

В. Л. Гейн, В. Н. Вычегжанина, Е. Б. Левандовская, Б. Я. Сыропятов,  
М. И. Вахрин, Э. В. Воронина, Н. В. Данилова

### СИНТЕЗ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-АРИЛ-4-АЦИЛ-3-ГИДРОКСИ-1-(2,2-ДИМЕТОКСИЭТИЛ)-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

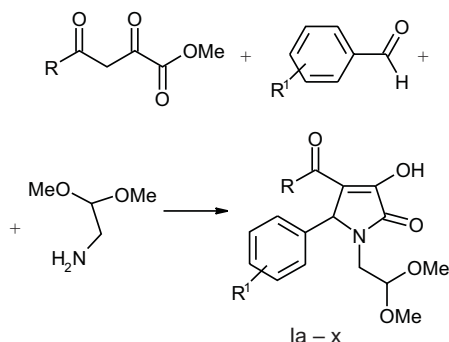
Реакцией метиловых эфиров замещенных пировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и диметилацетата аминокетальдегида синтезированы 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-оны, исследована их антибактериальная и анальгетическая активность. Структура полученных соединений подтверждена данными ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

**Ключевые слова:** 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-оны, синтез, антибактериальная и анальгетическая активность.

Известно, что тетрагидропирролдионы являются малотоксичными биологически активными соединениями, в частности обладают антибактериальными свойствами [1 – 3].

Продолжая поиск биологически активных соединений в ряду 1,4,5-тризамещенных 3-пирролин-2-онов, мы изучили трехкомпонентную реакцию метиловых эфиров замещенных пировиноградных кислот с ароматическими альдегидами и 2,2-диметоксиэтиламином и оценили противомикробную и анальгетическую активность синтезированных соединений.

В результате проведенных исследований было установлено, что метиловые эфиры замещенных пировиноградных кислот легко взаимодействуют со смесью ароматического альдегида и диметилацетата аминокетальдегида в эквимолярном соотношении в среде диоксана при комнатной температуре с образованием соответствующих 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-онов (Ia – x) с выходом 34 – 83 % (табл. 1).



R = CH<sub>3</sub> (а, в, д, п), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (б, г, о, с, т – х), 4-H<sub>3</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е – н, р);  
R<sup>1</sup> = H (а, б, з), 3-NO<sub>2</sub> (л), 4-NO<sub>2</sub> (в, м), 3-OH (г, д, к), 4-OH (и, у), 2-Cl (е), 4-Cl (н, о, т), 2,4-Cl<sub>2</sub> (ф), 3-Br (х), 4-H<sub>3</sub>CO (п – с), 4-H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>O (ж)

Природа ацильного остатка в положении 4 гетероцикла и характер заместителя в ароматическом альдегиде оказывают влияние на образование продуктов реакции. Так, ароильный остаток и электроноакцепторные заместители в альдегиде способствуют более

легкому протеканию реакции и существенно повышают выход продукта.

Полученные соединения (Ia – x) представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в этиловом и изопропиловом спиртах, ацетоне, диметилсульфоксиде, диметилформамиде, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений (Ia – x) присутствуют интенсивные полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями енольной гидроксильной группы при 3112 – 3160 см<sup>-1</sup>, лактамной карбонильной группы при 1680 – 1704 см<sup>-1</sup> и кетонной карбони-

Таблица 1  
Физико-химические характеристики 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-онов

Соединение	Выход, %	Т пл., °С	Брутто-формула	Молекулярная масса
Ia	65	201 – 203	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	305,34
Iб	81	231 – 233	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	367,41
Iв	82	212 – 214	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	350,33
Iг	60	220 – 221	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	383,41
Iд	62	204 – 206	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub>	321,34
Iе	72	178 – 180	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>6</sub>	431,88
Iж	64	226 – 228	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>7</sub>	441,49
Iз	57	235 – 236	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	397,44
Iи	64	221 – 223	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>7</sub>	413,44
Iк	73	185 – 186	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>7</sub>	413,44
Iл	64	210 – 211	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	442,43
Iм	56	229 – 231	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	442,43
Iн	34	236 – 237	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>6</sub>	431,88
Iо	71	228 – 230	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	412,40
Iп	70	217 – 218	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	335,37
Iр	67	238 – 240	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>7</sub>	427,47
Iс	75	226 – 228	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	397,44
Iт	82	218 – 219	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>5</sub>	401,85
Iу	72	224	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	383,41
Iф	82	229 – 230	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>5</sub>	436,30
Iх	83	215 – 217	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>5</sub>	446,30

