

УДК 547.783+547.444+615.2

Л.М. Салієва ^a, Н.Ю. Сливка ^a, А.М. Грозав ^b, Н.Д. Яковичук ^b, В.М. Ткачук ^c, М.В. Вовк ^c**СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 3-ЗАМІЩЕНИХ
(Z)-5-(2-ОКСО-2-АРИЛЕТИЛІДЕН)-2-ТІОКСОІМІДАЗОЛІДИН-4-ОНІВ**^a Волинський національний університет імені Лесі Українки, м. Луцьк, Україна^b Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна^c Інститут органічної хімії Національної академії наук України, м. Київ, Україна

Робота присвячена розробці загального методологічного підходу до структурної модифікації 2-тіогідантоїнового ядра фармакоформними ароїліліденовими угрупованнями, а також оцінювання біологічного потенціалу синтезованих сполук. Встановлено, що конденсація 3-заміщених 2-тіогідантоїнів із арилглюксалями у системі NaOAc–AcOH приводить до утворення 5-іліденфункціоналізованих похідних 2-тіоксоімідазолідин-4-онів. Результати біоскринінгу засвідчили помірну протимікробну дію синтезованих похідних **За-о** із значеннями мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) 31.25–250 мг/мл. Дослідження антиоксидантного потенціалу синтезованих 3-алкіл(арил)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіогідантоїнів **За-о** на предмет інгібування радикалів DPPH продемонструвало, що вони здатні поглинати 36.2–78.6% вільних радикалів.

Ключові слова: 2-тіоксоімідазолідин-4-они (2-тіогідантоїни), конденсація Кневенагеля, антибактеріальна активність, протигрибкова активність, антиоксидантна активність, DPPH аналіз.

DOI: 10.32434/0321-4095-2026-164-1-127-135

Вступ

Впродовж двох останніх десятиліть функціоналізовані 2-тіоксоімідазолідин-4-они (2-тіогідантоїни) привертають підвищену увагу науковців як синтетично та біологічно привабливі гетероциклічні системи, що обумовлено відкриттям у їх ряду протиракових препаратів ензалутамід [1] та апалутамід [2] (рис. 1).

Чільне місце серед наявних комбінаторних бібліотек біоактивних речовин займають 5-арилідензаміщені 2-тіогідантоїни, які характеризуються антипроліферативною, протималарійною, антибактеріальною та протигрибковою активностями. Крім того, 5-(гет)ариліден-2-тіоксоімідазолі-

дин-4-они зарекомендували себе як потенційні інгібітри тирозинази, ізоцитратдегідрогенази IDH1 (R132H), ДНК-топоізомерази, НАДФН-оксидази та діаденозинмонофосфат синтетази (с-di-AMP). Багатообіцяючий профіль біологічної активності функціоналізованих 2-тіогідантоїнів сприяв активним дослідження цього типу гетероциклів як потенційних сполук для створення лікарських засобів [3–5].

Методика експерименту

Сpektри ЯМР ¹H отримані на спектрометрі Varian VXR-400 (301,55 МГц) в імпульсному Фур'є режимі у розчинах DMSO-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС. Сpektри ЯМР ¹³C одержані на

© Л.М. Салієва, Н.Ю. Сливка, А.М. Грозав, Н.Д. Яковичук, В.М. Ткачук, М.В. Вовк, 2026



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Synthesis and biological activity of 3-substituted (Z)-5-(2-oxo-2-arylethylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-ones

спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (125,75 МГц) у розчинах DMSO- d_6 , внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри отримані на приладі Agilent LC\MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6×15 мм, 1,8 мкм (PN 82(c)75-932); розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури топлення визначені на століку Кофлера і не відкоректовані.

Загальна методика одержання 3-заміщених (Z)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіоксоїмідазолідин-4-онів 3a–o

Суспензію 1,04 ммоль відповідного 3-заміщеного 2-тіоксоїмідазолідин-4-ону **1**, 1,44 ммоль арилглюксалу та 0,09 г (1,44 ммоль) безводного NaOAc кип'ятили в 2 мл крижаної AcOH протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували, виливали на лід, утворений осад відфільтровували, сушили та перекристалізували із EtOAc.

(Z)-3-Ізопропіл-5-(2-оксо-2-фенілетиліден)-2-тіоксоїмідазолідин-4-он 3a

Вихід: 0,17 г (60%), оранжевий осад, $T_{\text{топл}}=131\text{--}133^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 1,40 с (3H, Me), 1,43 с (3H, Me), 4,79–4,88 м (1H, CHMe $_2$), 6,84 с (1H, CH=), 7,55–7,60 м (2H, Ar), 7,66–7,71 м (1H, Ar), 8,08 д (2H, $^3J=6,0$, Ar), 12,23 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 18,8 (2Me), 46,5 (CHMe $_2$), 98,1 (CH=), 128,1, 128,9, 133,6, 137,2 (Ar), 137,3 (C 5), 163,7 (C 4), 180,2 (C 2), 188,9 (C=O). Мас-спектр, m/z : 275 [M+H] $^+$. Знайдено, %: C 61,51; H 5,12; N 10,35. C $_{14}$ H $_{14}$ N $_2$ O $_2$ S. Вирахувано, %: C 61,29; H 5,14; N 10,21.

