

УДК 547.799 + 615.244 + 615.281

СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНА ДІЯ ТІОСЕМІКАРБАЗОНІВ ТА (1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ)-ГІДРАЗОНІВ [(1-АРИЛ-5-ФОРМІЛІМІДАЗОЛ-4-ІЛ)ТІО]ОЦТОВИХ КИСЛОТ

В.О.Чорноус, А.О.Паламар, А.М.Грозав, І.М.Яремій, М.В.Вовк*

Буковинський державний медичний університет
58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. E-mail: pal.alina26@mail.ru

* Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти; тіосемікарбазони; (1,3-тіазол-2-іл)гідразони; монохлорооцтова кислота; малеїновий ангідрид; тіотриазолін; антиоксидантна та антимікробна дія

Дослідження присвячено синтезу тіосемікарбазонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот, вивченню деяких їх хімічних перетворень та біологічної активності. Конденсацією [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот з тіосемікарбазидом у киплячій оцтовій кислоті з високими виходами отримані відповідні тіосемікарбазони. Останні використані як ефективні N,S-бінуклеофіли в реакціях циклоконденсації з електрофільними реагентами. Зокрема, їх нагрівання з монохлорооцтовою кислотою в середовищі оцтової кислоти приводить до утворення (1,3-тіазол-2-іл)гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот. Взаємодією малеїнового ангідриду з тіосемікарбазонами [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот в киплячому діоксані синтезовані 2-[(1H-імідазол-5-іл)метилєнгідразино]-4-оксо-1,3-тіазол-5-іл]оцтові кислоти. Отримані сполуки виявляють помірний антиоксидантний ефект. Максимальний ступінь гальмування вільнорадикального окиснення ліпідів *in vitro* відзначено у кінцевих концентраціях 10^{-1} М, який становить 31,94% у порів'янні з контролем. Отримані результати бактеріцидної та фунгіцидної активності свідчать про те, що досліджувані сполуки характеризуються помірною антимікробною дією: мінімальна бактеріостатична та фунгістатична концентрації знаходяться в діапазоні 62,5-2000 мкг/мл.

SYNTHESIS AND THE BIOLOGICAL ACTION OF THIOSEMICARBAZONES AND (1,3-THIAZOL-2-YL)HYDRAZONES OF [(1-ARYL-5-FORMYLIMIDAZOL-4-YL)THIO]-ACETIC ACIDS

V.O.Chornous, A.O.Palamar, A.M.Grozav, I.M.Yaremiy, M.V.Vovk

Key words: [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids; thiosemicarbazones; (1,3-thiazol-2-yl)hydrazones; monochloroacetic acid; maleic anhydride; thiotriazoline, antioxidant and antimicrobial action

This research focuses on the synthesis of thiosemicarbazones [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids and the study of some of their chemical transformations and biological activity. By condensation of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids with thiosemicarbazide in boiling acetic acid the corresponding thiosemicarbazones have been obtained with high yields. They were used as effective N,S-binucleophiles in reactions of cyclocondensation with electrophilic reagents. In particular, heating of these thiosemicarbazones with monochloroacetic acid in the acetic acid medium results in formation of (1,3-thiazol-2-yl)hydrazones [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids. By the reaction of maleic anhydride with thiosemicarbazones of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids in boiling dioxane 2-[(1H-imidazol-5-yl)methylenehydrazino]-4-oxo-1,3-thiazole-5-yl]acetic acids have been synthesized. The compounds obtained show a moderate antioxidant effect. The maximum level of inhibition of free radical lipids oxidation *in vitro* is observed in final concentrations of 10^{-1} М and is 31.94% compared to the control. The results of the bactericidal and fungicidal activity obtained show that the compounds studied are characterized by the moderate antimicrobial action: the minimal bacteriostatic and fungistatic concentrations are in the range of 62.5-2000 mcg/ml.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТИОСЕМІКАРБАЗОНОВ И (1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ)ГІДРАЗОНОВ [(1-АРИЛ-5-ФОРМИЛИМІДАЗОЛ-4-ІЛ)ТІО]-УКСУСНЫХ КИСЛОТ