льной группы ацильного остатка при 1624 – 1648 см<sup>-1</sup> (табл. 2).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений (Ia – x) наблюдаются мультиплет сигналов ароматических протонов при 6,45 – 8,14 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла при 5,08 – 5,98 м.д., 2 мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 в виде АВ системы при 3,52 – 3,80 и 2,46 – 2,65 м.д. соответственно, уширенный синглет гидроксильной группы при 9,99 – 11,02 м.д., сигналы протонов 1-диметоксиэтильного заместителя: 2 синглета шести протонов 2-х метоксигрупп при 3,13 – 3,30 м.д., мультиплет протона С<sup>2</sup>Н при 4,34 – 4,45 м.д. В спектрах соединений (Ia, в, д, п) наблюдаются также сигналы 3 протонов ацетиль-

ной группы в виде синглета при 2,25 – 2,28 м.д. (табл. 2).

Все синтезированные соединения дают интенсивное вишнево-окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа(III), что, наряду с данными спектров, свидетельствует о существовании их в кристаллическом состоянии и в растворе преимущественно в енольной форме.

#### Экспериментальная химическая часть

ИК спектры синтезированных соединений (паста в вазелиновом масле) сняты на спектрофотометре Spectord-85. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на приборах Bruker AM-300 и Bruker AM-500 с рабочей частотой 300 и

Т а б л и ц а 2

#### Спектральные характеристики 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-онов

Соединение	ИК спектр, δ, см <sup>-1</sup>			ЯМР <sup>1</sup> H спектр, δ, м.д., Гц									
	ОН	C=O	-CO-	CH <sub>3</sub> CO, (с)	C <sup>1</sup> H <sub>A</sub> H <sub>B</sub> , (м)	CH <sub>3</sub> O, (с)	C <sup>1</sup> H <sub>A</sub> H <sub>B</sub> , (м)	C <sup>2</sup> H, (м)	C <sup>5</sup> H, (с)	Ar, (м)	ОН, (уш. с)	Другие протоны	
Ia	3152	1688	1648	2,25	2,46	3,13 3,19	3,65	4,34	5,18	7,02 – 7,22	–	–	
Iб	3144	1688	1624	–	2,50	3,20	3,70	4,40	5,50	7,19 – 7,60	11,00	–	
Iв	–	–	–	2,28	2,47	3,18 3,20	3,70	4,38	5,30	7,35 – 8,14	–	–	
Iг	3144	1680	1628	–	2,65	3,18 3,25	3,79	4,45	5,64	7,31 – 8,10	–	9,21 (с) <u>HOC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
Iд	3144	1704	1632	2,28	2,48	3,17 3,19	3,69	4,35	5,08 5,12	6,45 – 7,04	–	9,28 (с) <u>HOC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
Iе	3135	1700	1630	–	2,60	3,17 3,22	3,60	4,39	5,59 5,98	6,82 – 7,68	9,99	3,78 (с) <u>H<sub>3</sub>COC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
Iж	3120	1680	1624	–	2,60	3,20	3,60	4,40	5,40	6,70 – 7,68	11,02	1,25 (т) <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O</u> , 3,75 (с) <u>H<sub>3</sub>COC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3,90 (кв) <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O</u>	
Iз	3120	1692	1624	–	2,60	3,17 3,21	3,60	4,38	5,45	6,84 – 7,66	–	3,76 (с) <u>H<sub>3</sub>COC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
Iи	3135	1688	1624	–	2,60	3,15 3,21	3,60	4,38	5,35	6,58 – 7,66	–	3,76 (с) <u>H<sub>3</sub>COC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 9,32 (с) <u>HOC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
Iк	3144	1688	1624	–	2,60	3,19 3,23	3,65	4,39	5,35	6,55 – 7,65	–	3,78 (с) <u>H<sub>3</sub>COC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 9,31 (с) <u>HOC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
Iл	3152	1688	1624	–	2,61	3,20 3,22	3,52	4,43	5,61	6,82 – 8,08	–	3,75 (с) <u>H<sub>3</sub>COC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
Iм	3112	1692	1644	–	2,60	3,20 3,25	3,55	4,44	5,60	6,82 – 8,12	–	3,75 (с) <u>H<sub>3</sub>COC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
Iн	3112	1692	1624	–	2,60	3,20 3,25	3,58	4,40	5,49	6,85 – 7,68	–	3,75 (с) <u>H<sub>3</sub>COC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
Iо	3144	1692	1648	–	2,60	3,19 3,25	3,80	4,40	5,60	7,30 – 8,14	–	–	
Iп	3160	1688	1648	2,25	2,50	3,15 3,20	3,57	4,36	5,12	6,74 – 7,02	–	3,68 (с) <u>H<sub>3</sub>COC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
Iр	3112	1688	1644	–	2,60	3,20 3,26	3,58	4,40	5,40	6,70 – 7,68	11,00	3,60 (с) <u>H<sub>3</sub>COC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3,75 (с) <u>H<sub>3</sub>COC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO	
Iс	–	–	–	–	2,60	3,20 3,25	3,80	4,40	5,45	6,73 – 7,65	10,80	3,66 (с) <u>H<sub>3</sub>COC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
Iт	–	–	–	–	2,60	3,20 3,23	3,68	4,38	5,60 5,98	7,18 – 7,64	–	–	
Iу	–	–	–	–	2,60	3,20 3,22	3,70	4,38	5,35	6,57 – 7,62	–	9,31 (с) <u>HOC</u> <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
Iф	–	–	–	–	2,60	3,20 3,30	3,70	4,40	5,55 5,90	7,10 – 7,65	10,50	–	
Iх	–	–	–	–	2,60	3,19 3,22	3,70	4,40	5,45	7,20 – 7,62	–	–	