*(Z)-3-Ізопропіл-5-(2-оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-2-тіоксоїмідазолідин-4-он 3b*

Вихід: 0,2 г (66%), жовтий осад, $T_{\text{топл}}=140\text{--}142^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 1,40 с (3H, Me), 1,42 с (3H, Me), 2,39 с (3H, Me), 4,79–4,88 м

(1H, CHMe $_2$), 6,82 с (1H, CH=), 7,37 д (2H, $^3J=6,0$, Ar), 7,98 д (2H, $^3J=6,0$, Ar), 12,15 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 19,3 (2Me), 21,7 (Me), 47,0 (CHMe $_2$), 98,8 (CH=), 128,8, 130,0, 135,2 (Ar), 137,6 (C 5), 144,7 (Ar), 164,2 (C 4), 180,7 (C 2), 188,8 (C=O). Мас-спектр, m/z : 289 [M+H] $^+$. Знайдено, %: C 62,64; H 5,61; N 9,57. C $_{15}$ H $_{16}$ N $_2$ O $_2$ S. Вирахувано, %: C 62,48; H 5,59; N 9,71.

(Z)-3-Ізопропіл-5-[2-оксо-2-(4-флуорофеніл)-етиліден]-2-тіоксоїмідазолідин-4-он 3c

Вихід: 0,17 г (56%), оранжевий осад, $T_{\text{топл}}=135\text{--}137^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 1,40 с (3H, Me), 1,42 с (3H, Me), 4,76–4,87 м (1H, CHMe $_2$), 6,82 с (1H, CH=), 7,37 т (2H, $^3J=9,0$, Ar), 8,14–8,8, 18 м (2H, Ar), 12,20 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 19,83 (2Me), 47,5 (CHMe $_2$), 99,0 (CH=), 117,0 ($^2J_{\text{CF}}=22,0$, Ar), 132,5 ($^3J_{\text{CF}}=10,0$, Ar), 134,8 ($^4J_{\text{CF}}=3,0$, Ar), 138,4 (C 5), 164,7 (C 4), 166,2 ($^1J_{\text{CF}}=251,0$, Ar), 181,3 (C 2), 188,4 (C=O). Мас-спектр, m/z : 293 [M+H] $^+$. Знайдено, %: C 57,74; H 4,45; N 9,41. C $_{14}$ H $_{13}$ FN $_2$ O $_2$ S. Вирахувано, %: C 57,52; H 4,48; N 9,58.

(Z)-3-Аліл-5-(2-оксо-2-фенілетиліден)-2-тіоксоїмідазолідин-4-он 3d

Вихід: 0,17 г (62%), оранжевий осад, $T_{\text{топл}}=132\text{--}134^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 4,41 д (2H, $^3J=6,0$, CH $_2$), 5,10–5,17 м (2H, CH $_2$ =), 5,77–5,89 м (1H, CH $_{\text{аліл}}$), 6,91 с (1H, CH=), 7,54–7,59 м (2H, Ar), 7,66–7,70 м (1H, Ar), 8,09 д (2H, $^3J=6,0$, Ar), 12,36 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 43,1 (CH $_2$), 99,3 (CH=), 117,6 (CH $_2$ =), 128,7, 129,5 (Ar), 131,6 (CH $_{\text{аліл}}$), 134,1, 137,6 (Ar), 137,7 (C 5), 164,1 (C 4), 180,5 (C 2), 188,3 (C=O). Мас-спектр, m/z : 273 [M+H] $^+$. Знайдено, %: C 61,98; H 4,41; N 10,43. C $_{14}$ H $_{12}$ N $_2$ O $_2$ S. Вирахувано, %: C 61,75; H 4,44; N 10,29.

*(Z)-3-Аліл-5-(2-оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-2-тіоксоїмідазолідин-4-он 3e*

Вихід: 0,18 г (59%), оранжевий осад,

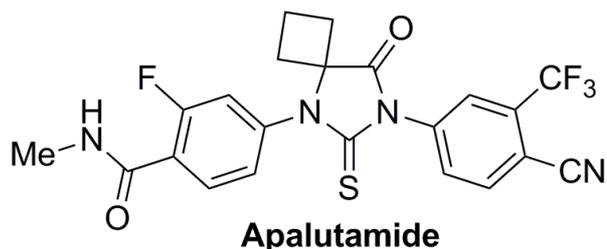
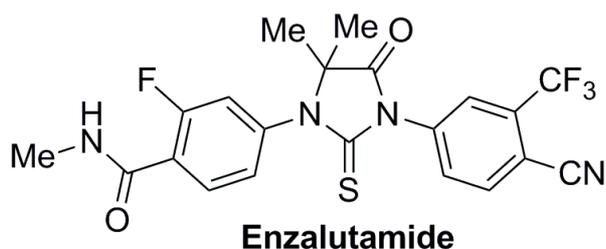


Рис. 1. Препарати на основі 2-тіогідантоїну для лікування раку передміхурової залози

$T_{\text{топл}}=166-168^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 2,39 с (3H, Me), 4,41 д (2H, $^3J=6,0$, CH $_2$), 5,10–5,17 м (2H, CH $_2$ =), 5,77–5,89 м (1H, CH $_{\text{анил.}}$), 6,90 с (1H, CH=), 7,37 д (2H, $^3J=6,0$, Ar), 8,00 д (2H, $^3J=6,0$, Ar), 12,31 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 21,3 (Me), 42,7 (CH $_2$), 99,1 (CH=), 117,2 (CH $_2$ =), 128,5, 129,7 (Ar), 131,3 (CH $_{\text{анил.}}$), 134,8 (Ar), 137,2 (C 5), 144,4 (Ar), 163,8 (C 4), 180,1 (C 2), 188,5 (C=O). Мас-спектр, m/z : 287 [M+H] $^+$. Знайдено, %: C 63,13; H 4,90; N 9,55. C $_{15}$ H $_{14}$ N $_2$ O $_2$ S. Вирахувано, %: C 62,92; H 4,93; N 9,78.

