

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПИРАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ ХАЛКОНОВ

© 2022 г. Д. С. Мартинкевич^{а, *}, Е. Ф. Чернявская^б, Т. И. Ахрамович^б, В. А. Тарасевич^а

^а ГНУ «Институт химии новых материалов НАН Беларуси», Беларусь, 220141 Минск, ул. Ф. Скорины, 36

^б УО «Белорусский государственный технологический университет», Беларусь, 220006 Минск, ул. Свердлова, 13а

*e-mail: den13martinkevich@gmail.com

Поступила в редакцию 06.10.2021 г.

После доработки 20.10.2021 г.

Принята к публикации 23.10.2021 г.

Синтезирована серия халконов с различными заместителями, а также новые пиразолы и пиразолины на их основе. Пиразольные производные получали через образование промежуточных эпоксидов халконов с последующим их взаимодействием с гидразином, а также циклизацией халконов с гидразином. Изучена противомикробная активность полученных соединений. Некоторые из халконов проявили антибактериальную активность, наиболее выражено — в отношении к бактериям *Staphylococcus sp.* Smg2. Синтезированные пиразольные соединения проявили противомикробную активность, более чувствительными к данным соединениям оказались *Candida albicans* ATCC 10231 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

Ключевые слова: халконы, гидразин, циклоконденсация, пиразолы, противомикробная активность

DOI: 10.31857/S0514749222050093, **EDN:** CUPPKX

ВВЕДЕНИЕ

Халконы – природные соединения, относящиеся к классу флавоноидов. В состав халконов входят 2 бензольных кольца, связанных друг с другом α, β -ненасыщенным карбонильным фрагментом. Данный фрагмент обуславливает большое число различных химических превращений, в которых могут участвовать халконы. Наиболее распространены реакции циклизации с различными азотсодержащими реагентами.

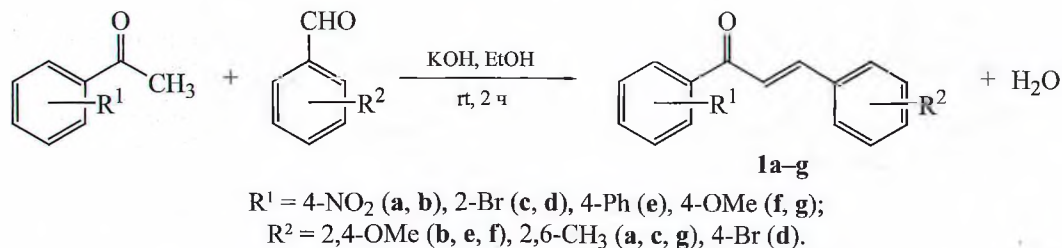
Как и другие флаваноиды, халконы обладают различными видами биологической активности. Например, они проявляют значительную противораковую активность [1–3], обладают противовоспалительным действием [4, 5], ингибиторной активностью в отношении различных ферментов [6–8]. Среди других видов биологической активности можно отметить противомаларийную, антиоксидантную и гепатопротекторную активность [9–11]. Однако большинство исследований биоло-

гической активности халконов связано с изучением антибактериальной и антифунгальной активности.

Необходимость разработки новых антибактериальных препаратов вызвана появлением штаммов бактерий, устойчивых к существующим лекарственным и дезинфицирующим средствам. Новые халконы тестируются как в качестве усилителей уже существующих антибактериальных средств [12], так и в качестве новых препаратов [13, 14].

Другим широко распространенным классом природных соединений, вызывающим большой интерес, являются азотсодержащие гетероциклические вещества. Данные соединения широко применяются в качестве лекарственных средств различного назначения. Одними из таких соединений, обладающих широким спектром биологической активности, являются производные пиразола [15, 16]. Целью данной работы является получение новых пиразольных производных на основе халко-

Схема 1



нов и изучение их противомикробной активности.

В литературе описано множество способов получения халконов [17–19]. В большинстве случаев их синтез осуществляют по классической методике с использованием реакции Кляйзена–Шмидта — конденсацией ацетофенона и бензальдегида в присутствии щёлочи в водно-спиртовой среде [20]. Данный способ отличается простотой проведения синтеза, быстротой протекания реакции и доступностью исходных реагентов. Поэтому данный метод был выбран для получения халконов и в настоящей работе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез халконов проводили на основе методики [21]. Реакцию проводили при комнатной температуре с использованием стехиометрических количеств исходных веществ и избытка твёрдого гидроксида калия (схема 1). Через 5–10 мин после начала реакции окраска смеси изменялась, что свидетельствовало о протекании химической реакции. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ, выходы халконов **1a–g** составили 51–78%.

Для получения пиразолов из халконов был применён способ [22] взаимодействия эпоксидов хал-

конов с гидратом гидразина. Эпоксид **3** получали при взаимодействии халкона **2** с 30%-ным водным раствором H_2O_2 в условиях щелочного катализа. Выход эпоксида составил 85%. Затем соединение **3** вводили в реакцию с гидратом гидразина и конц. H_2SO_4 (схема 2). Выход целевого пиразола **4** составил 49%.

По описанной выше методике были получены соответствующие пиразолы из халконов **1a, c, d** (схема 3). Выходы соединений **5a, c, d** составили 27–78%. Получить данным способом пиразолы из метоксизамещённых халконов не удалось, так как взаимодействие данных халконов с пероксидом водорода не приводило к образованию соответствующих эпоксидов. Это косвенно указывает на наличие антиоксидантной активности у метоксизамещённых халконов, поскольку в результате разложения пероксида водорода образуются свободные радикалы, а антиоксидантная активность связана с их нейтрализацией.

