

ХІМІЧНІ НАУКИ

УДК 547.771+547.781.1

СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ГІБРИДНИХ СИСТЕМ З ПІРАЗОЛЬНИМ ТА ІМІДАЗОЛЬНИМ ЦИКЛАМИ

Братенко М.К., Панасенко Н.В.

Буковинський державний медичний університет

Згідно літературних даних, серед похідних піразолу знайдені сполуки, які проявляють різну біологічну активність. В даній роботі трикомпонентною конденсацією 1-заміщених 3-арилпіразол-4-карбальдегідів, бензилу та ацетату амонію в середовищі оцтової кислоти синтезовані 1-заміщені 3-арил-4-(4,5-дифенілімідазол-2-іл)піразоли. Серед одержаних 4-імідазоліпіразолів виявлені сполуки із помірно антимікробною дією. Склад та будова всіх синтезованих сполук надійно підтверджені сучасними фізико-хімічними методами.

Ключові слова: піразол-4-карбальдегіди, бензил, ацетат амонію, 4-(4,5-дифенілімідазол-2-іл)піразоли, конденсація, протимікробна активність.

Постановка проблеми. Базовою проблемою функціонально орієнтованого молекулярного дизайну нових фармакологічно активних сполук є вибір доступних субстратів із вираженим синтетичним потенціалом.

Імідазольний цикл є важливим структурним фрагментом значного числа речовин природного походження [1] та фармацевтично активних структур [2]. В ряду сполук імідазолу особливе місце належить їх полізаміщеним представникам, які виявляють широкий спектр біологічної дії.

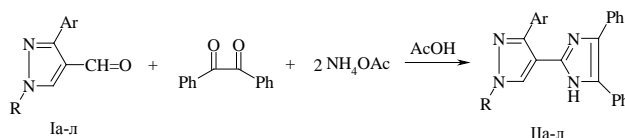
Аналіз останніх досліджень і публікацій. Як показав літературний огляд органічні сполуки, які містять імідазольний цикл виявляють різні види фармакологічної активності: протизапальних [3], протиалергічних [4], протимікробних [5], протипухлинних [6] та анальгетичних [7]. Окрім цього серед них знайдені інгібітори P38 MAP кіннази [8] та глюкогонових рецепторів [9].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Відомо, що одним із ефективних методів отримання 2-алкіл(арил)-4,5-діарилімідазолів є каталізована кислотами однореакторна трикомпонентна конденсація альдегідів, α -дикетонів та ацетату амонію [10-12]. Використання такого типу реакції для отримання їх 2-гетерильних аналогів, зокрема 2-піразоліл-4,5-дифенілімідазолів, обмежене в літературі всього-навсього одним прикладом [13]. Разом з тим, враховуючи фармакологічну поведінку низки гетероциклічних ансамблів, які є комбінацією імідазольного та піразольного ядер [14; 15], дизайн нових 4-імідазоліпіразолів видається науково обґрунтованим як з хімічної, так і біологічної точок зору. В силу цього предметом нашого повідомлення стало дослідження конденсації доступних [16; 17] 3-арил-4-формілпіразолів (Ia-л) із бензилом та ацетатом амонію.

Мета статті. Головною метою нашого дослідження став синтез раніше невідомих 1-заміщених 3-арил-4-(4,5-дифенілімідазол-2-іл)піразолів і тестування бактерицидної дії синтезованих сполук.

Виклад основного матеріалу. Встановлено, що піразол-4-карбадегіди (Ia-л) взаємодіють із бензилом та ацетатом амонію у співвідношенні 1:1:4 в середовищі киплячої оцтової кислоти з утво-

ренням 4-(4,5-дифенілімідазол-2-іл)піразолів (IIa-л). Контроль перебігу реакції методом ТПХ засвідчив, що в таких умовах вона завершується впродовж 1 год і приводить до цільових продуктів з виходами 64-91%.



I, II, R=Ph, Ar=Ph (а), 3-ClC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в), F₂HCOC₆H₄ (г), тієн-2-іл (д), піридин-4-іл (е), бензофуран-2-іл (є); R=NCCCH₂CH₂, Ar=3-ClC₆H₄ (ж), 4-BrC₆H₄ (з); 3,4-Me₂C₆H₃ (і); R=HOOCCH₂CH₂, Ar=- 3-BrC₆H₄ (к), 3-NO₂-4-MeOC₆H₃ (л).

