

# ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ 5-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)-4-АРОИЛ-1-ИЗОБУТИЛ- 3-ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

© 2024 г. В. Л. Гейн<sup>1,\*</sup>, Д. Г. Дианова<sup>1</sup>, О. О. Сенокосова<sup>1</sup>, Н. В. Носова<sup>1</sup>,  
Е. А. Булдакова<sup>1</sup>, И. Г. Мокрушин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Пермь, 614990 Россия

<sup>2</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614068 Россия  
\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 19 апреля 2024 г.

После доработки 17 июля 2024 г.

Принято к печати 19 июля 2024 г.

Взаимодействием метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с ароматическими (гетероциклическими) альдегидами и изобутиламином в диоксане синтезирован ряд новых 5-арил(гетарил)-4-ароил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Изучена противомикробная активность *in vitro* полученных соединений в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*.

**Ключевые слова:** ароилпировиноградные кислоты, ароматические альдегиды, 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, трехкомпонентный синтез, противомикробная активность

**DOI:** 10.31857/S0044460X24030039, **EDN:** FZHSIF

## ВВЕДЕНИЕ

Замещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы (3-пирролин-2-оны) 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 их конденсированных гетероциклических систем [1]. В настоящее время данный структурный фрагмент представлен в составе многих известных лекарственных средств (пираретам, атропин, цианокобаламин, глимепирид, линкомицин, клиндамицин, каптоприл, эналаприл) [2]. В зависимости от характера заместителей в кольце 3-пирролин-2-она соединения обладают различной биологической активностью: антибактериальной [3, 4], противовирусной [5] анальгезирующей [1], противовоспалительной

[6], антиоксидантной [7], противоопухолевой [8], гипогликемической, ноотропной, диуретической, антиагрегантной [1].

В настоящее время в современной литературе приводятся несколько методов синтеза 1,4,5-тризамещенных пирролидин-2,3-дионов [5, 8]. Однако в одном случае в качестве основного конденсирующего соединения для получения исходных эфиров используется гидрид натрия [5], а в другом – синтез целевых продуктов осуществляется под действием микроволнового излучения [8], что существенно снижает препаративные возможности указанных методов.

Поэтому для синтеза потенциальных биологически активных веществ была применена известная однореакторная трехкомпонентная конденсация в мягких условиях (при комнатной температуре в неполярном растворителе) [1].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

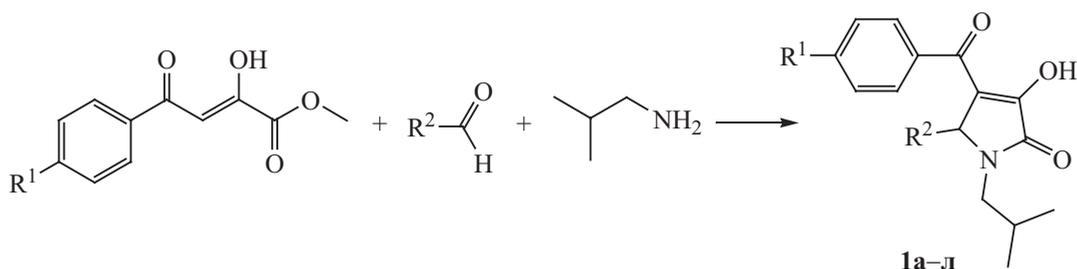
С целью синтеза новых потенциальных биологически активных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих в положении 1 изобутильный заместитель, нами изучена трехкомпонентная реакция метилового эфира ароилпировиноградной кислоты со смесью ароматического или гетероциклического альдегида и изобутилмина в диоксане при комнатной температуре (схема 1). Как показали проведенные исследования, единственным продуктом данной реакции являются соответствующие 5-арил(гетарил)-4-ароил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны **1а-л**.

Соединения **1а-л** представляют собой белые или светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании –

в ледяной уксусной кислоте, диоксане, этаноле и нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **1а-л** присутствуют полосы валентных колебаний енольной ОН-группы ( $3109\text{--}3163\text{ см}^{-1}$ ), лактамной ( $1666\text{--}1686\text{ см}^{-1}$ ) и кетонной карбонильных групп ( $1616\text{--}1631\text{ см}^{-1}$ ). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **1а-л** наряду с сигналами ароматических протонов и связанных с ними групп присутствуют сигналы енольной гидроксильной группы в области  $11.19\text{--}11.92$  м. д., сигнал метинового протона в положении 5 гетероцикла ( $5.44\text{--}5.67$  м. д.) и сигналы протонов изобутильной группы. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ , кроме сигналов ароматических атомов углерода, присутствуют сигналы атомов углерода карбонильной

Схема 1.