(Z)-3-Алил-5-(2-оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он **3f**

Вихід: 0,18 г (65%), оранжевий осад, $T_{\text{топл}}=115-117^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 1,41 д (2H, $^3J=6,0$, CH $_2$), 5,10–5,17 м (2H, CH $_2$ =), 5,77–5,89 м (1H, CH $_{\text{анил.}}$), 6,91 с (1H, CH=), 7,38 т (2H, $^3J=9,0$, Ar), 8,8, 19 т (2H, $^3J=9,0$, Ar), 12,36 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 43,1 (CH $_2$), 99,2 (CH=), 116,5 ($^2J_{\text{CF}}=22,5$, Ar), 117,6 (CH $_2$ =), 131,6 (CH $_{\text{анил.}}$), 131,8 ($^3J_{\text{CF}}=8,75$, Ar), 134,3 (Ar), 137,8 (C 5), 164,1 (C 4), 165,8 ($^1J_{\text{CF}}=252,5$, Ar), 180,6 (C 2), 187,9 (C=O). Мас-спектр, m/z : 291 [M+H] $^+$. Знайдено, %: C 58,15; H 3,79; N 9,78. C $_{14}$ H $_{11}$ FN $_2$ O $_2$ S. Вирахувано, %: C 57,92; H 3,82; N 9,65.

(Z)-3-Бензил-5-(2-оксо-2-фенілетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он **3g**

Вихід: 0,19 г (57%), оранжевий осад, $T_{\text{топл}}=145-147^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 5,02 с (2H, CH $_2$), 6,93 с (1H, CH=), 7,27–7,34 м (5H, Ar), 7,55–7,60 м (2H, Ar), 7,66–7,71 м (1H, Ar), 8,10 д (2H, $^3J=6,0$, Ar), 12,41 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 44,1 (CH $_2$), 99,3 (CH=), 127,7, 128,4, 128,5, 128,7, 129,2 (Ar), 135,9 (C 5), 136,8, 137,4, 137,6 (Ar), 164,3 (C 4), 180,7 (C 2), 189,0 (C=O). Мас-спектр, m/z : 323 [M+H] $^+$. Знайдено, %: C 67,29; H 4,41; N 8,54. C $_{18}$ H $_{14}$ N $_2$ O $_2$ S. Вирахувано, %: C 67,06; H 4,38; N 8,69.

(Z)-3-Бензил-5-(2-оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он **3h**

Вихід: 0,27 г (79%), оранжевий осад, $T_{\text{топл}}=181-183^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 2,40 с (3H, Me), 5,01 с (2H, CH $_2$), 6,93 с (1H, CH=), 7,28–7,39 м (7H, Ar), 8,01 д (2H, $^3J=6,0$, Ar), 12,39 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 21,2 (Me), 43,9 (CH $_2$), 99,3 (CH=), 127,5, 128,3, 128,4, 129,6, 134,7, 135,6 (Ar), 137,0 (C 5), 144,3 (Ar), 163,9 (C 4), 180,1 (C 2), 188,3 (C=O).

Мас-спектр, m/z : 337 [M+H] $^+$. Знайдено, %: C 68,07; H 4,82; N 8,18. C $_{19}$ H $_{16}$ N $_2$ O $_2$ S. Вирахувано, %: C 67,84; H 4,79; N 8,33.

(Z)-3-Бензил-5-(2-оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он **3i**

Вихід: 0,24 г (69%), оранжевий осад, $T_{\text{топл}}=197-199^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 5,01 с (2H, CH $_2$), 6,94 с (1H, CH=), 7,25–7,42 м (7H, Ar), 8,17–8,22 м (2H, Ar), 12,47 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 44,3 (CH $_2$), 99,5 (CH=), 116,5 ($^2J_{\text{CF}}=21,0$, Ar), 127,9, 128,0, 128,9 (Ar), 131,8 ($^3J_{\text{CF}}=9,0$, Ar), 134,3 ($^4J_{\text{CF}}=4,5$, Ar), 136,0 (Ar), 137,7 (C 5), 164,4 (C 4), 165,8 ($^4J_{\text{CF}}=252,0$, Ar), 180,7 (C 2), 187,9 (C=O). Мас-спектр, m/z : 341 [M+H] $^+$. Знайдено, %: C 63,75; H 3,82; N 8,09. C $_{18}$ H $_{13}$ FN $_2$ O $_2$ S. Вирахувано, %: C 63,52; H 3,85; N 8,23.

(Z)-5-(2-Оксо-2-фенілетиліден)-3-феніл-2-тіоксоімідазолідин-4-он **3j**

Вихід: 0,22 г (69%), оранжевий осад, $T_{\text{топл}}=177-179^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 6,97 с (1H, CH=), 7,37–7,43 м (2H, Ar), 7,51–7,58 м (4H, Ar), 7,61–7,72 м (2H, Ar), 8,13 д (2H, $^3J=6,0$, Ar), 12,49 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 98,9 (CH=), 128,7, 129,3, 129,4, 129,5, 129,6, 133,2, 134,2 (Ar), 137,6 (C 5), 138,2 (Ar), 164,3 (C 4), 180,8 (C 2), 189,4 (C=O). Мас-спектр, m/z : 309 [M+H] $^+$. Знайдено, %: C 66,45; H 3,90; N 9,21. C $_{17}$ H $_{12}$ N $_2$ O $_2$ S. Вирахувано, %: C 66,22; H 3,92; N 9,08.

