:542.91:615.359

А.В. Лозинський<sup>1</sup>, Б.С. Зіменковський<sup>1</sup>, Д.В. Атаманюк<sup>2</sup>, Р.Б. Лесик<sup>1</sup>**СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ТІОПІРАНО[2,3-*d*]ТІАЗОЛУ  
НА ОСНОВІ АРОЇЛАКРИЛОВИХ КИСЛОТ ЯК ДІЕНОФІЛІВ**Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького<sup>1</sup>,

м. Львів, Україна

МУТАБІЛІС<sup>2</sup>,

м. Роменівль, Франція

e-mail: dr\_r\_lesyk@org.lviv.net

**Резюме:** На основі реакції *гетеро-Дільса-Альдера* 5-іліден-2-тіоксо-4-тіазолідинонів та 8-ароїлакрилових кислот здійснено синтез функціональних похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазол-5-карбонових кислот як потенційних біологічно активних сполук. Структура синтезованих сполук підтверджена методами спектроскопії ПМР.

**Ключові слова:** синтез, 4-тіоксо-2-тіазолідинони, тіопірано[2,3-*d*]тіазоли, реакція *гетеро-Дільса-Альдера*.

**Вступ.** В останні роки хімія похідних 4-тіазолідинону як перспективних структур з точки зору медичної і фармацевтичної науки зазнала нового етапу досліджень. Особливе місце займають 5-ариліден-4-тіазолідинони, які з одного боку мають широкий спектр біологічної активності, з іншого будучи електрофілами та потенційно реактивними системами, мають здатність бути акцепторами *Міхаеля* і приєднувати до екзоциклічних подвійних зв'язків нуклеофільні залишки білків, що вважається недоцільним у сучасному пошуку лікарських засобів. Тому особливий інтерес викликають конденсовані похідні, що містять тіазольний і тіопірановий фрагменти, зокрема тіопірано[2,3-*d*]тіазоли, синтетичними попередниками яких є 5-ари-ліден-4-тіазолідинони. Так, серед цього типу сполук виявлено речовини, що володіють протипухлинною<sup>1,4,5</sup>, противірусною<sup>1</sup>, протитрипаносомною<sup>3</sup> та протигрибковою<sup>1,2</sup> активностями. Використання реакції *гетеро-Дільса-Альдера* у побудові даних гетероциклічних систем, дає змогу із однієї сторони зафіксувати біофорний 5-ариліден-4-тіазоліди-ноновий фрагмент у молекулі, а з іншої сторони інтегрувати у структурі фармакологічно «привабливі» групи, що містяться у складовій частині дієнофілу. До таких  $\alpha,\beta$ -ненасичених сполук відносяться і 8-ароїлакрилові кислоти, які є активними дієнофілами і володіють антинеопластичною<sup>6</sup>, антибактеріальною<sup>7</sup>, цитопротекторною<sup>8</sup>, кінуренін-4-гідроксилазновою активностями<sup>9</sup>.

**Мета дослідження.** Синтез ряду нових (5*RS*,6*RS*,7*SR*)-6-бензоіл-2-оксо-7-арил(гетерил)-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-5-карбонових кислот на основі 8-ароїлакрилових кислот як дієнофілів у реакції *гетеро-Дільса-Альдера*.

**Матеріали та методи дослідження.** Синтетичні дослідження проведені згідно загальних підходів до пошуку потенційних біологічно активних сполук з використанням реактивів компанії «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Контроль за перебігом реакції та чистота отриманих сполук підтверджена хроматографічно на пластинках «Merk Kizelgel-60F254» і «Silifob». Структуру і склад синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, спектроскопією ПМР.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Для побудови тіопірано[2,3-*d*]тіазольного ядра в умовах реакції *гетеро-Дільса-Альдера* у якості гетеродієнів використано 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідинони (5-іліденізо-роданіни), синтезовані за відомим синтетичним підходом<sup>10,11</sup> (схема 1).

