

© Чорноус В.О.<sup>1</sup>, Мельник О.Я.<sup>2</sup>, Куцик Р.В.<sup>2</sup>, Вовк М.В.<sup>3</sup>, 2014

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці

<sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ

<sup>3</sup>Інститут органічної хімії НАН України, Київ

## СИНТЕЗ І ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ 3-(ІМІДАЗОЛ-5-ІЛ)-1-АРИЛ-2-ПРОПЕН-1-ОНІВ І ОТРИМАНИХ НА ЇХ ОСНОВІ 1H-ПІРАЗОЛІНІВ

*Конденсацією 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолів з арилметилкетонами синтезовані нові 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-они, подальшою циклізацією яких із фенілгідразином або гідразин-гідратом отримані 5-(імідазол-5-іл)-1-феніл(ацетил)-3-арил-1H-піразоліни. При дослідженні протимікробної дії синтезованих речовин виявлені сполуки із високою активністю.*

**Ключові слова:** 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазоли, арилметилкетони, 3-імідазоліл-1-арил-2-пропен-1-они, 5-(імідазол-5-іл)-1-ацетил(феніл)-3-арил-1H-піразоліни, циклізація, протимікробна активність

Похідні імідазолу широко використовуються у сучасній медичній практиці як ефективні протимікробні та протигрибкові препарати. Результати досліджень останніх років свідчать про перспективність пошуку серед представників цієї гетероциклічної системи нових класів лікарських засобів, у тому числі і з вираженою антисептичною дією. Серед них предметом особливої уваги є функціоналізовані імідазоли [1], які виявляють широкий спектр біологічної дії [2-4] та застосовуються як ліганди цитотоксичних комплексів важких металів [5], антагоністи різноманітних рецепторів [6], анальгетики, антипіретики [7], бактерицидні [8], фунгіцидні [9], противірусні та протиракові [10] засоби.

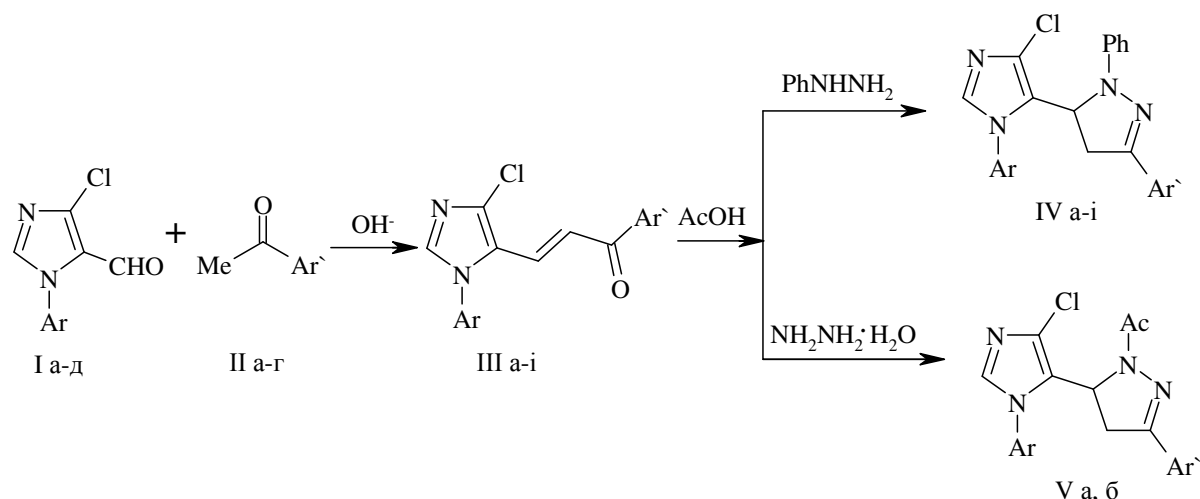
У контексті раціонального дизайну нових біоперспективних похідних імідазолу важливою видається функціоналізація азольного циклу структурними елементами, які, окрім того, що є фармакофорними, можуть виступати в ролі ефективних темплатів для подальшої хімічної модифікації. Власне таким вимогам відповідають кетовінільні фрагменти, що є основою структури 1,3-діарилвінілкетонів (халконів), які характеризуються протиконвульсійним [11], цитотоксичним [11] та протимікробним [12] ефектами. Зазначимо, що халкони - одні з найзручніших попередників у синтезі різноманітних біодинамічних гетероциклів [13-16]. Нещодавно увагу дослідників почали привертати гетероциклічні аналоги халконів [17-19] - ключові об'єкти для отримання гетерилзаміщених піразолінів та ізоксазолінів. У силу цього видавалось обгрунтованим розробити метод синтезу нових імідазолілвмісних арилвінілкетонів та

