

УДК 547.7

DOI: 10.31040/2222-8349-2019-0-4-60-63

СИНТЕЗ, ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ, АНТИОКСИДАНТНАЯ И АНТИ-ВИЧ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ БЕНЗО- И ИМИДАЗОЛИЕВЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ (+)-3-КАРЕНА

© С.Н. Курлат

В последнее время внимание научных групп все больше и больше привлекает создание в получаемых соединениях групп, определяющих анионный или катионный характер, что потенциально увеличивает вероятность обнаружения биологической активности. Это, по аналогии с большинством природных соединений, обусловлено в том числе лучшей растворимостью веществ. В данной работе описывается предложенная нами методика получения имидазолил- и бензимидазолилкаранолов, содержащих 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептаноловый фрагмент, исходя из монотерпена (+)-3-карена посредством раскрытия эпоксида, образующегося из него при воздействии 7% р-ра $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOEt}$ в присутствии 30 моль% 2–5 нм $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Исходя из полученных продуктов раскрытия имидазолом и бензимидазолом нами исследовалась возможность синтеза водородно-связанных молекулярных гибридов с биологически активными кислотами. В качестве анионной компоненты в случае имидазолилкаранола были выбраны D-винная, лимонная и L-аскорбиновая кислоты, которые широко применяются в пищевой, химической и фармакологической промышленности, а соли используются в медицине. В аналогичных условиях проводилось получение солей, на бензимидазольном производном 3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептанол с D-винной, лимонной, L-аскорбиновой, галловой и дегидроабетиновой кислотами, что привело к продуктам кватернизации с высокими выходами. С целью установления взаимосвязи между структурой синтезированных веществ и антиоксидантной активностью для каждого из соединений определили EC_{50} (полумаксимальная эффективная концентрация), σ (число молей восстановленного DPPH) и ARP (антирадикальная способность) с применением DPPH радикала. В качестве веществ сравнения использовались ионол и аскорбиновая кислота. Одновременно исследовалась цитотоксичность и способность солей бензимидазольного ряда ингибировать репликацию ВИЧ-1 (штамм IIIВ) и ВИЧ-2 (штамм ROD) в остро инфицированных клетках MT-4 в сравнении с препаратом Диданозин. Было обнаружено, что производное галловой кислоты повлияло на репликацию вирусов в концентрации в три раза меньшей, чем препарат Диданозин, который в сочетании с другими медикаментами используется для высокоактивной антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: (+)-3-карен, эпоксид, ионные жидкости, антиоксидантные свойства, цитотоксичность, анти-ВИЧ активность.

В последнее время внимание научных групп все больше и больше привлекает создание в получаемых соединениях групп, определяющих анионный или катионный характер, что потенциально увеличивает вероятность обнаружения биологической активности. Это, по аналогии с большинством природных эндогенных соединений, обусловлено в том числе лучшей растворимостью веществ.

Нами предложена методика получения имидазолил- и бензимидазолилкаранолов исходя из (+)-3-карена **1** посредством раскрытия образующегося эпоксида **2** (рис.). Нами было показано, что в условиях кипячения олефина **1** в 7% растворе H_2O_2 в AcOEt в присутствии 30 моль % Al_2O_3 в течение 72 часов, с использо-

ванием $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ размерностью 50 нм, при 56% конверсии исходного монотерпена **1** образуется исключительно эпоксид **2**. Повысить выход до 98% удалось при полной конверсии и проведении реакции в присутствии $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ размерностью 2–5 нм [1, 2]. Также отмечается возможность использования катализатора повторно до пяти циклов без снижения активности. В продолжение работ [3] по превращению (+)-3-карена **1** в оптически активные ионные жидкости исследовалась реакция раскрытия эпоксида **2** с 1*H*-имидазолом и 1*H*-бензимидазолом в присутствии NaOMe [4], согласно рис.

Реакция проводилась в аналогичных условиях в запаянной ампуле в стальном автоклаве. С помощью колоночной хроматографии

(элюент хлористый метилен/метанол 9:1) были выделены с одинаковым выходом соединения **3** и, соответственно, **4**. Структура соединений была доказана спектральными и аналитическими данными.

Исходя из полученных имидазола **3** и бензимидазола **4** нами исследовалась возможность синтеза водородно-связанных молекулярных гибридов с биологически активными кислотами. Такого рода материалы открывают новые возможности в органическом синтезе: подбором подходящей комбинации катиона и аниона можно в широких пределах регулировать полярность, сольватирующую способность, каталитические свойства и тем самым влиять на глубину и селективность реакции, также как и на биологические свойства.

