

# СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 4-ХЛОРО-5-(2-НІТРОВІНІЛ)-1-Н-ІМІДАЗОЛІВ І ПРОДУКТІВ ЇХ ВЗАЄМОДІЇ З 3-МЕТИЛ-2-ПИРАЗОЛІН-5-ОНОМ

В.О.Чорноус, О.Я.Мельник\*, А.М.Грозав, Н.Д.Яковичук, М.В.Вовк\*\*

Буковинський державний медичний університет

58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. E-mail: chornous@inbox.ru

\* Івано-Франківський національний медичний університет

\*\* Інститут органічної хімії НАН України

**Ключові слова:** 4-хлоро-5-формілімідазоли; нітроалкани; 3-метил-2-піразолін-5-он; 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазоли; 4-[1-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1Н-піразол-3-оли; протигрибкова та бактерицидна активність

*Робота присвячена синтезу нових похідних 5-(2-нітровініл)імідазолів, дослідженню їх хімічної поведінки в реакції Міхаеля з гетероциклічними СН-кислотами та вивченню протигрибкової і бактерицидної дії. Встановлено, що 1-заміщені 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазоли можуть бути отримані з виходами 71-83% при нагріванні 4-хлоро-5-формілімідазолів з надлишком нітрометану або нітроетану в присутності безводного ацетату амонію. Синтезовані сполуки є типовими представниками активованих алкенів і реагують з 3-метил-2-піразолін-5-оном в умовах реакції Міхаеля. Показано, що при тригодинному кип'ятінні у воді такого типу взаємодія перебігає регіоселективно за участю найбільш нуклеофільного атома С<sup>4</sup> піразолону і приводить до 4-[1-(4-хлоро-1Н-імідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1Н-піразол-3-олів. Структура синтезованих сполук надійно доведена із використанням комплексу фізико-хімічних методів і проявляє свої особливості в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H у разі просторово утруднених фрагментів в екзоциклічній частині молекули. Результати біологічного скринінгу отриманих сполук свідчать про їх високу бактерицидну та фунгіцидну дію. Знайдено, що на антимікробні властивості впливає як характер замісника в положенні 1 імідазольного циклу, так і структура екзоциклічного фрагмента. Зокрема, продукти конденсації 4-хлороімідазол-5-карбальдегідів з нітроетаном показали в 4-6 разів вищу бактерицидну активність, ніж аналогічні сполуки, отримані за участю нітрометану.*

## **SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 4-CHLORO-5-(2-NITROVINYL)-1H-IMIDAZOLES AND PRODUCTS OF THEIR INTERACTION WITH 3-METHYL-2-PYRAZOLIN-5-ONE**

**V.O.Chornous, O.Ya.Mel'nyk, A.M.Grozav, N.D.Yakovychuk, M.V.Vovk**

**Key words:** 4-chloro-5-formylimidazoles; nitroalkanes; 3-methyl-2-pyrazolin-5-one; 4-chloro-5-(2-nitrovinyl)imidazoles; 4-[1-(4-chloroimidazol-5-yl)-2-nitroalkyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-oles; antifungal and bactericidal activity  
*The work is devoted to the synthesis of new derivatives of 5-(2-nitrovinyl)imidazole, investigation of their chemical behaviour in the Michael reaction with heterocyclic CH-acids and study of their antifungal and antibacterial action. It has been found that 1-substituted 4-chloro-5-(2-nitrovinyl)imidazoles can be prepared with 71-83% yields by heating 4-chloro-5-formylimidazoles with the excess of nitromethane or nitroethane in the presence of anhydrous ammonium acetate. The compounds synthesized are typical representatives of activated alkenes and react with 3-methyl-2-pyrazolin-5-one in the Michael reaction. It has been shown that when refluxing in water for 3 h the interaction proceeds regioselectively with the most nucleophilic C<sup>4</sup> atom of pyrazolinone giving 4-[1-(4-chloro-1H-imidazole-5-yl)-2-nitroalkyl]-5-methyl-1H-pyrazol-3-oles. In the case of the spatially hindered exocyclic part of the molecule <sup>1</sup>H NMR spectra have characteristic features. The biological screening results of the compounds obtained have confirmed a high bactericidal and fungicidal effect. It has been found that antimicrobial properties are dependent on the nature of the substituent in the position 1 of the imidazole cycle and the structure of the exocyclic fragment. In particular, the condensation products of 4-chloroimidazol-5-carbaldehyde with nitroethane showed 4-6 times higher bactericidal activity compared to the analogous compounds obtained from nitromethane.*

