

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

УДК 547.799 : 615.244 : 615.281

## [5-(3-ОКСО-1-ПРОПЕНИЛ)-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-, ЯМР<sup>1</sup>H- та хроматомас-спектрів. Зокрема, ІЧ-спектри характеризуються інтенсивними смугами поглинання спряжених карбонільних груп при 1720-1730 см<sup>-1</sup> та широким інтервалом поглинання (2450-2920 см<sup>-1</sup>) карбоксильних груп, що засвідчує їх димерний характер у твердому стані. В спектрах ЯМР<sup>1</sup>H наявні типові сигнали протонів Н<sup>2</sup> імідазольного циклу при 8,23-8,32 м.ч. та екзоциклічної метилсенової групи при 4,05-4,14 м.ч.

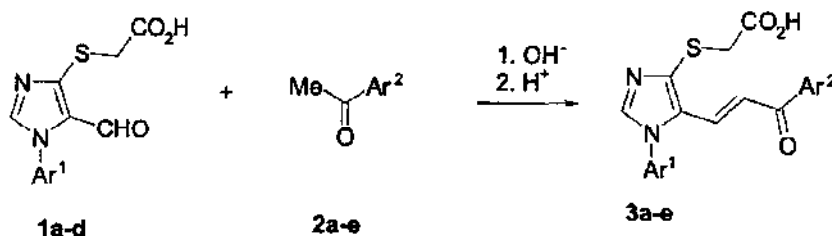
### Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри синтезованих речовин у таблетках КВг записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР<sup>1</sup>H в (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO 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, Ar<sup>1</sup> = Ph (a), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (d); 2, Ar<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e);  
3, Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), Ar<sup>1</sup> = Ph, Ar<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b); Ar<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>2</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c); Ar<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>2</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d),  
Ar<sup>1</sup> = 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, Ar<sup>2</sup> = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (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, %			Вирахувано, %			[M+1] <sup>+</sup>	М
				С	Н	N	С	Н	N		
3a	68	230-232	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	60,42	3,71	7,15	60,23	3,79	7,02	399	398,87
3b	68	173-175	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	66,80	4,46	7,63	66,65	4,79	7,40	379	378,45
3c	78	227-229	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	60,95	4,21	6,90	61,16	4,15	6,79	412	412,44
3d	68	220-222	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	63,41	4,39	6,93	63,62	4,32	7,07	396	396,44
3e	72	180-182	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	64,02	3,91	6,38	64,21	3,82	6,24	449	448,93

Таблиця 2

ІЧ- та ЯМР<sup>1</sup>H-спектри [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1*H*-імідазол-4-іл]тіооцтових кислот (3 а-е)

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

вання швидкості аскорбат-залежного пероксидного окиснення ендогенних ліпідів печінки шурів, 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 обрали 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 грам-позитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Поживними середовищами для культур стафілокока та кишкової палички служив 1%-ний м'ясо-целюльний 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<sup>-1</sup>-10<sup>-3</sup> 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<sup>-1</sup> моль/л, (3с) і (3d) – 82,33% у концентрації 10<sup>-2</sup> моль/л. Сполука (3а) виявляє найвищу здатність

Таблиця 3

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

Сполука	Концентрація, моль/л									
	10 <sup>-1</sup>		5×10 <sup>-2</sup>		10 <sup>-2</sup>		5×10 <sup>-3</sup>		10 <sup>-3</sup>	
	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, %
3a	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
3b	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
3c	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
3d	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
3e	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
T	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 (3a-e)

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
3a	15,60	62,50	500	1000	250	500
3b	31,25	125	1000	>1000	25	500
3c	1000	>1000	>1000	>1000	1000	>1000
3d	62,50	250	1000	>1000	500	1000
3e	15,60	62,50	500	>1000	250	500

інгібувати індуковане ВРОЛ (83,80%), як і тіотриазолін в концентрації 10<sup>-1</sup> моль/л. При цьому, ступінь пригнічення індукованого ВРОЛ сполуки (3a) на 24,5% перевищує показник тіотриазоліну. В концентрації 10<sup>-2</sup> моль/л АОА сполук (3c) і (3d) перевищує АОА тіотриазоліну на 27,10%.

За результатами бактерицидної та фунгіцидної активності (табл. 4) встановлено, що досліджувані сполуки (3a-e) 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 (3a-e) проявляють більш виражену бактериостатичну дію по від-

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

#### 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., Широбоков В.П. та ін. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів: Метод. рекомендації. – К., 2004. – 38 с.
2. Гланц С. Медико-біологічна 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 и 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-ОХО-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.Yaremij, 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.