

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 5-АРИЛ-4-[ГИДРОКСИ-(4-ХЛОРФЕНИЛ)МЕТИЛЕН]- 1-[2-(1*H*-ИНДОЛ-3-ИЛ)ЭТИЛ]ПИРРОЛИДИН-2,3- ДИОНОВ

© 2020 г. В. Л. Гейн^{а,*}, М. И. Казанцева^б, Л. И. Варкентин^а, Т. М. Замараева^а, А. Н. Янкин^с,
Е. В. Белецкий^д, В. В. Новикова^а

^а Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^б Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, 614000 Россия

^с Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101 Россия

^д Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в Редакцию 23 марта 2020 г.

После доработки 23 марта 2020 г.

Принято к печати 1 апреля 2020 г.

Взаимодействием триптамина с ароматическими альдегидами и метиловым эфиром 4-хлорбензоилпировиноградной кислоты приводит к образованию 5-арил-4-[гидрокси-(4-хлорфенил)метилена]-1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]пирролидин-2,3-дионов. Полученные соединения исследованы на наличие противомикробной активности.

Ключевые слова: гетероциклические аналоги *N,N*-диметилтриптамина, производные пирролидин-2,3-дионов, противомикробная активность

DOI: 10.31857/S0044460X20080090

Производные пирролидин-2-онов находят широкое применение в качестве антибактериальных [1], анальгетических [2], противораковых [3], антиаритмических, гипотензивных [4], противовоспалительных [5], гомеостатических [2] и других биологически активных соединений. Кроме того, некоторые из них обладают фермент-ингибирующими свойствами [6–8]. Возможность введения различных заместителей в кольцо пирролидин-2-онов имеет ключевое значение для получения новых молекул с улучшенной биологической активностью [9–11].

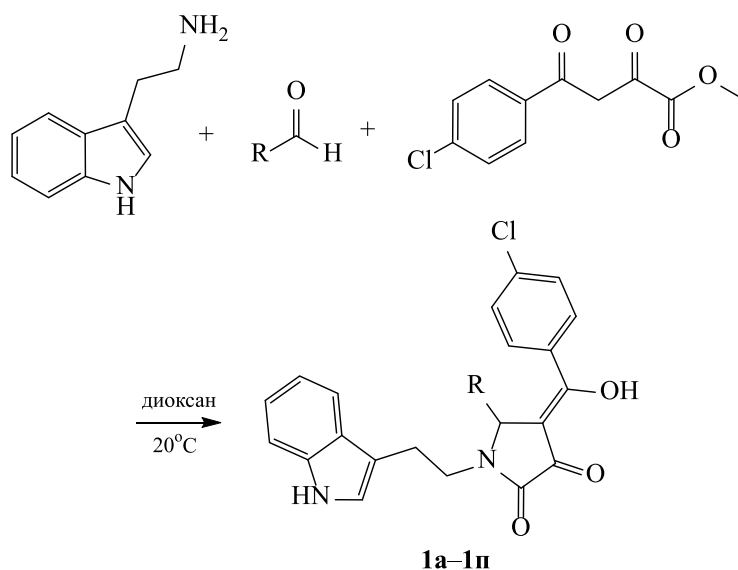
Диметилтриптамин в организме человека является эндогенным медиатором и ЦНС-структурным аналогом серотонина, он вырабатывается эпифизом во время фазы быстрого сна. Образуется диметилтриптамин из *L*-триптофана путем его декарбоксилирования и последующего трансметилирования триптамина [12]. В растительном

мире диметилтриптамин известен как компонент алкалоидов некоторых растений, например рода *Mimosa tenuiflora* [13–15].

С целью получения гетероциклических производных аналогов диметилтриптамина ранее нами была изучена реакция триптамина с ароматическими альдегидами и метиловыми эфирами ацетилпировиноградной кислоты [16] и бензоилпировиноградной кислоты [9]. В литературе есть данные о наличии антипротозойной активности у аналогичных соединений [17], а также о способности снижать развитие устойчивости микроорганизмов при использовании антибиотиков посредством ингибирования токсина высокой персистенции А [18].

В продолжение исследований представляло интерес изучить протекание этой реакции при использовании в качестве α,γ -дикарбонильной системы метилового эфира 4-хлорбензоилпиро-

Схема 1.



