

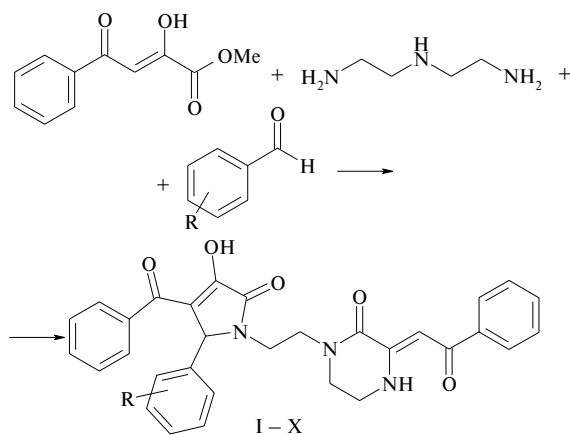
В. Л. Гейн, Н. Н. Касимова, М. А. Панина, Э. В. Воронина

## СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 1-(5-АРИЛ-4-БЕНЗОИЛ-3-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-3-ПИРРОЛИН-1-ИЛ)- 2-(3-БЕНЗОИЛМЕТИЛЕН-2-ОКСОПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)ЭТАНОВ

Пермская государственная фармацевтическая академия

При взаимодействии метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и диэтилен триамина в молярном соотношении 2:1:1 получают 1-(5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-1-ил)-2-(3-бензоилметилден-2-оксопиперазин-1-ил)этаны I – X. Выходы 35 – 37 %.

Ранее было показано, что при взаимодействии этилендиамин с эквимолярным количеством ароматического альдегида и метилового эфира ацилпировиноградной кислоты образуются замещенные 1-(2-аминоэтил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [1]. С целью изучения влияния структурных особенностей аминокильного остатка на результат данной реакции нами было изучено взаимодействие метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и диэтилен триамина. Проведенные исследования показали, что при взаимодействии исходных реагентов в молярном соотношении 2:1:1 образуются 1-(5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-1-ил)-2-(3-бензоилметилден-2-оксопиперазин-1-ил) этаны (I – X).



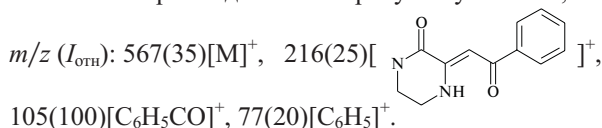
R = H(I), *n*-OH-*m*-OMe(II), *n*-F(III), *n*-Cl(IV), *n*-NO<sub>2</sub>(V), *n*-OMe(VI), *m*, *n*-(OMe)<sub>2</sub>(VII), *n*-Me(VIII), *n*-CH(Me)<sub>2</sub>(IX), *n*-t-But(X).

Полученные соединения I – X (табл. 1) представляют собой слабо окрашенные кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде и спиртах. В их ПМР-спектрах присутствуют мультиплеты протонов двух метиленовых групп углеводородного мостика при 2,72 – 2,80 (C<sub>(1)</sub>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3,26 – 3,29 (C<sub>(2)</sub>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3,47 – 3,51 (C<sub>(2)</sub>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3,51 – 3,64 м.д. (C<sub>(1)</sub>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), мультиплеты протонов двух метиленовых групп пиперазинового цикла при 3,47 – 3,51 м.д. (C<sub>(5)</sub>H<sub>2</sub>) и 3,94 – 3,97 м.д. (C<sub>(6)</sub>H<sub>2</sub>), синглет метинового протона в положении 5 пиррольного цикла при 5,55 – 5,73 м.д., синглет СН= протона при 6,45 – 6,49 м.д., группа линий ароматических протонов в области 6,85 – 7,84 м.д., синглет протона вторичной аминогруппы при 10,63 м.д. (табл. 2).

В ИК-спектрах полученных соединений I – X присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями карбонильных групп пирролинового остатка при 1620 – 1633 см<sup>-1</sup> (CO) и 1681 – 1691 см<sup>-1</sup> (CON), и карбонильных групп пиперазинового остатка при 1609 – 1620 см<sup>-1</sup> (CO) и 1665 – 1679 см<sup>-1</sup> (CON).

Соединения I – X дают интенсивное вишнево-красное окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что, наряду с данными спектров, указывает на существование их в енольной форме.

В масс-спектре соединения I присутствуют пики,



### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле. ПМР-спектры записаны на приборе Bruker DRX500 (500,13 МГц), масс-спектры сняты на масс-спектрометре FINNIGAN MAT. INCOS с энергией ионизирующего излучения 70 эВ.

### 1-(5-Арил-4-бензоил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-1-ил)-2-(3-бензоилметилден-2-оксопиперазин-1-ил)этаны (I – X) (Общая методика).

К раствору 0,01 моль альдегида и 0,01 моль диэтилен триамина в 30 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре добавляли 0,02 моль метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты и смесь выдерживали при той же температуре 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали (табл. 1).