Для побудови дієнофільної складової ми одержали ряд 8-ароїлакрилових кислот в умовах реакції *Фріделя-Крафтса* заміщених арєнів та малеїнового ангідриду<sup>12</sup> (схема 2).

Взаємодія 5-іліденізороданінів **1a-d** з 8-ароїлакриловими кислотами **2a-g** у середовищі льодяної оцтової кислоти при додаванні каталітичних кількостей гідроксиду дозволила

отримати серію неописаних в літературі (5*RS*,6*RS*,7*SR*)-6-бензоіл-2-оксо-7-арил(гете-

рил)-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-5-карбонових кислот **3a-n** (схема 3).

Схема 1.

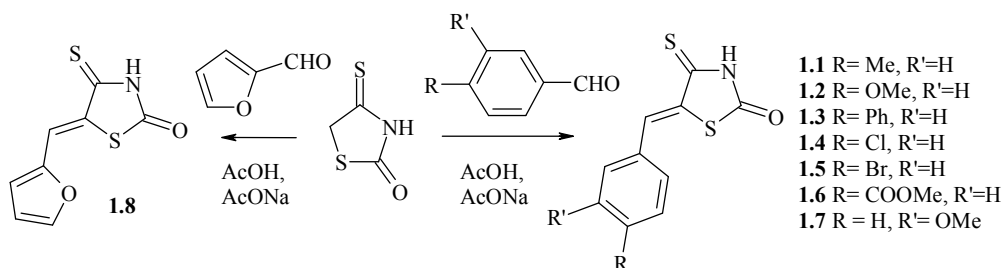


Схема 2.

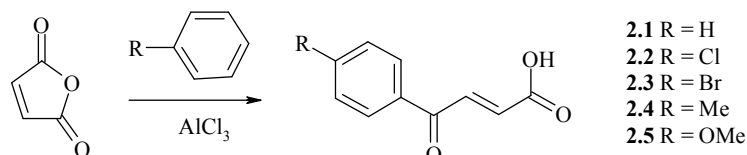
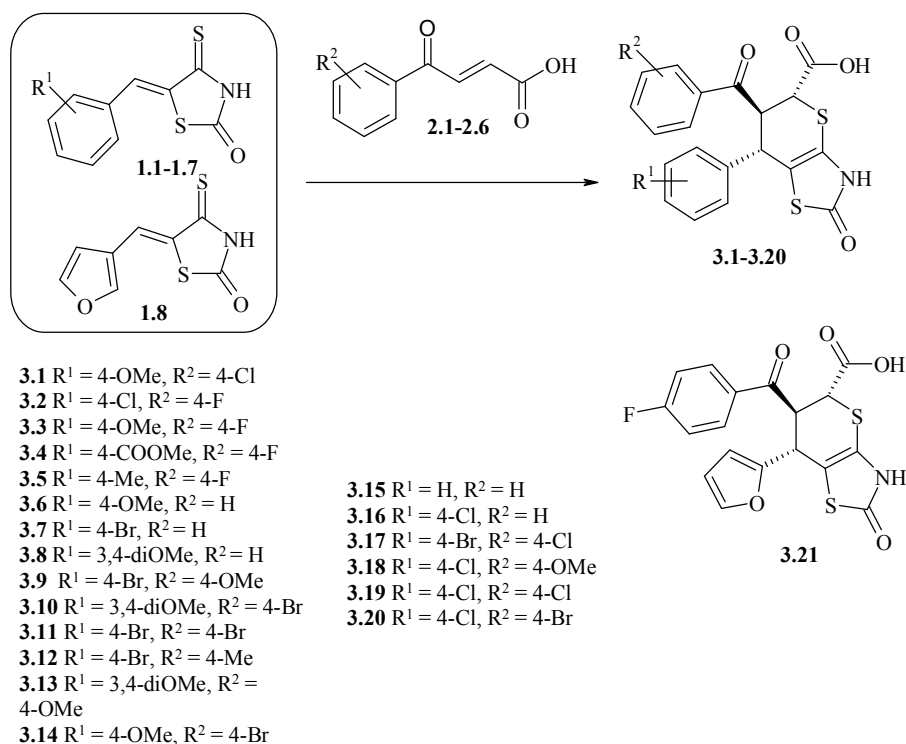


Схема 3.



