

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 5-(ГЕТ)АРИЛ-3-ГИДРОКСИ-1-ГИДРОКСИЭТИЛ-4- (ТИЕНИЛ-2-КАРБОНИЛ)-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

© 2020 г. В. Л. Гейн^{а,*}, Д. Д. Рубцова^а, А. А. Бобылева^а, О. В. Рябова^а,
В. В. Новикова^а, Н. Н. Касимова^а, А. Н. Янкин^б

^а Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^б Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101 Россия
*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в Редакцию 17 марта 2020 г.
После доработки 17 марта 2020 г.
Принято к печати 27 марта 2020 г.

При взаимодействии метилового эфира тиенил-2-карбонилпировиноградной кислоты со смесью ароматического или гетероциклического альдегида и этаноламина в среде диоксана синтезированы 5-(гет)-арил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-оны. Изучена антибактериальная и противогрибковая активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: 5-(гет)арил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-оны, антибактериальная активность, противогрибковая активность

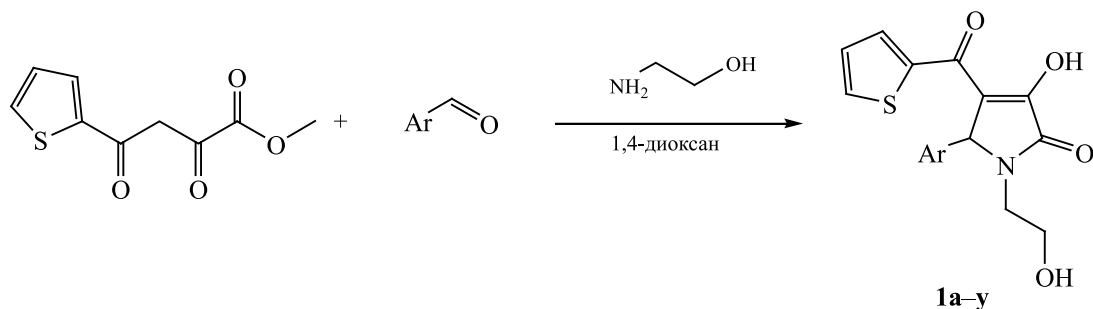
DOI: 10.31857/S00444460X20070082

Синтез пирролидин-2-онов и их производных является одним из наиболее перспективных направлений для поиска новых биологически активных соединений [1]. Пирролидин-2-оны и их производные представлены во фрагментах ряда алкалоидов [2, 3] и являются важными компонентами в синтезе гетероциклических соединений [3], обладающих антибактериальным [4], анальгетическим [5], гомеостатическим [5], противоопухолевым [6] гипотензивным [7], противовоспалительным [8] и гипогликемическим действием. Существует ряд широко известных лекарственных препаратов, содержащих в своей структуре фрагмент пирролидин-2-она. Такими примерами служат пирацетам, атропин, цианокобаламин, глимефирин, линкомицин, клиндамицин, каптоприл, эналаприл. Возможность введения различных заместителей в кольцо пирролидин-2-онов имеет решающее значение для получения новых молекул с улучшенной биологической активностью [9–15].

Наиболее распространенный метод синтеза 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов заключается в ре-

акции замещенных пировиноградных кислот и их эфиров с основаниями Шиффа. Последние часто заменяют смесью ароматического альдегида и арил- или алкиламина [1, 9]. В литературе описано взаимодействие метилового эфира ароилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и 2-(2-аминоэтокси)-этанола с получением соответствующих 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов [14], а также были проведены исследования, касающиеся изучения взаимодействия метилового эфира ароилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и этаноламина с получением соответствующих 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-пирролин-2-онов [10]. Некоторые исследования были посвящены изучению взаимодействия метилового эфира гетарилпировиноградной кислоты, а именно фурил-2-карбонил- и тиенил-2-карбонилпировиноградной кислот со смесью ароматического альдегида и 2-аминотиазола, в результате которого были получены соответствующие 5-арил-1-(1,3-тиазол-2-ил)-4-(ти-

Схема 1.