R = 4- MeOC_6H_4 (**a**), 3- FC_6H_4 (**б**), 4- FC_6H_4 (**в**), 4- $t\text{BuC}_6\text{H}_4$ (**г**), 2-пиридил (**д**), 2- MeOC_6H_4 (**е**), 2,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**ж**), 4- BrC_6H_4 (**з**), 4- ClC_6H_4 (**и**), 3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**к**), 2,5-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**л**), 3- MeO -4- HO C_6H_3 (**м**), 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**н**), 3- HOC_6H_4 (**о**), 2- ClC_6H_4 (**п**).

виноградной кислоты. Установлено, что кратковременное нагревание смеси триптамина, ароматического альдегида и метилового эфира 4-хлорбензоилпировиноградной кислоты до растворения реагентов в диоксане с последующим выдерживанием в течение суток при комнатной температуре приводит к образованию 5-арил-4-[гидрокси-(4-хлорфенил)метилен]-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пирролидин-2,3-дионов **1a–п** с выходом 39–57% (схема 1).

Соединения **1a–п** представляют собой светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА и ДМСО, при нагревании – в этиловом спирте, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах полученных соединений **1a–п** присутствуют полосы валентных колебаний карбонильной группы в положении 3 гетероцикла при $1635\text{--}1696\text{ см}^{-1}$, лактамной карбонильной группы при $1679\text{--}1716\text{ см}^{-1}$, енольной гидроксильной группы при $3021\text{--}3278\text{ см}^{-1}$ и NH-группы в гетероцикле при $3259\text{--}3450\text{ см}^{-1}$. В спектрах ЯМР ^1H соединений **1a–п**, кроме сигналов ароматических протонов (6.37–8.63 м. д.) и связанных с ними групп, присутствуют сигналы $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ -протонов триптаминового фрагмента при атомах C^α и C^β (2.71–2.92, 2.82–3.11 и 3.70–3.90 м. д.), синглеты протонов при атоме C^5 (5.25–5.90 м. д.) и NH-груп-

пы индольного цикла (10.78–10.92 м. д.), а также уширенный сигнал протона OH-группы (11.83–11.95 м. д.). В масс-спектрах соединений **1a–п** присутствует пик молекулярного иона, подтверждающий предполагаемую структуру.

Данные спектроскопии свидетельствуют о том, что полученные соединения существуют преимущественно в енольной форме. Это подтверждается также качественной реакцией со спиртовым раствором хлорида железа.

По данным РСА аналогичных соединений [9], можно сделать вывод о том, что в полученных соединениях в кристаллическом состоянии, енолизации подвергается карбонильная группа боковой цепи в положении 4 гетероцикла. Это, по-видимому, объясняется существованием внутримолекулярной водородной связи между протоном енольной гидроксильной группы боковой цепи и атомом кислорода в положении 3 гетероцикла, а также влиянием положительного индуктивного эффекта электроноизбыточного индольного цикла.

Синтезированные соединения **1a–п** были исследованы на наличие противомикробной активности. Скрининг противомикробной активности осуществляли в отношении типовых штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922. Результаты испытаний пред-

Противомикробная активность соединений **1а–п**

Соединение	МПК, мкг/мл	
	<i>St. aureus</i> ATCC 6538-P	<i>E. coli</i> ATCC 25922
1а	1000	1000
1б	>1000	>1000
1в	1000	1000
1г	1000	1000
1д	>1000	>1000
1е	1000	1000
1ж	>1000	>1000
1з	1000	1000
1и	>1000	1000
1к	1000	1000
1л	>1000	1000
1м	1000	1000
1н	500	1000
1о	>1000	>1000
1п	>1000	>1000
Диоксидин (1%-ный раствор)	62.5	31.2

ставлены в таблице. Установлено, что полученные 5-арил-4-[гидрокси-(4-хлорфенил)метил]-1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]пирролидин-2,3-дионы обладают низкой противомикробной активностью.

Предложенная методика синтеза 5-арил-4-[гидрокси-(4-хлорфенил)метил]-1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]пирролидин-2,3-дионов отличается простотой выполнения, уменьшением временных затрат и хорошим выходом конечных продуктов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker AVANCE 400SX (400 МГц) в $\text{DMSO-}d_6$. ИК спектры сняты на ИК Фурье-спектрометре IR Affinity-1 Shimadzu в таблетках KBr. Масс-спектры (HRMS ESI) записаны на масс-спектрометре Bruker micro TOF. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе MeltingPoint M-565. Ход реакций и степень чистоты синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе CHCl_3 – AcOH (9:1), проявитель – УФ облучение.

