

УДК 547.742

Р.Л. Мартяк^а, А.М. Грозав^б, Н.Д. Яковичук^б, В.В. Кінжибало^в, В.С. Матійчук^а

СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ЕСТЕРІВ 4-R-БЕНЗИЛПІРОЛ-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

^а Львівський національний університет імені Івана Франка, м. Львів, Україна^б Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна^в Інститут низьких температур і структурних досліджень, Польська академія наук, м. Вроцлав, Польща

Взаємодією 3-арил-2-хлоропропаналів (Ia–d) з β-кетоестерами (метил- і етилацетоацетатами, бензоїлоцтовим естером) та аміаком за методом Ганча синтезовано 4-R-бензилзаміщені піроли (IIa–f), які за реакцією Вільсмайєра-Хаака перетворено у відповідні 5-форміл-4-R-бензил-1*H*-пірол-3-карбоксилати (IVa–e). Одержано продукти конденсації цих альдегідів з тіосемікарбазидами та зі сполуками, що містять активні метиленові групи (метил- та етилціаноацетатами, малонодинітрилом, ціанацетамідом, ціантіоацетамідом, 5-метил-2,4-дигідропіразол-3-оном та дімедоном). Будову усіх синтезованих речовин доведено за допомогою ¹H ЯМР спектроскопії. Молекулярну структуру сполуки (XIIb) також підтверджено рентгеноструктурними дослідженнями. Результати мікробіологічних досліджень засвідчили високу активність синтезованих речовин стосовно референс-штаму грибка *Candida krusei* ATCC 6258, зокрема мінімальна фунгіцидна концентрація для сполук (III d), (Xb), (XIV) становить 7,81 мкг/мл, що прирівнюється до відповідної величини протигрибкового засобу біфоназолу. Отримані результати є важливими у пошуку сполук-лідерів для дизайну нових антимікробних препаратів.

Ключові слова: 3-арил-2-хлоропропаналі, реакція Ганча, реакція Вільсмайєра-Хаака, естери пірол-3-карбонových кислот, реакції конденсації, протимікробна активність.

DOI: 10.32434/0321-4095-2020-132-5-36-45

Вступ

Розробка ефективних методів дизайну комбінаторних бібліотек азагетероциклічних сполук і скринінг їх біологічної активності становлять одну з важливих прикладних завдань органічної та медичної хімії. Успіх в реалізації цього процесу значною мірою залежить від доступності вихідних реагентів, що дозволяють варіювати радикали в широких межах. До таких, безумовно, належать діазонієві солі, які легко можна отримати з комерційно доступних ароматичних амінів. У попередніх роботах ми розробили універсальні методи дизайну похідних піролу [1,2], тіазолу [3,4], триазолу [5–7], піразолу [8], тіадіазолу та оксадіазолу [7] з їх використанням. В даній роботі нами здійснено синтез комбінаторної бібліотеки естерів 4-бензилпірол-3-карбон-

вої кислоти та проведено скринінг їх протимікробних властивостей. Особливістю будови вищезгаданих молекул є наявність привілейованого каркасу [9], що говорить про високу ймовірність їх біологічної дії. Також слід зазначити, що пірол та його похідні належать до одного з найбільш численних і важливих у практичному відношенні класів гетероциклічних сполук. Вони широко розповсюджені у природі, де мають надзвичайно важливе значення у багатьох ключових процесах життєдіяльності. Серед монопірольних природних продуктів варто виокремити порфобіліноген – біосинтетичний попередник природних пірольних пігментів, пролін і гідроксипролін – амінокислоти білків, гігрин, кускгігрин, стахідрин – алкалоїди групи піролідину. Багато монопірольних похідних, що мають властивості

антибіотиків, виділено з мікроорганізмів, рослин та вищих організмів (піолютеорин, піролінтрин). Важливими природними сполуками, що містять декілька пірольних ядер, є продігіозини – трипірольні антибіотики, пігменти жовчі (білірубін), хлорофіли, гем, вітаміни групи B₁₂, ферменти (пероксидази, каталази). Практично цінними синтетичними похідними піролу є барвники – фталоціаніни й фармацевтичні препарати – пірацетам, каптоприл, тавегіл, тощо [10–12].

Пошук нових лікарських засобів серед похідних піролу не припиняється; в останнє десятиліття серед похідних піролу знайдено речовини з протимікробною, противірусною, протипухлинною, протизапальною антиковульсантною та іншими видами активності [10–12]. Окремо слід відзначити, що функціоналізовані піроли володіють високою реакційною здатністю, і тому їх широко використовують в дизайні комбінаторних бібліотек органічних сполук для біологічного скринінга.

Результати та обговорення

Взаємодією 3-арил-2-хлоропропаналів (Ia–d), що легко одержуються хлорарилуванням акролеїну арендіазонієвими солями [3] з 1,3-дикарбонільними сполуками (IIa–c) – метилацетоацетатом (IIa), ацетооцтовим (IIb) та бензоїлоацетовим (IIc) естерами – у спирті і в присутності водного аміаку, в умовах реакції Ганча, одержано серію піролів (IIIa–f) (схема 1).

Застосовуючи метод формілювання Вільсмеєра-Хаака, ми одержали з високими виходами піролкарбальдегіди (IVa–e) (схема 1). Виявилось, що альдегіди (IVa–e) легко вступа-

ють у реакції конденсації, зокрема зі сполуками з активними метиленовими групами, що показано на прикладі їх взаємодії з ціанооцтовою кислотою (Va) та її похідними – етилціаноацетатом (Vb), малондинітрилом (VII), ціанацетамідом (IXa) та тіоціанацетамідом (IXb). В результаті згаданих реакцій одержали сполуки (VIa, b), (VIII), (Xa, b) (схема 2). Альдегіди (IVa–e) також реагують з деякими гетероциклічними сполуками, що містять у своїй структурі метиленовий фрагмент, зокрема з 5-метил-2,4-дигідро-3H-піразол-3-оном (XI), утворюючи відповідні похідні (XIIa, b) (схема 2). Цікаві результати отримано при вивченні конденсації альдегідів (IVa–e) з дімедоном (XIII) в крижаній оцтової кислоті. З реакційного середовища виділили сполуку (XIV), що утворилася внаслідок конденсації альдегіду (IVc) лише з однією молекулою дімедону. Перспективними, з погляду можливостей проведення подальших перетворень, видаються синтезовані з високими виходами тіосемікарбазони (XVIa–c). Реакцію здійснювали шляхом кип'ятіння в спирті вихідних альдегідів з тіосемікарбазидами (XVa, b) в присутності каталітичних кількостей піперидину (схема 2).

Молекулярну структуру сполуки (XIIb) підтверджено з допомогою рентгеноструктурних досліджень. Аналіз дифракційних даних для її кристалів показав, що вона співкристалізується з оцтовою кислотою. В незалежній частині кристалічної структури знаходяться дві пари адуктів молекул (XIIb) і молекул оцтової кислоти. Геометричні параметри обох незалежних частин ідентичні в межах експериментальної похибки.

