

Синтез и противомикробная активность 4-арил(гетерил)-3-метил(фенил)-5-пропил-1H-4,6-дигидропирроло[3.4-c]пиразол-6-онов

© Гейн Владимир Леонидович,*⁺ Гейн Людмила Федоровна,
Замараев Илья Александрович, Воронина Эмма Васильевна
и Вахрин Михаил Иванович

Кафедра физической и коллоидной химии. Пермская государственная фармацевтическая академия.
Ул. Ленина, 48. г. Пермь, 614990. Россия. Тел.: (342) 248-19-66. E-mail: geinvl48@mail.ru

*Ведущий направление; ⁺Поддерживающий переписку

Ключевые слова: 5-арил(гетерил)-4-ацил-3-гидрокси-1-пропил-3-пирролин-2-онов, гидразин-гидратом, 4-арил(гетерил)-3-метил(фенил)-5-пропил-1H-4,6-дигидропирроло[3.4-c]пиразол-6-онов, противомикробная активность.

Аннотация

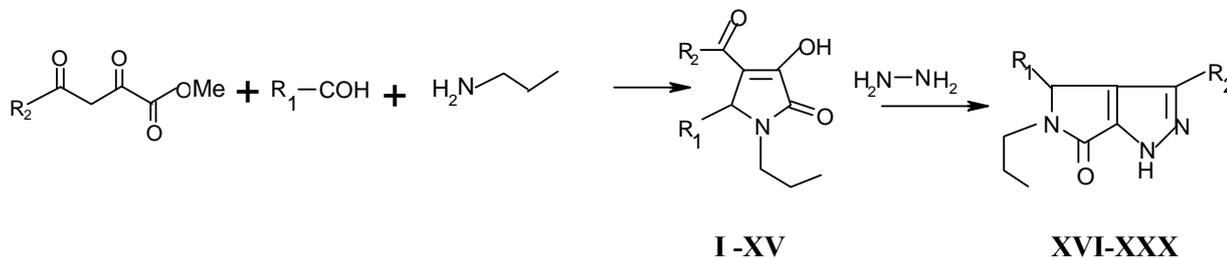
Трехкомпонентной реакцией метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического (гетероциклического) альдегида и пропиламина синтезированы 5-арил(гетерил)-4-ацил-3-гидрокси-1-пропил-3-пирролин-2-оны, которые при взаимодействии с гидразин гидратом превращаются в 4-арил(гетерил)-3-метил(фенил)-5-пропил-1H-4,6-дигидропирроло[3.4-c]пиразол-6-оны. Строение соединений установлено методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии, изучена противомикробная активность полученных пиразол-6-онов.

Введение

Ранее было установлено, что при взаимодействии метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и метиламина образуются 5-арил-4-ацетил-1-метилтетрагидропиррол-2,3-дионы [I].

Продолжая исследования по синтезу и химическим свойствам замещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, нами по известной методике [I] был получен ряд 5-арил(гетерил)-4-ацил-3-гидрокси-1-пропил-3-пирролин-2-онов (I-XV) и изучено их взаимодействие с гидразин гидратом (схема 1).

Схема 1



I-XI, XVI-XXVI: R₁ = C₆H₅ (I, XVI), 4-CH₃C₆H₄ (II, XVII), 4-CH₃OC₆H₄ (III, XVIII),
2,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (IV, XIX), 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (V, XX), 4-C₂H₅OC₆H₄ (VI, XXI),
4-CH₃COOC₆H₄ (VII, XXII), 2,4-Cl₂C₆H₃ (VIII, XXIII), 4-FC₆H₄ (IX, XXIV), 3-FC₆H₄ (X, XXV),
2-FC₆H₄ (XI, XXVI), R₂ = CH₃; XII-XV, XXVII-XXX: R₁ = 2,5-(CH₃O)₂C₆H₃ (XII, XXVII),
3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (XIII, XXVIII), 2-фурил (XIV, XXIX), 2-тиенил (XV, XXX), R₂ = C₆H₅

Соединения I-XV были получены трехкомпонентной реакцией метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического (гетероциклического) альдегида и пропиламина в диоксане при комнатной температуре (табл. 1).