Общая методика получения соединений 1а–п. К смеси 1.11 г (0.01 моль) ароматического альдегида и 1.60 г (0.01 моль) триптамина в 50 мл диоксиана добавляли 2.06 г (0.01 моль) метилово-

го эфира 4-хлорбензоилпировиноградной кислоты. Полученную смесь нагревали до растворения реагентов и выдерживали сутки при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта.

4-[Гидрокси-(4-хлорфенил)метил]-1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-5-(4-метоксифенил)пирролидин-2,3-дион (1а). Выход 2.5 г (51%), т. пл. 210–211°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1611 (C=C), 1682 (C=O), 1711 (CON), 3103 (OH), 3451 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.75 м (1H, CH_AH_B), 2.82 м (2H, CH_2), 3.70 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3.79 м (1H, CH_AH_B), 5.30 с (1H, C^5H), 6.81–7.78 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, C_8H_5), 10.82 с (1H, NH), 11.83 уш. с (1H, C^4COH). Масс-спектр, m/z : 485.1277 [$M - \text{H}$] $^-$ (вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_4$: 485.1263). Найдено, %: C 70.17; H 4.63; N 6.10. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 69.06; H 4.76; N 5.75.

4-[Гидрокси-(4-хлорфенил)метил]-1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-5-(3-фторфенил)пирролидин-2,3-дион (1б). Выход 2.1 г (44%), т. пл. 213–214°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1621 (C=C), 1663 (C=O), 1687 (CON), 3101 (OH), 3305 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.71 м (1H, CH_AH_B), 3.0 м (2H, CH_2), 3.9 м (1H, CH_AH_B), 5.38 с (1H, C^5H), 6.88–7.82 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, C_8H_5), 10.81 с (1H, NH), 11.92 уш. с (1H, C^4COH). Масс-спектр, m/z : 473.1072 [$M - \text{H}$] $^-$ (вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{ClFN}_2\text{O}_3$: 473.1063). Найдено, %: C 68.56; H 4.16; N 6.15. $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 68.28; H 4.64; N 5.90.

4-[Гидрокси-(4-хлорфенил)метил]-1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-5-(4-фторфенил)пирролидин-2,3-дион (1в). Выход 2.4 г (50%), т. пл. 218–220°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1589 (C=C), 1644 (C=O), 1714 (CON), 3023 (OH), 3268 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.75 м (1H, CH_AH_B), 2.96 м (2H, CH_2), 3.85 м (1H, CH_AH_B), 5.39 с (1H, C^5H), 6.87–7.78 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, C_8H_5), 10.82 с (1H, NH), 11.82 уш. с (1H, C^4COH). Масс-спектр, m/z : 473.1048 [$M - \text{H}$] $^-$ (вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{ClFN}_2\text{O}_3$: 473.1063). Найдено, %: C 68.46; H 4.17; N 6.18. $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 68.28; H 4.64; N 5.90.

4-[Гидрокси-(4-хлорфенил)метил]-1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-5-(4-трет-бутил)пирролидин-2,3-дион (1г). Выход 2.7 г (56%), т. пл. 233–235°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1622 (C=C), 1663

(C=O), 1679 (CON), 3117 (OH), 3401 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.28 с [9H, C(CH₃)₃], 2.92 м (1H, CH_AH_B), 2.99 м (2H, CH₂), 3.8 м (1H, CH_AH_B), 5.4 с (1H, C⁵H), 6.75–7.80 м [13H, C₆H₄OC(CH₃)₃, C₆H₄Cl, C₈H₅], 10.88 с (1H, NH), 11.84 уш. с (1H, C⁴COH). Масс-спектр, m/z : 535.1755 [$M + \text{Na}$]⁺ (вычислено для C₃₁H₂₉ClN₂O₃Na: 535.1759). Найдено, %: C 72.46; H 5.66; N 5.38. C₂₇H₂₀ClN₂O₃. Вычислено, %: C 72.58; H 5.70; N 5.46.