Таблица 1  
Физико-химические характеристики соединений I – X

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С (растворитель)	Брутто-формула
I	37	257 – 260(этанол)	C <sub>31</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
II	35	250 – 252(этанол)	C <sub>32</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>
III	37	257 – 260(этанол)	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
IV	34	263 – 265(этанол)	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
V	47	233 – 235(этанол)	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>
VI	29	258 – 264(этанол)	C <sub>32</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
VII	26	219 – 221(этанол)	C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>
VIII	36	255 – 257(этанол)	C <sub>32</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
IX	29	208 – 210(этанол)	C <sub>34</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
X	31	210 – 212(этанол)	C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>

## Спектральные характеристики соединений I – X

Соединение	ИК-спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$				ПМР-спектр, $\delta$ , м.д.													
	CO пиррол	CON пиррол	CO пиперазин	CON пиперазин	NH	ArCO	Ar	CH=	C <sup>5</sup> H	C <sup>6</sup> H <sub>2</sub> пиперазин	C <sup>1</sup> H <sub>2</sub>		C <sup>5</sup> H <sub>2</sub> пиперазин		C <sup>2</sup> H <sub>2</sub>		Сигналы других протонов	
											H <sub>A</sub>	H <sub>B</sub>	H <sub>A</sub>	H <sub>B</sub>	H <sub>A</sub>	H <sub>B</sub>		
I	1624	1683	1610	1669	10,63 с	7,75 м	7,41 м	6,46 с	5,62 с	3,97 м	3,63 м	2,72 м	3,49 м	3,49 м	3,27 м			
II	1628	1683	1610	1669	10,63 с	7,49 м 7,72 д 7,84 д	6,85 м	6,49 с	5,55 с	3,95 м	3,64 м	2,80 м	3,50 м	3,50 м	3,27 м	3,73 с (OCH <sub>3</sub> )		
III	1620	1690	1618	1675	10,63 с	7,16 д 7,43 м 7,51 д	7,68 д 7,83 д	6,46 с	5,65 с	3,96 м	3,63 м	2,74 м	3,49 м	3,49 м	3,27 м			
IV	1628	1689	1612	1671	10,63 с	7,43 м 7,51 д	7,67 д 7,82 д	6,45 с	5,64 с	3,96 м	3,63 м	2,74 м	3,49 м	3,49 м	3,25 м			
V	1628	1685	1612	1670	10,63 с	7,51 м	7,82 м	6,46 с	5,73 с	3,97 м	3,63 м	2,75 м	3,50 м	3,50 м	3,29 м			
VI	1620	1681	1609	1665	10,63 с	7,49 м 7,67 д 7,83 д	6,88 д 7,35 д	6,46 с	5,57 с	3,96 м	3,56 м	2,76 м	3,48 м	3,48 м	3,26 м	3,70 с (OCH <sub>3</sub> )		
VII	1630	1691	1619	1679	10,63 с	7,47 м 7,72 д 7,83 д	6,90 м	6,46 с	5,57 с	3,95 м	3,51 м	2,79 м	3,51 м	3,51 м	3,27 м	3,71 с (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		
VIII	1630	1689	1611	1670	10,63 с	7,43 м 7,49 д 7,67 д 7,83 д	7,13 д 7,23 д	6,46 с	5,57 с	3,94 м	3,63 м	2,75 м	3,47 м	3,47 м	3,27 м	2,24 с (CH <sub>3</sub> )		
IX	1633	1689	1620	1675	10,63 с	7,49 м 7,52 д 7,69 д 7,83 д	7,21 д 7,27 д	6,46 с	5,59 с	3,97 м	3,60 м	2,73 м	3,47 м	3,47 м	3,26 м	1,15 д (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 2,73 м (CH)		
X	1630	1689	1614	1671	10,63 с	7,44 м 7,51 д 7,69 д 7,83 д	7,28 д 7,36 д	6,46 с	5,60 с	3,96 м	3,58 м	2,74 м	3,47 м	3,47 м	3,27 м	1,23 с ( <i>t</i> -But)		

Таблица 3

## Противомикробная активность соединений II – IV, VI – X

Соединение	МИК, мкг/мл	
	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>
II	1000	1000
III	1000	1000
IV	1000	1000
VI	1000	1000
VII	500	500
VIII	1000	1000
IX	500	500
X	500	500
Этакридина лактат	2000	500
Ртуты дихлорид	1000	1000

## Экспериментальная фармакологическая часть

Противомикробную активность по отношению к золотистому стафилококку и кишечной палочке изучали методом последовательных разведений в мясопептонном бульоне при бактериальной нагрузке 250 000 микробных единиц в 1 мл раствора [2]. За действующую дозу прини-

мали минимальную ингибирующую концентрацию веществ, задерживающую рост соответствующего тест-микроба (МИК).

Установлено, что исследуемые соединения обладают противомикробным действием, не уступая по активности этакридину и ртути дихлориду (табл.3).

Таким образом, исследования показали, что при взаимодействии метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и диэтиленстриамина в молярном соотношении 2:1:1 образуются 1-(5-арил-4-бензоил-3-гидрокси-2-оксо-3-пирролин-1-ил)-2-(3-бензоилметиле-2-оксопиперазин-1-ил)этаны, обладающие противомикробной активностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 04-03-96042).

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. Л. Гейн, Н. Н. Касимова, К. Д. Потемкин, *Ж. общей химии*, **72**(7), 1229 – 1230 (2002).
2. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971), сс 109 – 117.

Поступила 02.12.04

## SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF L-(5-ARYL-4-BENZOYL-3-HYDROXY-2-OXO-3-PYRROLIN-L-YL)-2-(3-BENZOYLMETHYLENE-2-OXOPIPERAZIN-1-YL)ETHANES

V. L. Gein, N. N. Kasimova, M. A. Panina, and E. V. Voronina  
Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

A series of 1-(5-aryl-4-benzoyl-3-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-1-yl)-2-(3-benzoylmethylene-2-oxopiperazin-1-yl)ethanes have been obtained with 35 – 37% yields via reactions of benzoylpyruvic acid methyl ester with a mixture of aromatic aldehyde and diethylenetriamine in a 2 : 1 : 1 ratio.