Для получения пиразолов из метоксихалконов была применена методика [23]. Халконы **1b, e–g** перемешивали при 100°C в ледяной уксусной кислоте с гидратом гидразина 5 ч, а затем с йодом в течение 7 ч (схема 4). Смесь продуктов разделяли методом колоночной хроматографии, выходы пи-

Схема 2

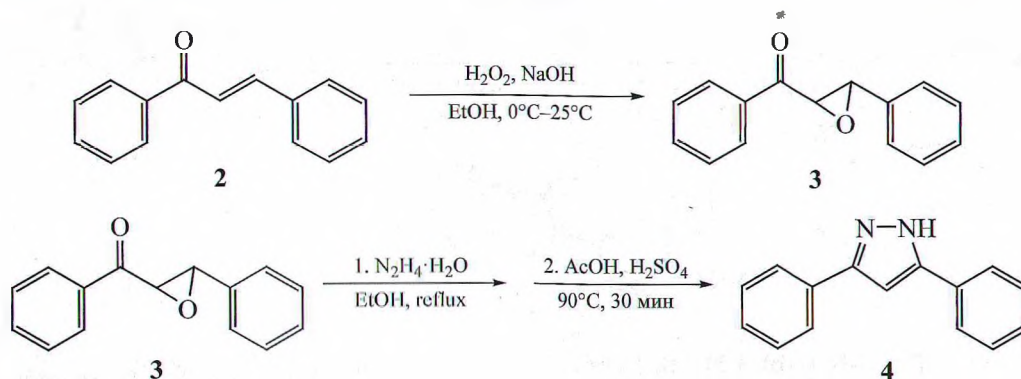
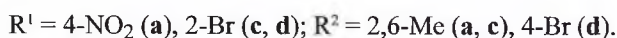
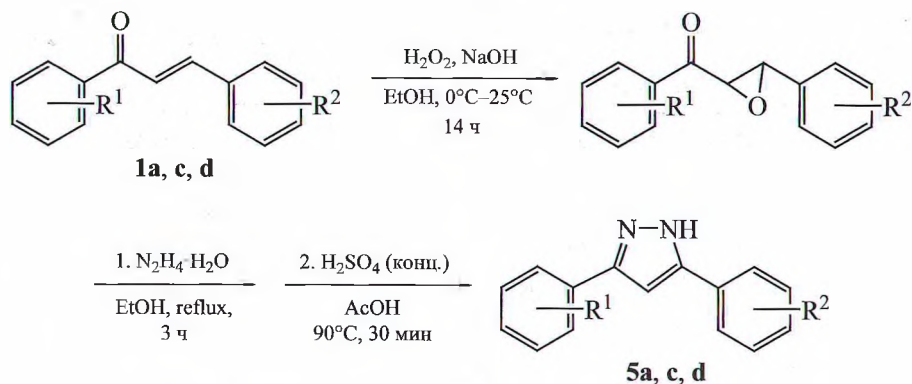


Схема 3



разольных производных **5b, e–g** составили 6–62%. Низкие выходы пиразолов, наряду с большим количеством соответствующих дигидропиразолов, могут быть следствием недостаточного времени реакции смеси с йодом.

Полученные соединения были исследованы на наличие антибактериальной и антифунгальной активности. Биологические испытания проводили диффузионным методом, в качестве тест-культур использовали бактерии *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 6538, *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC 8739, *Listeria sp.* G₀, *Klebsiella sp.* G₁, *Staphylococcus sp.* Smg2, *Bacillus sp.* R₁, мицелиальные грибы *Aspergillus niger*, *Penicillium sp.* и дрожжи *Candida albicans* (*C. albicans*) ATCC 1023.

Изучена способность халконов **1a–c** усиливать противомикробное действие известных антибиотиков – стрептомицина и цефотаксима. Было обнаружено, что ни один из исследованных халконов не обеспечивает усиление антибактериальной

активности антибиотиков. Исследования халконов **1d–f** показали, что все соединения обладают противомикробной активностью, при этом наиболее чувствительным к халконам оказался штамм *Staphylococcus sp.* Smg2 (табл. 1).

Далее была исследована антибактериальная и антифунгальная активность полученных пиразольных производных **5a–g**. Все образцы проявили незначительную противомикробную активность. *Penicillium sp.* и *E. coli* ATCC 8739 оказались устойчивы к действию данных веществ. Наиболее выраженную чувствительность к исследуемым соединениям проявили бактерии *C. albicans* ATCC 10231 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в работе реактивы и растворители имели квалификацию «чистые» и «чистые для анализа». Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker Avance-500 (США) в

Схема 4

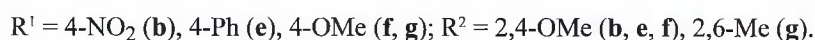
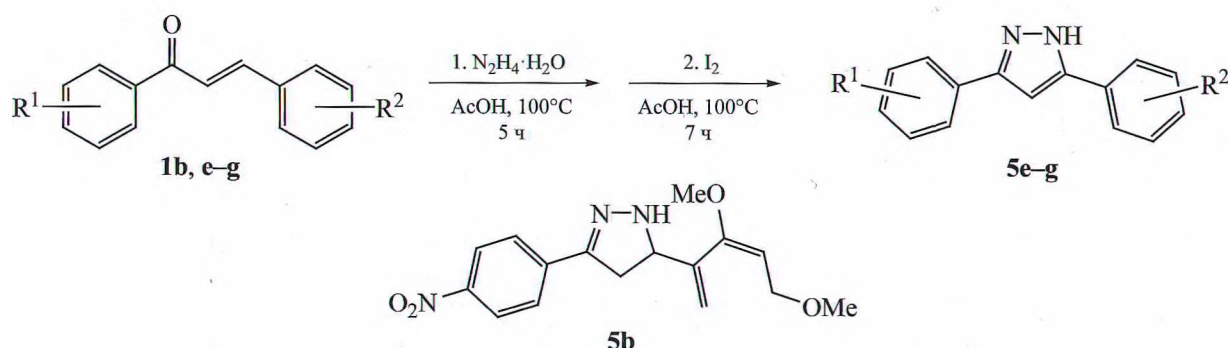


