

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 61, №2, 2008 Химический журнал Армении

УДК 615.277.3 : 547.781.5

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ
4-НИТРО-5-ТИОИМИДАЗОЛА

М. А. ИРАДЯН, Н. С. ИРАДЯН, Р. В. ПАРОНИКЯН,
Г. М. СТЕПАНЯН и Б. Т. ГАРИБДЖАНИЯН

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 26 XII 2007

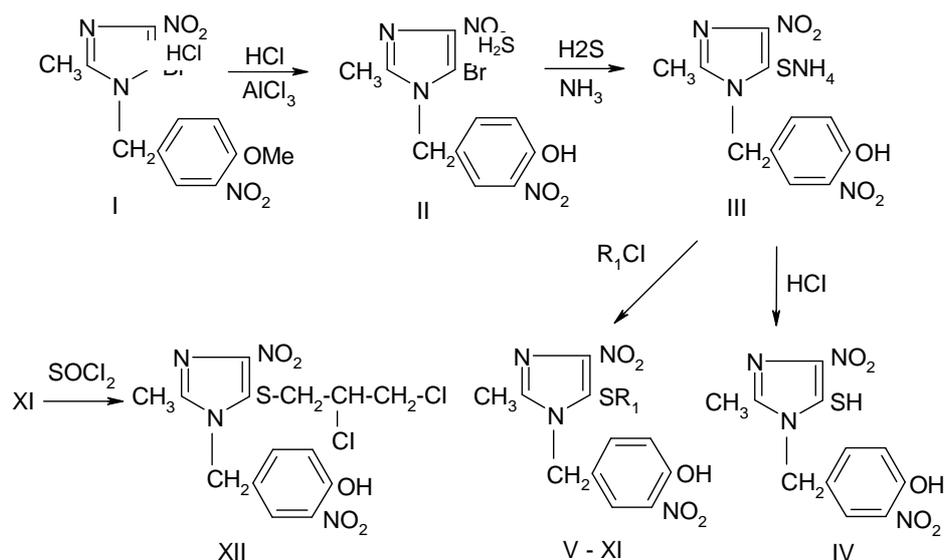
Синтезированы S-замещенные производные 1-(4'-гидрокси-3'-нитробензил)-2-метил-4-нитро-5-тиоимидазола. Исследованы антибактериальные и противоопухолевые свойства полученных соединений.

Табл. 1, библиограф. ссылок 8.

Ранее были синтезированы S-замещенные производные 4-нитро-5-тиоимидазола и изучены их противоопухолевые, мутагенные и радиозащитные свойства [1-3]. Было выявлено, что 1-бензил-2-метил-4-нитро-5-(2',3'-дихлорпропил-1')тиоимидазол в терапевтических дозах (150-250 мг/кг) вызывает существенное угнетение роста (50-60%) сарком 45, 37, 180, карциносаркомы Уокера и лимфосаркомы Плисса [2]. Близкое по структуре соединение – 1-(4'-метокси-3'-нитробензил)-2-метил-4-нитро-5-(2'-гидрокси-3'-хлорпропил-1')тиоимидазол – обладает защитными свойствами к мутациям, индуцированным УФ-лучами [4].

В представленной работе описан синтез S-производных 4-нитро-5-тиоимидазола, содержащих в положении один гетероцикла 4-гидрокси-3-нитробензильный заместитель. Исследованы антибактериальные и противоопухолевые свойства полученных соединений.

Попытка синтеза 1-(4'-гидрокси-3'-нитробензил)-2-метил-4-нитроимидазола алкилированием 2-метил-4(5)-нитроимидазола 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом в присутствии алкоголята натрия оказалась безуспешной. Известно, что в присутствии хлористого водорода и треххлористого алюминия 2-алкокси-3-нитробензолы подвергаются дезалкилированию [5]. Эта реакция нами использована в синтезе 5-бром-1-(4'-гидрокси-3'-нитробензил)-2-метил-4-нитроимидазола (II).