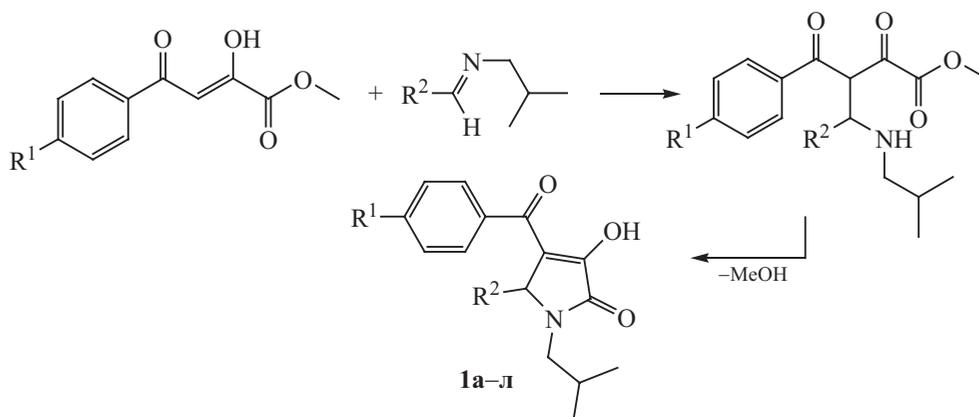
$R^1 = \text{Cl}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$  (**1а**);  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$  (**1б**);  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = 3,4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  (**1в**);

$R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = 3\text{-НОС}_6\text{H}_4$  (**1г**);  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = 4\text{-НО-3-MeOC}_6\text{H}_3$  (**1д**);

$R^1 = \text{Cl}$ ,  $R^2 = 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  (**1е**);  $R^1 = \text{Cl}$ ,  $R^2 = 4\text{-НОС}_6\text{H}_4$  (**1ж**);  $R^1 = \text{Cl}$ ,  $R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  (**1з**);

$R^1 = \text{Cl}$ ,  $R^2 = 3\text{-FC}_6\text{H}_4$  (**1и**);  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = 3\text{-пиридил}$  (**1к**);  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$  (**1л**).

Схема 2.



**Таблица 1.** Противомикробная активность соединений **1a–z**.

Соединение	МПК, мкг/мл		
	<i>St. aureus</i> ATCC 6538-P	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
<b>1a</b>	1000	1000	500
<b>1б</b>	1000	1000	500
<b>1в</b>	1000	1000	500
<b>1г</b>	1000	1000	1000
<b>1д</b>	500	500	500
<b>1е</b>	1000	1000	250
<b>1ж</b>	1000	1000	500
<b>1з</b>	1000	1000	250
Диоксидин (1%-ный раствор)	62.5	31.2	
Флуконазол	–	–	2.0→64.0

группы боковой цепи в области 187.66–188.68 м. д., лактамной группы в области 165.13–165.15 м. д., а также изобутильного заместителя.

Соединения **1a–л** в реакции с хлоридом железа(III) дают характерное вишнево-окрашивание, что наряду с данными спектров подтверждает их существование преимущественно в енольной форме. На основании литературных данных [1] можно предположить, что реакция протекает с образованием промежуточного основания Шиффа, по двойной связи которого присоединяется исходный эфир с последующей циклизацией промежуточного эфира 4-арил-3-арил-4-изобутиламино-2-оксобутановой кислоты в соответствующие 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны **1a–л** (схема 2).