Таблица 1. Противомикробная активность халконов **1d, e, f**

Соединение	Концентрация, %	Диаметр зон ингибирования роста, мм ^a			
		<i>Staphylococcus sp. Smg2</i>	<i>Bacillus sp. R₁</i>	<i>Klebsiella sp. G₁</i>	<i>Listeria sp. G₀</i>
1d	0,1	14	14	(14)	(13)
	0,5	(17)	(11)	(12)	(13)
1e	0,1	(13)	14	(9)	(13)
	0,5	(11)	(14)	(9)	(14)
1f	0,1	38	(8)	(14)	(13)
	0,5	26	(8)	(13)	(12)
ДМСО		(18)	(19)	(13)	(12)

^a Значения в скобках означают неполное ингибирование

ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС, рабочая частота 500 МГц для ¹H и 125 МГц для ¹³C. ИК спектры записаны в таблетке KBr на ИК фурье-спектрометре Bruker Tensor-27 (США). Температуру плавления определяли с помощью прибора MPA100 OptiMelt Stanford Research Systems (США). ТСХ проводили на пластинках TLC Silicagel 60 F₂₅₄ (Merck KGaA) в системе этилацетат–гексан, 1:2, или хлороформ–метанол, 10:1. Колоночную хроматографию выполняли на колонке диаметром 3.5 см и длиной 40 см, в качестве неподвижной фазы использовали силикагель Machery-Nagel Silica 60 0.063–0.2 нм.

(2E)-1,3-Дифенилпроп-2-ен-1-оны 1a–g (общая методика). В колбу объемом 50 мл вносили по

8 ммоль соответствующих замещенных 1-фенилэтанона и бензальдегида, 0.504 г (9 ммоль) гидроксида калия и 50 мл этилового спирта. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч (контроль по ТСХ). Образовавшуюся суспензию выливали в 100 мл воды и нейтрализовали разбавленной соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывали на стеклянном фильтре, промывали водой и этиловым спиртом. Полученный продукт использовали далее без дополнительной очистки.

(2E)-1-(4-Нитрофенил)-3-(2,4-диметоксифенил)проп-2-ен-1-он (1a). Выход 1.55 г (77.5%), т.пл. 176.1–177.7°C. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3111.71 сл (C–H_{аром}), 3004.81 сл (=C–H), 2842.68 сл

Таблица 2. Антибактериальная и противогрибковая активность полученных пиразольных производных **4, 5a–g**

Соединение	Диаметр зон ингибирования роста, мм ^a				
	<i>Penicillium sp.</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>E.coli</i> ATCC 8739	<i>S. aureus</i> ATCC 6538
4	0	0	17	0	0
5a	0	0	15	0	14
5b	0	(24)	15	0	0
5c	0	0	15	0	19
5d	0	0	15	0	15
5e	0	(12)	15	(14)	0
5f	0	(18)	19	0	(14)
5g	0	0	17	0	(13)
DMSO	0	0	(14)	0	0

^a Значения в скобках означают неполное ингибирование

(OCH₃), 1657.48 с (C=O), 1605.12 с (C=C), 1587.36 с, 1562.01 с, 1522.35 с (фенил), 1507.11 ср (N-O), 1454.97 ср (CH-O), 1443.12 ср (фенил), 1342.82 с (N-O), 1312.19 с, 1295.05 с (=C-H), 1258.62 с (C-OCH₃), 1217.75 с, 1193.57 ср (C-H_{аром}), 1108.28 сл, 1041.35 с, 1024.65 с, 1010.66 ср (C-H_{аром}), 988.39 ср (=C-H), 875.40 сл, 851.85 с (C-H_{аром}), 837.16 с (C-NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.88 с (3H, OCH₃), 3.93 с (3H, OCH₃), 6.66 д (1H_{аром}, J 2.5 Гц), 6.68 с (1H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.79 д (1H, =CH, J 15.6 Гц), 7.97 д (1H_{аром}, J 7.9 Гц), 8.06 д (1H, =CH, J 15.7 Гц), 8.32 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц), 8.38 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 56.11, 56.41 (OCH₃), 98.79, 107.06, 116.14, 119.22 (C_{аром}), 124.33 (C=C), 130.12, 131.04, 140.84 (C_{аром}), 143.45 (C=C), 150.12, 160.80, 164.13 (C_{аром}), 188.69 (C=O).

(2E)-1-(4-Нитрофенил)-3-(2,6-диметилфенил)проп-2-ен-1-он (1b). Выход 2.25 г (90.0%), оранжевый порошок, т.пл. 113.2–115.4°C. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3105.07 сл (=C-H), 2964.23 сл (CH₃), 1661.40 с (C=O), 1585.59 с (C=C), 1520.83 с (N-O), 1467.34 ср (CH₃), 1382.94 сл (CH₃), 1343.88 с (N-O), 1195.30 ср, 1172.11 ср, 1107.50 сл, 1026.38 ср, 1009.40 ср (C-H_{аром}), 853.12 с, 776.62 ср, 698.90 ср (C-H_{аром}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.41 с (6H, 2CH₃), 7.16 д (2H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.20–7.23 м (1H_{аром}), 7.45 д (1H, =CH, J 16.2 Гц), 7.92 д (1H, =CH, J 16.1 Гц), 8.31 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц), 8.39 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.30 (2CH₃), 124.41 (C=C), 128.05, 128.81, 129.28, 130.42, 134.28, 137.39 (C_{аром}), 142.13 (C=C), 150.35 (C_{аром}), 189.10 (C=O). Найдено, %: C 72.08; H 5.306; N 4.62. C₁₇H₁₅NO₃. Вычислено, %: C 72.58; H 5.375; N 4.98. M 281.31.

