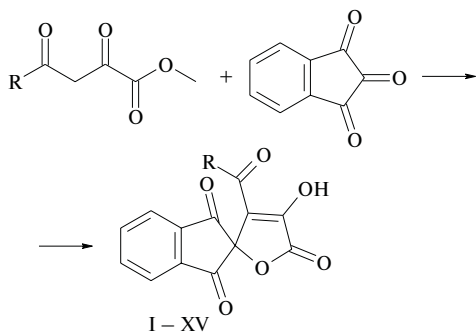


В. Л. Гейн<sup>1</sup>, Л. Ф. Гейн<sup>2</sup>, М. А. Шептуха<sup>1</sup>, Э. В. Воронина<sup>1</sup>**СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ  
4-АЦИЛ-3-ГИДРОКСИСПИРО-[2,5-ДИГИДРОФУРАН-5,2'-  
ИНДАН]-2,1',3'-ТРИОНОВ**<sup>1</sup> Пермская фармацевтическая академия;<sup>2</sup> Пермская государственная медицинская академия

Взаимодействие метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с нингидрином при перемешивании в течение 3–4 ч в воде в присутствии диоксана при температуре 50–60 °С приводит к образованию 4-ацил-3-гидроксиспиро-[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионов (I–XV). Выход полученных соединений — от 39 до 95 %. Для всех синтезированных соединений приведены таблицы констант, ИК и ПМР спектров, а также данные по антимикробной активности ряда соединений.

Ранее среди 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-2,5-дигидрофуран-2-онов были обнаружены вещества с противомикробной активностью [1]. В продолжение поиска новых соединений с противомикробной активностью в ряду 3-гидрокси-2,5-дигидрофуран-2-онов представляло интерес осуществить синтез спиросоединений, производных фурана, содержащих в положении 5 гетероцикла остаток нингидрина и изучить их противомикробную активность.

В литературе описана реакция нингидрина с метиловыми эфирами ацетил- и бензоилпировиноградной кислоты [2]. Нами было обнаружено, что взаимодействие метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с нингидрином при перемешивании в течение 3–4 ч в смеси вода – диоксан (9:1) при температуре 50–60 °С приводит к образованию 4-ацил-3-гидроксиспиро-[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионов (I–XV).



(I) R = CH<sub>3</sub>; (II) R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; (III) R = *n*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; (IV) R = *n*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; (V) R = *n*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; (VI) R = *m*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; (VII) R = *n*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; (VIII) R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH; (IX) R = *n*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; (X) R = *m*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; (XI) R = 2-фурил; (XII) R = *n*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; (XIII) R = *m*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; (XIV) R = 2-тиенил; (XV) R = 2,4,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

Полученные соединения (I–XV) (табл. 1) представляют собой бесцветные или желтоватые кристаллические вещества, растворимые в спирте, ацетоне, уксусной кислоте, диметилформамиде, диметилсульфоксиде, мало растворимые в воде.

В спектрах ПМР полученных соединений (I–XV) (табл. 2) присутствует мультиплет ароматических про-

тонов остатка нингидрина при 8,12–8,19 м.д., а также синглеты ароматических протонов ароматического заместителя в области 6,98–8,15 м.д.

В ИК-спектрах соединений (I–XV) (табл. 3) присутствует полоса поглощения лактонного карбонила при 1773–1785 см<sup>-1</sup>, карбонильных групп нингидрина при 1710–1722 см<sup>-1</sup>, полоса поглощения кетонного карбонила ароматического заместителя при 1608–1665 см<sup>-1</sup> и широкая полоса поглощения гидроксильной группы при 3200–3400 см<sup>-1</sup>.

В масс-спектре соединения VII присутствует пик молекулярного иона с *m/z* 364 [M]<sup>+</sup>, а также пики фрагментных ионов с *m/z* 320 [M-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> и 135 [CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO]<sup>+</sup>, что полностью соответствует указанной структуре.

Полученные соединения (I–XV) дают вишнево-окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III), что свидетельствует, наряду с данными спектров, о существовании соединений в енольной форме.

Таблица 1  
Константы, выходы 4-ацил-3-гидроксиспиро-[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионов (I–XV).

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула
I	74,99	187–188	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub>
II	77,78	198–200	C <sub>19</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>
III	62,45	212–213	C <sub>19</sub> H <sub>9</sub> O <sub>6</sub> F
IV	73,22	200–205	C <sub>19</sub> H <sub>9</sub> O <sub>6</sub> Cl
V	56,84	205–207	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>
VI	72,24	210–213	C <sub>19</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>8</sub>
VII	63,68	215–218	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>
VIII	67	185–186	C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>
IX	73,82	220–223	C <sub>19</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>8</sub>
X	39,0	184–193	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>
XI	95,6	202–205	C <sub>17</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub>
XII	60,8	220–222	C <sub>19</sub> H <sub>9</sub> O <sub>6</sub> Br
XIII	51,0	200–202	C <sub>19</sub> H <sub>9</sub> O <sub>6</sub> Br
XIV	58,77	156–159	C <sub>17</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> S
XV	47,0	227–229	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub>