Встановлено, що зазначена реакція *гетеро-Дільса-Альдера* проходить стереоселективно з утворенням енантіомерів з цис-конфігурацією атомів гідрогену в положеннях 6,7 та транс-розташуванням у положеннях 5,6. Такий висновок здійснено на основі спектрів ПМР, а саме констант спин-спінової взаємодії (КССВ) та характеру сигналів 5-Н ( $\delta$  4.79-5.87 д,  $J=9.9$ -10.8 Гц) та 7-Н ( $\delta$  3.94-4.25 д,  $J=9.9$ -10.8 Гц), які свідчать про аксіально-аксіальну взаємодію 5-Н, 6-Н та 7-Н пар протонів. Синтезовані сполуки відібрані для подальшого фармакологічного скринінгу на протизапальну, протипухлинну і противірусну активності.

#### Експериментальна хімічна частина.

Сpektри ПМР вимірювались на приладі «*Varian VXR-400*», розчинник DMSO-*d*<sub>6</sub>, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахованим ( $\pm 0,3\%$ ). 4-Тіоксо-2-тіазолідинон та його 5-ліденопохідні (**1a-1i**) синтезовані за відомими методами<sup>10,11</sup>.

**Загальна методика синтезу  $\beta$ -ароїлакрилових кислот. Метод А 2.1-2.3.** У круглодонну колбу із зворотнім холодильником поміщають 200 мл відповідного безводного арену, додають 0,5 моль малеїнового ангідриду та невеликими порціями 1,0 моль хлориду алюмінію. Реакційну суміш нагрівають

на водяній лазні протягом 2-3 год. Після охолодження суміш виливають у суміш льоду і концентрованої хлоридної кислоти у співвідношенні 1:1. Утворений осад розчиняють у 5% розчині карбонату натрію, підкислюють та фільтрують. Одержаний продукт перекристалізують із бензолу чи етилового спирту. Для синтезу сполук **2.4**, **2.5** як розчинник використовують тетрахлоретилен.

**Загальна методика синтезу 6-бензоіл-2-оксо-7-арил(гетерил)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-5-карбонових кислот (За-3d).** Суміш 0,002 моль відповідного 5-ілден-4-тіоксо-2-тіазолідинону, 0,0022 моль відповідної *l*-ароїлакрилової кислоти і декількох кристаликів гідрокінону в 5 мл оцтової кислоти кип'яють із зворотним холодильником протягом 3-4 год. (ТШХ контроль: бензен:AcOEt 2:1). Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, етанолом та діетиловим етером і перекристалізують з відповідного розчинника.

**Сполука 3.1.** Вихід – 56%,  $T_{\text{топл.}}$  – 198-200°C. Знайдено, %: N–3.02, S–13.87.  $C_{21}H_{16}ClNO_5S_2$ . Вирахувано, %: N–3.03, S–13.88. Спектр ЯМР  $^1H$ , м.ч.: 3.27 (т, 1H,  $J=10.2$  Гц, 6-H), 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 7-H), 5.70 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 5-H), 6.85 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.10 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.60 (д, 2H,  $J=8.2$  Гц, аром.), 8.07 (д, 2H,  $J=8.2$  Гц, аром.), 11.36 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.2.** Вихід – 65%,  $T_{\text{топл.}}$  – 228-230°C. Знайдено, %: N–3.10, S–14.26.  $C_{20}H_{13}ClFNO_4S_2$ . Вирахувано, %: N–3.11, S–14.25. Спектр ЯМР  $^1H$ , м.ч.: 4.10 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 7-H), 4.42 (т, 1H,  $J=10.2$  Гц, 6-H), 4.82 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 5-H), 7.70 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.15 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.21 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.71 (дд, 2H,  $J=4.1$ , 3.2 Гц, аром.), 11.58 (с, 1H, NH), 13.75 (с, 1H, COOH).