(2E)-1-(2-Бромфенил)-3-(2,6-диметилфенил)проп-2-ен-1-он (1c). Выход 2.19 г (87.6%), бежевый порошок, т.пл. 52.1–53.3°C. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 2918.10 сл (C-H_{аром}), 1654.67 с (C=C), 1619.47 с (C=O), 1588.36 ср, 1464.63 ср (фенил), 1426.57 ср (C-CH₃), 1378.05 сл (C-CH₃), 1289.62 с (=C-H), 1248.98 ср, 1161.25 сл, 1121.16 сл, 1100.83 ср, 1025.19 ср (C-H_{аром}), 989.16 ср (=C-H), 785.16 ср, 771.30 ср, 759.60 ср, 736.49 ср, 657.43 сл (C-H_{аром}), 615.28 ср (C-Br). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.31 с (6H, 2CH₃), 6.75 д (1H, =CH, J 16.6 Гц), 7.12 д (2H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.17–7.20 м (1H_{аром}), 7.46 с (1H_{аром}), 7.49 с (1H_{аром}), 7.56–7.57 м (2H_{аром}), 7.77

д (1H, =CH, J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.14 (2CH₃), 118.97 (C=C), 128.38, 128.81, 129.40, 129.55, 132.16, 132.37, 133.58, 137.01 (C_{аром}), 141.00 (C=C), 145.88 (C_{аром}), 194.95 (C=O). Найдено, %: C 86.78; H 6.426. C₁₇H₁₅BrO. Вычислено, %: C 87.00; H 6.639. M 315.20.

(2E)-3-(4-Бромфенил)-1-(2-бромфенил)проп-2-ен-1-он (1d). Выход 2.30 г (77.9%), бежевые кристаллы, т.пл. 108.9–110.3°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.32 д (1H, =CH, J 16.2 Гц), 7.40 д (1H, =CH, J 16.1 Гц), 7.47–7.51 м (1H_{аром}), 7.53–7.58 м (2H_{аром}), 7.65 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.74–7.78 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 119.1 (C=C), 125.0, 127.3, 128.4, 129.7, 131.3, 132.4, 133.7, 133.9, 140.9 (C_{аром}), 145.4 (C=C), 194.5 (C=O).

(2E)-1-(Бифенил-4-ил)-3-(2,4-диметоксифенил)проп-2-ен-1-он (1e). Выход 1.58 г (51.1%), жёлтые кристаллы, т.пл. 80.9–83.4°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.87 с (3H, OCH₃), 3.93 с (3H, OCH₃), 6.66–6.68 м (2H_{аром}), 7.44–7.47 м (1H_{аром}), 7.53 т (2H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.79 д (2H_{аром}, J 7.2 Гц), 7.84 д (1H, =CH, J 15.5 Гц), 7.87 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.98 д (1H_{аром}, J 8.5 Гц), 8.07 д (1H, =CH, J 15.5 Гц), 8.22 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 56.1, 56.3 (OCH₃), 98.8, 106.9, 116.4 (C_{аром}), 119.5 (C=C), 127.5, 128.8, 129.6, 130.7, 137.4, 139.1, 139.5 (C_{аром}), 144.7 (C=C), 160.5, 163.6 (C_{аром}), 189.0 (C=O).

(2E)-3-(2,4-Диметоксифенил)-1-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (1f). Выход 2.22 г (74.5%), бежевые кристаллы, т.пл. 75.7–77.2°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.86 с (3H, OCH₃), 3.88 с (3H, OCH₃), 3.92 с (3H, OCH₃), 6.65 д.д (1H_{аром}, J 6.1, 2.4 Гц), 6.66 д (1H_{аром}, J 2.2 Гц), 7.09 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.78 д (1H, =CH, J 15.8 Гц), 7.93 д (1H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.99 д (1H, =CH, J 15.5 Гц), 8.13 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 56.0, 56.3 (OCH₃), 98.8, 106.8, 114.4, 116.5 (C_{аром}), 119.5 (C=C), 130.5, 131.1, 131.4 (C_{аром}), 138.4 (C=C), 160.3, 163.4 (C_{аром}), 187.9 (C=O).

(2E)-3-(2,6-Диметилфенил)-1-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (1g). Выход 1.65 г (75.0%), желтоватый порошок, т.пл. 85.3–86.5°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.38 с (6H, 2CH₃), 3.88 с (3H, OCH₃), 7.10 д (2H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.14 д (2H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.18–7.21 м (1H_{аром}), 7.44 д (1H, =CH, J

16.0 Гц), 7.85 д (1H, =CH, J 15.8 Гц), 8.11 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3 (CH_3), 56.1 (OCH_3), 114.6, 128.2 (C=C), 128.7, 130.7, 131.4, 134.8, 137.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 141.7 (C=C), 163.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 187.8 (C=O). Найдено, %: C 81.31; H 6.91. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 81.17; H 6.81. M 266.34.

3,5-Дифенил-1H-пиразол (4). Синтез эпоксида **3** ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$). К охлажденному на ледяной бане раствору 1.04 г (5 ммоль) 1,3-дифенилпроп-2-ен-1-она и 1.20 мл (10 ммоль) 26%-ного водного раствора H_2O_2 в 30 мл этилового спирта добавляли раствор 0.04 г (1 ммоль) гидроксида натрия в 0.75 мл воды. Смесь перемешивали на ледяной бане, затем при комнатной температуре в течение 12 ч (контроль по ТСХ). Смесь выливали в 50 мл воды, нейтрализовали разбавленной соляной кислотой и отфильтровывали выпавший осадок на стеклянном фильтре. Осадок промывали на фильтре водой и этиловым спиртом, сушили на воздухе. Выход 0.95 г (84.8%), белый порошок, т.пл. 88.3–89.6°C.