Соединения **1a–z** протестированы *in vitro* на антибактериальную активность в отношении грамположительного (*St. aureus*) и грамотрицательного (*E. coli*) бактериальных штаммов, а также на противогрибковую активность в отношении *C. albicans* (табл. 1). Показано, что значения минимальной противомикробной концентрации (МПК) соединений **1a–z** находятся в диапазонах 500–1000 мкг/мл (антибактериальная активность) и 250–1000 мкг/мл (противогрибковая активность). Наибольшую противогрибковую активность проявили соединения **1е** и **1з**. По-видимому, введение хлора в *para*-положение арильного заместителя арильного фрагмента гетероцикла, а также метоксигруппы в *para*- или *meta*-положение арила у атома С<sup>5</sup> повышает активность соединений в отношении *C. albicans*.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, предложен простой в исполнении и экономически доступный метод получения потенциальных биологически активных 5-арил(гетарил)-4-арил-1-изобутил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Установлено, что полученные соединения обладают низкой противомикробной активностью. Однако модификация их структуры и расширение ряда может значительно повысить возможности поиска среди них как эффективных противомикробных средств, так и средств, обладающих другими видами биологической активности.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Инфраспек ФСМ 1202 в интервале 4000–450 см<sup>-1</sup> в вазелиновом масле. ЯМР спектры снимали на спектрометре Bruker Avance III HD (400 МГц <sup>1</sup>H, 101 МГц <sup>13</sup>C). Химические сдвиги определяли относительно тетраметилсилана (ТМС) по гексаметилдисилоксану (ГМДС) в ДМСО-*d*<sub>6</sub> при температуре 40°C. Элементный анализ проведен на приборе Elementar Analysensysteme GmbH Vario Micro cube. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

**3-Гидрокси-1-изобутил-5-фенил-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (1a).** К раствору 0.01 моль (2.4 г) метилового эфира 4-хлорбензоилпиридиноградной кислоты и 0.01 моль (1.06 г) бензальдегида в 10 мл диоксана добавляли 0.01 моль (0.73 г) изобутиламина. Реакционную смесь слегка

нагревали при перемешивании до растворения всех компонентов и выдерживали в течение суток при комнатной температуре (23–25°C). Осадок отфильтровывали и перекресталлизовывали из этилового спирта. Выход 74%, т. пл. 262–264°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1628 (C=O), 1682 (CNO), 3128 (C<sup>3</sup>OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 11.32 уш. с (1H, C<sup>3</sup>OH), 7.70 д (2H, *m*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 8.5 Гц), 7.51 д (2H, *o*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 8.5 Гц), 7.39–7.25 м (5H, Ar), 5.44 с (1H, C<sup>5</sup>H<sub>пиррол</sub>), 3.36 д. д (1H, C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.6, 8.9 Гц), 2.48 д. д (1H, C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.6, 6.1 Гц), 1.82 д. д (1H, C <sup>$\beta$</sup> H, *J* 13.1, 6.5 Гц), 0.80 д (3H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>, *J* 6.7 Гц), 0.77 д (3H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 187.66 (C=O<sub>бензоил</sub>), 165.15 (C<sup>2</sup>=O), 151.69 (C<sup>3</sup>), 137.12 (Ar), 136.74 (Ar), 136.12 (Ar), 130.39 (Ar), 128.53 (Ar), 128.19 (Ar), 128.14 (Ar), 127.54 (Ar), 118.95 (C<sup>4</sup>), 61.11 (C<sup>5</sup>), 47.61 (C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>2</sub>), 26.75 (C <sup>$\beta$</sup> H), 19.94 (C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>), 19.63 (C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>). Найдено, %: C 68.31; H 5.40; N 3.91. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 68.20; H 5.45; N 3.78.

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

**3-Гидрокси-1-изобутил-4-(4-метилбензоил)-5-фенил-3-пирролин-2-он (1б)**. Выход 70%, т. пл. 253–254°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1624 (C=O), 1686 (CNO), 3148 (C<sup>3</sup>OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 11.38 уш. с (1H, C<sup>3</sup>OH), 7.63–7.20 м (9H, Ar), 5.44 с (1H, C<sup>5</sup>H<sub>пиррол</sub>), 3.36 д. д (1H, C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.6, 8.9 Гц), 2.48 д. д (1H, C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.6, 6.0 Гц), 2.35 с (3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 1.80–1.91 м (1H, C <sup>$\beta$</sup> H), 0.80 д (3H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>, *J* 6.7 Гц), 0.77 д (3H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 188.37 (C=O<sub>бензоил</sub>), 165.51 (C<sup>2</sup>=O), 156.07 (C<sup>3</sup>), 142.60 (Ar), 136.34 (Ar), 135.42 (Ar), 128.77 (Ar), 128.51 (Ar), 128.48 (Ar), 128.09 (Ar), 127.51 (Ar), 119.34 (C<sup>4</sup>), 61.22 (C<sup>5</sup>), 47.56 (C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>2</sub>), 26.76 (C <sup>$\beta$</sup> H), 21.01 (Ar-CH<sub>3</sub>), 19.95 (C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>), 19.64 (C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>). Найдено, %: C 75.50; H 6.45; N 3.78. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 75.62; H 6.63; N 4.01.