4-[Гидрокси-(4-хлорфенил)метилен]-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-5-(пиридин-2-ил)пирролидин-2,3-дион (1д). Выход 1.8 г (39%), т. пл. 214–216°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1621 (C=C), 1696 (C=O), 1712 (CON), 3260 (OH), 3432 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.80 м (1H, CH_AH_B), 3.00 м (2H, CH₂), 3.86 м (1H, CH_AH_B), 5.5 с (1H, C⁵H), 6.88–8.63 м (14H, C₆H₄OCl, Py, C₈H₅), 10.82 с (1H, NH), 11.83 уш. с (1H, C⁴COH). Масс-спектр, m/z : 458.1265 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₂₆H₂₁ClN₃O₃: 458.1266). Найдено, %: C 67.96; H 4.66; N 9.38. C₂₆H₂₀ClN₃O₃. Вычислено, %: C 68.20; H 4.40; N 9.18.

4-[Гидрокси-(4-хлорфенил)метилен]-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-5-(2-метоксифенил)пирролидин-2,3-дион (1е). Выход 2.3 г (47%), т. пл. 213–215°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1588 (C=C), 1637 (C=O), 1706 (CON), 3095 (OH), 3355 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.73 м (1H, CH_AH_B), 2.99 м (2H, CH₂), 3.71 с (3H, C₆H₄OCH₃), 3.76 м (1H, CH_AH_B), 5.7 с (1H, C⁵H), 6.81–7.83 м (13H, C₆H₄Cl, C₆H₄OCH₃, C₈H₅), 10.78 с (1H, NH), 11.88 уш. с (1H, C⁴COH). Масс-спектр, m/z : 485.1275 [$M - \text{H}$]⁻ (вычислено для C₂₈H₂₂ClN₂O₄: 485.1263). Найдено, %: C 68.96; H 4.69; N 5.68. C₂₈H₂₃ClN₂O₄. Вычислено, %: C 69.06; H 4.76; N 5.75.

4-[Гидрокси-(4-хлорфенил)метилен]-5-(2,4-диметоксифенил)-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пирролидин-2,3-дион (1ж). Выход 2.2 г (43%), т. пл. 160–162°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1587 (C=C), 1640 (C=O), 1695 (CON), 3070 (OH), 3276 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.76 м (1H, CH_AH_B), 2.96 м (2H, CH₂), 3.73 с [6H, C₆H₃(OCH₃)₂], 3.88 м (1H, CH_AH_B), 5.65 с (1H, C⁵H), 6.37–8.09 м [12H, C₆H₄Cl, C₆H₃(OCH₃)₂, C₈H₅], 10.80 с (1H, NH), 11.91 уш. с (1H, C⁴COH). Масс-спектр, m/z : 515.1275 [$M - \text{H}$]⁻ (вычислено для C₂₉H₂₄ClN₂O₅: 515.1368). Найдено, %: C 67.56; H 4.79; N 5.38. C₂₉H₂₅ClN₂O₅. Вычислено, %: C 67.38; H 4.87; N 5.42.

4-[Гидрокси-(4-хлорфенил)метилен]-5-(4-бромфенил)-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пирролидин-2,3-дион (1з). Выход 2.6 г (48%), т. пл. 245–247°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1575 (C=C), 1645 (C=O), 1715 (CON), 3090 (OH), 3259 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.82 м (1H, CH_AH_B), 3.11 м (2H, CH₂), 3.90 м (1H, CH_AH_B), 5.45 с (1H, C⁵H), 6.80–7.75 м (13H, C₆H₄Cl, C₆H₄Br, C₈H₅), 10.82 с (1H, NH), 11.93 уш. с (1H, C⁴COH). Масс-спектр, m/z : 533.0270 [$M - \text{H}$]⁻ (вычислено для C₂₇H₁₉BrClN₂O₃: 533.0265). Найдено, %: C 67.56; H 4.02; N 5.37. C₂₇H₁₉BrClN₂O₃. Вычислено, %: C 60.52; H 3.76; N 5.23.

4-[Гидрокси-(4-хлорфенил)метилен]-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-5-(4-хлорфенил)пирролидин-2,3-дион (1и). Выход 2.5 г (51%), т. пл. 240–242°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1575 (C=C), 1644 (C=O), 1715 (CON), 3021 (OH), 3263 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.80 м (1H, CH_AH_B), 2.95 м (2H, CH₂), 3.85 м (1H, CH_AH_B), 5.45 с (1H, C⁵H), 6.87–7.73 м (13H, 2C₆H₄Cl, C₈H₅), 10.85 с (1H, NH), 11.95 уш. с (1H, C⁴COH). Масс-спектр, m/z : 489.0777 [$M - \text{H}$]⁻ (вычислено для C₂₇H₁₉Cl₂N₂O₃: 489.0767). Найдено, %: C 66.28; H 4.12; N 5.49. Вычислено, %: C 66.36; H 4.02; N 5.57.