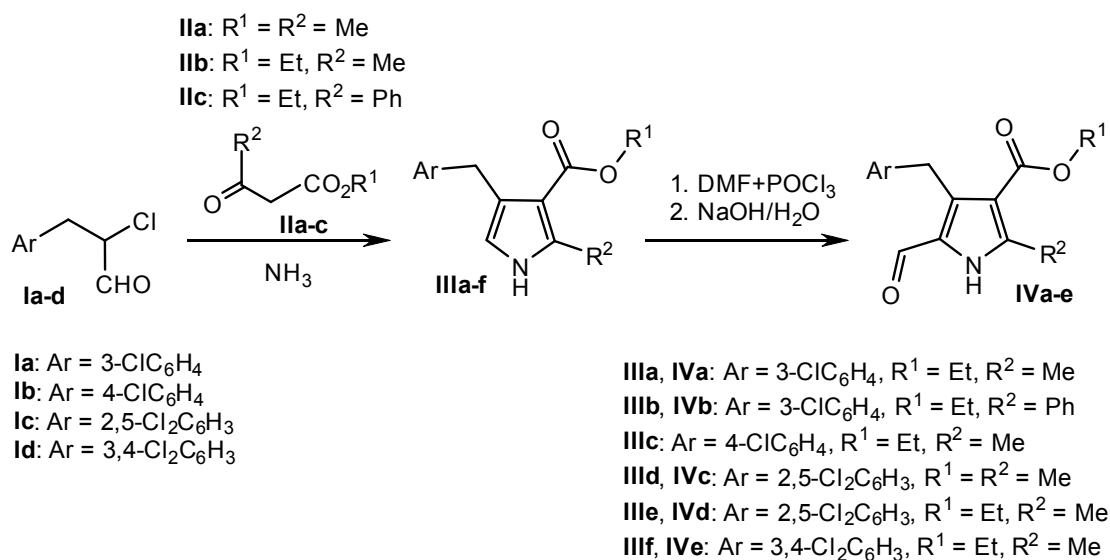
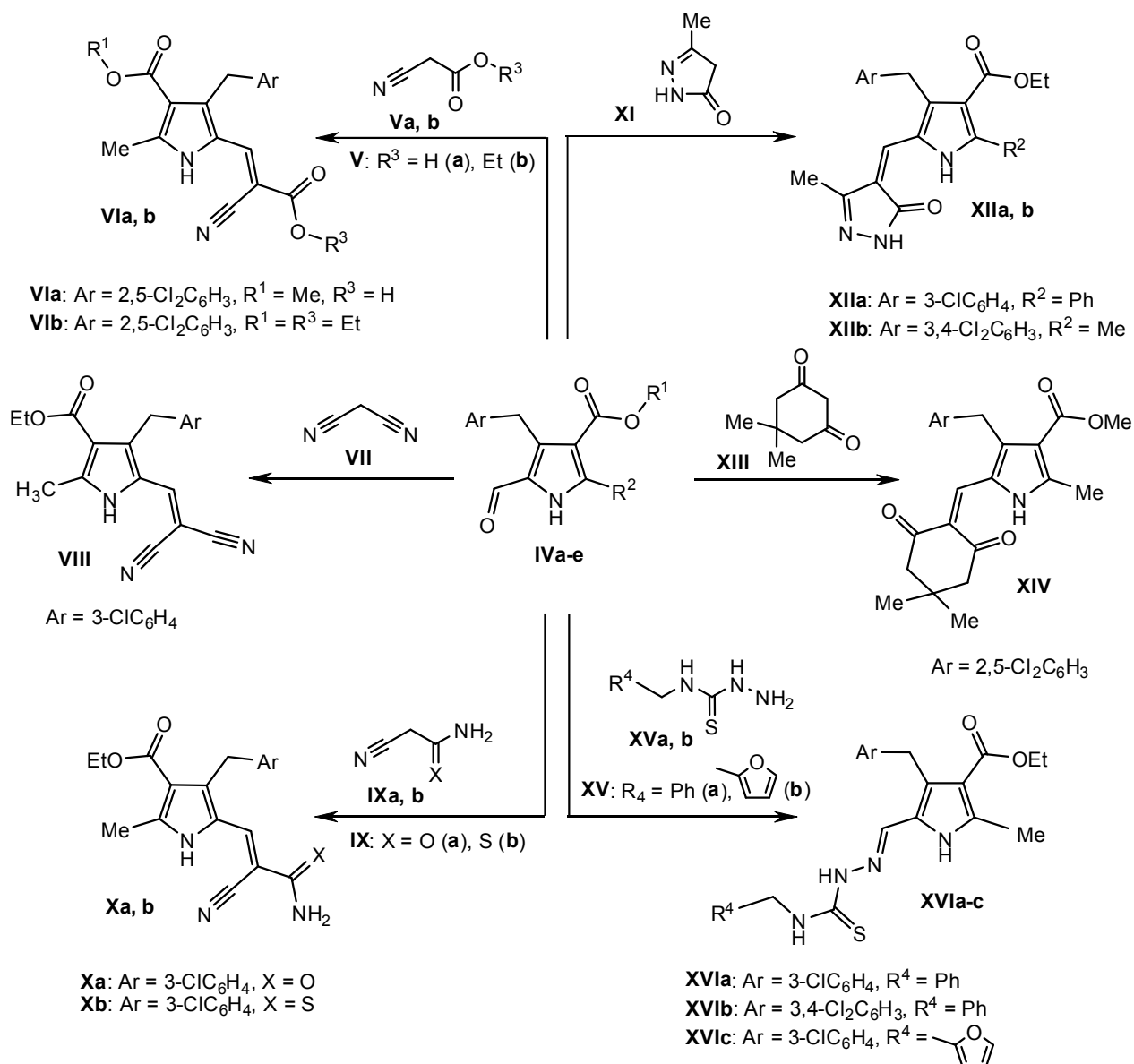


Схема 1. Синтез піролів IIIa–f та піролкарбальдегідів IVa–e

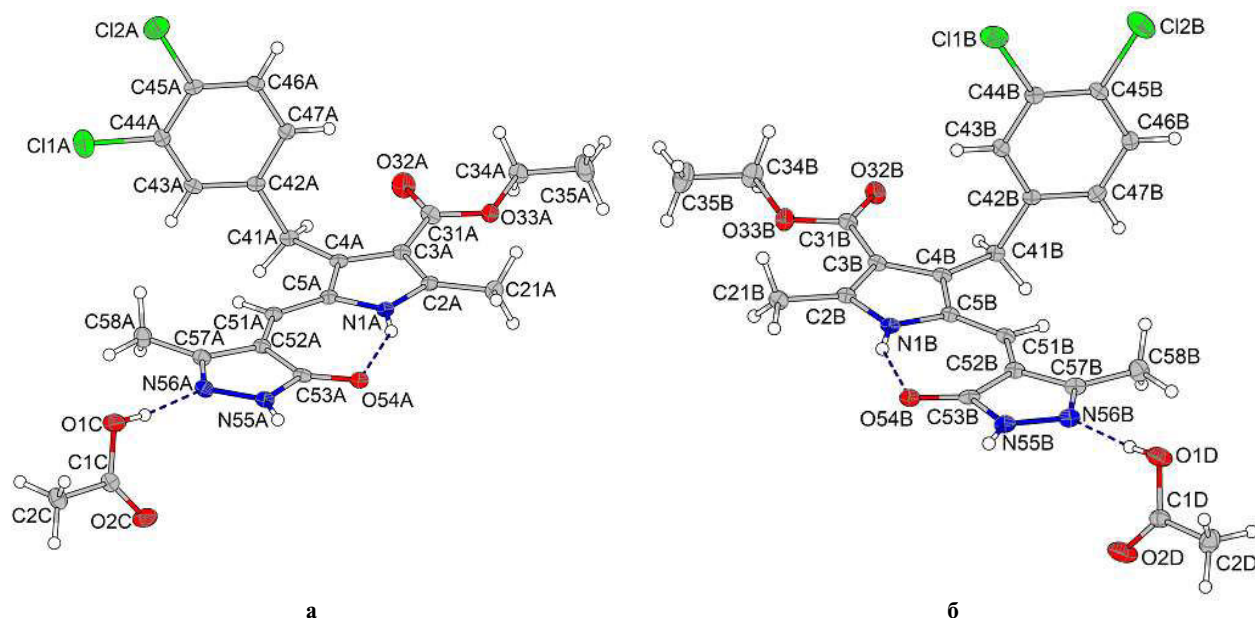
Схема 2. Реакції конденсації 5-форміл-4-*R*-бензил-1*H*-пірол-3-карбоксилатів IVa–e

