

Л. Д. Попов¹, С. И. Левченков², А. А. Зубенко³, И. Н. Щербаков¹,
Л. Н. Фетисов³, А. Н. Бодряков³, О. В. Маевский¹, В. А. Коган¹

СИНТЕЗ, ПРОТИСТОЦИДНАЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 2'-ИМИДАЗОЛИНИЛГИДРАЗОНОВ МОНО- И ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

¹ Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия;

² Южный научный центр Российской академии наук, Ростов-на-Дону, Россия;

³ Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт, Новочеркасск, Россия

Синтезирована серия имидазолинилгидразонов салицилового альдегида и его замещенных производных, 2-N-тозиламинобензальдегида, 2-дифенилфосфинобензальдегида и диацетилмонооксима, а также бис-имидазолинилгидразоны 2,6-диформил-4-*трет*-бутилфенола и 2,6-диацетилпиридина. Изучена протистоцидная и антибактериальная активность выделенных соединений и показано, что некоторые из них проявляют высокую протистоцидную активность.

Ключевые слова: имидазолинилгидразоны; синтез; протистоцидная; антибактериальная активность.

Имидазолинилгидразонам присуща высокая биологическая активность [1, 2]. Ряд гидразонов 2-гидразиноимидазолина проявляют противомикробную, противогрибковую, цитотоксическую и противоопухолевую активность [3 – 7]. В настоящем сообщении представлены результаты изучения биологической активности ряда новых 2-имидазолинилгидразонов моно- и дикарбонильных соединений типа I – IX.

Соединения I – IX получены взаимодействием соответствующих альдегидов с гидробромидом 2-гидразиноимидазолина в этаноле в присутствии эквимолярного количества КОН [8]. Все соединения — устойчивые кристаллические вещества; их строение установлено с помощью ИК, ЯМР ¹H и масс-спектрографии. В масс-спектрах гидразонов I – IX обнаружены пики, отвечающие молекулярным ионам. Наличие в ЯМР ¹H спектрах всех соединений синглетных сигналов от 4 протонов метиленовых групп позволяет предположить, что они существуют в диазинной фор-

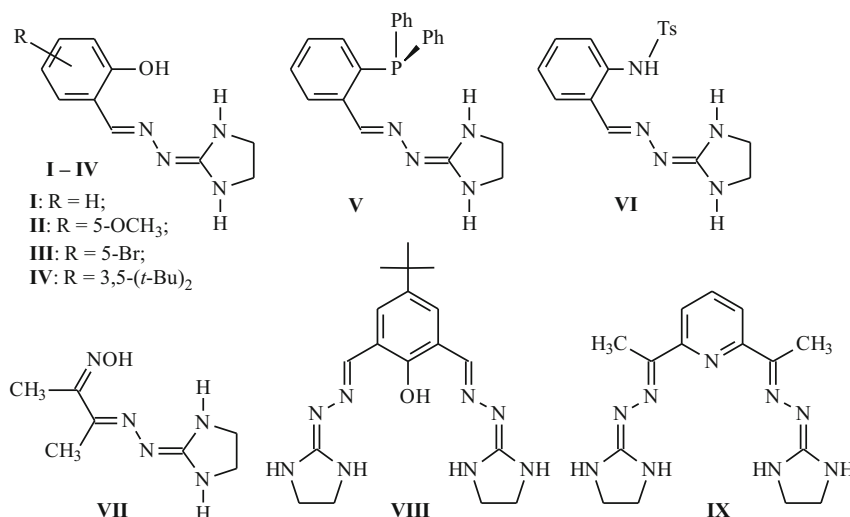
ме в результате переноса гидразонного протона на имидазолиновый атом азота [7 – 9].

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре Varian Scimitar 1000 FT-IR в области 400 – 4000 см⁻¹; образцы готовили в виде суспензии в вазелиновом масле. Спектры ПМР регистрировали в ДМСО-d₆ на спектрометре Varian Unity 300 (300 МГц). Масс-спектры получены на спектрометре Bruker AUTOFLEX II; метод ионизации — электроспрей. Для синтеза гидразонов использовали коммерчески доступный гидробромид гидразиноимидазолина (Aldrich). Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют вычисленным.

Гидразоны I – IX получали по описанной нами ранее методике [8].