В.А.Чорноус, А.А.Паламар, А.Н.Грозав, И.Н.Яремий, М.В.Вовк

Ключевые слова: [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тіо]уксусные кислоты; тіосемікарбазоны; (1,3-тіазол-2-іл)гідразоны; монохлоруксусная кислота; малеиновый ангидрид; тіотриазолин; антиоксидантное и антимікробное действие

Исследование посвящено синтезу тиосемікарбазонов [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тіо]уксусных кислот, изучению некоторых их химических превращений и биологической активности. Конденсацией [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тіо]уксусных кислот с тиосемікарбазидом в кипящей уксусной кислоте с высокими выходами получены соответствующие тиосемікарбазоны. Последние использованы как эффективные N,S-бінуклеофилы в реакциях циклоконденсации с электрофильными реагентами. В частности, их нагревание с монохлоруксусной кислотой в среде уксусной кислоты приводит к образованию (1,3-тіазол-2-іл)гідразонов [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тіо]уксусных кислот. Взаимодействием малеинового ангидрида с тиосемікарбазонами [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тіо]уксусных кислот в кипящем диоксане синтезированные 2-[(1H-имидазол-5-ил)метилєнгідразино]-4-оксо-1,3-тіазол-5-ил]уксусные кислоты. Полученные соединения проявляют умеренный антиоксидантный эффект. Максимальная степень торможения свободнорадикального окисления липидов *in vitro* отмечена в конечных концентрациях 10^{-1} М и составляет 31,94% по сравнению с контролем. Полученные результаты бактерицидной и фунгицидной активности свидетельствуют о том, что исследуемые соединения характеризуются умеренным противомікробным действием: минимальная бактериостатическая и фунгістатическая концентрации находятся в диапазоне 62,5-2000 мкг/мл.

Сполуки ряду імідазолу відносяться до групи біологічно активних речовин із широким спектром фармакологічної дії [1]. Висока реакційна здатність функціональних похідних імідазолу знайшла ефективне використання в раціональному дизайні сполук із антиоксидантною, антимікробною та протигрибковою активністю [2, 3].

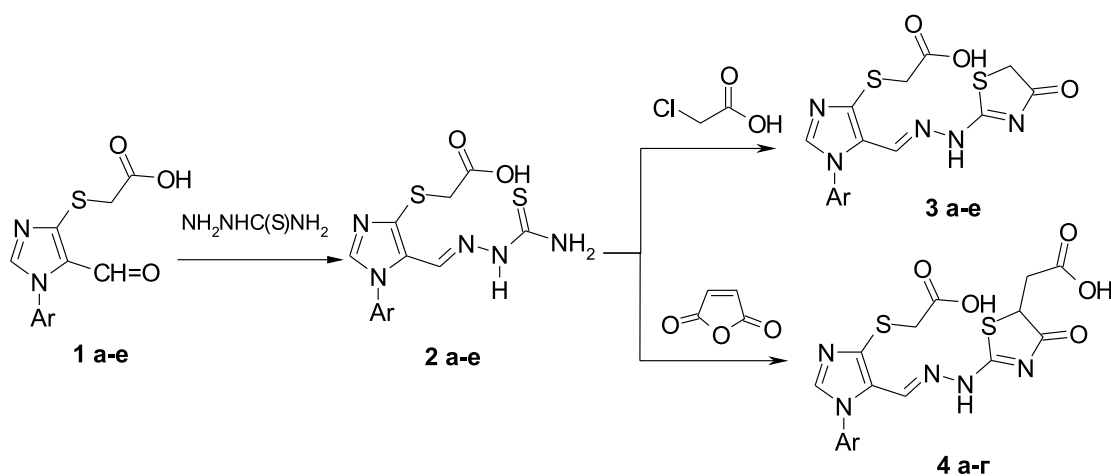
Останнім часом посилена увага дослідників зконцентрована на вивченні біологічних властивостей гідразидів і гідразонів та їх похідних [4], а також бігетероциклічних систем із тiazолідоновим фрагментом [5] як потенційних антимікробних та антипухлинних засобів. Нещодавно проведені нами дослідження дозволили виявити високу протитуберкульозну активність тіосемікарбазонів 1,2-дизаміщених 4-хлоро-5-формілімідазолів [6] та виражену антиоксидантну дію [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот в експериментах *in vitro* [7]. Саме тому видавалось науково обґрунтованим здійснити синтез нових похідних імідазолу, функціоналізованих в положенні 4 залишком меркаптооцтової кислоти, а в положенні 5 – фармакофорними тіосемікарбазонним або тiazолілгідразонним фрагментами, та виконати скринінг їх антиоксидантних, антимікробних і протигрибкових властивостей.