Синтез пиразола 4 ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2$). Раствор 0.63 г (2.81 ммоль) фенил(3-фенилоксиран-2-ил)метанола и 0.25 г (3.30 ммоль) 50%-ного водного раствора гидрата гидразина в 30 мл этанола кипятили в течение 6 ч (контроль по ТСХ). Остывшую смесь упаривали досуха на роторном испарителе, после чего растворяли в 19 мл ледяной уксусной кислоты и нагревали с 0.16 мл концентрированной серной кислоты при 90°C в течение 40 мин. Остывшую смесь выливали в 25 мл водного аммиака, разбавляли 50 мл воды и отфильтровывали выделившийся осадок на фильтре Шотта. Осадок промывали водой и этанолом, сушили на воздухе. Сырой продукт перекристаллизовывали из 7 мл этилового спирта. Выход 0.30 г (48.5%), бежевые игольчатые кристаллы, т.пл. 201.5–202.4°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3445.60 сл (N–H), 3064.40 сл (C–H_{аром}), 3002.66 сл (C–H_{аром}), 1606 ср (C=C), 1588.25 ср (C=N), 1571.21 ср (фенил), 1495.13 ср (фенил), 1461.16 с (фенил), 1294.24 ср (C–N), 1180.37 ср (C–H_{аром}), 1103.84 сл (C–H_{аром}), 1074.95 ср (C–H_{аром}), 1056.44 ср (C–H_{аром}), 1026.55 ср (C–H_{аром}), 974.85 с (C–H_{аром}), 837.14 сл (=C–H), 753.15 о.с (C–H_{аром}), 686.80 о.с (C–H_{аром}). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.21 с (1H_{аром}), 7.36 д.т (2H_{аром}, J 25.7, 6.5 Гц), 7.48 д.т (4H_{аром}, J 25.2, 7.5 Гц), 7.88 д.д (4H_{аром}, J

36.4, 7.0 Гц), 13.41 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 100.1, 125.5, 127.9, 128.6, 129.1, 129.5, 129.8, 134.1 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.9, 151.8 (C=N).

Пиразолы 5a, c, e (общая методика). Синтез эпоксидов. К охлажденному на ледяной бане раствору 2.7 ммоль соответствующего 1,3-дифенилпроп-2-ен-1-она **1a, c** или **d** и 5.4 ммоль 26%-ного водного раствора H_2O_2 в 20 мл этилового спирта добавляли раствор 0.7 ммоль гидроксида калия. Смесь перемешивали на ледяной бане, затем при комнатной температуре в течение 14 ч (контроль по ТСХ). Смесь выливали в 50 мл воды, нейтрализовали разбавленной соляной кислотой и отфильтровывали выпавший осадок на стеклянном фильтре. Осадок промывали на фильтре водой и этиловым спиртом, сушили на воздухе.

Синтез пиразолов из эпоксидов. Раствор 1.2 ммоль полученных эпоксидов и 1.4 ммоль 67%-ного водного раствора гидрата гидразина в 15 мл этанола кипятили в течение 13 ч (контроль по ТСХ). Остывшую смесь упаривали досуха на роторном испарителе, после чего растворяли в 10 мл ледяной уксусной кислоты и нагревали с 0.08 мл концентрированной серной кислоты при 90°C в течение 30 мин. Остывшую смесь выливали в 15 мл водного аммиака и разбавляли 50 мл воды. Выделившуюся вязкую массу отделяли от раствора, промывали водой до исчезновения запаха уксуса и растворяли в хлороформе. Органический слой отделяли от водного, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии, используя элюент хлороформ–этанол, 100:1.

3-(4-Нитрофенил)-5-(2,6-диметилфенил)-1H-пиразол (5a). Выход 0.23 г (77.7%), бежевый порошок, т.пл. 75.2–76.9°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3375.04 ср (N–H), 2921.96 сл (C–H), 1602.93 с (C=N, C=C), 1572.93 сл (N–H), 1516.73 с (N–O), 1466.51 ср (фенил), 1440.14 ср (фенил), 1379 сл (C–H), 1337.55 с (N–O), 1268.43 ср (N–H), 1217.89 сл (C–H_{аром}), 1177.08 ср (C–H_{аром}), 1108.36 ср (C–H_{аром}), 1051.31 сл (C–H_{аром}), 1012.58 сл (C–H_{аром}), 968.74 ср (C–H_{аром}), 853.97 с (N–O), 812.25 ср (C–H_{аром}), 773.76 ср (C–H_{аром}), 757.18 ср (C–H_{аром}). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.15 с (6H, 2CH₃), 6.95 д (1H_{аром}, J 1.6 Гц), 7.19 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.29 т (1H_{аром}, J

7.4 Гц), 8.16 д ($2H_{\text{аром}}$, J 9.0 Гц), 8.31 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 13.22 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.7 (2CH_3), 104.3 (C- $H_{\text{аром}}$), 124.6, 126.3, 127.9, 129.3, 130.2, 137.8, 140.9, 142.4 ($C_{\text{аром}}$), 146.8, 149.1 (C- $N_{\text{аром}}$). Найдено, %: С 69.48; Н 5.13; N 14.59. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.61; Н 5.15; N 14.33. M 293.33.

3-(2-Бромфенил)-5-(2,6-диметилфенил)-1H-пиразол (5c). Выход 0.18 г (45.9%), бежевый порошок, т.пл. 154.4–155.4°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3194.71 ср (N-H), 2964.41 ср (C-H), 2862.25 сл (C-H), 1679.50 сл (N-H), 1603.56 ср (C=C), 1581.73 ср (фенил), 1560.88 ср (C=N), 1464.91 ср (C-H), 1448.44 с (фенил), 1379.46 ср (C-H), 1288.22 ср (N-H), 1209.82 сл (C- $H_{\text{аром}}$), 1177.24 сл (C- $H_{\text{аром}}$), 1163.31 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 1086.84 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 1048.56 с (C- $H_{\text{аром}}$), 1036.26 с (C- $H_{\text{аром}}$), 1025.43 с (C- $H_{\text{аром}}$), 835.70 с (=C-H), 781.80 с (C- $H_{\text{аром}}$), 762.62 с (C- $H_{\text{аром}}$), 729.00 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 644.80 ср (C-Br). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.17 с (6H, 2CH_3), 6.69 с ($1H_{\text{аром}}$), 7.18 д ($2H_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 7.26–7.32 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.47 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.0 Гц), 7.74 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц), 7.81 д ($1H_{\text{аром}}$, J 6.3 Гц), 13.01 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.8 (2CH_3), 106.4 ($C_{\text{аром}}$), 121.7 ($C_{\text{аром}}\text{-Br}$), 127.9, 128.2, 129.1, 129.7, 130.5, 131.5, 133.9, 135.3, 137.9, 140.5, 149.9 ($C_{\text{аром}}$). Найдено, %: С 62.66; Н 4.69; N 8.79. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$. Вычислено, %: С 62.40; Н 4.62; N 8.56. M 327.23.