V, $R_1 = \text{CH}_2\text{CN}$; VI, $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$; VII, $R_1 = \text{CH}_2\text{COOH}$; VIII, $R_1 = \text{CH}_2\text{CONH}_2$; IX, $R_1 = \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$; X, $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$; XI, $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Cl}$.

Аммонийная соль III получена взаимодействием II с сероводородом в этанольном аммиаке. Под действием кислоты III переведен в 4-нитро-5-тиоимидазол (IV) с количественным выходом. Взаимодействием III с функционально замещенными галогенопроизводными синтезированы S-производные V-XI. Соединение XI под действием SOCl_2 переведено в соединение XII.

Антибактериальная активность V-XII изучена методом диффузии в агар при микробной нагрузке $2 \leq 10^6$ микробных тел на 1 мл среды [7]. В опытах использовались грамположительные стафилококки (209P, 2593, 93) и грамотрицательные палочки (Sh. Flexneri 6858, E. Coli 0-55). Учет результатов производился по величине диаметра зон отсутствия роста микробов на месте нанесения вещества. Эксперименты показали, что соединения в разведении 1:10 и 1:20 проявляют умеренную антибактериальную активность на грамположительных микробах, подавляя их рост в зоне с диаметром 10-17 мм (для фуразолидона, использованного в качестве контроля, зона поражения составляет 22-24 мм). В отношении грамотрицательных палочек соединения V-XII оказались неактивными.

Противоопухолевая активность VII, VIII, XI, XII изучена на крысах с саркомой 45 по методу [8]. Соединения вводились животным в виде 0,5% суспензии вещества в карбоксиметилцеллюлозе. Химиотерапевтические опыты показали, что VII, VIII, XI, XII в дозах 40-50 мг/кг тормозят рост саркомы 45 на 35-45% (P0,05).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе "Varian Mercury 300VX" в DMSO-d_6 (внутренний эталон – TMC). Масс-спектр снят на приборе "MX-1321 A" с прямым вводом вещества в

ионный источник. ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе растворителей ацетон-нонан, 1:1, для IV – ацетон-нонан, 3:2. Проявление – УФ-светом. Температура плавления определена на микронагревательном столике "Voetius".

5-Бром-1-(4'-гидрокси-3'-нитробензил)-2-метил-4-нитроимидазол (II). Смесь 3,7 г (0,01 моля) I, полученного по [6], 2,6 г треххлористого алюминия в 100 мл абсолютного хлороформа насыщают сухим хлористым водородом и перемешивают 4 ч при комнатной температуре. Смесь промывают ледяной водой, хлороформный слой отделяют и сушат над сернистым натрием. Растворитель удаляют, выпавший осадок отфильтровывают и кипятят в этаноле. Выход 2,5 г (70%), т.пл. 186-187°C, R_f 0,40. Найдено, %: С 37,13; Н 2,75; N 15,88; Br 22,11. С₁₁H₉BrN₄O₅. Вычислено, %: С 36,99; Н 2,54; N 15,69; Br 22,38.

Аммонийная соль 1-(4'-гидрокси-3'-нитробензил)-2-метил-4-нитро-5-тиоимидазола (III). В смесь 3,6 г (0,01 моля) II, 50 мл этанольного раствора аммиака и 8-10 мл диметилформамида пропускают ток сероводорода в течение 12-15 мин. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают на фильтре эфиром (табл.).

1-(4'-Гидрокси-3'-нитробензил)-2-метил-4-нитро-5-тиоимидазол (IV). При нагревании растворяют 1,6 г (0,005 моля) III в 35 мл воды и подкисляют раствор соляной кислотой до кислой реакции на конго. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (табл.). ЯМР ¹H спектр IV, δ, м.д.: 2,51 с (3H, CH₃), 5,46 с (2H, CH₂), 7,08 д (1H, J= 8,6, 5'-H_{Ar}), 7,59 дд (1H, J₁= 8,6, J₂= 2,3, 6'-H_{Ar}), 8,06 д (1H, J= 2,3, 2'-H_{Ar}), 10,64 с (1H, OH), 3,0 (сигнал от SH группы сильно уширен из-за обменных процессов с молекулой воды в ДМСО-d₆).