В ролі ключових субстратів для вирішення поставленої цілі були обрані раніше синтезовані нами [8] [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти **1 а-є**, конденсацією яких із тіосемікарбазидом у киплячій оцтовій кислоті отримані відповідні тіосемікарбазони **2 а-є** з виходами 75-85%.

Для синтезу нових потенційно біоактивних бігетероциклічних сполук, в яких імідазолне та тiazолінове ядра є елементами гідразонової системи, запропонована схема, яка ґрунтується на використанні реакцій циклоконденсації тіосемікарбазонів **2 а-є** з електрофільними реагентами. Зокрема, нагрівання тіосемікарбазонів **2 а, в-є** з монохлорооцтовою кислотою в середовищі киплячої оцтової кислоти впродовж 2 год приводить до утворення (1,3-тіазол-2-іл)гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **3 а-є** з виходами 65-72%. Для одержання сполук із 4-тіазолідоновим циклом, який містить залишок оцтової кислоти в положенні 5, в ролі електрофільного реагента був використаний малеїновий ангідрид. Його взаємодією з тіосемікарбазонами **2 в-є** в киплячому діоксані з виходами 67-70% синтезовані 2-[(1*H*-імідазол-5-іл)метиленгідразино]-4-оксо-1,3-тіазол-5-іл]оцтові кислоти **4 а-г** (схема).

Синтезовані сполуки (**2 а-є, 3 а-є, 4 а-г**) (табл. 1) – кристалічні речовини світло-жовтого кольору з високими температурами плавлення обмежено розчинні в неполярних органічних розчинниках. Склад та структура як проміжних тіосемікарбазонів **2 а-є**, так і гідразонів **3 а-є** та **4 а-г** надійно підтверджені результатами елементного аналізу, хроматомас-, ІЧ- та ЯМР¹Н спектрів (табл. 1, 2). Зокрема, ІЧ-спектри сполук **3 а-є, 4 а-г** відзначаються смугами поглинання груп С=О в діапазоні 1725-1735 см⁻¹ та N-H в діапазоні 3245-3260 см⁻¹. В спектрах ЯМР¹Н наявні типові сигнали протонів Н² імідазольного циклу при 8.02-8.11 м.ч., сигнали СН= протонів при 7.81-8.09 м.ч. та NH протонів при 8.34-11.45 м.ч.

Згідно із результатами первинного скринінгу антиоксидантної активності (табл. 3), серед сполук **2 а-в, д-є, 3 а-є** та **4 а-г** найменшою інгібуючою дією щодо Fe²⁺-аскорбатзалежного вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) *in vitro* характеризуються тіосемікарбазони **2 а-в, д-є** (сту-



1, 2, Ar = Ph (а), 2-MeC₆H₄ (б), 3-MeC₆H₄ (в), 4-FC₆H₄ (г), 4-ClC₆H₄ (д), 4-MeC₆H₄ (е), 1-C₁₀H₇ (є);

3, Ar = Ph (а), 3-MeC₆H₄ (б), 4-FC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д), 1-C₁₀H₇ (е);

4, Ar = 3-MeC₆H₄ (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г)

