

Рекомендована д.х.н., професором І.В.Українцем

УДК 547.799 : 615.244 : 615.281

[5-(3-ОКСО-1-ПРОПЕНІЛ)-1H-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ]ТІООЦТОВІ КИСЛОТИ. СИНТЕЗ, АНТИОКСИДАНТНА ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ

В.О.Чорноус, А.О.Паламар, І.М.Яремій, І.П.Бурденюк, М.В.Вовк

Буковинський державний медичний університет
Інститут органічної хімії НАН України

Конденсацією [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот з арилметилкетонами синтезовані [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіооцтові кислоти, які проявляють виражену антиоксидантну активність та помірну антимікробну та антигрибкову дію.

Арсенал сучасних лікарських засобів постійно поповнюється новими препаратами, серед яких значна частина відноситься до похідних п'ятичленних азотовмісних гетероциклів. Зокрема, як ефективний антиоксидант використовується вітчизняний лікарський препарат – тіотриазолін, у структурі якого містяться фрагменти триазолу та тіогліколевої кислоти [5]. Широкий спектр антимікробної та протигрибкової дії виявляють препарати групи 5-нітроімідазолу (метронідазол, клотримазол, міконазол), що входять до національного переліку основних лікарських засобів.

Аналіз літературних джерел засвідчує наявність у ряду 5-арилімідазолін-2-онів сполук зі значним антиоксидантним потенціалом [8]. Введення в структуру імідазольного циклу вінілкетонного фрагмента поряд з антиоксидантною активністю (АОА) приводить до появи антигрибкової та антимікробної дії [7]. Таким чином, функціоналізовані похідні імідазолу, що містять залишок тіогліколевої кислоти та проп-2-ен-1-ону є перспективними об'єктами для пошуку серед них нових типів сполук з антиоксидантною, антимікробною та антигрибковою дією.

Цільові сполуки отримані конденсацією доступних [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот (1a-d) [4] з арилметилкетонами (2a-e) в киплячо-

му етанолі в присутності 20%-ного розчину натрію гідроксиду (схема).

Синтезовані сполуки (3 a-e) (табл. 1, 2) – кристалічні речовини світло-жовтого кольору з високими температурами плавлення, розчинні у розчинах лугів та в органічних розчинниках. Їх склад і структура підтверджені елементним аналізом та результатами вимірювань ІЧ-, ЯМР¹H- та хроматомас-спектрів. Зокрема, ІЧ-спектри характеризуються інтенсивними смугами поглинання спряжених карбонільних груп при 1720-1730 см⁻¹ та широким інтервалом поглинання (2450-2920 см⁻¹) карбоксильних груп, що засвідчує їх димерний характер у твердому стані. В спектрах ЯМР¹H наявні типові сигнали протонів Н² імідазольного циклу при 8,23-8,32 м.ч. та екзоциклічної метиленової групи при 4,05-4,14 м.ч.

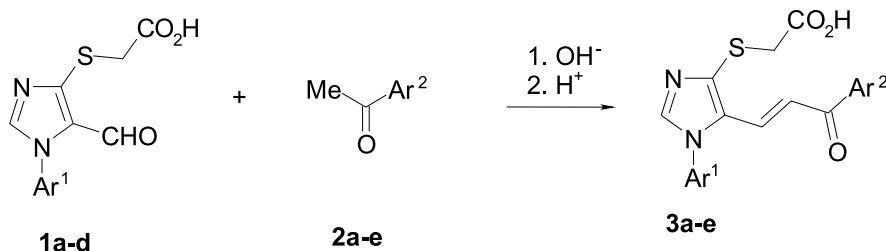
Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри синтезованих речовин у таблетках KBr записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР ¹H в (CD₃)₂SO виміряні на спектрометрі Varian Mercury-400 (399,97 МГц), внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хроматомас-спектри отримані на приладі PE SCIEX API 150 EX [детектори UV (254 нм) та ELSD].

