

УДК 547.78+615.3

<https://doi.org/10.37827/ntsh.chem.2024.75.066>

*Олександр ІВАНКІВ<sup>1</sup>, Михайло ДЮРДЯЙ<sup>1</sup>, Леся САЛІЄВА<sup>1</sup>, Наталія СЛИВКА<sup>1</sup>,  
Лариса МАРУШКО<sup>1</sup>, Михайло ВОВК<sup>2</sup>*

## **СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ 2-МЕТИЛ-5-ХЛОРО-2,3-ДИГІДРОІМІДАЗО[2,1-*b*][1,3]ТІАЗОЛ-6-КАРБАЛЬДЕГІДУ**

<sup>1</sup>Волинський національний університет імені Лесі Українки,  
просп. Воли 13, 43025 Луцьк, Україна  
e-mail: salieva.lesia@vnu.edu.ua

<sup>2</sup>Інститут органічної хімії НАН України,  
вул. Академіка Кухаря 5, 02660 Київ, Україна

*Праця присвячена синтезу 2-метил-5-хлоро-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-карбальдегіду та оцінці його антиоксидантного потенціалу. Для реалізації сформульованого завдання як субстрат був використаний синтетично доступний 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5(6H)-он, який вводили у реакцію Вільсмаєра-Хаака під час нагрівання з комплексом ДМФА/РОСІ<sub>3</sub>. Склад та будова одержаного хлоральдегіду однозначно підтверджені комплексним фізико-хімічним аналізом, зокрема даними елементного аналізу, хроматомас-, ІЧ- та ЯМР-спектрів. Оцінку його антиоксидантної активності виконували за допомогою методу інгібування радикалів 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилу (DPPH). Експериментально підтверджено, що показник інгібування радикалів синтезованою сполукою за концентрації 5 мМ становить 54,1 %.*

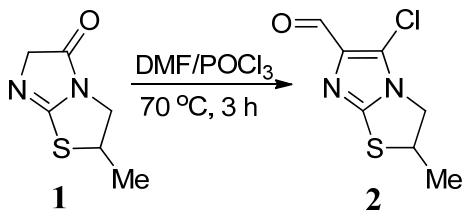
*Ключові слова:* 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5(6H)-он, реакція Вільсмаєра-Хаака, 2-метил-5-хлоро-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-карбальдегід, аналіз DPPH, антиоксидантна активність.

Одним із важливих напрямів сучасної медицини є антиоксидантна терапія захворювань, які пов'язані з окисним стресом [1]. Вільні радикали здатні окиснювати будь-які сполуки і спричиняти пошкодження ендогенних та екзогенних речовин, у тім числі всіх типів біомолекул, порушують нормальні клітинні сигнальні механізми, руйнують запаси клітинної енергії, виснажують відновлювальні еквіваленти та приводять до загибелі клітин, індукуючи апоптоз [2–5]. Саме тому споживання природних і синтетичних антиоксидантів знижує ризик розвитку раку, неврологічних та серцево-судинних захворювань. Зокрема, синтетичні антиоксиданти завдяки кращій стабільності та меншій вартості знайшли широке практичне застосування [6, 7]. З огляду на це пошук і конструювання нових синтетичних сполук, що характеризуються антиоксидантною дією, є актуальним завданням.

Серед *N,S*-вмісних гетероциклів, що входять до складу важливих фармацевтичних препаратів, особливою увагою дослідників користуються імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазоли. Серед цього типу сполук був відкритий антигельмінтний та імунomodуючий препарат «Левімазол» [8], анксиолітичний агент WAY-181187 (SAX-187) [9], модулятор сиртуїну [10] та модулятори білка CXCR4, які специфічно націлені на мінорну кишеню [11]. В ряду функціоналізованих похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолу знайдено сполуки з антимікробною [12], нейропротекторною [13], протираковою [14-17] активностями, а також інгібітори 15-ліпоксигенази [18] та індоламін-2,3-діоксигенази [19].

Варто також зазначити, що для низки функціоналізованих 1,3-тіазолів та їхніх конденсованих похідних, зокрема тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазолів, виявлені виражені антиоксидантні властивості [20, 21]. Зважаючи на зазначене вище, предметом нашого дослідження став синтез та оцінка антиоксидантної активності нового представника функціоналізованих імідазо[2,1-*b*]тіазолів.

