

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

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

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

^бНациональный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101 Россия
*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в Редакцию 30 октября 2019 г.

После доработки 30 октября 2019 г.

Принято к печати 5 ноября 2019 г.

Взаимодействием метилового эфира фурил-2-карбонилпировиноградной кислоты со смесью ароматического или гетероциклического альдегида и этаноламина в диоксане синтезирован ряд новых 5-арил(гетерил)-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-онов. Изучена антибактериальная и противогрибковая активность полученных соединений.

Ключевые слова: тетрагидропиррол-2,3-дионы, 5-арил(гетерил)-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-оны, антибактериальная активность, противогрибковая активность

DOI: 10.31857/S0044460X20050078

Замещенные производные тетрагидропиррол-2,3-дионов (или 3-пирролин-2-онов) являются одним из наиболее перспективных классов азотсодержащих пятичленных гетероциклов, что обусловлено широкими возможностями для модификации пиррольного кольца с целью получения моно- и полизамещенных гетероциклических соединений и конденсированных гетероциклических систем [1]. В настоящее время данный структурный фрагмент представлен в составе многих известных лекарственных соединений (пирацетам, атропин, цианокобаламин, глимепирид, линкомицин, клиндамицин, каптоприл, эналаприл) [2]. Возможность введения различных заместителей в кольцо 3-пирролин-2-она имеет решающее значение для получения новых молекул с улучшенной биологической активностью, в частности, антибактериальной, анальгезирующей, противовоспалительной, гипогликемической, ноотропной, диуретической, антиагрегатной и противоопухолевой [3].

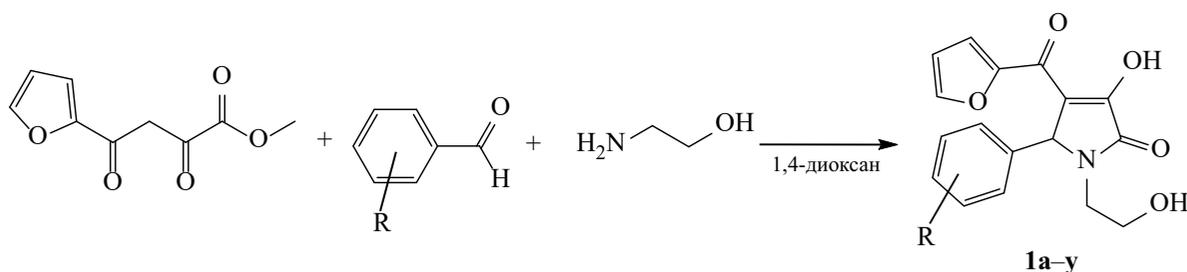
С целью синтеза новых производных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих в положении

1 гидроксиэтильный заместитель, нами была изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира фурил-2-карбонилпировиноградной кислоты со смесью ароматического или гетероциклического альдегида и этаноламина в диоксане при комнатной температуре (схема 1). Как показали проведенные исследования, единственным продуктом данной реакции являются соответствующие 5-арил(гетерил)-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-оны **1a–y**.

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

В ИК спектрах соединений **1a–y** присутствуют полосы валентных колебаний спиртовой гидроксильной ($3600\text{--}3397\text{ см}^{-1}$) и енольной ($3210\text{--}2940\text{ см}^{-1}$) ОН-групп, амидной ($1694\text{--}1663\text{ см}^{-1}$) и кетонной групп ($1633\text{--}1592\text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР соединений **1a–y**, наряду с сигналами ароматических протонов и связанных с ними групп

Схема 1.



R= H (**1a**), 3-NO₂ (**1b**), 2-Cl (**1v**), 4- Cl (**1r**), 4-F (**1d**), 3-HO (**1e**), 4-*i*-C₃H₇ (**1ж**), 4-CH₃O (**1з**), 3-CH₃O (**1и**), 4-C₂H₅O (**1к**), 3,4-(CH₃O)₂ (**1л**), 2,4-(CH₃O)₂ (**1м**), 4-OH-3-CH₃O (**1н**), 4-OH-3-C₂H₅O (**1о**), 4-C₂H₅ (**1п**), 4-N(CH₃)₂ (**1р**), 4-N(C₂H₅)₂ (**1с**), 3-пиридил (**1т**), 2-тиенил (**1у**).