оцінити їх синтетичний і біологічний потенціал.

Вихідними сполуками для розв'язання поставленої задачі були обрані доступні [20] 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазоли (Ia-d), які легко конденсуються за Кляйзенем-Шмідтом із гетерилметилкетонами (IIa-g). Установлено, що взаємодія реагентів у розчині етанолу в присутності каталітичної добавки гідроксиду натрію практично з кількісними виходами приводить до 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів (IIIa-i). Зазначимо, що в таких реакційних умовах не зачіпається атом хлору в положенні 4 імідазольного циклу, що є свідченням його малорухливості.

З урахуванням того, що піразоліни - привілейований в медичній хімії скафолд, на платформі якого здійснено дизайн сполук із широким спектром біологічної дії [21-23], нами досліджені можливості формування піразолінового циклу на основі імідазолілпропенонів (IIIa-i) шляхом їх введення в циклоконденсацію із фенілгідразином та гідразин-гідратом.

Установлено, що при 5 год нагріванні сполук (IIIa-i) із фенілгідразином в киплячій оцтовій кислоті утворюються 5-імідазоліл-3-арил-1-феніл-1H-піразоліни (IVa-i) із виходами 61-82 %. Особливість перебігу конденсації імідазолілпропенонів (IIIe,i) з гідразин-гідратом в аналогічних умовах полягає в тому, що її продуктами, на відміну від халконів [24], є не N-1-незаміщені піразоліни, а їх ацетильовані похідні (Va-v), які утворюються в результаті ацилювання оцтовою кислотою. При проведенні цієї реакції в етанолі утворюється суміш продуктів, в якій вміст N-1-незаміщеного піразоліну не перевищує 40 %.



I, Ar = Ph (а), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (д); II, Ar' = Ph (а), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); III, IV, Ar = Ph, Ar' = Ph (а), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = Ph (в), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е); Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = Ph (є), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (з); Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (і); V, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а); Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б).

Індивідуальність і склад імідазолілімічних пропенонів (IIIa-i) та отриманих із них піразолінів (IVa-i, Va-в) підтверджені результатами елементного аналізу та хроматомас-спектрів (табл.1), а їх структура узгоджується із даними ІЧ- та ЯМР <sup>1</sup>H спектрів (табл.2). Зокрема, в ІЧ-спектрах сполук (IIIa-i) група C=O, спряжена з арильними й імідазоліліним замісниками, характеризується смугою поглинання в діапазоні 1660-1670 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H більшості пропенонів алкенільні протони попадають в область поглинання протонів ароматичних замісників, хоча для сполук (IIIв,з) вони ідентифікуються як два дублети відповідно при 7.31 і 7.44 м.ч. та 7.21 і 7.36 м.ч. із КССВ 15.6 Гц, що вказує на *транс*-розміщення імідазоліліного та азоїльного замісників по відношенню до подвійного зв'язку. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук (IVa-i, Va,б) протони метиленової та метинові груп піразолінового ядра виражають собою триспінову АВС-систему і прописуються 12 лініями, які згруповані в три дублети дублетів. Сигнал у діапазоні 5.29-5.59 м.ч. найвірогідніше належить метиновому протону, а сигнали в діапазонах 3.26-3.45 та 5.29-5.59 м.ч. – діастереотопним протонам метиленової групи. Протони N-ацетильної групи сполук (Va,б) фіксуються як синглети відповідно при 2.16 та 2.12 м.ч.