(Z)-5-(2-Оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-3-феніл-2-тіоксоімідазолідин-4-он **3k**

Вихід: 0,16 г (47%), оранжевий осад, $T_{\text{топл}}=181-183^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 2,40 с (3H, Me), 6,96 с (1H, CH=), 7,37–7,42 м (4H, Ar), 7,48–7,55 м (3H, Ar), 8,04 д (2H, $^3J=6,0$, Ar), 12,42 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 21,7 (Me), 99,1 (CH=), 128,9, 129,3, 129,4, 129,5, 130,1, 133,2, 135,2 (Ar), 138,0 (C 5), 144,8 (Ar), 164,3 (C 4), 180,8 (C 2), 189,0 (C=O). Мас-спектр, m/z : 323 [M+H] $^+$. Знайдено, %: C 67,29; H 4,35; N 8,54. C $_{18}$ H $_{14}$ N $_2$ O $_2$ S. Вирахувано, %: C 67,06; H 4,38; N 8,69.

(Z)-5-(2-Оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-3-феніл-2-тіоксоімідазолідин-4-он **3l**

Вихід: 0,28 г (81%), оранжевий осад, $T_{\text{топл}}=140-142^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 6,97 с (1H, CH=), 7,36–7,42 м (4H, Ar), 7,48–7,56 м (3H, Ar), 8,20–8,25 м (2H, Ar), 12,49 ушир. с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 98,8 (CH=), 116,5 ($^2J_{\text{CF}}=21,0$, Ar), 129,2, 129,4, 129,6 (Ar), 131,9 ($^3J_{\text{CF}}=9,0$, Ar), 133,2, 134,4 (Ar), 138,2 (C^5), 164,2 (C^4), 165,8 9 ($^1J_{\text{CF}}=252,0$, Ar), 180,8 (C^2), 188,0 (C=O). Мас-спектр, m/z : 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 62,80; Н 3,42; N 8,42. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 62,57; Н 3,40; N 8,58.

(Z)-5-(2-Оксо-2-фенілетиліден)-3-(4-хлорофеніл)-2-тіоксоімідазолідин-4-он 3m

Вихід: 0,19 г (50%), оранжевий осад, $T_{\text{топл}}=180-182^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 6,98 с (1H, CH=), 7,45–7,48 м (2H, Ar), 7,60–7,70 м (5H, Ar), 8,13 д (2H, $^3J=6,0$, Ar), 12,54 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 98,6 (CH=), 128,2, 129,0, 130,6, 131,6, 133,7, 133,8, 137,1 (Ar), 137,6 (C^5), 163,5 (C^4), 180,0 (C^2), 189,0 (C=O). Мас-спектр, m/z : 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 59,79; Н 3,20; N 8,05. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 59,56; Н 3,23; N 8,17.

*(Z)-5-(2-Оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-3-(4-хлорофеніл)-2-тіоксоімідазолідин-4-он 3n*

Вихід: 0,29 г (78%), жовтий осад, $T_{\text{топл}}=177-179^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 2,40 с (3H, Me), 6,96 с (1H, CH=), 7,36–7,40 м (2H, Ar), 7,46 д (2H, $^3J=9,0$, Ar), 7,61 д (2H, $^3J=6,0$, Ar), 8,04 д (2H, $^3J=9,0$, Ar), 12,51 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 21,7 (Me), 99,3 (CH=), 129,0, 129,5, 130,1, 131,2, 132,2, 134,3, 135,2 (Ar), 138,0 (C^5), 144,9 (Ar), 164,2 (C^4), 180,6 (C^2), 188,9 (C=O). Мас-спектр, m/z : 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 60,83; Н 3,64; N 7,62. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 60,59; Н 3,67; N 7,85.

(Z)-5-(2-Оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-3-(4-хлорофеніл)-2-тіоксоімідазолідин-4-он 3o

Вихід: 0,23 г (60%), жовтий осад, $T_{\text{топл}}=198-200^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 6,91 с (1H, CH=), 7,37–7,46 м (4H, Ar), 7,61 д (2H, $^3J=9,0$, Ar), 8,19–8,23 м (2H, Ar), протон NH-групи знаходиться у дейтерообміні з молекулами води розчинника. Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 98,8 (CH=), 116,5 ($^2J_{\text{CF}}=22,5$, Ar), 129,4, 131,1 (Ar), 131,8 ($^3J_{\text{CF}}=10,5$, Ar), 132,3, 134,1, 134,5 (Ar), 139,5 (C^5), 164,6 (C^4), 165,7 ($^1J_{\text{CF}}=250,5$, Ar), 181,4 (C^2), 187,9 (C=O). Мас-спектр, m/z : 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 56,26; Н 2,75; N 7,62. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClFN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 56,59; Н 2,79; N 7,76.

Дослідження антимікробної активності

Антимікробну активність вивчали мікро-

методом дворазових серійних розведень у рідкому поживному середовищі. Визначали мінімальні інгібуючі концентрації 3-заміщених (Z)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-онів **3a–o** проти референтних штамів бактерій (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25928) та грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653, *Aspergillus niger* К 9). У дослідженні використовували бактерії та гриби з Музеїв живих мікроорганізмів Державного університету «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України» та кафедри мікробіології, вірусології та імунології Буковинського державного медичного університету. Розчини досліджуваних сполук готували мікрометодом серійних розведень (у концентрації 1000 мкг/мл), використовуючи диметилсульфоксид (ДМСО) як розчинник та антимікробний засіб Декасан виробництва «Юрія-Фарм» як контроль. Для отримання достовірних результатів експерименти проводили тричі з кожною концентрацією сполуки та досліджуваною культурою мікроорганізмів [6].