3-(2-Бромфенил)-5-(4-бромфенил)-1H-пиразол (5d). Выход 0.14 г (25.7%), бежевый порошок, т.пл. 117°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3441.37 сл (N-H), 1602.28 сл (C=C), 1576.75 сл (фенил), 1562.48 сл (N-H), 1508.23 ср (C=N), 1463.24 с (фенил), 1443.31 с (фенил), 1427.07 с (фенил), 1251.52 ср (N-H), 1225.41 сл (C- $H_{\text{аром}}$), 1185.99 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 1173.90 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 1123.49 сл (C- $H_{\text{аром}}$), 1105.52 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 1071.75 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 1060.88 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 1029.41 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 1009.64 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 970.75 с (C- $H_{\text{аром}}$), 954.56 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 838.35 сл (=C-H), 827.31 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 803.34 с (C- $H_{\text{аром}}$), 748.52 с (C- $H_{\text{аром}}$), 729.29 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 543.88 ср (C-Br), 511.34 ср (C-Br). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.12 с (1H, H- $\text{het}_{\text{аром}}$), 7.37 с ($1H_{\text{аром}}$), 7.51 с ($1H_{\text{аром}}$), 7.66–7.68 м ($3H_{\text{аром}}$), 7.78–7.83 м ($3H_{\text{аром}}$), 13.46 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 103.9 ($C_{\text{аром}}$), 127.7, 128.4, 131.6, 132.3 ($C_{\text{аром}}$), 133.9 (C-N). Найдено, %: С 47.91; Н

2.60; N 7.56. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2$. Вычислено, %: С 47.65; Н 2.67; N 7.41. M 378.07.

Пиразольные производные 5b, e–g (общая методика). Раствор 3 ммоль соответствующего 1,3-дифенилпроп-2-ен-1-она **1b, e–g** и 4 ммоль 67%-ного водного раствора гидрата гидразина в 20 мл ледяной уксусной кислоты перемешивали при 105°C в течение 5 ч (контроль по ТСХ). После этого к смеси добавляли 3 ммоль йода и продолжали перемешивание при 105°C в течение 7 ч. Остывшую смесь выливали в 50 мл дистиллированной воды, нейтрализовали водным NH_3 и Na_2CO_3 , добавляли $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ до исчезновения коричневой окраски и экстрагировали этилацетатом (3×50). Экстракт промывали водными растворами карбоната натрия (1×50) и тиосульфата натрия (1×50), сушили над безводным CaCl_2 и упаривали досуха. Продукт очищали методом колоночной хроматографии используя элюент хлороформ–этилацетат, 6:1.

3-(4-Нитрофенил)-5-(2,4-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол (5b). Выход 0.61 г (62.2%), оранжевый порошок, т.пл. 143.2–145.1°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3441.73 ср (N-H), 3078.09 сл (C- $H_{\text{аром}}$), 2933.74 ср (C-H), 2833.06 ср (C-H), 1662.47 с (C=C), 1615.69 ср (C=N), 1588.23 ср (фенил), 1572.90 ср (фенил), 1516.89 с (N-O), 1439.24 ср (фенил), 1420.49 ср (фенил), 1404.39 ср (фенил), 1344.23 с (N-O), 1323.53 ср (N-H), 1259.90 ср (=C-O), 1209.33 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 1121.14 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 1107.83 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 1039.78 ср (=C-O), 960.59 сл (C- $H_{\text{аром}}$), 850.62 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 827.39 ср (C- $H_{\text{аром}}$), 790.48 сл (=C-H), 749.94 ср (C- $H_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.05 д.д. (1H, CH-N, J 17.7, 4.7 Гц), 3.75 с (3H, OCH_3), 3.78 с (3H, OCH_3), 3.83 д.д. (1H, CH-N, J 5.8 Гц), 5.64 д.д. (1H, CH, J 12.1, 4.9 Гц), 6.46 д.д. ($1H_{\text{аром}}$, J 8.7, 2.4 Гц), 6.60 д.д. ($1H_{\text{аром}}$, J 2.4 Гц), 6.87 д.д. ($1H_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 8.02 д.д. ($2H_{\text{аром}}$, J 9.0 Гц), 8.30 д.д. ($2H_{\text{аром}}$, J 9.0 Гц), 8.33 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.2 (CH-N), 41.3 (CH_2), 55.7, 56.1 (OCH_3), 79.6, 99.4, 105.1, 121.9, 124.4, 127.2, 128.1, 138.0, 148.4, 153.4 ($C_{\text{аром}}$), 157.4 (C=N), 160.4, 168.2 ($C_{\text{аром}}$). Найдено, %: С 62.62; Н 5.22; N 12.68. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 62.38; Н 5.23; N 12.84. M 327.34.