Скринінг синтезованих пропенонів (IIIa-i) та піразолінів (IVa-i) установив їх високу

протимікробну активність проти клінічних штамів *Staphylococcus epidermidis* і *Klebsiella ozaemas* (табл.3). Найбільшу активність серед 3-імідазол-1-арил-2-пропен-1-онів виявила сполука (IIIв) із атомом фтору в *пара*-положенні арильного замісника імідазоліного фрагмента. Показано також, що гетерофункціоналізація імідазоліного циклу піразоліновим ядром [сполуки (IVa-i)] приводить до зменшення протимікробних властивостей по відношенню до штамів *Klebsiella ozaenae*.

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у таблетках KBr записані на приладі SPECORD-80M. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H виміряні на приладі Bruker Avance DRX (500,13 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри одержані на приладі PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

**3-(1-Арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-они (IIIa-i).** До розчину 0.005 моль альдегіду (Ia-d) в 20 мл етанолу додавали при перемішуванні при кімнатній температурі 0.005 моль метиларилкетону (IIa-г) і 4 краплі 40%-ного розчину гідроксиду натрію. Реакційну суміш доводили до кип'ятіння й охолоджували. Утворений осад відфільтровували, промивали 80%-ним етанолом і висушували.

**5-(1-Арил-5-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-3-арил-1-феніл-4,5-дигідро-1H-піразолу (IVa-i) та 1-ацетил-5-(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-3-арил-1-феніл-4,5-дигідро-1H-піразолу (Va,б).** Суміш 0.001 моль пропенону (Ша-і) і 0.160 г (0.0015 моль) фенілгідазину або 0.075 г (0.0015 моль) гідазин-гідрату в 10 мл оцтової кислоти кип'ятили впродовж 5 год, охолоджували, утворений осад відфільтровували, послідовно промивали 10 мл етанолу та 10 мл води і висушували.

#### Дослідження протимікробної активності

Вивчення протимікробної активності синтезованих сполук виконано методом дифузії в агар. У поживному агарі на чашці Петрі виготовляли лунки діаметром 4,0 мм, після чого агар рівномірно засівали стандартизованими суспензіями тест-культур (концентрації  $1 \times 10^7$  КУО/мл). У ролі тест-мікроорганізмів використовували клінічні ізоляти мікроорганізмів, виділені від пацієнтів із гнійно-септичними захворюваннями: *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella ozaenae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*. Клінічні штами мікроорганізмів ідентифікували на основі морфологічних, культуральних властивостей відповідно до рекомендацій 9-го видання «Визначника бактерій Берджі» [25] та біохімічних мікротестів за допомогою наборів «STAPHYtest 16», «ENTEROtest 24», «NEFERMtest 24» (Lachema, Чехія).

У лунки агару на чашці Петрі вносили по 20 мкл розчинів досліджуваних сполук (концентрація 1000 мкг/мл) в суміші етанол/DMSO/вода 1:1:2. У контрольні лунки вносили чистий розчинник. Результати дослідів вираховували після інкубації посівів у термостаті впродовж доби. З метою оцінки антибактеріальної активності речовин визначали діаметри зон затримки росту мікроорганізмів. Одержували цифрові зображення посівів на чашках, обробку яких здійснювали за допомогою комп'ютерної програми UTHSCSA ImageTool 2.0 (The University of Texas Health Science Center in San Antonio, ©1995-1996) [26]. Одержані результати обробляли методами варіаційної статистики. У контрольних лунках, які містили суміш розчинників (етанол/DMSO/вода 1:1:2), пригнічення росту тест-культур не спостерігалось.

#### Висновки

- 1-Арил-4-хлоро-5-формілімідазоли в умовах реакції Кляйзена-Шмідта взаємодіють із гетерилметилкетонами з утворенням 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів, конденсацією яких із фенілгідазином або гідазин-гідратом синтезовані 5-(імідазол-5-іл)-1-феніл(ацетил)-3-арил-1H-піразоліни.
- Біологічний скринінг синтезованих сполук виявив серед них речовини з високою протимікробною активністю.