**3-Гидрокси-1-изобутил-4-(4-метилбензоил)-5-(3,4-диметоксифенил)-3-пирролин-2-он (1в)**. Выход 46%, т. пл. 251–253°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1620 (C=O), 1683 (CNO), 3125 (C<sup>3</sup>OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 11.26 уш. с (1H, C<sup>3</sup>OH), 7.64 д (2H, *o*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 8.0 Гц), 7.25 д (2H, *m*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 7.9 Гц), 6.90–6.81 м (3H, Ar), 5.39 с (1H, C<sup>5</sup>H<sub>пиррол</sub>), 3.70 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.33 д. д (1H, C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.6, 8.9 Гц), 2.56 дд (1H, C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.6,

6.1 Гц), 2.35 с (3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 1.90–1.75 м (1H, C <sup>$\beta$</sup> H), 0.81 д (3H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>, *J* 6.6 Гц), 0.77 д (3H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 188.74 (C=O<sub>бензоил</sub>), 165.18 (C<sup>2</sup>=O), 154.51 (C<sup>3</sup>), 150.24 (Ar), 148.75 (Ar), 148.68 (Ar), 142.81 (Ar), 135.25 (Ar), 128.87 (Ar), 128.59 (Ar), 128.07 (Ar), 120.38 (Ar), 119.58 (C<sup>4</sup>), 111.66 (Ar), 110.74 (Ar), 66.25 (C<sup>5</sup>), 61.10 (C<sup>5</sup>), 55.57 (OCH<sub>3</sub>), 55.32 (OCH<sub>3</sub>), 47.55 (C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>2</sub>), 26.79 (C <sup>$\beta$</sup> H), 21.01 (Ar-CH<sub>3</sub>), 19.98 (C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>), 19.66 (C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>). Найдено, %: C 70.35; H 6.60; N 3.40. C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 70.40; H 6.65; N 3.42.

**3-Гидрокси-5-(3-гидроксифенил)-1-изобутил-4-(4-метилбензоил)-3-пирролин-2-он (1г)**. Выход 71%, т. пл. 243–245°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1616 (C=O), 1680 (CNO), 3156 (C<sup>3</sup>OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 11.38 уш. с (1H, C<sup>3</sup>OH), 9.37 с (1H, Ar-OH), 7.61 д (2H, *o*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 7.9 Гц), 7.26 д (2H, *m*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 7.8 Гц), 7.12 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 6.75–6.63 м (3H, Ar), 5.36 с (1H, C<sup>5</sup>H<sub>пиррол</sub>), 3.36 д. д (1H, C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.6, 8.9 Гц), 2.51 д. д (1H, C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 12.4, 7.3 Гц), 2.36 с (3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 1.92–1.76 м (1H, C <sup>$\beta$</sup> H), 0.82 д (3H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>, *J* 6.7 Гц), 0.78 д (3H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 188.57 (C=O<sub>бензоил</sub>), 165.31 (C<sup>2</sup>=O), 157.40 (Ar), 150.23 (C<sup>3</sup>), 142.80 (Ar), 137.43 (Ar), 135.28 (Ar), 129.52 (Ar), 128.78 (Ar), 128.59 (Ar), 119.70 (Ar), 118.13 (C<sup>4</sup>), 115.22 (Ar), 114.00 (Ar), 61.17 (C<sup>5</sup>), 47.55 (C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>2</sub>), 26.82 (C <sup>$\beta$</sup> H), 19.98 (C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>), 19.67 (C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>). Найдено, %: C 72.46; H 6.37; N 3.54; C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 72.31; H 6.34; N, 3.83.

**3-Гидрокси-5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1-изобутил-4-(4-метилбензоил)-3-пирролин-2-он (1д)**. Выход 35%, т. пл. 254–256°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1265, 1239 (PhOCH<sub>3</sub>), 1620 (C=O), 1681 (CNO), 3109 (C<sup>3</sup>OH), 3557 (ArOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 11.23 уш. с (1H, C<sup>3</sup>OH), 8.92 с (1H, Ar-OH), 7.64 д (2H, *o*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 8.2 Гц), 7.25 д (2H, *m*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 7.6 Гц), 6.80–6.68 м (3H, Ar), 5.35 с (1H, C<sup>5</sup>H<sub>пиррол</sub>), 3.70 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.32 д. д (1H, C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.6, 8.8 Гц), 2.56 д. д (1H, C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.6, 6.2 Гц), 2.35 с (3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 1.90–1.72 м (1H, C <sup>$\beta$</sup> H), 0.81 д (3H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>, *J* 6.7 Гц), 0.76 д (3H, C <sup>$\gamma$</sup> H<sub>3</sub>, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 188.82 (C=O<sub>бензоил</sub>), 165.13 (C<sup>2</sup>=O), 150.20 (C<sup>3</sup>), 147.60 (Ar), 146.52 (Ar), 142.80 (Ar), 135.29 (Ar), 128.87 (Ar), 128.61 (Ar), 126.43 (Ar), 120.51 (Ar), 119.68 (C<sup>4</sup>), 115.38 (Ar), 111.28 (Ar), 61.21 (C<sup>5</sup>), 55.69 (OCH<sub>3</sub>), 47.51 (C <sup>$\alpha$</sup> H<sub>2</sub>),