Наявність у структурі синтетично доступного 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5(6*H*)-ону **1** активованої метиленової групи робить її вельми привабливою для подальшої структурної модифікації фармакоформними угрупованнями та конструювання біологічно активних сполук. Знайдено, що сполука **1** вступає в реакцію Вільсмаера-Хаака під час нагрівання з комплексом ДМФА/ $\text{POCl}_3$  з утворенням 6-форміл-5-хлоропохідної **2** з виходом 25% (схема 1). Низька селективність перебігу знайденої реакції, найвірогідніше, пов'язана з можливістю побічних процесів за участі метиленової і метинової груп тіазолідинового циклу.

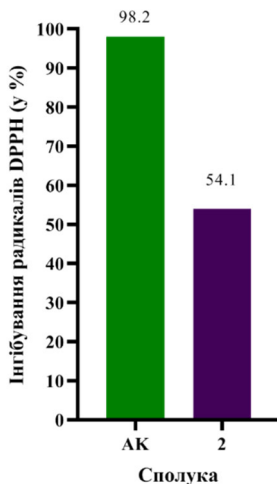


**Схема 1.** Синтез 2-метил-5-хлоро-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-карбальдегіду **2**.

**Scheme 1.** Synthesis of 5-chloro-2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-6-carbaldehyde **2**.

Склад і будова синтезованого хлороальдегіду підтверджені результатами елементного аналізу, хроматомас-, ІЧ- та ЯМР-спектрів. Зокрема, в ІЧ-спектрі міститься інтенсивна смуга поглинання валентних коливань групи  $\text{C}=\text{O}$  при  $1684\text{ см}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  характеризується синглетом формільної групи при 9,72 м.ч., а сигнал відповідного атома карбону в спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$  прописується при 182,2 м.ч. Факт ароматизації імідазольного циклу підтверджується зміщенням сигналів атомів  $\text{C}^5$  та  $\text{C}^6$  в область 139,4 м.ч. та 123,2 м.ч., відповідно.

Для оцінки антиоксидантної активності синтезованого 2-метил-5-хлоро-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-карбальдегіду **2** було використано зручний експрес-метод інгібування радикалів 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилу (DPPH) [22]. На початковому етапі досліджень експериментально продемонстровано, що 6-форміл-5-хлоропохідна **2** інгібує 54,1% утворених радикалів DPPH (рис. 1).



**Рис. 1.** Інгібування радикалів DPPH 2-метил-5-хлор-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]-тіазол-6-карбальдегідом **2** за концентрації 5 мМ.

**Fig. 1.** The inhibition of DPPH radicals by the 5-chloro-2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]-thiazole-6-carbaldehyde **2** at 5 mM concentration.

Наступний етап дослідження – визначення  $IC_{50}$  для 6-форміл-5-хлоропохідної **2**. Значення  $IC_{50}$  відповідає концентрації зразка, який має здатність поглинати 50% вільних радикалів, присутніх у реакційній суміші. Для досліджень використовували серійні розведення вихідних розчинів метанолу в п'яти концентраціях (5,0, 2,25, 1,25, 0,625, 0,3125 мМ, вимірювання через 60 хв). Аналогічний експеримент також проводили для визначення значення  $IC_{50}$  аскорбінової кислоти. Результати скринінгу засвідчують, що досліджуваний 2-метил-5-хлор-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-карбальдегід **2** демонструє високий рівень інгібування радикалів DPPH, а дані  $IC_{50}$  становлять 1,669 мМ, тоді як для аскорбінової кислоти  $IC_{50}$  = 0,097 мМ (рис. 2).

#### Експериментальна хімічна частина

$^1H$  спектри зареєстровані на приладі Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектри ЯМР  $^1H$  і  $^{13}C$  записані на спектрометрі Varian VXR-400 (400 і 126 МГц, відповідно) в імпульсному Фур'є-режимі в  $CDCl_3$ , внутрішній стандарт TMC. Мас-спектри записані на приладі Agilent LC/MSD SL, колонка Zorbax SB-C18, 4,6×15 мм, 1,8 мкм (PN 82(c)75-932), розчинник  $DMSO-d_6$ , іонізація електророзпиленням за атмосферного тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі PerkinElmer ЧН Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури топлення усіх синтезованих речовин визначали на приладі з капілярною трубкою і не коригували.