Дослідження антиоксидантної активності

Для оцінки антиоксидантної активності синтезованих сполук використовували аналіз інгібування радикалів дифенілпікрилгідразиду (DPPH) згідно описаної методики [7]. До метанольних розчинів досліджуваних сполук та аскорбінової кислоти як еталону, додавали по 1 мл розчину DPPH (8 мг/100 мл) та залишали при кімнатній температурі в темному місці на 1 год. Величину поглинання визначали при 517 нм відносно контролю за допомогою спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu, Японія). Кожен зразок аналізували в трьох повторях. Відсоток інгібування розраховували відносно холостого зразка

$$\% = \frac{(A_{\text{blank}} - (A_{\text{sample}+\text{DPPH}} - A_{\text{sample}}))}{A_{\text{blank}}} \cdot 100\%$$

де A_{blank} – абсорбція контрольної реакції (включає всі реагенти, крім досліджуваних сполук); $A_{\text{sample}+\text{DPPH}}$ – абсорбція досліджуваних сполук після 60 хв інкубації з розчином DPPH; A_{sample} – абсорбція досліджуваних сполук без розчину DPPH.

Результати та обговорення

Конденсація Кневенагеля впродовж останнього століття [8] залишається однією із найважливіших реакцій в органічному синтезі та зручним інструментом структурної модифікації різномісних, в тому числі і гетероциклічних сполук. Крім того, вона забезпечує легкий та економічно

ефективний доступ до біоактивних молекул, що обумовило її широке використання в наукових та промислових масштабах.

Аналіз літературних джерел засвідчив, що найпоширенішим варіантом спрямованої структурної модифікації 2-тіогідантоїнового ядра є конденсація із аліфатичними, ароматичними або гетероароматичними карбонільними сполуками з одержанням 5-ліден- або 5-арилідензаміщених похідних відповідно [9]. З огляду на зазначене, видавалося науково обґрунтованим дослідити взаємодію 2-тіоксоімідазолідин-4-онів із структурно складнішими карбонільними компонентами, представленими, зокрема, арилглюксалями.

Для реалізації поставленого завдання модельними об'єктами обрано низку синтетично доступних 3-заміщених 2-тіогідантоїнів **1a–e**, СН₂-групу яких використано як метиленову складову у конденсації Кневенагеля. Експериментально встановлено, що їх кип'ятіння із арилглюксалями **2a–c** у системі NaOAc–AcOH впродовж 3 год приводить до цільових сполук **3a–o** із виходами 47–81% (схема 1).

Склад та будову 3-заміщених (Z)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-онів **3a–o** надійно доведено комплексним фізико-хімічним аналізом, зокрема, ЯМР ¹H, ¹³C та хроматомас-спектрами, а також даними елементного аналізу. Варто зазначити, що похідні **3** утворюються стереоселективно у вигляді Z-ізомерів, що підтверджується положенням синглету протона групи –CH= ароїлетиліденового фрагмента в діапазоні 6,82–6,98 м.ч. та узгоджується із даними для структурних аналогів [10]. Така структура цільових продуктів найвірогідніше стабілізується можливістю утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку =O...H–N<, що підтверджується суттєвим зміщенням сигналів N–H протонів в область слабого поля (12,15–12,54 м.ч.).

Антимікробна активність

Інфекційні захворювання є однією з серйозних глобальних проблем, що додатково посилюється швидкою резистентністю до антибіотиків. Для вирішення цього нагального питання дослідники тестують як природні, так і синтетичні сполуки в якості потенційних антимікробних засобів [11]. Варто відзначити, що можливість створення комбінаторних бібліотек синтетичних сполук у індивідуальному вигляді та їх біоскринінг є економічно вигіднішим шляхом, ніж виділення потенційних антимікробних речовин із природних джерел. Крім того, в останні десятиліття для пошуку антибактеріальних і протигрибкових лікарсь-

ких засобів особливою увагою користуються N,S-вмісні гетероциклічні системи.

Зважаючи на зазначене вище, для синтезованих 3-заміщених (Z)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-онів **3a–o** було проведено скринінг антибактеріальної активності відносно штамів *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Escherichia coli*, а також протигрибкової дії відносно *Candida albicans* та *Aspergillus niger*. Антимікробну дію сполук **3a–o** оцінювали за величинами мінімальної бактеріостатичної (МБсК) та фунгістатичної (МФсК) концентрацій, а також мінімальної бактерицидної (МБцК) та фунгіцидної (МФцК) концентрацій.

У результаті досліджень з'ясовано, що тестовані сполуки **3a–o** характеризуються помірною антимікробною активністю із значеннями МБсК та МФсК 31,25–125 мг/мл. Аналіз взаємозв'язку «структура–активність» свідчить, що природа замісників у положенні 3 тіогідантоїнового ядра та замісників у ароїлетиліденовому фрагменті не чинить суттєвого впливу на антибактеріальну та протигрибкову активності (таблиця).

Антиоксидантна активність

Причиною багатьох захворювань є окислювальний стрес, що приводить до окислювальної модифікації біологічних макромолекул (ліпідів, білків, ДНК), пошкодження тканин та прискореної клітинної смерті [12]. Саме тому, впродовж останніх десятиліть велика кількість дослідницьких робіт присвячена вивченню антиоксидантів як захисних агентів від пошкодження біологічно релевантних молекул, викликаного оксидативним стресом [13]. В свою чергу, аналіз літературних джерел засвідчив перспективність розробки антиоксидантів на основі похідних 2-тіогідантоїну [14] та спонукав нас дослідити протирадикальну дію похідних **3a–o**.

Оцінювання антиоксидантного потенціалу 3-заміщених (Z)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-онів **3a–o** здійснювали шляхом інгібування вільних радикалів 1,1-дифеніл-2-пікрілгідразилу (DPPH) у метанольному розчині за концентрації 5 мМ. Результати проведеного скринінгу показали, що досліджувані сполуки здатні поглинати 36,2–78,6% радикалів. Так, похідні **3f,g,l,o** характеризуються найвищою протирадикальною дією із значеннями інгібування 70,1, 68,4, 78,6, 68,4%, відповідно. Найнижчий показник антиоксидантної дії виявлено для (Z)-5-(2-оксо-2-фенілетиліден)-3-(4-хлорофеніл)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **3m** (I=36,2%), що ймовірно обумовлено його обмеженою розчинністю у метанолі (рис. 2).

