

## ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 662.2.032

### СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ НИТРОИМИДАЗОЛА

**АХТЯМОВА Зухра Галимулловна**

кандидат химических наук, доцент

**ЧАЛИЛОВ Джалиль Рустамович**

аспирант

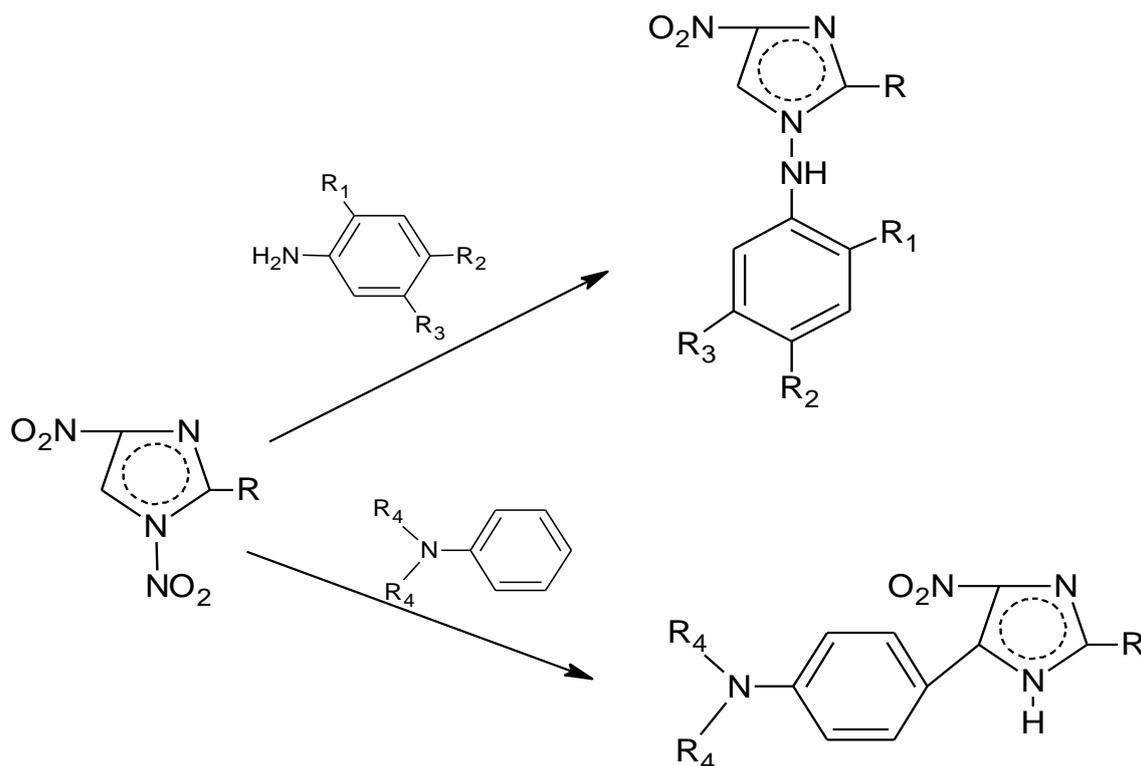
ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет»  
г. Казань, Россия

*Производные нитроимидазола, в особенности, его метилпроизводные, проявляют селективный бактерицидный эффект в отношении грамотрицательных анаэробных бактерий (например, рода *Bacteroides* и *Helicobacter pylori*). Антимикробное действие связано с наличием у анаэробных бактерий белков-ферредоксинов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях. Проведена реакция конденсации нитроимидазолов с аминами в среде изопропилового спирта. В результате при взаимодействии 1,4-динитро- и 2-метил-1,4-динитроимидазола с N,N-диметил- и N,N-диэтиланилинами происходит кинезамещение и нуклеофильное замещение в случае 4,5-динитроимидазола с данными нуклеофилами. С помощью программы PASS были определены биологические активности некоторых метилпроизводных нитроимидазолов. Прогноз спектров биологической активности показал перспективность синтеза новых метилпроизводных нитроимидазолов.*

**Ключевые слова:** антипротозойные свойства, ароматические амины, метилпроизводные нитроимидазола, нитропроизводные имидазола, 1,4-динитроимидазол, 5-(N,N-диметиланилин)-2-метил-4-нитроимидазол.