R = C₆H₅ (**1a**), 3-NO₂C₆H₄ (**1b**), 2-ClC₆H₄ (**1в**), 4-ClC₆H₄ (**1г**), 4-FC₆H₄ (**1д**), 3-OHC₆H₄ (**1е**), 4-*i*-PrC₆H₄ (**1ж**), 4-OMeC₆H₄ (**1з**), 3-OMeC₆H₄ (**1и**), 4-OEtC₆H₄ (**1к**), 3,4-(OMe)₂C₆H₃ (**1л**), 2,4-(OMe)₂C₆H₃ (**1м**), 4-OH-3-OMeC₆H₃ (**1н**), 4-OH-3-OEtC₆H₃ (**1о**), 4-EtC₆H₄ (**1п**), 4-NMe₂C₆H₄ (**1р**), 4-NEt₂C₆H₄ (**1с**), 3-пиридил (**1т**), 2-тиенил (**1у**).

ен-2-илкарбонил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны и 5-арил-1-(1,3-тиазол-2-ил)-4-(фуран-2-илкарбонил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [15]. Однако несмотря на подобный интерес исследователей к синтезу 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, отметим, что реакции эфиров гетарилпировиноградных кислот с ароматическими альдегидами и функционализированными алкиламинами мало изучены.

С целью синтеза новых 4-замещенных 5-(гет)-арил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-3-пирролин-2-онов нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира тиенил-2-карбонилпировиноградной кислоты со смесью ароматического или гетероциклического альдегида и этаноламина в среде диоксана при комнатной температуре (схема 1). Как показали проведенные исследования, единственным продуктом данной реакции являются соответствующие 5-(гет)арил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-оны **1a-y**.

Соединения **1a-y** представляют собой белые или желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в ледяной уксусной кислоте, диоксане, нерастворимые в этаноле и воде.

В ИК спектрах соединений **1a-y** присутствуют полосы валентных колебаний спиртовой гидроксильной группы при 3595–3381 см⁻¹, енольной ОН-группы при 3183–3025 см⁻¹, лактамной карбонильной группы при 1680–1639 см⁻¹ и кетонной группы при 1614–1591 см⁻¹. В спектрах ЯМР соединений **1a-y** наряду с сигналами ароматических протонов и связанных с ними групп в C⁵-за-

местителе, наблюдаются сигналы гидроксизетильного остатка: мультиплеты протонов метиленовой группы рядом с атомом азота в области 2.64–2.86 (C^αH_AH_B) и 3.61–3.69 м. д. (C^αH_AH_B) и два мультиплета протонов метиленовой группы при спиртовой гидроксильной группе в области 3.40–3.55 м. д. (C^βH₂). В области 4.66–4.77 м. д. наблюдается уширенный синглет спиртовой гидроксильной группы. Также в спектрах ЯМР ¹H присутствуют синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5.47–6.04 м. д., триплет или дублет дублетов и два дублета тиенилкарбонильного остатка в положении 4 гетероцикла при 6.85–7.22, 7.47–8.19 и 7.94–8.49 м. д. соответственно и уширенный синглет енольной гидроксильной группы в положении 3 гетероцикла при 8.08–11.78 м. д. Отсутствие сигнала протона гидроксильной группы в положении 3 гетероцикла в некоторых спектрах ЯМР ¹H обусловлено, вероятно, его значительным уширением в результате обменных процессов [2].

В масс-спектрах соединений **1a-y** присутствуют пики молекулярных ионов, подтверждающих указанную структуру.