S-Замещенные 1-(4'-гидрокси-3'-нитробензил)-2-метил-4-нитро-5-тиоимидазолы V-XI. Смесь 1,6 г (0,005 моля) III, 0,005 моля галогенопроизводного и 30 мл этанола кипятят 3-4 ч. Большую часть этанола отгоняют и добавляют воду. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (табл.).

ЯМР ¹H спектры, δ, м.д. VII: 2,39 с (3H, CH₃), 3,68 с (2H, SCH₂), 5,48 с (2H, NCH₂), 7,11 д (1H, J= 8,7, 5'-H_{Ar}), 7,22 дд (1H, J₁= 8,7, J₂=2,3, 6'-H_{Ar}), 7,82 д (1H, J=2,3, 2'-H_{Ar}), OH – широкий сигнал. VIII: 2,37 с (3H, CH₃), 3,58 с (2H, SCH₂), 5,46 с (2H, NCH₂), 6,80 ш (1H) и 7,41 ш (1H, NH₂), 7,11 д (1H, J=8,6, 5'-H_{Ar}), 7,26 дд (1H, J₁=8,6, J₂=2,3, 6'-H_{Ar}), 7,82 д (1H, J=2,4, 2'-H_{Ar}), 10,71 ш (1H, OH). XI: 2,38 с (3H, CH₃), 2,99 дд (1H, J₁=13,4, J₂=7,7) и 3,17 дд (1H, J₁=13,4, J₂= 3,9, SCH₂), 3,51 д (2H, J=5,7, CH₂Cl), 3,76 м (1H, OCH), 5,29 д (1H, J= 5,8, OH), 5,41 д (1H, J=16,3) и 5,44 д (1H, J=16,3, NCH₂), 7,11 д (1H, J = 8,6, 5'-H_{Ar}), 7,22 дд (1H, J₁= 8,6, J₂=2,3, 6'-H_{Ar}), 7,84 д (1H, J=2,3, 2'-H_{Ar}), 10,67 с (1H, OH).

Масс-спектр, XI, м/е, %: 402 (25) M⁺, 322(5), 311(4), 307(9), 296(8), 294(10), 278(11), 254(8), 252(8), 237(7), 203(6), 186(7), 185(5), 160(8), 153(10), 152(100), 145(8), 144(24), 143(12), 136(12), 128(10), 107(29), 78(13).

1-(4'-Гидрокси-3'-нитробензил)-2-метил-4-нитро-5-(2',3'-дихлорпропил-1')тиоимидазол (XII). Смесь 2 г (0,005 моля) XI и 20 мл свежеперегнанного хлористого тионила кипятят 3-4 ч. Избыток хлористого тионила отгоняют в вакууме водоструйного насоса и добавляют эфир. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (табл.).