#### Список літератури

1. Aleksandrova E.V., Kravchenko A.N., Kochergin P.M. Methods for the synthesis of haloimidazoles // J. Chem. of heterocyclic compounds – 2011. – Vol. 46, –№ 11. – P. 1295-1317.
2. Pat. WO 2011107019 (A1). Antibacterial compounds, preparation methods and uses thereof / Shi Xiulan. (09.09.2011) // <http://espacenet.com>
3. Pat. US 20110206607 (A1). Imidazol (1,2-A)pyridines and related compounds with activity at cannabinoid CB2 receptors / Roger O., Ethan B., Anne Eeg K. et al. (25.08.2011.) // <http://espacenet.com>
4. Pat. WO 2004018491 (A1). Pyrazole derivative, medicine composition containing the same, medicinal use thereof, and intermediate for production thereof / Fushimi N., Isaji M., Shimizu K., Teranishi H., Tomae M., Yonekudo Sh. (04.03.2004) // <http://espacenet.com>
5. Pat. WO 2012141338 (A1). 6,7-Dihydroimidazo [2,1-b] [1,3] oxazine bactericides / Chen X., Haraguchi Y., Hashizume H. (18.10.2012) // <http://ip.com>
6. Zhang H., Liu C.S., Bu X.H., Yang M. Synthesis, crystal structure, cytotoxic activity and DNA-binding properties of the copper (II) and zinc (II) complexes with 1-[3-(2-pyridyl)pyrazol-1-ylmethyl]naphthalene // J. Inorg. Biochem. – 2005. – Vol. 99, N. 5. – P. 1119-1125.
7. Sauzem P.D., Machado P., Rubin M.A. et al. Design and microwave-assisted synthesis of 5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles: novel agents with analgesic and anti-inflammatory properties // Eur. J Med. Chem. – 2008. – Vol. 43, N. 6. – P. 1237-1247.
8. Bekhit A.A., Ashour H.M., Abdel Ghany Y.S. et al. Synthesis and biological evaluation of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives

- of 1H-pyrazole as anti-inflammatory antimicrobial agents. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43, N. 3. – P. 456-463.
9. Zampieri D, Mamolo M.G., Laurini E. et al. Antifungal and antimycobacterial activity of 1-(3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, N 8. – P. 4516-4522.
  10. Al-Saadi M.S., Rostom S.A., Faidallah H.M. 3-methyl-2-(4-substituted phenyl)-4,5-dihydronaphtho[1,2-c]-pyrazoles: synthesis and in vitro biological evaluation as antitumour agents // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. – 2008. – Vol. 341, N 3. – P. 181-190.
  11. Jacob D.A., Lal G., Sharma M.M. et al. Suppression of mouse fertility of after administration of derivatives of chalcone // *Curr. Sci.*- 1979.- Vol. 48.- P.961-962.
  12. Abdou N.A., Youssef K.M., Kandeel M.M., Soliman L.N. New pyrimidine-containing antimicrobial agents : synthesis and preliminary testing // *Bull. Fac. Pharm.* – 1993.- Vol. 31, № 3.- P. 361-365.
  13. Barot V.M., Naik H.B. Synthesis and antibacterial activity of 6-substituted phenyl-4-(2'-hydroxy-4'-ethoxy-5H-nitro(bromo)-phen-1'-yl)-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin-2-thione // *Asian. J. Chem.* -1995.- Vol. 7, № 3.- P. 669-671.
  14. Wiley R.H., Jarboe C.H., Hayes F.H. et al. 1,3,5-Triaryl-2-pyrazolines for use as scintillation solutes // *J. Org. Chem.*- 1958.- Vol. 23, № 5. P. 732-738.
  15. Barnes R.P., Snead J.L. A study of the direction of enolization of 3-nitro-4-methoxybenzoylmethane // *J. Am. Chem. Soc.* – 1945.- Vol.67.- P. 138-140.
  16. Kioshi T., Katsuya N., Nobukiyo K. et al. Studies of anti-inflammatory agents. IV. Synthesis and pharmacological properties of 1,5-diarylpyrazole and related derivatives // *Chem. Pharm. Bull.* – 1997.- Vol. 45, № 6.- P. 987-995.
  17. Котляр В.Н., Пушкарев П.А., Шкумат А.П., Орлов В.Д. Новые арил- и гетерилзамещенные 2-пиразолина – производные альдегидов имидазольного ряда // *Вісн. Харківського нац. ун-ту. Хімія.*- 2009.- № 17(40).- С. 149-156.
  18. Братенко М.К., Чорноус В.А., Вовк М.В. 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы IV. 1-Фенил-3-арил(гетерил)-5-(4-пиразолил)-2-пиразолины // *Журн. орг. химии.*- 2001.- Т.37, № 4.- С.591-594.
  19. Rane R. A., Sahu N.U., Gutte S.D. Synthesis and evaluation of novel marine bromopyrrole alkaloid – based hybrids as anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013.- Vol. 63.- P. 793-799.
  20. Чорноус В.А., Братенко М.К., Вовк М.В. Полифункциональные пиразолы I. Синтез 1-замещенных 4-хлор-1H-имидазол-5-карбальдегидов по Вильсмейеру-Хааку // *Журн. орг. химии.*- 2009.- Т.45, № 8.- С. 2210-2213.
  21. Rahman M.A., Siddiqui A.A. Pyrazoline derivatives : a worthy insight into the recent advances and potential pharmacological activities // *Int. J. Pharm. Sci. Drug. Res.* – 2010.- Vol. 2.- P. 165-175.
  22. Holan G., Virgona C.T., Watson K.G., Finkelstein. Synthesis, insecticidal and anti-acetylcholinesterase activity of a new class of heterocyclic methansulfonates // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1996.- Vol. 6.- P. 77-80.
  23. Ucar G., Gokhan N., Yesilada A., Bilgin A.A. 1-N-Substitutes thiocarbamoyl-3-phenyl-2-pyrolizines : a novel cholin-esterase and selective monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's and Alzheimer's diseases // *Neurosci. Lett.*- 2005.- Vol. 382.- P. 327-331.
  24. Gautam N., Chourasia O.P. Synthesis, characterization, antimicrobial, insecticidal and anthelmintic screening of some new s-triazine derivatives of prrolizine, pyrimidine, isoxazoline and isothiazoline moiety // *Ind. J. Chem. B.*- 2012.- Vol. 51.- P. 1400-1410.
  25. Определитель бактерий Берджи. 9-е изд. В 2-х т. Т.2.; Пер. с англ. / Под ред. Дж.Хоулта, Н.Крига, П.Снита, Дж.Стейли, С.Уильямса.-М.: Мир, 1997.- 368 с.
  26. UTHSCSA ImageTool 2.0, The University of Texas Health Science Center in San Antonio, ©1995-1996. - Режим доступа: <http://ddsdx.uthscsa.edu/>. – Заголовок з екрану.

Таблиця 1

Виходи, температури топлення і дані елементного аналізу сполук (IIIa-і, IVa-і та Va,б)

