

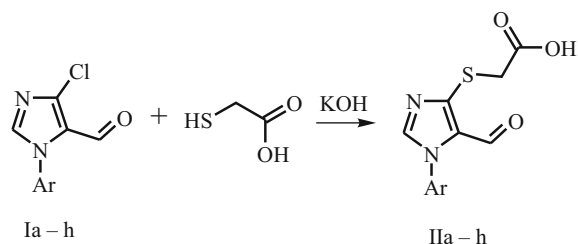
В. А. Черноус<sup>1</sup>, А. А. Паламар<sup>1</sup>, И. Н. Яремий<sup>1</sup>, М. В. Вовк<sup>2</sup>**СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ  
[(1-АРИЛ-5-ФОРМИЛИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)ТИО]УКСУСНЫХ КИСЛОТ**<sup>1</sup> Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина;<sup>2</sup> Институт органической химии Национальной академии наук Украины, Киев, Украина

Конденсацией 1-арил-4-хлоримидазол-5-карбальдегидов с тиогликолевой кислотой синтезированы [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]уксусные кислоты. Установлено, что полученные соединения в диапазоне концентраций  $10^{-1} - 10^{-3}$  моль/л обладают выраженной антиоксидантной активностью.

**Ключевые слова:** 1-арил-4-хлоримидазол-5-карбальдегиды; [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]уксусные кислоты; тиотриазолин; антиоксидантная активность.

Накопление в организме активных форм кислорода и усиление инициированных ими процессов свободно-радикального окисления липидов (СРОЛ) и биополимеров являются одними из основных причин развития большого количества заболеваний, в частности различных форм гепатита [1 – 3]. При этом проблема фармакотерапии хронических заболеваний печени является одной из наиболее сложных в гастроэнтерологии [4]. Это обусловлено значительными изменениями структуры и соответственно функций печени, что требует комплексного подхода к лечению и длительному назначению препаратов, которые часто оказываются недостаточно эффективными. В схемах фармакотерапии заболеваний печени широко применяются лекарственные средства с антиоксидантными свойствами, которые играют важную роль в процессе лечения, предотвращая развитие синдрома цитолиза гепатоцитов и восстанавливая нарушенный окислительно-антиоксидантный гомеостаз организма человека [5].

Результаты недавних исследований [6] показали наличие антиоксидантных свойств среди (1-метил-1*H*-имидазол-2-илтио)алканкарбоновых кислот. С целью поиска эффективных антиоксидантных средств в ряду имидазола нами синтезированы его новые производные, функционализированные в положении 4 остатком тиоуксусной кислоты, а в положении 5 — формильной группой. Для получения целевых соединений разработана препаративно удобная схема, основанная на использовании доступных 1-арил-5-формил-4-хлор-1*H*-имидазолов (Ia – h) [7]. При их нагревании с тиогликолевой кислотой в этаноле в течение 2 ч в присутствии гидроксида калия образуются [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]уксусные кислоты (IIa – h) с выходом 60 – 72 %. Структура синтезированных соединений согласуется с результатами измерений их ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектров. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наиболее показательными являются синглеты метиленовых протонов тиоуксусной кислоты в диапазоне 3,97 – 4,07 м.д., протонов в положении 2 имидазольного цикла в интервале 8,15 – 8,35 м.д. и протонов альдегидной группы в области 9,40 – 9,71 м.д.



R = Ph (a), 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (g), 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (h).

*Экспериментальная химическая часть*

ИК-спектры соединений в таблетках КВг записаны на приборе UR-20. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C в CDCl<sub>3</sub> измерены на спектрометре Bruker Avance DRX-500 (500,13, 125,75 МГц соответственно), внутренний стандарт — ТМС. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям.