3-(Бифенил-4-ил)-5-(2,4-диметоксифенил)-1H-пиразол (5e). Выход 0.07 г (5.6%), оранжевый

порошок, т.пл. 162.0–164.3°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3442.45 сл (N–H), 3027.72 сл (C–H_{аром}), 2960.66 сл (C–H), 2832.62 сл (C–O), 1612.58 с (C=C, C=N), 1577.80 с (фенил), 1503.56 с (фенил), 1487.74 с (фенил), 1453.82 с (фенил), 1434.44 с (фенил), 1292.07 с (N–H), 1270.42 с (=C–O), 1206.93 с (=C–O), 1172.90 ср (C–H_{аром}), 1114.82 ср (C–H_{аром}), 1085.12 ср (C–H_{аром}), 1053.24 ср (C–H_{аром}), 1031.25 с (=C–O), 1006.19 сл (C–H_{аром}), 847.40 ср (C–H_{аром}), 822.08 ср (=C–H), 798.57 с (C–H_{аром}), 766.06 с (C–H_{аром}), 732.02 ср (C–H_{аром}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.84 с (3H, OCH₃), 3.95 с (3H, OCH₃), 6.67 д (1H_{аром}, *J* 7.9 Гц), 6.72 д (1H_{аром}, *J* 2.0 Гц), 7.11 с (1H_{аром}), 7.38–7.41 м (1H_{аром}), 7.50 т (2H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.73–7.77 м (6H_{аром}), 7.96 д (2H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 12.91 с (1H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 55.8, 56.0 (OCH₃), 79.7 (C_{аром}), 99.2, 106.1, 126.1, 129.9, 127.4, 127.9, 129.5, 128.9 (C_{аром}), 139.4, 140.3 (C–N het), 157.5, 160.9 (C_{аром}). Найдено, %: C 77.74; H 5.63; N 7.62. C₂₃H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: C 77.51; H 5.66; N 7.86. *M* 356.43.

3-(4-Метоксифенил)-5-(2,4-диметоксифенил)-1H-пиразол (5f). Выход 0.32 г (23.0%), красно-оранжевый порошок, т.пл. 55.0–56.0°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3440.26 сл (N–H), 2999.38 сл (C–H), 2834.40 сл (C–H), 1613.88 с (C=C), 1586.84 ср (C=N), 1530.36 ср (фенил), 1495.23 с (фенил), 1453.26 с (C–H), 1436.83 с (фенил), 1296.36 с (=C–O), 1246.42 с (=C–O), 1208.05 с (C–H_{аром}), 1173.67 ср (C–H_{аром}), 1156.38 ср (C–H_{аром}), 1107.55 сл (C–H_{аром}), 1029.60 с (=C–O), 967.60 ср (C–H_{аром}), 834.30 ср (=C–H), 792.96 ср (C–H_{аром}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.81 с (3H, OCH₃), 3.84 с (3H, OCH₃), 3.93 с (3H, OCH₃), 6.65 д.д. (1H_{аром}, *J* 8.5, 2.2 Гц), 6.70 д (1H_{аром}, *J* 2.3 Гц), 6.96 с (1H_{аром}), 7.01 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.71–7.72 м (1H_{аром}), 7.78 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 12.73 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 55.6, 55.8, 56.0 (OCH₃), 99.2, 106.0, 114.6, 126.8, 128.9 (C_{аром}), 157.5, 159.2 (C–N), 160.8 (C_{аром}). Найдено, %: C 69.20; H 5.82; N 8.97. C₁₈H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: C 69.66; H 5.85; N 9.03. *M* 310.35.

3-(4-Метоксифенил)-5-(2,6-диметилфенил)-1H-пиразол (5g). Выход 0.08 г (9.6%), жёлтый порошок, т.пл. 78.4–79.2°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3397.99 сл (N–H), 2925.43 сл (C–H), 2834.32 сл (C–H), 1643.31 ср (C=C), 1612.27 с (C=N), 1573.74

ср (фенил), 1528.76 с (фенил), 1461.64 с (фенил), 1438.77 с (фенил), 1300.14 ср (N–H), 1249.40 с (=C–O), 1181.62 ср (C–H_{аром}), 1105.77 сл (C–H_{аром}), 1076.55 сл (C–H_{аром}), 1029.23 с (=C–O), 967.15 ср (C–H_{аром}), 834.60 с (C–H_{аром}), 773.12 с (C–H_{аром}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.15 с (6H, 2CH₃), 3.81 с (3H, OCH₃), 6.60 с (1H_{аром}), 7.01 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.16 д (2H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 7.22–7.25 м (1H_{аром}), 7.79 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.8 (2CH₃), 55.6 (OCH₃), 102.3 (C_{аром}), 114.6, 126.9, 127.7, 128.7 (C_{аром}), 137.7 (C–N), 159.2 (C_{аром}). Найдено, %: C 77.28; H 6.50; N 10.24. C₁₈H₁₈N₂O. Вычислено, %: C 77.67; H 6.52; N 10.06. *M* 278.36.

Биологическая активность синтезированных соединений 1a–f, 5a–g. На поверхности плотной среды (питательный агар) в чашках Петри получали газон тест-культур, распределяя шпательем по 0.1 мл суточной культуры. На поверхности засеянной среды на равном расстоянии друг от друга и от края чашки с помощью стерильного пробочного сверла диаметром 10 мм вырезали лунки. В центр каждой лунки помещали по 40–100 мкл исследуемых растворов веществ 1a–f, 5a–g или их комбинаций с антибиотиками. Посевы выдерживали в течение 2–4 ч при 4°C (в холодильнике) для обеспечения диффузии веществ, а затем помещали в термостат и инкубировали при 30°C в течение 24–48 ч. Учитывали появление и диаметр прозрачных зон ингибирования роста бактерий на мутном газоне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирована серия халконов с различными заместителями в обоих бензольных кольцах, из них вещества 1a, c, g — впервые. На основе полученных халконов были синтезированы соответствующие новые пиразолы 5a–f и пиразолин 5g. Пиразольные производные на основе метоксизамещённых халконов 5b, e–g удалось получить лишь при непосредственном взаимодействии халконов с гидразином. Изучена антибактериальная и противогрибковая активность полученных соединений. Халконы 1d–f проявили антибактериальную активность, наиболее чувствительными к ним оказались бактерии *Staphylococcus sp.* Smg2. Пиразольные производные 5a–g показали незначительную противомикробную активность. Наибольшую чувствительность к данным

