

В. Л. Гейн, Т. Ф. Одегова, А. Н. Король, Л. И. Варкентин, А. А. Бобылева,
Л. Ф. Гейн, М. И. Вахрин

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

ГОУ ВПО "Пермская государственная фармацевтическая академия" Минздрава России, Пермь, Россия; e-mail: geinvl48@mail.ru.

При взаимодействии этаноламина со смесью ароматического альдегида и метилового эфира ацилпировиноградной кислоты были получены 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-пирролин-2-оны. Изучена противомикробная активность полученных соединений.

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

Тетрагидропиррол-2,3-дионы и их производные представлены в фрагментах многих известных лекарственных соединений (парацетам, атропин, глимепирид, имипенем) [1], в сложных молекулах оксиредуктаз, ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции (пирролин-5-карбоксилат-редуктаза, 1-пирролин-5-карбоксилатдегидрогеназа) [2]. По данным литературы 1,4,5-тризамещенные пирролин-2-оны являются малотоксичными соединениями и обладают различной фармакологической активностью [3].

В продолжение синтеза новых биологически активных веществ ряда 1,4,5-тризамещенных пирролин-2-онов и изучения зависимости влияния структуры полученных соединений на противомикробное действие представляло интерес получить тетрагидро-

пиррол-2-оны, имеющие в первом положении гетероцикла гидроксиэтильный заместитель.

Согласно известной методике [4], мы изучили реакцию этаноламина со смесью ароматического альдегида и метилового эфира ацилпировиноградной кислоты в эквимолярном соотношении в среде диоксана при комнатной температуре. В качестве единственного продукта были выделены 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-пирролин-2-оны (I – XXII) (табл. 1).

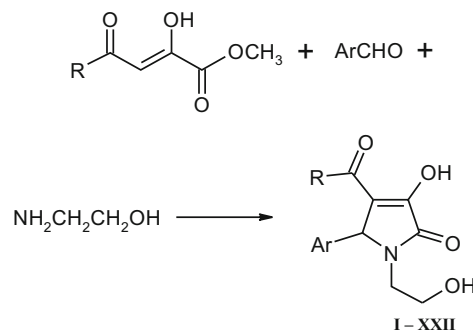


Таблица 1
Выходы и температуры плавления полученных соединений

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
I	74,0	174 – 176	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄
II	75,3	190 – 192	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅
III	47,3	200 – 202	C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₄
IV	46,5	234 – 238	C ₁₄ H ₁₄ BrNO ₄
V	42,4	232 – 236	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆
VI	43,5	195 – 197	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆
VII	45,7	170 – 172	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆
VIII	42,4	200 – 204	C ₁₄ H ₁₄ FNO ₄
IX	27,5	212 – 214	C ₁₆ H ₁₉ NO ₆
X	37,8	248 – 249	C ₁₉ H ₁₆ BrNO ₄
XI	42,8	222 – 224	C ₂₁ H ₂₁ NO ₆
XII	41,4	246 – 247	C ₁₉ H ₁₆ BrNO ₄
XIII	60,6	220 – 222	C ₂₀ H ₁₈ BrNO ₄
XIV	21,4	222 – 224	C ₂₁ H ₂₀ BrNO ₆
XV	91,5	208 – 210	C ₂₀ H ₁₈ BrNO ₅
XVI	87,4	174 – 176	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₆
XVII	92,3	164 – 166	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₈
XVIII	74,2	158 – 160	C ₂₂ H ₂₁ NO ₄
XIX	82,4	166 – 168	C ₂₁ H ₁₈ ClNO ₄
XX	28,3	156 – 158	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₆
XXI	86,3	150 – 152	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₆
XXII	81,2	178 – 180	C ₂₁ H ₁₉ FNO ₄

R=CH₃ (I – IX), C₆H₅ (X – XI), 4-BrC₆H₄ (XII – XV), 4-NO₂C₆H₄ (XVI – VII), C₆H₅CH=CH (XVIII – XXII); Ar=C₆H₅ (I, XII), 4-CH₃C₆H₄ (XIII, XVIII), 4-CH₃OC₆H₄ (II), 4-ClC₆H₄ (III, XIX), 4-BrC₆H₄ (IV, X), 4-NO₂C₆H₄ (V, XX), 3-NO₂C₆H₄ (VI, XXI), 2-NO₂C₆H₄ (VII), 3-FC₆H₄ (XXII), 2-FC₆H₄ (VIII, XVI), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (IX, XI, XIV, XVIII), 3,4-OCH₂OC₆H₄ (XV).

Полученные соединения I – XXII представляют собой кристаллические вещества, имеющие белую (VIII – XIV), светло-розовую (I – VII) и светло-желтую (XV – XXII) окраску, растворимые в ДМФА и ДМСО, при нагревании в этаноле и диоксане, нерастворимые в воде.

