

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 547.781.3:547.853.5:615.31

*М.К.БРАТЕНКО, канд. хім. наук, доц., О.І.ПАНИМАРЧУК, асистент,  
В.О.ЧОРНОУС, канд. хім. наук, доц., М.В.ВОВК, д-р хім. наук,  
І.П.БУРДЕНЮК, канд. мед. наук*

*Буковинський державний медичний університет,  
Інститут органічної хімії НАН України*

### **СИНТЕЗ І ПРОТИМІКРОБНА ДІЯ 1,3-БІС(4-ПІРАЗОЛІЛМЕТИЛ)- 2-(4-НІТРОФЕНІЛ)ІМІДАЗОЛІНІВ- ТА ГЕКСАГІДРОПІРИМІДИНІВ**

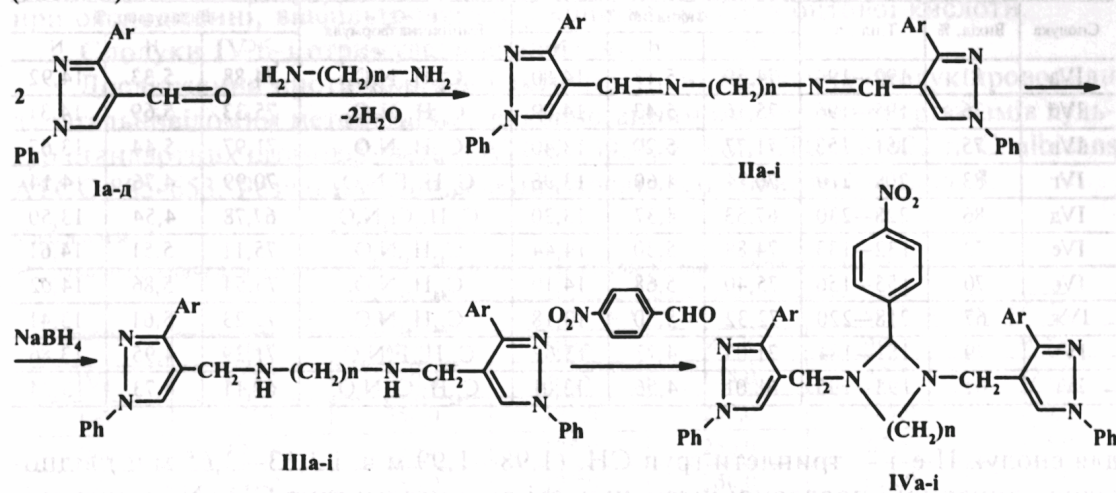
**Ключові слова:** піразоли, імідазоліни, гексагідропіримідини, гетероциклізація, бактерицидна активність

П'яти- і шестичленні циклічні амінали (імідазоліни та гексагідропіримідини) належать до гетероциклічних систем з вираженою біологічною активністю. Зокрема, імідазоліни є важливими структурними елементами похідних фолієвої кислоти [5, 6, 9]. У свою чергу, гексагідропіримідини входять до складу фармакологічно активних молекул [10, 11]. Нещодавно з'явилися повідомлення про відкриття серед 1,3-біс(арилметил)імідазолінів- [7] та гексагідропіримідинів [8] сполук з протизапальними та аналгетичними властивостями. Беручи до уваги раніше виявлену [2, 3] фармакофорність 4-піразолілметильного фрагмента, предметом нашого дослідження стало цілеспрямоване отримання та вивчення протимікробної дії 1,3-біс(4-піразолілметил)заміщених імідазолідинів та гексагідропіримідинів.

Вихідними сполуками для одержання цільових об'єктів були обрані препаративно доступні [1] 4-формілпіразоли (I а-д), конденсацією яких з 1,2-діаміноетаном та 1,3-діамінопропаном у співвідношенні 2:1 у присутності каталітичних добавок оцтової кислоти з високими виходами отримані відповідні N,N'-біс(4-піразолілметил)етан(пропан)дііміни (II а-і) (табл.1). Їх відновлення борогідридом натрію в киплячому етанолі приводить до N,N'-біс(4-піразолілметил)етан(пропан)діамінів (III а-і) з виходом 67—79 % (табл. 1). Подальшою

© Колектив авторів, 2007

взаємодією останніх з 4-нітробензалдегідом були синтезовані 1,3-біс(4-піразолілметил)-2-(4-нітрофеніл)імідазоліни (IV а-д) та гексагідропіримідини (IV е-і) (табл. 2).



