

УДК 547.780+547.260

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АЛКИЛ(БЕНЗ)ИМИДАЗОЛ-1-ИЛКАРБОКСИМИДАТОВ НА МАЛАТДЕГИДРОГЕНАЗУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

© 2004 И.Ф. Шаталаев, С.Х. Шарипова, З.Е. Мащенко,<sup>1</sup> О.Н. Нечаева,  
П.П. Пурыгин,<sup>2</sup> Н.Ю. Хохлова<sup>3</sup>

Осуществлен синтез этилимидазол-1-илкарбоксимидата и этилбензимидазол-1-илкарбоксимидата и исследовано их влияние на активность молекулярных форм малатдегидрогеназы (МФ МДГ) тимолсодержащих лекарственных растений

### Введение

Производные имидазола и бензимидазола представляют интерес как фармакопейные препараты гипотензивного, сосудорасширяющего и противосудорожного действия. Установлена антивирусная активность галогензамещенных и антибактериальная активность алкил- и арилзамещенных бензимидазолов [1, 2].

В настоящей работе представлены данные синтеза производных имидазола и бензимидазола – этилимидазол-1-илкарбоксимидата и этилбензимидазол-1-илкарбоксимидата и их влияния на активность молекулярных форм малатдегидрогеназы (МФ МДГ) тимолсодержащих лекарственных растений семейства “губоцветные” — монарды дудчатой, тимьяна ползучего (чабрец) и душицы обыкновенной.

---

<sup>1</sup>Шаталаев Иван Федорович, Шарипова Сафия Хакимовна, Мащенко Зинаида Евгеньевна, кафедра химии фармацевтического факультета Самарского государственного медицинского университета, 443001, Россия, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171.

<sup>2</sup>Нечаева Ольга Николаевна, Пурыгин Петр Петрович (purygin2002@mail.ru), кафедра органической химии Самарского государственного университета, 443011, Россия, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

<sup>3</sup>Хохлова Наталья Юрьевна, кафедра теплофизики и экологической физики Самарской государственной академии путей сообщения, 443066, Россия, г. Самара, 1-й Безымянный пер., 18.

## 1. Методика химического эксперимента

ИК спектры синтезированных соединений сняты на спектрофотометре ИКС-29 в таблетках из КВт. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-200SI с рабочей частотой 200.13 МГц в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт-ТМС. 1-Цианазолы получали по стандартной методике [3].

**Этилимидазол-1-илкарбоксимидат.** Очищенный путем возгонки в вакууме 1-цианимидазол (0.10 г, 0.11 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (10 мл), реакцию проводили при нагревании на водяной бане при температуре 62–64 °С в течение 2.5 ч. Избыток этанола упаривали на роторном испарителе при температуре 40 °С и давлении 20 мм рт. ст. Полученный осадок растворяли в абсолютном бензоле (2 мл), добавляли петролейный эфир (2 мл). Выпавший осадок отфильтровывали на фильтре Шотта, фильтрат упаривали. Этилимидазол-1-илкарбоксимидат получали в виде белых расплывающихся на воздухе кристаллов. Т. пл. 68–69 °С, спектральные характеристики соответствуют литературным данным [4].

**Этилбензимидазол-1-илкарбоксимидат.** 1-Цианобензимидазол (0.1 г, 0.07 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (10 мл), реакционную смесь нагревали на водяной бане при температуре 62–64 °С в течение 3 ч. Избыток этанола упаривали на роторном испарителе при температуре 40 °С и давлении 20 мм рт. ст. Полученный продукт очищали аналогично этилимидазол-1-илкарбоксимидату. Этилбензимидазол-1-илкарбоксимидат получали в виде белых расплывающихся на воздухе кристаллов. Т. пл. 79.5–80.5 °С, спектральные характеристики соответствуют литературным данным [4].

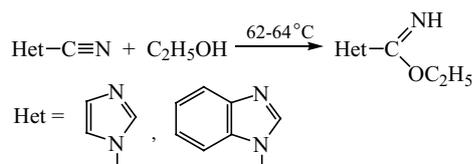
## 2. Методика биохимического эксперимента

Ферментные образцы получали методом механической дезинтеграции клеток лекарственных растений с последующей солюбилизацией биополимеров Тритоном X-100 (недиссоциирующие условия). Гомогенат центрифугировали при 8000 об/мин 10 мин. Инкубацию ферментов с полученными производными азолов проводили в течение 1 часа на магнитной мешалке. Разделение МФ МДГ осуществляли методом электрофореза в полиакриламидном геле. Молекулярные формы выделяли феназинметасульфат-тетразолиевой реакцией в инкубационной среде для ферментов растительного происхождения. Относительную активность МФ МДГ определяли на анализаторе фореграмм [5].

Для установления действующих концентраций исследуемых веществ на активность фермента были приготовлены следующие серии разведений (г/мл): для этилимидазол-1-илкарбоксимидата 0.008, 0.0008, 0.00008, 0.000008; для этилбензимидазол-1-илкарбоксимидата 0.0016, 0.00016, 0.000016, 0.0000016.