Молекулярна структура адукта наведена на рисунку. У молекулі (XIIb) пірольне і піразолонове кільця лежать практично в одній площині, їх з'єднує внутрішньомолекулярний водневий зв'язок типу N–H...O. Інші замісники також лежать в площині молекули, окрім 3,4-дихлоробензильного, який утворює двограний кут, близький до 84° з площиною молекули.

Антигрибкову та антибактеріальну активність синтезованих речовин оцінювали за величиною мінімальної фунгіцидної та бактерицидної концентрацій (МФЦК та МБЦК) стосовно грибів роду *Candida*, а також деяких грам-позитивних та грам-негативних бактерій. Мікро-

біологічні дослідження дали можливість встановити, що синтезовані сполуки характеризуються протимікробною дією в широкому діапазоні концентрацій 7,81–500 мкг/мл (табл. 1).

При аналізі результатів встановлено, що протимікробна активність стосовно референс-штаму грам-позитивних бактерій *S. aureus* 209 та *B. sterothermophilus* 718 залежить від структури досліджуваних похідних піролу, а саме по відношенню до штаму *S. aureus* 209 найвищу активність проявила сполука (Xb), її МБсК та МБцк становлять 7,81 мкг/мл, а стосовно штаму *B. sterothermophilus* 718 – сполука (VIII): МБсК становить 3,91 мкг/мл, а МБцк – 7,81 мкг/мл.



Молекулярна структура обох незалежних частин (а і б) адукта етил 4-(3,4-дихлоробензил)-2-метил-5-[(Z)-(3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-4H-піразол-4-ілден)метил]-1H-пірол-3-карбоксилату (XIIb) з оцтовою кислотою.

Показано положення тільки тих неупорядкованих атомів, що мають більші параметри заселеності позицій

Таблиця 1

Протимікробна та протигрибкова активність синтезованих сполук

| Сполуки | Тестові культури мікроорганізмів | | | | | | | | | |
|---------|----------------------------------|-------|---------------------------------|-------|---------------------------|------|---------------------------------|-------|----------------------------|-------|
| | <i>S. aureus</i> 209 | | <i>B. sterothermophilus</i> 718 | | <i>S. typhimurium</i> 441 | | <i>C. albicans</i> ATCC 885/653 | | <i>C. krusei</i> ATCC 6258 | |
| | МБсК | МБцК | МБсК | МБцК | МБсК | МБцК | МФсК | МФцК | МФсК | МФцК |
| IIIc | 31,25 | 31,25 | 62,5 | 125 | 125 | 125 | 31,25 | 31,25 | 15,62 | 15,62 |
| III d | 31,25 | 31,25 | 250 | 250 | 250 | 500 | 15,62 | 31,25 | 7,81 | 7,81 |
| III f | 31,25 | 62,5 | 7,81 | 15,62 | 62,5 | 62,5 | 31,25 | 31,25 | 31,25 | 31,25 |
| VIa | 62,5 | 125 | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 15,62 | 15,62 |
| VIb | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 31,25 | 31,25 | 15,62 | 15,62 |
| VIII | 31,25 | 62,5 | 3,91 | 7,81 | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 15,62 | 15,62 |
| Xa | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 125 | 250 | 250 | 15,62 | 62,5 | 31,25 | 31,25 |
| Xb | 7,81 | 7,81 | 15,62 | 15,62 | 62,5 | 62,5 | 15,62 | 31,25 | 7,81 | 7,81 |
| XIIa | 31,25 | 62,5 | 15,62 | 31,25 | 31,25 | 62,5 | 31,25 | 62,5 | 31,25 | 31,25 |
| XIIb | 62,5 | 62,5 | 31,25 | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 31,25 | 31,25 |
| XIV | 31,25 | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 62,5 | 31,25 | 62,5 | 7,81 | 7,81 |
| XVIa | 62,5 | 62,5 | 31,25 | 62,5 | 250 | 500 | 31,25 | 62,5 | 15,62 | 15,62 |
| XVIb | 31,25 | 62,5 | 31,25 | 31,25 | 31,25 | 62,5 | 31,25 | 31,25 | 15,62 | 15,62 |
| XVIc | 31,25 | 62,5 | 15,62 | 62,5 | 62,5 | 125 | 31,25 | 62,5 | 31,25 | 31,25 |
| *Б | 1,95 | 7,81 | 0,97 | 3,9 | 62,5 | 125 | 15,62 | 62,5 | 7,81 | 7,81 |

Примітка: * – Б як контроль використовували препарат «Біфоназол». Розчин для зовнішнього застосування 1% по 15 мл у флаконах «Торон GmbH», «Bayer AG» та «Bayer HealthCare AG», Іспанія/Німеччина.

Результати, які отримані при тестуванні синтезованих речовин за відношенням до штамів *S. typhimurium* 441 та *C. albicans* ATCC 885/653, дозволяють зробити висновок, що введення тих чи інших структурних фрагментів у молекулу піролу, суттєво не впливає на протимікробну ак-

тивність досліджуваних похідних і вона залишається помірною.

Особливий інтерес виявляють результати, отримані при тестуванні на фунгіцидну активність по відношенню до референс-штаму грибка *Candida krusei* ATCC 6258, оскільки ос-

танній володіє природною стійкістю до флуконазолу, а смертність від фунгемій викликаних ним, значно вища в порівнянні з *Candida albicans* [13]. Встановлено, що МФЦК для сполук (III_d), (Xb), (XIV) становить 7,81 мкг/мл, що порівнюється до МФЦК протигрибкового засобу біфоназолу, який був використаний як контроль. Таким чином, отримані дані видаються особливо цікавими у контексті подальших поглиблених досліджень.

Експериментальна хімічна частина

Температури плавлення синтезованих сполук визначали у відкритих капілярних трубках на електротермічному приладі ПТП-М і не корегували. Спектри ЯМР ¹H записували на приладах Varian Mercury (400 МГц) (сполуки (IV_a, d), (VI_a, b), (VIII), (Xa, b), (XIV), (XVI_a, c)) та Bruker DRX500 (500 МГц) (сполуки (III_b), (IV_b, c, e), (XI_a, b), (XVI_b)), розчинники – ДМСO-d₆ та ДМСO-d₆+CCl₄. Спектри ЯМР ¹³C сполук (III_b), (IV_c) записували на приладі Varian Mercury (100 МГц), розчинник – CDCl₃. Хімічні зміщення (d, м.ч.) наведено стосовно сигналу розчинника, константи спин-спінової взаємодії зазначено у герцах.