Соединения **1a-y** были исследованы на наличие антибактериальной и противогрибковой активности в отношении типовых штаммов золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, кишечной палочки *Escherichia coli* ATCC 25922 и дрожжеподобных грибов рода *Candida albicans* NCTC 885-653. Результаты испытаний представлены в таблице. Установлено, что соединения **1a-y** независимо от природы радикала в положении 5 гетероцикла обладают невысокой

Антибактериальная и противогрибковая активность 5-(гет)арил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-онов **1a–y**

Соединение	Ar	Антибактериальная активность, МПК, мг/мл		Противогрибковая активность, МПК, мг/мл
		<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> NCTC 885-653
1a	C ₆ H ₅	500.0	1000.0	>1000.0
1б	C ₆ H ₄	>1000.0	1000.0	>1000.0
1в	C ₆ H ₄	>1000.0	>1000.0	>1000.0
1г	C ₆ H ₄	>1000.0	>1000.0	>1000.0
1д	C ₆ H ₄	1000.0	1000.0	125.0
1е	C ₆ H ₄	>1000.0	500.0	250.0
1ж	C ₆ H ₄	>1000.0	>1000.0	>1000.0
1з	C ₆ H ₄	1000.0	1000.0	>1000.0
1и	C ₆ H ₄	1000.0	1000.0	>1000.0
1к	C ₆ H ₄	>1000.0	>1000.0	>1000.0
1л	C ₆ H ₃	1000.0	1000.0	250.0
1м	C ₆ H ₃	>1000.0	>1000.0	125.0
1н	C ₆ H ₃	>1000.0	1000.0	250.0
1о	C ₆ H ₃	>1000.0	1000.0	250.0
1п	C ₆ H ₄	1000.0	1000.0	>1000.0
1р	C ₆ H ₄	>1000.0	>1000.0	250.0
1с	C ₆ H ₄	>1000.0	>1000.0	>1000.0
1т	3-Пиридил	1000.0	1000.0	125.0
1у	2-Тиенил	1000.0	1000.0	>1000.0

антибактериальной активностью. При изучении противогрибковой активности было обнаружено, что соединения **1д**, **1м** и **1т** обладают выраженным противогрибковым действием, что, по-видимому, связано с присутствием в структуре фтора, двух метоксигрупп или гетероциклического заместителя в 5 положении.

Таким образом, нами разработан удобный метод синтеза новых 5-(гет)арил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-онов и исследована их антибактериальная и противогрибковая активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Shimadzu IRAffinity-1 в интервале 4000–400 см⁻¹ в таблетках KBr. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker maXis в режиме электроспрей-ионизации. Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 с рабочей частотой 400 МГц в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

Общая методика синтеза 5-(гет)арил-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-онов (1a–y). В 15 мл диоксана при нагревании растворяли 0.01 моль метилового эфира 2-тиенилкарбонилпировиноградной кислоты. К раствору добавляли смесь 0.01 моль этаноламина и 0.01 моль соответствующего ароматического альдегида. Смесь перемешивали и оставляли на сутки при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта.

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-фенил-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1a). Выход 52%, т. пл. 224–226°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3420 (C^βOH), 3086 (C³OH), 1676 (CSO), 1607 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.67 м (1H, C^αH_AH_B), 3.42 м (1H, C^βH₂), 3.50 м (1H, C^βH₂), 3.67 м (1H, C^αH_AH_B), 4.74 уш. с (1H, C^βOH), 5.59 с (1H, C⁵H), 7.20 т (1H, C⁴H_{тиофен}, *J* = 4.0 Гц), 7.25–7.34 м (5H, C₆H₅), 7.93 д (1H, C³H_{тиофен}, *J* = 4.0 Гц), 8.05 д (1H, C⁵H_{тиофен}, *J* = 4.0 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+), *m/z*: 330.0795 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₇H₁₅NO₄S: 330.0799).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(3-нитрофенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1б). Выход 25%, т. пл. 180–182°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3389 (C^βOH), 3046 (C^3OH), 1639 (CSO), 1531 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.60 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.39 м (1H, C^βH_2), 3.47 м (1H, C^βH_2), 3.62 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.72 уш. с (1H, C^βOH), 5.41 с (1H, C^5H), 7.06 т (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{фуран}}$, $J = 4.0$ Гц), 7.52–7.92 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8.04 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{фуран}}$, $J = 4.0$ Гц), 9.29 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{фуран}}$, $J = 8.0$ Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 397.0465 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$: 397.0467). РДД-19