26.80 (C<sup>β</sup>H), 20.00 (C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>), 19.68 (C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>). Найдено, %: С 69.80; Н 6.30; N 3.44. C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 69.86; Н 6.37; N 3.54.

**3-Гидрокси-1-изобутил-5-(3-метоксифенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (1е).** Выход 69% т. пл. 236–238°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1300 (PhOCH<sub>3</sub>), 1620 (C=O), 1682 (CNO), 3136 (C<sup>3</sup>OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 11.75 уш. с (1H, C<sup>3</sup>OH), 7.71 д (2H, *o*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 8.5 Гц), 7.51 д (2H, *m*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 8.5 Гц), 7.24 т (1H, Ar, *J* 8.1 Гц), 6.91–6.82 м (3H, Ar), 5.42 с (1H, C<sup>5</sup>H<sub>пиррол</sub>), 3.72 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.35 д. д (1H, C<sup>α</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.7, 8.9 Гц), 2.52 д. д (1H, C<sup>α</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.6, 6.1 Гц), 1.90–1.75 м (1H, C<sup>β</sup>H), 0.81 д (3H, C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>, *J* 6.7 Гц), 0.76 д (3H, C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 187.67 (C=O<sub>бензоил</sub>), 165.12 (C<sup>2</sup>=O), 159.30 (Ar), 153.36 (C<sup>3</sup>), 137.73 (Ar), 137.14 (Ar), 136.70 (Ar), 130.43 (Ar), 129.62 (Ar), 128.15 (Ar), 119.58 (C<sup>4</sup>), 113.52 (Ar), 113.39 (Ar), 61.04 (C<sup>5</sup>), 55.01 (OCH<sub>3</sub>), 47.64 (C<sup>α</sup>H<sub>2</sub>), 26.73 (C<sup>β</sup>H), 19.95 (C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>), 19.64 (C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>). Найдено, %: С 65.80; Н 5.40; N 3.44. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 66.08; Н 5.55; N 3.50.

**3-Гидрокси-5-(4-гидроксифенил)-1-изобутил-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (1ж).** Выход 41%, т. пл. 251–252°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1631 (C=O), 1678 (CNO), 3125 (C<sup>3</sup>OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 11.63 уш. с (1H, C<sup>3</sup>OH), 9.38 с (1H, Ar-OH), 7.70 д (2H, *o*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 8.5 Гц), 7.51 д (2H, *m*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 8.5 Гц), 7.09 д (2H, *o*-CH<sub>Ar</sub>, *J* 8.4 Гц), 6.69 д (2H, *m*-CH<sub>Ar</sub>, *J* 8.5 Гц), 5.33 с (1H, C<sup>5</sup>H<sub>пиррол</sub>), 3.31 д. д (1H, C<sup>α</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.6, 8.9 Гц), 2.50 д. д (1H, C<sup>α</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.6, 6.1 Гц), 1.87–1.72 м (1H, C<sup>β</sup>H), 0.80 д (3H, C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>, *J* 6.6 Гц), 0.76 д (3H, C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 187.72 (C=O<sub>бензоил</sub>), 169.55 (C<sup>2</sup>=O), 164.97 (Ar), 157.23 (Ar), 151.31 (C<sup>3</sup>), 137.09 (Ar), 136.76 (Ar), 130.40 (Ar), 128.65 (Ar), 128.14 (Ar), 125.76 (Ar), 119.12 (C<sup>4</sup>), 115.32 (Ar), 60.71 (C<sup>5</sup>), 47.40 (C<sup>α</sup>H<sub>2</sub>), 26.77 (C<sup>β</sup>H), 19.97 (C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>), 19.64 (C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>). Найдено, %: С 65.20; Н 5.15; N 3.54. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 65.37; Н 5.22; N 3.63.