3-Арил-2-хлоропропанали (Ia–d) отримували хлорарилуванням акролеїну діазонієвими солями за методикою [3].

Алкіль 4-бензил-2-метил(феніл)-1Н-пірол-3-карбоксилати (III_a–f) отримували за методикою [2]. Характеристики сполук (III_a, c–f) наведено у працях [1,2].

Етил 2-феніл-4-(3-хлоробензил)-1Н-пірол-3-карбоксилат (III_b)

Вихід 44%. Білі кристали, T_{пл.} 120–121^oC (EtOH). ЯМР ¹H δ: 1,01 т (3H, J=7,0, CH₃CH₂O), 3,98 к (2H, J=7,0, CH₃CH₂O), 4,01 с (2H, CH₂), 6,65 д (1H, J=2,0, 5-H), 7,12–7,40 м (7H, ArH), 7,46 д (2H, J=7,5, ArH), 11,46 ш.с (1H, NH). ЯМР ¹³C δ: 14,0 (CH₂CH₃), 32,8 (CH₂), 59,5 (CH₂CH₃), 110,6 (C_{Pyr}-4), 117,4 (C_{Pyr}-5), 125,3 (C_{Ar}), 125,8 (C_{Pyr}-3), 127,0 (C_{Ar}), 127,9 (C_{Ar}), 128,0 (C_{Ar}), 128,8 (C_{Ar}), 129,0 (C_{Ar}), 129,3 (C_{Ar}), 132,7 (C_{Pyr}-2), 133,8 (C_{Ar}), 138,0 (C_{Ar}-Cl), 143,7 (C_{Ar}-1), 165,4 (COO). Знайдено, %: C 70,67; H 5,40; N 4,08. C₂₀H₁₈ClNO₂. Обчислено, %: C 70,69; H 5,34; N 4,12.

Загальна методика синтезу альдегідів піролів (IV_a–e)

Реакцію проводили в 250 мл круглодонній тришийковій колбі, спорядженій механічною мішалкою, крапельною лійкою, термометром і зворотним холодильником. До 17 г свіжопереганого ДМФА додавали краплями, за інтен-

сивного перемішування та охолодження (0–5^oC) 7,15 г POCl₃. Після цього до отриманого розчину за кімнатної температури додавали невеликими частинами відповідний пірол (III_a,b,d–f). Реакційну суміш витримували ще 1,5 год при 80^oC, охолоджували і виливали у 20%-ний водний розчин NaOH. Осад, що утворився, перемішували 1 год, відфільтровували, промивали водою, сушили і перекристалізували з суміші етанол–ДМФА, 10:1.

Етил 2-метил-5-форміл-4-(3-хлоробензил)-1Н-пірол-3-карбоксилат (IV_a)

Вихід 85%. Білі кристали, T_{пл.} 145^oC. ЯМР ¹H δ: 1,23 т (3H, J=7,0, CH₃CH₂O), 2,47 с (3H, CH₃), 4,15 к (2H, J=7,0, CH₃CH₂O), 4,36 с (2H, CH₂), 7,03–7,10 м (2H, ArH), 7,14–7,20 м (2H, ArH), 9,59 с (1H, CHO), 12,22 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: C 62,78; H 5,21; N 4,51. C₁₆H₁₆ClNO₃. Обчислено, %: C 62,85; H 5,27; N 4,58.

Етил 2-феніл-5-форміл-4-(3-хлоробензил)-1Н-пірол-3-карбоксилат (IV_b)

Вихід 76%. Білі кристали, T_{пл.} 134–135^oC. ЯМР ¹H δ: 0,99 т (3H, J=7,0, CH₃CH₂O), 4,03 к (2H, J=7,0, CH₃CH₂O), 4,45 с (2H, CH₂), 7,16–7,32 м (4H, C₆H₄), 7,40–7,45 м (3H, C₆H₅), 7,50–7,55 м (2H, C₆H₅), 9,83 с (1H, CHO), 12,64 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: C 68,48; H 4,89; N 3,77. C₂₁H₁₈ClNO₃. Обчислено, %: C 68,57; H 4,93; N 3,81.

Метил 4-(2,5-дихлоробензил)-2-метил-5-форміл-1Н-пірол-3-карбоксилат (IV_c)

Вихід 65%. Білі кристали, T_{пл.} 199–200^oC. ЯМР ¹H δ: 2,57 с (3H, CH₃), 3,65 с (3H, CH₃O), 4,41 с (2H, CH₂), 6,78 д (1H, J=2,5, 6-H C₆H₃), 7,05 д.д (1H, J=2,5; 8,5, 4-H C₆H₃), 7,24 д (1H, J=8,5, 3-H C₆H₃), 9,42 с (1H, CHO), 10,16 ш.с (1H, NH). ЯМР ¹³C δ: 9,8 (CH₃), 23,0 (CH₂), 46,3 (CH₃O), 109,2 (C_{Pyr}-4), 122,8 (C_{Pyr}-2), 124,3 (C_{Ar}), 124,4 (C_{Ar}), 125,5 (C_{Ar}), 127,0 (C_{Ar}), 128,0 (C_{Pyr}-5), 129,9 (C_{Pyr}-3), 135,5 (C_{Ar}-Cl), 139,2 (C_{Ar}-Cl), 160,0 (COO), 173,1 (CHO). Знайдено, %: C 55,13; H 4,04; N 4,35. C₁₅H₁₃Cl₂NO₃. Обчислено, %: C 55,24; H 4,02; N 4,29.

Етил 2-метил-5-форміл-4-(2,5-дихлоробензил)-1Н-пірол-3-карбоксилат (IV_d)

Вихід 67%. Білі кристали, T_{пл.} 164–165^oC. ЯМР ¹H δ: 1,10 т (3H, J=7,0, CH₃CH₂O), 2,53 с (3H, CH₃), 4,07 к (2H, J=7,0, CH₃CH₂O), 4,39 с (2H, CH₂), 6,75 д (1H, J=2,0, 6-H ArH), 7,13 д.д (1H, J=2,4; 8,4, 4-H ArH), 7,34 д (1H, J=8,4, 3-H ArH), 9,50 с (1H, CHO), 12,38 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: C 56,37; H 4,38; N 4,18. C₁₆H₁₅Cl₂NO₃. Обчислено, %: C 56,49; H 4,44; N 4,12.

Етил 4-(3,4-дихлоробензил)-2-метил-5-форміл-ІН-пірол-3-карбоксилат (IVe)

Вихід 82%. Білі кристали, $T_{\text{пл.}}$ 157–158°C. ЯМР ^1H δ : 1,17 т (3H, $J=7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,45 с (3H, CH_3), 4,14 к (2H, $J=7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,38 с (2H, CH_2), 7,12 д (1H, $J=8,0$, 6-Н АгН), 7,40 с (1H, 2-Н АгН), 7,50 д (1H, $J=8,5$, 5-Н АгН), 9,69 с (1H, CHO), 12,40 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 56,55; Н 4,49; N 4,07. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_3$. Обчислено, %: С 56,49; Н 4,44; N 4,12.