## **СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 4-ХЛОРО-5-(2-НИТРОВИНИЛ)-1Н-ИМИДАЗОЛОВ И ПРОДУКТОВ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С 3-МЕТИЛ-2-ПИРАЗОЛИН-5-ОНОМ**

**В.А.Чорноус, О.Я.Мельник, А.Н.Грозав, Н.Д.Яковичук, М.В.Вовк**

**Ключевые слова:** 4-хлор-5-формилимидазоли; нітроалкани; 3-метил-2-піразолін-5-он; 4-хлор-5-(2-нітровініл)імідазоли; 4-[1-(4-хлорімідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1Н-піразол-3-оли; проти-вогрибкова і бактерицидна активність

*Робота посвящена синтезу нових производных 5-(2-нітровініл)імідазолов, дослідженню їх хімічного поведінки в реакції Міхаеля з гетероцикліческими СН-кислотами і изученню противогрибкового і бактерицидного действия. Установлено, что 1-замещенные 4-хлор-5-(2-нітровініл)імідазоли могут быть получены с выходами 71-83% при нагревании 4-хлор-5-формилимидазолов с избытком нітрометана или нітроэтана в присутствии безводного ацетата амонія. Синтезированные соединения являются типичными представителями активированных алкенов и реагируют с 3-метил-2-піразолін-5-оном в условиях реакции Міхаеля. Показано, что при трехчасовом кипячении в воде такого типа взаимодействие протекает региоселективно с участием наиболее нуклеофильного атома*

*C<sup>4</sup> піразолону і приводить к 4-[1-(4-хлор-1H-имидазол-5-ил)-2-нітроалкіл]-5-метил-1H-піразол-3-олу. Структура синтезованих сполучень надійно доведена з використанням комплексу фізико-хімічних методів і проявляє свої особливості в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H в разі просторово ускладнених фрагментів в екзоциклічеській частині молекули. Результати біологічного скринінгу отриманих сполучень підтвердили їх високу бактеріцидну і фунгіцидну дію. Знайдено, що на протимікробні властивості впливає як тип і природа замісника в положенні 1 имидазольного циклу, так і структура екзоциклічеського фрагмента. В частині, продукти конденсації имидазол-4-карбальдегідів з нітрозаном показали в 4-6 разів вищу бактеріцидну активність, ніж аналогічні сполучення, отримані з участю нітрометану.*

Похідні імідазолу широко застосовуються в сучасній медицині як ефективні лікарські препарати [1]. Окремі представники цієї гетероциклічної системи (клотримазол, міконазол, біфоназол) внесені до Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів та виробів медичного призначення [2]. З урахуванням того, що імідазольний цикл є структурним фрагментом багатьох природних сполук (гістидин, гістамін, пуринові основи, вітамін B<sub>12</sub>), його наявність у структурі речовини, як правило, є визначальним фактором її біологічної активності.

Сучасні дослідження в області спрямованого синтезу біоактивних речовин довели перспективність створення нових лікарських засобів шляхом модифікації імідазольного циклу фармакологічно активними функціональними групами, що досить часто приводить до сполук із нетиповими властивостями, зокрема, з вираженою протівірусною, протираковою, протитуберкульозною та анальгетичною активністю [3-5]. В той же час, зважаючи на те, що значна кількість функціоналізованих похідних імідазолу виявляє антимікробну та протигрибкову дію, саме цей напрямок залишається пріоритетним для спрямованого конструювання їх нових біоактивних представників.

