

Хімічні модифікації молекули імідазолу

О.В Вельчинська

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця
Київ, Україна

Описано новий препаративний метод синтезу в умовах каталізу 18-краун-6-комплексом оригінальних гетероциклів на основі імідазолу та фторвмісного синтону — фторотану. Будову та склад синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР¹H-спектроскопії. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні імідазолу є малотоксичними: значення ЛД₅₀ їх знаходяться в інтервалі від 278 мг/кг до 226 мг/кг. Можна прогнозувати, що нові заміщені імідазоли із фрагментом молекули фторотану є перспективними для подальшого вивчення як сполуки з потенційною біологічною активністю.

Ключові слова: імідазол, фторотан, токсичність, біологічна активність, краун-ефіри.

ВСТУП

Створення нових антиметаболітів пуринового та піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот, малих активних молекул, з метою інгібіції пухлинного росту залишається одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби [1]. Численні роботи вітчизняної та світової літератури підтверджують актуальність досліджень цієї спрямованості [1, 2].

За останній час значно зросла кількість досліджень щодо синтезу нових похідних бензімідазолу та імідазолу, вивчення їх біологічної активності. Так, для піридо[1,2-а]-бензімідазолів описана їх анксиолітична активність, а нові 2-піперазинілімідазоли проявили властивості антагоністів 5-HT₃ рецепторів [3].

При введенні в положення 1 молекули імідазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів, можна отримати сполуки з антибактеріальною, противірусною або проти-

запальною дією [4]. Введення галогеновмісних фармакофорів у гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук у ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку з легкістю їх транспорту в організмі [5, 6].

Деякими авторами [7] описано метод введення до аліфатичного ланцюга або ароматичного кільця фармакофорної групи -CF₂CHBrCl при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану з метою синтезу біологічно активних сполук з поліфторалкоксигрупами. При цьому взаємодія фторотану з основою супроводжується елімінуванням фтористого водню та генеруванням проміжного продукту 2-бром-1,1-дифтор-2-хлоретилену, який безпосередньо й реагує з молекулами спиртів при каталізі основою.

Даний метод введення фармакофорних груп у хімічну будову молекул було досліджено нами на молекулах поліфторвмісних ацетиленових спиртів, заміщених піримідинів та 5(6)-заміщених урацилів [8-10].

Означений метод дозволяє виявити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних молекул, хімічна будова яких дозволяє введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

Метою роботи було означення преформованих пуринів або близьких до них за хімічною будовою гетероциклів, їх синтезу та вивчення хімічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей, а саме: після конструювання потенційно активних структур розроблено новий препаративний метод синтезу оригінальних гетероциклів на основі імідазолу, з одного боку, та фторзаміщеного загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану), з іншого, досліджена їх токсичність як найбільш близьких за хімічною будовою до пуринів сполук.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були нові гетероциклічні моно- та біс-похідні, синтезовані на

основі імідазолу та фторотану. Абсолютні розчинники отримували в такий спосіб: ацетонітрил переганяли над P_2O_5 , діетиловий ефір — над металевим натрієм. Диметилформамід та бензол переганяли у вакуумі. Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 в системі ацетонітрил-гексан 2:1. ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (Carl Zeiss Jena, Німеччина). Газорідинну хроматограму проводили на газорідинному хроматографі «Perkin Elmer» з УФ-детектором (Perkin, Німеччина). Спектри 1H ЯМР записували на приладах «Bruker WP-200» (Bruker, Швейцарія), «Varian T-60» (Varian, США) з робочою частотою 200-132 МГц у $DMSO-d_6$ з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

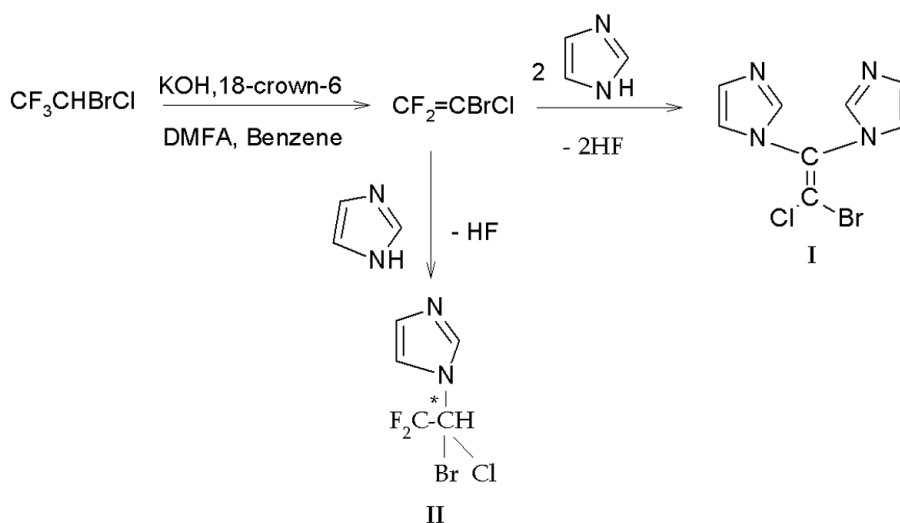
$N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(імідазол) (I). Приготування розчину №1. 0,47 г гідроксиду калію (0,008 моль), 0,047 г дибензо-18-краун-6-ефіру, 40 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60°C біля 15 хвилин до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1,57 г (0,008 моль) фторотану в 30 мл діетилового ефіру. Приготування розчину №2. 0,76 г (0,016 моль) імідазолу розчиняють в 20 мл сухого бензолу при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додають краплями через ділильну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 80-90°C 18 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок-осад промивають 10 мл холодної води,