**Сполука 3.3.** Вихід – 72%,  $T_{\text{топл.}}$  – 215-217°C. Знайдено, %: N–3.13, S–14.41.  $C_{21}H_{16}FNO_5S_2$ . Вирахувано, %: N–3.14, S–14.39. Спектр ЯМР  $^1H$ , м.ч.: 3.55 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (д, 2H,  $J=10.2$  Гц, 7-H), 4.36 (т, 1H,  $J=10.2$  Гц, 6-H), 4.79 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 5-H), 6.58 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 6.99 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.04 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.65 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 11.52 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.4.** Вихід – 67%,  $T_{\text{топл.}}$  – 188-190°C. Знайдено, %: N–2.97, S–13.55.  $C_{22}H_{16}FNO_6S_2$ . Вирахувано, %: N–2.96, S–13.54. Спектр ЯМР  $^1H$ , м.ч.: 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.15 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 7-H), 4.46 (т, 1H,  $J=10.2$  Гц, 6-H), 4.87 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 5-H), 6.93 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.05 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.75 (дд, 2H,  $J=4.1$ , 3.2 Гц, аром.), 8.15 (дд, 2H,  $J=4.1$ , 3.2 Гц, аром.), 11.45 (с, 1H, NH), 13.55 (с, 1H, COOH).

