

В. Л. Гейн, А. А. Бобылева, Е. Б. Левандовская, Т. Ф. Одегова, М. И. Вахрин

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

ГОУ ВПО "Пермская государственная фармацевтическая академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию", Пермь, Россия; e-mail: geinvl48@mail.ru

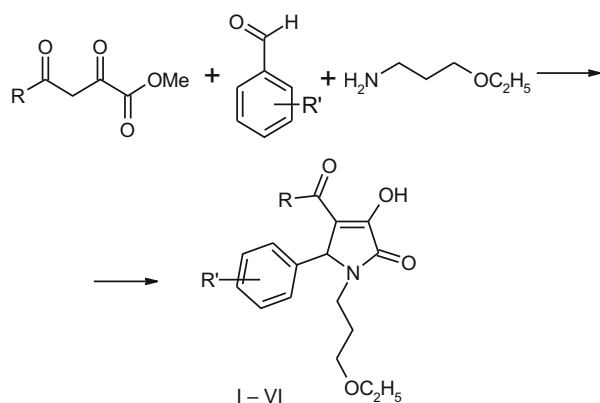
При взаимодействии 3-этоксипропиламина со смесью ароматического альдегида и метилового эфира ацил(гетероил)пировиноградной кислоты были получены 5-арил-4-ацил(гетероил)-3-гидрокси-1-(3-этоксипропил)-3-пирролин-2-оны. Изучена противомикробная активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: 5-арил-4-ацил(гетероил)-3-гидрокси-1-(3-этоксипропил)-3-пирролин-2-оны, синтез, противомикробная активность.

Тетрагидропиррол-2,3-дионы и их производные являются структурными аналогами известных лекарственных средств (пиррацетам и др.) [1]. Пирролин-2,3-дионы с алкоксиалкильным заместителем в положении 1 обладают различными видами биологической активности [2]. С целью синтеза новых 3-гидрокси-пирролинонов и изучения их противомикробного действия нами была поставлена задача получить тетрагидропиррол-2,3-дионы, содержащие в положении 1 гетероцикла этоксипропильный заместитель, и установить, каким образом структурные изменения окажут влияние на противомикробную активность полученных соединений.

Используя известную методику [3], мы изучили взаимодействие 3-этоксипропиламина со смесью ароматического альдегида и метилового эфира ацил(гетероил)пировиноградной кислоты в эквимольном соотношении в среде диоксана при комнатной температуре. В указанных условиях в качестве единственного продукта были выделены 5-арил-4-ацил(гетероил)-3-гидрокси-1-(3-этоксипропил)-3-пирролин-2-оны (I – VI) (табл. 1).

Полученные соединения I – VI представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые



R = CH₃ (Ia – в), C₆H₅ (IIa), 4-CH₃OC₆H₄ (IIIa – e), 4-C₂H₅OC₆H₄ (IVa – e), 4-FC₆H₄ (Va), 2-тиенил (VIa – г);
R' = H (Ia, IIIa, VIa), 2-OCH₃ (IVb), 4-OC₂H₅ (Iб, IIa, IIIб, IVг, VIг), 4-Cl (IIIв, IVб), 2,4-Cl (IIIд), 4-OH (Iв, IIIе, IVе, Va, VIб), 3-Br (IIIг), 4-F (IVa, VIв), 2-NO₂ (IVд).

в этиловом спирте, диметилсульфоксиде, диметилформамиде, не растворимые в воде.

В ¹H ЯМР спектрах соединений I – VI присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,53 – 8,04 м. д., синглет протона гидроксильной группы в положении 3 пирролинового цикла в области 11,00 – 11,23 м. д. и метинового протона при C⁵ в области 5,03 – 6,05 м. д., 2 мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 алифатической цепи у атома азота в области 2,62 – 2,92 м. д. и 3,46 – 3,65 м. д., триплет и квадруплет протонов этоксигруппы в областях 3,25 – 3,41 и 1,01 – 1,14 м. д. соответственно, триплет протонов метиленовой группы в положении 3 и мультиплет протонов метиленовой группы в положении 2 алифатической цепи в области 3,19 – 3,27 и 1,57 – 1,75 м. д. соответственно (табл. 2).