10 мл гарячого ацетонітрилу, сушать у вакуумі водострумного насоса. Кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід — 1,06 г (35%). Т пл. — 107-110°C. Знайдено: С — 34,99%; Н — 2,57%; N — 20,39%. $C_8H_6BrClN_4$. Обчислено: С — 35,1%; Н — 2,29%; N — 20,48%. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550-690 (C-Hal), 3065-3080 (Heterocycl.). 1H ЯМР: 7,298, 7,750 (4H, м., 4 x CH); 8,957 (2H, д., 2 x CH).

$N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол (II). Приготування розчину №1 проводять аналогічно на основі 0,47 г (0,008 моль) гідроксиду калію, 0,047 г ДБ-18-краун-6 в 40 мл сухого бензолу та розчину 1,67 г (0,87 мл; 0,008 моль) фторотану в 30 мл сухого ефіру. Приготування розчину №2. 0,57 г (0,008 моль) імідазолу розчиняють в 20 мл сухого бензолу при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додають краплями через ділильну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 80-90°C 16 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок-осад промивають 10 мл холодної води, 10 мл гарячого ацетонітрилу, сушать у вакуумі водострумного насоса. Продукт реакції — кристалічний осад кремового забарвлення; нерозчинний у воді, метанолі, етанолі. Вихід — 0,65 г (32%). Т пл. — 95-98°C. Знайдено: С — 24,09%; Н — 1,18%; N — 11,30%. $C_5H_4BrClF_2N_2$. Обчислено: С — 24,46%; Н — 1,29%; N — 11,41%. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550-690 (C-Hal); 3065-3080 (Heterocycl.). 1H ЯМР: 5,801-5,885 (1H, кв.д., $BrClCH-CF_2$, $J^3_{H,F}$ 5,4 Гц, $J^2_{H,Cl(Br)}$ 0,8 Гц); 7,298 (2H, д., 2CH); 8,957 (1H, с., CH).

Дослідження параметрів гострої токсичності синтезованих похідних імідазолу I, II про-

Схема 1



ТАБЛИЦЯ 1
**Параметри токсичності сполук I та II
у порівнянні з 5-фторурацилом**

Сполука, препарат порівняння	ЛД ₅₀ (миші, мг/кг)
N ₍₁₎ ,N ₍₁₎ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(імідазол) (I)	278
N ₍₁₎ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол (II)	226
5-фторурацил	375

водили в Інституті фармакології та токсикології АМН України у дослідах на білих нелінійних мишах-самцях з масою тіла 22±2 г при внутрішньочеревному шляху введення. Результати дослідження обраховували в альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистичну обробку проводили за В.Б.Прозоровським та ін. [11]. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук в літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За розробленим автором методом синтезу взаємодією фторотану в якості фторвмісного синтону та імідазолу в молярному співвідношенні 1:2 та 1:1, у системі розчинників (бензол — диметилформамід — діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі синтезовано нові похідні I, II з фармакофорними групами (схема 1).

Визначення одного з головних фармакологічних індексів синтезованих сполук N₍₁₎,N₍₁₎-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(імідазол) (I) та N₍₁₎-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол (II) — гострої токсичності — показало, що біс-похідне імідазолу I та монопохідне імідазолу II відносяться до малотоксичних: ЛД₅₀ їх становить 278 мг/кг та 226 мг/кг відповідно. У дослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1-2 годин, блювота. Отже, токсичність біс-похідного імідазолу I нижча за токсичність монопохідного імідазолу II в 1,23 разу (табл. 1).

Препарат порівняння 5-фторурацил відноситься до малотоксичних сполук та характеризується наступним значенням токсичності: ЛД₅₀ 5-фторурацилу складає 375 мг/кг.

Згідно із зауваженням клініцистів, фторотан є найбільш зручним лікарським засобом, який дає позитивні результати при операційних втручаннях в онкологічних хворих [12, 13].

Можна прогнозувати, що синтезовані сполуки I, II — близькі за хімічною будовою до пуринів імідазоли із фрагментом молекули фторотану, які містять в молекулах складні фармакофорні гетероциклічні системи — спряжену систему та галогеновмісні ненасичені групи, є перспективними для подальшого вивчення як сполуки з потенційною біологічною активністю.

ВИСНОВКИ

1. За розробленими нами методами синтезу взаємодією фторотану з імідазолом у молярному співвідношенні 1:2 або еквімолярній кількості, у системах розчинників (бензол — диметилформамід — діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром синтезовано нові моно- та біс-похідні імідазолу.