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(2-хлорфенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1в). Выход 25%, т. пл. 183–185°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3538 (C^βOH), 3086 (C^3OH), 1678 (CSO), 1605 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.64 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.43 м (1H, C^βH_2), 3.49 м (1H, C^βH_2), 3.64 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 6.04 с (1H, C^5H), 7.13 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 8.0$ Гц), 7.20–7.32 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.47 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 8.0$ Гц), 7.94 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 8.14 с (1H, C^3OH). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 386.0224 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{ClSNa}$: 386.0210).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-хлорфенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1г). Выход 30%, т. пл. 212–214°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3530 (C^βOH), 3092 (C^3OH), 1673 (CSO), 1609 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.68 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.43 м (1H, C^βH_2), 3.50 м (1H, C^βH_2), 3.68 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.60 с (1H, C^5H), 7.20 т (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 7.30–7.39 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.93 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 8.08 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 364.0405 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{ClS}$: 364.0408).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-фторфенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1д). Выход 26%, т. пл. 204–206°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3591 (C^βOH), 3092 (C^3OH), 1671 (CSO), 1607 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.67 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.42 м (1H, C^βH_2), 3.49 м (1H, C^βH_2), 3.66 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.76 уш. с (1H, C^βOH), 5.60 с (1H, C^5H), 7.12–7.34 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.21 т (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 7.94 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 8.07 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 348.0700 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{FS}$: 348.0704).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(3-гидроксифенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1е). Выход 33%, т. пл. 216–218°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3463 (C^βOH), 3107 (C^3OH), 1669 (CSO), 1612 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.70 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.43 м (1H, C^βH_2), 3.50 м (1H, C^βH_2), 3.66 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.69 уш. с (1H, C^βOH), 5.50 с (1H, C^5H), 6.65–7.13 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 7.21 т (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 7.94 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 8.02 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 9.36 с (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 11.78 уш. с (1H, C^3OH). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 346.0744 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$: 346.0747).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-изопропилфенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1ж). Выход 71%, т. пл. 231–233°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3591 (C^βOH), 3087 (C^3OH), 1672 (CSO), 1612 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.15 д [6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 8.0$ Гц], 2.67 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.84 м [1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.45 м (1H, C^βH_2), 3.52 м (1H, C^βH_2), 3.68 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.76 уш. с (1H, C^βOH), 5.59 с (1H, C^5H), 7.20 т (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 7.20 с [4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 7.91 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 8.07 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 11.76 уш. с (1H, C^3OH). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 394.1083 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{SNa}$: 394.1090).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-метоксифенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1з). Выход 50%, т. пл. 216–218°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3593 (C^βOH), 3088 (C^3OH), 1673 (CSO), 1613 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.69 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.42 м (1H, C^βH_2), 3.50 м (1H, C^βH_2), 3.65 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.71 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4.71 уш. с (1H, C^βOH), 5.54 с (1H, C^5H), 6.86–7.18 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.20 т (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 7.93 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 8.04 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 11.76 уш. с (1H, C^3OH). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 360.0900 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$: 360.0905).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(3-метоксифенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1и). Выход 44%, т. пл. 192–194°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3558 (C^βOH), 3083 (C^3OH), 1673 (CSO), 1610 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.71 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.43 м (1H, C^βH_2), 3.51 м (1H, C^βH_2), 3.67 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.71 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4.70 уш. с (1H, C^βOH), 5.56 с (1H, C^5H), 6.82–7.26