Раніше автори [6] описали використання 5-форміліпіразолів для отримання 5-(2-нітровініл)імідазолів, які зарекомендували себе перспективними протигрибковими засобами. Нещодавно проведені нами дослідження показали, що 4-хлоро-5-форміліімідазоли завдяки синтетичному потенціалу альдегідної групи можуть виступати ключовими об'єктами для побудови нових типів імідазоловмісних сполук із широким спектром терапевтичної дії [7-9]. В силу цього видавалось обґрунтованим та доцільним здійснення функціоналізації положення 5 імідазольного циклу 2-нітровінільним фрагментом. З цією метою 4-хлоро-5-форміліімідазоли **1а-г** були введені у конденсацію із нітроалканами **2а,б**.

Встановлено, що чотиригодинне кип'ятіння альдегідів **1а-г** із нітрометаном **2а** або нітроетаном **2б** у присутності безводного ацетату амонію приводить до 1-заміщених 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів **3а-е** із виходами 71-83% (табл. 1). Їх структура узгоджується з результатами вимірів ІЧ-спектрів із характерними смугами валент-

них симетричних коливань зв'язку C=C при 1635-1645 см<sup>-1</sup>, ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 2) та ЯМР <sup>13</sup>C спектрів (табл. 3). При цьому в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук **2б-е**, які містять арильні замісники в положенні 1 циклу, сигнали вінільних протонів попадають в область поглинання арильних протонів, натомість для сполуки **2а** (R<sup>1</sup>=Me) їх вдається відносно легко ідентифікувати у вигляді двох дублетів при 7.87 та 7.93 м.ч. із КССВ 15.5 Гц, що свідчить про транс-конфігурацію молекули.

5-(Нітровініл)імідазоли **2а-е** є типовими представниками активованих алкенів і схильні виступати в ролі акцепторів у реакції Міхаеля із метиленактивними сполуками. Прикладом зручного донора для вивчення такого роду взаємодії є 3-метил-2-піразолін-5-он, який, по-перше, належить до добре відомого типу фізіологічно активних гетероциклічних сполук [10], а по-друге, вже ефективно використовувався в реакції Міхаеля з нітродіазолом [11]. Незважаючи на можливість існування 3-метилпіразол-5-ону у вигляді декількох таутомерних форм, його реакції із активованими алкенами зазвичай перебігають по найбільш нуклеофільному атому C<sup>4</sup> і приводять до сполук 5-гідроксипіразольної структури [12].

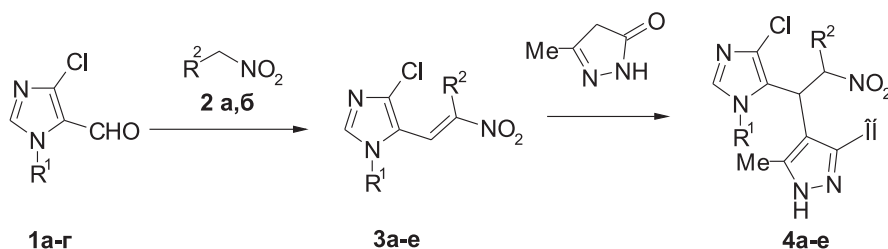
Нами виявлено, що нітроалкени **3а-е** також регіоселективно реагують із 3-метил-2-піразолін-5-оном при тригодинному кип'ятінні у воді з утворенням з високими виходами продуктів приєднання по C=C зв'язку – 4-[1-(4-хлоро-1H-имидазол-5-ил)-2-нітроалкіл]-5-метил-1H-піразол-3-олів **4а-е** (схема).

Регіохімія продуктів Міхаеля **4а-е** однозначно встановлена на основі аналізу їх ЯМР <sup>1</sup>H спектрів. Так, 2-нітроетильний фрагмент сполук **4а-в** характеризується триплетом H<sup>1</sup> протона в діапазоні 4.56-4.77 м.ч. та двома дублетами дублетів H<sup>2</sup> протонів в діапазоні 5.12-5.24 м.ч. В свою чергу 2-нітропропильний фрагмент сполук **4г-е** прописується двома дублетами H<sup>1</sup> протона відповідно при 4.23 та 4.26 м.ч. із інтегральною інтенсивністю 1H та однопротонним мультиплетом H<sup>2</sup> протона при 5.64-5.76 м.ч. із характерним подвоєнням сигналів. Така ж спектральна картина типова практично для всіх протонів у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H та атомів вуглецю в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C, що, найвірогідніше, обумовлено загальмованим обертанням просторово ускладнених фрагментів в екзоциклічній частині молекули і, як наслідок, існу-