Табл. 1. Константы, выходы и данные элементного анализа соединений **I-XXX**

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула
I	97	187-189	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃
II	85	165-168	C ₁₆ H ₁₉ NO ₃
III	60	142-145	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄
IV	39	185-187	C ₁₇ H ₂₁ NO ₅
V	49	98-100	C ₁₇ H ₂₁ NO ₅
VI	75	141-143	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄
VII	75	194-196	C ₁₇ H ₁₉ NO ₅
VIII	85	147-149	C ₁₅ H ₁₅ Cl ₂ NO ₃
IX	80	130-133	C ₁₅ H ₁₆ FNO ₃
X	60	127-129	C ₁₅ H ₁₆ FNO ₃
XI	70	167-169	C ₁₅ H ₁₆ FNO ₃
XII	38	134-137	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅
XIII	38	159-163	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅
XIV	37	205-207	C ₁₈ H ₁₇ NO ₄
XV	43	219-221	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃ S
XVI	41	270-273	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O
XVII	31	174-177	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O
XVIII	24	179-180	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂
XIX	17	190-192	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃
XX	17	108-110	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃
XXI	20	158-160	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂
XXII	10	205-210	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃
XXIII	81	163-165	C ₁₅ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O
XXIV	75	171-174	C ₁₅ H ₁₆ FN ₃ O
XXV	66	179-180	C ₁₅ H ₁₆ FN ₃ O
XXVI	62	177-178	C ₁₅ H ₁₆ FN ₃ O
XXVII	36	180-181	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃
XXVIII	42	169-171	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃
XXIX	20	219-220	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂
XXX	20	240-242	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ OS

Соединения **I-XV** представляют собой бледно-желтого или оранжевого цвета вещества, нерастворимые в воде, растворимые в ДМСО, ацетонитриле, изопропиловом спирте, диоксане.

В ИК спектре соединений **I-XV** (табл. 2) присутствуют полосы валентных колебаний лактамной карбонильной группы в области 1685-1710 см⁻¹, кетонной карбонильной группы при 1630-1640 см⁻¹, ОН-группы в положении 3 цикла в области 3190-3210 см⁻¹.

В спектре ЯМР ¹H соединений **I-XV** (табл. 2) помимо сигналов ароматических протонов в области 6.72-7.68 м.д., присутствует синглет протонов СН₃СО группы при 2.23-2.35 м.д. в положении 4 цикла для соединений **I-XI**, триплет протонов СН₃ группы пропильного радикала при 0.69-0.82 м.д., мультиплет протонов С₍₂₎Н₂ группы пропильного радикала при 1.26-1.37 м.д., мультиплеты протонов С₍₁₎Н₂ группы в виде А-В системы пропильного радикала в положении 1 цикла при 2.39-2.48 м.д. (С₁Н_АН_В) и 3.36-3.68 м.д. (С₁Н_АН_В), синглет метинового протона в положении 5 цикла при 5.34-5.72 м.д.

Реакция полученных пиррол-2-онов **I-XV** с гидразин-гидратом протекает при кипячении в уксусной кислоте в течение 1 часа с образованием 4-арил(гетерил)-3-метил(фенил)-5-пропил-1H-4,6-дигидропирроло[3.4-с]пиразол-6-онов (**XVI-XXX**).

На протекание данной реакции оказывает влияние природа заместителей в ароматическом заместителе, находящемся в положении 4 гетероциклической системы. Электронодонорные заместители, такие как СН₃О, СН₃, С₂Н₅О, находящиеся в *para*-положении уменьшают выход продуктов **XVII**, **XVIII**, **XX** до 20-40%. Высокий выход пирроло[3.4-с]пи-

разолов (XXIII, XXIV) (75-85%) наблюдается, если в *para*-положении находится атом галогена, что, по-видимому, связано с его отрицательным индуктивным эффектом.