Выходы, т. пл., значения R_f и данные элементного анализа соединений III-XII

| Соединение | Выход, % | Т.пл., °C | R _f | Найдено, % | | Брутто-формула | Вычислено, % | |
|------------|----------|-----------|----------------|------------|-------|---|--------------|-------|
| | | | | N | S | | N | S |
| III | 67 | 176-178 | — | 21,72 | 9,92 | C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₅ S | 21,40 | 9,80 |
| IV | 86 | 135-136 | 0,42 | 18,27 | 10,16 | C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₅ S | 18,06 | 10,33 |
| V | 77 | 147-148 | 0,50 | 19,82 | 9,35 | C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₅ S | 20,05 | 9,18 |
| VI | 71 | 158-159 | 0,52 | 19,31 | 8,53 | C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₅ S | 19,27 | 8,82 |
| VII | 64 | 198-200 | 0,37 | 15,31 | 8,60 | C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₇ S | 15,21 | 8,71 |
| VIII | 72 | 179-180 | 0,44 | 18,95 | 8,57 | C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₆ S | 19,07 | 8,73 |
| IX | 68 | 110-111 | 0,44 | 14,21 | 8,31 | C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₇ S | 14,14 | 8,10 |
| X | 60 | 145-147 | 0,47 | 14,26 | 8,17 | C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₇ S | 14,58 | 8,34 |
| XI | 62 | 130-132 | 0,40 | 14,16 | 8,20 | C ₁₄ H ₁₅ ClN ₄ O ₆ S | 13,91 | 7,96 |
| XII | 63 | 165-167 | 0,44 | 13,18 | 7,57 | C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₅ S | 13,30 | 7,61 |

**4-ՆԻՏՐՈ-5-ԹԻՈՒՄԻՂԱԶՈՒԻ ԱՇԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ
ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Ս. Ա. ԻՐԱՂՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱՂՅԱՆ, Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ,
Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ և Բ. Տ. ՂԱՐԻԲՋԱՆՅԱՆ**

Մինթեզված են 1-(4'-հիդրօքսի-3'-նիտրոբենզիլ)-2-մեթիլ-4-նիտրո-5-թիոիմիդազոլի S-տեղակալված ածանցյալները: Ուսումնասիրված են նրանց հակաբակտերիալ և հակա-ուռուցքային հատկությունները: Հայտնաբերված է, որ հետազոտված միացությունները իրենց հակաբակտերիալ ակտիվությամբ զիջում են ֆուրազոլիդոնին, իսկ սարկոմա 45-ի վրա ճնշում են ուռուցքի աճը 35-45%-ով:

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE 4-NITRO-5-THIOIMIDAZOLE DERIVATIVES

M. A. IRADYAN, N. S. IRADYAN, R. V. PARONIKYAN,
G. M. STEPANYAN and B. T. GARIBDJANYAN

S-Substituted derivatives of 1-(4'-hydroxy-3'-nitrobenzyl)-2-methyl-4-nitro-5-thioimidazole have been synthesized. The antibacterial and anti-tumor properties of obtained substances have been studied. It has been show that investigated compounds concede to furazolidone by their antibacterial activity and on the 35-45% suppress the tumour growth on the sarcoma 45.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Ирадян М.А., Айвазян А.Х., Мирзоян В.С., Пароникян Г.М., Саркисян Т.П., Степанян Г.М., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т.* // Хим.-фарм. ж., 1987, т.21, №6, с.667.
- [2] *Ирадян М.А., Айвазян А.Х., Мирзоян В.С., Степанян Г.М., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т., Пароникян Г.М., Саркисян Т.П.* // Хим.- фарм. ж., 1988, т. 22, №4, с. 411.
- [3] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Степанян Г.М., Арсенян Ф.Г., Пароникян Г.М., Дарбинян Г.А., Казарян Э.В., Гарибджанян Б.Т.* // Хим.-фарм. ж., 2003, т.37, №2, с.17.
- [4] *Ирадян М.А., Айвазян А.Х., Пароникян Г.М., Саркисян Т.П.* // А.с. СССР 1240026 (1986).
- [5] *Ирадян М.А., Ароян Р.А.* // Арм.хим.ж., 1984, т.37, №6, с.396.
- [6] *Ирадян М.А., Степанян Г.М., Айвазян А.Х., Мирзоян В.С., Аветян Ш.А., Исаакян З.С., Манучарян Д.Ш., Даян М.Х., Гарибджанян Б.Т.* // Хим.-фарм. ж., 1981, т.15, №2, с. 40.
- [7] *Герольд М.* Антибиотики. М., Медицина, 1966, с.95.
- [8] *Чернов В.А.* Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медгиз, 1971, с.357.