В качестве анионной компоненты были выбраны D-винная, лимонная и L-аскорбиновая кислоты, которые широко применяются в пищевой, химической и фармакологической промышленности, а соли используются в медицине. Ацетоновый раствор имидазола **3** и соответствующей кислоты за 24 часа при перемешивании при комнатной температуре, согласно данным ТСХ-анализа, образует соли **5–7** (рис.), строение которых подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии.

В аналогичных условиях проводилось получение солей на бензимидазольном производном **3,7,7**-триметилбидило[4.1.0]гептанол с D-винной, лимонной, L-аскорбиновой, галловой и дегидроабетиновой кислотами, что привело к продуктам **8–12** с высокими выходами (рис.).

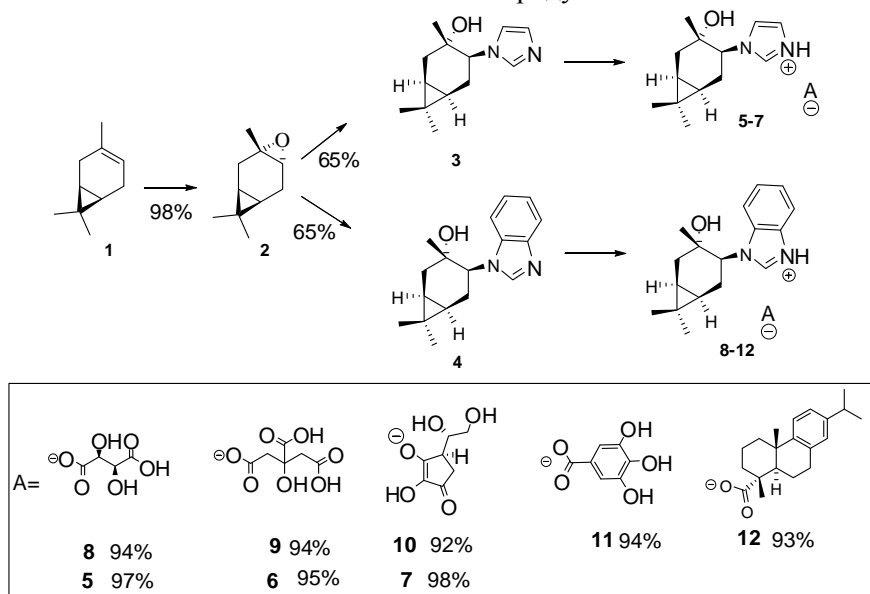


Рис. Синтез органических солей на основе имидазола и бензимидазола

Т а б л и ц а

Антиоксидантные свойства ряда синтезированных соединений

№	Вещество	CE ₅₀	σ	ARP
1	1	16.67	0.03	0.06
2	2	9.64	0.05	0.10
3	3	18.17	0.03	0.06
4	4	3.26	0.15	0.31
5	5	3.8	0.13	0.26
6	6	0.78	0.64	1.28
7	7	11.0	0.05	0.09
8	8	4.7	0.11	0.21
9	9	0.34	1.47	2.94
10	10	0.26	1.92	3.85
11	11	4.72	0.11	0.21
12	12	16.67	0.03	0.06
13	ионол	0.48	1.04	2.08
14	аскорбиновая кислота	0.37	1.35	2.70

С целью установления взаимосвязи между структурой синтезированных веществ и антиоксидантной активностью, для каждого из соединений определили EC_{50} (полумаксимальная эффективная концентрация), σ (число молей восстановленного DPPH) и ARP (антирадикальная способность) с применением DPPH радикала [5] (табл.). В качестве веществ сравнения использовались ионол и аскорбиновая кислота.

В заключении исследовалась способность солей **8–12** ингибировать репликацию ВИЧ-1 (штамм III_B) и ВИЧ-2 (штамм ROD) в остро инфицированных клетках МТ-4 в сравнении с препаратом Диданозин. Установлено, что из всей гаммы проанализированных производных соль винной кислоты **8** обладает максимальной цитотоксичностью со значением $CC_{50}=0.297$ мМ. Производное аскорбиновой кислоты **10** по своей цитотоксичности незначительно уступает производному лимонной кислоты **9** со значениями $CC_{50}=0.204$ мМ и $CC_{50}=0.196$ мМ соответственно.

Сравнимой с этими данными обладает производное дигидроабетиновой кислоты **12** с показателем $CC_{50}=0.110$ мМ, тогда как у самой кислоты оно в два раза выше (значение $CC_{50}=0.220$ мМ). При переходе к производному галловой кислоты **11**, резко снижается цитотоксичность до значения $CC_{50}=0.028$ мМ. Последнее вещество **11** повлияло на репликацию вирусов в концентрации в три раза меньше, чем препарат Диданозин, который в сочетании с другими медикаментами используется для высокоактивной антиретровирусной терапии.