м (4H, C₆H₄OCH₃), 7.22 д (1H, C⁴H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц), 7.93 д (1H, C³H_{тиофен}, $J = 8.0$ Гц), 8.05 д (1H, C⁵H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 382.0720 [$M + Na$]⁺ (вычислено для C₁₈H₁₇NO₅Na: 382.0722).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-этоксифенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1к). Выход 26%, т. пл. 202–204°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3590 (C^βOH), 3089 (C³OH), 1672 (CSO), 1612 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.28 т (3H, C₆H₄OCH₂CH₃, $J = 8.0$ Гц), 2.69 м (1H, C^αH_{AH_B}), 3.42 м (1H, C^βH₂), 3.50 м (1H, C^βH₂), 3.65 м (1H, C^αH_{AH_B}), 3.97 к (2H, C₆H₄OCH₂CH₃, $J = 8.0$ Гц), 4.71 уш. с (1H, C^βOH), 5.54 с (1H, C⁵H), 6.85 д (1H, C⁴H_{тиофен}, $J = 8.0$ Гц), 6.84–7.21 м (4H, C₆H₄OCH₂CH₃), 7.93 д (1H, C³H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц), 8.04 д (1H, C⁵H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 396.0876 [$M + Na$]⁺ (вычислено для C₁₉H₁₉NO₅Na: 396.0873).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(3,4-диметоксифенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1л). Выход 53%, т. пл. 229–231°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3588 (C^βOH), 3098 (C³OH), 1674 (CSO), 1611 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.77 м (1H, C^αH_{AH_B}), 3.44 м (1H, C^βH₂), 3.52 м (1H, C^βH₂), 3.66 м (1H, C^αH_{AH_B}), 3.70 с [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 3.71 с [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 4.77 уш. с (1H, C^βOH), 5.54 с (1H, C⁵H), 6.80–6.90 м [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 7.21 т (1H, C⁴H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц), 7.93 д (1H, C³H_{тиофен}, $J = 8.0$ Гц), 8.05 д (1H, C⁵H_{фуран}, $J = 8.0$ Гц), 11.61 уш. с (1H, C³OH). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 412.0825 [$M + Na$]⁺ (вычислено для C₁₉H₁₉NO₆Na: 412.0830).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(2,4-диметоксифенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1м). Выход 25%, т. пл. 165–167°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3595 (C^βOH), 2082 (C³OH), 1674 (CSO), 1607 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.66 м (1H, C^αH_{AH_B}), 3.40 м (1H, C^βH₂), 3.47 м (1H, C^βH₂), 3.61 м (1H, C^αH_{AH_B}), 3.73 с [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 3.79 с [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 4.66 уш. с (1H, C^βOH), 5.80 с (1H, C⁵H), 6.44–7.00 м [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 7.22 т (1H, C⁴H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц), 7.93 д (1H, C³H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц), 8.02 д (1H, C⁵H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 412.0825 [$M + Na$]⁺ (вычислено для C₁₉H₁₉NO₆Na: 412.0830).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1н). Выход 25%, т. пл. 203–205°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3584 (C^βOH), 3089 (C³OH), 1677 (CSO), 1606 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.75 м (1H, C^αH_{AH_B}), 3.41 м (1H, C^βH₂), 3.49 м (1H, C^βH₂), 3.63 м (1H, C^αH_{AH_B}), 3.70 с [3H, C₆H₃OH(OCH₃)], 4.74 уш. с (1H, C^βOH), 5.48 с (1H, C⁵H), 6.68–6.76 м [3H, C₆H₃OH(OCH₃)], 7.21 т (1H, C⁴H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц), 7.94 д (1H, C³H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц), 8.03 д (1H, C⁵H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц), 8.94 с [1H, C₆H₃OH(OCH₃)], 11.58 уш. с (1H, C³OH). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 376.0849 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₈H₁₇NO₆S: 376.0853).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-гидрокси-3-этоксифенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1о). Выход 25%, т. пл. 213–215°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3569 (C^βOH), 3183 (C³OH), 1669 (CSO), 1614 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.26 т [3H, C₆H₃OH(OCH₂CH₃)], $J = 8.0$ Гц], 2.76 м (1H, C^αH_{AH_B}), 3.42 м (1H, C^βH₂), 3.50 м (1H, C^βH₂), 3.64 м (1H, C^αH_{AH_B}), 3.95 к [2H, C₆H₃OH(OCH₂CH₃)], $J = 8.0$ Гц], 4.75 уш. с (1H, C^βOH), 5.48 с (1H, C⁵H), 6.68–6.75 м [3H, C₆H₃OH(OCH₂CH₃)], 7.21 т (1H, C⁴H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц), 7.93 д (1H, C³H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц), 8.02 д (1H, C⁵H_{тиофен}, $J = 8.0$ Гц), 8.85 с [1H, C₆H₃OH(OCH₂CH₃)], 11.58 уш. с (1H, C³OH). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 390.1006 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₉H₁₉NO₆S: 390.1010).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-этилфенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1п). Выход 45%, т. пл. 206–208°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3590 (C^βOH), 3086 (C³OH), 1672 (CSO), 1612 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.14 т (3H, C₆H₄CH₂CH₃, $J = 8.0$ Гц), 2.56 к (2H, C₆H₄CH₂CH₃, $J = 8.0$ Гц), 2.66 м (1H, C^αH_{AH_B}), 3.42 м (1H, C^βH₂), 3.50 м (1H, C^βH₂), 3.66 м (1H, C^αH_{AH_B}), 4.71 уш. с (1H, C^βOH), 5.56 с (1H, C⁵H), 7.14–7.17 м (4H, C₆H₄CH₂CH₃), 7.20 т (1H, C⁴H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц), 7.93 д (1H, C³H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц), 8.04 (1H, C⁵H_{тиофен}, $J = 4.0$ Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 380.0927 [$M + Na$]⁺ (вычислено для C₁₉H₁₉NO₄Na: 380.0931).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-N,N'-диметиламинофенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1р). Выход 39%, т. пл. 234–236°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3580 (C^βOH), 3083 (C³OH), 1669 (CSO), 1607 (C=O). Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.71 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.85 с [6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 3.41 м (1H, C^βH_2), 3.49 м (1H, C^βH_2), 3.62 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.77 уш. с (1H, C^βOH), 5.47 с (1H, C^5H), 6.63–7.07 м [4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 7.21 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 7.93 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 8.01 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 373.1217 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 373.1218).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-*N,N'*-диэтиламинофенил)-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1с). Выход 25%, т. пл. 211–213°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3570 (C^βOH), 3025 (C^3OH), 1670 (CSO), 1614 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.05 т [6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J = 8.0$ Гц], 2.70 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.28 м [4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 3.41 м (1H, C^βH_2), 3.49 м (1H, C^βH_2), 3.62 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.76 уш. с (1H, C^βOH), 5.44 с (1H, C^5H), 6.56–7.03 м [4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 7.21 т (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 7.93 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 8.0$ Гц), 8.02 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 401.1530 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 401.1547).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-пиридин-3-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1т). Выход 81%, т. пл. 240–242°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3381 (C^βOH), 3048 (C^3OH), 1680 (CSO), 1591 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.69 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.45 м (1H, C^βH_2), 3.51 м (1H, C^βH_2), 3.69 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.86 уш. с (1H, C^βOH), 5.62 с (1H, C^5H), 7.20 т (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 7.33–8.56 м (4H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8.19 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 8.49 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 331.0747 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 331.0744).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-тиен-2-ил-4-(тиенил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1у). Выход 25%, т. пл. 207–209°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3557 (C^βOH), 3079 (C^3OH), 1675 (CSO), 1607 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.86 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.48 м (1H, C^βH_2), 3.55 м (1H, C^βH_2), 3.69 м (1H, $\text{C}^\alpha\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.68 уш. с (1H, C^βOH), 5.96 с (1H, C^5H), 6.98 д (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц), 7.22–7.44 м (3H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 7.96 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 8.0$ Гц), 8.03 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{тиофен}}$, $J = 4.0$ Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+), m/z : 336.0359 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_2$: 336.0363).