500 МГц в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт — тетраметилсилан.

Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам.

### 5-Арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-оны (Ia – x).

Общая методика. К смеси 0,02 моль ароматического альдегида и 0,02 моль диметилацетата аминокетальдегида в 10 мл диоксана приливают раствор 0,02 моль метилового эфира ацетилпировиноградной (ароилпировиноградной) кислоты в 10 мл диоксана. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в

течение 1 сут. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

### Экспериментальная биологическая часть

Антибактериальную активность определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде по отношению к грамотрицательным бактериям — кишечной палочке (*E. coli*) и грамположительным бактериям — золотистому стафилококку (*St. aureus*).

Исследуемые вещества растворяли в диметилформамиде в соотношении 1:100 и затем разводили мясопептонным бульоном (МПБ). Рабочий раствор готови-

Таблица 3  
Антибактериальная и анальгетическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-онов

Соединение	R	R <sup>1</sup>	Антибактериальная активность, МИК, мкг/мл		Анальгетическая активность	
			<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Количество корчей	% уменьшения корчей к контролю
Ia	CH <sub>3</sub>	H	1000	1000	17,5 ± 6,53 <i>P</i> > 0,05	30,0
Iб	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	1000	1000	11,7 ± 5,04 <i>P</i> < 0,05	53,2
Iв	CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	1000	1000		
Iг	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-НО	500	500	18,2 ± 5,84 <i>P</i> > 0,05	27,2
Iд	CH <sub>3</sub>	3-НО	500	500		
Iе	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Cl	500	500	19,8 ± 5,04 <i>P</i> > 0,05	20,8
Iж	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	500	500	7,0 ± 2,96 <i>P</i> < 0,001	72,0
Iз	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	1000	1000	9,83 ± 4,80 <i>P</i> < 0,002	60,7
Iи	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-НО	1000	1000	1,2 ± 0,75 <i>P</i> < 0,001	95,2
Iк	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-НО	1000	1000	11,8 ± 3,89 <i>P</i> < 0,002	52,8
Iл	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-NO <sub>2</sub>	1000	1000	11,3 ± 5,30 <i>P</i> < 0,05	54,8
Iм	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub>	1000	1000	14,5 ± 2,57 <i>P</i> < 0,002	42,0
Iн	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl	250	250	23,3 ± 4,43 <i>P</i> > 0,05	6,8
Iо	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub>	1000	1000	2,0 ± 1,36 <i>P</i> < 0,001	92,0
Iп	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	500	500	19,0 ± 4,49 <i>P</i> > 0,05	24,0
Iр	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	500	500	17,5 ± 2,90 <i>P</i> > 0,05	30,0
Iс	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	1000	1000	15,8 ± 2,65 <i>P</i> < 0,05	36,8
Iт	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl			21,2 ± 2,57 <i>P</i> > 0,05	15,2
Iу	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-НО			25,0 ± 5,43 <i>P</i> > 0,05	0