Склад синтезованих сполук надійно доведено елементним аналізом та мас-спектрами (табл. 1), а структура – методами ІЧ- та ЯМР ¹H спектроскопії (табл. 2). Зокрема, мас-спектри усіх речовин характеризуються максимальними піками протонованих молекулярних іонів [M+1]⁺. В ІЧ спектрах наявні смуги поглинання зв'язку N-H імідазольного циклу в інтервалі 3370-3385 см⁻¹, а для сполук (II-л) – додаткові смуги поглинання груп C≡N (2255-2260 см⁻¹) або COOH (2490-2905 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H окрім типових сигналів арильних та алкільних замісників азольних ядер присутні синглети протонів H⁵ піразольного циклу (8.26-9.07 м.ч.) та N-H синглети імідазольного циклу (12.41-12.65 м.ч.)

Нами проведено тестування синтезованих сполук на бактерицидну дію методом двократних серійних розведень з використанням в ролі тест-мікроорганізмів культур стандартних штамів *S.aureus* та *E.coli*. Отримані значення мінімальних інгібуючих бактериостатичних (МБсК) та бактерицидних (МБцК) концентрацій сполук (IIa-л) наведені в таблиці 3 і показують, що вони відзначаються помірно протимікробною дією.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у таблетках KBr записані на прикладі UR-20. Спектри ЯМР ¹H виміряні на прикладі Bruker Avance DRX (500.13 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри

одержані на приладі PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

1-Заміщені 4-(4,5-дифеніл-1H-імідазол-2-іл)-3-арил-1H-піразоли

(II а-л). Суміш 0.002 моль альдегіду (Iа-л), 0.42 г (0.002 моль) бензилу та г (0.008 моль) ацетату амонію в 5 мл оцтової кислоти кип'ятили 1 год. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтрували, промивали водою, сушили та кристалізували із етанолу.

Дослідження протимікробної активності

Протимікробну дію синтезованих речовин визначали мікротитратом, який передбачав підготовку двократних серійних розведень за допомогою мікротитратора Такачі, на двох тест-культурах мікроорганізмів (грампозитивних та грамнегативних) у одноразових полістирольних планшетах.

Приготовленими 4-годинними бульйонними тест-культурами *E.coli* та *S.aureus* концентрації 10^5 мікробних тіл в 1 мл наповнювали поліс-

Таблиця 1

Характеристики сполук II-л

Сполука	Формула	[M+1] ⁺	Знайдено, % Виразувано			T _{топл} , °C.	Вихід, %
			C	H	N		
II а	C ₃₀ H ₂₂ N ₄	439	82.41 82.17	5.17 5.06	12.56 12.78	257-259	76
II б	C ₃₀ H ₂₁ ClN ₄	473	76.38 76.18	4.36 4.48	11.64 11.85	294-296	81
II в	C ₃₁ H ₂₄ N ₄ O	469	79.18 79.47	5.27 5.16	12.21 11.96	254-256	64
II г	C ₃₁ H ₂₂ F ₂ N ₄ O	505	73.54 73.80	4.49 4.40	11.33 11.10	259-262	71
II д	C ₂₈ H ₂₀ N ₄ S	445	75.92 75.65	4.64 4.53	12.46 12.60	283-285	83
II е	C ₂₉ H ₂₁ N ₅	404	78.96 79.25	4.93 4.82	15.75 15.93	276-278	87
II є	C ₃₂ H ₂₂ N ₄ O	479	80.03 80.32	4.55 4.63	11.95 11.71	236-237	91
II ж	C ₂₇ H ₂₀ ClN ₅	450	71.81 72.08	4.57 4.48	15.32 15.56	244-245	81
II з	C ₂₇ H ₂₀ BrN ₅	495	65.87 65.60	4.19 4.08	13.94 14.17	275-278	76
II і	C ₂₉ H ₂₅ N ₅	444	78.80 78.53	5.61 5.68	15.65 15.79	216-217	68
II к	C ₂₇ H ₂₁ BrN ₄ O ₂	514	62.88 63.17	4.23 4.12	10.69 10.91	227-228	73
II л	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₅	510	65.72 66.00	4.64 4.55	13.51 13.74	231-233	87