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **3a-e**, **4a-e**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	[M+1] <sup>+</sup>	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
3a	71	165-167	188	38.39	3.20	22.43	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	38.42	3.22	22.40
3б	76	155-157	268	49.32	2.65	15.72	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	49.36	2.64	15.70
3в	81	144-146	264	54.63	3.81	15.96	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	54.66	3.82	15.94
3г	78	115-117	264	54.60	3.80	15.98	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	54.66	3.82	15.94
3д	77	110-112	282	51.10	3.24	14.93	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	51.17	3.22	14.92
3e	83	107-109	278	56.19	4.33	15.11	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	56.23	4.36	15.13
4a	84	238-240	286	42.00	4.22	24.54	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	42.04	4.23	24.51
4б	93	248-250	366	49.23	3.54	19.18	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClFN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	49.26	3.58	19.15
4в	94	238-240	362	53.07	4.48	19.34	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	53.12	4.46	19.36
4г	91	247-249	362	53.09	4.48	19.35	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	53.12	4.46	19.36
4д	90	232-234	380	50.63	3.94	18.42	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClFN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	50.60	3.98	18.44
4e	95	243-245	376	54.30	4.80	18.60	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	54.33	4.83	18.63



**1**, R<sup>1</sup> = Me (a), Ph (б), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (в), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (г); **2**, R<sup>2</sup> = H (a), Me (б);  
**3,4**, R<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = Me (a), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в); R<sup>2</sup> = Me, R<sup>1</sup> = Ph (г), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e)