Поиск новых потенциальных биологически активных веществ на основе производных нитроимидазола является одним из перспективных направлений, что подтверждается наличием имидазольных фрагментов в структуре многих химико-терапевтических препаратов [1]. На кафедре ХТОСА КНИТУ

проводятся широкие исследования по синтезу и расширению арсенала биологически активных веществ. Настоящая работа является одним из фрагментов исследований в данном направлении, и посвящена синтезу и изучению свойств новых метилпроизводных нитроимидазолов по следующей схеме:



где  $R = H, -CH_3$ ;  $R_1 = -CH_3$ ;  $R_2 = H, -CH_3$ ;  $R_3 = -NO_2$ ;  $R_4 = -CH_3, -CH_2CH_3$

В качестве исходных субстратов в работе использовались нитропроизводные имидазола, а нуклеофилов – ароматические амины, содержащие в своей структуре метильные группы, а именно 5-нитро-1,2-толуидин, 2,4-диметиланилин, N,N-диметил- и диэтиланилин.

Реакцию конденсации нитроимидазолов с аминами проводили в среде изопропилового спирта. Выбор данного растворителя в качестве реакционной среды сделан на основе литературных данных по изучению реакций функциональных 1,4-динитроимидазола с аминами [2]. Проведенные опыты показали правильность выбора изопропанола в качестве растворителя, так как исходные вещества в нем хорошо растворяются уже при небольших значениях температуры, а продукты реакции – плохо, что облегчает их выделение из реакционной массы.

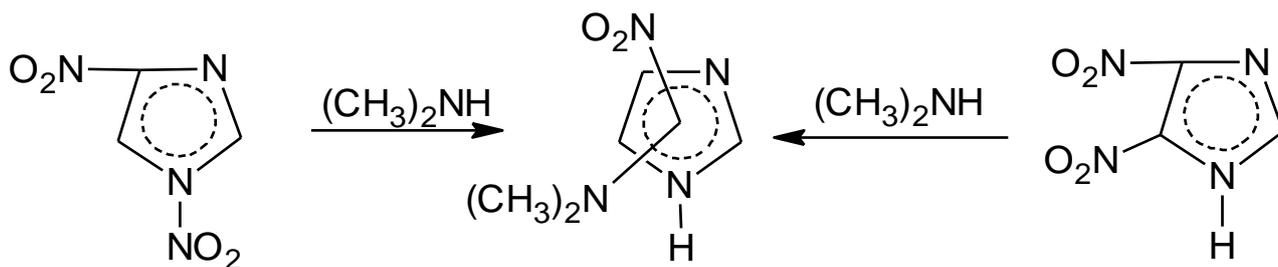
Авторы работы [2] также установили, что для аминов с  $pK_a > 4$  оптимальное соотношение 1,4-динитроимидазола к ариламину равно 1:2. В случае ариламинов, имеющих  $pK_a < 4$  – 1:1. Данное соотношение придерживалось и при взаимодействии нитроимидазо-

лов с ароматическими аминами.

Реакцию нитроимидазолов с аминами проводили в среде изопропилового спирта. Реакционную смесь нагревали до полного растворения массы (50-80°C) и выдерживали 1 час при этой температуре. После окончания выдержки реакционную смесь охлаждали, выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали изопропиловым спиртом.

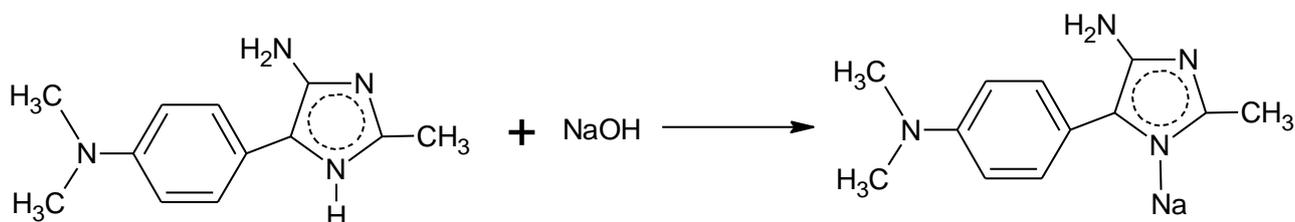
Результаты исследований температуры плавления методом ДСК, состава и строения веществ, полученных при реакции конденсации 1,4- и 4,5-динитроимидазолов с N,N-диметиланилином показали, что получили один и тот же продукт – 5-(N,N-диметиланилин)-4-нитроимидазол. Такие же результаты были получены в случае реакции 1,4- и 4,5-динитроимидазолов с N,N-диэтиланилином. Нами из реакционной массы был выделен – 5-(N,N-диэтиланилин)-4-нитроимидазол.