2-((Имидазолидин-2-илиденгидразон)метил)фенол (I). Выход 60%. Т. пл. > 260° С. C₁₀H₁₂N₄O.



ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3250 (ОН), 3172 (NH), 1670, 1601 (C=N). ПМР спектр в ДМСО- d_6 (δ , м.д.): 11,158 (с, 1H, ОН); 8,234 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азо мет}}$); 7,42 (д, 1H, J 7,8 Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7,20 (уш. с, 2H, NH); 7,13 – 7,18 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 6,80 – 6,85 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 3,456 (с, 4H, CH_2). Масс-спектр m/z : 204, 187, 177.

2-((Имидазолидин-2-илиденгидразо)метил)-4-метоксифенол (II). Выход 55 %. Т. пл. 205°C . $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3245 (ОН), 3178 (NH), 1660, 1598 (C=N). ПМР спектр в ДМСО- d_6 (δ , м.д.): 10,983 (с, 1H, ОН); 8,088 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азо мет}}$); 6,67 – 6,77 (м, 3H, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 6,580 (с, 1H, NH); 6,485 (с, 1H, NH); 3,718 (с, 3H, CH_3); 3,444 (с, 4H, CH_2). Масс-спектр m/z : 234, 217, 203.

4-Бром-2-((имидазолидин-2-илиденгидразо)метил)фенол (III). Выход 70 %. Т. пл. $> 260^\circ \text{C}$. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}$. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3235 (ОН), 3180 (NH), 1665, 1600 (C=N). ПМР спектр в ДМСО- d_6 (δ , м.д.): 11,539 (с, 1H, ОН); 8,085 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азо мет}}$); 7,39 (д, 1H, J 2,4 Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7,17 (дд, 1H, J₁ 9,0 Гц, J₂ 2,4 Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 6,75 (д, 1H, J 8,7 Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 6,696 (с, 1H, NH); 6,575 (с, 1H, NH); 3,451 (с, 4H, CH_2). Масс-спектр m/z : 283, 266, 203.

4-трет-Бутил-2-((имидазолидин-2-илиденгидразо)метил)фенол (IV). Выход 80 %. Т. пл. 215°C . $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3270 (ОН), 3190 (NH), 1672, 1602 (C=N). ПМР спектр в ДМСО- d_6 (δ , м.д.): 12,049 (с, 1H, ОН); 8,180 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азо мет}}$); 7,10 – 7,14 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 6,604 (с, 1H, NH); 6,530 (с, 1H, NH); 3,374 (с, 4H, CH_2); 1,392 (с, 9H, *t*-Bu); 1,239 (с, 9H, *t*-Bu). Масс-спектр m/z : 316, 299, 242.

N-(2-((имидазолидин-2-илиденгидразо)метил)-фенил)-4-метилбензосульфонамид (V). Выход 45 %. Т. пл. 225°C . $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3314, 3140 (NH), 1657 (C=N), 1332 (SO_2)_{ас}, 1154 (SO_2)_с. ПМР спектр в ДМСО- d_6 (δ , м.д.): 11,55 (уш. с., 1H, NH); 8,228 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{азо мет}}$); 7,58 – 7,65 (м, 3H, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7,40 (уш. с, 2H, NH); 7,32 (д, 2H, J 9,0 Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7,02 – 7,18 (м, 3H, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 3,556 (с, 4H, CH_2); 2,494 (с, 3H, CH_3). Масс-спектр m/z : 357, 329.

2-((2-(Дифенилфосфино)бензилиден)гидразо)имидазолидин (VI). Выход 60 %. Т. пл. 252°C . $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{P}$. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3215 (NH), 1645, 1598

(C=N). ПМР спектр в ДМСО- d_6 (δ , м.д.): 8,180 (д, 1H, J_p 5,4 Гц, $\text{CH}_{\text{азо мет}}$); 8,57 (уш. с, 2H, NH); 8,19 – 8,22 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7,42 – 7,52 (м, 8H, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7,16 – 7,22 (м, 4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 6,80 – 6,84 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 3,686 (с, 4H, CH_2). Масс-спектр m/z : 372, 344, 288.