Схема

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **2 а-є, 3 а-е, 4 а-г**

Сполука	Вихід, %	Т.пл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2 а	85	178-179	335	46.34	3.86	20.71	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₂ S ₂	46.55	3.91	20.88
2 б	75	193-195	349	47.95	4.23	19.86	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂ S ₂	48.12	4.33	20.04
2 в	80	174-175	349	47.92	4.22	19.88	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂ S ₂	48.12	4.33	20.04
2 г	84	186-187	353	44.27	3.37	19.70	C ₁₃ H ₁₂ FN ₅ O ₂ S ₂	44.18	3.42	19.82
2 д	87	238-240	369	42.03	3.16	18.79	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₅ O ₂ S ₂	42.22	3.27	18.94
2 е	75	195-197	349	47.93	4.24	19.85	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂ S ₂	48.12	4.33	20.04
2 є	76	197-199	385	53.11	3.99	18.30	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₂ S ₂	52.97	3.92	18.17
3 а	72	>250	375	47.77	3.41	18.57	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₃ S ₂	47.99	3.49	18.65
3 б	68	210-212	389	49.21	3.83	17.86	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₃ S ₂	49.35	3.88	17.98
3 в	70	>250	393	45.98	3.14	17.93	C ₁₅ H ₁₂ FN ₅ O ₃ S ₂	45.80	3.07	17.80
3 г	68	230-232	409	43.84	2.90	16.90	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₅ O ₃ S ₂	43.96	2.95	17.09
3 д	67	217-219	389	49.25	3.86	17.87	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₃ S ₂	49.35	3.88	17.98
3 е	65	233-236	425	53.38	3.46	16.26	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₃ S ₂	53.63	3.55	16.46
4 а	68	>250	447	48.48	3.91	15.78	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₅ S ₂	48.31	3.83	15.65
4 б	67	>250	451	45.04	3.09	15.39	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₅ S ₂	45.23	3.13	15.51
4 в	70	>250	467	43.78	3.10	15.09	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₅ O ₅ S ₂	43.64	3.02	14.97
4 г	69	>250	447	48.45	3.90	15.75	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₅ S ₂	48.31	3.83	15.65

Таблиця 2

¹³C- та ЯМР ¹H спектри сполук **2 а-е, 3 а-е, 4 а-г**

Сполука	ІЧ-спектр, KBr, ν, см ⁻¹			Спектри ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
	C=N	NH	C=O	
1	2	3	4	5
2 а	1645	3260-3310		3.90 с (2H,CH ₂), 6.55 с (1H,NH), 7.26-7.58 м (5H _{аром.}), 7.96 с (1H, CH=N), 8.06 с (1H, H ² _{імідазол}), 8.35 с (1H,NH), 11.23 с (1H,NH), 12.25 ш.с (1H,COOH)
2 б	1645	3250-3300		1.99 с (3H,CH ₃), 3.87 с (2H,CH ₂), 6.07 с (1H,NH), 7.35-7.54 м (4H _{аром.}), 7.91 с (1H, CH=N), 8.05 с (1H, H ² _{імідазол}), 8.37 с (1H,NH), 11.35 с (1H,NH), 12.35 ш.с (1H,COOH)
2 в	1650	3260-3315		2.39 с (3H,CH ₃), 3.93 с (2H,CH ₂), 6.64 с (1H,NH), 7.24-7.48 м (4H _{аром.}), 8.04 с (1H, CH=N), 8.05 с (1H, H ² _{імідазол}), 8.36 с (1H,NH), 11.45 с (1H,NH), 12.54 ш.с (1H,COOH)
2 г	1655	3255-3305		3.93 с (2H,CH ₂), 6.60 с (1H,NH), 7.40-7.58 м (4H _{аром.}), 7.99 с (1H, CH=N), 8.05 с (1H, H ² _{імідазол}), 8.35 с (1H,NH), 11.41 с (1H,NH), 12.69 ш.с (1H,COOH)
2 д	1645	3260-3315		3.95 с (2H,CH ₂), 6.66 с (1H,NH), 7.55 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.67 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.02 с (1H, CH=N), 8.02 с (1H, H ² _{імідазол}), 8.39 с (1H,NH), 11.42 с (1H,NH), 12.66 ш.с (1H,COOH)
2 е	1650	3255-3300		2.41 с (3H,CH ₃), 3.94 с (2H,CH ₂), 6.59 с (1H,NH), 7.35 д (2H _{аром.} , J 8.5 Гц), 7.4 д (2H _{аром.} , J 8.5 Гц), 8.02 с (1H, CH=N), 8.04 с (1H, H ² _{імідазол}), 8.34 с (1H,NH), 11.42 с (1H,NH), 12.29 ш.с (1H,COOH)
2 є	1650	3265-3320		3.95 с (2H,CH ₂), 5.82 с (1H,NH), 7.21 д (1H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.61-7.70 м (4H _{аром.}), 7.87 с (1H, CH=N), 8.06-8.15 м (4H, 3H _{аром.} +1H ² _{імідазол} +NH), 11.21 с (1H,NH), 12.73 ш.с (1H,COOH)
3 а	1635	3245	1735	3.87 с (2H,CH ₂), 3.92 с (2H,CH ₂), 7.28-7.59 м (5H _{аром.}), 8.06 с (1H, CH=N), 8.10 с (1H, H ² _{імідазол}), (протони NH і COOH груп в обміні)
3 б	1635	3250	1730	2.38 с (3H,CH ₃), 3.86 с (2H,CH ₂), 3.91 с (2H,CH ₂), 7.26-7.47 м (4H _{аром.}), 8.05 с (1H, CH=N), 8.07 с (1H, H ² _{імідазол}), (протони NH і COOH груп в обміні)
3 в	1640	3240	1730	3.85 с (2H,CH ₂), 3.91 с (2H,CH ₂), 7.41-7.59 м (4H _{аром.}), 8.05 с (1H, CH=N), 8.08 с (1H, H ² _{імідазол}), (протони NH і COOH груп в обміні)
3 г	1635	3250	1725	3.85 с (2H,CH ₂), 3.91 с (2H,CH ₂), 7.52 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.62 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.09 с (1H, CH=N), 8.11 с (1H, H ² _{імідазол}), (протони NH і COOH груп в обміні)

