

В. Л. Гейн<sup>1</sup>, Т. Ф. Одегова<sup>1</sup>, С. Н. Рогачёв<sup>1</sup>, А. А. Бобылева<sup>1</sup>, Л. Ф. Гейн<sup>2</sup>**СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ  
5-АРИЛ-4-АЦИЛ-3-ГИДРОКСИ-1-[2-(2-ГИДРОКСИЭТОКСИ)-  
ЭТИЛ]-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ**<sup>1</sup> БГОУ ВПО "Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения России", Пермь, Россия; e-mail: geinvl48@mail.ru; rogachevsergei@mail.ru<sup>2</sup> БГОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера Министерства здравоохранения России", Пермь, Россия

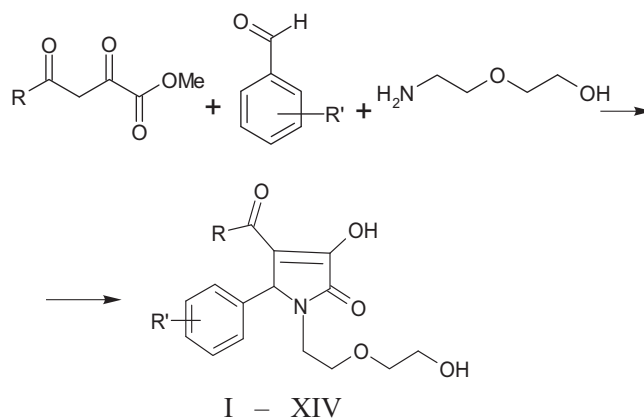
При взаимодействии 2-(2-аминоэтокси)этанола со смесью ароматического альдегида и метиловых эфиров ацетилпировиноградных кислот были получены 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-оны. Изучена противомикробная активность синтезированных соединений.

**Ключевые слова:** 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-оны; синтез; противомикробная активность.

Тетрагидропиррол-2,3-дионы и их производные представлены в фрагментах многих лекарственных средств (пираретам, атропин, иминем, глимепирид и др.) [1]. По данным литературы 3-гидрокси-пирролин-2-оны с алкоксиалкильным заместителем в положении 1 являются малотоксичными соединениями и обладают различными видами биологической активности [2]. С целью синтеза новых 3-гидрокси-пирролин-2-онов и изучения влияния их структуры на химические свойства и противомикробное действие, нами была поставлена задача получить тетрагидропиррол-2,3-дионы, содержащие в первом положении гетероцикла гидрофильный 2-(2-гидроксиэтокси)этильный заместитель, и установить, каким образом структурные изменения окажут влияние на растворимость в воде и противомикробную активность полученных соединений.

Используя известную методику [3], мы изучили взаимодействие 2-(2-аминоэтокси)этанола со смесью ароматического альдегида и метиловых эфиров ацил-

пировиноградных кислот в эквимолярном соотношении в среде диоксана или ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре. В указанных условиях в качестве единственного продукта были выделены 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-оны (табл. 1).



R = CH<sub>3</sub> (I – V), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (VI – XIV)  
R' = H (I, VIII), 4-F (II, IX), 3-NO<sub>2</sub> (III, X), 3-OH (IV, VI, XIV),  
4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (V, VII), 4-CH<sub>3</sub>O (XI), 4-HO, 3-CH<sub>3</sub>O (XII), 3-Br (XIII).

Таблица 1  
**Выходы и температуры плавления 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов**

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула	[M <sup>+</sup> ]
I	53,1	110 – 112	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	305,33
II	64,5	122 – 124	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> FNO <sub>5</sub>	
III	61,8	139 – 141	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	350,33
IV	70,9	147 – 149	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub>	321,33
V	61,7	116 – 118	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	
VI	75,4	190 – 192	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	
VII	26,8	188 – 190	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub>	
VIII	54,0	183 – 185	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	
IX	56,4	180 – 182	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>5</sub>	
X	34,8	193 – 195	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	412,40
XI	45,2	180 – 182	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>	
XII	30,8	192 – 194	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>7</sub>	
XIII	38,8	190 – 192	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>5</sub>	
XIV	48,7	183 – 185	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	

Полученные соединения (I – XIV) представляют собой желтые кристаллические вещества, растворимые в этиловом спирте, диметилсульфоксиде (ДМСО), диметилформамиде, не растворимые в воде. Вещества I – V, содержащие ацетильный фрагмент, растворимы в воде при нагревании.

В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах соединений I – XIV присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,82 – 7,62 м.д., синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5,15 – 5,70 м.д., 2 мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 у атома азота в области 2,55 – 2,85 и 3,40 – 3,83 м.д., мультиплет 3 метиленовых групп в области 3,38 – 3,80 м.д.