в C⁵-заместителе, наблюдаются мультиплеты протонов соседней с атомом азота метиленовой группы в области 2.63–2.84 (C^αH_AH_B) и 3.58–3.70 м. д. (C^αH_AH_B) и два мультиплета протонов метиленовой группы при спиртовой гидроксильной группе в области 3.39–3.53 м. д. (C^βH₂). Уширенный синглет спиртовой гидроксильной группы наблюдается в области 4.69–4.81 м. д. Также в спектрах ЯМР ¹H присутствуют синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла в области 5.44–5.95 м. д., триплет или дублет дублетов и два дублета фурил-карбонильного остатка в положении 4 гетероцикла при 6.65–7.21, 7.47–7.97 и 7.61–8.06 м. д. соответственно, а также уширенный синглет енольной гидроксильной группы в положении 3 гетероцикла при 8.85–12.02 м. д. Отсутствие сигнала протона гидроксильной группы в положении 3 гетероцикла в спектрах ЯМР ¹H некоторых соединений обусловлено, вероятно, его значительным уширением в результате обменных процессов [1].

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

Полученные 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 заместителя в положении 5 гетероцикла обладают низкой

антибактериальной и противогрибковой активностью.

Таким образом, разработан метод синтеза новых 5-арил(гетерил)-3-гидрокси-1-гидроксиэтил-4-(фурил-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 КВг. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker maXis с ионизацией ESI. Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 с рабочей частотой 400 МГц в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-фенил-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1a). В 15 мл диоксана при нагревании растворяли 0.01 моль метилового эфира 2-фурилкарбонилпириноградной кислоты. К раствору добавляли смесь 0.01 моль этаноламина и 0.01 моль соответствующего ароматического альдегида. Смесь перемешивали и оставляли на 1 сут при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 56%, т. пл. 211–213°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3360 (C^βOH), 3128 (C³OH), 1681 (CNO), 1621 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.65 м (1H, C^αH_AH_B), 3.42 м (1H, C^βH₂), 3.49 м (1H, C^βH₂), 3.65 м (1H, C^αH_AH_B), 4.80 уш. с (1H, C^βOH), 5.61 с (1H, C⁵H), 6.67 т (1H,

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

Соединение	R	МПК, мг/мл		
		<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> NCTC 885-653
1a	H	1000.0	1000.0	1000.0
1б	3-NO ₂	1000.0	1000.0	1000.0
1в	2-Cl	1000.0	1000.0	500.0
1г	4- Cl	1000.0	1000.0	500.0
1д	4-F	1000.0	>1000.0	1000.0
1е	3-ОН	1000.0	1000.0	500.0
1ж	4- <i>i</i> -C ₃ H ₇	500.0	1000.0	500.0
1з	4-CH ₃ O	1000.0	1000.0	500.0
1и	3-CH ₃ O	>1000.0	1000.0	500.0
1к	4-C ₂ H ₅ O	>1000.0	>1000.0	1000.0
1л	3,4-(CH ₃ O) ₂	1000.0	1000.0	500.0
1м	2,4-(CH ₃ O) ₂	>1000.0	1000.0	1000.0
1н	4-ОН-3-CH ₃ O	1000.0	1000.0	500.0
1о	4-ОН-3-C ₂ H ₅ O	1000.0	1000.0	500.0
1п	4-C ₂ H ₅	500.0	1000.0	1000.0
1р	4-N(CH ₃) ₂	500.0	1000.0	500.0
1с	4-N(C ₂ H ₅) ₂	500.0	1000.0	1000.0
1т	3-Пиридил	1000.0	1000.0	1000.0
1у	2-Тиенил	500.0	1000.0	1000.0

C⁴H_{фуран}, $J = 4.0$ Гц), 7.24–7.34 м (5H, C₆H₅), 7.53 д (1H, C³H_{фуран}, $J = 4.0$ Гц), 7.91 д (1H, C⁵H_{фуран}, $J = 4.0$ Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI⁺), m/z : 336.0841 [M + Na]⁺ (вычислено для C₁₇H₁₅NO₅Na: 336.0842).

Соединения **1б–у** получали аналогично.