В ЯМР ¹H спектрах соединений I – XXII присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,73 – 8,25 м.д., синглет протона енольной гидроксильной группы в положении 3 гетероцикла в области 11,00 – 11,23 м.д. и метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,18 – 5,97 м.д., два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 алифатической цепи у атома азота в области 2,47 – 2,62 и 3,61 – 3,78 м.д., триплет протонов мети-

Спектральные характеристики соединений I – XXII

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.						
	C^2H_2 (м)	$\text{C}^1\text{H}_A\text{H}_B\text{O}$ (м)	$\text{C}^1\text{H}_A\text{HBO}$ (м)	C^2OH (т)	C_5H (с)	ArH (м)	C^3OH (с)
I	3,40	2,47	3,70	4,45	5,21	6,83 – 7,33	11,23
II	3,38	2,47	3,68	4,40	5,18	6,73 – 7,04	11,00
III	3,42	2,48	3,65	–	5,24	7,07 – 7,34	11,00
IV	3,39	2,47	3,65	4,43	5,22	7,01 – 7,46	–
V	3,40	2,48	3,68	4,57	5,39	7,36 – 8,13	–
VI	3,40	2,47	3,70	4,50	5,41	7,49 – 8,03	–
VII	3,45	2,49	3,72	–	5,97	6,96 – 7,86	–
VIII	3,37	2,47	3,67	4,38	5,45	7,06 – 7,23	11,07
IX	3,41	2,47	3,68	–	5,42	7,18 – 7,36	–
X	3,41	2,47	3,64	4,51	5,51	7,22 – 7,68	–
XI	3,41	2,46	3,64	4,47	5,45	6,73 – 7,66	–
XII	3,41	2,47	3,70	4,42	5,51	7,23 – 7,54	–
XIII	3,40	2,47	3,63	4,53	5,45	6,98 – 7,72	–
XIV	3,41	2,47	3,68	–	5,42	7,02 – 7,58	–
XV	3,41	2,47	3,62	4,51	5,43	6,75 – 8,02	–
XVI	3,42	2,48	3,78	4,50	5,47	7,14 – 8,25	–
XVII	3,41	2,47	3,69	4,52	5,42	6,91 – 8,24	–
XVIII	3,40	2,48	3,61	4,54	5,36	7,04 – 7,64	–
XIX	3,41	2,48	3,64	4,58	5,41	7,14 – 7,66	–
XX	3,41	2,47	3,68	–	5,44	7,18 – 8,04	–
XXI	3,43	2,48	3,72	4,35	5,58	7,36 – 8,05	–
XXII	3,42	2,49	3,64	4,43	5,42	6,96 – 7,66	–

леновой группы и синглет протона гидроксильной группы в положении 2 алифатической цепи в области 3,37 – 3,43 и 4,35 – 4,58 м.д. соответственно (табл. 2). Отсутствие в ряде спектров сигнала енольной гидроксильной группы объясняется, по-видимому, его уширением за счет обменных процессов, что отмечалось ранее для других 4-ацилтетрагидропиррол-2,3-дионов [4].

Данные спектров и качественная реакция со спиртовым раствором хлорида железа(III) свидетельствуют о существовании полученных соединений (I – XXII) преимущественно в енольной форме.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборах Вгюкег АМ-300 и Вгюкег АМ-500 с рабочей частотой 300 и 500 МГц в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — тетраметилсилан.

Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам.

5-Арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-(2-гидрокси-этил)-3-пирролин-2-оны (I – XXII).

Общая методика. К 0,01 моль метилового эфира ацилпировиноградной кислоты, растворенного в 10 мл диоксана, добавляют эквимолярное количество ароматического альдегида и этаноламина. Смесь оставляют на 1 сут при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность полученных соединений по отношению к штаммам *E. coli* и *St. aureus*

Таблица 3
Противомикробная активность соединений I – XXII

Соединение	МИК, мкг/мл	
	<i>S.aureus</i>	<i>E.coli</i>
I	1000	1000
II	1000	1000
III	1000	1000
IV	1000	1000
V	500	1000
VI	1000	1000
VII	1000	1000
VIII	1000	1000
IX	1000	1000
X	1000	1000
XI	1000	1000
XII	1000	1000
XIII	1000	1000
XIV	1000	1000
XV	1000	1000
XVI	1000	1000
XVII	1000	1000
XVIII	1000	н/а
XIX	1000	1000
XX	500	1000
XXI	1000	1000
XXII	1000	1000
Диоксидин	62,5 – 1000	3,9 – 62,2

определяли методом последовательных разведений раствора исследуемых веществ в мясопептонном бульоне (МПБ) при бактериальной нагрузке 250 тыс. микробных единиц на 1 мл раствора. За действующую дозу принимали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) соединения — максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития тест-микробов. В качестве препаратов сравнения использовали диоксидин.

Проведенные исследования показали, что 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-пирро-

лин-2-оны обладают слабым противомикробным действием (табл. 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2010), сс. 116, 214, 556, 616, 788.
2. Я. Кольман, К.-Г. Рем, *Наглядная биохимия*, Мир, Москва (2000), с. 409.
3. В. Л. Гейн, А. А. Бобылева, Е. Б. Левандовская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **1**(46), 26 – 28 (2012).
4. В. Л. Гейн, *Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы*, ПГФА, Пермь (2004), с. 84.

Поступила 26.07.12

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

V. L. Gein*, T. F. Odegova, A. N. Korol', L. I. Varkentin, A. A. Bobyleva, L. F. Gein, and M. I. Vakhrin

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614000 Russia;

* e-mail: geinvl48@mail.ru

A series of 5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-3-pyrrolin-2-ones have been synthesized using the reaction of methyl esters of acylpyruvic acids with a mixture of aromatic aldehyde and ethanolamine. The proposed structures are confirmed by ¹H NMR spectroscopy. Antibacterial activity of the synthesized compounds has been studied.

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