4-[Гидрокси-(4-хлорфенил)метилен]-5-(3,4-диметоксифенил)-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пирролидин-2,3-дион (1к). Выход 2.4 г (44%), т. пл. 214–216°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1630 (C=C), 1666 (C=O), 1689 (CON), 3082 (OH), 3375 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.75 м (1H, CH_AH_B), 3.00 м (2H, CH₂), 3.65 с [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 3.75 с [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 3.83 м (1H, CH_AH_B), 5.35 с (1H, C⁵H), 6.70–7.79 м [12H, C₆H₄Cl, C₆H₃(OCH₃)₂, C₈H₅], 10.92 с (1H, NH), 11.91 уш. с (1H, C⁴COH). Масс-спектр, m/z : 515.1377 [$M - \text{H}$]⁻ (вычислено для C₂₉H₂₄ClN₂O₅: 515.1368). Найдено, %: C 67.46; H 4.75; N 5.34. C₂₉H₂₅ClN₂O₅. Вычислено, %: C 67.38; H 4.87; N 5.42.

4-[Гидрокси-(4-хлорфенил)метилен]-5-(2,5-диметоксифенил)-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пирролидин-2,3-дион (1л). Выход 2.2 г (40%), т. пл. 220–222°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1622 (C=C), 1662 (C=O), 1688 (CON), 3063 (OH), 3381 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.73 м (1H, CH_AH_B), 3.00 м (2H, CH₂), 3.62 с [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 3.80 м (1H, CH_AH_B), 3.92 с [3H, C₆H₃(OCH₃)₂], 5.8 с (1H, C⁵H),

6.62–7.82 м [12H, C₆H₄Cl, C₆H₃(OCH₃)₂, C₈H₅], 10.85 с (1H, NH), 11.90 уш. с (1H, C⁴COH). Масс-спектр, *m/z*: 515.1385 [*M* – H][–] (вычислено для C₂₉H₂₄ClN₂O₅: 515.1368). Найдено, %: С 67.45; Н 4.65; N 5.24. C₂₉H₂₅ClN₂O₅. Вычислено, %: С 67.38; Н 4.87; N 5.42.

4-[Гидрокси-(4-хлорфенил)метилен]-5-(3-метокси-4-гидроксифенил)-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пирролидин-2,3-дион (1м). Выход 2.1 г (42%), т. пл. 226–228°C. ИК спектр, ν , см^{–1}: 1573 (C=C), 1643 (C=O), 1716 (CON), 3278 (OH), 3404 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.75 м (1H, CH_AH_B), 2.95 м (2H, CH₂), 3.63 с [3H, C₆H₃(OCH₃)OH], 3.80 м (1H, CH_AH_B), 5.25 с (1H, C⁵H), 6.58–7.75 м [12H, C₆H₄Cl, C₆H₃(OCH₃)OH, C₈H₅], 9.00 с [1H, C₆H₃(OCH₃)OH], 10.85 с (1H, NH), 11.90 уш. с (1H, C⁴COH). Масс-спектр, *m/z*: 501.1224 [*M* – H][–] (вычислено для C₂₈H₂₂ClN₂O₅: 501.1212). Найдено, %: С 67.05; Н 4.63; N 5.29. C₂₈H₂₃ClN₂O₅. Вычислено, %: С 66.87; Н 4.61; N 5.57.

4-[Гидрокси-(4-хлорфенил)метилен]-5-(2,4-дихлорфенил)-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пирролидин-2,3-дион (1н). Выход 2.8 г (54%), т. пл. 186–188°C. ИК спектр, ν , см^{–1}: 1624 (C=C), 1667 (C=O), 1690 (CON), 3087 (OH), 3423 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.80 м (1H, CH_AH_B), 2.98 м (2H, CH₂), 3.83 м (1H, CH_AH_B), 5.90 с (1H, C⁵H), 6.81–7.78 м [12H, C₆H₄Cl, C₆H₃(Cl)₂, C₈H₅], 10.80 с (1H, NH), 11.93 уш. с (1H, C⁴COH). Масс-спектр, *m/z*: 523.0365 [*M* – H][–] (вычислено для C₂₇H₁₈Cl₃N₂O₃: 523.0378). Найдено, %: С 61.39; Н 3.42; N 5.47. C₂₇H₁₉Cl₃N₂O₃. Вычислено, %: С 61.67; Н 3.64; N 5.33.