Таблица 1
Выходы и температуры плавления 5-арил-4-ацил(гетероил)-3-гидрокси-1-(3-этоксипропил)-3-пирролин-2-онов

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
Ia	17,0	130 – 132	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄
Iб	53,2	158 – 160	C ₁₉ H ₂₅ NO ₅
Iв	57,4	236 – 238	C ₁₇ H ₂₁ NO ₅
IIa	53,1	216 – 218	C ₂₄ H ₂₇ NO ₅
IIIa	64,5	200 – 202	C ₂₃ H ₂₅ NO ₅
IIIб	61,8	212 – 214	C ₂₅ H ₃₀ NO ₆
IIIв	70,9	232 – 234	C ₂₃ H ₂₄ ClNO ₅
IIIг	61,7	180 – 182	C ₂₃ H ₂₄ BrNO ₅
IIIд	75,4	206 – 208	C ₂₃ H ₂₃ Cl ₂ NO ₅
IIIе	26,8	204 – 206	C ₂₃ H ₂₅ NO ₆
IVa	54,0	232 – 234	C ₂₄ H ₂₆ FNO ₅
IVб	56,4	240 – 242	C ₂₄ H ₂₆ ClNO ₅
IVв	34,8	120 – 122	C ₂₅ H ₂₉ NO ₆
IVг	45,2	220 – 222	C ₂₆ H ₃₁ NO ₆
IVд	30,8	170 – 172	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₇
IVе	38,8	242 – 243	C ₂₄ H ₂₇ NO ₆
Va	48,7	230 – 232	C ₂₂ H ₂₂ FNO ₅
VIa	37,6	192 – 194	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄ S
VIб	47,0	184 – 186	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅ S
VIв	51,5	180 – 182	C ₂₀ H ₂₀ FNO ₄ S
VIг	20,7	148 – 150	C ₂₂ H ₂₅ NO ₅ S

Данные спектров и положительная реакция с хлоридом железа(III) свидетельствуют о существовании синтезированных соединений I – VI в енольной форме.

Экспериментальная химическая часть

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

Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам.

5-Арил-4-ацил(гетероил)-3-гидрокси-1-(3-этоксипропил)-3-пирролин-2-оны (I – VI).

Методика. К 0,05 моль метилового эфира ацил(гетероил)пировиноградной кислоты, растворенного в 15 мл диоксана (I – V) или 10 мл уксусной кислоты (VI), добавляют эквимолярное количество ароматического альдегида и 3-этоксипропиламина. Смесь остав-

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений I – VI

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.										
	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ (к)	C^2H_2 (м)	$\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ (м)	C^3H_2 (т)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ (т)	$\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ (м)	C^5H (с)	Ароматические протоны (м)	ОН (с)	Другие протоны	
Ia	1,13	1,60	2,74	3,23	3,26	3,47	5,09	7,05 – 7,23	11,10	–	2,25 (с) CH_3CO
Iб	1,06	1,66	2,68	3,22	3,32	3,52	5,03	6,68 – 7,01	11,11	1,32 (с) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ 3,91 (с) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$	2,24 (с) CH_3CO
Iв	1,04	1,57	2,62	3,21	3,31	3,54	5,03	6,57 – 6,92	11,23	9,28 (с) HOOC_6H_4	2,23 (с) CH_3CO
IIa	1,05	1,63	2,75	3,19	3,33	3,55	5,37	6,72 – 7,62	11,10	1,33 (с) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ 3,88 (с) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$	–
IIIa	1,09	1,65	2,75	3,25	3,27	3,53	5,37	6,78 – 7,65	11,11	–	3,77 (с) $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$
IIIб	1,01	1,66	2,70	3,21	3,28	3,51	5,32	6,67 – 7,65	11,11	1,29 (с) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ 3,94 (с) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$	3,78 (с) $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$
IIIв	1,08	1,66	2,73	3,21	3,27	3,54	5,40	6,79 – 7,65	11,22	–	3,78 (с) $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$
IIIг	1,14	1,67	2,72	3,21	3,27	3,55	5,39	6,80 – 7,66	11,10	–	3,77 (с) $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$
IIIд	1,13	1,67	2,73	3,20	3,26	3,52	5,84	6,80 – 7,68	11,21	–	3,78 (с) $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$
IIIе	1,09	1,63	2,78	3,25	3,27	3,52	5,28	6,52 – 7,65	11,20	9,17 (с) HOOC_6H_4	3,78 (с) $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$
IVa	1,04	1,69	2,77	3,25	3,32	3,54	5,43	6,81 – 7,56	11,10	–	1,37 (т) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ 4,01 (т) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$
IVб	1,05	1,6	2,62	3,19	3,26	3,46	5,37	6,75 – 7,59	11,21	–	1,25 (т) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ 4,02 (т) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$
IVв	1,06	1,62	2,73	3,26	3,39	3,61	5,76	6,59 – 7,67	11,21	3,78 (с) OCH_3	1,34 (т) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ 4,08 (т) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$
IVг	1,04	1,61	2,69	3,19	3,32	3,55	5,35	6,71 – 7,64	11,10	1,18 (с) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ 3,99 (с) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$	1,11 (т) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ 4,07 (т) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$
IVд	1,04	1,75	2,92	3,27	3,33	3,65	6,05	6,74 – 7,80	11,20	–	1,32 (т) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ 4,05 (т) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$
IVе	1,05	1,61	2,69	3,26	3,29	3,52	5,29	6,54 – 7,64	11,11	9,27 (с) HOOC_6H_4	1,31 (т) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ 4,05 (т) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$
Va	1,10	1,69	2,72	3,21	3,27	3,55	5,27	6,53 – 7,73	11,00	9,17 (с) HOOC_6H_4	–
VIa	1,10	1,65	2,72	3,21	3,25	3,53	5,38	7,03 – 7,97	11,20	–	–
VIб	1,07	1,63	2,71	3,20	3,41	3,63	5,28	6,53 – 7,94	11,23	9,19 (с) HOOC_6H_4	–
VIв	1,06	1,64	2,69	3,27	3,31	3,58	5,38	6,90 – 8,04	11,10	–	–
VIг	1,14	1,63	2,70	3,20	3,27	3,50	5,31	6,67 – 7,95	11,11	1,30 (с) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ 3,94 (с) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$	–