3-(Имидазолидин-2-илиденгидразо)-2-метил-бутаналь оксим (VII). Выход 65 %. Т. пл. $> 260^\circ \text{C}$. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3330 (ОН), 3195 (NH), 1654, 1595 (C=N). ПМР спектр в ДМСО- d_6 (δ , м.д.): 10,917 (с, 1H, ОН); 6,553 (с, 2H, NH); 3,341 (с, 4H, CH_2); 1,982 (с, 3H, CH_3); 1,953 (с, 3H, CH_3). Масс-спектр m/z : 183, 152, 137.

4-трет-Бутил-2,6-бис-((имидазолидин-2-илиденгидразо)метил)фенол (VIII). Выход 75 %. Т. пл. 257°C . $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}$. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3308 (ОН), 3170 (NH), 1660, 1625 (C=N). ПМР спектр в ДМСО- d_6 (δ , м.д.): 12,188 (с, 1H, ОН); 8,364 (с, 2H, $\text{CH}_{\text{азо мет}}$); 7,622 (с, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7,45 (уш. с., 4H, NH); 3,529 (с, 8H, CH_2); 1,293 (с, 9H, *t*-Bu). Масс-спектр m/z : 370, 353, 294.

2,6-бис-(1-(Имидазолидин-2-илиденгидразо)-этил)пиридин (IX). Выход 70 %. Т. пл. $> 260^\circ \text{C}$. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}$. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3324 (NH), 1650, 1595 (C=N). ПМР спектр в ДМСО- d_6 (δ , м.д.): 8,60 (уш. с., 4H, NH); 8,364 (д, 2H, J 8,1 Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7,622 (т, 1H, J 8,1 Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 3,764 (с, 6H, CH_3); 2,434 (с, 8H, CH_2). Масс-спектр m/z : 327, 312.

Экспериментальная биологическая часть

Протистоцидную активность изучали по методике [10] на простейших вида *Colpoda steinii* (полевой изолят, коллекция лаборатории паразитологии Северо-Кавказского зонального научно-исследовательского ветеринарного института). Максимальная из испытанных концентраций — 500 мкг/мл.

Антибактериальную активность определяли в отношении *Staphylococcus aureus* P-209 (полевой изолят, выделен 04.2012, музей Ростовской областной ветеринарной лаборатории) и *Escherichia coli* O39 (полевой изолят, выделен 08.2008, музей Ростовской областной ветеринарной лаборатории) методом двукратных серийных разведений на жидкой питательной среде при микробной нагрузке $2,5 \cdot 10^5$ клеток в 1 мл среды [11]. При подготовке бактериальных культур суточную агаровую культуру переносили платиновой петлей в пробирку с физиологическим раствором (3 мл) и готовили исходное разведение в 500 млн микробных тел в 1 мл по оптическому стандарту. Полученную взвесь разводили бульоном Хоттингера сначала в 100 раз, затем еще в 10 раз, получали взвесь, содержащую 500000 микробных тел в 1 мл, которая и являлась рабочим разведением культуры. Максимальная из испытанных концентраций — 250 мкг/мл. Приготовленную культуру вносили по 1 мл как в пробирки с разведениями препарата, так и в контрольные, не содержащие препарата. Препаратами сравнения были байкоккс (раствор; производитель Bayer HealthCare AG, Германия) при оценке протистоцидной активности и фуразолидон (таблетки; производитель ОАО Борисовский завод ме-

Протистоцидная и антибактериальная активность гидразонов I – IX

| Соединение | МИК, мкг/мл | | |
|---------------------------|-------------------|------------------|----------------|
| | <i>C. steinii</i> | <i>S. aureus</i> | <i>E. coli</i> |
| I | 62,5 | > 250 | > 250 |
| II | 62,5 | 250 | 250 |
| III | > 500 | 250 | 250 |
| IV | 3,9 | > 250 | > 250 |
| V | 7,8 | > 250 | > 250 |
| VI | > 500 | > 250 | > 250 |
| VII | > 500 | > 250 | > 250 |
| VIII | 125 | 250 | 62,5 |
| IX | 3,9 | > 250 | > 250 |
| ДМСО (50 мкл + 5 мл воды) | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Фуразолидон | > 500 | 6,25 | 12,5 |
| Байкоккс | 62,5 | – | – |

дицинских препаратов, Беларусь) при оценке антибактериальной активности. Для приготовления исходного разведения испытуемых веществ брали 5 мг вещества, 50-мкл ДМСО (90 %) и 5 мл дистиллированной воды, получая первое разведение вещества концентрацией 1000 мкг/мл. Дальнейшие разведения готовили на жидких питательных средах. Учитываемые концентрации указаны в таблице.