Схема

Таблиця 2

ІЧ-спектри та спектри ЯМР <sup>1</sup>H сполук **3a-e**, **4a-e**

Сполука	ІЧ-спектр, KBr, ν, см <sup>-1</sup>			Спектри ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.ч. (J, Гц)
	C=C	N-H	O-H	
3a	1645	–	–	3.81 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.87 д (1H, H <sup>2</sup> C=, J 15.5), 7.93 д (1H, H <sup>1</sup> C=, J 15.5), 8.02 с (1H, H <sup>2</sup> імідазол)
3б	1635	–	–	7.51-7.72 м (6H, 4H <sub>аром.</sub> + 2HC=), 8.33 с (1H, H <sup>2</sup> імідазол)
3в	1640	–	–	2.28 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.12-7.38 м (6H, 4H <sub>аром.</sub> + 2 HC=), 8.26 с (1H, H <sup>2</sup> імідазол)
3г	1645	–	–	2.18 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.49-7.61 м (6H, 5H <sub>аром.</sub> + H <sup>2</sup> C=), 8.29 с (1H, H <sup>2</sup> імідазол)
3д	1640	–	–	2.19 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.40-7.66 м (5H, 4H <sub>аром.</sub> + H <sup>1</sup> C=), 8.26 с (1H, H <sup>2</sup> імідазол)
3e	1640	–	–	2.20 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.38 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.40 с (4H <sub>аром.</sub> ), 7.51 с (1H, H <sup>1</sup> C=), 8.23 с (1H, H <sup>2</sup> імідазол)
4a	–	3340	3450	1.91 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.97 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.77 т (1H, CH, J 8.0), 5.12 дд (1H, CH, <sup>1</sup> J 12.6, <sup>2</sup> J 8.0), 5.20 дд (1H, CH, <sup>1</sup> J 12.4, <sup>2</sup> J 7.8), 7.52 с (1H, H <sup>2</sup> імідазол), 11.13 ш.с. (2H, OH+NH)
4б	–	3345	3435	1.54 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.57 т (1H, CH, J 8.0), 5.16 дд (1H, CH, <sup>1</sup> J 12.0, <sup>2</sup> J 8.4), 5.24 дд (1H, CH, <sup>1</sup> J 11.8, <sup>2</sup> J 8.0), 7.31-7.40 м (4H <sub>аром.</sub> ), 7.33 с (1H, H <sup>2</sup> імідазол), 10.43 ш.с. (2H, OH+NH)
4в	–	3350	3420	1.48 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.38 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.56 т (1H, CH, J 7.8), 5.18 дд (1H, CH, <sup>1</sup> J 12.2, <sup>2</sup> J 7.8), 5.24 дд (1H, CH, <sup>1</sup> J 12.4, <sup>2</sup> J 8.0), 7.16 д (2H <sub>аром.</sub> , J 7.5), 7.35 д (2H <sub>аром.</sub> , J 7.5), 7.70 с (1H, H <sup>2</sup> імідазол), 10.45 ш.с. (2H, OH+NH)
4г	–	3340	3435	1.20 с, 1.48 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.37 д, 1.63 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6.6), 4.26 д, 4.30 д (1H, CH, J 7.6), 5.71-5.78 м (1H, CH), 7.22 д, 7.30 д (2H <sub>аром.</sub> , J 7.8), 7.57-7.62 м (3H <sub>аром.</sub> ), 7.66 с, 7.33 с (1H, H <sup>2</sup> імідазол), 11.13 ш.с. (2H, OH+NH)
4д	–	3345	3450	1.37 с, 1.64 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.41 д, 1.59 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6.4), 4.25 д, 4.31 д (1H, CH, J 7.6), 5.64-5.73 м (1H, CH), 7.22-7.41 м (4H <sub>аром.</sub> ), 7.65 с, 7.72 д (1H, H <sup>2</sup> імідазол), 10.99 ш.с. (2H, OH+NH)
4e	–	3345	3440	1.25 с, 1.53 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.35 д, 1.59 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6.4), 2.39 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.23 д, 4.29 д (1H, CH, J 7.6), 5.70-5.76 м (1H, CH), 7.07 д, 7.16 д (2H <sub>аром.</sub> , J 7.6), 7.30-7.38 м (2H <sub>аром.</sub> ), 7.60 с, 7.68 с (1H, H <sup>2</sup> імідазол), 10.94 ш.с. (2H, OH+NH)

Таблиця 3

ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектри сполук **3a-e**, **4a-e**