Ar = Ph (Ia); 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (Iб); 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (Iв); 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (Iг); 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (Iд);  
 n = 2, Ar = Ph (II-IVa); 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II-IVб); 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II-IVв); 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II-IVг);  
 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II-IVд); n = 3, Ar = Ph (II-IVе); 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II-IVе); 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II-IVж);  
 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II-IVз); 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II-IVі)

Таблиця 1

*N,N'*-Біс(4-піразолілметил)етан(пропан)дііміни (II а-і)

і *N,N'*-біс(4-піразолілметил)етан(пропан)діаміни (III а-і)

Сполука	Вихід, %	Т.пл., °С	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
<i>N,N'</i> -Біс(4-піразолілметил)етан(пропан)дііміни (II а-і)									
IIa	83	192—193	78,32	5,26	16,42	C <sub>34</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub>	78,46	5,38	16,15
IIб	79	179—181	78,65	5,87	15,48	C <sub>36</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub>	78,83	5,84	15,33
IIв	77	173—174	74,36	5,65	14,56	C <sub>36</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	74,48	5,52	14,48
IIг	86	197—199	73,23	4,56	15,03	C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	73,38	4,68	15,11
IIд	82	210—212	69,15	4,32	14,18	C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	69,27	4,41	14,26
IIе	81	136—138	78,37	5,64	15,99	C <sub>35</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub>	78,65	5,62	15,73
IIє	80	135—136	79,15	6,12	14,73	C <sub>37</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub>	79,00	6,05	14,95
IIж	78	161—164	74,80	5,75	14,08	C <sub>37</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	74,75	5,72	14,14
IIз	84	170—173	73,65	4,86	14,64	C <sub>35</sub> H <sub>28</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	73,68	4,91	14,74
IIі	87	173—174	69,74	4,57	13,86	C <sub>35</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	69,65	4,64	13,93
<i>N,N'</i> -Біс(4-піразолілметил)етан(пропан)діаміни (III а-і)									
IIIa	70	102—105	77,79	6,15	16,06	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub>	77,86	6,11	16,03
IIIб	73	115—117	78,19	6,48	15,33	C <sub>36</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub>	78,26	6,52	15,22
IIIв	68	135—136	73,94	6,12	14,27	C <sub>36</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	73,97	6,16	14,38
IIIг	78	237—239	72,76	5,34	14,96	C <sub>34</sub> H <sub>30</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	72,86	5,36	15,03
IIIд	75	117—119	68,75	5,08	14,12	C <sub>34</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	68,80	5,06	14,16
IIIе	79	132—135	78,05	6,28	15,67	C <sub>35</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub>	78,08	6,32	15,61
IIIє	67	160—163	78,38	6,75	14,87	C <sub>37</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub>	78,45	6,71	14,84
IIIж	76	121—123	74,28	6,29	14,11	C <sub>37</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	74,25	6,35	14,05
IIIз	74	133—135	73,12	5,62	14,58	C <sub>35</sub> H <sub>32</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	73,17	5,57	14,63
IIIі	79	141—142	69,12	5,24	13,78	C <sub>35</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	69,19	5,27	13,84

Склад і структура як проміжних (II—III а-і), так і цільових (IV а-і) продуктів узгоджуються з даними елементного аналізу та результатами вимірів ПМР-спектрів. Показовими для ПМР-спектрів сполук II а-д є синглети подвоєної інтенсивності груп CH<sub>2</sub> (3,84—3,86 м.ч.) та CH=N (8,84—8,87 м.ч.), а

Таблиця 2

1,3-Біс(4-піразолілметил)-2-(4-нітрофеніл)імідазоліни (IVa-д) та гексагідропіримідини (IV e-i)

Сполука	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %		
			C	H	N		C	H	N
IVa	81	192—194	74,59	5,17	14,80	C <sub>41</sub> H <sub>35</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	74,88	5,33	14,92
IVб	76	195—196	75,16	5,43	14,09	C <sub>43</sub> H <sub>39</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	75,33	5,69	14,31
IVв	75	151—153	71,77	5,20	13,40	C <sub>43</sub> H <sub>39</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub>	71,97	5,44	13,67
IVг	83	208—210	70,74	4,60	13,98	C <sub>41</sub> H <sub>33</sub> F <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	70,99	4,76	14,14
IVд	86	228—230	67,53	4,37	13,30	C <sub>41</sub> H <sub>33</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	67,78	4,54	13,50
IVe	72	132—133	74,88	5,30	14,44	C <sub>42</sub> H <sub>37</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	75,11	5,51	14,61
IVe	70	155—156	75,40	5,68	14,10	C <sub>44</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	75,54	5,86	14,02
IVж	67	218—220	72,32	5,30	13,18	C <sub>44</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub>	72,23	5,61	13,41
IVз	79	181—184	71,03	4,77	13,62	C <sub>42</sub> H <sub>35</sub> F <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	71,29	4,95	13,86
IVі	81	193—195	68,01	4,56	13,01	C <sub>42</sub> H <sub>35</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	68,11	4,73	13,24

для сполук II e-і — триплети груп CH<sub>2</sub> (1,98—1,99 м.ч. і 3,63—3,65 м.ч.) відповідно одинарної і подвоєної інтенсивності та синглети груп CH=N інтенсивністю 2H (8,81—8,86 м.ч.)