Сполука	Формула	[M+1] <sup>+</sup>	Знайдено, % Вирахувано, %			T <sub>топл.</sub> , °C	Вихід, %
			C	N	H		
IIIa	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O	309	<u>70.33</u> 70.02	<u>8.81</u> 9.07	<u>4.39</u> 4.24	229–231	98
IIIб	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>2</sub> O	327	<u>65.87</u> 66.16	<u>8.70</u> 8.57	<u>3.48</u> 3.70	146–148	99
IIIв	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>2</sub> O	327	<u>66.01</u> 66.16	<u>8.33</u> 8.57	<u>3.58</u> 3.70	164–166	91
IIIг	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>2</sub> O	361	<u>60.07</u> 59.85	<u>7.60</u> 7.76	<u>3.28</u> 3.07	198–200	89
IIIд	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>2</sub> O	361	<u>59.58</u> 59.85	<u>7.72</u> 7.76	<u>3.01</u> 3.07	208–210	96
IIIе	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	357	<u>64.07</u> 63.88	<u>7.97</u> 7.84	<u>4.11</u> 3.95	201–203	83
IIIє	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O	323	<u>70.46</u> 70.70	<u>8.75</u> 8.68	<u>4.83</u> 4.68	191–193	94
IIIж	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> ClFN <sub>2</sub> O	341	<u>66.66</u> 66.97	<u>8.41</u> 8.22	<u>4.28</u> 4.14	196–198	99
IIIз	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	357	<u>64.12</u> 63.88	<u>7.58</u> 7.84	<u>3.76</u> 3.95	185–187	90
IIIі	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	353	<u>67.76</u> 68.09	<u>8.13</u> 7.94	<u>4.74</u> 4.86	198-300	96
IVa	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub>	399	<u>72.01</u> 72.27	<u>13.83</u> 14.05	<u>4.69</u> 4.80	197–199	77
IVб	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>4</sub>	417	<u>69.08</u> 69.15	<u>13.73</u> 13.44	<u>4.49</u> 4.35	237–239	61
IVв	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>4</sub>	417	<u>68.90</u> 69.15	<u>13.27</u> 13.44	<u>4.51</u> 4.35	176–178	75
IVг	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>4</sub>	451	<u>63.55</u> 63.87	<u>12.18</u> 12.41	<u>4.03</u> 3.80	196–198	73
IVд	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>4</sub>	451	<u>64.05</u> 63.87	<u>12.60</u> 12.41	<u>3.84</u> 3.80	189-191	78
IVе	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	449	<u>67.33</u> 67.12	<u>12.31</u> 12.52	<u>4.44</u> 4.51	189–191	82
IVє	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub>	413	<u>72.48</u> 72.72	<u>13.81</u> 13.57	<u>5.00</u> 5.13	195–197	69
IVж	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> ClFN <sub>4</sub>	431	<u>69.55</u> 69.68	<u>12.84</u> 13.00	<u>4.84</u> 4.68	179-181	77
IVз	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	447	<u>66.93</u> 67.12	<u>12.79</u> 12.52	<u>4.32</u> 4.51	165–167	71
IVі	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>4</sub> O	443	<u>70.64</u> 70.50	<u>12.52</u> 12.65	<u>5.34</u> 5.23	187-189	81
Va	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O	414	<u>61.34</u> 61.03	<u>13.66</u> 13.56	<u>4.17</u> 4.39	215-217	66
Vб	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	410	<u>64.51</u> 64.62	<u>13.50</u> 13.70	<u>5.37</u> 5.18	161-162	63

Таблиця 2

Спектральні характеристики сполук (IIIa-i, IVa-i та Va,б)