Сполука	$\delta$ , м.ч. (J, Гц)
3a	32.88 (CH <sub>3</sub> ), 118.89 (C <sup>5</sup> ), 123.27 (HC <sup>1</sup> =), 134.17 (C <sup>2</sup> ), 135.37(C <sup>4</sup> ), 141.90(HC <sup>2</sup> =)
3б	116.79 (C <sub>Ar-F</sub> , <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> 15.1), 119.43 (C <sup>5</sup> ), 123.01 (C <sup>1</sup> =), 128.81 д (C <sub>Ar-F</sub> , <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> 6.2), 130.56 (C <sub>Ar</sub> ), 134.91 (C <sup>2</sup> ), 135.52 (C <sup>4</sup> ), 141.69 (C <sup>2</sup> =), 162.50 д (C <sub>Ar-F</sub> , <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> 258.3)
3в	119.34 (HC <sup>1</sup> =), 120.12 (C <sup>5</sup> ), 124.45, 130.16, 131.31, 132.49 (C <sub>Ar</sub> ), 138.06 (C <sup>4</sup> ), 140.64 (C <sup>2</sup> ), 147.69 (C <sup>2</sup> =)
3г	15.27 (CH <sub>3</sub> ), 119.03 (C <sup>1</sup> =), 119.84 (C <sup>5</sup> ), 124.63, 139.94, 131.77, 135.32 (C <sub>Ar</sub> ), 138.29 (C <sup>4</sup> ), 139.55 (C <sup>2</sup> ), 148.38 (C <sup>2</sup> =)
3д	15.21 (CH <sub>3</sub> ), 116.57 д (C <sub>Ar-F</sub> , <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> 18.2), 119.22 (C <sup>1</sup> =), 120.14 (C <sup>5</sup> ), 127.13, 131.52 (C <sub>Ar</sub> ), 131.54 (C <sup>4</sup> ), 139.57 (C <sup>2</sup> ), 148.85 (C <sup>2</sup> =), 162.93 д (C <sub>Ar-F</sub> , <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> 244.6)
3e	15.20 (CH <sub>3</sub> ), 20.27 (CH <sub>3</sub> ), 119.30 (C <sup>1</sup> =), 119.94 (C <sup>5</sup> ), 124.67, 130.04, 131.02, 132.67 (C <sub>Ar</sub> ), 138.88 (C <sup>4</sup> ), 139.32 (C <sup>2</sup> ), 148.50 (C <sup>2</sup> =)
4a	9.17 (CH <sub>3</sub> ), 21.17 (CH <sub>3</sub> ), 28.52 (CH), 74.95 (CH <sub>2</sub> ), 95.87 (C <sup>4</sup> <sub>піразол</sub> ), 123.59 (C <sup>5</sup> <sub>імідазол</sub> ), 125.52 (C <sup>4</sup> <sub>імідазол</sub> ), 136.60 (C <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> ), 137.48 (C <sup>3</sup> <sub>піразол</sub> ), 150.04 (C <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> )
4б	9.29 (CH <sub>3</sub> ), 28.84 (CH), 74.68 (CH <sub>2</sub> ), 95.73 (C <sup>4</sup> <sub>піразол</sub> ), 116.50 д (C <sub>Ar-F</sub> J 22.5) 124.20 (C <sup>5</sup> <sub>імідазол</sub> ), 126.51, 129.11 (C <sub>Ar</sub> ), 131.54 (C <sup>4</sup> <sub>імідазол</sub> ), 136.97 (C <sup>2</sup> <sub>піразол</sub> ), 136.97 (C <sup>3</sup> <sub>піразол</sub> ), 162.21 д (C <sub>Ar-F</sub> J 248.4), 159.02 (C <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ),
4в	8.89 (CH <sub>3</sub> ), 20.2 (CH <sub>3</sub> ) 28.37 (CH), 74.55 (CH <sub>2</sub> ), 95.77 (C <sup>4</sup> <sub>піразол</sub> ), 123.76 (C <sup>5</sup> <sub>імідазол</sub> ), 126.47, 129.90, 136.96, 139.12 (C <sub>Ar</sub> ), 132.64 (C <sup>4</sup> <sub>імідазол</sub> ), 136.42 (C <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> ), 137.25 (C <sup>3</sup> <sub>піразол</sub> ), 159.06 (C <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> )
4г	8.57, 9.11 (CH <sub>3</sub> ), 18.52, 18.88 (CH <sub>3</sub> ), 34.77, 35.07 (CH), 82.19, 82.84 д (CH), 95.83, 96.33 (C <sup>4</sup> <sub>піразол</sub> ), 123.59, 124.50 (C <sup>5</sup> <sub>імідазол</sub> ), 124.86, 125.21, 126.66, 127.01, 130.36, 130.73, 138.82, 139.44 (C <sub>Ar</sub> ), 132.18, (C <sup>4</sup> <sub>імідазол</sub> ), 136.47, 136.65 (C <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> ), 138.83, 139.02 (C <sup>3</sup> <sub>піразол</sub> ), 159.07, 159.25 (C <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> )
4д	8.53, 9.33 (CH <sub>3</sub> ), 19.07, 19.23 (CH <sub>3</sub> ), 35.12, 35.15 (CH), 82.16, 82.70 (CH), 95.47, 96.13 (C <sup>4</sup> <sub>піразол</sub> ), 116.69, 116.71 (C <sub>Ar</sub> ), 123.81, 124.67 (C <sup>5</sup> <sub>імідазол</sub> ), 129.29, 129.72 (C <sub>Ar</sub> ), 131.49, 131.52, (C <sup>4</sup> <sub>імідазол</sub> ), 137.10, 137.23 (C <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> ), 137.54 (C <sup>3</sup> <sub>піразол</sub> ), 158.88, 159.13 (C <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> ), 169.30 д (C <sub>Ar-F</sub> J 253.4)
4e	8.62, 9.17 (CH <sub>3</sub> ), 18.61, 18.93 (CH <sub>3</sub> ), 20.74, 20.95 (CH <sub>3</sub> ), 34.82, 35.15 (CH), 82.12, 82.79 д (CH), 95.75, 96.28 (C <sup>4</sup> <sub>піразол</sub> ), 123.66, 124.52 (C <sup>5</sup> <sub>імідазол</sub> ), 126.26, 126.31, 126.75, 127.21, 129.96, 130.10, 139.05, 139.32 (C <sub>Ar</sub> ), 132.64, (C <sup>4</sup> <sub>імідазол</sub> ), 136.69, 136.87 (C <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> ), 139.15, 139.32 (C <sup>3</sup> <sub>піразол</sub> ), 158.98, 159.18 (C <sup>5</sup> <sub>піразол</sub> )

