

О. В. Бобровская¹, И. В. Ковтоногова¹, В. Л. Гейн¹, Л. Ф. Гейн², Т. Ф. Одегова¹**СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ
3,4-ДИАРИЛ-5-(4-ГУАНИДИЛСУЛЬФОНИЛФЕНИЛ)-4,6-
ДИГИДРОПИРРОЛО[3,4-с]ПИРАЗОЛ-6-ОНОВ**¹ ГБОУ ВПО "Пермская государственная фармацевтическая академия" Минздрава РФ, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2; e-mail: geinvl48@mail.ru² ГБОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера", Россия, Пермь

При взаимодействии 1,4,5-тризамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов с гидразингидратом синтезированы 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6-оны. Изучена антибактериальная активность полученных соединений.

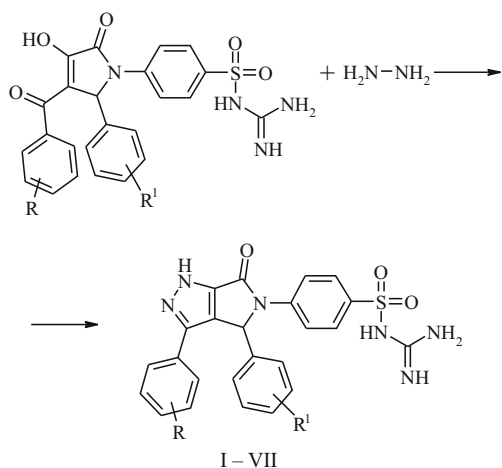
Ключевые слова: 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6-оны; синтез; антибактериальная активность.

Пиразол и его производные обладают широким спектром биологической активности, а именно антимикробной, противовирусной, противовоспалительной, анальгетической [1]. Известно, что замещенные тетрагидропиррол-2,3-дионов проявляют противомикробную, противовоспалительную, анальгетическую, ноотропную и другие виды активности [2, 3].

Так как в молекуле 4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов присутствуют 2 электрофильных центра — карбонильная группа в положении 3 гетероцикла и карбонил боковой цепи, следовательно, возможны реакции тетрагидропиррол-2,3-дионов с бинуклеофилами, которые могут приводить к образованию конденсированных систем из гетероциклов [4].

В продолжение исследований реакционной способности 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами изучена реакция полученных ранее 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов [5] с гидразингидратом.

Установлено, что при кипячении исходных реагентов в течение 1–2 ч в среде ледяной уксусной кислоты образуются 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6-оны (I–VII) (табл. 1).



R = 4-Cl (I–V), H (VI–VII);

R¹ = 4-Cl (I), 4-NO₂ (II), 3-NO₂ (III), H (IV), 4-Br (V), 4-F (VI), 3-F (VII).

Полученные соединения I–VII представляют собой белые или слегка желтоватые кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде (ДМСО), диметилформамиде, при нагревании — в диоксане, ледяной уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

В спектрах ЯМР ¹H соединений I–VII присутствуют сигналы ароматических протонов в виде мультиплета при 7,05–8,26 м.д., синглет метинового протона в положении 4 при 6,84–7,09 м.д., синглет 4 протонов аминогрупп гуанидинового фрагмента в области 6,60–6,63 м.д., синглет протона при атоме азота пиразольного цикла при 13,70–14,15 м.д.

В ИК-спектрах соединений I–VII присутствуют полосы поглощения валентных колебаний аминогрупп при 3450–3176 см⁻¹, лактамного карбонила при 1700–1716 см⁻¹, сульфонильной группы в 2 интервалах 1384–1344 см⁻¹ и 1148–1136 см⁻¹. Спектральные характеристики соединений I–VII приведены в табл. 2.

Соединения I–VII не дают характерного вишневого окрашивания со спиртовым раствором железа (III) хлорида, что наряду со спектральными данными подтверждает указанную структуру.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Bruker AM-300 (рабочая частота 300 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт — тетраметилсилан. ИК-спектры получены на приборе Specord M-80 в пасте вазелинового масла. Данные элементного анализа, полученные на

Таблица 1

Константы и выходы соединений I–VII

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
I	62	226–228	C ₂₄ H ₁₈ Cl ₂ N ₆ O ₃ S
II	75	243–245	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₇ O ₅ S
III	68	202–204	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₇ O ₅ S
IV	59	215–217	C ₂₄ H ₁₉ ClN ₆ O ₃ S
V	62	234–236	C ₂₄ H ₁₈ BrClN ₆ O ₃ S
VI	65	203–205	C ₂₄ H ₁₉ FN ₆ O ₃ S
VII	60	223–225	C ₂₄ H ₁₉ FN ₆ O ₃ S

