

В. А. Черноус<sup>1</sup>, А. Н. Грозав<sup>1</sup>, Л. Д. Тодорико<sup>1</sup>, М. В. Вовк<sup>2</sup>**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ 4-ХЛОР-1Н-ИМИДАЗОЛ-5-КАРБАЛЬДЕГИДОВ**<sup>1</sup> Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина;<sup>2</sup> Институт органической химии Национальной академии наук Украины, Киев, Украина

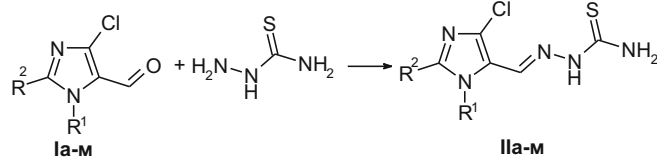
Конденсацией 4-хлор-1Н-имидазол-5-карбальдегидов с тиосемикарбазидом получен ряд тиосемикарбазонов, структура которых установлена методами ИЧ-, ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и масс-спектрометрии. Среди синтезированных производных найдены вещества, проявляющие высокую ингибирующую активность по отношению к штаммам *M. Tuberculosis*, превышающую в 1,5 раза действие противотуберкулезного препарата изониазид. Исследование противомикробной активности полученных тиосемикарбазонов показало, что для них более выражены фунгистатические свойства по сравнению с бактериостатическими.

**Ключевые слова:** 4-хлор-5-формилимидазолы, тиосемикарбазоны, противотуберкулезная и противомикробная активность.

Функциональные производные имидазола представляют интерес как важные синтетические объекты и потенциальные биологически активные вещества. В медицинской практике нашли применение производные имидазола, обладающие противомикробным (метронидазол, тинидазол), антигипертензивным (лозартан), аналептическим (этимизол) и анестезирующим (этомидат) действием [1]. Кроме этого, среди соединений указанного ряда найдены вещества с противотуберкулезной [2], антивирусной [3], фунгицидной активностью [4].

Известно, что фармакологическое действие синтетических лекарственных препаратов в значительной мере определяется структурой фармакофорных фрагментов, входящих в их состав. Учитывая противотуберкулезную и противомикробную активность производных тиосемикарбазида [5, 6], перспективным представлялся синтез новых веществ, содержащих тиосемикарбазонный и имидазольный фрагменты.

Для получения такого рода соединений нами использована реакция доступных 4-хлоримидазол-5-карбальдегидов [7–9] с тиосемикарбазидом, которая гладко протекает в 80 % кипящей уксусной кислоте и приводит к образованию тиосемикарбазонов (IIa–м) с выходами 80–94 %.



I, II, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H (а); R<sup>1</sup> = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H (б); R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H (в); R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H (г); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub>, (д), R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е); R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Cl (ж); R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Cl (з); R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Cl (и); R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = NH<sub>2</sub> (к); R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = N<sub>3</sub> (л); R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (м).

Соединения IIa–м — бесцветные или светло-жёлтые кристаллические вещества с высокими температурами плавления, плохо растворимые в большинстве органических растворителей и воде. Их состав и строение подтверждены результатами измерения ИК,

ЯМР <sup>1</sup>H и масс-спектров. ИК спектры характеризуются полосами поглощения групп C=N (1660–1670 см<sup>-1</sup>) и N–H (3260–3350 см<sup>-1</sup>). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наряду с сигналами заместителей в имидазольном цикле и NH-протонов тиосемикарбазонного фрагмента имеются характеристичные сигналы протонов азометиновой группы (7,77–8,02 м.д.), образующейся вследствие конденсации альдегидов с тиосемикарбазидом.

*Экспериментальная химическая часть*

ИК-спектры соединений в таблетках КВг записаны на приборе UR-20. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H в (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO измерены на спектрометре Bruker Avance DRX-500 (500,13 МГц), внутренний стандарт — TMC. Хромато-масс-спектры получены на приборе PE SCIEX API 150 EX [детекторы UV (254 нм) и ELSD]. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям.

**Тиосемикарбазоны 4-хлор-1Н-имидазол-5-карбальдегидов (IIa–м).** К раствору 0,01 моль альдегида (Ia–м) в 20 мл 80 % уксусной кислоты прибавляют 1 г (0,011 моль) тиосемикарбазида и кипятят в течение 0,5 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

**Тиосемикарбазон 1-фенил-4-хлор-1Н-имидазол-5-карбальдегида (IIа).** Выход 90 %, т. пл. 237–239 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1665 (C=N), 3275–3330 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 6,00 (с, 1H, NH), 7,25–7,55 (м, 4H, H<sub>аром.</sub>), 7,92 (с, 1H, CH=N), 8,03 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 8,29 (с, 1H, NH), 11,34 (с, 1H, NH). Масс-спектр [M+1]<sup>+</sup> 280.