Литература

1. Curlat S., Barba A., Pogrebnoi S., Macaev F. Low cost synthesis of (+)-3-carene oxide // Abstracts of Communications of the International Conference "П'ятнадця наукова конференція" Львівські хімічні читання - 2015". Liviv. 2015. P. 20.

2. Катализатор гетерогенного эпоксидирования (+)-3-карена: патент № 4364 (MD); опуб. 2015.02.17, BOPI № 8/2015. 24 с.

3. Макаев Ф.З., Влад Л.А., Бец Л.П. Синтез оптически активных ионных жидкостей имидазольного ряда из (+)-3-карена // Химия природных соединений. 2012. Т. 6. С. 862–865.

4. Curlat S., Sucman N., Stingaci E., Pogrebnoi S., Boldescu V., Stefanet V., Valica V., Uncu L., Kravtsov V., Baca S., Macaev F. Molecular diversity from nitrogen organic salts: preparation of novel scaffolds and focused targets // 9th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chişinău, Moldova. 2018. P. 94.

5. Secara N., Duca Gh., Vlad L., Macaev F. Observations on the antioxidant activity of novel dihydroxyfumaric acid derivatives // Chemistry J. of Moldova. 2010. V. 5, № 2. P. 59–67.

References

1. Curlat S., Barba A., Pogrebnoi S., Macaev F. Low cost synthesis of (+)-3-carene oxide // Abstracts of Communications of the International Conference "Pyatnadtsyata naukova konferentsiya "Lvivski khimichni chi - 2015". Lviv, 2015, p. 20.

2. Catalyst for (+)-3-carene heterogenic oxidation. Patent no. 4364 (MD); publ. February 17, 2015, BOPI no. 8/2015. 24 p.

3. Macaev F.Z., Vlad L.A., Bets L.P. Synthesis of optically active imidazole-based ionic liquids from (+)-3-carene. Chem. Nat. Compd., 2012, vol. 6, pp. 862–865.

4. Curlat S., Sucman N., Stingaci E., Pogrebnoi S., Boldescu V., Stefanet V., Valica V., Uncu L., Kravtsov V., Baca S., Macaev F. Molecular diversity from nitrogen organic salts: Preparation of novel scaffolds and focused targets. 9th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Chişinău, Moldova, 2018, p. 94.

5. Secara N., Duca Gh., Vlad L., Macaev F. Observations on the antioxidant activity of novel dihydroxyfumaric acid derivatives. Chemistry Journal of Moldova, 2010, vol. 5, no. 2, pp. 59–67.



**SYNTHESIS, CYTOTOXICITY, ANTIOXIDANT AND ANTI-HIV ACTIVITY
OF NEW BENZO- AND IMIDAZOLIUM SALTS BASED ON (+)-3-CARENE**

© S.N. Curlat

Institute of Chemistry of the Republic of Moldova,
3, Academy str., Chisinau MD-2028, Republic of Moldova

Recently, the attention of scientific groups is focused on the creation of compounds with charged groups of anionic or cationic character, which potentially increases the probability of biological activity detection. This, by analogy with most natural compounds, can be due to the better solubility of substances. This work describes method for the preparation of imidazolyl- and benzimidazolyl-caranols containing a 3,7,7-trimethylbicyclo [4.1.0] heptanol fragment, starting from the monoterpene (+) – 3-carene by opening the epoxide obtained by the treatment of initial (+) – 3-carene with 7% solution H₂O₂ / AcOEt in the presence of 30 mol% 2-5 nm α -Al₂O₃. The opening of the epoxide with imidazole and benzimidazole gave products that were studied for the possibility of synthesizing hydrogen-bonded molecular hybrids with biologically active acids. D-tartaric, citric and L-ascorbic acids, which are widely used in the food, chemical and pharmacological industries, were selected as the anionic component in the case of imidazolylcaranol. Under similar conditions, we prepared salts from benzimidazole derivative of 3,7,7-trimethylbicyclo [4.1.0] heptanol with D-tartaric, citric, L-ascorbic, gallic and dehydroabietic acids, which led to quaternization products with high yields. In order to establish the relationship between the structure of the synthesized substances and the antioxidant activity for each of the compounds we determined EC₅₀ (half maximum effective concentration), σ (number of moles of reduced DPPH) and ARP (antiradical power) using the DPPH radical. As reference substances, ionol and ascorbic acid were used. At the same time, the ability of benzimidazole salts to inhibit the replication of HIV-1 (strain IIIB) and HIV-2 (strain ROD) in acutely infected MT-4 cells was studied in comparison with Didanosine. It was also found that this compound affected the replication of viruses at a concentration three times less than the drug Didanosine, which in combination with other medicines is used for highly active antiretroviral therapy.

Key words: (+) – 3-carene, epoxide, ionic liquids, antioxidant properties, cytotoxicity, anti-HIV activity.