Антибактериальную и противогрибковую активность полученных соединений **1а–у** опреде-

ляли пробирочным методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [16, 17]. Исследуемое соединение массой 0.05 г растворяли в 5 мл ДМСО, 1 мл полученного разведения 1:100 объединяли с 4 мл мясopептонного бульона. Готовили ряд серийных разведений соединения с двукратно уменьшающейся концентрацией. Культуры выращивали в пробирках на скошенной агаризованной среде (мясopептонный агар). Для определения антимикробной активности использовалась 18–20 часовая культура. Рабочий раствор (концентрация – 5 млн. микробных тел в 1 мл) в количестве 0.1 мл вносили в пробирки с серийными разведениями изучаемого соединения. Для определения противогрибковой активности применяли взвеси двухсуточных дрожжевых культур, выращенных на агаре Сабуро. Концентрация микробных клеток в опыте составила $(2-5) \times 10^5$ КОЕ/мл (для бактерий), $(2-5) \times 10^4$ КОЕ/мл (для грибов).

Учет результатов производили через 18–20 часов выдержки контрольных и опытных пробирок в термостате при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ (для грибов), $37 \pm 2^\circ\text{C}$ (для бактерий). Регистрировали наличие или отсутствие роста бактериальных культур под действием исследуемых соединений. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию веществ (МПК, мкг/мл), которая задерживает рост соответствующей тест-культуры. Последняя пробирка с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует МПК препарата в отношении данного штамма.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка СПбГУ «Методы анализа состава вещества», «Вычислительный центр», «Магнитно-резонансные методы исследования» и Ресурсного образовательного центра по направлению «Химия».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марьясов М.А., Гейн В.Л. Тетрагидропиррол-2,3-дионы. Пермь: ПГФА, 2013. 155 с.