**Тиосемикарбазон 1-(2-метилфенил)-4-хлор-1Н-имидазол-5-карбальдегида (IIб).** Выход 88 %, т. пл. 230–232 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1660 (C=N), 3265–3325 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,44 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,03 (с, 1H, NH), 7,22–7,59 (м, 4H, H<sub>аром.</sub>), 7,98 (с, 1H, CH=N), 8,04 (с, 1H, H<sub>2</sub>), 8,23 (с, 1H, NH), 11,43 (с, 1H, NH). Масс-спектр [M+1]<sup>+</sup> 294.

**Тиосемикарбазон 1-(4-фторфенил)-4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегида (Пв).** Выход 86 %, т. пл. > 250 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1665 (C=N), 3280 – 3340 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 6,04 (с, 1H, NH), 7,38 – 7,60 (м, 4H, H<sub>аром.</sub>), 7,99 (с, 1H, CH=N), 8,02 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 8,23 (с, 1H, NH), 11,46 (с, 1H, NH). Масс-спектр [M+1]<sup>+</sup> 298.

**Тиосемикарбазон 1-(4-метилфенил)-4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегида (Пг).** Выход 82 %, т. пл. > 250 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1660 (C=N), 3260 – 3330 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,51 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,98 (с, 1H, NH), 7,36 (с, 4H, H<sub>аром.</sub>), 7,95 (с, 1H, CH=N), 7,99 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 8,19 (с, 1H, NH), 11,34 (с, 1H, NH). Масс-спектр [M+1]<sup>+</sup> 294.

**Тиосемикарбазон 1-метил-2-метокси-4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегида (Пд).** Выход 80 %, т. пл. 208 – 210 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1670 (C=N), 3260 – 3310 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3,59 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N), 3,97 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 7,36 (с, 1H, NH), 8,02 (с, CH=N), 8,19 (с, 1H, NH), 11,30 (с, 1H, NH). Масс-спектр [M+1]<sup>+</sup> 248.

**Тиосемикарбазон 1-метил-2-(3-нитрофенил)-4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегида (Пе).** Выход 91 %, т. пл. 245 – 247 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1670 (C=N), 3275 – 3315 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3,96 (с, 3H, CH<sub>3</sub>N), 7,45 (с, 1H, NH), 7,84 (т, 1H, H<sub>аром.</sub>, J 8,0 Гц), 8,13 (д, 1H, H<sub>аром.</sub>, J 8,0 Гц), 8,19 (с, 1H, CH=N), 8,36 – 8,40 (м, 2H<sub>аром.</sub>), 8,45 (с, 1H, NH), 11,52 (с, 1H, NH). Масс-спектр [M+1]<sup>+</sup> 339.

**Тиосемикарбазон 2,4-дихлор-1-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-карбальдегида (Пж).** Выход 87 %, т. пл. 210 – 212 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1660 (C=N), 3265 – 3315 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 5,85 (с, 1H, NH), 7,43 – 7,66 (м, 4H<sub>аром.</sub>), 7,85 (с, 1H, CH=N), 8,24 (с, 1H, NH), 11,44 (с, 1H, NH). Масс-спектр [M+1]<sup>+</sup> 333.

**Тиосемикарбазон 2,4-дихлор-1-(4-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-карбальдегида (Пз).** Выход 85 %, т. пл. 164 – 166 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1665 (C=N), 3265 – 3320 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 5,92 (с, 1H, NH), 7,60 (д, 2H, H<sub>аром.</sub>, J 8,2 Гц), 7,68 (д, 2H, H<sub>аром.</sub>, J 8,2 Гц), 7,86 (с, 1H, CH=N), 8,24 (с, 1H, NH), 11,40 (с, 1H, NH). Масс-спектр [M+1]<sup>+</sup> 349.

**Тиосемикарбазон 2,4-дихлор-1-(4-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-карбальдегида (Пи).** Выход 87 %, т. пл. 207 – 209 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1660 (C=N), 3275 – 3330 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,40 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,70 (с, 1H, NH), 7,39 (с, 4H, H<sub>аром.</sub>), 7,89 (с, 1H, CH=N), 8,15 (с, 1H, NH), 11,39 (с, 1H, NH). Масс-спектр [M+1]<sup>+</sup> 329.

