

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 1-(4-АМИНОСУЛЬФОНИЛФЕНИЛ)-5-АРИЛ-4-АЦИЛ- 3-ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия, e-mail: geinvl48@mail.ru

При взаимодействии 4-аминобензолсульфамида со смесью ароматического альдегида и метилового эфира ацилпировиноградной кислоты были получены 1-(4-аминсульфонилфенил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны. Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: 1-(4-аминсульфонилфенил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны; синтез; антибактериальная активность.

Пирролидин-2,3-дионовый цикл является одним из интереснейших объектов химических, физико-химических и биологических исследований. Ряд применяемых в медицине лекарственных средств представляет собой производные пирролидин-2-она (парацетам) и тетрагидропиррола (линкомицина гидрохлорид, клиндамицина гидрохлорид, каптоприл и др.) [1]. Также известно, что замещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы проявляют противовоспалительную, анальгетическую, ноотропную и другие виды активности [2, 3].

В продолжение исследований в области синтеза 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов нами были получены тетрагидропиррол-2,3-дионы, содержащие в положении 1 гетероцикла аминсульфонилфенильный заместитель. Синтез соединений I – XII осуществлен по известной методике [4] трехкомпонентной реакцией метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с ароматическими альдегидами и 4-аминобензолсульфамидом в среде ледяной уксусной кислоты (I – VIII) или ацетонитрила (IX – XII) (метод А).

Соединения I – XII также получены в 2 стадии: реакцией 4-аминобензолсульфамида с ароматическими альдегидами синтезированы основания Шиффа, которые далее вводили во взаимодействие с метиловым эфиром ацетил(бензоил)пировиноградной кислоты. Установлено, что при кипячении эквимольных количеств соответствующих оснований Шиффа с метило-

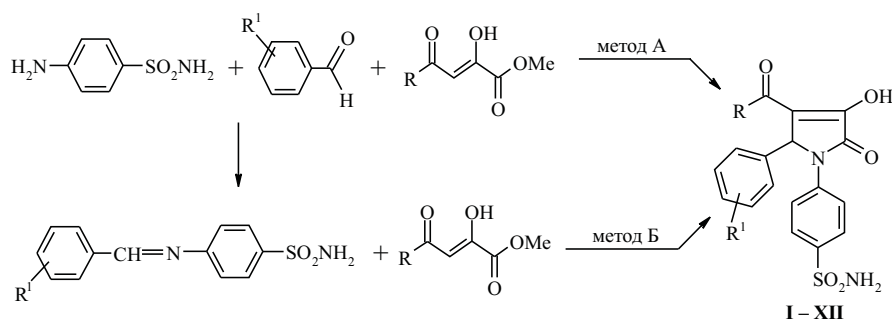
вым эфиром ацетил(бензоил)пировиноградной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты или ацетонитрила образуются 1-(4-аминсульфонилфенил)-5-арил-4-ацил (бензоил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (I – XII) (метод Б) (табл. 1).

Полученные соединения I – XII представляют собой белые, светло-желтые или с кремовым оттенком кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, при нагревании в

Таблица 1

Константы и выходы соединений I – XII

Соединение	Выход, %		Т. пл., °С	Брутто-формула
	А	Б		
I	46	47	243 – 245	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₅ S
II	56	59	235 – 236	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₅ S
III	45	53	240 – 242	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₅ S
IV	59	45	232 – 234	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₆ S
V	71	60	273 – 275	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₅ S
VI	76	71	238 – 240	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₇ S
VII	66	75	253 – 254	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₇ S
VIII	45	52	230 – 231	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₅ S
IX	71	47	238 – 239	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₅ S
X	73	65	237 – 238	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₅ S
XI	65	63	242 – 244	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₅ S
XII	69	53	218 – 220	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₅ S



R = C₆H₅ (I – VIII), CH₃ (IX – XII);

R¹ = 4-CH₃ (I), 2-Cl (II, X), 4-C(CH₃)₃ (III), 4-OCH₃ (IV), H (V, IX), 3-NO₂ (VI), 2-NO₂ (VII), 4-Cl (VIII), 3-F (XI), 2-F (XII).

Спектральные характеристики соединений I – XII

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.				Спектр ИК, ν , см^{-1}				
	Ar и SO_2NH_2 (м)	C(5)H (с)	ОН (с)	Другие протоны	NH_2	ОН	C = O (лакт.)	C = O (кетон.)	SO_2
I	6,86 – 7,89	6,26	–	2,10 (с), $\underline{\text{C}}\text{H}_3$	3400	3240	1704	1632	1372; 1164
II	7,11 – 8,09	6,56	–	–	3360	3272	1640	1612	1364; 1156
III	7,10 – 7,97	6,29	10,85	1,12 (с), $\text{C}(\text{CH}_3)_3$	3340	3248	1688	1632	1328; 1168
IV	7,12 – 8,03	6,31	–	3,80 (с), $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$	3400	3160	1668	1616	1380; 1164
V	7,06 – 7,97	6,32	10,83	–	3340	3150	1688	1624	1388; 1164
VI	7,19 – 7,93	6,53	–	–	3340	3256	1696	1648	1356; 1172
VII	7,22 – 7,95	6,51	–	–	3400	3264	1672	1624	1376; 1164
VIII	6,96 – 7,90	6,34	10,81	–	3360	3192	1692	1632	1380; 1168
IX	7,04 – 7,80	6,00	–	2,31 (с), $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$	3390	3290	1656	1592	1376; 1168
X	7,00 – 7,67	6,01	–	2,31 (с), $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$	3296	3160	1712	1664	1376; 1168
XI	6,83 – 7,80	6,05	–	2,33 (с), $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$	3304	3215	1720	1648	1368; 1168