Iф	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,4-Cl			13,8 ± 1,42 <i>P</i> < 0,002	44,8
Iх	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Br			27,0 ± 4,94 <i>P</i> > 0,05	0
Контроль					25,0 ± 2,29	–
Метамизол натрия					10,5 ± 1,41 <i>P</i> < 0,001	58,0

ли разведением бактериальной культуры с концентрацией 5000000 микробных клеток в 1 мл, который в объеме 0,1 мл вносили в 2 мл МПБ. В результате бактериальная нагрузка на 1 мл культуральной жидкости составляла 250000 микробных клеток. Результаты опытов оценивали после 18 – 20 ч выдержки контрольных и опытных образцов в термостате при температуре 36 – 37 °С. Регистрировали наличие или отсутствие роста бактериальных культур. Бактериостатическую активность соединений оценивали по величине минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в мкг/мл, которая задерживала рост бактериальных культур (табл. 3).

Анальгетическую активность изучали на беспородных белых мышах массой 16 – 22 г методом “уксусные корчи”.

Исследуемые соединения и препарат сравнения метамизол натрия вводили в дозе 50 мг/кг внутривнутрибрюшинно в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи за 30 мин до внутривнутрибрюшинного введения 0,75 % раствора уксусной кислоты (0,1 мл/10 г массы тела). В течение последующих 15 мин после инъекции подсчи-

тывали количество корчей для каждого животного. Анальгетический эффект оценивали по уменьшению количества корчей в процентах к контролю. Каждое соединение исследовали на 10 животных.

Результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента; эффект считали достоверным при  $P < 0,05$ .

Установлено, что соединения Ia – с обладают слабой антибактериальной активностью (табл. 3).

Большинство исследуемых соединений обладает также анальгетическими свойствами, наиболее активные соединения Iи и Io по силе действия превосходят метамизол натрия (табл. 3).

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. Л. Гейн, *Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы*, Пермь (2004).
2. Т. А. Силина, В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(11), 20 – 22 (2003).
3. В. Л. Гейн, В. С. Платонов, Э. В. Воронина, *Хим.-фарм. журн.*, **38**(6), 31 – 32 (2004).

Поступила 27.07.09

## SYNTHESIS, ANTIBACTERIAL AND ANALGESIC ACTIVITY OF 5-ARYL-4-ACYL-3-HYDROXY-1-(2,2-DIMETHOXYETHYL)-3-PYRROLIN-2-ONES

V. L. Gein, V. N. Vychezhnina, E. B. Levandovskaya, B. Ya. Syropyatov, M. I. Vakhrin, E. V. Voronina, and N. V. Danilova

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614600, Russia

5-Aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-(2,2-dimethoxyethyl)-3-pyrrolin-2-ones were synthesized by the reaction of methyl esters of acylpyruvic acids with a mixture of aromatic aldehyde and 2,2-dimethoxyethanamine. The proposed structures are confirmed by IR and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. The results of investigation of the antibacterial and analgesic activity of the synthesized compounds are presented.

**Key words:** 5-Aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-(2,2-dimethoxyethyl)-3-pyrrolin-2-ones, synthesis, antibacterial activity, analgesic activity