[5-(3-Оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіооцтові кислоти (3a-e). До суміші 1 ммоль альдегіду (1a-d) та 1 ммоль кетону (2a-e) в 5 мл етанолу додавали 1 мл 20%-ного натрію гідроксиду, кип'ятили впродовж 15 хв, виливали у воду і нейтралізували розчин оцтовою кислотою. Осад, що утворився, відфільтрували, промивали водою та сушили. Кристалізували з 50%-ного водного розчину оцтової кислоти.

Експериментальна біологічна частина

Антиоксидантну активність синтезованих сполук (3a-e) визначали *in vitro* [3, 6] за величиною інгібу-



1, Ar¹ = Ph (a), 4-FC₆H₄ (b), 4-MeC₆H₄ (c), 1-C₁₀H₇ (d); 2, Ar² = 4-ClC₆H₄ (a), 4-MeC₆H₄ (b), 4-MeOC₆H₄ (c), 4-FC₆H₄ (d), 3-ClC₆H₄ (e); 3, Ar¹ = Ph, Ar² = 4-ClC₆H₄ (a), Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeC₆H₄ (b); Ar¹ = 4-FC₆H₄, Ar² = 4-MeOC₆H₄ (c); Ar¹ = 4-MeC₆H₄, Ar² = 4-FC₆H₄ (d), Ar¹ = 1-C₁₀H₇, Ar² = 3-ClC₆H₄ (e).

Схема

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики, дані елементного аналізу та хроматомас-спектрів [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1*H*-імідазол-4-іл]тіооцтових кислот (**3 а-е**)

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °С	Емпірична формула	Знайдено, %			Виразувано, %			[M+1] ⁺	М
				С	Н	N	С	Н	N		
3a	68	230-232	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ S	60,42	3,71	7,15	60,23	3,79	7,02	399	398,87
3b	68	173-175	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	66,80	4,46	7,63	66,65	4,79	7,40	379	378,45
3c	78	227-229	C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₄ S	60,95	4,21	6,90	61,16	4,15	6,79	412	412,44
3d	68	220-222	C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₃ S	63,41	4,39	6,93	63,62	4,32	7,07	396	396,44
3e	72	180-182	C ₂₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S	64,02	3,91	6,38	64,21	3,82	6,24	449	448,93

Таблиця 2

ІЧ- та ЯМР¹H-спектри [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1*H*-імідазол-4-іл]тіооцтових кислот (**3 а-е**)

Сполука	ІЧ-спектр, см ⁻¹		ЯМР ¹ H, δ, м.ч.
	С=O	COOH	
3a	1720	2475-2860	4,05 с (2H, CH ₂), 7,24-7,73 м (9H _{Ar} + 2CH=), 8,29 с (1H, H ²), 12,61 ш.с (1H, COOH)
3b	1730	2450-2810	2,39 с (3H, CH ₃), 4,07 с (2H, CH ₂), 7,22-7,78 м (9H _{Ar} + 2CH=), 8,23 с (1H, H ²), 12,81 ш.с (1H, COOH)
3c	1725	2510-2900	3,82 с (3H, CH ₃ O), 4,09 с (2H, CH ₂), 7,04-7,62 м (8H _{Ar} + 2CH=), 8,30 с (1H, H ²), 12,72 ш.с (1H, COOH)
3d	1730	2480-2920	2,28 с (3H, CH ₃), 4,14 с (2H, CH ₂), 7,28-7,83 м (8H _{Ar} + 2CH=), 8,27 с (1H, H ²), 12,57 ш.с (1H, COOH)
3e	1725	2470-2840	4,11 с (2H, CH ₂), 7,34-8,08 м (11H _{Ar} + 2CH=), 8,32 с (1H, H ²), 12,75 ш.с (1H, COOH)

вання швидкості аскорбат-залежного пероксидного окиснення ендогенних ліпідів печінки щурів, яку встановлювали за концентрацією одного з кінцевих продуктів процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) – малонового альдегіду (МА) у досліджуваному зразку. Вміст МА визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) і розраховували в мкмоль/г тканини.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням параметричного t-критерію достовірності Стьюдента [2]. Величину інгібування аскорбат-індукованого ВРОЛ розраховували у відсотках, приймаючи за 100% концентрацію МА в контрольних пробах, що склала 104,84 мкмоль/г тканини.