За действующую дозу принимали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), приводящую к подавлению роста тест-микроорганизмов.

Установлено, что соединения IV, V и IX обладают высокой протистоцидной активностью, в 10 – 15 раз превосходящей таковую для известного препарата “Байкокс”, применяемого для лечения кокцидиоза птиц [10], в то время как сам 2-гидразиноимидазолин протистоцидной активностью не обладает (МИК > 500 мкг/мл). Полученные результаты подтверждают целесообразность поиска протистоцидных препаратов в ряду имидазолинилгидразонов. Антибактериальная активность у изученных соединений не обнаружена. На данном этапе исследований можно сделать вывод о том, что сам по себе 2-имидазолинилгидразоновый фрагмент не обеспечивает высокой протистоцидной активности. Возможной причиной активности соединений IV и V является наличие у них поверхностно-активных свойств, обусловленных присутствием в молекулах гидрофобного альдегидного фрагмента и гидрофильного 2-имидазолинового ге-

тероцикла. Представляется перспективным продолжить поиск и в ряду производных пиридина, подобных соединению IX.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 12-03-31691).

ЛИТЕРАТУРА

1. S. Rollas, S. G. Küçükgülzel, *Molecules*, **12**(8), 1910 – 1939 (2007).
2. В. А. Коган, С. И. Левченков, Л. Д. Попов, И. Н. Щербаков, *Рос. хим. журн.*, **53**(1), 86 – 93 (2009).
3. N. E. Madadi, P. Vanelle, J. Maldonado, et al., *Boll. Chim. Farm.*, **130**(4), 124 – 127 (1991).
4. М. А. Ирадян, Р. А. Ароян, Г. М. Степанян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **42**(7), 10 – 11 (2008); *Pharm. Chem. J.*, **42**(7), 384 – 386 (2008).
5. M. Varache-Lembège, S. Moreau, S. Larrouture, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **43**(6), 1336 – 1339 (2008).
6. A. Kornicka, A. L. Hudson, P. J. Bednarski, *Acta Pol. Pharm.*, **66**(5), 523 – 534 (2009).
7. G. Visbal, G. San-Blas, A. Maldonado, et al., *Steroids*, **76**(10 – 11), 1069 – 1081 (2011).
8. С. И. Левченков, Л. Д. Попов, И. Н. Щербаков и др., *Координац. химия*, **39**(7), 393 – 399 (2013).
9. A. Kornicka, M. Gdaniec, *Heterocycles*, **71**(9), 1907 – 1917 (2007).
10. А. Ф. Клименко, Л. Н. Фетисов, А. А. Зубенко и др., *Вет. патология*, № 1 – 2, 35 – 40 (2011).
11. Г. Н. Першин (ред.), *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971), сс. 100 – 106.

Поступила 14.08.13

SYNTHESIS, PROTISTOCIDE AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 2'-IMIDAZOLINYLHYDRAZONES OF MONO- AND DICARBOXYLIC COMPOUNDS

L. D. Popov¹, S. I. Levchenkov², A. A. Zubenko³, I. N. Shcherbakov¹, L. N. Fetisov³, A. N. Bodryakov³, O. V. Maevskii¹, and V. A. Kogan¹

¹ Southern Federal University, Rostov-on-Don, 334006 Russia

² Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, 344006 Russia

³ North-Caucasian Regional Research Veterinary Institute, Novocheerkassk, 346421 Russia

A series of 2'-imidazolinyldrazones of salicylic aldehyde and their substituted derivatives, 2-N-tosylaminobenzaldehyde, 2-diphenylphosphinobenzaldehyde and diacetyl monooxyme, as well as bis-2'-imidazolinyldrazones of 2,6-diformyl-4-tert-butylphenol and 2,6-diacetylpyridine were synthesized. The protistocide and antibacterial activity of the obtained compounds were studied. It is established that several compounds possess high protistocide activity.

Keywords: imidazolinyldrazones; synthesis; protistocide activity; antibacterial activity