4-[Гидрокси-(4-хлорфенил)метилен]-5-(3-гидроксифенил)-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пирролидин-2,3-дион (1о). Выход 2.7 г (57%), т. пл. 240–242°C. ИК спектр, ν , см^{–1}: 1605 (C=C), 1641 (C=O), 1691 (CON), 3090 (OH), 3340 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.76 м (1H, CH_AH_B), 2.99 м (2H, CH₂), 3.85 м (1H, CH_AH_B), 5.33 с (1H, C⁵H), 6.62–7.74 м (13H, C₆H₄Cl, C₆H₄OH, C₈H₅), 9.45 с (1H, C₆H₄OH), 10.82 с (1H, NH), 11.93 уш. с (1H, C⁴COH). Масс-спектр, *m/z*: 495.1080 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₂₇H₂₁ClN₂O₄Na: 495.1082). Найдено, %: С 68.39; Н 4.42; N 5.77. C₂₇H₂₁ClN₂O₄. Вычислено, %: С 68.57; Н 4.48; N 5.92.

4-[Гидрокси-(4-хлорфенил)метилен]-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-5-(2-хлорфенил)пирро-

лидин-2,3-дион (1п). Выход 2.3 г (47%), т. пл. 235–237°C. ИК спектр, ν , см^{–1}: 1592 (C=C), 1635 (C=O), 1705 (CON), 3045 (OH), 3275 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.81 м (1H, CH_AH_B), 2.95 м (2H, CH₂), 3.81 м (1H, CH_AH_B), 5.96 с (1H, C⁵H), 6.82–7.84 м (13H, 2C₆H₄Cl, C₈H₅), 10.85 с (1H, NH), 11.91 уш. с (1H, C⁴COH). Масс-спектр, *m/z*: 489.0784 [*M* – H][–] (вычислено для C₂₇H₁₉Cl₂N₂O₃: 489.0767). Найдено, %: С 65.89; Н 4.32; N 5.97. C₂₇H₂₀Cl₂N₂O₃. Вычислено, %: С 66.00; Н 4.10; N 5.70.

Противомикробную активность полученных соединений определяли пробирочным методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [19]. Исследуемые соединения массой 0.05 г растворяли в 5 мл ДМСО, получая основной раствор вещества в концентрации 10⁴ мкг/мл. Данный раствор служил основой для рабочего раствора, имеющего концентрацию 2×10³ мкг/мл, который последовательно разводили двукратно в жидкой питательной среде в ряду из 10 пробирок. Концентрация исследуемых соединений в первой пробирке ряда разведений в питательной среде составляла 1000.0 мкг/мл. Для определения антибактериальной активности использовали бульон Хоттингера и типовые суточные культуры, выращенные на питательном агаре. Концентрация микробных клеток в опыте составила (2–5)×10⁵ КОЕ/мл. В качестве положительного контроля использовали питательную среду с внесенной исследуемой культурой. В качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду. Посевы инкубировали в термостате при температуре 37±2°C. Оценку роста бактерий проводили визуально через 20–24 ч инкубирования. В качестве значения МПК (минимальной подавляющей концентрации) принимали концентрацию соединения в последней прозрачной пробирке серии разведения. В качестве эталона сравнения антибактериальной активности использовали диоксидин.