**[(1-Арил-5-формил-1*H*-имидазол-4-ил)тио]уксусные кислоты (IIa – h).** К раствору 1,4 г (0,025 моль) КОН в 15 мл этанола прибавляют 1,1 г (0,012 моль) тиогликолевой кислоты и 0,01 моль соответствующего альдегида. Реакционную смесь кипятят 4 ч, растворитель выпаривают при пониженном давлении, полученный остаток растворяют в 20 мл 1 % КОН, фильтруют, фильтрат подкисляют 10 % соляной кислотой до pH 5. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из 50 % водной уксусной кислоты.

**[(1-Фенил-5-формил-1*H*-имидазол-4-ил)тио]уксусная кислота (IIa).** Выход 68 %, т. пл. 151 – 153 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 4,00 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,56 – 7,63 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,25 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 9,59 (с, 1H, CH=O), 12,74 (уш.с, 1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 39,50 (CH<sub>2</sub>), 126,29 (C<sup>5</sup>), 125,39, 129,02, 129,60, 134,62 (C<sub>аром.</sub>), 142,21 (C<sup>2</sup>), 147,84 (C<sup>4</sup>), 170,12 (COOH), 177,58 (CH=O).

**[(1-(3-Фторфенил)-5-формил-1*H*-имидазол-4-ил)тио]уксусная кислота (IIb).** Выход 65 %, т. пл. 147 – 149 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 4,00 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,42 – 7,77 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8,29 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 9,62 (с, 1H,

CH=O), 12,78 (уш.с, 1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 32,84 (CH<sub>2</sub>), 126,18 (C<sup>5</sup>), 120,62, 126,56, 128,54, 129,74, 130,72 (C<sub>аром.</sub>), 142,18 (C<sup>2</sup>), 148,16 (C<sup>4</sup>), 159,64 (д, J 250,8 Гц, C<sub>аром.</sub>-F), 170,83 (COOH), 177,05 (CH=O).

**{[1-(4-Фторфенил)-5-формил-1H-имидазол-4-ил]-тио}уксусная кислота (Пс).** Выход 67 %, т. пл. 144 – 145 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3,99 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,41 – 7,70 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8,23 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 9,57 (с, 1H, CH=O), 12,73 (уш.с, 1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 32,66 (CH<sub>2</sub>), 116,39 (д, J 25,0 Гц, C<sub>аром.</sub>-F), 126,49 (C<sup>5</sup>), 128,10 (д, J 9,4 Гц, C<sub>аром.</sub>-F), 131,09 (C<sub>аром.</sub>), 142,41 (C<sup>2</sup>), 147,85 (C<sup>4</sup>), 161,96 (д, J 250,8 Гц, C<sub>аром.</sub>-F), 170,15 (COOH), 177,48 (CH=O).

**{[1-(4-Хлорфенил)-5-формил-1H-имидазол-4-ил]-тио}уксусная кислота (Пд).** Выход 72 %, т. пл. 148 – 150 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3,99 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,65 (с, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8,25 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 9,71 (с, 1H, CH=O), 12,74 (уш.с, 1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 32,73 (CH<sub>2</sub>), 126,27 (C<sup>5</sup>), 127,52, 129,50, 133,67, 133,91 (C<sub>Ar</sub>), 142,33 (C<sup>2</sup>), 148,18 (C<sup>4</sup>), 170,16 (COOH), 177,49 (CH=O).

**{[1-(2-Метилфенил)-5-формил-1H-имидазол-4-ил]-тио}уксусная кислота (Пе).** Выход 60 %, т. пл. 156 – 158 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2,06 (с, 2H, CH<sub>3</sub>), 4,08 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,35 – 7,49 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8,15 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 9,40 (с, 1H, CH=O), 12,81 (уш.с, 1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 22,33 (CH<sub>3</sub>), 32,78 (CH<sub>2</sub>), 124,79 (C<sup>5</sup>), 125,71, 126,48, 129, 17, 129,82, 133,56, 138,50 (C<sub>аром.</sub>), 142,39 (C<sup>2</sup>), 147,50 (C<sup>4</sup>), 170,66 (COOH), 177,08 (CH=O).