ванням двох атропоізомерних форм. Згідно із результатами хромато-мас-спектрометрії співвідношення таких форм у сполучі **4г** становить 34:66%, **4д** – 41:59%, **4e** – 44:56%.

Бактерицидну та протигрибкову дію сполук **3a-e** та **4a-e** вивчали на виділених у хворих антибіотикорезистентних штаммах *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Staphylococ-*

Таблиця 4

Протигрибкова та антимікробна активність сполук **2a-e** та **3a-e**

Сполука	<i>S. albicans</i>		<i>S. aureus</i>		<i>B. cereus</i>		<i>A. fumigatus</i>		<i>A. niger</i>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК
3a	125	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	250	125
3б	125	62,5	62,5	31,5	125	62,5	125	62,5	62,5	31,5
3в	125	62,5	62,5	31,5	125	62,5	125	62,5	62,5	31,5
3г	125	62,5	7,8	2,9	31,5	15,6	125	62,5	250	125
3д	125	62,5	7,8	2,9	62,5	31,5	125	62,5	250	125
3e	125	62,5	7,8	2,9	31,5	15,6	250	125	250	125
4a	500	250	62,5	31,3	125	62,5	250	125	250	125
4б	500	250	62,5	31,3	125	62,5	250	125	250	125
4в	500	250	15,6	7,8	125	62,5	250	125	250	125
4г	500	250	7,8	3,9	125	62,5	250	125	250	125
4д	125	62,5	250	125	125	62,5	250	125	250	125
4e	125	62,5	250	125	125	62,5	250	125	250	125
Контроль*	3,9	1,95	15,6	7,8	15,6	7,8	1000	500	250	125

\* – При визначенні бактерицидної активності як контроль використовували препарат «Фурацилін» виробництва АТ «Галичфарм»; при визначенні протигрибкової активності як контроль використовували препарат «Клотримазол» виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»

*cus aureus*, *Bacillus cereus* за мінімальною інгібуючою (МІК) та мінімальною бактерицидною (МБЦК) і фунгістатичною (МФСК) та фунгіцидною (МФЦК) концентраціями [13]. Результати досліджень (табл. 4) свідчать, що синтезовані сполуки виявляють високу бактерицидну та фунгіцидну дію. Встановлено, що на величину активності впливає як природа замісника в положенні 1 імідазольного циклу, так і особливості будови фрагмента молекули, що містить нітрогрупу. Зокрема, продукти конденсації з нітроетаном **3г-е** показали в 4-6 разів вищу бактерицидну активність, ніж аналогічні сполуки **3а-в**, отримані конденсацією з нітрометаном. Така ж залежність спостерігається і для продуктів приєднання піразолону **4а-е**, що свідчить про домінуючу роль метильної групи у посиленні бактерицидної дії препаратів. Цікаво, що адукти **4а-е** виявляють в 2-4 рази меншу бактерицидну та протигрибкову активність, ніж відповідні нітроалкени, що, очевидно, пов'язано із зниженням їх біодоступності. Загалом бактерицидна дія досліджуваних сполук в 2-4 рази вища, ніж протигрибкова, що дозволяє зробити припущення про перспективність пошуку нових бактерицидних препаратів серед цього ряду похідних імідазолу.