Сполука	ІЧ-спектр, (C=O) $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектри ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ . м.ч.(J, Гц)
IIIa	1660	7.37-7.84 м (12H, 10H <sub>аром.</sub> +2CH=), 8.29 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IIIб	1655	7.28-7.793 м (11H, 9H <sub>аром.</sub> +2CH=), 8.21 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IIIв	1650	7.31 д (1H, CH=, J 15.6 Гц), 7.44 д (1H, CH=, J 15.6 Гц), 7.46-7.90 м (9H <sub>аром.</sub> ), 8.18 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IIIг	1650	7.38-7.81 м (10H, 8H <sub>аром.</sub> +2CH=), 8.20 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IIIд	1660	7.28-7.51 м (4H, 2H <sub>аром.</sub> +2CH=), 7.62 д (2H <sub>аром.</sub> , J 8.8 Гц), 7.74 д (2H <sub>аром.</sub> , J 8.8 Гц), 7.95 т (2H <sub>аром.</sub> , J 7.6 Гц), 8.21 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IIIе	1655	2.39 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.28-7.79 м (10H, 8H <sub>аром.</sub> +2CH=), 8.21 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IIIє	1660	7.32-7.67 м (9H, 7H <sub>аром.</sub> +2CH=), 7.83 д (2H <sub>аром.</sub> , J 7.2 Гц), 8.14 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IIIж	1655	2.45 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.31-7.45 м (8H <sub>аром.</sub> ), 7.93 м. с (2H <sub>аром.</sub> ), 8.15 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IIIз	1650	2.46 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.21 д (1H, CH=, J 15.6 Гц), 7.36 д (1H, CH=, J 15.6 Гц), 7.42-7.77 м (8H <sub>аром.</sub> ), 8.13 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IIIі	1655	2.39 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.88 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 7.18 д (2H <sub>аром.</sub> , J 7.6 Гц), 7.29-7.36 м (4H, 2 H <sub>аром.</sub> +2CH=), 7.48 д (2H <sub>аром.</sub> , J 7.2 Гц), 7.73 д (J 7.2 Гц), 8.18 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IVa	-	3.42 д, 3.45 д (1H, CH, J 2.8 Гц), 3.84 д, 3.86 д (1H, CH, J 3.2 Гц), 5.41 д, 5.43 д (1H, CH, J 2.8 Гц), 6.83-7.78 м (1H <sub>аром.</sub> ), 8.19 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IVб	-	3.40 д, 3.43 д (1H, CH, J 2.6 Гц), 3.80 д, 3.83 д (1H, CH, J 3.0 Гц), 5.45 д, 5.48 д (1H, CH, J 2.6 Гц), 6.74-7.56 м (1H <sub>аром.</sub> ), 7.82 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IVв	-	3.39 д, 3.42 д (1H, CH, J 2.6 Гц), 3.80 д, 3.83 д (1H, CH, J 3.0 Гц), 5.50 д, 5.53 д (1H, CH, J 2.6 Гц), 6.78-7.52 м (14H <sub>аром.</sub> ), 7.77 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IVг	-	3.40 д, 3.42 д (1H, CH, J 2.6 Гц), 3.80 д, 3.84 д (1H, CH, J 3.4 Гц), 5.56 д, 5.59 д (1H, CH, J 2.6 Гц), 7.13-7.82 м (13H <sub>аром.</sub> ), 8.20 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IVд	-	3.40 д, 3.44 д (1H, CH, J 2.4 Гц), 3.81 д, 3.84 д (1H, CH, J 3.2 Гц), 5.52 д, 5.56 д (1H, CH, J 2.4 Гц), 6.76-7.98 м (13H <sub>аром.</sub> ), 8.20 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IVе	-	2.34 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.39 д, 3.43 д (1H, CH, J 2.4 Гц), 3.80 д, 3.85 д (1H, CH, J 3.0 Гц), 5.48 д, 5.52 д (1H, CH, J 2.4 Гц), 6.76-7.46 м (13H <sub>аром.</sub> ), 8.14 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IVє	-	2.25 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.38 д, 3.43 д (1H, CH, J 2.6 Гц), 3.82 д, 3.87 д (1H, CH, J 3.2 Гц), 5.44 д, 5.47 д (1H, CH, J 2.6 Гц), 6.77-7.55 м (14H <sub>аром.</sub> ), 7.74 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IVж	-	2.24 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.37 д, 3.40 д (1H, CH, J 2.4 Гц), 3.80 д, 3.83 д (1H, CH, J 3.2 Гц), 5.51 д, 5.55 д (1H, CH, J 2.4 Гц), 6.47-7.98 м (13H <sub>аром.</sub> ), 8.11 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
IVі	-	2.33 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.38 д, 3.40 д (1H, CH, J 2.4 Гц), 3.77 д, 3.81 д (1H, CH, J 3.0 Гц), 3.88 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 5.40 д, 5.42 д (1H, CH, J 2.4 Гц), 6.75-7.76 м (13H <sub>аром.</sub> ), 8.13 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
Va	1680	2.16 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.34 с (3H, CH <sub>3</sub> ) 3.27 д, 3.29 д (1H, CH, J 2.4 Гц), 3.71 д, 3.75 д (1H, CH, J 3.4 Гц), 3.79 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 5.34 д, 5.37 д (1H, CH, J 2.4 Гц), 6.97 д (2H <sub>аром.</sub> , J 7.8 Гц), 7.24 д (2H <sub>аром.</sub> , J 7.6 Гц), 7.40 д (2H <sub>аром.</sub> , J 7.8 Гц), 7.52 д, (2H <sub>аром.</sub> , J 7.8 Гц), 7.69 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )
Vб	1685	2.15 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.34 с (3H, CH <sub>3</sub> ) 3.26 д, 3.30 д (1H, CH, J 2.6 Гц), 3.64 д, 3.69 д (1H, CH, J 3.2 Гц), 5.29 д, 5.31 д (1H, CH, J 2.6 Гц), 7.04-7.86 м (11H <sub>аром.</sub> ), 8.07 с (1H, H <sup>2</sup> <sub>імідазол</sub> )

