

УДК 547.771 + 547.781.1

© 2013 Братенко М.К.¹, Панасенко Н.В.¹, Вовк М.В.²¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці²Інститут органічної хімії НАН України, Київ

СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 3-АРИЛ-4-(4,5-ДИФЕНІЛІМІДАЗОЛ-2-ІЛ)ПІРАЗОЛІВ

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. Дослідження антимікробної активності синтезованих речовин виявило серед них сполуки із помірною антимікробною дією.

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

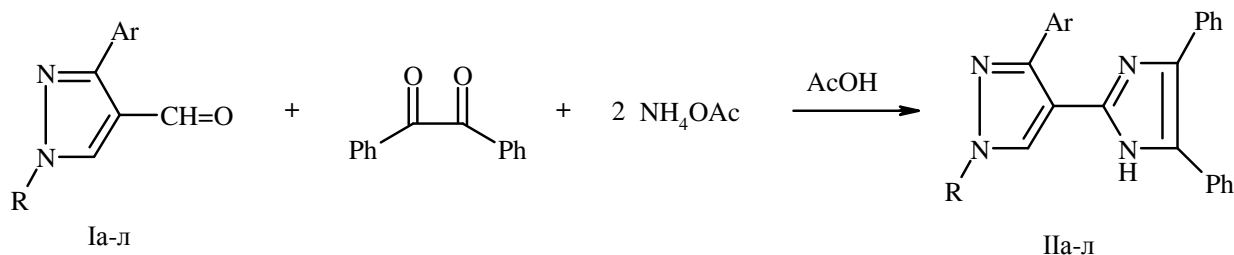
Імідазольний цикл є важливим структурним фрагментом значного числа речовин природного походження [1] та фармацевтично активних структур [2]. У ряду сполук імідазолу особливе місце належить їх полізаміщеним представникам, які виявляють широкий спектр біологічних властивостей: проти-запальних [3], протиалергічних [4], проти-мікробних [5], протипухлинних [6] та аналь-гетичних [7]. Окрім цього серед них знайдені інгібітори Р38 МАР кінази [8] та глюка-гонових рецепторів [9].

Відомо, що одним із ефективних методів отримання 2-алкіл(арил)-4,5-діарилімідазолів є каталізована кислотами одnoreакторна 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-імідазоліл-піразолів 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 і тестування бактерицидної дії синтезованих сполук.

Встановлено, що піразол-4-карбадегіди (Ia-л) взаємодіють із бензилом та ацетатом амонію у співвідношенні 1:1:4 в середовищі киплячої оцтової кислоти з утворенням 4-(4,5-дифенілімідазол-2-іл)піразолів (IIa-л). Контроль перебігу реакції методом ТШХ засвідчив, що в таких умовах вона завершується впродовж 1 год і приводить до цільових продуктів з виходами 64-91 %.

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 (IIi-л) - додаткові смуги поглинання груп C≡N (2255-2260 см⁻¹) або COOH (2490-2905 см⁻¹).



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=NCCH₂CH₂, Ar=3-ClC₆H₄ (ж), 4-BrC₆H₄ (з); 3,4-Me₂C₆H₃ (і) ; R=HOOCCH₂CH₂, Ar=3-BrC₆H₄ (к), 3-O₂N-4-MeOC₆H₃ (л).

В спектрах ЯМР ^1H окрім типових сигналів арильних та алкільних замісників азольних ядер присутні синглети протонів H^5 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 у ролі тест-мікроорганізмів культур стандартних штамів *S.aureus* та *E.coli*. Отримані значення мінімальних інгібуючих бактериостатичних (МБСК) та бактерицидних (МБЦК) концентрацій сполук (Па-л) наведені в таблиці 3 і показують, що вони відзначаються помірною протимікробною дією.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у таблетках КВг 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

(Па-л). Суміш 0.002 моль альдегіду (Іа-л), 0.42 г (0.002 моль) бензилу та 0.62 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 мікрометодом, 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 полістирольні планшети за допомогою мікротитратора Такачі. З досліджуваних речовин (в концентрації 1000мкг/мл) готували двократні серійні розведення (від 500мкг/мл до 7,8мкг/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. Заміщені 3-арил-4-(4,5-дифеніл-імідазол-2-іл)піразоли синтезовані трикомпонентною конденсацією 1-заміщених 3-арилпіразол-4-карбальдегідів, бензилу та ацетату амонію в киплячій оцтової кислоті.
2. Тестування отриманих сполук показало, що вони відзначаються помірною протимікробною активністю.

Список літератури

1. Ho J.Z., Hohareb R.M., Ahn J.H. et.al. Enantiospecific synthesis of carbopentostatins // J. Org. Chem. -2003.- Vol.68.- P.109-114.
2. Lombardino J.G., Wiseman E.H. Preparation and anti-inflammatory activity of some trisubstituted imidazoles // J. Med. Chem.- 1974.- Vol.17.- P.1182-1188.
3. Mison M. Unique acid catalysis of heteropoly compounds (heteropolyoxometalates) in solid state // Chem. Commun.- 2001.- P.1141-1152.
4. Blank J.W., Durant G.L., Emmert J.C., Ganelin C.R. Sulfur-methylene isosterism in the development of metiamide, a new histamine H_2 -receptor antagonist // Nature.- 1974.- Vol.248.- P.65-66.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. de Laszlo S.E., Hacker C., Li B. et al. Potent, orally absorbed glucagon receptor antagonist // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*- 1999.- Vol.9.- P.641-646.
10. Liu F.J., Chen J., Zhou J. et al. A modified procedure for the synthesis of 1-arylimidazoles // *Synthesis.*- 2003.- P.2661-2666.
11. Satskar S., Siev D., Mjalli A.M.M. Imidazole libraries on solid support // *Tetrahedron Lett.*- 1996.- Vol.37.- P.835-838.
12. Weinmann H., Hahne M., Koenig K. et al. Efficient and environmentally friendly synthesis of 2-aminoimidazole // *Tetrahedron Lett.*- 2002.-Vol.43.-P.593-595.
13. 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. Res.*- 2009.- Vol.6.- P.400-404.
14. 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>
15. 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>
16. Братенко М.К., Чернюк И.Н., Вовк М.В. 4-функціонально замінені 3-гетерилпіразолі. 3-гетерил-4-формілпіразолі // *Журн. орг. хімії.* - 1997. - Т.33, №9. - С. 1749-1751.
17. Братенко М.К., Черноус В.А., Волошин Н.П., Вовк М.В. Полифункціональні піразолі. Синтез 3-арил-4-форміл-1-(2-ціаноетил)піразолів і їх 3-(5-метилфурил-2) заміненого аналога // *Хім. гетероцикл. соединений.* - 1999. - №9. - С.1219-1221.