Спектральные характеристики соединений I – VII

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д.				Спектр ИК, ν, см ⁻¹		
	Ar (м)	C ₍₄₎ H (с)	NHC(=NH)NH ₂ (с)	N ₍₁₎ H (с)	NH ₂ , NH	C=O (лакт.)	SO ₂
I	7,14 – 7,63	6,87	6,61	13,70	3440 3336 3216	1704	1376 1144
II	7,35 – 8,03	7,07	6,62	14,05	3440 3344 3272	1704	1376 1144
III	7,34 – 8,26	7,09	6,60	14,10	3450 3336 3220	1700	1376 1140
IV	7,10 – 7,73	6,84	6,60	14,12	3440 3328 3256	1716	1376 1144
V	7,20 – 7,64	6,87	6,63	14,15	3440 3392 3224	1704	1376 1148
VI	7,05 – 7,74	6,97	6,63	13,97	3440 3376 3176	1700	1384 1136
VII	7,16 – 7,66	6,87	6,63	14,07	3440 3380 3240	1704	1344 1144

Таблица 3
Антибактериальная активность соединений I – VII

Соединение	МПК, мкг/мл	
	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>
I	125	1000
II	500	500
III	125	500
IV	250	500
V	500	500
VI	н/а	1000
VII	250	500
Диоксидин	62,5 – 1000	3,9 – 62,5
Хлорамин Б	500	250

приборе Perkin Elmer 2400, соответствуют вычисленным значениям. Температура плавления синтезированных соединений определена на приборе Melting Point M-565.

3,4-Диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-6-оны (I – VII). К суспензии 0,01 моль 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-она в 15 – 20 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0,012 моль гидразингидрата. Реакционную смесь кипятили в течение 1 – 2 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты.

Экспериментальная биологическая часть

Антибактериальная активность полученных соединений по отношению к тест-культурам золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* и кишечной палочки *Escherichia coli* определена методом двукратных

серийных разведений в жидкой питательной среде при бактериальной нагрузке 250 тыс микробных единиц в 1 мл раствора [6]. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК). МПК устанавливали по отсутствию признаков роста на питательной среде, последняя пробирка с задержкой роста (прозрачный раствор) соответствует МПК соединения в отношении данного штамма. Бактериостатические эффекты данных веществ сравнивали с действием диоксидина и хлорамина Б. Результаты испытаний представлены в табл. 3.

Из табл. 3 следует, что 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-6-оны обладают средней антибактериальной активностью в отношении обоих штаммов.

Несколько более высокая активность соединений I, III, IV и VII по отношению к *St. aureus*, по-видимому, объясняется присутствием в молекулах испытуемых веществ одного или нескольких атомов галогена.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Mallikarjuna Rao, J. Sreeeamulu, and L. K. Ravindranath, et al., *J. Chem. Pharm. Res.*, **4**(1), 272 – 278 (2012).
2. В. Л. Гейн, В. В. Юшков, Т. А. Силина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **42**(5), 24 – 26 (2008); *Pharm. Chem. J.*, **42**(5), 255 – 257 (2008).
3. В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Н. Ю. Порсева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **31**(5), 33 – 36 (1997); *Pharm. Chem. J.*, **31**(5), 251 – 254 (1997).
4. М. А. Марьясов, В. Л. Гейн, *Тетрагидропиррол-2,3-дионы*, ПГФА, Пермь (2013).
5. В. Л. Гейн, И. В. Ковтоногова, О. В. Бобровская и др., *Ж. общ. химии*, **84**(2), 271 – 274 (2014).
6. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицинская литература, Москва (1971), сс. 100, 109 – 117.

Поступила 05.07.15

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 3,4-DIARYL-5-(4-GUANIDYLSULFONYLPHENYL)-4,6-DIHYDROPYRROLO[3,4-c]PYRAZOL-6-ONES

O. V. Bobrovskaya¹, I. V. Kovtonogova¹, V. L. Gein^{1*}, L. F. Gein², and T. F. Odegova¹¹ Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia² Perm State Medical Academy, Perm, 614000 Russia

* e-mail: geinvl48@mail.ru

A series of 3,4-diaryl-5-(4-guanidylsulfonylphenyl)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-ones were synthesized via reaction of 1,4,5-trisubstituted tetrahydropyrrolo-2,3-diones with hydrazine hydrate. Structures of the synthesized compounds were confirmed by IR and ¹H NMR spectroscopy data. The antibacterial activity of the synthesized compounds was studied.

Keywords: 3,4-diaryl-5-(4-guanidylsulfonylphenyl)-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6-ones; synthesis; antibacterial activity.