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(3-нитрофенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1б). Выход 54%, т. пл. 173–175°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3533 (C^βОН), 3100 (C³ОН), 1677 (CNO), 1602 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.70 м (1H, C^αH_AH_B), 3.46 м (1H, C^βH₂), 3.51 м (1H, C^βH₂), 3.70 м (1H, C^αH_AH_B), 4.75 уш. с (1H, C^βОН), 5.79 с (1H, C⁵H), 6.67 т (1H, C⁴H_{фуран}, $J = 4.0$ Гц), 7.60–7.74 м (4H, C₆H₄NO₂), 7.92 д (1H, C³H_{фуран}, $J = 4.0$ Гц), 7.91 д (1H, C⁵H_{фуран}, $J = 8.0$ Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI⁺), m/z : 331.0693 [M + Na]⁺ (вычислено для C₁₇H₁₄N₂O₇Na: 331.0693).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(2-хлорфенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1в). Выход 78%, т. пл. 200–202°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3534 (C^βОН), 3122 (C³ОН), 1680 (CNO), 1615 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.64 м (1H, C^αH_AH_B), 3.41 м (1H, C^βH₂), 3.49 м (1H, C^βH₂), 3.62

м (1H, C^αH_AH_B), 4.80 уш. с (1H, C^βОН), 6.07 с (1H, C⁵H), 6.68 т (1H, C⁴H_{фуран}, $J = 4.0$ Гц), 7.06–7.31 м (4H, C₆H₄Cl), 7.47 д (1H, C³H_{фуран}, $J = 8.0$ Гц), 7.61 д (1H, C⁵H_{фуран}, $J = 4.0$ Гц), 7.92 с (1H, C³ОН). Масс-спектр (HRMS-ESI⁺), m/z : 348.0623 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₇H₁₅ClNO₅: 348.0633).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-хлорфенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1г). Выход 25%, т. пл. 167–169°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3405 (C^βОН), 3101 (C³ОН), 1677 (CNO), 1611 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.66 м (1H, C^αH_AH_B), 3.43 м (1H, C^βH₂), 3.49 м (1H, C^βH₂), 3.66 м (1H, C^αH_AH_B), 4.79 уш. с (1H, C^βОН), 5.61 с (1H, C⁵H), 6.67 т (1H, C⁴H_{фуран}, $J = 4.0$ Гц), 7.27–7.38 м (4H, C₆H₄Cl), 7.58 д (1H, C³H_{фуран}, $J = 4.0$ Гц), 7.92 д (1H, C⁵H_{фуран}, $J = 4.0$ Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI⁺), m/z : 348.0648 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₇H₁₅ClNO₅: 348.0633).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-фторфенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1д). Выход 25%, т. пл. 200–202°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3590 (C^βОН), 3104 (C³ОН), 1670 (CNO), 1605 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.67 м (1H, C^αH_AH_B), 3.43 м (1H, C^βH₂), 3.50 м (1H, C^βH₂),

3.67 м (1H, C^αH_AH_B), 4.75 уш. с (1H, C^βOH), 5.60 с (1H, C^γH), 7.11–7.35 м (4H, C₆H₄F), 7.20 д. д (1H, C⁴H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.93 д (1H, C³H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 8.06 д (1H, C⁵H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 11.97 уш. с (1H, C³OH). Найдено, %: С 61.43; Н 4.06; N 4.03. C₁₇H₁₄FNO₅. Вычислено, %: С 61.63; Н 4.26; N 4.23.

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(3-гидроксифенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1е). Выход 25%, т. пл. 217–219°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3597 (C^βOH), 3087 (C^γOH), 1668 (CNO), 1606 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.70 м (1H, C^αH_AH_B), 3.43 м (1H, C^βH₂), 3.51 м (1H, C^βH₂), 3.66 м (1H, C^αH_AH_B), 4.76 уш. с (1H, C^βOH), 5.50 с (1H, C^γH), 6.65–7.13 м (4H, C₆H₄OH), 7.21 т (1H, C⁴H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.94 д (1H, C³H_{фуран}, *J* = 8.0 Гц), 8.01 д (1H, C⁵H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 9.36 с (1H, C₆H₄OH), 11.97 уш. с (1H, C³OH). Найдено, %: С 62.20; Н 4.79; N 4.45. C₁₇H₁₅NO₆. Вычислено, %: С 62.00; Н 4.59; N 4.25.