**3-Гидрокси-1-изобутил-5-(4-метоксифенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (1з).** Выход 58%, т. пл. 252–253°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1628 (C=O), 1666 (CNO), 3163 (C<sup>3</sup>OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 11.74 уш. с (1H, C<sup>3</sup>OH), 7.70 д (2H, *o*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 8.5 Гц), 7.51 д (1H, *m*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 8.5 Гц), 7.23 д (2H, *o*-CH<sub>Ar</sub>, *J* 8.7 Гц), 6.87 д (2H,

*m*-CH<sub>Ar</sub>, *J* 8.7 Гц), 5.39 с (1H, C<sup>5</sup>H<sub>пиррол</sub>), 3.71 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.35 д. д (1H, C<sup>α</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.6, 8.9 Гц), 2.49 д. д (2H, C<sup>α</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.7, 6.0 Гц), 1.88–1.74 м (1H, C<sup>β</sup>H), 0.80 д (3H, C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>, *J* 6.7 Гц), 0.76 д (3H, C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 188.30 (C=O<sub>бензоил</sub>), 165.60 (C<sup>2</sup>=O), 159.63 (Ar), 152.03 (C<sup>3</sup>), 137.71 (Ar), 137.31 (Ar), 130.99 (Ar), 129.32 (Ar), 128.72 (Ar), 128.21 (Ar), 128.09 (Ar), 119.63 (C<sup>4</sup>), 61.15 (C<sup>5</sup>), 48.03 (C<sup>α</sup>H<sub>2</sub>), 27.34 (C<sup>β</sup>H), 20.54 (C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>), 20.23 (C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>). Найдено, %: С 65.05; Н 5.45; N 3.45. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 66.08; Н 5.55; N 3.50.

**3-Гидрокси-1-изобутил-5-(3-фторфенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-он (1и).** Выход 69%, т. пл. 252–253°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1628 (C=O), 1682 (CNO), 3125 (C<sup>3</sup>OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 11.92 уш. с (1H, C<sup>3</sup>OH), 7.72 д (2H, *o*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 8.5 Гц), 7.50 д (2H, *m*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 8.5 Гц), 7.42–7.06 м (4H, Ar), 5.47 с (1H, C<sup>5</sup>H<sub>пиррол</sub>), 3.36 д. д (1H, C<sup>α</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.7, 8.9 Гц), 2.53 д. д (1H, C<sup>α</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.7, 6.1 Гц), 1.88–1.76 м (1H, C<sup>β</sup>H), 0.80 д (3H, C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>, *J* 6.7 Гц), 0.76 д (3H, C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 188.16 (C=O<sub>бензоил</sub>), 165.75 (C<sup>2</sup>=O), 162.6 д (Ar-C<sup>3</sup>F, *J* 245.0 Гц), 161.45 (C<sup>2</sup>=O), 152.66 (C<sup>3</sup>), 139.91 д (Ar-C<sup>5</sup>H, *J* 6.8 Гц), 137.70 (Ar), 137.32 (Ar), 131.06 д (Ar-C<sup>1</sup>H, *J* 7.0 Гц), 131.01 (Ar), 128.69 (Ar), 124.27 д (Ar-C<sup>6</sup>H), 119.00 (C<sup>4</sup>), 115.65 д (Ar-C<sup>2</sup>H, *J* 21.3 Гц), 115.08 д (Ar-C<sup>4</sup>H, *J* 21.8 Гц), 61.10 (C<sup>5</sup>), 48.30 (C<sup>α</sup>H<sub>2</sub>), 27.27 (C<sup>β</sup>H), 20.49 (C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>), 20.19 (C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>F</sub> –112.79 м. д. Найдено, %: С 65.00; Н 4.85; N 3.55. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClFNO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 65.04; Н 4.94; N 3.61.