В ИК-спектрах соединений III – XI (табл. 3) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями лактамной карбонильной группы при

## Спектральные характеристики соединений I – XIV

Соединение	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д.					
	Аромат.протоны (м)	$\text{C}^5\text{H}$ (с)	$\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ (м)	$\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ (м)	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (м)	$\text{CH}_3\text{CO}$ (с)
I	7,17	5,22	3,78	2,62	3,42	2,25
II	7,14	5,23	3,83	2,84	3,63	2,29
III	7,62	5,42	3,82	2,82	3,43	2,27
IV	6,82	5,15	3,75	2,63	3,38	2,26
V	7,05	5,16	3,45	2,55	3,42	1,73
VI	7,45	5,45	3,75	2,65	3,50	
VII	7,30	5,35	3,55	2,75	3,70	
VIII	7,25	5,55	3,45	2,75	3,75	
IX	7,30	5,45	3,50	2,70	3,85	
X	7,40	5,70	3,45	2,65	3,80	
XI	7,40	5,45	3,60	2,70	3,75	
XII	7,30	5,40	3,55	2,85	3,75	
XIII	7,40	5,50	3,45	2,80	3,70	
XIV	7,45	5,40	3,40	2,80	3,80	

1680 – 1700  $\text{cm}^{-1}$ , кетонной карбонильной группы при 1620 – 1650  $\text{cm}^{-1}$ , енольного гидроксила при 3080 – 3170  $\text{mm}^{-1}$  и спиртовой гидроксильной группы 3370 – 3470  $\text{cm}^{-1}$ .

В масс-спектрах полученных соединений (I, III, IV, X) наблюдается пик молекулярного иона (см. табл. 1) и пики фрагментных ионов, подтверждающих данную структуру.

Все полученные соединения дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа (III). Данные спектров и качественная реакция со спиртовым раствором хлорида железа (III) свидетельствуют о существовании полученных соединений I – XIV в енольной форме.

## Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборах Bruker AM-300 и Bruker AM-500 с рабочей частотой 300 и 500 МГц в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт — тетраметилсилан. ИК-спектры снимали на приборе SPECORD M-80 в вазелиновом масле. Масс-спектры сняты на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (энергия ионизирующего излучения 70 эВ). Температуру плавления определяли на приборе MeltingPointM-565. Дан-

Таблица 3

## ИК-спектры соединений III – XI

Соединение	Спектр ИК, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			
	$\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CNO}$	$\text{CH}_3\text{CO}$	$\text{OH}$
III	3450	1700	1650	3170
IV	3430	1680	1630	3100
V	3470	1690	1640	3110
VI	3370	1700	1640	3090
VIII	3400	1690	1620	3090
X	3430	1700	1640	3100
XI	3400	1690	1640	3080

ные элементного анализа соответствуют брутто-формулам.

## 5-Арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-оны (I – XIV)

Общая методика. К 0,05 моль метилового эфира ацетилпировиноградной или бензоилпировиноградной кислоты, растворенного в 10 мл диоксана для соединений I – V или в 10 мл уксусной кислоты для соединений VI – XIV, добавляют эквимолярное количество ароматического альдегида и 2-(2-аминоэтокси)этанола. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 1 сут. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

## Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность по отношению к штаммам кишечной палочки *E. coli* и золотистого ста-

Таблица 4  
Противомикробная активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов (III-XIV)

Соединение	МПК, мкг/мл	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
III	1000	500
IV	500	250
V	500	500
VI	1000	1000
VII	500	500
VIII	500	1000
IX	1000	500
X	n/a	1000
XI	500	500
XII	250	500
XIII	1000	не активно
XIV	1000	1000
Дихлорид ртути	1000	1000

филококка *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 подавляющую концентрацию (МПК) соединения — максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития тест-микробов. В качестве препаратов сравнения использовали дихлорид ртути и лактат этакридина.

Изученные вещества обладают невысокой противомикробной активностью в отношении обоих штаммов. Следует отметить некоторое повышение противомикробного действия по отношению к золотистому стафи-

лококку соединения XII и по отношению к кишечной палочке соединения IV, что, по-видимому, объясняется присутствием в данных соединениях фенольного гидроксид-гидроксила.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. Л. Гейн, В. Н. Вычегжанина, Е. Б. Левандовская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(7), 30–33 (2010); *Pharm. Chem. J.*, **44**(7), 370–373 (2010).
2. В. Л. Гейн, *Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы*, ПГФА, Пермь (2004).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства: пособие для врачей*, Новая волна, Москва (2005).

Поступила 17.06.14

## SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 5-ARYL-4-ACYL-3-HYDROXY-1-[2-(2-HYDROXYETHOXY)ETHYL]-3-PYRROLIN-2-ONES

V. L. Gein<sup>1</sup>, T. F. Odegova<sup>1</sup>, S. N. Rogachev<sup>1</sup>, A. A. Bobyleva<sup>1</sup>, and L. F. Gein<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614000 Russia

<sup>2</sup> Perm State Medical Academy, Perm, 614000 Russia

\* e-mail: geinvl48@mail.ru

5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-3-pyrrolin-2-ones have been synthesized via the interaction of 2-(2-aminoethoxy)ethanol with a mixture of aromatic aldehyde and methyl ethers of acetylpyruvic acids. The synthesized compounds have been tested for their antimicrobial activity.

**Keywords:** 5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-3-pyrrolin-2-one; synthesis; antimicrobial activity.