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-изопропилфенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1ж). Выход 46%, т. пл. 223–225°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3486 (C^βOH), 3051 (C^γOH), 1678 (CNO), 1621 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.17 д [6H, C₆H₄CH(CH₃)₂, *J* = 8.0 Гц], 2.63 м (1H, C^αH_AH_B), 2.85 м [1H, C₆H₄CH(CH₃)₂], 3.42 м (1H, C^βH₂), 3.49 м (1H, C^βH₂), 3.64 м (1H, C^αH_AH_B), 4.76 уш. с (1H, C^βOH), 5.58 с (1H, C^γH), 6.68 т (1H, C⁴H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.14 – 7.20 м [4H, C₆H₄CH(CH₃)₂], 7.53 д (1H, C³H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.93 д (1H, C⁵H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI⁺), *m/z*: 356.1496 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₂₀H₂₂NO₅: 356.1492).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-метоксифенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1з). Выход 50%, т. пл. 185–187°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3600 (C^βOH), 3100 (C^γOH), 1676 (CNO), 1624 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.67 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), 3.71 с (3H, C₆H₄OCH₃), 4.79 уш. с (1H, C^βOH), 5.57 с (1H, C^γH), 6.67 т (1H, C⁴H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 6.68–7.17 м (4H, C₆H₄OCH₃), 7.51 д (1H, C³H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.92 д (1H, C⁵H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI⁺), *m/z*: 366.0947 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₈H₁₇NO₆Na: 366.0948).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(3-метоксифенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1и). Выход 26%, т. пл. 171–173°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3360 (C^βOH), 2960 (C^γOH), 1664 (CNO), 1605 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.69 м (1H, C^αH_AH_B), 3.43 м (1H, C^βH₂), 3.50 м (1H, C^βH₂), 3.65 м (1H, C^αH_AH_B), 3.71 с (3H, C₆H₄OCH₃), 4.72 уш. с (1H, C^βOH), 5.58 с (1H, C^γH), 6.68 т (1H, C⁴H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 6.79–7.26 м (4H, C₆H₄OCH₃), 7.53 д (1H, C³H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.93 д (1H, C⁵H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI⁺), *m/z*: 344.1128 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₈H₁₈NO₆Na: 344.1129).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-этоксифенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1к). Выход 25%, т. пл. 195–197°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3474 (C^βOH), 3010 (C^γOH), 1684 (CNO), 1620 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.29 т (3H, C₆H₄OCH₂CH₃, *J* = 8.0 Гц), 2.67 м (1H, C^αH_AH_B), 3.40 м (1H, C^βH₂), 3.48 м (1H, C^βH₂), 3.62 м (1H, C^αH_AH_B), 3.98 к (2H, C₆H₄OCH₂CH₃, *J* = 8.0 Гц), 4.78 уш. с (1H, C^βOH), 5.55 с (1H, C^γH), 6.68 т (1H, C⁴H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 6.83–7.15 м (4H, C₆H₄OCH₂CH₃), 7.52 д (1H, C³H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.93 д (1H, C⁵H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI⁺), *m/z*: 358.1300 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₉H₂₀NO₆: 358.1285).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(3,4-диметоксифенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1л). Выход 35%, т. пл. 207–209°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3578 (C^βOH), 3128 (C^γOH), 1670 (CNO), 1621 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.73 м (1H, C^αH_AH_B), 3.42 м (1H, C^βH₂), 3.49 м (1H, C^βH₂), 3.63 м (1H, C^αH_AH_B), 3.69 с [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 3.71 с [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 4.77 уш. с (1H, C^βOH), 5.55 с (1H, C^γH), 6.68 т (1H, C⁴H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 6.77–6.89 м [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 7.52 д (1H, C³H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.94 д (1H, C⁵H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI⁺), *m/z*: 374.1232 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₉H₂₀NO₇: 374.1234).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(2,4-диметоксифенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1м). Выход 25%, т. пл. 123–125°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3360 (C^βOH), 2938 (C^γOH), 1652 (CNO), 1595 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.64 м (1H, C^αH_AH_B), 3.39 м (1H, C^βH₂), 3.47 м (1H, C^βH₂), 3.58 д м (1H, C^αH_AH_B), 3.73 с [3H, C₆H₃(OCH₃)₂],