1	2	3	4	5
3 д	1635	3250	1730	2.39 с (3H,CH ₃), 3.86 с (2H,CH ₂), 3.93 с (2H,CH ₂), 7.37 с (4H _{аром.}), 8.03 с (1H, CH=N), (протони NH і COOH груп в обміні)
3 е	1635	3245	1735	3.73 с (2H,CH ₂), 3.95 с (2H,CH ₂), 7.20 д (1H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.58-7.69 м (4H _{аром.}), 7.81 с (1H, CH=N), 8.09-8.18 м (3H, 2H _{аром.} +H ² _{імідазол}), (протони NH і COOH груп в обміні)
4 а	1640	3250	1730	2.38с (3H,CH ₃), 2.82-3.01 м (2H,CH ₂), 3.92 с (2H,CH ₂), 4.33 т (1H,CH, J 6.5 Гц), 7.24-7.45 м (4H _{аром.}), 8.05 с (1H, CH=N), 8.08 с (1H, H ² _{імідазол}), (протони NH і COOH груп в обміні)
4 б	1640	3255	1725	2.83-2.97 м (2H,CH ₂), 3.92 с (2H,CH ₂), 4.30-4.33 м (1H,CH), 7.40-7.59 м (4H _{аром.}), 8.05 с (1H, CH=N), 8.08 с (1H, H ² _{імідазол})
4 в	1645	3260	1730	2.83-3.00 м (2H,CH ₂), 3.88 с (2H,CH ₂), 4.36-4.38 м (1H,CH), 7.33д (2H _{аром.} , J 7.2 Гц), 7.62 д (2H _{аром.} , J 7.2 Гц), 8.06 с (1H, CH=N), 8.09 с (1H, H ² _{імідазол})
4 г	1640	3250	1725	2.39 с (3H,CH ₃), 2.82-3.01 м (2H,CH ₂), 3.93 с (2H,CH ₂), 4.30-4.33 м (1H,CH), 7.36 с (4H _{аром.}), 8.03 с (1H, CH=N), 8.06 с (1H, H ² _{імідазол})