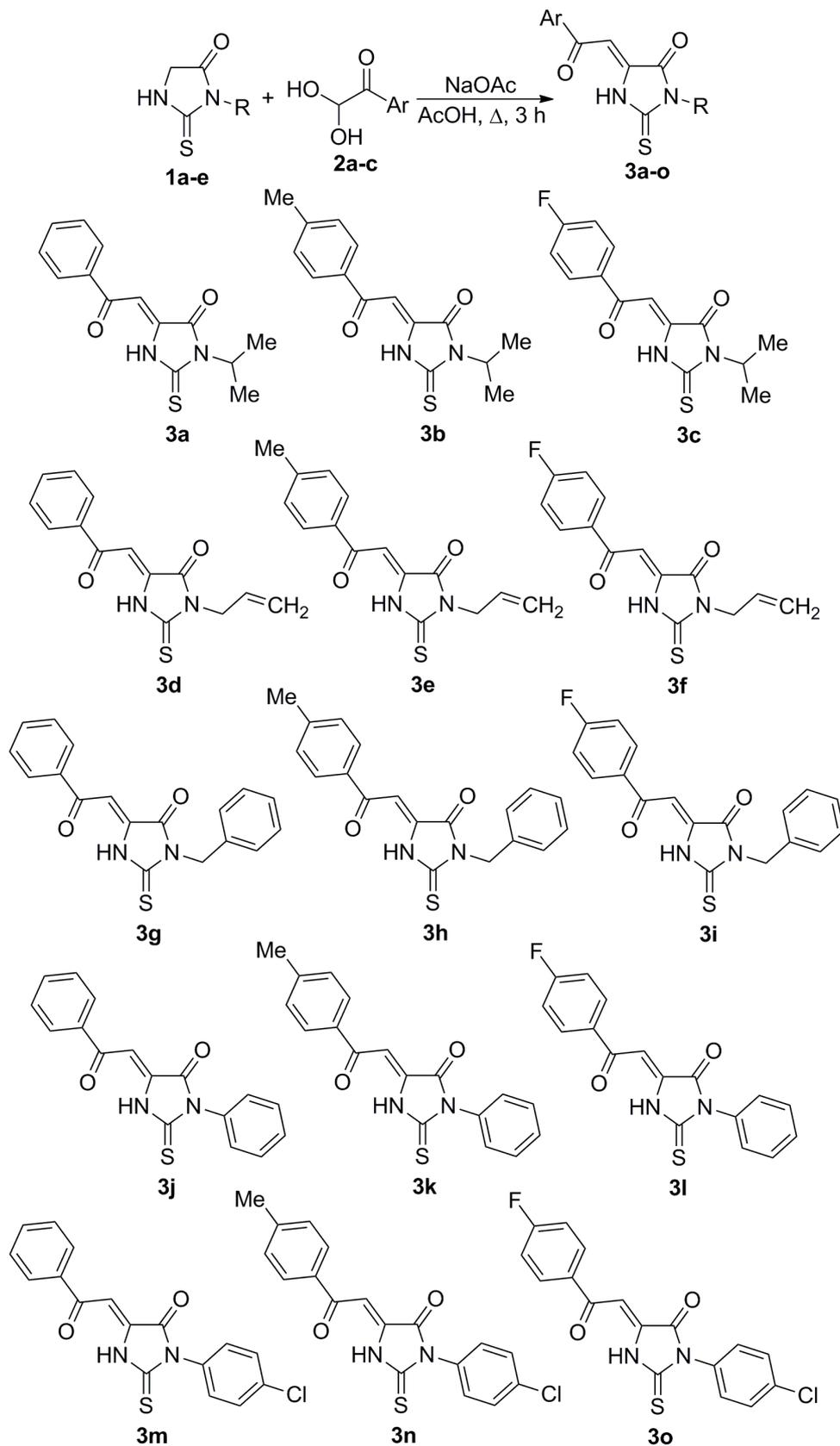


Схема 1. Синтез 3-заміщених (Z)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіогідантоїнів 3a–o

Антимікробна активність 3-заміщених (Z)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-онів 3a–o

№	<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. albicans</i>		<i>A. niger</i> K 9	
	ATCC 25923		ATCC 27853		ATCC 25928		ATCC 885/653			
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК
3a	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
3b	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
3c	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5
3d	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125
3e	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	62,5	31,25	31,25	62,5	125
3f	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	62,5	31,25	31,25	62,5	125
3g	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	62,5	31,25	31,25	62,5	125
3h	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25	62,5	125
3i	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5
3j	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5
3k	62,5	62,5	31,25	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125
3l	62,5	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	62,5	62,5	125
3m	125	250	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25	62,5	125
3n	125	250	62,5	62,5	31,25	62,5	31,25	31,25	62,5	125
3o	125	125	62,5	62,5	62,5	125	31,25	31,25	62,5	125
ДМСО	+		+		+		+		+	
К-ль*	1,95	7,81	15,625	31,25	1,95	7,81	3,9	7,81	3,9	7,81

Примітка: * – контроль: препарат Декасан (розчин, що містить 0,2 мг/мл декаметоксину) виробництва «Юрія-Фарм».