Таблиця 2

Спектри ІЧ та ЯМР 1H сполук II-л

Сполука	ІЧ спектр, ν, см ⁻¹	Спектри ЯМР ¹ H, δ. м.ч. (J, Гц)
II а	3385 (NH)	7.23-7.59 м (16H _{аром.}), 7.95 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.10 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 9.04 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.52 с (1H, NH)
II б	3370 (NH)	7.56-7.96 м (15H _{аром.}), 7.96 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.21 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 9.03 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.54 с (1H, NH)
II в	3380 (NH)	7.02 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.23-7.60 м (13H _{аром.}), 7.93 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 8.08 д (2H _{аром.} , J 8.8 Гц), 8.96 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.49 с (1H, NH)
II г	3370 (NH)	7.30-7.62 м (16H, 15H _{аром.} +CH), 7.94 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.23 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 9.01 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.53 с (1H, NH)
II д	3375 (NH)	7.17-7.63 м (16H _{аром.}), 7.91 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.56 д (2H _{тіофен} , J 4.0 Гц), 9.03 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.59 с (1H, NH)
II е	3370 (NH)	7.32-7.64 м (13H _{аром.}), 7.97 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.18 д (2H _{аром.} , J 6.0 Гц), 8.68 д (2H _{аром.} , J 6.0 Гц), 9.08 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.45 с (1H, NH)
II є	3380 (NH)	7.37-7.77 м (17H _{аром.}), 7.98 м (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.43 с (1H, H ³ _{бензофуран}), 9.15 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.65 с (1H, NH)
II ж	3375 (NH) 2255 (C≡N)	3.21 т (2H, CH ₂ , J 6.0 Гц), 4.55 т (2H, CH ₂ , J 6.0 Гц), 7.23-7.97 м (13H _{аром.}), 8.37 с (1H _{аром.}), 8.52 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.51 с (1H, NH)
II з	3380 (NH) 2255 (C≡N)	3.19 т (2H, CH ₂ , J 6.8 Гц), 4.54 т (2H, CH ₂ , J 6.8 Гц), 7.22-7.53 м (10H _{аром.}), 7.62 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.99 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 8.32 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.47 с (1H, NH)
II і	3385 (NH) 2260 (C≡N)	2.24 с (3H, CH ₃), 2.26 с (3H, CH ₃), 3.18 т (2H, J 6.4 Гц), 4.51 т (2H, J 6.4 Гц), 7.14-7.65 м (12H _{аром.}), 7.86 с (1H _{аром.}), 8.26 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.38 с (1H, NH)
II к	3375 (NH) 2490-2905 (COOH)	2.93 т (2H, CH ₂ , J 6.4 Гц), 4.45 т (2H, CH ₂ , J 6.4 Гц), 7.22-7.55 м (11H _{аром.}), 8.27-8.35 м (2H _{аром.}), 9.02 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.46 м. с (2H, NH+COOH)
II л	3375 (NH) 2540-2860 (COOH)	2.93 т (2H, CH ₂ , J 6.2 Гц), 4.45 т (2H, CH ₂ , J 6.2 Гц), 7.22-7.99 м (13H _{аром.}), 8.30 с (1H _{аром.}), 8.67 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.44 с (2H, NH+COOH)

Таблиця 3

Бактерицидна активність сполук II а-л

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів			
	S.aureus		E.coli	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
II а	250	>500	>500	>500
II б	250	>500	>500	>500
II в	250	>500	>500	>500
II г	250	>500	500	>500
II д	250	>500	>500	>500
II е	250	>500	>500	>500
II є	250	>500	500	>500
II ж	125	>500	>500	>500
II з	>500	>500	>500	>500
II і	250	>500	>500	>500
II к	125	>500	>500	>500
II л	250	>500	250	>500
Етоній	7.8	31.2	125	250

2. Тестування отриманих сполук показало, що вони відзначаються помірною протимікробною активністю.

тирольні планшети за допомогою мікротитратора Такачі. З досліджуваних речовин (в концентрації 1000 мкг/мл) готовили двократні серійні розведення (від 500 мкг/мл до 7,8 мкг/мл). Посіви інкубували при 37°C впродовж 18-24 год, після чого візуально враховували наявність чи відсутність росту мікроорганізмів. Експеримент проводили тричі.

За мінімальну бактериостатичну концентрацію (МБсК) приймали те найменше розведення досліджуваної речовини, в присутності якого відбувалось пригнічення росту тест-культури мікроорганізму. Її виражали числовим значенням розведення активного субстрату.

Висіванням вмісту луночок планшети, в яких не спостерігалось росту, на м'ясо-пептонний агар у чашках Петрі визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБцК).

Як контроль використовували відомий протимікробний препарат етоній.

Висновки. 1. 1-Заміщені 3-арил-4-(4,5-дифенілімідазол-2-іл)піразоли синтезовані трикомпонентною конденсацією 1-заміщених 3-арилпіразол-4-карбальдегідів, бензилу та ацетату амонію в киплячій оцтовій кислоті.

Список літератури:

- Ho J. Z., Hohareb R. M., Ahn J. H. et al. Enantiospecific synthesis of carbopentostatins // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68. – P. 109-114.
- Lombardino J. G., Wiseman E. H. Preparation and anti-inflammatory activity of some trisubstituted imidazoles // *J. Med. Chem.* – 1974. – Vol. 17. – P. 1182-1188.
- Mison M. Unique acid catalysis of heteropoly compounds (heteropolyoxometalates) in solid state // *Chem. Commun.* – 2001. – P. 1141-1152.
- Blank J. W., Durant G. L., Emmert J. C., Ganelin C. R. Sulfur-methylene isosterism in the development of metiamide, a new histamine H₂-receptor antagonist // *Nature.* – 1974. – Vol. 248. – P. 65-66.
- Antolini M., Bozzoli A., Ghiron C. et al. Analogues of 4,5-bis(3,5-dichlorophenyl)-2-trifluoromethyl-1H-imidazole as potential antibacterial agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – Vol. 9. – P. 1023-1028.
- Wang L., Woods K.W., Li Q. et al. Potent, orally active heterocycles-based cobbrestatin A-4 analogues: synthesis, structure-activity relationship, pharmacokinetics, and in vivo antitumor activity evaluation // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. – P. 1697-1711.
- Ucucu U., Karaburum N.G., Iskdag I. Synthesis and analgesic activity of some 1-benzyl-2-substituted-4,5-diphenyl-1H-imidazole derivatives // *Farmaco.* – 2001. – Vol. 56. – P. 285-290.
- Lee J. C., Laydon J. T., McDonnell D. C. et al. A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis // *Nature.* – 1994. – Vol. 372. – P. 739-745.
- de Laszlo S. E., Hacker C., Li B. et al. Potent, orally absorbed glucagons receptor antagonist // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – Vol. 9. – P. 641-646.
- Liu F. J., Chen J., Zhou J. et al. A modified procedure for the synthesis of 1-arylimidasoles // *Synthesis.* – 2003. – P. 2661-2666.
- Satskar S., Siev D., Mjalli A. M. M. Imidazole libraries on solid support // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37. – P. 835-838.
- Weinmann H., Nahhe M., Koenig K. et al. Efficient and environmentally friendly synthesis of 2-aminoimidazole // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43. – P. 593-595.
- El Salam H. A. A., Shaker N. O., El-Telbani E. M., Nawwar G. A. Facile synthesis of heterocycles having bacteriocidal activity incorporating oleic acid residues // *J. Chem. Reseach.* – 2009. – Vol. 6. – P. 400-404.
- Pat. WO 2007038215 (A1). Tetracyclic inhibitors of Janus kinases / Arvanitis A. G., Rodgers J. D., Combs A. P., Sparks B., Robinson D. J., Fridman J. S., Vaddi K. (05.04.2007) // <http://espacenet.com>
- Pat. US 51090012 (A). 2-Imidazol(in)e substituted aryl-1,2,3-triazole pesticides / Roberts W. J., O'Mahong M. J., Bryan R. (28.04.92) // <http://espacenet.com>
- Братенко М. К., Чернюк І. Н., Вовк М. В. 4-Функціонально заміщені 3-гетерилпіразоли. І. 3-Гетерил-4-формилпіразоли // *Журн. орг. хімії.* – 1997. – Т. 33. – С. 1749-1751.
- Братенко М. К., Черноус В. А., Волошин Н. П., Вовк М. В. Полифункціональні піразоли. І. Синтез 1-(2-ціаноетил)-3-(гет)арил-4-формилпіразолов.

Братенко М.К., Панасенко Н.В.

Буковинский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИБРИДНЫХ СИСТЕМ С ПИРАЗОЛЬНЫМ И ИМИДАЗОЛЬНЫМ ЦИКЛАМИ

Аннотация

Согласно литературных данных, среди производных пиразола найдены соединения, которые проявляют разную биологическую активность. В данной работе трехкомпонентной конденсацией 1-замещенных 3-арилпиразол-4-карбальдегид, бензила и ацетата аммония в среде уксусной кислоты синтезированы 1-замещенные 3-арил-4-(4,5-дифенилимидазол-2-ил) пиразолы. Среди полученных 4-имидазолилпиразолов обнаружены соединения с умеренной антимикробным действием. Состав и строение всех синтезированных соединений надежно подтверждены современными физико-химическими методами.

Ключевые слова: пиразол-4-карбальдегид, бензил, ацетат аммония, 4-(4,5-дифенилимидазол-2-ил) пиразолы, конденсация, противомикробная активность.

Bratenko M.K., Panasenko N.V.

Bukovinian State Medical University

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY HYBRID SYSTEMS WITH PYRAZOLE AND IMIDAZOLE RINGS

Summary

According to the literature data, compounds that show different kinds of biological activity were found among the derivatives of pyrazoles. By three-component condensation of 1-substituted 3-arylpyrazole-4-carbaldehydes, benzyl, and ammonium acetate in the medium of acetic acid 1-substituted 3-aryl-4-(4,5-diphenylimidazol-2-yl)pyrazoles were synthesized, among which the compounds with moderate antimicrobial activity were found. Composition and structure of all synthesized compounds were reliably confirmed using modern physico-chemical methods.

Keywords: pyrazole-4-carbaldehydes, benzyl, ammonium acetate, 4-(4,5-diphenylimidazol-2-yl)pyrazoles, condensation, antimicrobial activity.