(2Е)-3-[3-(2,5-Дихлоробензил)-5-метил-4-(метоксикарбоніл)-ІН-пірол-2-іл]-2-ціаноакрилова кислота (VIa)

Розчиняли за нагрівання 1,01 г (3,1 ммоль) альдегіду (IVc) та 0,26 г (3,1 ммоль) ціаноцтової кислоти (Va) в суміші з 10 мл ізопропанолу та 5 мл ДМФА. До отриманого розчину додавали 2–3 краплі піперидину та кип'ятили близько 2 год, охолоджували, виливали у 25 мл води. Утворений осад відфільтровували та перекристалізували з суміші етанол–ДМФА, 2:1. Виділили 1,14 г продукту. Вихід 79%. Жовтуваті кристали, $T_{\text{пл.}}$ 237–238°C (розкл). ЯМР ^1H δ : 2,63 с (3H, CH_3), 3,64 с (3H, CH_3O), 4,26 с (2H, CH_2), 6,67 с (1H, 6-Н C_6H_3), 7,18 д (1H, $J=8,0$, 4-Н C_6H_3), 7,40 д (1H, $J=8,0$, 3-Н C_6H_3), 7,81 с (1H, CH), 11,42 ш.с (1H, NH). ДМФА: 2,77 с (3H, CH_3), 2,93 с (3H, CH_3), 7,90 с (1H, CHO). Знайдено, %: С 53,91; Н 4,68; N 8,89. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\cdot\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$. Обчислено, %: С 54,09; Н 4,54; N 9,01.

Етил 4-(2,5-дихлоробензил)-5-[(1Е)-3-етокси-3-оксо-2-ціанопрон-1-ен-1-іл]-2-метил-ІН-пірол-3-карбоксилат (VIb)

Суміш 1,05 г (3,1 ммоль) альдегіду (IVd), 0,35 г (3,1 ммоль) етилціаноацетату (Vb), 2–3 краплі триетиламіну в 15 мл етанолу кип'ятили 1 год, охолоджували, утворений осад відфільтровували та промивали на фільтрі етанолом. Виділили 0,97 г продукту. Вихід 72%. Жовті кристали, $T_{\text{пл.}}$ 217–218°C. ЯМР ^1H δ : 1,15 т (3H, $J=7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}_{\text{Pyr}}$), 1,35 т (3H, $J=7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,67 с (3H, CH_3), 4,12 к (2H, $J=7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}_{\text{Pyr}}$), 4,20–4,32 м (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ і CH_2), 6,73 с (1H, 6-Н C_6H_3), 7,14 д (1H, $J=8,4$, 4-Н C_6H_3), 7,35 д (1H, $J=8,4$, 3-Н C_6H_3), 7,83 с (1H, CH), 11,31 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 58,03; Н 4,57; N 6,57. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: С 57,94; Н 4,63; N 6,44.

Етил 5-(2,2-диціановініл)-2-метил-4-(3-хлоробензил)-ІН-пірол-3-карбоксилат (VIII)

Розчиняли при нагріванні 1 г (3,3 ммоль) альдегіду (IVa) і 0,22 г (3,3 ммоль) малонодінітрилу (VII) в 10 мл етанолу. До одержаного розчину додавали 2–3 краплі піперидину. Майже

одразу почав утворюватися осад. Суміш кип'ятили ще 30 хв, охолоджували, осад відфільтровували і перекристалізували з етанолу. Маса продукту 0,7 г. Вихід 60%. Бідо-жовті кристали, $T_{\text{пл.}}$ 167–168°C. ЯМР ^1H δ : 1,23 т (3H, $J=7,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,61 с (3H, CH_3), 4,16 к (2H, $J=7,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,28 с (2H, CH_2), 6,97 д (1H, $J=8,8$, 6-Н C_6H_4), 7,09 д (1H, $J=9,6$, 4-Н C_6H_4), 7,12 с (1H, 2-Н C_6H_4), 7,17 т (1H, $J=7,4$, 5-Н C_6H_4), 8,03 с (1H, CH), 11,42 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 64,41; Н 4,49; N 11,97. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: С 64,50; Н 4,56; N 11,88.

Етил 5-[(1Е)-3-аміно-3-оксо-2-ціанопрон-1-ен-1-іл]-2-метил-4-(3-хлоробензил)-ІН-пірол-3-карбоксилат (Ха)

Суміш 0,95 г (3,1 ммоль) альдегіду (IVa), 0,26 г (3,1 ммоль) ціанацетаміду (IXa) та 2–3 краплі триетиламіну в 10 мл етанолу кип'ятили 1 год, охолоджували, утворений осад відфільтровували та перекристалізували з суміші етанол–ДМФА, 3:1. Виділили 0,75 г продукту. Вихід 65%. Жовтуваті кристали, $T_{\text{пл.}}$ 231–232°C. ЯМР ^1H δ : 1,22 т (3H, $J=7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,59 с (3H, CH_3), 4,15 к (2H, $J=7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,24 с (2H, CH_2), 6,98 д (1H, $J=8,0$, 6-Н C_6H_4), 7,07 д (1H, $J=8,0$, 4-Н C_6H_4), 7,11 с (1H, 2-Н C_6H_4), 7,17 т (1H, $J=8,0$, 5-Н C_6H_4), 7,34 ш.с (2H, NH_2), 7,93 с (1H, CH), 11,00 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 61,29; Н 4,82; N 11,23. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Обчислено, %: С 61,38; Н 4,88; N 11,30.

Етил 5-[(1Е)-3-аміно-3-тіоксо-2-ціанопрон-1-ен-1-іл]-2-метил-4-(3-хлоробензил)-ІН-пірол-3-карбоксилат (Хб)

Суміш 0,95 г (3,1 ммоль) альдегіду (IVa), 0,31 г (3,1 ммоль) тіоціанацетаміду (IXb) та 2–3 краплі триетиламіну в 15 мл етанолу кип'ятили 1,5 год, охолоджували, утворений осад відфільтровували та перекристалізували з етанолу. Виділили 0,85 г продукту. Вихід 71%. Світло-коричневі кристали, $T_{\text{пл.}}$ 158–159°C. ЯМР ^1H δ : 1,23 т (3H, $J=7,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,60 с (3H, CH_3), 4,15 к (2H, $J=7,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,26 с (2H, CH_2), 6,98–7,25 м (5H, NH_2 і АгН), 8,15 с (1H, CH), 10,60 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 58,72; Н 4,62; N 10,88. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: С 58,83; Н 4,68; N 10,83.

Етил 5-[(Z)-(3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-4Н-піразол-4-іліден)метил]-2-феніл-4-(3-хлоробензил)-ІН-пірол-3-карбоксилат (ХІІа)

Суміш 1,1 г (3 ммоль) альдегіду (IVb), 0,29 г (3 ммоль) піразолону (XI) і 0,25 г (3 ммоль) безводного AsONa в 15 мл крижаної оцтової кислоти кип'ятили 4 год. Після цього реакційну суміш охолоджували і залишали за кімнатної

температури на добу. Осад, що утворився, відфільтрували, сушили і перекристалізували з АсОН. Отримали 1,1 г продукту. Вихід 82%. Оранжеві кристали, $T_{\text{пл}}$ 153–154°C. ЯМР ^1H δ : 1,05 т (3H, $J=7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,19 с (3H, CH_3), 2,50 с (3H, $\text{CH}_{3\text{Pyrazole}}$), 4,09 к (2H, $J=7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,47 с (2H, CH_2), 7,14–7,34 м (4H, C_6H_5 і C_6H_4), 7,45–7,70 м (6H, C_6H_5 і C_6H_4 і CH), 11,60 с (1H, $\text{NH}_{\text{Pyrazole}}$), 15,20 с (1H, NH). Знайдено, %: С 66,91; Н 4,90; N 9,29. $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Обчислено, %: С 67,04; Н 4,95; N 9,38.