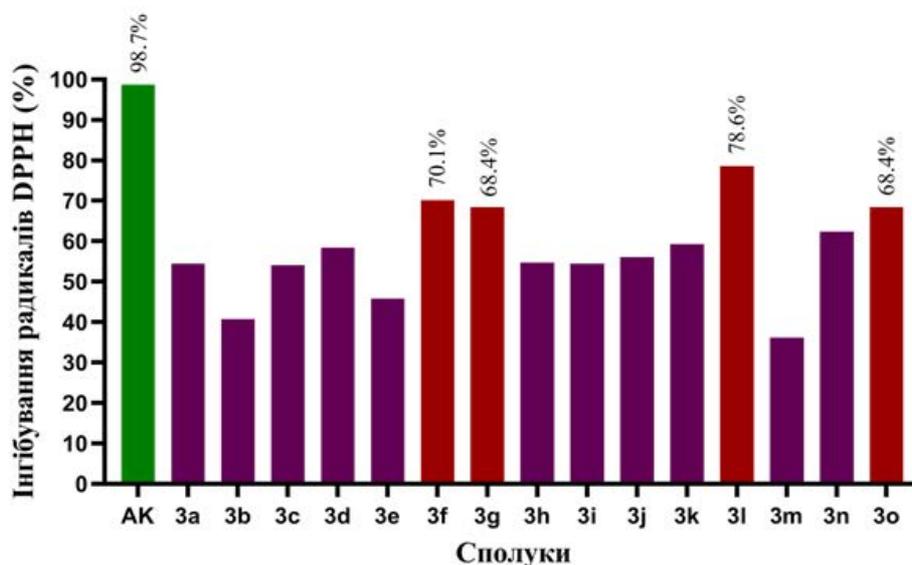


Рис. 2. Інгібування радикалів DPPH похідними 3a–o за концентрації 5 мМ. Аскорбінову кислоту використано як контроль (зелений); сполуки із найвищою антиоксидантною активністю 3f,g,l,o (червоні)

Висновки

Таким чином, показано, що конденсація Кневенагеля є зручним та ефективним інструментом модифікації тіогідантоїнового ядра фармакорними угрупованнями. Проведений біоскринінг 3-заміщених (Z)-5-(2-оксо-2-арилети-

ліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-онів засвідчив їх помірну антимікробну активність із значеннями МБсК та МФсК 31,25–125 мг/мл. Дослідження антиоксидантного потенціалу продемонстрували, що синтезовані похідні здатні поглинати 36,2–78,6% радикалів DPPH.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *McCutcheon S.B.* Enzalutamide: a new agent for the prostate cancer treatment armamentarium // *J. Adv. Pract. Oncol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 182-185.
2. *ARN-509*: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment / Clegg N.J., Wongvipat J., Joseph J.D., Tran C., Ouk S., Dilhas A., Chen Y., Grillot K., Bischoff E.D., Cai L., Aparicio A., Dorow S., Arora V., Shao G., Qian J., Zhao H., Yang G., Cao C., Sensintaffar J., Wasielewska T., Herbert M.R., Bonnefous C., Darimont B., Scher H.I., Smith-Jones P., Klang M., Smith N.D., De Stanchina E., Wu N., Ouerfelli O., Rix P.J., Heyman R.A., Jung M.E., Sawyers C.L., Hager J.H. // *Cancer Res.* – 2012. – Vol.72. – P.1494-1503.
3. *Synthesis*, reactions and applications of 2-thiohydantoin / Elhady H.A., El Desoky S., Al-Shareef H., El-Mekawy R. // *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* – 2019. – Vol.76. – P.971-986.
4. *Cho S., Kim S.H., Shin D.* Recent applications of hydantoin and thiohydantoin in medicinal chemistry // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – Vol.164. – P.517-545.
5. *Mezoughi A.B., Mohammed W.A., Ettarhouni Z.O.* Recent biological applications and chemical synthesis of thiohydantoins // *J. Chem. Rev.* – 2021. – Vol.3. – P.196-218.
6. *Antifungal* activity of 5-(2-nitrovinyl)imidazoles and their derivatives against the causative agents of vulvovaginal candidiasis / Yakovychuk N.D., Deyneka S.Y., Grozav A.M., Humenna A.V., Popovych V.B., Djurirak V.S. // *Regul. Mech. Biosyst.* – 2018. – Vol.9. – P.369-373.
7. *Brand-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C.* Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity // *LWT Food Sci. Technol.* – 1995. – Vol.28. – P.25-30.
8. *Knoevenagel E.* Condensation von Malonsaure mit aromatischen Aldehyden durch Ammoniak und Amine // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1898. – Vol.31. – P.2596-2619.
9. *Expedient* Lewis acid catalyzed synthesis of a 3-substituted 5-arylidene-1-methyl-2-thiohydantoin library / Gregg B.T., Golden K.C., Quinn J.F., Tymoshenko D.O., Earley W.G., Maynard D.A., Razzano D.A., Rennells W.M., Butcher J. // *J. Comb. Chem.* – 2007. – Vol.9. – P.1036-1040.
10. *El-Aasar N.K., Saied K.F.* Synthesis of new thiazolidine and imidazolidine derivatives of pharmacological interest // *J. Heterocyclic Chem.* – 2008. – Vol.45. – P.645-652.
11. *Hossain T.J.* Methods for screening and evaluation of antimicrobial activity: a review of protocols, advantages, and limitations // *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp).* – 2024. – Vol.14. – P.97-115.
12. *Correlates* of markers of oxidative status in the general population / Trevisan M., Browne R., Ram M., Muti P., Freudenheim J., Carosella A.M., Armstrong D. // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol.154. – P.348-356.
13. *Vieira A.J.S.C., Santos P.M.P.* A tentative classification of antioxidants: which role they play when protecting biological targets from oxidative stress induced damage? // *J. Med. Chem. Drug Des.* – 2017. – Vol.1. – P.1-3.
14. *Thiohydantoins* as potential antioxidant agents: in vitro and in silico evaluation / Camargo P.G., Fabris M., da Silva T.U., Silva Lima C.H., de Paula Machado S., Tonin L.T.D., de Lima Ferreira Bispo M., Macedo F.Jr. // *ChemistrySelect.* – 2021. – Vol.6. – P.10429-10435.