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на спектрофотометрі UR-20 в табл. КВр. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та ЯМР  $^{13}\text{C}$  реєстрували на спектрофото-

метрі Varian-Gemini (300 МГц) в розчині ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хроматомакс-спектри одержані на прикладі PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

**1-Алкіл(арил)-4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазоли 3а-е.** До розчину 0,01 Моль альдегіду **1а-е** в 5 мл нітроалкану **2а,б** додавали 0,39 г (0,005 Моль) ацетату амонію і кип'ятили впродовж 4 год. Надлишок нітроалкану випарювали при зниженому тиску, залишок кристалізували з етанолу.

**4-[1-(1-Алкіл(арил)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1H-піразол-3-оли 4а-е.** Суміш 0,005 Моль (2-нітровініл)імідазолу **3а-е** і 0,6 г (0,006 Моль) 3-метил-2-піразолін-5-ону кип'ятили впродовж 3 год у 20 мл води. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували, сушили та кристалізували з оцтової кислоти.

#### Висновки

1. Конденсацією 4-хлоро-1H-5-формілімідазолів з нітроалканами в лужних умовах синтезовані 1-заміщені 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазоли.

2. Встановлено, що отримані 4-хлоро-(2-нітровініл)імідазоли є ефективними акцепторами реакції Міхаеля і реагують із 3-метил-2-піразолін-5-оном з утворенням 4-[1-(4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1H-піразол-3-олів.

3. Виявлена висока бактерицидна та помірною фунгіцидна активність синтезованих сполук.

#### Література

1. Mashkovskiy M. D. *Lekarstvennyye sredstva. 16-e izd., pererab., ispr. i dop.* – M.: Novaya volna, 2012, pp.917-924.
2. *Postanova Kabinetu ministriv Ukrayiny, №333 vid 25.03.2009.*
3. Verma A., Joshi S., Singh D. *Journal of Chemistry*, 2013, Vol. 2013, pp.1-12. doi:10.1155/2013/329412
4. Aleksandrova E. V., Kravchenko A. N., Kochergin P. M. *Khimiya heterotsyklicheskikh soedinenii – Chemistry of heterocyclic compounds*, 2011, Vol. 46, No.11, pp.1295-1317. doi:10.1007/s10593-011-0666-7
5. *Pat. WO 2012141338 A1. Chen X., Haraguchi Y., Hashizume H; Publication Date: 18.10.2012.*
6. Cavalleri B., Volpe G., Arioli V. *Journal of Medical Chemistry*, 1977, Vol. 20, No.5, pp.656-660. doi:10.1021/jm00215a007
7. Hrozav A. M., Chornous V. O., Palamar A. O., Demydovska S. A., Vovk M. V. *Farmatsevtichnyy zhurnal*, 2012, No.6, pp.61-67.
8. Chornous V. O., Palamar A. O., Yaremiy I. M., Burdenyk I. P., Vovk M. V. *Visnyk farmatsiyi*, 2013, Vol. No.74, pp.30-33.
9. Chornous V. A., Grozav A. N., Todoriko L. D., Vovk M. V. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal – Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2013, Vol. 47, No.10, pp.71-73. doi:10.1007/s11094-014-0996-8
10. Yet L. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. Katritzky A. R., Ramsden C. A., Scriven E. F. V., Taylor R. J. K.: Elsevier Ltd: USA, 2008, Vol. 4.2, pp.145-388. doi:10.1016/B978-008044992-0.00402-8
11. Meshram H. M., Kumar N. S., Nanubolu J. B., Rao L. Ch., Rao N. N. *Tetrahedron Letters*, 2013, Vol. 54, No.45, pp.5941-5949. doi:10.1016/j.tetlet.2013.08.042
12. Li J.-H., Du D.-M. *Organic Biomolecular Chemistry*, 2013, Vol. 11, No.38, pp. 6215-6223. doi:10.1039/C3OB41045E
13. Pershin G. N. *Metody eksperimentalnoy khimioterapii.* – M., 1959, pp.109-111.

Надійшла до редакції 10.07.2014 р.