Етил 4-(3,4-дихлоробензил)-2-метил-5-[(Z)-(3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-4H-піразол-4-ілден)-метил]-1H-пірол-3-карбоксилат (XIIb)

Синтезували з альдегіду (IVe) за методикою сполуки (XIIa). Вихід 86%. Оранжеві кристали, $T_{\text{пл}}$ 217–218°C. ЯМР ^1H δ : 1,18 т (3H, $J=7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,16 с (3H, CH_3), 2,56 с (3H, $\text{CH}_{3\text{Pyrazole}}$), 4,15 к (2H, $J=7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,42 с (2H, CH_2), 7,08 д (1H, $J=8,5$, 6-Н C_6H_3), 7,40 с (1H, 2-Н C_6H_3), 7,49 д (1H, $J=8,5$, 5-Н C_6H_3), 7,52 с (1H, CH), 11,53 с (1H, CH), 11,92 ш.с (1H, $\text{NH}_{\text{Pyrazole}}$), 14,72 с (1H, NH). АсОН: 1,91 с (3H, CH_3). Знайдено, %: С 55,17; Н 4,91; N 8,68. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: С 55,01; Н 4,83; N 8,75.

Метил 5-[(4,4-диметил-2,6-діоксоциклогексиліден)метил]-4-(2,5-дихлоробензил)-2-метил-1H-пірол-3-карбоксилат (XIV)

Суміш 1,01 г (3,1 ммоль) альдегіду (IVc) та 0,87 г (6,2 ммоль) дімедону (XIII) в 10 мл оцтової кислоти кип'ятили близько 2 год, залишали на ніч за кімнатної температури, після чого додавали 20 мл води. Утворений осад відфільтрували та перекристалізували з суміші етанол–ДМФА, 3:1. Виділили 0,93 г продукту. Вихід 67%. Жовті кристали, $T_{\text{пл}}$ 181–182°C. ЯМР ^1H δ : 1,05 с (6H, 2г CH_3), 2,47 с (3H, $\text{CH}_{3\text{Pyr}}$), 2,61 с (2H, CH_2), 2,69 с (2H, CH_2), 3,69 с (3H, CH_3O), 4,40 с (2H, $\text{CH}_{2\text{Bz}}$), 6,63 с (1H, 6-Н C_6H_3), 7,19 д (1H, $J=8,0$, 4-Н C_6H_3), 7,42 д (1H, $J=8,0$, 3-Н C_6H_3), 7,83 с (1H, CH), 13,76 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 61,49; Н 5,11; N 3,19. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_4$. Обчислено, %: С 61,62; Н 5,17; N 3,12.

Загальна методика синтезу тіосемікарбазонів (XVIa–c)

Суміш 3,3 ммоль відповідного альдегіду (IVa, e), 3,3 ммоль 4-бензил(2-фурил)тіосемікарбазиду (XVa, b) та 2–3 краплі піперидину в 15 мл етанолу кип'ятили близько 2 год, охолоджували, утворений осад відфільтрували і промивали на фільтрі етанолом. Сполуку (XVIb) перекристалізували з суміші DMF–EtOH, 1:1.

Етил 5-((E)-{[(бензиламіно)карбонотіоїл]гі-

дразоно}метил)-2-метил-4-(3-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат (XVIa)

Вихід 92%. Світло-жовті кристали, $T_{\text{пл}}$ 210–211°C. ЯМР ^1H δ : 1,24 т (3H, $J=7,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,48 с (3H, CH_3), 4,09 с (2H, CH_2), 4,15 к (2H, $J=7,2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,92 д (2H, $J=5,6$, CH_2NH), 7,04–7,10 м (2H, ArH), 7,12–7,23 м (3H, ArH), 7,27–7,37 м (4H, ArH), 8,05 с (1H, CH), 8,66 т (1H, $J=6,0$, NHCH_2), 11,27 ш.с (1H, NH), 11,31 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 61,34; Н 5,41; N 12,03. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: С 61,46; Н 5,37; N 11,95.

Етил 5-((E)-{[(бензиламіно)карбонотіоїл]гі-дразоно}метил)-4-(3,4-дихлоро-бензил)-2-метил-1H-пірол-3-карбоксилат (XVIIb)

Вихід 78%. Жовті кристали, $T_{\text{пл}}$ 214–215°C. ЯМР ^1H δ : 1,17 т (3H, $J=7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,51 с (3H, CH_3), 4,07 с (2H, CH_2), 4,11 к (2H, $J=7,0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,93 д (2H, CH_2NH), 7,03–7,10 м (2H, ArH), 7,16–7,36 м (4H, ArH), 7,45–7,53 м (2H, ArH), 8,01 с (1H, CH), 8,43 ш.с (1H, NHCH_2), 11,31 ш.с (1H, NH), 11,52 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 57,34; Н 4,88; N 11,06. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: С 57,26; Н 4,81; N 11,13.

Етил 2-метил-5-[(E)-{[(2-фурилметил)аміно]карбонотіоїл}гідразоно]метил]-4-(3-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат (XVIc)

Вихід 93%. Світло-жовті кристали, $T_{\text{пл}}$ 218–219°C. ЯМР ^1H δ : 1,25 т (3H, $J=6,8$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,51 с (3H, CH_3), 4,09 с (2H, CH_2), 4,16 к (2H, $J=6,8$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,86 д (2H, $J=6,0$, CH_2NH), 6,29–6,34 м (2H, 3,4- $\text{H}_{2\text{Fur}}$), 7,04–7,10 м (2H, ArH), 7,13–7,19 м (2H, ArH), 7,40–7,42 м (1H, 5- H_{Fur}), 8,03 с (1H, CH), 8,54 т (1H, $J=6,0$, NHCH_2), 11,31 ш.с (1H, NH), 11,35 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 57,46; Н 5,10; N 12,16. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 57,57; Н 5,05; N 12,21.

Експериментальна кристалографічна частина

Дифракційні дані для сполуки (XIIb) зібрано на автоматичному дифрактометрі Oxford Diffraction Xcalibur (CCD детектор Atlas) з використанням MoK_α випромінювання ($\lambda=0,71073$ Å). Зібрані дифракційні дані опрацьовано з допомогою пакету програм CrysAlis PRO. Кристалічну структуру розв'язано в програмі ShelXT і уточнено методом найменших квадратів в ShelXL. В молекулі а (рисунок) етильна група неупорядкована у двох позиціях з факторами заселення 0,857(5):0,143(5). В молекулі б (рисунок) атом Cl1B неупорядкований у двох позиціях з факторами заселення 0,7747(15):0,2253(15). Кристалографічні дані систематизовано в табл. 2.