3.79 с [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 4.69 уш. с (1H, C^βOH), 5.83 с (1H, C⁵H), 6.38–6.56 м [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 6.68 т (1H, C⁴H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.48 д (1H, C³H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.91 д (1H, C⁵H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI⁺), *m/z*: 412.0869 [*M* + K]⁺ (вычислено для C₁₉H₁₉NO₇K: 412.0793).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1н). Выход 27%, т. пл. 203–205°C. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3580 (C^βOH), 3211 (C³OH), 1670 (CNO), 1619 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м. д.: 2.73 м (1H, C^αH_AH_B), 3.41 м (1H, C^βH₂), 3.48 м (1H, C^βH₂), 3.61 м (1H, C^αH_AH_B), 3.70 с [3H, C₆H₃OH(OCH₃)], 4.76 уш. с (1H, C^βOH), 5.51 с (1H, C⁵H), 6.65 д (1H, C⁴H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 6.67–6.74 м [3H, C₆H₃OH(OCH₃)], 7.50 д (1H, C³H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.94 д (1H, C⁵H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI⁺), *m/z*: 382.0895 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₈H₁₇NO₇Na: 382.0897).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-гидрокси-3-этоксифенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1о). Выход 25%, т. пл. 220–222°C. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3397 (C^βOH), 2980 (C³OH), 1689 (CNO), 1633 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м. д.: 1.27 т [3H, C₆H₃OH(OCH₂CH₃), *J* = 8.0 Гц], 2.73 м (1H, C^αH_AH_B), 3.41 м (1H, C^βH₂), 3.48 м (1H, C^βH₂), 3.62 м (1H, C^αH_AH_B), 3.95 к [2H, C₆H₃OH(OCH₂CH₃), *J* = 4.0 Гц], 4.75 уш. с (1H, C^βOH), 5.50 с (1H, C⁵H), 6.65 д (1H, C⁴H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 6.67–6.73 м [3H, C₆H₃OH(OCH₂CH₃)], 7.50 д (1H, C³H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.93 д (1H, C⁵H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI⁺), *m/z*: 396.1053 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₉H₁₉NO₇Na: 396.1054).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-этилфенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1п). Выход 53%, т. пл. 203–205°C. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3470 (C^βOH), 3127 (C³OH), 1678 (CNO), 1621 (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), 2.65 м (1H, C^αH_AH_B), 3.41 м (1H, C^βH₂), 3.49 м (1H, C^βH₂), 3.64 м (1H, C^αH_AH_B), 4.75 уш. с (1H, C^βOH), 5.58 с (1H, C⁵H), 6.67 т (1H, C⁴H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.15 с (4H, C₆H₄CH₂CH₃), 7.52 д (1H, C³H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.92 (1H, C⁵H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI⁺), *m/z*: 342.1335 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₉H₂₀NO₅: 342.1336).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-*N,N*-диметиламинофенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1р). Выход 45%, т. пл. 228–230°C. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3482 (C^βOH), 3028 (C³OH), 1679 (CNO), 1618 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м. д.: 2.70 м (1H, C^αH_AH_B), 2.83 с (6H, C₆H₄N(CH₃)₂), 3.41 м (1H, C^βH₂), 3.49 м (1H, C^βH₂), 3.60 м (1H, C^αH_AH_B), 4.77 уш. с (1H, C^βOH), 5.45 с (1H, C⁵H), 6.56–7.16 м [4H, C₆H₄N(CH₃)₂], 7.21 т (1H, C⁴H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.93 д (1H, C³H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 8.02 д (1H, C⁵H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI⁺), *m/z*: 379.1262 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₉H₂₀N₂O₅Na: 379.1264).

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-(4-*N,N*-диэтиламинофенил)-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1с). Выход 32%, т. пл. 207–209°C. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3497 (C^βOH), 3004 (C³OH), 1670 (CNO), 1614 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м. д.: 1.05 т [6H, C₆H₄N(CH₂CH₃)₂, *J* = 8.0 Гц], 2.70 м (1H, C^αH_AH_B), 3.28 м [4H, C₆H₄N(CH₂CH₃)₂], 3.41 м (1H, C^βH₂), 3.49 м (1H, C^βH₂), 3.61 м (1H, C^αH_AH_B), 4.76 уш. с (1H, C^βOH), 5.44 с (1H, C⁵H), 6.56–7.15 м [4H, C₆H₄N(CH₂CH₃)₂], 7.21 т (1H, C⁴H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.93 д (1H, C³H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 8.01 д (1H, C⁵H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц). Найдено, %: С 65.41; Н 6.09; N 7.09. C₂₁H₂₄N₂O₅. Вычислено, %: С 65.61; Н 6.29; N 7.29.