**Тиосемикарбазон 2-амино-1-(4-метилфенил)-4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегида (Пк).** Выход 87 %, т. пл. 235 – 237 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1670 (C=N), 3255 – 3350 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,37 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,38 (с, 1H, NH), 6,16 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,23 – 7,36 (м, 4H, H<sub>аром.</sub>), 7,77 (с, 1H, CH=N), 8,72 (с, 1H, NH), 11,06 (с, 1H, NH), 11,98 (с, 1H, NH). Масс-спектр [M+1]<sup>+</sup> 309.

**Тиосемикарбазон 2-азидо-1-(4-метилфенил)-4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегида (Пл).** Выход 87 %, т. пл. 152 – 154 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1660 (C=N), 2145 (N<sub>3</sub>), 3280 – 3340 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,32 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,54 (с, 1H, NH), 7,26 – 7,34 (м, 4H, H<sub>аром.</sub>), 7,81 (с, 1H, CH=N), 8,12 (с, 1H, NH), 11,33 (с, 1H, NH). Масс-спектр [M+1]<sup>+</sup> 335.

**Тиосемикарбазон 1-фенил-2-(2-хлорфенил)-4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегида (Пм).** Выход 94 %, т. пл. 205 – 207 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 1670 (C=N), 3280 – 3340 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 5,82 (с, 1H, NH), 7,31 – 7,56 (м, 9H<sub>аром.</sub>), 7,99 (с, 1H, CH=N), 8,13 (с, 1H, NH), 11,45 (с, 1H, NH). Масс-спектр [M+1]<sup>+</sup> 391.

Таблица 1

Чувствительность штаммов МБТ по отношению к соединениям Па – м

Соединение	Концентрация в питательной среде, мкг/мл			
	1	0,2	0,1	0,05
Па	+++	+++	+++	++
Пб	+++	–	–	–
Пв	+++	+++	+++	++
Пг	+++	+++	+++	–
Пд	+++	+++	+++	+++
Пе	+++	+++	+++	+++
Пж	+++	+++	+++	+++
Пз	+++	+++	+++	++
Пи	+++	+++	+	–
Пк	+++	–	–	–
Пл	+++	–	–	–
Пм	+++	+++	+++	+++
Изониазид	+++	+++	–	++

Примечание:

- +++ — 100 % штаммов МБТ чувствительные к соединениям;
- ++ — 90 % штаммов МБТ чувствительные к соединениям;
- + — 70 % штаммов МБТ чувствительные к соединениям;
- — штаммы МБТ, выделенные от больных, стойкие к соединениям.

Таблица 2

Противомикробная активность соединений Па – м

Соединение	Концентрация препаратов, мкг/мл					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>C. albicans</i> ATCC 885 – 653	
	МИК	МБнК	МИК	МБнК	МИК	МБнК
Па	3,9	7,8	31,25	62,5	0,98	1,95
Пб	3,9	7,8	31,25	62,5	0,49	1,95
Пв	3,9	7,8	31,25	62,5	0,98	1,95
Пг	3,9	7,8	62,5	125	0,98	1,95
Пд	62,5	125	125	250	0,49	3,9
Пе	3,9	7,8	15,625	31,25	0,245	0,98
Пж	3,9	7,8	31,25	125	0,49	1,95
Пз	3,9	7,8	31,25	62,5	0,49	3,9
Пи	3,9	7,8	31,25	62,5	0,49	1,95
Пк	125	500	15,625	31,25	0,49	0,98
Пл	3,9	7,8	62,5	125	0,98	1,95
Пм	3,9	7,8	31,25	62,5	0,98	1,95
Фурацилин	1,95	7,8	3,9	7,8	1,95	3,9

Для определения противотуберкулезной активности готовили разведения химически чистых субстанций препаратов, которые растворяли в диметилсульфоксиде и 96 % этиловом спирте. В качестве питательной использовали среду Левенштейна-Йенсена.

Определение активности синтезированных соединений по отношению к штаммам *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) проводили по методу пропорций Канетти [10], основанному на выявлении пропорций между чувствительными и стойкими особями в популяции штамма МБТ, выделенного у больного. Для исследования использовали штаммы от 10 впервые диагностированных больных туберкулезом легких. Согласно рекомендаций ВОЗ исследовали концентрации, при которых определяли стойкость МБТ к изониазиду: 1,0, 0,2, 0,1 и 0,05 мкг/мл.

Антимикробную активность исследуемых веществ изучали с помощью микрометода с использованием одноразовых полистироловых планшетов и микротитраторов Такачи. Каждый опыт повторяли трижды. В 96-ячеечные полистироловые планшеты вносили по 0,05 мл 4-часовой культуры микроорганизмов (1 мл среды содержал  $10^6$  КУО/мл).