Табл. 2. Спектральные данные соединений I-XV

№	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
I		0.78 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.37(м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.24 (с, 3H, CH_3CO), 2.45 (м, 1H, $\text{N}^1\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.33 (м, 1H, $\text{N}^1\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.36 (с, 1H, C^5H), 7.13 (м, 5H, сумма сигналов ароматических протонов)
II	1685 (CON) 3210 (OH) 1630(CO)	
III		0.72 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.34 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.35 (с, 3H, CH_3CO), 2.47 (м, 1H, $\text{N}^1\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.68 (м, 1H, $\text{N}^1\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.72 (с, 3H, OCH_3), 5.34 (с, 1H, C^5H), 6.97 (м, 4H, сумма сигналов ароматических протонов)
IV	1690 (CON) 3190(OH) 1640(CO)	
V	1685 (CON) 3200 (OH) 1635(CO)	
VI		0.69 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.35 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.23 (с, 3H, CH_3CO), 2.39 (м, 1H, $\text{N}^1\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.57 (м, 1H, $\text{N}^1\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.47 (с, 1H, C^5H), 6.72 (м, 4H, сумма сигналов ароматических протонов)
VII	1710 (CON) 3210 (OH) 1630(CO)	
VIII		0.74 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.35 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.27 (с, 3H, CH_3CO), 2.46 (м, 1H, $\text{N}^1\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.37 (м, 1H, $\text{N}^1\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.54 (с, 1H, C^5H), 7.13 (м, 3H, сумма сигналов ароматических протонов)
IX	1700 (CON) 3210(OH) 1640(CO)	0.71 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.26 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.26 (с, 3H, CH_3CO), 2.39 (м, 1H, $\text{N}^1\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.66 (м, 1H, $\text{N}^1\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.35 (с, 1H, C^5H), 7.17 (м, 4H, сумма сигналов ароматических протонов)
X	1690 (CON) 3200 (OH) 1630(CO)	
XI	1710 (CON), 3210 (OH), 1635(CO)	0.76 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.36 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.46 (м, 1H, $\text{N}^1\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.45 (м, 1H, $\text{N}^1\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.72 (с, 1H, C^5H), 7.42 (м, 4H, сумма сигналов ароматических протонов)
XII		0.82 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.36 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.48 (м, 1H, $\text{N}^1\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.68 (м, 1H, $\text{N}^1\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.64 (с, 3H, OCH_3), 3.66 (с, 3H, OCH_3), 5.34 (с, 1H, C^5H), 7.58 (м, 3H, сумма сигналов ароматических протонов)
XIII	1705 (CON) 3210 (OH) 1640(CO)	
XIV	1700 (CON) 3200 (OH) 1630(CO)	
XV	1690 (CON) 3210(OH) 1640(CO)	

Соединения XVI-XXX представляют собой бледно-желтого или оранжевого цвета вещества, нерастворимые в воде, растворимые в ДМСО, ацетонитриле, изопропиловом спирте, диоксане.

В ИК спектре соединений **XVI-XXX** присутствуют полосы валентных колебаний NH-группы в области 3260-3310 см⁻¹, лактамной карбонильной группы в области 1685-1725 см⁻¹.

В спектре ЯМР ¹H соединений **XVI-XXX** (табл. 3, 4) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6.83-7.40 м.д., синглет протонов CH₃ группы при 1.96-2.03 м.д. для соединений **XVI-XXVI**, триплет протонов CH₃ группы пропильного радикала при 0.75-0.85 м.д, мультиплеты протонов C₍₁₎H₂ в виде А-В системы при 2.47-2.63 м.д. и 3.45-3.49 м.д., мультиплет протонов C₍₂₎H₂ группы пропильного радикала при 1.26-1.37 м.д., синглет метинового протона при 5.76-6.01 м.д., синглет протона NH группы при 12.91-13.20 м.д. в положении 1 цикла.