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-пиридинил-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1т). Выход 69%, т. пл. 224–226°C. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3382 (C^βOH), 3000 (C³OH), 1680 (CNO), 1592 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м. д.: 2.70 м (1H, C^αH_AH_B), 3.45 м (1H, C^βH₂), 3.51 м (1H, C^βH₂), 3.69 м (1H, C^αH_AH_B), 4.81 уш. с (1H, C^βOH), 5.62 с (1H, C⁵H), 7.21 д (1H, C⁴H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.33–8.56 м (4H, C₅H₄N), 8.17 д (1H, C³H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 8.49 д (1H, C⁵H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц). Найдено, %: С 61.34; Н 4.69; N 9.11. C₁₆H₁₄N₂O₅. Вычислено, %: С 61.14; Н 4.49; N 8.91.

3-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-тиофенил-4-(фурил-2-карбонил)-3-пирролин-2-он (1у). Выход 25%, т. пл. 200–202°C. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3491 (C^βOH), 3088 (C³OH), 1674 (CNO), 1605 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м. д.: 2.84 м (1H, C^αH_AH_B), 3.47 м (1H, C^βH₂), 3.53 м (1H, C^βH₂), 3.68 м (1H, C^αH_AH_B), 4.74 уш. с (1H, C^βOH), 5.95 с (1H, C⁵H), 6.97 д (1H, C⁴H_{фуран}, *J* = 4.0 Гц), 7.22–7.45 м

(^3H , $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 7.97 д (^1H , $\text{C}^3\text{H}_{\text{фуран}}$, $J = 4.0$ Гц), 8.02 д (^1H , $\text{C}^5\text{H}_{\text{фуран}}$, $J = 4.0$ Гц). Найдено, %: С 56.62; Н 4.30; N 4.59. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ S. Вычислено, %: С 56.42; Н 4.10; N 4.39.

Антибактериальную и противогрибковую активность полученных соединений **1a–y** определяли пробирочным методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [4, 5]. Исследуемое соединение массой 0.05 г растворяли в 5 мл ДМСО, 1 мл полученного разведения 1:100 объединяли с 4 мл мясоептонного бульона. Готовили ряд серийных разведений соединения с двукратно уменьшающейся концентрацией. Культуры выращивали в пробирках на скошенной агаризованной среде (мясоептонный агар). Для определения антимикробной активности использовали 18–20-часовую культуру. Рабочий раствор ($c = 5$ 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 составляла $(2–5) \times 10^5$ КОЕ/мл (для бактерий), $(2–5) \times 10^4$ КОЕ/мл (для грибов). Учет результатов производили через 18–20 ч 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 соответству-

ющей тест-культуры. Последняя пробирка с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует МПК препарата в отношении данного штамма.

Работа выполнена с соблюдением всех применимых международных, национальных и институциональных руководящих принципов по уходу и использованию животных.

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. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. 788 с.
3. *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., Vakhnin M.I.* // Pharm. Chem. J. 2013. Vol. 47. N 10. P. 30. doi 10.30906/0023-1134-2013-47-10-30-32
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 829 с.
5. 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. Лепихина, 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 of 5-Aryl(heteryl)-1-hydroxyethyl-4-(furyl-2-carbonyl)-3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones

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

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b National Research University ITMO, St. Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received October 30, 2019; revised October 30, 2019; accepted November 5, 2019

5-Aryl(heteryl)-1-hydroxyethyl-4-(furyl-2-carbonyl)-3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones were synthesized via reactions of methyl ester of furyl-2-carbonylpyruvic acid with a mixture of aromatic or heterocyclic aldehyde and ethanolamine in dioxane. Antibacterial and antifungal activity of the synthesized compounds was studied.

Keywords: tetrahydropyrrole-2,3-dione, 5-aryl(heteryl)-1-hydroxyethyl-4-(furyl-2-carbonyl)-3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones, antibacterial activity, antifungal activity