### 3. Результаты исследования

Ранее было установлено, что 1-цианазолы легко взаимодействуют с первичными спиртами [4]. В этом случае реакции проходят уже в течение 2–3 часов с образованием алкилазол-1-илкарбоксимидатов с выходом более 80%. Синтез этилазол-1-илкарбоксимидатов осуществляли по следующей схеме:

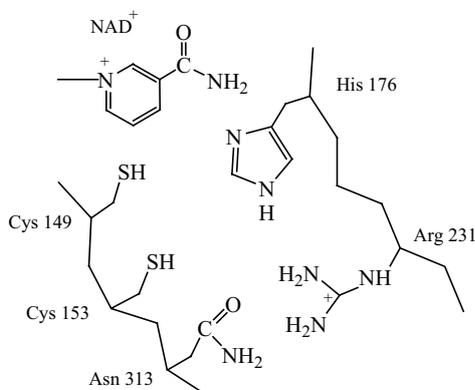


Структура полученных соединений подтверждена методами ИК и ПМР спектроскопии. ИК спектры полученных соединений содержат полосы поглощения, соответствующие иминогруппе ( $3300\text{--}3240\text{ см}^{-1}$ ,  $1680\text{--}1670\text{ см}^{-1}$ ), С–Н связям гетероциклического кольца ( $3160\text{--}3020\text{ см}^{-1}$ ) и этильного радикала ( $2990\text{--}2840\text{ см}^{-1}$ ). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаются характерные сигналы протонов этилоксигруппы (1.13–1.19 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.89–3.95 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ )), протонов имидазольного и бензимидазольного колец (7.00 с, 7.62 с (2H,  $\text{C}^{4,5}\text{-H}_{\text{им}}$ ), 8.88 с (1H,  $\text{C}^2\text{-H}_{\text{им}}$ ); 7.11 м (2H,  $\text{C}^{5,6}\text{-H}_{\text{бенз}}$ ), 7.51 д, 7.55 д (1.8 Гц, 2H,  $\text{C}^{4,7}\text{-H}_{\text{бенз}}$ ), 8.46 с (1H,  $\text{C}^2\text{-H}_{\text{бенз}}$ )), а также протона иминогруппы (6.19–6.31 м.д., уш. с.). Полученные данные соответствуют литературным характеристикам.

В результате обработки ферментных образцов растворами синтезированных соединений установлено, что уже минимальные исследуемые концентрации этилазол-1-илкарбоксимидатов снижают активность МФ МДГ.

Полное блокирование цикла Кребса на участке малат–оксалоацетат происходит при концентрациях 0.0008 г/мл для этилимидазол-1-илкарбоксимидата и 0.0016 г/мл для этилбензимидазол-1-илкарбоксимидата.

Активные центры дегидрогеназ в основном представлены остатками гистидина и аргинина:



Аминокислотный остаток гистидина (His 176) содержит в качестве гетероциклического фрагмента имидазольный цикл, входящий также в состав исследуемых соединений, алкилкарбоксиимидатный фрагмент структурно схож с карбоксамидной группой никотинамида (NAD). Структурная аналогия синтезированных соединений с активным центром МДГ предполагает экранирование последнего с последующей инактивацией фермента. Логично предположить, что степень ингибирования МДГ зависит от концентрации растворов исследуемых соединений, что вполне согласуется с полученными в эксперименте данными.

Метод дегидрогеназ является предварительным в изучении биологической активности вновь синтезированных соединений, тем не менее, информация об ингибировании или активации одного из ключевых ферментов цикла трикарбоновых кислот может быть полезной в определении направления исследований биологической активности.

## Литература

- [1] Chamberlain S.D., Drach J.C. // J. Med. Chem. 1998. V. 41(8). No. 4. P. 1242.
- [2] Uzunoglu S., Tosun A.U., Orden T. et al. // Farmaka. 1997. V. 52(10). No. 10. P. 619.
- [3] Пурыгин П.П., Паньков С.В. Синтез N-цианазолов // ЖОрХ. 1995. Т. 31. Вып. 6. С. 934–936.
- [4] Пурыгин П.П., Паньков С.В., Белякова Н.А. и др. Реакции 1-цианимидазола и 1-цианобензимидазола с алифатическими спиртами // ЖОХ. 2002. Т. 72. Вып. 8. С. 1369–1371.
- [5] Телитченко М.М., Шаталаев И.Ф. Методы выявления молекулярных форм некоторых оксиредуктаз микроорганизмов активного ила // Гидробиологический журнал. 1992. Т. 28. №2. С. 70–74.

Поступила в редакцию 31/V/2004;  
в окончательном варианте — 09/VII/2004.

**SYNTHESIS AND STUDY OF EFFECT  
OF ETHYLAZOL-1-YLCARBOXYIMIDATES  
ON MALATE DEHYDROGENASE OF SIMPLES**

© 2004 I.F. Shatalaev, S.Kh. Sharipova, Z.Y. Mashchenko,<sup>4</sup> O.N. Nechaeva,  
P.P. Purygin<sup>5</sup> N.Y. Khokhlova<sup>6</sup>

Ethylimidazol-1-ylcarboxyimidate and ethylbenzimidazol-1-ylcarboxyimidate are synthesized and their effect on activity of molecular forms malate dehydrogenase of (MF MDH) methyl-isopropyl phenol-containing simples are analysed.

Paper received 31/V/2004.

Paper accepted 09/VII/2004.

---

<sup>4</sup>Shatalaev Ivan Fyodorovich, Sharipova Safia Khakimovna, Mashchenko Zinaida Yevgen'yevna, Dept. of Chemistry of Farmaceutical Faculty, Samara State Medicinal University, Samara, 443001, Russia.

<sup>5</sup>Nechaeva Olga Nikolaevna, Purygin Pyotr Petrovich ([purygin2002@mail.ru](mailto:purygin2002@mail.ru)), Dept. of Organic Chemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russia.

<sup>6</sup>Khokhlova Natal'ya Yur'evna, Dept. of General and Theoretical Physics, Samara State Academy of Railway Communication, Samara, 443066, Russia.