**3-Гидрокси-1-изобутил-4-(4-метилбензоил)-5-(пиридин-3-ил)-3-пирролин-2-он (1к).** Выход 67%, т. пл. 241–243°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1620 (C=O), 1686 (CNO), 3136 (C<sup>3</sup>OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 11.69 уш. с (1H, C<sup>3</sup>OH), 8.60 д (1H, CH<sub>пиридин</sub>, *J* 2.0 Гц), 8.48 д. д (1H, CH<sub>py</sub>, *J* 4.8, 1.8 Гц), 7.72 д. т (1H, CH<sub>py</sub>, *J* 7.9, 1.9 Гц), 7.62 д (2H, *o*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 8.2 Гц), 7.34 д. д (1H, CH<sub>py</sub>, *J* 7.7, 4.7 Гц), 7.24 д (2H, *m*-CH<sub>бензоил</sub>, *J* 7.9 Гц), 5.50 с (1H, C<sup>5</sup>H<sub>пиррол</sub>), 3.37 д. д (1H, C<sup>α</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.7, 8.9 Гц), 2.54 д. д (1H, C<sup>α</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 13.7, 6.1 Гц), 2.34 с (3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 1.87–1.75 м (1H, C<sup>β</sup>H), 0.80 д (3H, C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>, *J* 6.6 Гц), 0.76 д (3H, C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 188.40 (C=O<sub>бензоил</sub>), 165.47

(C<sup>2</sup>=O), 149.40 (C<sup>3</sup>), 142.73 (Ar), 135.33 (Ar), 134.81 (Ar), 132.18 (Ar), 128.74 (Ar), 128.52 (Ar), 123.69 (Ar), 118.77 (C<sup>4</sup>), 58.97 (C<sup>5</sup>), 47.73 (C<sup>α</sup>H<sub>2</sub>), 26.73 (C<sup>β</sup>H), 21.01 (CH<sub>3</sub>), 19.87 (C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>), 19.61 (C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>). Найдено, %: C 71.75; H 6.25; N 6.55. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 71.98; H 6.33; N 7.99.

**3-Гидрокси-1-изобутил-5-(4-(N,N-диметиламино)фенил)-4-(4-метилбензоил)-3-пирролин-2-он (Iл).** Выход 67%, т. пл. 254–255°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1617 (C=O), 1682 (CNO), 3137 (C<sup>3</sup>OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 11.33 уш. с (1H, C<sup>3</sup>OH), 7.61 д (2H, o-CH<sub>бензоил</sub>, J 8.0 Гц), 7.25 д (2H, m-CH<sub>бензоил</sub>, J 7.9 Гц), 7.08 д (2H, o-CH<sub>бензоил</sub>, J 8.8 Гц), 6.63 д (2H, m-CH<sub>бензоил</sub>, J 8.9 Гц), 5.33 с (1H, C<sup>5</sup>H<sub>пиррол</sub>), 3.33 д. д (1H, C<sup>α</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, J 13.6, 8.9 Гц), 2.84 с [6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.50 д. д (1H, C<sup>α</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, J 13.0, 6.0 Гц), 2.35 с (3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 1.90–1.77 м (1H, C<sup>β</sup>H), 0.81 д (3H, C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>, J 6.7 Гц), 0.77 д (3H, C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>, J 6.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 188.68 (C=O<sub>бензоил</sub>), 165.15 (C<sup>2</sup>=O), 150.07 (C<sup>3</sup>), 149.96 (Ar), 142.74 (Ar), 135.29 (Ar), 128.82 (Ar), 128.56 (Ar), 128.12 (Ar), 122.34 (Ar), 119.93 (C<sup>4</sup>), 118.21 (Ar), 112.09 (Ar), 60.90 (C<sup>5</sup>), 47.28 (C<sup>α</sup>H<sub>2</sub>), 39.79 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.83 (C<sup>β</sup>H), 21.01 (CH<sub>3</sub>-Ar), 20.00 (C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>), 19.66 (C<sup>γ</sup>H<sub>3</sub>). Найдено, %: C 72.75; H 6.75; N 6.55. C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 73.44; H 7.19; N 7.14.

**Оценку антибактериальной активности** проводили *in vitro* методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [9, 10]. В качестве тест-культур использовали эталонные штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P и *Escherichia coli* ATCC 25922.

Соединения **1a–3** массой 0.05 г растворяли в 5 мл ДМСО, получая основной раствор вещества в концентрации 10<sup>4</sup> мкг/мл. Данный раствор служил основой для рабочего раствора, имеющего концентрацию 2·10<sup>3</sup> 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 питательный бульон (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск) и типовые суточные культуры, выращенные на питательном агаре. Концентрация микробных клеток в опыте составила

(2–5)·10<sup>5</sup> 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 35±2.0°C. Оценку роста бактерий проводили визуально через 18–24 ч инкубирования. В качестве значения МПК (минимальной подавляющей концентрации) принимали наименьшую концентрацию соединения, при которой отсутствует видимый рост тест-организма. Антибактериальный эффект соединений сравнивали с действием диоксидина (ОАО «Новосибхимфарм», Россия) [11].

