

О.В. Вельчинська, І.В. Ніженковська, В.В. Вільчинська

ХІМІЯ ІМІДАЗОЛУ

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

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

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

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

Описано новий препаративний метод синтезу в умовах каталізу 18-краун-6-комплексом оригінальних гетероциклів на основі імідазолу й фторвмісного синтону – фторотану. Будову і 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 до 226 мг/кг. Можна прогнозувати, що нові заміщені імідазоли з фрагментом молекули фторотану є перспективними для подальшого вивчення як сполук з потенційною біологічною активністю.

Описан новий препаративний 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 ЛД₅₀ их находятся в интервале от 278 до 226 мг/кг. Можно прогнозировать, что новые замещенные имидазола с фрагментом молекулы фторотана являются перспективными для дальнейшего изучения как соединения с потенциальной биологической активностью.

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 – fforotan was described. The structure and composition of synthesized compound has been confirmed by data of elemental analysis, IR- and NMR¹H-spectroscopy. It was revealed that synthesized mono- and bis-derivatives of imidazole relate to a little toxic preparations: their LD₅₀ is at the interval from 278 to 226 mg/kg. It may be suggested that new substituted imidazoles with fragment of fforotanes molecular are perspective for the future investigation as compounds with potential biological activity.

Останнім часом значно зросла кількість досліджень щодо синтезу нових похідних бензімідазолу й імідазолу, вивчення їх біологічної активності. Так, для піридо[1,2-а]-бензімідазолів описано анксиолітичну активність, а нові 2-піперазинілімідазоли виявили властивості антагоністів 5-НТ₃ рецепторів [1–3].

При введенні в положення 1 молекули імідазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів можна отримати сполуки з антибактеріальною, протівірусною або протизапальною дією [4]. Введення галогеновмісних фармакофорів у гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук у ліпідах і робить лікарські засоби ефективнішими, у зв'язку з легкістю їх транспорту в організмі [5,6].

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

Цей метод введення фармакофорних груп у хімічну будову молекул досліджено на молекулах поліфторвмісних ацетиленових спиртів, заміщених піримідинів і 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.

МЕТА РОБОТИ

Визначення преформованих пуринів або близьких до них за хімічною будовою гетероциклів, їх синтез і вивчення хімічних, фізико-хімічних і біологічних властивостей. Зокрема, після конструювання потенційно активних структур розробити новий препаративний метод синтезу оригінальних гетероциклів на основі імідазолу й фторзаміщеного загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану), дослідити їх токсичність як найближчих за хімічною будовою до пуринів сполук.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

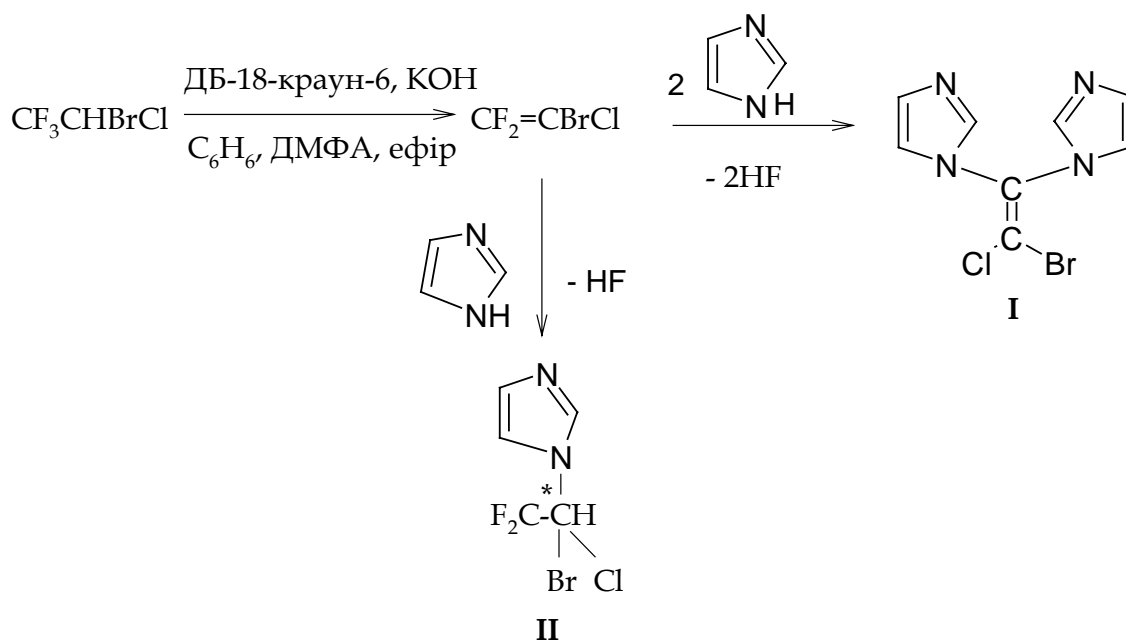
Об'єктами дослідження були нові гетероциклічні моно- та біс-похідні, синтезовані на основі імідазолу й фторотану. Абсолютні розчинники одержували в такій спосіб: ацетонітрил переганяли над P₂O₅, діетиловий ефір – над металевим натрієм. Диметилформамід і бензол переганяли у вакуумі.

Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 у системі ацетонітрил-гексан 2:1.

ІЧ спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник «Charles Ceise Hena», Німеччина).