Платиновой корзинкой объемом 0,05 мл набирали матричный раствор исследуемого вещества, концентрация которого равнялась 1000 мкг/мл, и вносили в первую ячейку. В другие ячейки первого ряда таким же образом вносили следующие опытные вещества. Последовательно возвращая корзинку, получали разведение во всех ячейках от 500 до 0,245 мкг/мл. Аналогично проводили эксперимент на других планшетах со следующими тестовыми культурами микроорганизмов. После этого планшеты помещали во влажную камеру в термостат при температуре 37 °С и инкубировали 24 ч.

### Результаты и их обсуждение

Результаты исследования противотуберкулезной активности веществ Па – м свидетельствуют, что соединения Пд – ж, м в концентрации 0,05 мкг/мл (табл. 1) проявляют высокую ингибирующую активность по отношению к штаммам *M. tuberculosis*, превышающую в 1,5 раза действие противотуберкулезного препарата изониазида. Установлено, что природа заместителя в арильном фрагменте в положении 1 цикла существенно не влияет на активность исследуемых

соединений. Введение атома хлора, метоксильной группы или арильного заместителя в положение 2 имидазола усиливает противотуберкулезные свойства соединений. Вместе с тем введение в данное положение азидо- и аминогруппы приводит к ослаблению противотуберкулезной активности.

Противомикробная активность тиосемикарбазонов 4-хлоримидазол-5-карбальдегидов (Па – м) относительно *Staphylococcus aureus*, в большинстве случаев, находится в диапазоне 3,9 – 7,8 мкг/мл, относительно *Esherichia coli* — в диапазоне 31,25 – 125 мкг/мл, а относительно *Candida albicans* — в диапазоне 0,245 – 1,95 мкг/мл (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют, что для исследуемых соединений более выраженными являются фунгистатические свойства по сравнению с бактериостатическими. Наибольшее фунгистатическое действие проявляет соединение Пе. В целом же эти виды активности практически не зависят от характера заместителей в положении 1 и 2 имидазольного ядра.

Определение острой токсичности соединения Пе показало, что оно является малотоксичным ( $LD_{50} > 1500$  мг/кг). Этот факт служит весомой предпосылкой для последующего углубленного изучения гидразонов 4-хлоримидазол-5-карбальдегидов с целью поиска новых эффективных противомикробных препаратов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Ч. 1, Торсинг, Харьков (1997), сс. 21, 119, 428.
2. J. Pandey, V. K. Tiwari, S. S. Verma, et al, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**(8), 3350 – 3355 (2009).
3. T.-Ch. Chien, S. S. Saluya, D. C. Drach, et al., *J. Med. Chem.*, **47**, 5443 – 5446 (2004).
4. Basappa, M. P. Sadashiva, K. Mantelingu, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **11**(21), 4539 – 4544 (2003).
5. D. Sriram, P. Yogeewari, R. Thirumurugan, et al., *J. Med. Chem.*, **49**(12), 3448 – 3450 (2006).
6. M. C. Pirrung, S. V. Pansare, K. D. Sarma, et al., *J. Med. Chem.*, **48**(8), 3045 – 3050 (2005).
7. В. А. Черноус, М. К. Братенко, М. В. Вовк, *Ж. орган. химии*, **45**(8), 1219 – 1222 (2009).
8. В. А. Черноус, А. Н. Грозав, Э. Б. Русанов и др., *Ж. орган. химии*, **47**(5), 699 – 706 (2011).
9. В. А. Черноус, А. Н. Грозав, М. К. Братенко и др., *Ж. орган. химии*, **47**(10), 1500 – 1503 (2011).
10. Наказ МОЗ Украины № 45 от 06.02.2002. / <http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn2002020645.html>

Поступила 06.07.12

## SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THIOSEMICARBAZONES OF 4-CHLORO-1H-IMIDAZOLE-5-CARBALDEHYDES

V. A. Chornous<sup>1</sup>, A. N. Grozav<sup>1</sup>, L. D. Todoriko<sup>1</sup>, and M. V. Vovk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 58000 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 thiosemicarbazones of 1-aryl-4-chloro-5-formylimidazoles were synthesized via reactions of 4-chloro-1H-imidazole-5-carbaldehydes with thiosemicarbazide. The proposed structures were confirmed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and mass spectrometry. Some of the synthesized compounds were found to exhibit high inhibitory activity with respect to *M. tuberculosis* species, being 1.5 times more effective than the reference drug isoniazid. It was also established that fungistatic properties of the test compound are more pronounced than their bacteriostatic properties.

**Keyword:** 4-chloroimidazole-5-carbaldehydes; thiosemicarbazones; antituberculous activity; antifungal activity; bactericidal activity