**{[1-(3-Метилфенил)-5-формил-1H-имидазол-4-ил]-тио}уксусная кислота (Пф).** Выход 64 %, т. пл. 138 – 140 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2,39 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,99 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,32 – 7,43 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8,23 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 9,57 (с, 1H, CH=O), 12,72 (уш.с, 1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 20,76 (CH<sub>3</sub>), 32,61 (CH<sub>2</sub>), 122,74 (C<sup>5</sup>), 126,06, 126,30, 129, 47, 129,78, 134,55,

139,56 (C<sub>аром.</sub>), 142,05 (C<sup>2</sup>), 147,81 (C<sup>4</sup>), 170,21 (COOH), 177,55 (CH=O).

**{[1-(4-Метилфенил)-5-формил-1H-имидазол-4-ил]-тио}уксусная кислота (Пг).** Выход 70 %, т. пл. 112 – 114 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2,40 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,97 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,38 (д, 2H, H<sub>аром.</sub>, J 8,0 Гц), 7,48 (д, 2H<sub>аром.</sub>, J 8,0 Гц), 8,20 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 9,56 (с, 1H, CH=O), 12,85 (уш.с, 1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 20,61 (CH<sub>3</sub>), 32,64 (CH<sub>2</sub>), 126,33 (C<sup>5</sup>), 125,48, 130,03, 132,14, 138,85 (C<sub>аром.</sub>), 142,08 (C<sup>2</sup>), 147,72 (C<sup>4</sup>), 170,21 (COOH), 177,55 (CH=O).

**{[1-(1-Нафтил)-5-формил-1H-имидазол-4-ил]-тио}уксусная кислота (Пh).** Выход 71 %, т. пл. 178 – 180 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4,07 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,31 (д, 1H, H<sub>аром.</sub>, J 7,6 Гц), 7,61 – 7,77 (м, 4H, H<sub>аром.</sub>), 8,13 (д, 1H, H<sub>аром.</sub>, J 7,8 Гц), 8,23 (д, 1H, H<sub>аром.</sub>, J 7,8 Гц), 8,35 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 9,35 (с, 1H, CH=O), 12,79 (уш.с, 1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 33,00 (CH<sub>2</sub>), 121,26 (C<sup>5</sup>), 125,50, 125,55, 127,06, 128,03, 128,15, 128,39, 129,46, 130,12, 131,06, 133,50 (C<sub>аром.</sub>), 143,67 (C<sup>2</sup>), 147,39 (C<sup>4</sup>), 170,20 (COOH), 177,21 (CH=O).

#### Экспериментальная биологическая часть

Первичный скрининг антиоксидантной активности синтезированных соединений Па – h проводили *in vitro* по методу [8] и определяли по величине ингибирования скорости аскорбат-зависимого пероксидного окисления эндогенных липидов печени крыс, которую устанавливали по увеличению содержания одного из конечных продуктов процессов СРОЛ — малонового альдегида (МА). При работе с крысами придерживались требований “Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и научной целью” (ETS №123) (Страсбург, 18 марта 1986 г.).

Животных умерщвляли путем декапитации под легким эфирным наркозом, отделяли печень, замораживали и на льду готовили 5 % гомогенат, используя 50 мМ