Спектри ¹H ЯМР записували на приладі «Bruker WP-200» (виробник «Bruker», Швейцарія), «Varian T-60» (виробник «Varian», США) з робочою частотою 200–132 МГц у DMSO-d₆, 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 пере-



мішують за температури 60°C близько 15 хв. 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) імiдазолу розчиняють у 20 мл сухого бензолу за температури 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додають краплями через ділильну лійку до розчину №1, перемішують за температури 80–90°C 18 год., фільтрують у гарячому стані, охолоджують, простою перегонкою відганяють розчинники. Залишок-осад промивають 10 мл холодної води, 10 мл гарячого ацетонітрилу, сушать у вакуумі водострумного насосу. Кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 1,06 г (35 %). Т пл. 107–110°C. Знайдено, %: С 34,99; Н 2,57; N 20,39. С₈Н₆ВrСlN₄. Обчислено, %: С 35,1; Н 2,29; N 20,48. ІЧ-спектр (KBr), см⁻¹: 550–690 (C–Hal), 3065–3080 (Heterocycl.). ¹Н ЯМР: 7,298, 7,750 (4Н, м., 4 х СН), 8,957 (2Н, д., 2 х СН).

N₍₁₎-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імiдазол (II). Приготування розчину №1 проводять аналогічно, на основі 0,47 г (0,008 моль) гідроксиду калію, 0,047 г ДБ-18-краун-6 у 40 мл сухого бензолу й 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) імiдазолу розчиняють в 20 мл сухого бензолу за температури 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додають краплями через ділильну лійку до розчину №1, перемішують за температури 80–90°C 16 год., фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок-осад промивають 10 мл холодної води, 10 мл гарячого ацетонітрилу, сушать у вакуумі водострумного насосу. 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. С₅Н₄ВrСlF₂N₂. Обчислено, %: С 24,46; Н 1,29; N 11,41. ІЧ-спектр

(KBr), см⁻¹: 550–690 (C–Hal); 3065–3080 (Heterocycl.). ¹Н ЯМР: 5,801–5,885 (1Н, кв. д., BrClCH–CF₂, J_{H,F} 5.4 Гц, J_{H,Cl(Br)}} 0.8 Гц); 7,298 (2Н, д., 2СН); 8,957 (1Н, с., СН).

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За новим, розробленим авторами методом синтезу, взаємодією фторотану в якості фторвмісного синтону й імiдазолу у молярному співвідношенні 1:2 і 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''-хлоретил)-біс-(імiдазол) (I) та *N*₍₁₎-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імiдазол (II) – гострої токсичності – показало, що біс-похідне імiдазолу I та моно-похідне імiдазолу II належать до малотоксичних: ЛД₅₀ їх становить 278 мг/кг і 226 мг/кг відповідно. У піддослідних тварин спостерігались тонічні судоми впродовж 1–2 год., блювота. Отже, токсичність біс-похідного імiдазолу I нижча за токсичність моно-похідного імiдазолу II у 1,23 рази (табл. 1).

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

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

Таблиця 1

| 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 |

Згідно зауважень клініцистів, фторотан є найзручнішим лікарським засобом, що дає позитивні результати при операційних втручаннях у онкологічних хворих [12,13].

Можна прогнозувати, що синтезовані сполуки I, II – імідазоли з фрагментом молекули фторотану, що близькі за хімічною будовою і містять у молекулах складні фармакофорні гетероциклічні системи (поєднану систему і галогеновмісні ненасичені групи), є перспективними для подальшого вивчення як сполуки з потенційною біологічною активністю.

ВИСНОВКИ

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

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

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

У зв'язку з тим, що молекули гетероциклічних сполук I, II – імідазоли з фрагментом молекули фторотану, що дає позитивні результати при операційних втручаннях у онкологічних хворих, можна прогнозувати перспективність їх

подальшого вивчення як сполук з потенційною протипухлинною активністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // *Annals of oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1025–1032.
2. 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.
3. Orjales A. New 2-piperazinybenzimidazole derivatives as 5-HT₃ antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation / A. Orjales, R. Mosquera, L. Labeaga, 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. Ягуольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л.М. Ягуольский – К.: Наукова думка, 1988. – С. 90–105.
7. Герус И.И. 1-Алкокси (арилокси)-1,1-дифтор-2-хлор-2-бромэтан / И.И. Герус, М.Т. Кольчева, Ю.Л. Ягуольский, 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, B. Piecuszak, E.A. Kovalenko, N.I. Sharykina and al. // *Мікробіол. журн.* – 2003. – Т. 65, №6. – С. 20–25.
10. Вельчинська О.В. Пошук засобів лікування пухлинної хвороби шляхом створення нових антиметаболітів 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.

Відомості про авторів:

Вельчинська О.В., к. хім. н., доцент каф. біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії НМУ ім. О.О. Богомольця.
Ніженковська І.В., д. мед. н., зав. каф. біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії НМУ ім. О.О. Богомольця.
Вільчинська В.В., студентка 5 курсу фармацевтичного факультету НМУ ім. О.О. Богомольця.

Адреса для листування:

Вельчинська Олена Василівна. 02068, м. Київ, вул. Анни Ахматової, 16 Г, кв. 14.
Тел.: (044) 585 52 81, (050) 501 12 87. E-mail:elena_www@ukr.net