Таблица 2

## Спектральные данные соединений (I – XV)

Соединение	Химический сдвиг в ПМР-спектре, $\delta$ , м.д.
IV	8,19 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CO) <sub>2</sub> ); 7,83 д, 7,51 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl, J = 7 Гц)
V	8,16 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CO) <sub>2</sub> ); 7,73 д, 7,30 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> , J = 7 Гц); 2,36 м (3H, CH <sub>3</sub> )
VI	8,18 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CO) <sub>2</sub> ); 8,79 с (1H, C <sub>(2)</sub> H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> ); 8,45 д (1H, C <sub>(4)</sub> H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> ); 8,32 д (1H, C <sub>(5)</sub> H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> ); 7,77 м (1H, C <sub>(5)</sub> H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> )
VII	8,12 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CO) <sub>2</sub> ); 7,82 д, 6,98 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> , J = 7 Гц); 3,86 с (3H, OCH <sub>3</sub> )
VIII	8,16 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CO) <sub>2</sub> ); 7,57 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7,26 м (1H, C <sub>(1)</sub> H); 7,16 м (1H, C <sub>(2)</sub> H)
IX	8,17 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CO) <sub>2</sub> ); 8,30 д, 8,15 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> , J = 7 Гц)
X	8,16 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CO) <sub>2</sub> ); 7,43 м, 7,15 д (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> ), 3,77 м (3H, OCH <sub>3</sub> );
XI	8,16 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CO) <sub>2</sub> ); 8,22 м, 8,01 м, 6,77 м (3H, 4-фурил)
XII	8,12 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CO) <sub>2</sub> ); 7,74 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br)

## Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры полученных соединений (I – XV) сняты на спектрофотометре UR-20 в вазелиновом масле. ПМР спектры получены на спектрофотометрах Bruker-AM-300 и Bruker AM-500 с рабочей частотой 300 и 500 МГц, в DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — гексаметилендисилоксан. Масс-спектр соединения IV был снят с использованием спектрометра MX-1320 с энергией ионизирующего излучения 70 эВ.

**4-Ацил-3-гидроксиспиро-[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионы (I – XV). Общая методика.** Смесь эквивалентных количеств метилового эфира ацилпировиноградной кислоты (0,01 моль) и нингидрина (0,01 моль) в смеси вода – диоксан (9:1) перемешивают в течение 3 ч при температуре 50 – 60 °С. Затем реакционную смесь выдерживают 4 – 5 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из смеси этанола с водой в соотношении 2:1, затем из хлороформа.

## Экспериментальная биологическая часть

Бактериостатическую активность определяли методом последовательных разведений в мясоептонном бульоне (МПБ) по отношению к золотистому стафилококку и кишечной палочке. При этом использовали смыв суточной культуры, выращенной на мясоептонном агаре, стерильным физиологическим раствором хлорида натрия и готовили исходное разведение с кон-

Таблица 3

## Спектральные данные соединений (I – XV)

Соединение	ИК-спектр., $\nu$ , см <sup>-1</sup>			
	PhCO	C <sub>2</sub> =O	(C=O) <sub>2</sub>	ОН
I	1665	1785	1710	3127
II	1620	1780	1722	3200
IV	1640	1773	1720	3450
V	1640	1780	1716	3457
VI	1656	1773	1722	3493
VII	1630	1780	1720	3340
VIII	1640	1780	1720	3320
IX	1630	1788	1716	3504
X	1640	1780	1720	3300
XI	1640	1800	1720	3490
XII	1630	1790	1720	3320
XIV	1608	1779	1719	3400
XV	1690	1800	1720	3300

центрацией 500 млн. микробных тел в 1 мл смыва по бактериальному стандарту. Полученную смесь развели стерильным МПБ в 100 раз. Это разведение бактериальной культуры с концентрацией 5 млн. микробных тел в 1 мл являлось рабочим раствором. Последний в количестве 0,1 мл вносили в 2 мл МПБ.

Исследуемые соединения растворяли в диметилформамиде в соотношении 1:100 и разводили МПБ в соотношении 1:500.

Бактериальная нагрузка на 1 мл жидкости составляла 250000 микробных тел. Результаты опытов фиксировали после 18 – 20 ч выдержки контрольных и опытных культур в термостате при  $t = 36 - 37$  °С. Регистрировали наличие роста бактерий или отсутствие его за счет бактериостатического действия соединения. За действующую дозу принимали ингибирующую концентрацию препарата (МИК, мкг/мл), которая задерживала рост соответствующего тест-микроба.

Установлено, что все полученные соединения I – XV обладают слабой противомикробной активностью (МИК составляет 500 – 1000 мкг/мл).

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Э. Н. Безматерных, Э. В. Воронина, *Хим.-фарм. журн.*, **34**(5), 31 – 33 (2000).
2. Song Hyun Nam, Son Si Suk, Seong Mi Ra, Kim Jae Nyoun, *Synth. Commun.*, **28**(4), 687, 692 (1998).

Поступила 08.06.04

## SYNTHESIS AND ANTIMICROBIOLOGICAL ACTIVITY OF 4-ACYL-3-HYDROXYSPIRO-[2,5-DIHYDROFURAN-5,2'-INDAN]- 2,1',3'-TRIONES

V. L. Gein<sup>1</sup>, L. F. Gein<sup>2</sup>, M. A. Sheptukha<sup>1</sup>, and E. V. Voronina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

<sup>2</sup> Perm State Medical Academy, Perm, Russia

A series of 4-acyl-3-hydroxyspiro-[2,5-dihydrofuran-5,2'-indan]-2,1',3'-triones (I – XV) have been synthesized via the interaction of methyl esters of acylpyruvic acids with ninhydrin for 3 – 4 h in water at a temperature of 50 – 60 °С in the presence of dioxane. The target products are obtained with a yield of 57 – 90%. All compounds have been characterized by IR and <sup>1</sup>H NMR spectra, and some of the products were tested for their antimicrobial activity.