ПМР-спектри сполук III a-д відзначаються характерними сигналами в діапазонах 1,07—1,08 τ (2H, NH), 2,71—2,73 с (4H, 2CH<sub>2</sub>), 3,73—3,75 с (4H, CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>), 7,24—7,79 м [20(18)Наром.], 8,31—8,33 с (2H, H<sup>5</sup>піразол), а сполук III a-і — в діапазонах 1,08—1,09 τ (2H, NH), 1,68—1,69 τ (2H, CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>), 2,71—2,73 с (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,73—3,74 с (4H, CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>), 7,25—7,81 м [20(18)Наром.], 8,31—8,33 с (2H, H<sup>5</sup>піразол). Спектральні картини піразоловмісних імідазолінів (IV a-д) та гексагідропіримідинів (IV e-і) є структурно спорідненими і представлені нижченаведеними типовими сигналами.

Сполуки IV a-д: 2,76—2,80 с (4H, 2CH<sub>2</sub>), 3,52—3,54 кв (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,99—4,01 с (1H, H<sup>2</sup>піримідин), 6,76—8,25 м [24(22)Наром], 8,38—8,44с (2H, H<sup>5</sup>піразол). Сполуки IV e-і: 2,79—2,81 с (4H, 2CH<sub>2</sub>), 3,53—3,55 кв (4H, CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>), 3,83—3,85 с (2H), 3,99—4,00 с (1H, H<sup>2</sup>піримідин), 6,73—8,23 м [24(22)Наром], 8,36—8,40 с (2H, H<sup>5</sup>піразол).

### Експериментальна частина

Хід реакції і чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках «Silufol-UV-254» в системі гексан—етилацетат (1:9). ПМР-спектри реєстрували на спектрометрі «Varian-Gemini» (300 МГц) в розчині ДМСО-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт — тетраметилсилан.

**N,N'-Біс[(1,3-дифеніл-4-піразоліл)метилен]етан-1,2-діімін (IIa).** До розчину 5 г (20 ммоль) альдегіду (Ia) в 20 мл сухого толуолу додавали 0,6 г (10 ммоль) етандіаміну, 2 краплі льодяної оцтової кислоти і нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником, оснащеним насадкою Діна-Старка, впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували, осад, який утворився, відфільтровували і кристалізували із суміші бензол—гексан (5:1).

Сполуки II б-і отримували аналогічно.

**N,N'-Біс[(1,3-дифеніл-4-піразоліл)метилен]етан-1,2-діамін (IIIa).** До суспензії 0,52 г (1 ммоль) дііміну (IIa) у 50 мл толуолу додавали суспензію 1 г (2,6 ммоль) борогідриду натрію в 30 мл етанолу і нагрівали при кип'ятінні протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували, виливали у 200 мл льодяної води. Масло, яке виділилось, екстрагували хлороформом (2x50 мл), органічний шар відокремлювали і сушили безводним сульфатом магнію, відфільтровували і випарювали. Залишок кристалізували із суміші бензол—гексан (2:1).

Сполуки III б-і отримували аналогічно.

**1,3-Біс(1,3-дифеніл-4-піразолілметил)-2-(4-нітрофеніл)імідазолін (IVa).** Суміш 0,52 г (1 ммоль) діаміну (IIIa) і 0,16 г (1 ммоль) 4-нітро-бензальдегіду в 10 мл етанолу нагрівали при кип'ятінні протягом 3 год. Осад, який утворився при охолодженні, відфільтровували і кристалізували з оцтової кислоти.

Сполуки IV б-і отримували аналогічно.