Таблиця 3

Протимікробна активність сполук (IIIa-i та IVa-i)

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів				
	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Citrijbacter freundii</i>	<i>Klebsiella ozaenae</i>	<i>E. coli</i>	<i>Staph. epidermidis</i>
IIIa	[7,7±0,8]*	6,02±0,63	-	[7,2±0,12]	[8,04±1,15]
IIIб	[6,88±0,38]	6,32±0,38	5,71±0,41	[5,65±0,68]	[12,86±0,52]
IIIв	[6,3±0,16]	-	25,56±1,33	[5,84±0,12]	[11,14±0,52]
IIIг	-	-	19,72±0,76	6,78±0,13	-
IIIд	[9,21±0,5]	[6,54±0,41]	13±0,51	6,81±0,23	-
IIIе	-	-	9,7±0,37	[5,47±0,11]	-
IIIє	-	7,22±0,32	7,15±0,24	-	-

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів				
	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Citrijbacter freundii</i>	<i>Klebsiella ozaenae</i>	<i>E. coli</i>	<i>Staph. epidermidis</i>
IIIж	[8,45±0,82]	8,35±0,53	9,49±0,6	[7,44±0,7]	-
IIIз	-	-	10,43±0,93	[5,91±0,08]	[13,31±1,47]
IIIі	-	5,82±0,2	14,4±0,39	[6,25±0,34]	[5,74±0,42]
IVа	9,06±0,56	[6,76±0,40]	5,41±0,29	6,29±0,53	-
IVб	6,75±0,2	-	5,74±0,43	6,21±0,26	-
IVв	[7,19±0,07]	5,45±0,35	7,47±0,61	8,1±0,65	-
IVг	[7,33±0,16]	5,37±0,29	6,58±0,64	6,64±0,74	-
IVд	[7,09±0,19]	5,71±0,32	13,86±0,75	7,18±0,49	-
IVе	[7,09±0,25]	6,16±0,33	[6,84±0,68]	[5,89±0,47]	-
IVє	[8,45±1,25]	-	[5,55±0,32]	-	-
IVж	[6,23±0,48]	-	6,04±0,43	-	-
IVз	[6,13±0,4]	[5,9±0,57]	7,25±0,53	-	-
IVі	[6,09±0,45]	[5,79±0,64]	-	-	-

\*У квадратних дужках наведено результати часткового пригнічення росту культур (бактеріостатична дія), без квадратних дужок – повного пригнічення (бактерицидна дія).

### Summary

**Chornous V.O.<sup>1</sup>, Melnyk O.Ya.<sup>2</sup>, Kutsyk R.V.<sup>2</sup>, Vovk M.V.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

<sup>2</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

<sup>3</sup>Institute of Organic Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

### **SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW 3-(IMIDAZOLE-5-YL)-1-ARYL-2-PROPEN-1-ONES AND RECEIVED FROM THEM 1H-PYRAZOLINES**

3-(Imidazol-5-yl)-1-aryl-2-propen-1-ones have been synthesized by condensation of 1-aryl-4-chloro-5-formylimidazoles with arylmethylketones. Cyclization of 3-(imidazol-5-yl)-1-aryl-2-propen-1-ones with phenylhydrazine or hydrazine hydrate leads to the formation of 5-(imidazol-5-yl)-1-phenyl(acetyl)-3-aryl-1H-pyrazolines. In the study of antimicrobial effect of the synthesized compounds identified substances with high activity.

**Keywords:** 1-aryl-4-chloro-5-formylimidazoles, arylmethylketones, 3-imidazolyl-1-aryl-2-propen-1-ones, 5-(imidazole-5-yl)-1-acetyl(phenyl)-3-aryl-1H-pyrazolines, cyclization, antimicrobial activity.