Діапазон концентрацій синтезованих речовин обрано в межах концентрацій досліджених для їх структурного аналога - тіотриазоліну (**Т**), (виробник корпорація «Артеріум», Україна, розчин для ін'єкцій 25 мг/мл), антиоксидантна дія якого доведена.

Первинний мікробіологічний скринінг і вивчення антибактеріальної та протигрибкової активності синтезованих сполук (**3а-е**) проводили згідно з методичними рекомендаціями по вивченню активності антимікробних лікарських засобів [1], визначали мінімальну бактеріостатичну (МБсК), бактеріцидну (МБцК), фунгістатичну (МФсК) та фунгіцидну (МФцК) концентрації сполук по відношенню до еталонних штамів *S.aureus* 209, *E.coli* ATCC-25922, *C.albicans* ATCC-885-653.

Для дослідження антимікробної активності сполук готували вихідні розчини в концентраціях 2000 мкг/мл. Тест-культурами служили музейні штами грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Поживними середовищами для культур стафілокока та кишкової палички служив 1%-ний м'ясо-пептонний бульйон, а для культури дріжджоподібних грибів (*S.albicans*) – 1%-не рідке середовище Сабуро. Для визначення бактеріцидних та фунгіцидних концентрацій сполук користувались твердими поживними середовищами – МПА та твердим середовищем Сабуро.

Мінімальну бактеріостатичну концентрацію визначали методом серійних подвійних розведень у рідкому оптимальному поживному середовищі. Бактеріцидну концентрацію встановлювали шляхом висіву бактеріологічною петлею із пробірок, де був відсутній видимий ріст відповідного мікроорганізму, на сектори чашки Петрі з оптимальним твердим поживним середовищем.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень антиоксидантної активності (табл. 3) показали, що синтезовані сполуки (**3а-е**) в діапазоні концентрацій 10⁻¹-10⁻³ моль/л мають високу антиоксидантну дію. На активність сполук впливає їх концентрація та характер замісників у положеннях 1 та 5 імідазольного фрагменту. Найбільшу активність виявили сполуки (**3а**) – 83,80% у концентрації 10⁻¹ моль/л, (**3с**) і (**3д**) – 82,33% у концентрації 10⁻² моль/л. Сполука (**3а**) виявляє найвищу здатність

Таблиця 3

Антиоксидантна активність
[5-(3-оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіоцтових кислот (**3 а-е**) *in vitro*

Сполука	Концентрація, моль/л									
	10 ⁻¹		5×10 ⁻²		10 ⁻²		5×10 ⁻³		10 ⁻³	
	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %
3 а	16,98±0,55*	83,80	24,55±0,47*	76,58	26,48±0,58*	74,74	27,64±0,20*	73,63	29,18±0,58*	70,55
3 б	40,30±0,63*	61,56	57,13±0,39*	45,51	85,15±0,31*	18,78	94,03±0,47*	10,31	97,12±0,47*	7,36
3 с	70,48±0,47*	32,77	36,98±0,33*	64,73	18,53±0,39*	82,33	26,09±0,97*	75,11	19,92±0,36*	81,00
3 д	24,16±0,36*	76,96	19,91±0,43*	81,01	18,52±0,38*	82,33	19,69±0,27*	81,22	29,57±1,07*	74,60
3 е	40,53±0,44*	61,38	39,76±0,71*	62,08	51,95±0,55*	50,45	65,62±0,71*	37,41	61,99±0,47*	40,87
Т	42,69±0,67*	59,28	43,23±0,39*	58,77	46,94±0,36*	55,23	48,48±0,31*	53,76	58,67±0,44*	44,04
Контроль	104,84±0,90	–	104,84±0,90	–	104,84±0,90	–	104,84±0,90	–	104,84±0,90	–

* – достовірно по відношенню до контролю (p<0,05)

Таблиця 4

Антимікробна та протигрибкова активність
[5-(3-оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіоцтових кислот (**3а-е**)