2. Варіювання умов проведення реакцій та внесення змін до методики синтезу, а саме промивання залишку-осаду під час фільтрування у вакуумі холодною водою та гарячим ацетонітрилом, дозволили отримати синтезовані сполуки I, II високої чистоти та збільшити їх практичний вихід з 15% до 32-35%.

3. Будову синтезованих сполук I, II підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР¹H-спектроскопії, а індивідуальність — методами тонкошарової та газорідинної хроматографії.

4. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні імідазолу відносяться до малотоксичних: значення ЛД₅₀ їх знаходяться в інтервалі від 278 мг/кг до 226 мг/кг.

5. У зв'язку з тим, що молекули гетероциклічних сполук I, II — імідазоли із фрагментом молекули фторотану, який дає позитивні результати при операційних втручаннях в онкологічних хворих, можна прогнозувати перспективність їх подальшого вивчення як сполук з потенційною біологічною активністю.

ЛІТЕРАТУРА

- Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P.Noordhuis, U.Holwerda // Ann. oncol. — 2004. — Vol. 15. — P. 1025-1032.
- Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A.Adjei // Clin. Pharmacol. — 1999. — Vol. 48. — P. 265-277.
- Orjales A. New 2-piperazinylbenzimidazole derivatives as 5-HT₃ antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation / A.Orjales, R.Mosquera, L.Labeage, R.Rodes // J. Med. Chem. — 1997. — Vol. 40 (4). — P.586-593.

4. Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию / Р.Барлоу — М.: Изд. ин. лит., 1959. — 107 с.
5. Соединения фтора. Синтез и применение / Под ред. Н.Исикава. — М.: Мир, 1990. — 265 с.
6. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л.М.Ягупольский. — К.: Наукова думка, 1988. — С. 90-105.
7. Герус И.И. 1-Алкокси(арилокси)-1,1-дифтор-2-хлор-2-бромэтаны / И.И.Герус, М.Т.Кольчева, Ю.Л.Ягупольский, В.П.Кухарь // Журн. орг. хим. — 1989. — Т. 25. — С. 2020-2021.
8. Радченко О.А. 2-Бром-1,1-дифтор-2-хлорэтирование ацетиленовых спиртов / О.А.Радченко, Е.В.Прошакова, А.Я.Ильченко // Журн. орг. хим. — 1991. — Т.27. — С. 2231-2232.
9. Welchinska Hel.V. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel.V.Welchinska, В.Рісусзак, Е.А.Коваленко [et al.] // Мікробіол. журн. — 2003. — Т.65, №6. — С. 20-25.
10. Вельчинська О.В. Пошук засобів лікування пухлинної хвороби шляхом створення нових антитаболітів піримідинового обміну — біс-похідних 5(6)-заміщених урацилів та їх молекулярних комплексів з бактерійними лектинами / О.В.Вельчинська, Н.І.Шарикіна, Е.О.Коваленко // Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту ім. В.Гнатюка. Сер.: біологія. — 2008. — №1 (35). — С. 62-68.
11. Прозоровский В.Б. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б.Прозоровский, В.П.Прозоровский, В.М. Демченко // Фармакол. и токсикол. — 1978. — Т. 41, №4. — С. 407-509.
12. Brody G.L. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis / G.L.Brody, R.B.Sweet // Anesthesiol. — 1963. — Vol. 24. — P. 29-37.
13. Brown B.R. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane / B.R.Brown, I.G.Sipes // Biochem. Pharmacol. — 1977. — Vol. 26. — P. 2091-2094.

Е.В.Вельчинская. Химические модификации молекулы имидазола. Киев, Украина.

Ключевые слова: имидазол, фторотан, токсичность, биологическая активность, краун-эфир.

Описан новый препаративный метод синтеза в условиях катализа 18-краун-6-комплексом оригинальных гетероциклов на основе имидазола и фторсодержащего синтона — фторотана. Строение и состав синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии. Установлено, что синтезированные моно- и бис-производные имидазола относятся к малотоксичным: значения LD₅₀ их находятся в интервале от 278 мг/кг до 226 мг/кг. Можно прогнозировать, что новые замещенные имидазолы с фрагментом молекулы фторотана являются перспективными для дальнейшего изучения как соединения с потенциальной биологической активностью.

E.V.Welchinska. Chemical modifications of molecular of imidazole. Kyiv, Ukraine.

Key words: imidazole, ftorotan, toxicity, biological activity, crown-ethers.

A new convenient method for the preparation with 18-crown-6-complex as catalyst of original heterocycles on the base of imidazole and fluoric containing sinton — phtorotane was described. The structure and composition of synthesized compound has been confirmed by data of elemental analysis, IR- and NMR¹H-spectra. It was discovered that mono- and bis-derivatives of imidazole which synthesized applies to a little toxic preparations: its LD₅₀ are at the interval from 278 mg/kg to 226 mg/kg. It may be prognoses that new substituted imidazoles with fragment of phtorotanes molecular are perspective for the future investigation as compounds with potential biological activity.

Надійшла до редакції 17.10.2010 р.