Таблица 3
Противомикробная активность 5-арил-4-ацил(гетероил)-3-гидрокси-1-(3-этоксипропил)-3-пирролин-2-онов

Соединение	МИК, мкг/мл	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
Ia	н/а*	1000
Iб	1000	1000
Iв	н/а	1000
IIa	1000	1000
IIIa	1000	1000
IIIб	1000	1000
IIIв	1000	1000
IIIг	1000	1000
IIIд	1000	1000
IIIе	500	1000
IVa	250	1000
IVб	1000	1000
IVв	1000	1000
IVг	1000	1000
IVд	н/а	н/а
IVе	н/а	н/а
Va	500	1000
VIa	1000	1000
VIб	1000	1000
VIв	1000	1000
VIг	1000	1000
Ртут гидрохлорид	1000	1000
Этакридина лактат	2000	500

* Не активно.

ляют при комнатной температуре до выпадения осадка. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную 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 ингибирующую концентрацию (МИК) соединения — максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития тест-микробов. В качестве препаратов сравнения использовали ртути дихлорид и этакридина лактат.

Проведенные исследования показали, что полученные нами 5-арил-4-ацил(гетероил)-3-гидрокси-1-(3-этоксипропил)-3-пирролин-2-оны обладают умеренной противомикробной активностью (табл. 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства: пособие для врачей*, Новая волна, Москва (2005), сс. 159, 160, 168 – 169, 561 – 562.
2. В. Л. Гейн, В. Н. Вычегжанина, Е. Б. Левандовская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(7), 30 – 33 (2010).
3. В. Л. Гейн, *Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы*, ПГФА, Пермь (2004).

Поступила 18.02.11

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 5-ARYL-4-ACYL(HETEROYL)-3-HYDROXY-1-(3-ETHOXYPROPYL)-3-PYRROLIN-2-ONES

V. L. Gein*, A. A. Bobyleva, E. B. Levandovskaya, T. F. Odegova, and M. I. Vakhrin

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614000 Russia;

* e-mail: geinvl48@mail.ru

A series of 5-aryl-4-acyl(heteroyle)-3-hydroxy-1-(3-ethoxypropyl)-3-pyrrolin-2-ones have been synthesized using the reaction of methyl esters of acylpyruvic acid with a mixture of aromatic aldehyde and 3-ethoxypropylamine. The proposed structures are confirmed by ¹H NMR spectroscopy. Results of investigation of the antimicrobial activity of the synthesized compounds are presented.

Key words: 5-aryl-4-acyl(heteroyle)-3-hydroxy-1-(3-ethoxypropyl)-3-pyrrolin-2-ones, synthesis, antimicrobial activity