пінь гальмування Fe²⁺-аскорбатініційованого ВРОЛ у діапазоні кінцевих концентрацій 10⁻³-10⁻¹ М не перевищував 14,9%). Найбільш виражений антиоксидантний ефект *in vitro* виявили сполуки **3 в** та **4 а**. Максимальний ступінь гальмування Fe²⁺-аскорбатініційованого ВРОЛ *in vitro* вказані сполуки, подібно до тест-стандарту тіотриазоліну, виявили у кінцевих концентраціях 10⁻¹ М. Ступінь гальмування Fe²⁺-аскорбатініційованого ВРОЛ *in*

vitro при дії тіотриазоліну в кінцевій концентрації 10⁻¹ М склав 38,58% порівняно з контролем. Ступінь гальмування Fe²⁺-аскорбатініційованого ВРОЛ *in vitro* при дії сполуки **3 в** у кінцевій концентрації 10⁻¹ М склав 31,08%, а сполуки **4 а** у тій же кінцевій концентрації – 31,94% відповідно. Ступінь гальмування ВРОЛ *in vitro* сполуками **3 в** та **4 а** у кінцевих концентраціях 10⁻¹ М був відповідно на 19,46 та 17,23% нижчим, ніж при викори-

Таблиця 3

Антиоксидантна активність сполук **2 а-в**, **д-є**, **3 а-е**, **4 а-г** *in vitro*

Сполука	Концентрація, моль/л									
	10 ⁻¹		5×10 ⁻²		10 ⁻²		5×10 ⁻³		10 ⁻³	
	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, %
2 а	107,69±0,21*	7,61	110,52±0,19*	5,19	105,51±0,14*	9,49	111,04±0,19*	4,74	104,61±0,12*	10,26
2 б	99,20±0,12*	14,90	106,02±0,51*	9,05	97,27±0,24*	16,55	98,94±0,19*	15,12	101,39±0,19*	13,02
2 в	99,20±0,12*	14,90	101,00±0,19*	13,35	102,55±0,07*	12,03	101,78±0,07*	12,69	104,22±0,24*	10,59
2 д	107,18±0,19*	8,06	102,55±0,14*	12,03	107,18±0,07*	8,06	101,90±0,12*	12,58	111,55±0,12*	4,30
2 е	118,89±0,24	-	110,27±0,81	5,41	107,44±0,25*	7,84	108,72±0,46*	6,73	117,34±0,44	-
2 є	99,20±0,68*	14,90	101,52±0,24*	12,91	94,70±0,19*	18,76	92,51±0,46*	20,64	92,38±0,14*	20,75
Контроль 1	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-
3 а	105,64±0,25*	21,41	103,45±0,12*	23,04	97,53±0,07*	27,44	95,99±0,07*	28,59	96,89±0,12*	27,92
3 б	113,87±0,12*	15,29	109,62±0,12*	18,45	114,26±0,12*	15,00	114,64±0,12*	14,71	116,31±0,14*	13,47
3 в	92,64±0,12*	31,08	93,03±0,12*	30,79	94,83±0,07*	29,45	95,73±0,12*	28,78	97,14±0,19*	27,73
3 г	102,93±0,19*	23,42	93,28±0,19*	30,60	122,36±0,12*	8,97	116,19±0,12*	13,56	112,71±0,24*	16,15
3 д	100,46±0,07*	25,27	114,26±0,12*	15,00	104,61±0,12*	22,18	106,92±0,12*	20,46	109,11±0,14*	18,83
3 е	98,69±0,19*	26,58	96,89±0,12*	27,92	95,34±0,12*	29,07	92,77±0,07*	30,99	89,29±0,07*	33,57
4 а	91,48±0,12*	31,94	98,69±0,19*	26,58	104,73±0,28*	22,08	101,13±0,12*	24,76	104,61±0,12*	22,18
4 б	96,89±0,12*	27,92	98,43±0,24*	26,77	98,69±0,19*	26,58	100,75±0,12*	25,05	102,68±0,12*	23,62
4 в	97,66±0,12*	27,35	116,19±0,12*	13,56	120,05±0,12*	10,69	124,16±0,07*	7,63	122,36±0,12*	8,97
4 г	101,52±0,12*	24,48	95,60±0,19*	28,88	104,99±0,12*	21,89	103,83±0,12*	22,75	104,48±0,07*	22,28
Контроль 2	134,42±0,43	-	134,42±0,43	-	134,42±0,43	-	134,42±0,43	-	134,42±0,43	-
Тіотриазолін	70,64±0,56	38,59	73,98±0,19	35,68	77,33±0,25	32,78	76,43±0,24	33,56	79,13±0,12	31,21
Контроль 3	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-