**Сполука 3.5.** Вихід – 65%,  $T_{\text{топл.}}$  – 230-232°C. Знайдено, %: N–3.25, S–14.94.  $C_{21}H_{16}FNO_4S_2$ . Вирахувано, %: N–3.26, S–14.93. Спектр ЯМР  $^1H$ , м.ч.: 2.09 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.00 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 7-H), 4.38 (т, 1H,  $J=10.2$  Гц, 6-H), 4.81 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 5-H), 6.87 (д, 2H,  $J=7.8$  Гц, аром.), 7.02 (д, 2H,  $J=7.8$  Гц, аром.), 7.07 (д, 2H,  $J=8.1$  Гц, аром.), 7.68 (д, 2H,  $J=8.1$  Гц, аром.), 11.52 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.6.** Вихід – 62%,  $T_{\text{топл.}}$  – 206-208°C. Знайдено, %: N–3.27, S–15.01.  $C_{21}H_{16}ClNO_5S_2$ . Вирахувано, %: N–3.28, S–15.00. Спектр ЯМР  $^1H$ , м.ч.: 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (т, 1H,  $J=10.8$  Гц, 6-H), 4.14 (д, 1H,  $J=10.8$  Гц, 7-H), 5.87 (д, 1H,  $J=10.8$  Гц, 5-H), 6.90 (д, 2H,  $J=9.3$  Гц, аром.), 7.15 (д, 2H,  $J=9.3$  Гц, аром.), 7.59 (т, 1H,  $J=7.5$  Гц, аром.), 7.71 (т, 2H,  $J=7.5$  Гц, аром.), 8.12 (д, 2H,  $J=7.5$  Гц, аром.), 11.51 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.7.** Вихід – 46%,  $T_{\text{топл.}}$  – 192-194°C. Знайдено, %: N–2.93, S–13.45.  $C_{20}H_{14}BrNO_4S_2$ . Вирахувано, %: N–2.94, S–13.46. Спектр ЯМР  $^1H$ , м.ч.: 4.08 (д, 1H,  $J=9.9$  Гц, 7-H), 4.42 (т, 1H,  $J=9.9$  Гц, 6-H), 4.82 (д, 1H,  $J=9.9$  Гц, 5-H), 7.09 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.24 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.20 (т, 1H,  $J=7.8$  Гц, аром.), 7.44 (т, 2H,  $J=7.8$  Гц, аром.), 7.61 (д, 2H,  $J=7.8$  Гц, аром.), 11.58 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.8.** Вихід – 56%,  $T_{\text{топл.}}$  – 188-190°C. Знайдено, %: N–3.05, S–14.04.  $C_{22}H_{19}NO_6S_2$ . Вирахувано, %: N–3.06, S–14.02. Спектр ЯМР  $^1H$ , м.ч.: 3.73 (т, 1H,  $J=9$  Гц, 6-H), 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.10 (д, 1H,  $J=9.9$  Гц, 7-H), 5.84 (д, 1H,  $J=9.9$  Гц, 5-H), 6.71 (д, 1H,  $J=9.9$  Гц, аром.), 6.78 (с, 1H, аром.), 6.84 (д, 1H,  $J=8.7$  Гц, аром.), 7.00 (т, 1H,  $J=7.8$  Гц, аром.), 7.73 (т, 2H,  $J=7.8$  Гц, аром.), 8.07 (д, 2H,  $J=7.8$  Гц, аром.), 11.42 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.9.** Вихід – 60%,  $T_{\text{топл.}}$  – 182-184°C. Знайдено, %: N–2.76, S–12.68.  $C_{21}H_{16}BrNO_5S_2$ . Вирахувано, %: N–2.77, S–12.66. Спектр ЯМР  $^1H$ , м.ч.: 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.16 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 7-H), 5.48 (т, 1H,  $J=10.2$  Гц, 6-H), 5.79 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 5-H), 6.94 (д, 2H,  $J=8.7$  Гц, аром.), 7.09 (д, 2H,  $J=8.7$  Гц, аром.), 7.21 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.33 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 11.41 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.10.** Вихід – 88%,  $T_{\text{топл.}}$  – 112-114°C. Знайдено, %: N–2.62, S–11.93.  $C_{22}H_{18}BrNO_6S_2$ . Вирахувано, %: N–2.61, S–11.95. Спектр ЯМР  $^1H$ , м.ч.: 3.74 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (т, 1H,  $J=10.2$  Гц, 6-H), 3.94 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 7-H), 4.80 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 5-H), 6.55 (д, 1H,  $J=8.1$  Гц, аром.), 6.75 (с, 1H, аром.), 6.98 (д, 1H,  $J=8.1$  Гц, аром.), 7.59 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.97 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 11.6 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.11.** Вихід – 52%,  $T_{\text{топл.}}$  – 174-176°C. Знайдено, %: N–2.53, S–11.56.  $C_{20}H_{13}Br_2NO_4S_2$ . Вирахувано, %: N–2.52, S–11.55. Спектр ЯМР