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (За-

явка на развитие материально-технической базы СПбГУ №33402376) с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка СПбГУ «Ресурсный Образовательный Центр по направлению химия», «Методы анализа состава вещества», «Вычислительный центр», «Оптические и лазерные методы исследования» и «Магнитно-резонансные методы исследования».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saurav K., Kannabiran K. // Saudi J. Biol. Sci. 2012. Vol. 19. N 1. P. 81. doi 10.1016/j.sjbs.2011.07.003
2. Ге́йн В.Л., Касимова Н.Н., Чащина С.В., Старкова А.В., Янкин А.Н. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 2. С. 218. doi 10.31857/S0044460X20020067; Gein V.L., Kasimova N.N., Chaschina S.V., Starkova A.V., Yankin A.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 2. P. 202. doi 10.1134/S1070363220020061
3. Ramachandran G., Karthikeyan N.S., Giridharan P., Sathiyandarayanan K.I. // Org. Biomol. Chem. 2012. Vol. 10. N 28. P. 5343. doi 10.1039/c2ob25530h
4. 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
5. Ikuta H., Shirota 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
6. Coutrot P., Claudel S., Didierjean C., Grison C. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. Vol. 16. N 2. P. 417. doi 10.1016/j.bmcl.2005.09.068
7. Baures P.W., Eggleston D.S., Erhard K.F., Cieslinski L.B., Torphy T.J., Christensen S.B. // J. Med. Chem. 1993. Vol. 36. N 22. P. 3274. doi 10.1021/jm00074a007
8. Heinrich D.M., Flanagan J.U., Jamieson S.M.F., Silva S., Rigoreau L.J.M., Trivier E., Raynham T., Turnbull A.P., Denny W.A. // Eur. J. Med. Chem. 2013. Vol. 62. P. 738. doi 10.1016/j.ejmech.2013.01.047
9. Ге́йн 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
10. Gein V.L., Nosova N.V., Yankin A.N., Bazhina A.Y., Dmitriev M.V. // Polycyclic Aromatic Compounds. doi 10.1080/10406638.2019.1602061
11. Янкин А.Н., Носова Н.В., Дмитриев М.В., Ге́йн 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
12. Dai L., Shu P., Wang Z., Li Q., Yu Q., Shi Y., Rong L. // Synthesis. 2017. N 49. P.637. doi 10.1055/s-0036-1588605
13. Hong A.Y., Vanderwall C.D. // Tetrahedron. 2017. N 73. P. 4160. doi 10.1016/j.tet.2016.11.004.
14. Guistiano M., Pellicia S., Sangaletti L., Meneghetti F., Amato J., Novellino E., Tron Gian C. // Tetrahedron Lett. 2017. N 58. P. 4264. doi 10.1016/j.tetlet.2017.09.076
15. Singh V.K., Dubey R., Upadhyay A., Sharma L.K., Singh R.K.P. // Tetrahedron Lett. 2017. N 58. P. 4227. doi 10.1016/j.tetlet.2017.09.003
16. Насакин О.Е., Казанцева М.И., Варкентин Л.И., Ге́йн В.Л. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 6. С. 1048; Nasakin O.E., Kasantseva M.I., Varkentin L.I., Gein V.L. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 6. P. 1270. doi 10.1134/S1070363218080167
17. Yaxue Z., Qing W., Qingqing M., Dazhong D., Huaiyu Y., Guangwei G., Dawei L., Weiliang Z., Huchen Z. // Bioorg. Med. Chem. 2012. N 20. P. 1240. doi 10.1016/j.bmc.2011.12.035
18. Tongqing L., Ning Y., Hongbo L., Jianfeng P., Luhua L. // Med. Chem. Lett. 2016. doi 10.1021/acsmedchemlett.5b00420
19. 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. Лепехина, Н.В. Коробова, В.А. Меркулова, С.Н. Орехова, И.В. Сакаевой, Д.Б. Утешева, А.Н. Яворского. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.

Synthesis and Antibacterial Activity of 5-Aryl-4-[hydroxy-(4-chlorophenyl)methylene]-1-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-pyrrolidine-2,3-diones

V. L. Gein^{a,*}, M. I. Kazantseva^b, L. I. Varkentin^a, T. M. Zamaraeva^a, A. N. Yankin^c,
E. V. Beletskii^d, and V. V. Novikova^a

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, 614990 Russia

^c ITMO University, St. Petersburg, 197101 Russia

^d St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received March 23, 2020; revised March 23, 2020; accepted April 1, 2020

The reaction of tryptamine with aromatic aldehydes and methyl ester of 4-chlorobenzoylpyruvic acid led to the formation of 5-aryl-4-[hydroxy-(4-chlorophenyl)methylene]-1-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]pyrrolidine-2,3-diones. The resulting compounds were tested for antimicrobial activity.

Keywords: *N,N*-dimethyltryptamine heterocyclic analogues, pyrrolidine-2,3-dione derivatives, antimicrobial activity