* – достовірно по відношенню до контролю (p ≤ 0,05)

Таблиця 4

Антимікробна та протигрибкова активність сполук **2 б, д-є, 3 а-е, 4 б-г**

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів							
	S. aureus ATCC-25923 (F-49)		E.coli ATCC 25922		B. anthracis 297		C. albicans 91-8	
	Концентрація сполук, мкг/мл							
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
2 б	500	1000	1000	2000	500	2000	125	250
2 д	1000	2000	2000	>2000	2000	>2000	500	1000
2 е	500	1000	1000	2000	500	2000	125	250
2 є	250	500	1000	2000	250	1000	62,5	125
3 а	500	2000	2000	>2000	1000	2000	500	1000
3 б	2000	>2000	>2000	>2000	>2000	≥2000	2000	>2000
3 в	1000	>2000	>2000	>2000	1000	>2000	1000	2000
3 г	1000	2000	2000	>2000	2000	>2000	1000	2000
3 д	500	1000	1000	2000	1000	2000	500	1000
3 е	500	1000	2000	>2000	2000	>2000	500	1000
4 б	500	1000	1000	>2000	1000	2000	500	1000
4 в	62,5	250	500	2000	500	1000	62,5	125
4 г	500	1000	1000	2000	500	1000	500	1000

станні аналогічної кінцевої концентрації тіотриазоліну.

Отримані результати бактерицидної та фунгіцидної активності (табл. 4) свідчать проте, що сполуки (**2 б, д-є, 3 а-е, 4 б-г**) проявляють помірну біологічну дію на тест-культури різних видів і родів грампозитивних та грамнегативних бактерій і грибів. Вони пригнічують розвиток вегетативних форм мікроорганізмів у концентраціях 62,5-2000 мкг/мл. При цьому сполука **2 є** проявляє більш виражений фунгістатичний ефект порівняно з бактериостатичним у концентрації 62,5 мкг/мл, сполука **4 в** визначається бактериостатичною дією по відношенню до штамів *S.aureus* ATCC-25923 (F-49) та фунгістатичною у тій же концентрації.

Експериментальна хімічна частина

¹H-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в табл. КВг. Спектри ЯМР ¹H зареєстровані на спектрофотометрі Varian-Gemini (300 МГц) в розчині ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хроматомас-спектри отримані на приладі PE SCIEX API 150 EX [детектори UV (254 нм) та ELSD].

Тіосемікарбазони [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот (**2- а-є**). До розчину 1 ммоль альдегіду (**1 а-є**) в 5 мл 80%-ної оцтової кислоти додавали 1 ммоль тіосемікарбазиду, нагрівали до кипіння і охолоджували. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою та сушили.

[[5-{{(4-Оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл)гідразано}метил}-1-арил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти (**3 а-е**). До розчину 1 ммоль тіосемікарбазону **2 а, в-є** в 20 мл оцтової кислоти додавали 2 ммоль монохлорооцтової кислоти і кип'ятили впродовж 2 год. Після охолодження до реакційної суміші додавали 10 мл 50%-ного водного розчину натрію ацетату. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і сушили.

{[5-{{(5-(Карбоксиметил)-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл)гідразано}метил}-1-арил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти (**4 а-г**). До розчину 1 ммоль тіосемікарбазону **2 в-е** в 20 мл діоксану додавали 1,5 ммоль малеїнового ангідриду і кип'ятили впродовж 2 год. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили та кристалізували з етанолу.

Експериментальна біологічна частина

Дослідження атиоксидантної активності синтезованих сполук (**2 а-в, д-є, 3 а-е, 4 а-г**) проводили *in vitro* [9, 10] за величиною інгібування швидкості Fe²⁺-аскорбатзалежного пероксидного окиснення ендогенних ліпідів печінки щурів, яку встановлювали за концентрацією одного з кінцевих продуктів процесів ВРОЛ – малонового альдегіду (МА) у досліджуваному зразку. Вміст МА визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) і розраховували в мкмоль/г тканини. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням параметричного t-критерію достовірності Стьюдента [11]. Величину ін-

гібування Fe²⁺-аскорбатіндукованого ВРОЛ розраховували у відсотках, приймаючи за 100% концентрацію МА в контрольних пробах. Концентрації досліджуваних речовин обирали в межах концентрацій для їх структурного аналога – тіотриазоліну (Т) (виробник корпорація «Артеріум», Україна, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл), антиоксидантна дія якого доведена [12].