Из литературы известно, что при обработке 1,4-динитроимидазола трехкратным избытком 33%-ного водного раствора диметиланилина образуется 5(4)-диметиламино-4(5)-нитроимидазол, синтезированный действием шестикратного избытка аминирующего агента на 4,5-динитроимидазол [5]:



Следовательно, мы можем предположить, что в результате происходит кинезамещение при взаимодействии 1,4-динитро- и 2-метил-1,4-динитроимидазола с N,N-диметил- и N,N-диэтиланилинами и нуклеофильное замещение в случае 4,5-динитроимидазола с данными нуклеофилами. Для подтверждения наших предположений, продукт конденсации 2-метил-

1,4-динитроимидазола с N,N-диметиланилином растворили в кипящем этиловом спирте. После охлаждения к нему прилили спиртовый раствор гидроксида натрия. Получили гелеобразную массу темно-бордового цвета, который свидетельствует об образовании натриевой соли 5-(N,N-диметиланилин)-2-метил-4-нитроимидазола по следующей схеме:



Изучение ИК-спектров показало присутствие полосы поглощения в области частоты  $3140\text{--}3142\text{ см}^{-1}$ , что указывает на наличие NH-группы,  $1378\text{--}1336\text{ см}^{-1}$ , что указывает на наличие третичного ароматического амина.

Следует отметить, доступность исходных соединений, высокую скорость протекания реакций образования конечных продуктов, сопровождающуюся минимальным образованием примесей.

С помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance) были определены биологические активности некоторых метилпроизводных нитроимидазолов. Прогноз спектров биологической активности показал, что есть большая вероятность проявления ими антипротозойных, противовирусных, хемосензитизирующих свойств. В таблице 1 приведен прогнозируемый спектр биологической активности соединений этого класса.

Таблица 1

### ПРОГНОЗИРУЕМЫЙ СПЕКТР БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Активность	$P_a$	$P_i$
Chemosensitizer	0,861	0,001
Phospholipid-translocating ATPase inhibitor	0,736	0,010
Antituberculosic	0,692	0,004
Antimycobacterial	0,662	0,007
Antiprotozoal (Amoeba)	0,566	0,005
Antiviral (Picornavirus)	0,525	0,041

Результаты прогноза показали перспективность синтеза новых метилпроизводных нитроимидазолов, которые в дальнейшем могут быть рекомендованы в качестве перспективных лекарственных препаратов.

Для подтверждения антипротозойных свойств и подробного изучения синтезированных веществ, они были переданы на исследования в Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нуруллина Л.Ф. Новые биологически активные вещества на основе нитроимидазолов / Л.Ф. Нуруллина, О.А. Нагорнова, З.Г. Ахтямова, Р.З. Гильманов // Химия: достижения и перспективы. Сб. науч. статей по материалам IV Всероссийской студенческой научно-практической конференции. Ростов-на-Дону – Таганрог, 2019. – С. 577-578.
2. Сабирзянов Р.Г. Синтез замещенных нитроимидазолов – полупродуктов для создания ВВ: дис. ... канд. хим. наук. – Казань, 1985. – 125 с.

## SYNTHESIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES BASED ON NITROIMIDAZOLE DERIVATIVES

**AKHTYAMOVA Zuhra Galimullovna**

Candidate of Sciences in Chemistry, Associate Professor

**CHALILOV Jalil Rustamovich**

Postgraduate Student

Kazan National Research Technological University

Kazan, Russia

*Derivatives of nitroimidazole especially its methyl derivatives show selective bactericidal effect relating to bile-tolerant gram-negative bacteria (for example, genera Bacteroides and Helicobacter pylori). Antimicrobial action is associated with the presence of anaerobic bacteria proteins-ferredoxins involved in redox reactions. The condensation reaction of nitroimidazoles with amines in the medium of isopropyl alcohol was carried out. As a result, the interaction of 1,4-dinitro – and 2-methyl-1,4-dinitroimidazole with N,N-dimethyl- and N, N-diethylanilines results in cine-substitution and nucleophilic substitution in the case of 4,5-dinitroimidazole with these nucleophiles. The biological activities of some methyl derivatives of nitroimidazoles were determined using the PASS program. The prediction of the biological activity spectra showed the prospects for the synthesis of new methyl derivatives of nitroimidazoles.*

**Keywords:** antiprotozoal properties, aromatic amines, methyl derivatives of nitroimidazole, nitro derivatives of imidazole, 1,4-dinitroimidazole, 5-(N,N-dimethylaniline)-2-methyl-4-nitroimidazole.