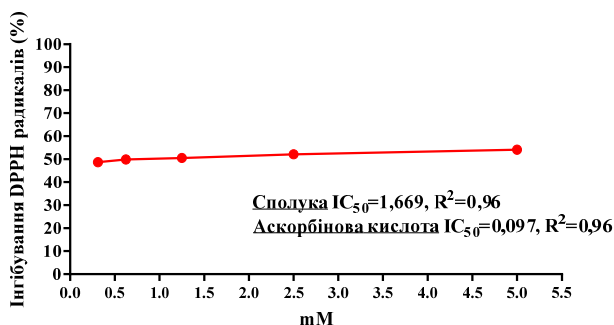


Рис. 2. Інгібування вільних радикалів DPPH за різних концентрацій і значення  $IC_{50}$  для сполуки **2**.

Fig. 2. DPPH free radicals inhibition at different concentrations and  $IC_{50}$  values of compound **2**.

### Синтез 2-метил-5-хлоро-2,3-дигідромідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-карбальдегіду **2**.

До розчину 1 г (6,4 ммоль) 2-метил-2,3-дигідромідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5(6*H*)-ону **1** в 2,49 мл (32 ммоль) сухого ДМФА під час охолодження додавали краплями 1,79 мл (19,2 ммоль)  $POCl_3$ . Суміш нагрівали за 70 °С протягом 3 год, охолоджували, виливали на лід, нейтралізували  $K_2CO_3$ , осад відфільтровували. Фільтрат екстрагували  $CHCl_3$ , сушили та упарювали до залишку, який перекристалізували з МТБЕ.

Вихід: 0,32 г (25%), т. топл. 115–116 °С. ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1684 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 1,63 д (3H,  $^3J = 6,4$ ,  $CH_3$ ), 3,79 д. д (1H,  $^2J = 11,2$ ,  $^3J = 7,2$ ,  $NCH_2$ ), 4,27 д. д (1H,  $^2J = 11,2$ ,  $^3J = 6,8$ ,  $NCH_2$ ), 4,46-4,55 м (1H,  $CH$ ), 9,72 с (1H,  $CH=O$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 20,5 ( $CH_3$ ), 47,7 ( $C^2$ ), 51,5 ( $C^3$ ), 123,2 ( $C^6$ ), 139,4 ( $C^5$ ), 150,6 ( $C^{7a}$ ), 182,2 (C=O). Мас-спектр,  $m/z$ : 203  $[M+H]^+$ . Знайдено, %: С 41,73; Н 3,40; N 13,70.  $C_7H_7ClN_2OS$ . Вирахувано, %: С 41,49; Н 3,48; N 13,82.

**Дослідження антиоксидантної активності (аналіз DPPH).** Для оцінки антиоксидантної активності синтезованого 2-метил-5-хлоро-2,3-дигідромідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-карбальдегіду **2** використовували аналіз інгібування радикалів DPPH згідно з описаною методикою [22]. До метанольних розчинів досліджуваної сполуки та аскорбінової кислоти як еталону додавали по 1 мл розчину DPPH (8 мг/100 мл) та залишали за кімнатної температури в темному місці на 1 год. Величину поглинання визначали при 517 нм стосовно контролю за допомогою спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu, Японія). Кожен зразок аналізували в трьох повторях. Відсоток інгібування розраховували щодо холостого зразка

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

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

## Висновки

Розроблено зручний метод біфункціоналізації імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазольного ядра формільною групою та атомом галогену, що дало змогу отримати раніше невідомий 2-метил-5-хлоро-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-карбальдегід.