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів					
	<i>S. aureus</i> 209		<i>E. coli</i> ATCC-25922		<i>C. albicans</i> ATCC-885-653	
	Концентрація сполук, мкг/мл					
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
3 а	15,60	62,50	500	1000	250	500
3 б	31,25	125	1000	>1000	25	500
3 с	1000	>1000	>1000	>1000	1000	>1000
3 д	62,50	250	1000	>1000	500	1000
3 е	15,60	62,50	500	>1000	250	500

інгібувати індуковане ВРОЛ (83,80%), як і тіотриазолін в концентрації 10⁻¹ моль/л. При цьому, ступінь пригнічення індукованого ВРОЛ сполуки (**3а**) на 24,5% перевищує показник тіотриазоліну. В концентрації 10⁻² моль/л АОА сполук (**3с**) і (**3д**) перевищує АОА тіотриазоліну на 27,10%.

За результатами бактерицидної та фунгіцидної активності (табл. 4) встановлено, що досліджувані сполуки (**3а-е**) чинять помірну біологічну дію на тест-культури різних видів і родів грам позитивних і грам негативних бактерій та грибів. Отримані результати свідчать про те, що сполуки (**3а-е**) проявляють більш виражену бактериостатичну дію по від-

ношенню до штамів *S. aureus* 209 порівняно з фунгістатичною. Синтезовані речовини пригнічують розвиток вегетативних форм мікроорганізмів у концентраціях 15,60-1000 мкг/мл. Найбільшу антимікробну дію проявили сполуки (**3а**) та (**3е**).

ВИСНОВКИ

1. Розроблено метод синтезу нових [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіоцтових кислот.
2. У ряду синтезованих сполук виявлені речовини з вираженою антиоксидантною активністю.
3. Встановлено, що досліджувані сполуки виявляють помірну антимікробну та антигрибкову активність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волянський Ю.Л., Гриценко І.С., Ширококов В.П. та ін. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів: Метод. рекомендації. – К., 2004. – 38 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
3. Давидова Н.В. Біохімічні механізми антиоксидантної дії екстракту родіоли рідкого: Дис. ...канд. мед. наук. – К., 2005. – 182 с.
4. Пат. № 68451 Україна МКП (2012/01) А 61 К 31/00, С 07 D 233/00. – Заявл.: 07.09.2011. Опубл.: 26.03.2012. – Бюл. №6. – 4 с.
5. Савустьяненко А.В. // Новості медицини і фармації. – 2008. – №15. – С. 19-21.

6. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – №44 (4). – P. 1396-1404.
7. Hussain T., Siddiqui H., Zia-ur-Rehman M. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – №44. – P. 4654-4660.
8. Watanabe K., Morinaka Y., Hayachi Y. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – №18. – P. 1478-1483.

УДК 547.799 : 615.244 : 615.281

[5-(3-ОКСО-1-ПРОПЕНИЛ)-1H-ИМИДАЗОЛ-4-ИЛ]ТИОУКСУСНЫЕ КИСЛОТЫ. СИНТЕЗ, АНТИОКСИДАНТНАЯ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

В.А.Чорноус, А.А.Паламар, И.М.Яремий, И.П.Бурденюк, М.В.Вовк
Конденсацией [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]уксусных кислот с арилметилкетонами синтезированы [5-(3-оксо-1-пропенил)-1H-имидазол-4-ил]тиоуксусные кислоты, которые проявляют выраженную антиоксидантную активность и умеренное противомикробное и противогрибковое действие.

UDC 547.799 : 615.244 : 615.281

[5-(3-OXO-1-PROPENYL)-1H-IMIDAZOL-4-YL]THIOACETIC ACIDS. SYNTHESIS, THE ANTIOXIDANT AND ANTIMICROBIC ACTIVITY

V.O.Chornous, A.O.Palamar, I.M.Yaremiy, I.P.Burdenyuk, M.V.Vovk
[5-(3-Oxo-1-propenyl)-1H-imidazol-4-yl]thioacetic acids have been synthesized by condensation of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids with arylmethylketones. The compounds obtained have the profound antioxidant activity and moderate antimicrobial and antifungal action.