$^1\text{H}$ , м.ч.: 4.06 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 7-Н), 4.36 (т, 1H,  $J=10.2$  Гц, 6-Н), 4.85 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 5-Н), 7.09 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.26 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.48 (д, 2H,  $J=8.7$  Гц, аром.), 8.01 (д, 2H,  $J=8.7$  Гц, аром.), 11.59 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.12.** Вихід – 64%,  $T_{\text{топл.}}$  – 162-164°C. Знайдено, %: N–2.85, S–13.07.  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrClNO}_4\text{S}_2$ . Вирахувано, %: N–2.86, S–13.08. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , м.ч.: 2.51 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.08 (д, 1H,  $J=10.5$  Гц, 7-Н), 4.37 (т, 1H,  $J=10.5$  Гц, 6-Н), 4.75 (д, 1H,  $J=10.5$  Гц, 5-Н), 7.10 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.26 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.52 (д, 2H,  $J=8.1$  Гц, аром.), 7.99 (д, 2H,  $J=8.1$  Гц, аром.), 11.57 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.13.** Вихід – 57%,  $T_{\text{топл.}}$  – 184-186°C. Знайдено, %: N–2.86, S–13.16.  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S}_2$ . Вирахувано, %: N–2.87, S–13.15. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , м.ч.: 3.72 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.74 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (т, 1H,  $J=10.5$  Гц, 6-Н), 4.08 (д, 1H,  $J=10.5$  Гц, 7-Н), 5.77 (д, 1H,  $J=0.5$  Гц, 5-Н), 6.72 (д, 1H,  $J=8.1$  Гц, аром.), 6.77 (с, 1H, аром.), 6.87 (д, 1H,  $J=8.1$  Гц, аром.), 7.09 (д, 2H,  $J=8.7$  Гц, аром.), 8.09 (д, 2H,  $J=8.7$  Гц, аром.), 11.47 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.14.** Вихід – 56%,  $T_{\text{топл.}}$  – 118-120°C. Знайдено, %: N–3.02, S–13.87.  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrNO}_5\text{S}_2$ . Вирахувано, %: N–2.77, S–12.66. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , м.ч.: 3.79 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 7-Н), 4.44 (т, 1H,  $J=10.2$  Гц, 6-Н), 4.83 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 5-Н), 7.19 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.27 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.64 (д, 2H,  $J=8.1$  Гц, аром.), 7.82 (д, 2H,  $J=8.1$  Гц, аром.), 11.40 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.15.** Вихід – 59%,  $T_{\text{топл.}}$  – 168-170°C. Знайдено, %: N–3.51, S–16.12.  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$ . Вирахувано, %: N–3.52, S–16.13. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , м.ч.: 4.06 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 7-Н), 4.32 (т, 1H,  $J=10.2$  Гц, 6-Н), 4.82 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 5-Н), 7.03-7.25 (м, 7H, аром.), 7.39 (т, 1H,  $J=7.5$  Гц, аром.), 7.58 (д, 2H,  $J=7.5$  Гц, аром.), 11.54 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.16.** Вихід – 76%,  $T_{\text{топл.}}$  – 180-182°C. Знайдено, %: N–3.25, S–14.87.  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4\text{S}_2$ . Вирахувано, %: N–3.24, S–14.85. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , м.ч.: 4.08 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 7-Н), 4.41 (т, 1H,  $J=10.2$  Гц, 6-Н), 4.85 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 5-Н), 7.12 (д, 2H,  $J=8.7$  Гц, аром.), 7.16 (д, 2H,  $J=8.7$  Гц,