Таблиця 1

Виходи, температури топлення і дані елементного аналізу сполук (Па-л)

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

Таблиця 2

Спектральні характеристики сполук (Па-л).

Сполука	ІЧ спектр, ν , cm^{-1}	Спектри ЯМР ¹ H, δ , м.ч. (J, Гц)
Па	3385 (NH)	7.23-7.59 м (16H _{аром.}), 7.95 д (2H _{аром.} , J7.6 Гц), 8.10 д (2H _{аром.} , J7.6 Гц), 9.04 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.52 с (1H, NH)
Пб	3370 (NH)	7.56-7.96 м (15H _{аром.}), 7.96 д (2H _{аром.} , J8.0 Гц), 8.21 д (2H _{аром.} , J8.0 Гц), 9.03 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.54 с (1H, NH)
Пв	3380 (NH)	7.02 д (2H _{аром.} , J8.4 Гц), 7.23-7.60 м (13H _{аром.}), 7.93 д (2H _{аром.} , J8.4 Гц), 8.08 д (2H _{аром.} , J8.8 Гц), 8.96 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.49 с (1H, NH)
Пг	3370 (NH)	7.30-7.62 м (16H, 15H _{аром.} +CH), 7.94 д (2H _{аром.} , J8.0 Гц), 8.23 д (2H _{аром.} , J8.0 Гц), 9.01 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.53 с (1H, NH)
Пд	3375 (NH)	7.17-7.63 м (16H _{аром.}), 7.91 д (2H _{аром.} , J8.0 Гц), 8.56 д (2H _{тіофен.} , J4.0 Гц), 9.03 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.59 с (1H, NH)
Пе	3370 (NH)	7.32-7.64 м (13H _{аром.}), 7.97 д (2H _{аром.} , J8.0 Гц), 8.18 д (2H _{аром.} , J6.0 Гц), 8.68 д (2H _{аром.} , J6.0 Гц), 9.08 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.45 с (1H, NH)
Пє	3380 (NH)	7.37-7.77 м (17H _{аром.}), 7.98 м (2H _{аром.} , J8.0 Гц), 8.43 с (1H, H ³ _{бензофуран}), 9.15 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.65 с (1H, NH)
Пж	3375 (NH) 2255 (C≡N)	3.21 т (2H, CH ₂ , J6.0 Гц), 4.55 т (2H, CH ₂ , J6.0 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)
Пз	3380 (NH) 2255 (C≡N)	3.19 т (2H, CH ₂ , J6.8 Гц), 4.54 т (2H, CH ₂ , J6.8 Гц), 7.22-7.53 м (10H _{аром.}), 7.62 д (2H _{аром.} , J8.4 Гц), 7.99 д (2H _{аром.} , J8.4 Гц), 8.32 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 12.47 с (1H, NH)
Пі	3385 (NH) 2260 (C≡N)	2.24 с (3H, CH ₃), 2.26 с (3H, CH ₃), 3.18 т (2H, J6.4 Гц), 4.51 т (2H, J6.4 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)
Пк	3375 (NH) 2490-2905 (COOH)	2.93 т (2H, CH ₂ , J6.4 Гц), 4.45 т (2H, CH ₂ , J6.4 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)
Пл	3375 (NH) 2540-2860 (COOH)	2.93 т (2H, CH ₂ , J6.2 Гц), 4.45 т (2H, CH ₂ , J6.2 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 (Па-л)

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів			
	S.aureus		E.coli	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
Па	250	>500	>500	>500
Пб	250	>500	>500	>500
Пв	250	>500	>500	>500
Пг	250	>500	500	>500
Пд	250	>500	>500	>500
Пе	250	>500	>500	>500
Пє	250	>500	500	>500
Пж	125	>500	>500	>500
Пз	>500	>500	>500	>500
Пі	250	>500	>500	>500
Пк	125	>500	>500	>500
Пл	250	>500	250	>500
Етоній	7.8	31.2	125	250

Summary

Bratenko M.K.¹, Panasenko N.V.¹, Vovk M.V.²

¹Bukovinian state medical university, Chernivtsi

²Institute of organic chemistry National academy of sciences of Ukraine, Kyiv

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 3-ARYL-4-(4,5-DIPHENYLIMIDAZOL-2-YL)PYRAZOLES

3-Aryl-4-(4,5-diphenylimidazol-2-yl)pyrazoles have been synthesized by three component cyclization of 3-arylpyrazoles with benzyl and ammonium acetate. Acetic acid has been used as a solvent. Antimicrobial activity of the products has been investigated.

Key-words: pyrazole-4-carbaldehydes, benzyl, ammonium acetate, 4-(4,5-diphenylimidazole-2-yl)pyrazoles, condensation, antimicrobial activity.