Табл. 3. Спектральные данные соединений **XVI-XXVI**

№	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д.
XVI	1710 (CON) 3320 (NH)	0.81 (т, 3H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.37 (м, 2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.96 (с, 3H, CH ₃), 2.63 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 3.48 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 5.76 (с, 1H, CH), 7.14 (м, 5H, сумма ароматических протонов), 12.94 (с, 1H, NH)
XVII	1685 (CON) 3310 (NH)	0.75 (т, 3H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.36 (м, 2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 2.23 (с, 3H, CH ₃), 2.37 (с, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄), 2.54 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 3.45 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 5.91 (с, 1H, C ⁴ H), 7.00 (м, 4H, сумма ароматических протонов), 12.91 (с, 1H, N ¹ H)
XVIII		0.83 (т, 3H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.33 (м, 2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.96 (с, 3H, CH ₃), 2.63 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 3.48 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 3.70 (с, 3H, CH ₃ OC ₆ H ₄), 5.79 (с, 1H, C ⁴ H), 7.06 (м, 4H, сумма ароматических протонов), 12.92 (с, 1H, N ¹ H)
XIX	1695 (CON) 3310 (NH)	0.78 (т, 3H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.26 (м, 2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 2.01 (с, 3H, CH ₃), 2.59 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 3.49 (с, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 3.34 и 3.36 (с, 6H, (2,4-OC ₂ H ₅) ₂ C ₆ H ₃), 5.73 (с, 1H, C ⁴ H), 6.83 (м, 3H, сумма ароматических протонов), 12.97 (с, 1H, N ¹ H)
XX	1710 (CON) 3260 (NH)	0.78 (т, 3H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.32 (м, 2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 2.03 (с, 3H, CH ₃), 2.51 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 3.49 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 2.21 и 2.30 (с, 6H, 3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃), 5.76 (с, 1H, C ⁴ H), 6.63 (м, 3H, сумма ароматических протонов), 12.98 (с, 1H, N ¹ H)
XXI	1690 (CON) 3310 (NH)	0.84 (т, 3H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.36 (м, 2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.99 (с, 3H, CH ₃), 2.49 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 3.49 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 3.83 (с, 5H, 4-OC ₂ H ₅ C ₆ H ₄), 5.76 (с, 1H, C ⁴ H), 7.15 (м, 4H, сумма ароматических протонов), 12.95 (с, 1H, N ¹ H)
XXII	1740 (CON) 3250 (NH)	0.77 (т, 3H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.45 (м, 2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 2.01 (с, 3H, CH ₃), 2.58 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 3.49 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 3.85 (с, 3H, 4-CH ₃ OCOC ₆ H ₄), 5.67 (с, 1H, C ⁴ H), 7.96 (м, 4H, сумма ароматических протонов), 13.19 (с, 1H, N ¹ H)
XXIII		0.85 (т, 3H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.36 (м, 2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 2.04 (с, 3H, CH ₃), 2.58 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 3.45 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 5.82 (с, 1H, C ⁴ H), 7.63 (м, 3H, 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃), 13.20 (с, 1H, N ¹ H)
XXIV	1685 (CON) 3260 (NH)	0.79 (т, 3H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.36 (м, 2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 2.09 (с, 3H, CH ₃), 2.59 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 3.48 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 5.81 (с, 1H, C ⁴ H), 7.09 (м, 4H, C ₆ H ₄), 12.98 (с, 1H, N ¹ H)
XXV		0.83 (т, 3H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.35 (м, 2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.99 (с, 3H, CH ₃), 2.57 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 3.49 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 5.83 (с, 1H, C ⁴ H), 6.99 (м, 4H, C ₆ H ₄), 13.01 (с, 1H, N ¹ H)
XXVI	1690 (CON) 3310 (NH)	0.84 (т, 3H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 1.36 (м, 2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 2.01 (с, 3H, CH ₃), 2.62 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 3.48 (м, 1H, N ⁵ C ₁ H _A H _B), 5.71 (с, 1H, C ⁴ H), 7.10 (м, 4H, C ₆ H ₄), 13.02 (с, 1H, N ¹ H)

Табл. 4. Спектральные данные соединений XXVII-XXX

№	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
XXVII	1705 (CON) 3310 (NH)	0.87 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.29 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.62 (м, 1H, $\text{N}^5\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.48 (м, 1H, $\text{N}^5\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.53 и 3.58 (с, 6H, 2,5-(OCH_3) $_2$ C_6H_3), 7.25 (м, 3H, 2,5-(CH_3O) $_2$ C_6H_3), 13.57 (с, 1H, N^1H)
XXVIII		0.85 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.37 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.55 (м, 1H, $\text{N}^5\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.45 (м, 1H, $\text{N}^5\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.61 и 3.66 (с, 6H, 3,4-(CH_3O) $_2$ C_6H_3), 5.76 (с, 1H, C^4H), 7.40 (м, 3H, 3,4-(CH_3O) $_2$ C_6H_3), 13.89 (с, 1H, N^1H)
XXIX	1710 (CON) 3260 (NH)	0.86 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.48 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.47 (м, 1H, $\text{N}^5\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.49 (м, 1H, $\text{N}^5\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 6.19 (с, 1H, C^4H), 7.20 (м, 4H, сумма ароматических протонов), 13.87 (с, 1H, N^1H)
XXX	1685 (CON), 3310 (NH)	0.86 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.36 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.48 (м, 1H, $\text{N}^5\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.46 (м, 1H, $\text{N}^5\text{C}_1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 6.01 (с, 1H, C^4H), 7.24 (м, 4H, сумма ароматических протонов), 13.91 (с, 1H, N^1H)

Экспериментальная химическая часть

ИК спектры синтезированных соединений получены на спектрофотометре *SPECORD-80* в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре *Bruker DRX500* (рабочая частота 500.13 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт – TMS. Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам.