#### Антиоксидантная активность соединений (Па – h) *in vitro*

Соединение	Концентрация, 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, %
Па	49,30 ± 0,30 <sup>*,**</sup>	36	57,96 ± 0,28 <sup>*,**</sup>	24,9	53,65 ± 0,31 <sup>*,**</sup>	30,5	61,10 ± 0,25 <sup>*,**</sup>	20,8	61,87 ± 0,25 <sup>*,**</sup>	20
Пб	31,21 ± 0,54 <sup>*,**</sup>	60	54,76 ± 0,54 <sup>*,**</sup>	29	53,65 ± 0,31 <sup>*,**</sup>	30,6	65,62 ± 0,32 <sup>*,**</sup>	15	69,87 ± 0,31 <sup>*</sup>	9,5
Пс	64,51 ± 0,30 <sup>*</sup>	16,4	60,55 ± 0,32 <sup>*,**</sup>	21,5	60,79 ± 0,33 <sup>*,**</sup>	21	59,56 ± 0,37 <sup>*,**</sup>	23	55,90 ± 0,32 <sup>*,**</sup>	27,5
Пд	55,89 ± 0,42 <sup>*,**</sup>	27,6	60,99 ± 0,45 <sup>*,**</sup>	21	61,76 ± 0,32 <sup>*,**</sup>	20	62,70 ± 0,51 <sup>*,**</sup>	18,7	58,29 ± 0,31 <sup>*,**</sup>	24
Пе	61,66 ± 0,27 <sup>*,**</sup>	20	57,29 ± 0,46 <sup>*,**</sup>	26	55,53 ± 0,39 <sup>*,**</sup>	28	57,95 ± 0,37 <sup>*,**</sup>	25	54,55 ± 0,51 <sup>*,**</sup>	29
Пф	42,41 ± 0,33 <sup>*,**</sup>	45	42,07 ± 0,70 <sup>*,**</sup>	45,5	50,90 ± 0,41 <sup>*,**</sup>	34	62,92 ± 0,32 <sup>*,**</sup>	18,4	80,56 ± 0,20 <sup>**</sup>	4,4
Пг	59,06 ± 0,39 <sup>*,**</sup>	23,4	60,93 ± 0,52 <sup>*,**</sup>	21	54,37 ± 0,40 <sup>*,**</sup>	29,5	54,76 ± 0,35 <sup>*,**</sup>	29	59,83 ± 0,43 <sup>*,**</sup>	22,4
Пh	55,53 ± 0,40 <sup>*,**</sup>	28	50,18 ± 0,43 <sup>*,**</sup>	35	71,80 ± 0,60 <sup>*</sup>	28	54,76 ± 0,40 <sup>*,**</sup>	29	63,25 ± 0,55 <sup>*,**</sup>	18
Т	65,23 ± 0,83 <sup>*</sup>	15,5	67,55 ± 0,50 <sup>*</sup>	12,4	71,02 ± 0,52	8	69,42 ± 0,54 <sup>*</sup>	10	71,02 ± 0,52	8
Конт-роль	77,2 ± 0,23	0	77,2 ± 0,23	0	77,2 ± 0,23	0	77,2 ± 0,23	0	77,2 ± 0,23	0

\* Достоверно по отношению к контролю ( $p \leq 0,05$ ),

\*\* достоверно по отношению к тиотриазолину ( $p \leq 0,05$ ).

трис-НСI-буфер, содержащий 12 мкМ соли Мора. В центрифужные пробирки вносили 0,7 мл буфера; 0,1 мл аскорбиновой кислоты (20 мг/10 мл буфера); 0,2 мл раствора синтезированного соединения (известной концентрации); 1 мл 5 % гомогената печени и инкубировали в термостате в течение 30 мин при 37 °С. В контрольные пробы, вместо раствора исследуемого соединения, добавляли 0,2 мл буфера. Для определения начального уровня МА реакцию останавливали сразу же добавлением 2 мл охлажденной 10 % трихлоруксусной кислоты, а в случае опытных (с исследуемым веществом) и контрольных проб — после 30 мин инкубации. Пробы центрифугировали (1500 об/мин, 10 мин) и в надосадочной жидкости определяли содержание МА по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Для этого к 2 мл центрифугата добавляли 2 мл 0,8 % раствора ТБК и в течение 10 мин нагревали в кипящей водяной бане. Оптическую плотность образовавшегося хромогена определяли спектрофотометрически при  $\lambda = 532$  нм. Интенсивность процессов перекисидации эндогенных липидов определяли по разнице показателей оптической плотности проб до и после инкубации. Полученные результаты (в пересчете на содержание МА в мкмоль/г ткани) обрабатывали статистически с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента. Процент ингибирования аскорбат-индуцированного СРОЛ определяли, принимая за 100 % концентрацию МА в контрольных пробах ( $77,2 \pm 0,23$  мкмоль/г ткани).