веществам проявили тест-культуры *C. albicans* ATCC 10231 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, а *Penicillium sp.* и *E. coli* ATCC 8739 оказались устойчивы к действию данных соединений.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мартинкевич Денис Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9124-4163>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jasril J., Ikhtiarudin I., Zamri A., Teruna H.Y., Frimayanti N. *Thai J. Pharm. Sci.* **2017**, *41*, 93–98.
- Chen G., Zhou D., Li X.-Z., Jiang Z., Tan C., Wei X.-Y., Ling J., Jing J., Liu F., Li N. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 10729. doi 10.1038/s41598-017-11369-9
- Kurt B.Z., Ozten Kandas N., Dag A., Sonmez F., Kucukislamoglu M. *Arab. J. Chem.* **2020**, *13*, 1120–1129. doi 10.1016/j.arabjc.2017.10.001
- Gómez-Rivera A., Aguilar-Mariscal H., Romero-Ceronio N., Roa-de la Fuente L.F., Lobato-García C.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5519–5522. doi 10.1016/j.bmcl.2013.08.061
- Balasubramanian, R., Iqbal H., Vijayagopal R., Chandrika B. *Ind. J. Pharm. Educ. Res.* **2013**, *47*, 31–38. doi 10.5530/ijper.47.4.5
- Suwito H., Jumina, Mustofa, Pudjiastuti P., Fanaani M.Z., Kimata-ariga Y., Katahira R., Kawakami T., Fujiwara T., Hase T., Sirat H.M., Puspaningsih N.N. *Molecules.* **2014**, *19*, 21473–21488. doi 10.3390/molecules191221473
- Bui T.H., Nguyen N.T., Dang P.H., Nguyen H.X., Nguyen M.T. *SpringerPlus.* **2016**, *5*, 1789–1797. doi 10.1186/s40064-016-3485-6
- Attarde, M., Vora A., Varghese A., Kachwala Y. *Org. Chem. Indian J.* **2014**, *10*, 192–204.
- Bhale P.S., Chavan H.V., Dongare S.B., Shringare S.N., Mule Y.B., Nagane S.S., Bandgar B.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 1502–1507. doi 10.1016/j.bmcl.2017.02.052
- Степкина Н.Н., Великородов А.В. *Фундам. исслед.* **2015**, *11*, 505–510. [Stepkina N., Velikородov A. *Fundament. Res.* **2015**, *11*, 505–510.] doi 10.17513/fr.39449
- Mahapatra D.K., Asati V., Bharti S.K. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2019**, *29*, 385–406. doi 10.1080/13543776.2019.1613374
- Božić D.D., Milenković M., Ivković B., Cirković I. *Indian J. Med. Res.* **2014**, *140*, 130–137.
- El-Messery S.M., Habib E.-S.E., Al-Rashood S.T.A., Hassan G.S. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**, *33*, 818–832. doi 10.1080/14756366.2018.1461855
- Xu M., Wu P., Shen F., Ji J., Rakesh K.P. *Bioorg. Chem.* **2019**, *19*, 1–17. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103133
- Martin A., Verma A.K. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* **2014**, *1*, 386–400.
- Bennani F.E., Doudach L., Cherrah Y., Ramli Y., Karrouchi K., Ansar M., Faouzi M.E.A. *Bioorg. Chem.* **2020**, *97*, 1–140. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103470
- Semenok D., Kletskov A., Dikusar E., Potkin V., Lukin O. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 372–374. doi 10.1016/j.tetlet.2017.12.044
- Guo T., Jiang Q., Yu L., Yu Z. *Chinese J. Catal.* **2015**, *36*, 78–85. doi 10.1016/S1872-2067(14)60247-3
- Li Z., Zhao H., Han H., Liu Y., Song J., Guo W., Chu W., Sun Z. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3984–3988. doi 10.1016/j.tetlet.2017.09.011
- Illicachi L.A., Montalvo-Acosta J.J., Insuasty A., Quiroga J., Abonia R., Sortino M., Zacchino S., Insuasty B. *Molecules.* **2017**, *22*, 1476–1496. doi 10.3390/molecules22091476
- Тинь Л.В., Хунг Т.Н., Нга Н.Т., Ханг Т.Т.Н., Май Т.Т.Н., Тарасевич В.А. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1786–1793. [Chinh LV., Hung T.N., Nga N.T., Mai T.T.N., Hang T.T.N., Tarasevich V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1767–1774.] doi 10.1134/S1070428014120094
- Bhat B.A., Puri S.C., Qurishi M.A., Dhar K.L., Qazi G.N. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1135–1142. doi 10.1081/SCC-200054225
- Ponnala S., Sahu D.P. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2189–2194. doi 10.1080/00397910600638879

Synthesis and Antimicrobial Activity of New Chalcone-Based Pyrazoles

D. S. Martsinkevich^{a, *}, K. F. Chernyavskaya^b, T. I. Ahramovich^b, and V. A. Tarasevich^a

^a State Scientific Institution «Institute of Chemistry of New Materials of National Academy of Sciences of Belarus»,
ul. Scoriny, 36, Minsk, 220141 Belarus

^b Educational institution «Belarusian State Technological University», ul. Sverdlova, 13a, Minsk, 220006 Belarus
*e-mail: den13martinkevich@gmail.com

Received October 6, 2021; revised October 20, 2021; accepted October 23, 2021

A series of chalcones with various substituents and new pyrazoles and pyrazolines on their base were synthesized. Pyrazole derivatives were synthesized by various methods: by formation of chalcones epoxides, followed the interaction with hydrazine, and also by direct cyclization of chalcones and hydrazine. Antimicrobial activity of obtained substances was investigated. Some of synthesized chalcones shown antibacterial activity, especially against bacteria *Staphylococcus sp.* Smg2. Synthesized pyrazole derivatives shown antimicrobial activity, the best results obtained for *C. albicans* ATCC 10231 and *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

Keywords: chalcones, hydrazine, cyclocondensation, pyrazoles, antimicrobial activity