Надійшла до редакції 12.09.2025

Надійшла після виправлення 11.12.2025

Прийнята до публікації 23.01.2026

Опублікована 25.02.2026

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 3-SUBSTITUTED (Z)-5-(2-OXO-2-ARYLETHYLIDENE)-2-THIOXOIMIDAZOLIDIN-4-ONES

L.M. Saliyeva ^{a, *}, N.Yu. Slyvka ^a, A.M. Grozav ^b, N.D. Yakovychuk ^b, V.M. Tkachuk ^c, M.V. Vovk ^c^a Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine^b Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine^c Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

* e-mail: saliieva.lesia@vnu.edu.ua

This study is devoted to the development of a general methodological approach to the structural modification of the 2-thiohydantoin nucleus with pharmacomorphic arylolethylidene groups, as well as to the assessment of the biological potential of the synthesized compounds. It was found that the condensation of 3-substituted 2-thiohydantoins with arylglyoxals in the NaOAc–AcOH system leads to the formation of 5-ylidene-functionalized derivatives of 2-thioxoimidazolidin-4-ones. The results of bioscreening showed that the synthesized derivatives **3a–o** exhibited moderate antimicrobial activity, with minimum inhibitory concentration (MIC) values of 31.25–250 mg/mL. The antioxidant potential of the synthesized 3-alkyl(aryl)-5-(2-oxo-2-arylethylidene)-2-thiohydantoins **3a–o** was evaluated using inhibition of DPPH radicals and demonstrated that these compounds are able to scavenge 36.2–78.6% of free radicals.

Keywords: 2-thioxoimidazolidin-4-ones (2-thiohydantoins); Knoevenagel condensation; antibacterial activity; antifungal activity; antioxidant activity; DPPH assay.

REFERENCES

1. *McCutcheon SB.* Enzalutamide: a new agent for the prostate cancer treatment armamentarium. *J Adv Pract Oncol.* 2013; 4(3): 182-185. doi: 10.6004/jadpro.2013.4.3.7.
2. Clegg NJ, Wongvipat J, Joseph JD, Tran C, Ouk S, Dilhas A, et al. ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res.* 2012; 72(6): 1494-1503. doi: 10.1158/0008-5472.
3. Elhady HA, El Desoky S, Al-Shareef H, El-Mekawy R. Synthesis, reactions, and applications of hydantoin and 2-thiohydantoin derivatives. *Acta Pol Pharm Drug Res.* 2019; 76(6): 971-986. doi: 10.32383/appdr/112124.
4. Cho S, Kim S, Shin D. Recent applications of hydantoin and thiohydantoin in medicinal chemistry. *Eur J Med Chem.* 2019; 164: 517-545. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.12.066.

5. Mezoughi AB, Mohammed WA, Ettarhouni ZO. Recent biological applications and chemical synthesis of thiohydantoin. *J Chem Rev.* 2021; 3(3): 196-218. doi: 10.22034/jcr.2021.285244.1111.

6. Yakovychuk ND, Deyneka SY, Grozav AM, Humenna AV, Popovych VB, Djuriak VS. Antifungal activity of 5-(2-nitrovinyl)imidazoles and their derivatives against the causative agents of vulvovaginal candidiasis. *Regul Mech Biosyst.* 2018; 9(3): 369-373. doi: 10.15421/021854.

7. Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT Food Sci Technol.* 1995; 28(1): 25-30. doi: 10.1016/S0023-6438(95)80008-5.

8. Knoevenagel E. Condensation von Malonsaure mit aromatischen Aldehyden durch Ammoniak und Amine. *Ber Dtsch Chem Ges.* 1898; 31(3): 2596-2619. (in German). doi: 10.1002/cber.18980310308.

9. Gregg BT, Golden KC, Quinn JF, Tymoshenko DO, Earley WG, Maynard DA, et al. Expedient Lewis acid catalyzed synthesis of a 3-substituted 5-arylidene-1-methyl-2-thiohydantoin library. *J Comb Chem.* 2007; 9: 1036-1040. doi: 10.1021/cc700103u.

10. El-Aasar NK, Saied KF. Synthesis of new thiazolidine and imidazolidine derivatives of pharmacological interest. *J Heterocycl Chem.* 2008; 45(3): 645-652. doi: 10.1002/jhet.5570450302.

11. Hossain TJ. Methods for screening and evaluation of antimicrobial activity: a review of protocols, advantages, and limitations. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2024; 14(2): 97-115. doi: 10.1556/1886.2024.00035.

12. Trevisan M, Browne R, Ram M, Muti P, Freudenheim J, Carosella AM, et al. Correlates of markers of oxidative status in the general population. *Am J Epidemiol.* 2001; 154(4): 348-356. doi: 10.1093/aje/154.4.348.

13. Vieira AJSC, Santos PMP. A tentative classification of antioxidants: which role they play when protecting biological targets from oxidative stress induced damage? *J Med Chem Drug Des.* 2017; 1(1): 1-3. doi: 10.16966/2578-9589.101.

14. Camargo PG, Fabris M, da Silva TU, Silva Lima CH, de Paula Machado S, Tonin LTD, et al. Thiohydantoin as potential antioxidant agents: in vitro and in silico evaluation. *ChemistrySelect.* 2021; 6: 10429-10435. doi: 10.1002/slct.202102840.