5-Арил(гетерил)-4-ацил-3-гидрокси-1-пропил-3-пирролин-2-оны (I-XV) (общая методика). К смеси 0.017 моль ароматического (гетероциклического) альдегида и 0.017 моль пропиламина в 5 мл диоксана или этилового спирта приливают 0.017 моль метилового эфира ацетил(бензоил)пировиноградной кислоты в 5 мл диоксана или этилового спирта. Смесь нагревают до растворения реагентов и выдерживают при комнатной температуре 1 сутки. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилового спирта (табл. 1).

4-Арил(гетерил)-3-метил(фенил)-5-пропил-1H-4,6-дигидропирроло[3.4-с]пирозол-6-оны (XVI-XXX) (общая методика). 5-Арил(гетерил)-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-он (0.017 моль) растворяют в уксусной кислоте (10-15 мл), добавляют двойной избыток гидразин гидрата (0.034 моль) и кипятят в течение 1 часа. Выпавший осадок перекристаллизовывают из этилового спирта (табл. 1).

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность определяли методом последовательных разведений раствора исследуемого соединения в мясопептонном бульоне (МПБ) и изучали активность по отношению к *St. aureus* и *E. coli*. Бактериальная нагрузка на 1 мл культуральной жидкости составила 250000 микробных клеток. Результаты опытов оценивали после 18-20 часов выдержки контрольных и опытных образцов в термостате при температуре 36-37 °С. Регистрировали наличие роста бактериальных культур или его торможение за счет бактериостатического действия соединений. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в мкг/мл, которая тормозит рост бактериальных культур. Противомикробная активность была исследована у 15 соединений.

Заключение

Установлено, что в ряду 4-арил(гетерил)-3-метил(фенил)-5-пропил-1H-4,6-ди-

Табл. 5. Противомикробная активность XVI-XXX

Соединение	минимальная подавляющая концентрация, МПК мкг/мл	
	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>
XXVI	1000	1000
XXVII	500	500
XXVIII	500	500
XXIX	500	1000
XX	1000	1000
XXI	250	250
XXII	500	500
XXIII	250	1000
XXIV	1000	1000
XXV	1000	1000
XXVI	1000	500
XXVII	500	1000
XXVIII	500	1000
XXIX	1000	1000
XXX	500	500
Этакридина лактат	500	500
Ртуты дихлорид	1000	1000

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 4-АРИЛ(ГЕТЕРИЛ)-3-МЕТИЛ(ФЕНИЛ)... _____ 24-29
гидропирроло[3.4-с]пиразол-6-оны наблюдается противомикробное действие, минимальная подавляющая концентрация варьирует от 250 до 1000 мкг/мл (табл. 5). Отмечено, что введение в *para*-положение этоксигруппы или атома хлора в *para*- и *ortho*-положения ароматического заместителя в положение 4 гетероцикла повышает антимикробную активность.

В результате проведенных исследований показано, что соединения данного ряда обладают противомикробным действием, что свидетельствует о перспективности поиска среди них веществ с выраженной противомикробной активностью.

Выводы

1. Установлено, что при взаимодействии метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического (гетероциклического) альдегида и пропиламина образуются 5-арил(гетерил)-4-ацил-3-гидрокси-1-пропил-3-пирролин-2-оны .
2. Впервые изучено взаимодействие 5-арил(гетерил)-4-ацил-3-гидрокси-1-пропил-3-пирролин-2-онов с гидразин гидратом, приводящее к образованию 4-арил(гетерил)-3-метил(фенил)-5-пропил-1*H*-4,6-дигидропирроло[3.4-с]пиразол-6-онов, строение которых установлено методами ИК и ЯМР ¹H-спектроскопии.
3. Изучена противомикробная активность ранее не описанных 4-арил(гетерил)-3-метил(фенил)-5-пропил-1*H*-4,6-дигидропирроло[3.4-с]пиразол-6-онов, их минимальная подавляющая концентрация составила 250-1000 мг/мл.

Литература

1. В.Л. Гейн. Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы. *Пермь: изд-во ПГТУ. 2004.* 130с.