Первинний мікробіологічний скринінг і вивчення антибактеріальної та протигрибкової активності синтезованих сполук (**2 б**, **д-є**, **3 а-е**, **4 б-г**) проводили згідно з методичними рекомендаціями з вивчення активності антимікробних лікарських засобів [13], визначали мінімальну бактеріостатичну (МБСК), бактерицидну (МБцК), фунгістатичну (МФсК) та фунгіцидну (МФцК) концентрації сполук по відношенню до еталонних штамів *S. aureus* ATCC-25923 (F-49), *E. coli* ATCC 25922, *B. anthracis* 297, *C. albicans* 91-8.

Для дослідження антимікробної активності сполук готували вихідні розчини в концентраціях 2000 мкг/мл. Як тест-культури використовували музейні штами грампозитивних та грамотришечивних мікроорганізмів. У ролі поживного середовища для культур стафілокока та кишкової па-

лички використовувався 1%-ний м'ясо-пептонний бульйон, а для культури дріжджоподібних грибів (*S. albicans*) – 1%-не рідке середовище Сабуро.

Мінімальну бактеріостатичну концентрацію визначали методом серійних подвійних розведень у рідкому оптимальному поживному середовищі. Бактерицидну концентрацію встановлювали шляхом висіву бактеріологічною петлею із пробірок, де був відсутній видимий ріст відповідного мікроорганізму, на сектори чашки Петрі з оптимальним твердим поживним середовищем.

Висновки

1. Конденсацією [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот із тіосемікарбазидом синтезовані нові тіосемікарбазони [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот, які реагують із хлорооцтовою кислотою та малеїновим ангідридом з утворенням (1,3-тіазол-2-іл)гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот та 2-[(1*H*-імідазол-5-іл)метиленгідразино]-4-оксо-1,3-тіазол-5-іл]оцтових кислот відповідно.

2. Виявлена помірна антиоксидантна, бактерицидна та фунгіцидна активність отриманих сполук.

Література

1. Balasubramanian N., Deepika S., Pradeep K. // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20, №8. – P. 1119-1140.
2. Abdel-Wahab B.F., Awad G.E., Badria F.A. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46 (5) – P. 1505-1511.
3. Rani N., Sharma A., Kumar G. et al. // *Min. Rev. in Med. Chem.* – 2013. – Vol. 13, №11. – P. 1626-1655.
4. Kumar P., Narasimhan B. // *Mini Rev. in Med. Chem.* – 2013. – Vol. 13, №7. – P. 971-987.
5. Zvarec O., Polyak S.W., Tieu W. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, №4. – P. 2720-2722.
6. Пат. №70747, Україна МКП (2012/01) А 61 К 31/00, С07 D 233/00. – Заявл.: 02.12.2011. Опубл.: 25.06.2012. – Бюл. №12.
7. Chornous V.A., Palamar A.A., Yaremii I.N. et al. // *Pharm. Chem. J.* – 2013 – Vol. 47, №2. – P. 96-98.
8. Пат. №68451, Україна МКП (2012/01) А 61 К 31/00, С07 D 233/00. – Заявл.: 07.09.2011. Опубл.: 26.03.2012. – Бюл. №6. – 4 с.
9. Давидова Н.В. Біохімічні механізми антиоксидантної дії екстракту родіоли рідкого: Дис. ... канд. мед. наук. – К., 2005. – 182 с.
10. Navrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasilenko O. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – №44 (4). – P. 1396-1404.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
12. Савустьяненко А.В. // *Новости медицины и фармации.* – 2008. – №15. – С. 19-21.
13. Волянський Ю.Л., Гриценко І.С., Широбоков В.П. та ін. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів: Метод. рекоменд. – К., 2004. – 38 с.

Надійшла до редакції 29.10.2013 р.