Проведений скринінг антиоксидантної активності синтезованої сполуки виявив, що її інгібуюча дія стосовно радикалів DPPH становить 54.1% та є цікавою для поглиблених фармакологічних досліджень і дизайну потенційних синтетичних антиоксидантів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Murphy M. P., Holmgren A., Larsson N. G., Halliwell B., Chang C. J., Kalyanaraman B., Rhee S. G., Thornalley P. J., Partridge L., Gems D., Nyström T., Belousov V., Schumacker P. T., Winterbourn C. C.* Unraveling the biological roles of reactive oxygen species. *Cell Metab.* 2011. Vol. 13(4). P. 361–366. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.03.010>.
2. *Đukić M., Ninković M., Jovanović M.* Oxidative stress: Clinical diagnostic significance. *J. Med. Biochem.* 2008. Vol. 27(4). P. 409–425. <https://doi.org/10.2478/v10011-008-0024-1>.
3. *Semchyshyn H. M.* Reactive carbonyl species in vivo: generation and dual biological effects. *Sci. World J.* 2014. Vol. 2014. P. 417842. <https://doi.org/10.1155/2014/417842>.
4. *Kagan V. E., Fabisiak J. P., Shvedova A. A., Tyurina Y. Y., Tyurin V. A., Schor N. F., Kawai K.* Oxidative signaling pathway for externalization of plasma membrane phosphatidylserine during apoptosis. *FEBS Letters.* 2000. Vol. 477. P. 1–7. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01707-5](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01707-5).
5. *Djukic M. M., Jovanovic M. D., Ninkovic M., Stevanovic I., Ilic K., Curcic M., Vekic J.* Protective role of glutathione reductase in paraquat induced neurotoxicity. *Chem. Biol. Interact.* 2012. Vol. 199. P. 74–86. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.05.008>.
6. *Pokorný J.* Are natural antioxidants better – and safer – than synthetic antioxidants? *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2007. Vol. 109(8). P. 883–883. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200700064>.
7. *Stoia M., Oancea S.* Low-molecular-weight synthetic antioxidants: classification, pharmacological profile, effectiveness and trends. *Antioxidants.* 2022. Vol. 11(4). P. 638. <https://doi.org/10.3390/antiox11040638>.
8. *Amarouch H., Loiseau P. R., Bacha C., Caujolle R., Payard M., Loiseau P. M., Bories C., Gayral P.* Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: analogues of levamisole. *Eur. J. Med. Chem.* 1987. Vol. 22(5). P. 463–466. [https://doi.org/10.1016/0223-5234\(87\)90037-7](https://doi.org/10.1016/0223-5234(87)90037-7).
9. *Liu K. G., Robichaud A. J., Bernotas R. C., Yan Y., Lo J. R., Zhang M.-Y., Hughes Z. A., Huselton C., Zhang G. M., Zhang J. Y., Kowal D. M., Smith D. L., Schechter L. E., Comery T. A.* 5-Piperazinyl-3-sulfonylindazoles as potent and selective 5-hydroxytryptamine-6 antagonists. *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53(21). P. 7639–7646. <https://doi.org/10.1021/jm1007825>.
10. *Bemis J., Disch J. S., Jirousek M., Lunsman W. J., Ng P. Y., Vu C. B.* Sirtuin modulating imidazothiazole compounds. Patent of US. WO 2008156866. Publ. 24.12.2008.
11. *Bekaddour Benatia N., Rodero M., Herbeu-Val J.-P., Pietrancosta N., Smith N.* Imidazoline derivatives as CXCR4 modulators. Patent of France. WO 2020201096. Publ. 08.10.2020.
12. *Shareef M. A., Sirisha K., Sayeed I. B., Khan I., Ganapathi T., Akbar S., Kumar C. G., Kamal A., Nagendra Babu B.* Synthesis of new triazole fused imidazo[2,1-*b*]thiazole hybrids with emphasis on *Staphylococcus aureus* virulence factors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019. Vol. 29(19). P. 126621. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.08.025>.
13. *Leoni A., Frosini M., Locatelli A., Micucci M., Carotenuto C., Durante M., Cosconati S., Budriesi R.* 4-Imidazo[2,1-*b*]thiazole-1,4-DHPs and neuroprotection: preliminary study in

- hits searching. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 169. P. 89–102. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.02.075>.
14. Baig M. F., Nayak V. L., Budaganaboyina P., Mullagiri K., Sunkari S., Gour J., Kamal A. Synthesis and biological evaluation of imidazo[2,1-*b*]thiazole-benzimidazole conjugates as microtubule-targeting agents. *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 77. P. 515–526. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.005>.
  15. Nagireddy P. K. R., Kommalapati V. K., Krishna V. S., Sriram D., Tangutur A. D., Kantevari S. Imidazo[2,1-*b*]thiazole-coupled natural nospapine derivatives was anticancer agents. *ACS Omega.* 2019. Vol. 21(4). P. 19382–19398. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b02789>.
  16. Noha R. M., Abdelhameid M. K., Ismail M. M., Manal R. M., Salwa E. Design, synthesis and screening of benzimidazole containing compounds with methoxylated aryl radicals as cytotoxic molecules on (HCT-116) colon cancer cells. *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 209. P. 112870. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112870>.
  17. Zhang Q., Zhao K., Zhang L., Jiao X., Zhang Y., Tang C. Synthesis and biological evaluation of diaryl urea derivatives as FLT3 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020. Vol. 30(23). P. 127525. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127525>.
  18. Dianat S., Moghimi S., Mahdavi M., Nadri H., Moradi A., Firoozpour L., Emami S., Mouradzadegan A., Shafiee A., Foroumadi A. Quinoline-based imidazole-fused heterocycles as new inhibitors of 15-lipoxygenase. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016. Vol. 31(3). P. 205–209. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1206087>.
  19. Serafini M., Torre E., Aprile S., Massarotti A., Fallarini S., Piralì T. Synthesis, docking and biological evaluation of a novel class of imidazothiazoles as IDO1 inhibitors. *Molecules.* 2019. Vol. 24(10). P. 1874. <https://doi.org/10.3390/molecules24101874>.
  20. Kasote D. M., Katyare S. S., Hegde M. V., Bae H. Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. *Int. J. Biol. Sci.* 2015. Vol. 11(8). P. 982–991. <https://doi.org/10.7150%2Fijbs.12096>.
  21. Djukic M., Fesatidou M., Xenikakis I., Geronikaki A., Angelova V. T., Savic V., Pasic M., Krilovic B., Djukic D., Gobeljic B., Pavlica M., Djuric A., Stanojevic I., Vojvodic D., Saso L. In vitro antioxidant activity of thiazolidinone derivatives of 1,3-thiazole and 1,3,4-thiadiazole. *Chem. Biol. Interact.* 2018. Vol. 286. P. 119–131. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.03.013>.
  22. Brand-Williams W., Cuvelier M. E., Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Science and Technology.* 1995. Vol. 28(1). P. 25–30. [https://doi.org/10.1016/S0023-6438\(95\)80008-5](https://doi.org/10.1016/S0023-6438(95)80008-5).