аром.), 7.38 (т, 1H,  $J=8.1$  Гц, аром.), 7.49 (т, 2H,  $J=8.1$  Гц, аром.), 7.56 (д, 2H,  $J=8.1$  Гц, аром.), 11.58 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.17.** Вихід – 54%,  $T_{\text{топл.}}$  – 200-202°C. Знайдено, %: N–2.73, S–12.57.  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{BrClNO}_4\text{S}_2$ . Вирахувано, %: N–2.74, S–12.55. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , м.ч.: 4.08 (д, 1H,  $J=10.5$  Гц, 7-Н), 4.42 (т, 1H,  $J=10.5$  Гц, 6-Н), 4.86 (д, 1H,  $J=10.5$  Гц, 5-Н), 7.10 (д, 2H,  $J=8.1$  Гц, аром.), 7.27 (д, 2H,  $J=8.1$  Гц, аром.), 7.35 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.64 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 11.60 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.18.** Вихід – 51%,  $T_{\text{топл.}}$  – 226-228°C. Знайдено, %: N–3.02, S–13.87.  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5\text{S}_2$ . Вирахувано, %: N–3.03, S–13.88. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , м.ч.: 3.83 (т, 1H,  $J=10.5$  Гц, 6-Н), 3.89 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.19 (д, 1H,  $J=10.5$  Гц, 7-Н), 5.80 (д, 1H,  $J=10.5$  Гц, 5-Н), 6.95 (д, 2H,  $J=8.7$  Гц, аром.), 7.10 (д, 2H,  $J=8.7$  Гц, аром.), 7.28 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.41 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 11.56 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.19.** Вихід – 63%,  $T_{\text{топл.}}$  – 222-224°C. Знайдено, %: N–3.01, S–13.77.  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}_2$ . Вирахувано, %: N–3.00, S–13.75. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , м.ч.: 4.10 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 7-Н), 4.43 (т, 1H,  $J=10.2$  Гц, 6-Н), 4.87 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 5-Н), 7.14 (д, 2H,  $J=8.7$  Гц, аром.), 7.18 (д, 2H,  $J=8.7$  Гц, аром.), 7.35 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.65 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 11.60 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.20.** Вихід – 50%,  $T_{\text{топл.}}$  – 214-216°C. Знайдено, %: N–2.73, S–12.57.  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{BrClNO}_4\text{S}_2$ . Вирахувано, %: N–2.74, S–12.55. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , м.ч.: 4.08 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 7-Н), 4.41 (т, 1H,  $J=10.2$  Гц, 6-Н), 4.85 (д, 1H,  $J=10.2$  Гц, 5-Н), 7.14 (д, 2H,  $J=8.7$  Гц, аром.), 7.38 (д, 2H,  $J=8.7$  Гц, аром.), 7.48 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 7.56 (д, 2H,  $J=8.4$  Гц, аром.), 11.58 (с, 1H, NH).

**Сполука 3.21.** Вихід – 70%,  $T_{\text{топл.}}$  – 202-204°C. Знайдено, %: N–3.44, S–15.80.  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{FNO}_5\text{S}_2$ . Вирахувано, %: N–3.45, S–15.82. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , м.ч.: 4.25 (д, 1H,  $J=7.8$  Гц, 7-Н), 4.42 (т, 1H,  $J=7.8$  Гц, 6-Н), 4.87 (д, 1H,  $J=7.8$  Гц, 5-Н), 6.09 (дд, 1H,  $J=2.4, 3.6$  Гц, фур.), 7.17 (д, 2H,  $J=6.6$  Гц, аром.), 7.20 (д, 2H,  $J=6.6$  Гц, аром.), 7.33 (с, 1H, фур.), 7.79 (дд, 1H,  $J=4.5, 4.2$  Гц, фур.), 11.61 (с, 1H, NH).

## Висновки:

- Показано, що 5-іліден-2-тіоксо-4-тіазолідинони стереоселективно вступають в реакцію *гетеро-Дільса-Альдера* з *в*-ароїлакриловими кислотами, що дозволило одержати ряд нових функціональних похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазол-5-карбонових кислот.
- Встановлено, що реакція між 5-ариліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами та *в*-ароїлакриловими кислотами проходить з утворенням (5*RS*,6*SR*,7*SR*)-діастереомерів, що важливо для спрямованого пошуку потенційних біологічно активних сполук серед функціональних похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолового ряду.