**Оценку противогрибковой активности *in vitro*** проводили аналогично методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [9, 10]. В качестве тест-культуры использовали эталонный штамм *C. albicans* ATCC 885-653.

Соединения **1a–3** массой 0.05 г растворяли в 5 мл ДМСО, получая основной раствор вещества в концентрации 10<sup>4</sup> мкг/мл. Данный раствор служил основой для рабочего раствора, имеющего концентрацию 2·10<sup>3</sup> мкг/мл, который последовательно разводили двукратно в жидкой питательной среде в ряду из 10 пробирок. Концентрация исследуемого соединения в первой пробирке ряда разведений в питательной среде составляла 1000.0 мкг/мл. Для определения противогрибковой активности использовали бульон Сабуро (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск). Для приготовления взвеси дрожжевых культур применяли двухсуточные культуры, выращенные на агаре Сабуро. Концентрация микробных клеток в опыте составила (2–5)·10<sup>4</sup> 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 25±2.0°C. Оценку противогрибковой активности осуществляли визуально через 40–48 ч инкубирования. В качестве значения МПК (минимальной подавляющей концентрации) принимали концентрацию соединения в последней прозрачной пробирке серии разведения. Противогрибковый эффект соединений сравнивали с действием флуконазола (ЗАО «Медисорб», Россия) [12].

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Носова Наталья Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6380-2543>

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

Булдакова Евгения Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2489-2261>

Мокрушин Иван Геннадьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4095-8366>

## ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2024 год.

## 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, 2024. 1216 с.
3. *Cusumano, A.Q., Pierce J.G.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. Vol. 28. N 16. P. 2732. doi 10.1016/j.bmcl.2018.02.047
4. *López-Pérez A., Freischem S., Grimm I., Weiergräber O., Dingley A.J., López-Alberca M.P., Waldmann H., Vollmer W., Kumar K., Vuong C.* // *Antibiotics.* 2021. Vol. 10. N 5. P. 529. doi 10.3390/antibiotics10050529
5. *Ma K., Wang P., Fu W., Wan X., Zhou L. Chu Y., Ye D.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. N 22. P. 6724. doi 10.1016/j.bmcl.2011.09.054
6. *Tobinaga H., Kameyama T., Asahi K., Oohara M., Kobayashi N., Ohdan M., Ishizuka N., Kume M., Tomari M., Tanaka Y., Takahashi F., Kinoshita H., Shimada S., Shinohara S., Kai H.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. Vol. 28. N 13. P. 2338. doi 10.1016/j.bmcl.2017.04.060
7. *Nguyen N.T., Dai V.V., Mechler A., Hoa N.T., Vo Q.V.* // *RSC Adv.* 2022. Vol. 12. N 38. P. 24579. doi 10.1039/d2ra04640g
8. *Reddy T.R.K., Li C., Guo X., Myrvang X.K., Fischer P.M., Dekker L.V.* // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. N 7. P. 2080. doi 10.1021/jm101212e.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 с.
11. *Падейская Е.Н.* // *Инфекции и антимикроб. терапия.* 2001. Т. 3. Вып. 5. С. 150.
12. *Cordeiro R.A., Teixeira C.E.C., Brilhante R.S.N., Castelo-Branco D.S., Paiva M.A., Giffoni Leite J.J., Lima D.T., Monteiro A.J., Sidrim J.J., Rocha M.F.* // *Med. Mycol.* 2013. Vol. 51. N 1. P. 53. doi 10.3109/13693786.2012.692489

## Three-Component Synthesis of 5-Aryl(hetaryl)-4-aroil-1-isobutyl-3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones

V. L. Gein<sup>a,\*</sup>, D. G. Dianova<sup>a</sup>, O. O. Senokosova<sup>a</sup>, N. V. Nosova<sup>a</sup>, E. A. Buldakova<sup>a</sup>,  
and I. G. Mokrushin<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

<sup>b</sup> Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received April 19, 2024; revised July 17, 2024; accepted July 19, 2024

A series of new 5-aryl(hetaryl)-4-aroil-1-isobutyl-3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones were synthesized by reacting methyl esters of aroylpyruvic acids with aromatic (heterocyclic) aldehydes and isobutylamine in dioxane. Antimicrobial activity of the obtained compounds was studied *in vitro* against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* strains.

**Keywords:** aroylpyruvic acids, aromatic aldehydes, 3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones, three-component synthesis, antimicrobial activity