Таблиця 2

Вибрані кристалографічні параметри структури (XIIb)

| Брутто-формула | $C_{22}H_{23}Cl_2N_3O_5$ | Властивості кристалу | |
|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|
| Номер CCDC | 1917629 | ρ , г/см ³ | 1,392 |
| Формульна маса, г/моль | 480,33 | μ , мм ⁻¹ | 0,322 |
| Температура, К | 100,0(2) | F(000) | 1000 |
| Довжина хвилі, Å | 0,71073 | θ_{max} , ° | 29,42 |
| Сингонія, просторова група | Триклінна, P $\bar{1}$ (2) | Розмір кристалу, мм ³ | 0,33×0,20×0,06 |
| Параметри комірки | | Колір | Оранжевий |
| a, Å | 11,367(4) | Відбиття виміряні | 30325 |
| b, Å | 14,183(5) | Відбиття незалежні | 10907 |
| c, Å | 15,916(5) | Число параметрів, що підлягають уточненню | 611 |
| α , ° | 72,67(3) | <i>S, Goof</i> | 1,02 |
| β , ° | 73,74(3) | Фактори розбіжності ($I > 2\sigma(I)$) | $R_1=0,0445$, $wR_2=0,0888$ |
| γ , ° | 73,31(3) | Фактори розбіжності (усі рефлекси) | $R_1=0,0777$, $wR_2=0,1020$ |
| V , Å ³ | 2292,6(15) | | |
| Z | 4 | | |

Експериментальна біологічна частина

Дослідження протигрибкової та протибактеріальної дії синтезованих сполук проводили із використанням мікрометоду дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі. Визначали мінімальні бактеріостатичні чи фунгістатичні (МБсК, МФсК) концентрації та мінімальні бактерицидні чи фунгіцидні (МБцК, МФцК) концентрації синтезованих похідних піролу щодо референс-штамів бактерій (*S. aureus* 209, *B. sterothermophilus* 718, *S. typhimurium* 441) та грибів (*C. albicans* ATCC 885/653 та *C. krusei* ATCC 6258).

До 96 лункових полістиролових планшетів вносили по 0,05 мл 4-годинної культури мікроорганізмів (для грибів використовували 10⁴ КУО/мл у рідкому середовищі Сабуро, для бактерій в 1 мл м'ясо-пептонного бульйону містилося 10⁵ КУО/мл). Суспензію досліджуваних мікроорганізмів (інокулюму) готували з добової культури. Петлею для посівів відбирали кілька однотипних ізольованих колоній, переносили незначну кількість матеріалу в пробірку із стерильним фізіологічним розчином і за допомогою денситометра (DEN-1 Biosan) одержували суспензію мікроорганізмів у концентрації 1,5×10⁸ КУО/мл, яка відповідає стандарту мутності 0,5 за МакФарландом. Потім, не пізніше 15 хв, десятикратним розведенням в поживному середовищі отримували необхідну робочу мікробну суспензію. Готували розчини досліджуваних сполук для мікрометоду серійних розведень (у концентрації 1000 мкг/мл), використовуючи як розчинник диметилсульфоксид. Основні робочі розчини зберігали за температури не вище 20°C. В першу лунку вносили 0,05 мл матричного розчину дослідної речовини, після перемішування переносили по 0,05 мл у наступні лунки першого ряду, в такий спосіб отримували розведення від 500 мкг/мл до 3,9 мкг/мл [14]. Так само здійснювали дослідження у наступних рядах лунок з іншими сполуками. Після цього планшети поміщали в термостат за температури 37°C, інкубували 24 год (для грибів – 28°C, 48 год, відповідно). Найменшу концентрацію досліджуваної речовини, у присутності якої не спостерігали росту культури, приймали за бактеріостатичну (фунгістатичну) концентрацію. Досліди проводили паралельно з контролем, а для отримання вірогідних результатів експерименти виконували тричі з кожною концентрацією сполуки та досліджуваною культурою мікроорганізмів.

досліджуваних сполук для мікрометоду серійних розведень (у концентрації 1000 мкг/мл), використовуючи як розчинник диметилсульфоксид. Основні робочі розчини зберігали за температури не вище 20°C. В першу лунку вносили 0,05 мл матричного розчину дослідної речовини, після перемішування переносили по 0,05 мл у наступні лунки першого ряду, в такий спосіб отримували розведення від 500 мкг/мл до 3,9 мкг/мл [14]. Так само здійснювали дослідження у наступних рядах лунок з іншими сполуками. Після цього планшети поміщали в термостат за температури 37°C, інкубували 24 год (для грибів – 28°C, 48 год, відповідно). Найменшу концентрацію досліджуваної речовини, у присутності якої не спостерігали росту культури, приймали за бактеріостатичну (фунгістатичну) концентрацію. Досліди проводили паралельно з контролем, а для отримання вірогідних результатів експерименти виконували тричі з кожною концентрацією сполуки та досліджуваною культурою мікроорганізмів.

Висновки

Вперше отримано серію нових 5-форміл-4-R-бензил-1H-пірол-3-карбоксилатів (IVa–e) та досліджено їх в реакціях з тіосемікарбазидами і з сполуками, що містять активні метиленові групи. Досліджено протимікробну активність синтезованих речовин. Ідентифіковано сполуки, які за своєю протигрибковою активністю сумірні з препаратом порівняння біфоназолом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 3-Aryl-2-chloropropanals in Hantzsch synthesis of pyrroles / Matiychuk V.S., Martyak R.L., Obushak N.D., Ostapiuk Yu.V., Pidlypnyi N.I. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2004. – Vol.40. – No. 9. – P.1218-1219.
2. Synthesis and antitumor activity of 4-benzylpyrrole derivatives / Martyak R., Frolov D., Matiychuk V., Obushak M. // *Visnyk Lviv. Univ. Ser. Khim.* – 2018. – No.59(2). – P.276-285.
3. Heterocyclic syntheses on the basis of arylation products of unsaturated compounds: X. 3-Aryl-2-chloropropanals as reagents for the synthesis of 2-amino-1,3-thiazole derivatives / Obushak N.D., Matiichuk V.S., Vasylyshin R.Ya., Ostapyuk Yu.V. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2004. – Vol.40. – No. 3. – P.383-389.
4. A convenient method for the synthesis of 2-[(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one derivatives / Ostapiuk Y.V., Obushak M.D., Matiychuk V.S., Naskrent M., Gzella A.K. // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol.53. – No. 5. – P.543-545.
5. Synthesis and selected transformations of 1-(5-methyl-1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)ethanones and 1-[4-(4-R-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]ethanones / Pokhodylo N.T., Savka R.D., Matiichuk V.S., Obushak N.D. // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2009. – Vol.79. – No. 2. – P.309-314.
6. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. Synthesis of ethyl 4,5-disubstituted 2-azido-3-thiophenecarboxylates and use in the synthesis of thieno[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrimidin-5(4H)-ones // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol.65. – No. 13. – P.2678-2683.
7. Synthesis of heterocycles from arylation products of unsaturated compounds: XVIII. 5-Arylfuran-2-carboxylic acids and their application in the synthesis of 1,2,4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazole, and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives / Gorak Yu.I., Obushak N.D., Matiichuk V.S., Lytvyn R.Z. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol.45. – No. 4. – P.541-550.
8. Matiichuk V.S., Potopnyk M.A., Obushak N.D. Molecular design of pyrazolo[3,4-d]pyridazines // *Russ. J. Org. Chem.* – 2008. – Vol.44. – No. 9. – P.1352-1361.
9. Bemis G.W., Murcko M.A. The properties of known drugs. 1. Molecular frameworks // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol.39. – No. 15. – P.2887-2893.
10. Mohamed M.S., Fathallah S.S. Pyrroles and fused pyrroles: synthesis and therapeutic activities // *Mini-Rev. Org. Chem.* – 2014. – Vol.11. – No. 4. – P.477-507.
11. Recent synthetic and medicinal perspectives of pyrroles: An overview / Kaur R., Rani V., Abbot V., Kapoor Y., Konar D., Kumar K. // *J. Pharm. Chem. Chem. Sci.* – 2017. – Vol.1. – No. 1. – P.17-32.
12. Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics / Bhardwaj V., Gumber D., Abbot V., Dhiman S., Sharma P. // *RSC Adv.* – 2015. – Vol.5. – No. 20. – P.15233-15266.
13. The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar *Candida albicans* to multiresistant *Candida auris* / Quindos G., Marcos-Arias C., San-Millan R., Mateo E., Eraso E. // *Int. Microbiol.* – 2018. – Vol.21. – No. 3. – P.107-119.
14. Antifungal activity of 5-(2-nitrovinyl) imidazoles and their derivatives against the causative agents of vulvovaginal candidiasis / Yakovychuk N.D., Deyneka S.Y., Grozav A.M., Humenna A.V., Popovych V.B., Djuriak V.S. // *Regul. Mech. Biosyst.* – 2018. – Vol.9. – No. 3. – P.369-373.