**Література:**

1. *Зименковський Б.С.* 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / *Б.С. Зименковський, Р.Б. Лесик.* – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
2. *Lesyk R.* 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / *R. Lesyk, B. Zimenkovsky* // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – Vol.8, №16. – P. 1547-1578.
3. Synthesis and antitripanosomal activity of new 6,6,7-trisubstituted thiopyrano[2,3-d]thiazoles / *N. Zelisko, D. Atamanjuk, O. Vasylenko* [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 23. – P. 7071-7074.
4. Synthesis and biological activity of new thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazoles containing a naphthoquinone moiety / *D. Atamanjuk, B. Zimenkovsky, V. Atamanjuk* [et al.] // *Scientia Pharmaceutica.* – 2013. – Vol. 81, №2. – P. 423-436.
5. *Lozynskyi A.* Synthesis and anticancer activity of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles based on cinnamic acid amides / *A. Lozynskyi, B. Zimenkovsky R. Lesyk* // *Scientia Pharmaceutica.* – 2013. – Vol. 82, №14. –P. 723-733.
6. Structure-activity study based on molecular interaction fields / *B.J. Drakulic, T.P. Stanojkovic, Z.S. Zizak* [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – P. 3265-3273.
7. Unusual bioactive 4-oxo-2-alkenoic fatty acids from *Hygrophorus eburneus* / *A. Teichert, T. Lubken, J. Schmidt* [et al.] // *Naturforsch. B.* – 2005. – Vol. 60. – P. 25-32.
8. *M.D.V. Todorovic, A.E. Nikolic, B. Kolundzija* [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 62. – P. 40-50.
9. Photochemical Properties of UV Filter Molecules of the Human Eye / *Y.P. Tsentelovich, P.S. Sherin, L.V. Kopylova* [et al.] // *Invest. Opth. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52, №10. – P. 7687-7696.
10. *Гришук А.П.* Синтез и превращения 4-тионтиазолидона-2 / *А.П. Гришук, И.Д. Комарица, С.Н. Баранов* // *ХГС* – 1966. – №5. – С. 706-709.
11. *Комарица И.Д.* Арилиденпроизводные изороданина / *Комарица И.Д., Баранов С.Н., Гришук А.П.* // *Химия гетероциклических соединений.* – 1967. – №4. – С.664-665.
12. *β-Aroylacrylic Acids* / *D. Papa, E. Schwenk, F. Villani* [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1948. – Vol. 70. – P. 3356-3370.

УДК 547.818:547.489.4:542.91:615.359

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОПИРАНО[2,3-d]ТИАЗОЛА НА ОСНОВЕ АРОИЛАКРИЛОВЫХ КИСЛОТ КАК ДИЕНОФИЛОВ**А.В. Лозинский<sup>1</sup>, Б.С. Зименковский<sup>1</sup>, Д.В. Атаманюк<sup>2</sup>, Р.Б. Лесык<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого<sup>1</sup>, г. Львов, Украина  
МУТАБИЛИС<sup>2</sup>, г. Роменвиль, Франция

**Резюме:** на основе реакции гетеро-Дильса-Альдера 5-илиден-2-тиоксо-4-тиазолидинонов из β-ароилакриловыми кислотами проведен синтез функциональных производных тиопирано[2,3-d]тиазол-5-карбоновых кислот как потенциальных биологически активных веществ. Структура синтезированных соединений подтверждена методами спектроскопии ПМР.

**Ключевые слова:** синтез, 4-тиоксо-2-тиазолидиноны, тиопирано[2,3-d]тиазолы, реакция гетеро-Дильса-Альдера.

UDC 547.818:547.489.4:542.91:615.359

**SYNTHESIS OF THIOPYRANO[2,3-d]THIAZOLES BASED ON AROYLACRYLIC ACIDS AS DIENOPHILE**A. V. Lozynskyi<sup>1</sup>, B. S. Zimenkovsky<sup>1</sup>, D. V. Atamanjuk<sup>2</sup>, R. B. Lesyk<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University<sup>1</sup>, Lviv, Ukraine  
MUTABILIS<sup>2</sup>, Romainville, France

**Summary:** the synthesis of thiopyrano[2,3-d]thiazole-5-carboxylic acids derivatives has been performed based on the hetero-Diels-Alder reaction of 5-ylidene-4-thioxo-2-thiazolidinones and β-aroilacrylic acids as potential biologically active compounds. Structures of synthesized compounds were confirmed by <sup>1</sup>H NMR spectra.

**Key words:** synthesis, 4-thioxo-2-thiazolidinones, thiopyrano[2,3-d]thiazoles, hetero-Diels-Alder reaction.

Надійшла до редакції 14.09.2014 р.