Дослідження протимікробної активності синтезованих сполук проводили за загальновідомим методом [4] з використанням як тест-мікроорганізмів культур стандартних штамів *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 та *C. albicans* ATCC 885-653. Результати проведених досліджень наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Результати вивчення протимікробної активності синтезованих сполук (Iv a-i)

Сполука	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФсК
IVa	125,0	250,0	62,5	125,0	62,5	125,0
Ivб	125,0	250,0	125,0	250,0	125,0	250,0
Ivв	125,0	250,0	125,0	250,0	62,5	125,0
IVг	125,0	250,0	125,0	250,0	125,0	250,0
IVд	125,0	250,0	125,0	250,0	62,5	125,0
Ive	62,5	125,0	125,0	250,0	125,0	250,0
Ivе	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0
Ivж	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0
Ivз	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0
Ivi	62,5	125,0	125,0	250,0	125,0	250,0

Встановлено, що всі синтезовані сполуки володіють помірною антимікробною активністю. Мінімальні, інгібуючі ріст тест-культур концентрації сполук були в діапазоні 62,5—250,0 мкг/мл; відповідні концентрації згубної дії становили 125,0—500,0 мкг/мл. Характерним для похідних піразолу, функціоналізованих в положенні 4 азотовмісними гетероциклічними фрагментами, є широкий спектр дії на різні види бактерій та грибів і незначна розбіжність між мінімальною бактеріостатичною концентрацією (МБсК) та мінімальною бактеріцидною концентрацією (МБцК).

Аналізуючи залежність антисептичної дії випробуваних сполук від їх будови, слід зазначити, що наявність гексагідропіримідинового циклу у складі молекули активує антимікробну дію препаратів порівняно з імідазоліновим циклом. Введення замісників у положення 4 ароматичного радикала, у свою чергу, приводить до зменшення протимікробної активності.

## Висновки

1. На основі доступних 4-формілпіразолів розроблено метод синтезу нових 1,3-біс(4-піразолілметил)-2-(4-нітрофеніл)імідазолінів та гексагідропіримідинів.
2. Встановлено, що синтезовані сполуки виявляють помірну протимікробну активність.

1. Братенко М.К., Чернюк І.Н., Вовк М.В. // Журн. орган. хімії. — 1997. — Т. 33, № 9. — С. 1369—1370.
2. Братенко М.К., Черноус В.О., Панімарчук О.І. та ін. // Фармац. журн. — 2005. — № 3. — С. 73—75.
3. Загоревский В.А., Власова Н.В., Зыков Д.А. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1989. — № 8. — С. 966—971.
4. Методы экспериментальной химиотерапии / Под ред. Г.Н.Першина. — М.: Медицина, 1971. — 539 с.
5. Benkovic S.I., Benkovic P.H., Chrzanowski R. // J. Am. Chem. Soc. — 1970. — Vol. 92. — P. 523—528.
6. Benkovic S.I., Benkovic P.H., Comfort D.R. // Ibid. — 1969. — Vol. 91. — P. 5270—5279.

7. Khan M.S.V., Chaula Y. // *Ind. J. Chem. B.* — 2002. — Vol. 41, № 46. — P. 653—665.
8. Khan M.S.V., Gupta M. // *Pharmazie.* — 2002. — Vol. 57, № 6. — P. 377—383.
9. Kollen R.G., Jencks W.P. // *J. Biol. Chem.* — 1966. — Vol. 241. — P. 5851—5864.
10. Messer W.S., Abuh Y.F., Liu Y. *et al.* // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40. — P. 1230—1246.
11. Weinhardt K., Wolloch M.B., Marks M. // *Ibid.* — 1985. — Vol. 28. — P. 694—698.

Надійшла до редакції 11.12.2006.

*М.К.Братенко, О.И.Панимарчук, В.А.Чорноус, М.В.Вовк, И.П.Бурденюк*

**СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ 1,3-БИС  
(4-ПИРАЗОЛИЛМЕТИЛ)-2-(4-НИТРОФЕНИЛ)ИМИДАЗОЛИНОВ-  
И ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНОВ**

**Ключевые слова:** пиразолы, имидазолины, гексагидропиримидины, гетероциклизация, бактерицидная активность

Конденсацией N,N'-бис(4-пиразолилметил)этан(пропан)диаминов с 4-нитробензальдегидом получены 1,3-бис(4-пиразолилметил)-2-(4-нитрофенил)имидазолины- и гексагидропиримидины. Показано, что синтезированные соединения проявляют умеренное противомикробное действие.

*М.К.Братенко, О.И.Панимарчук, В.О.Чорноус, М.В.Вовк, И.П.Бурденюк*

**SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTION OF 1,3-BIS  
(4-PYRAZOLYLMETHYL)-2-(4-NITROPHENYL)IMIDAZOLYNES-  
AND HEXAHYDROPYRIMIDINES**

**Key words:** pyrazoles, imidazolines, hexahydropyrimidines, heterocyclization, bactericidal activity

**SUMMARY**

1,3-Bis(4-pyrazolylmethyl)-2-(4-nitrophenyl)imidazolines- and hexahydro-pyrimidines were synthesized by condensation of N,N'-bis(4-pyrazolyl-methylen)ethane(propane)diamines with 4-nitrobenzaldehyde. For new compounds were established moderate antimicrobial action.