Оценку активности исследуемых соединений проводили в концентрациях, изученных для тиотриазолина (Т) (производитель корпорация “Артериум”, Украина, раствор для инъекций, 25 мг/мл), который имеет структурную схожесть с исследуемыми соединениями и выраженную антиоксидантную активность [9].

### Результаты и их обсуждение

Синтезированные соединения Па – h в экспериментах *in vitro* в диапазоне концентраций  $10^{-1}$  –  $10^{-3}$  моль/л являются более эффективными антиоксидантами по сравнению с используемым в медицинской практике тиотриазолином (таблица), что объясняется наличием в их структуре карбоксиметилтиольной группы, обладающей восстановительными свойствами.

Антиоксидантная активность соединений Па – h зависит от их концентрации и характера заместителей в положении 1 имидазольного цикла. Наивысшую активность в системе *in vitro*, величина которой составила 60 и 45 %, продемонстрировали соединения Пб, f соответственно. Следует отметить, что в концентрации  $10^{-1}$  моль/л антиоксидантная активность соединения (Пб) на 44,5 % превысила величину антиоксидантной активности тиотриазолина. Отсутствие концентрационной зависимости антиоксидантной активности исследуемых соединений, по-видимому, объясняется не только их способностью связывать активные формы кислорода, но и участием в других молекулярных механизмах, обеспечивающих антиоксидантное действие.

Таким образом, результаты исследований антиоксидантной активности новых производных (имидазол-4-ил)тиогликолевой кислоты *in vitro* свидетельствуют о том, что в диапазоне концентраций  $10^{-1}$  –  $10^{-3}$  моль/л все соединения являются активными и снижают аскорбат-индуцированное СРОЛ. Наиболее перспективными для дальнейшего исследования антиоксидантной активности в более широком диапазоне концентраций *in vitro* и *in vivo* являются соединения Пб, f.

### ЛИТЕРАТУРА

1. A. Bast, G. Naenen, C. Doelman, *Am. J. Med.*, № 3, 2 – 13 (1991).
2. М. В. Биленко, *Ишемические и реперфузионные повреждения органов*, Медицина, Москва (1989), сс. 133 – 145.
3. В. А. Барабой, Д. А. Сутковой, *Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии*, Ч. 2, Наукова думка, Киев (1997), сс. 23 – 25.
4. С. Д. Подымова, *Болезни печени*, Медицина, Москва (1984), сс. 90 – 91.
5. И. И. Дегтярева, И. Н. Скрыпник, А. В. Невоит и др., *Новые мед. технол.*, № 2, 18 – 23 (2002).
6. K. S. Roser, P. S. Brookes, A. P. Wojtovich, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **22**(4), 1441 – 1448 (2010).
7. В. А. Черноус, М. К. Братенко, М. В. Вовк, *Ж. орган. химии*, **45**(8), 1219 – 1222 (2009).
8. D. Navrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **44**(4), 1396 – 1404 (2009).
9. А. В. Савустьяненко, *Новости мед. и фармации*, № 15, 19 – 21 (2008).

Поступила 22.12.11

## SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF [(1-ARYL-5-FORMYLIMIDAZOL-4-YL)THIO]ACETIC ACIDS

V. A. Chornous<sup>1</sup>, A. A. Palamar<sup>1</sup>, I. N. Yaremiy<sup>1</sup>, and M. V. Vovk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bukovinian State Medical University, 58000 Chernovtsy, Ukraine

<sup>2</sup> Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, 02660 Kiev, Ukraine

\* e-mail: chornous@inbox.ru

A series of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids have been synthesized by condensation of 1-aryl-4-chloroimidazol-5-carbaldehydes with thioglycolic acid. The obtained compounds exhibit pronounced antioxidant activity.

**Keywords:** 1-aryl-4-chloroimidazol-5-carbaldehydes; [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids; thiotriazoline; antioxidant activity