Надійшла до редакції 30.09.2019

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF DERIVATIVES OF 4-R-BENZYLPIRROL-3-CARBOXYLIC ACID ESTERS

R.L. Martyak ^{a,*}, A.M. Grozav ^b, N.D. Yakovychuk ^b, V.V. Kinzhybalo ^c, V.S. Matiychuk ^a^a Ivan Franko National University of Lviv, Lviv, Ukraine^b Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine^c Institute of Low Temperature and Structure Research, Polish Academy of Science, Wroclaw, Poland

* e-mail: martyak@ukr.net

By the reaction of 3-aryl-2-chloropropanals (Ia–d) with β -ketoesters (methyl- and ethyl-acetoacetates, benzoylactic acid ethyl ester) and ammonia, 4-benzylsubstituted pyrroles (IIIa–f) were synthesized. They were transformed into the corresponding 4-R-benzyl-5-formyl-1H-pyrrol-3-carboxylates (IVa–e) by the Wilsmeier-Haack reaction. The products of condensation of these aldehydes with thiosemicarbazides and compounds containing active methylene groups (methyl- and ethylcyanoacetates, malonodinitrile, cyanoacetamide, cyanothioacetamide, 5-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-one and dimidone) were prepared. The structure of all compounds was determined by ¹H NMR spectroscopy. The molecular structure of compound (XIIb) was also confirmed by X-ray diffraction studies. The results of microbiological studies indicated high activity of the synthesized substances in relation to the reference strain of the *Candida krusei* ATCC 6258 fungus, in particular, the MFC for compounds (IIIId), (Xb), (XIV) is 7.81 $\mu\text{g mL}^{-1}$, which is equivalent to the MFC of the antifungal agent of bifonazole. The obtained results are important for the search for lead compounds to design new antifungal drugs.

Keywords: 3-aryl-2-chloropropanals; Hantzsch pyrrole synthesis; Wilsmeier-Haack reaction; pyrrol-3-carboxylic acid esters; antimicrobial activity.

REFERENCES

1. Matiychuk V.S., Martyak R.L., Obushak N.D., Ostapiuk Yu.V., Pidlypnyi N.I. 3-Aryl-2-chloropropanals in Hantzsch synthesis of pyrroles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2004, vol. 40, pp. 1218-1219.
2. Martyak R., Frolov D., Matiychuk V., Obushak M. Synthesis and antitumor activity of 4-benzylpyrrole derivatives. *Visnyk L'vivskogo Universytetu. Seriya Khimiya*, 2018, no. 59(2), pp. 276-285. (in Ukrainian).

3. Obushak N.D., Matiichuk V.S., Vasylyshin R.Ya., Ostapyuk Yu.V. Heterocyclic syntheses on the basis of arylation products of unsaturated compounds: X. 3-aryl-2-chloropropanals as reagents for the synthesis of 2-amino-1,3-thiazole derivatives. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2004, vol. 40, pp. 383-389.
4. Ostapiuk Y.V., Obushak M.D., Matiychuk V.S., Naskrent M., Gzella A.K. A convenient method for the synthesis of 2-[(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one derivatives. *Tetrahedron Letters*, 2012, vol. 53, pp. 543-545.
5. Pokhodylo N.T., Savka R.D., Matiichuk V.S., Obushak N.D. Synthesis and selected transformations of 1-(5-methyl-1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)ethanones and 1-[4-(4-R-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]ethanones. *Russian Journal of General Chemistry*, 2009, vol. 79, article no. 309.
6. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. Synthesis of ethyl 4,5-disubstituted 2-azido-3-thiophenecarboxylates and use in the synthesis of thieno[3,2-e][1,2,3]-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5(4H)-ones. *Tetrahedron*, 2009, vol. 65, pp. 2678-2683.
7. Gorak Yu.I., Obushak N.D., Matiichuk V.S., Lytvyn R.Z. Synthesis of heterocycles from arylation products of unsaturated compounds: XVIII. 5-Arylfuran-2-carboxylic acids and their application in the synthesis of 1,2,4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazole, and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2009, vol. 45, pp. 541-550.
8. Matiichuk V.S., Potopnyk M.A., Obushak N.D. Molecular design of pyrazolo[3,4-d]pyridazines. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2008, vol. 44, pp. 1352-1361.
9. Bemis G.W., Murcko M.A. The properties of known drugs. 1. Molecular frameworks. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1996, vol. 39, pp. 2887-2893.
10. Mohamed M.S., Fathallah S.S. Pyrroles and fused pyrroles: synthesis and therapeutic activities. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 2014, vol. 11, pp. 477-507.
11. Kaur R., Rani V., Abbot V., Kapoor Y., Konar D., Kumar K. Recent synthetic and medicinal perspectives of pyrroles: an overview. *Journal of Pharmaceutical Chemistry & Chemical Science*, 2017, vol. 1, no. 1, pp. 17-32.
12. Bhardwaj V., Gumber D., Abbot V., Dhiman S., Sharma P. Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics. *RSC Advances*, 2015, vol. 5, pp. 15233-15266.
13. Quindos G., Marcos-Arias C., San-Millan R., Mateo E., Eraso E. The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar *Candida albicans* to multiresistant *Candida auris*. *International Microbiology*, 2018, vol. 21, pp. 107-119.
14. Yakovychuk N.D., Deyneka S.Y., Grozav A.M., Humenna A.V., Popovych V.B., Djuriak V.S. Antifungal activity of 5-(2-nitrovinyl) imidazoles and their derivatives against the causative agents of vulvovaginal candidiasis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 2018, vol. 9, no. 3, pp. 369-373.