## SUMMARY

**Olexandr IVANKIV<sup>1</sup>, Mykhailo DIURDIA<sup>1</sup>, Lesya SALIYEV<sup>1</sup>, Nataliia SLYVKA<sup>1</sup>,  
Larysa MARUSHKO<sup>1</sup>, Mykhailo VOVK<sup>2</sup>**

## **SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF 5-CHLORO-2-METHYL-2,3-DIHYDROIMIDAZO[2,1-*b*][1,3]THIAZOLE-6-CARBALDEHYDE**

<sup>1</sup>*Lesya Ukrainka Volyn National University  
13, Voli Ave., Lutsk 43025, Ukraine  
e-mail: slivka.natalia@vnu.edu.ua*

<sup>2</sup>*Institute of Organic Chemistry of the NAS of Ukraine,  
5, Akademika Kukharia Str., 02660 Kyiv, Ukraine*

Imidazothiazoles annelated to the *b* face have been of particular interest to researchers in recent decades due to their powerful medical and biological potential. Antioxidant therapy of diseases associated with oxidative stress is one of the important areas of modern medicine. That is why this work is devoted to the synthesis of 2-methyl-5-chloro-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-6-carbaldehyde and the evaluation of its antioxidant potential. Synthetically available 2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazol-5(6*H*)-one was used as a substrate. The presence of an activated methylene group in its structure makes it very attractive for further structural modification by pharmacoform groups and construction of biologically active compounds. It was found that 2-methylimidazothiazole undergoes a Vilsmeier-Haack reaction during heating with a DMF/ $\text{POCl}_3$  complex to form a 6-formyl-5-chloro derivative with a yield of 25%. The composition and structure of this chloraldehyde synthesized for the first time was unambiguously confirmed by a set of physicochemical analysis, including elemental analysis, chromatography-mass, IR and NMR spectra. Specifically, IR spectrum contains an intense absorption band of valence vibrations of the C=O group at  $1684\text{ cm}^{-1}$ . The  $^1\text{H}$  NMR spectrum is characterized by a formyl group singlet at 9.72 ppm, and the signal of the corresponding carbon atom in the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum is recorded at 182.2 ppm. The fact of aromatization of the imidazole ring is confirmed by the shift of the signals of  $\text{C}^5$  and  $\text{C}^6$  atoms to the region of 139.4 ppm and 123.2 ppm, respectively. The antioxidant activity was assessed using the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical inhibition method. Initially, it was experimentally confirmed that the rate of inhibition of radicals by the synthesized compound at a concentration of 5 mM is 54.1%. The next stage of the study showed that the  $\text{IC}_{50}$  data is 1.669 mM, vs  $\text{IC}_{50} = 0.097\text{ mM}$  for ascorbic acid. Therefore, 2-methyl-5-chloro-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-6-carbaldehyde is of interest for advanced pharmacological studies and design of promising synthetic antioxidants.

*Keywords:* 2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazol-5(6*H*)-one, Vilsmeier-Haack reaction, 5-chloro-2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-6-carbaldehyde, DPPH assay, antioxidant activity.

Стаття надійшла: 30.04.2024.  
Після доопрацювання: 15.06.2024.  
Прийнята до друку: 04.10.2024.