2. Wei X., Sumithran S.P., Deaciuc A.G., Burton H.R., Bush L.P., Dwoskin L.P., Crooks P. A. // *Life Sci.* 2005. Vol. 78. N 5. P. 495. doi 10.1016/j.lfs.2005.09.009
3. Ren D.-M., Guo H.-F., Yu W.-T., Wang S.-Q., Ji M., Lou H.-X. // *Phytochem.* 2008. Vol. 69. N 6. P. 1425. doi 10.1016/j.phytochem.2008.01.013
4. Saurav K., Kannabiran K. // *Saudi J. Biol. Sci.* 2012. Vol. 19. N 1. P. 81. doi 10.1016/j.sjbs.2011.07.003
5. Гейн В.Л., Касимова Н.Н., Чащина С.В., Старкова А.В., Янкин А.Н. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. № 2. С. 218; Gein V.L., Kasimova N.N., Chashchina S.V., Starkova A.V., Yankin A.N. // *Pharm. Chem. J.* 2020. Vol. 90. N 2. P. 218. doi 10.31857/S0044460X20020067
6. Ramachandran G., Karthikeyan N.S., Giridharan P., Sathiyannarayanan K.I. // *Org. Biomol. Chem.* 2012. Vol. 10. N 28. P. 5343. doi 10.1039/c2ob25530h
7. Malawska B., Kulig K., Filipek B., Sapa J., Maciąg D., Zygmunt M., Antkiewicz-Michaluk L. // *Eur. J. Med. Chem.* 2002. Vol. 37. N 3. P. 183. doi 10.1016/s0223-5234(01)01321-6
8. Ikuta H., Shiota H., Kobayashi S., Yamagishi Y., Yamada K., Yamatsu I., Katayama K. // *J. Med. Chem.* 1987. Vol. 30. N 11. P. 1995. doi 10.1021/jm00394a011
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. М.: Новая волна, 2010. 788 с.
10. Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Король А.Н., Варкентин Л.И., Бобылева А.А., Гейн Л.Ф., Вахрин М.И. // *Хим.-фарм. ж.* 2013. Т. 47. № 10. С. 30; Gein V.L., Odegova T.F., Korol' A.N., Varkentin L.I., Bobyleva A.A., Gein L.F., Vakhrin M.I. // *Pharm. Chem. J.* 2013. Vol. 47. N 10. P. 30. doi 10.30906/0023-1134-2013-47-10-30-32
11. Гейн В.Л., Варкентин Л.И., Казанцева М.И., Дмитриев М.В., Янкин А.Н. // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. № 11. С. 1673. Gein V.L., Varkentin L.I., Kazantseva M.I., Dmitriev M.V., Yankin A.N. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 11. P. 2156. doi 10.1134/S1070363219110057
12. Gein V.L., Nosova N.V., Yankin A.N., Bazhina A.Y., Dmitriev M.V. // *Polycycl. Arom. Compd.* 2019. doi 10.1080/10406638.2019.1602061
13. Янкин А.Н., Носова Н.В., Дмитриев М.В., Гейн В.Л. // *ЖОрХ.* 2016. Т. 52. № 2. С. 222; Yankin A.N., Nosova N.V., Dmitriev M.V., Gein V.L. // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. Vol. 52. N 2. P. 206. doi 10.1134/S107042801602007X
14. Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Рогачев С.Н., Бобылева А.А., Гейн Л.Ф. // *Хим.-фарм. ж.* 2015. Т. 49. №3. С. 32; Gein V.L., Odegova T.F., Rogachev S.N., Bobyleva A.A., Gein L.F. // *Pharm. Chem. J.* 2015. Vol. 49. N 3. P. 32. doi 10.30906/0023-1134-2015-49-3-32-34
15. Гейн В.Л., Марьясов М.А. // *Хим.-фарм. ж.* 2015. Т. 51. № 1. С. 112; Gein V.L., Mar' yasov M.A. // *Pharm. Chem. J.* 2015. Vol. 51. N 1. P. 112. doi 10.1134/S1070428015010194
16. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 829 с.
17. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильева, О.Л. Верстаковой, М.В. Журавлевой, В.К. Лепахина, И.В. Коробова, В.А. Меркулова, С.Н. Орехова, И.В. Сакаевой, Д.Б. Утешева, А.Н. Яворского, М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

Synthesis and Antimicrobial Activity of 5-(Het)Aryl-3-hydroxy-1-hydroxyethyl-4-(thienyl-2-carbonyl)-3-pyrrolin-2-ones

V. L. Gein^{a,*}, D. D. Rubtsova^a, A. A. Bobyleva^a, O. V. Ryabova^a, V. V. Novikova^a,
N. N. Kasimova^a, and A. N. Yankin^b

^a Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, 614990 Russia

^b ITMO University, St. Petersburg, 197101 Russia

* e-mail: geinvl48@mail.ru

Received March 17, 2020; revised March 17, 2020; accepted March 27, 2020

A series of novel 5-(het)aryl-3-hydroxy-1-hydroxyethyl-4-(thienyl-2-carbonyl)-3-pyrrolin-2-ones was synthesized by reacting methyl thienyl-2-carbonylpyruvate with a mixture of aromatic or heterocyclic aldehyde and ethanolamine in dioxane. Antibacterial and antifungal activity of the synthesized compounds was studied.

Keywords: 5-(het)aryl-3-hydroxy-1-hydroxyethyl-4-(thienyl-2-carbonyl)-3-pyrrolin-2-ones, antibacterial activity, antifungal activity