ледяной уксусной кислоте и диоксане, трудно растворимые в этиловом спирте и нерастворимые в воде.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии. В ЯМР ^1H спектрах соединений I – XII присутствуют сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в области 6,83 – 8,09 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 6,00 – 6,56 м.д., синглет протона гидроксильной группы в положении 3 пирролинового цикла в области 10,81 – 10,85 м.д., сигнал протонов первичной аминогруппы находится в области ароматических протонов. Отсутствие сигнала протона енольного гидроксила в положении 3 гетероцикла в некоторых соединениях обусловлено сильным его уширением вследствие интенсивного обмена (табл. 2).

В ИК-спектрах полученных соединений присутствуют полосы валентных колебаний NH_2 -группы в интервале 3296 – 3400 см^{-1} , ОН-группы в интервале 3150 – 3290 см^{-1} , лактамной карбонильной группы в интервале 1640 – 1720 см^{-1} , кетонной группы боковой

цепи в интервале 1592 – 1664 см^{-1} , SO_2 -группы в 2 интервалах 1328 – 1388 и 1156 – 1172 см^{-1} (табл. 2).

Данные спектров и положительная реакция со спиртовым раствором железа(III) хлорида свидетельствуют о существовании синтезированных соединений I – XII в енольной форме.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker AM-300 с рабочей частотой 300 МГц в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — тетраметилсилан. ИК-спектры сняты на спектрофотометре Specord M-80 в пасте вазелинового масла. Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам. Выходы и температуры плавления полученных соединений представлены в табл. 1.

1-(4-Аминосульфонилфенил)-5-арил-4-ацетил-(бензоил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (I – XII).
Метод А. К раствору 0,01 моль 4-аминобензолсульфониламида и 0,01 моль ароматического альдегида в 15 – 20 мл ледяной уксусной кислоты (I – VIII) или ацетонитрила (IX – XII) добавляют раствор 0,01 моль метилового эфира ацетил(бензоил)пировиноградной кислоты в 10 мл ледяной уксусной кислоты или ацетонитрила. Реакционную смесь кипятят в течение 20 – 30 мин (I – VIII) или 5 мин (IX – XII). Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты или ацетонитрила.

Метод Б. К раствору 0,01 моль основания Шиффа в 20 мл ледяной уксусной кислоты (I – VIII) или ацетонитрила (IX – XII), полученному реакцией 4-аминобензолсульфамида с ароматическими альдегидами, добавляют эквимолярное количество метилового эфира ацетил(бензоил)пировиноградной кислоты в 10 мл ледяной уксусной кислоты или ацетонитрила. Реакционную смесь кипятят в течение 20 – 30 мин (I – VIII) или 5 мин (IX – XII). Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты или ацетонитрила.

Таблица 3
Антибактериальная активность соединений I – XII

Соединение	МПК, мкг/мл	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
I	1000	1000
II	1000	1000
III	500	1000
IV	1000	1000
V	1000	1000
VI	1000	1000
VII	1000	1000
VIII	1000	1000
IX	1000	1000
X	1000	1000
XI	1000	1000
XII	1000	1000
Ртути дихлорид	1000	1000
Этакридина лактат	2000	500

Экспериментальная биологическая часть

Антибактериальную активность по отношению к штаммам кишечной палочки *E. coli* и золотистого стафилококка *St. aureus* определяли методом двукратных серийных разведений в мясопептонном бульоне при бактериальной загрузке 250 тыс. микробных единиц в 1 мл раствора. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК). МПК устанавливали по отсутствию признаков роста на питательной среде: последняя пробирка с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует МПК соединения в отношении данного штамма. Бактериостатический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием ртути дихлорида и этакридина лактата.

Как видно из табл. 3, 1-(4-аминосульфонилфенил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны обладают слабой антибактериальной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства: пособие для врачей*, Новая волна, Москва (2008), сс. 113, 812 – 814, 437 – 438.
2. В. Л. Гейн, В. В. Юшков, Т. А. Силина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **42**(5), 24 – 26 (2008).
3. В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Н. Ю. Порсева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **31**(5), 33 – 36 (1997).
4. В. Л. Гейн, *Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы*, ПГФА, Пермь (2004).

Поступила 02.07.12

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 1-(4-AMINOSULFONYLPHENYL)-5-ARYL-4-ACYL-3-HYDROXY-3-PYRROLIN-2-ONES

V. L. Gein*, T. F. Odegova, K. A. Tkachenko, O. V. Bobrovskaya, and M. I. Vakhrin

Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Polevaya 2, Perm, 614990 Russia;

*e-mail: geinvl48@mail.ru

A series of 1-(4-aminosulfonylphenyl)-5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones have been synthesized by the reaction of methyl esters of acylpyruvic acids with a mixture of aromatic aldehyde and 4-aminobenzenesulfamide. The proposed structures are confirmed by ¹H NMR and IR spectroscopy. The results of investigations of the antibacterial activity of the synthesized compounds are presented.

Keywords: 1-(4-aminosulfonylphenyl)-5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones; synthesis; antibacterial activity