

УДК 54.057:547.7:547.743.1

С.Г.ТАРАН, д-р фармац. наук, проф., В.О.ЗУБКОВ, канд. хім. наук, доц.,  
О.В.КІЗЬ, здобувач, Н.В.ДУБІНІНА, канд. мед. наук, асистент

Національний фармацевтичний університет

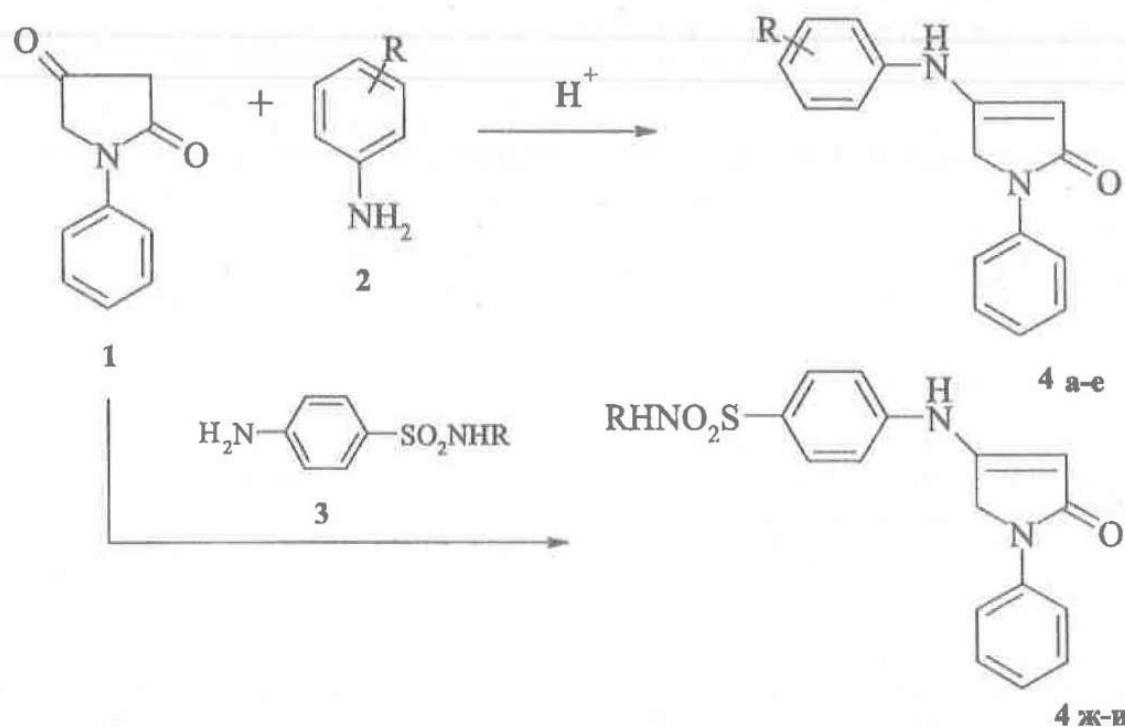
## СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 1-ФЕНІЛ-4-АРИЛАМІНОЗАМИЩЕНИХ 1,5-ДИГІДРОПІРОЛ-2-ОНИВ

**Ключові слова:** 1,5-дигідропірол-2,4-діон, 4-ариламіно-1,5 дигідропірол-2-они,  
антимікробні властивості

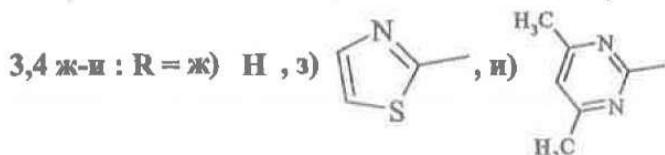
Структура 2,4-піролідиндіону, відомого також за назвою «тетрамова кислота», є ключовим фрагментом багатьох природних біологічно активних сполук. Дослідження в галузі похідних тетрамової кислоти в основному стосуються продуктів життєдіяльності мікроорганізмів, що мають антибактеріальну, фунгіцидну та противірусну дію, в молекулі яких цикл 2,4-піролідиндіону містить ацильний

залишок у положенні 3, а так само їхніх синтетичних аналогів [4, 6–8]. Значно менше вивчені сьогодні інші похідні тетрамових кислот. Особливо це стосується 4-амінопохідних, відомості про які в літературі практично відсутні [5]. Виходячи з цього, метою даної роботи було здійснення синтезу 1-феніл-4-ариламінозаміщених 1,5-дигідропірол-2-онів (**4**) та дослідження їх протимікробних властивостей.

Як вихідну сполуку було використано 1-феніл-1,5-дигідропірол-2,4-діон (**1**). Зважаючи на те, що структуру діону **1** можна розглядати як циклічну  $\beta$ -дикарбонільну систему, логічно було припустити, що він досить легко взаємодіятиме з N-нуклеофілами за умов кислотного катализу [3], причому наявність рухомого атома гідрогену в  $\alpha$ -положенні має сприяти утворенню енамінової структури (схема).



4 a-e : R = a) H, б) 2-CH<sub>3</sub>, в) 3-CH<sub>3</sub>, г) 4-CH<sub>3</sub>, д) 4-Br, е) 2,5-ди Cl



Дійсно, при конденсації вихідної сполуки (**1**) з ароматичними амінами **2** за наявністю п-толуолсульфокислоти були одержані похідні **4a-e**, у спектрах ПМР яких спостерігається синглетний сигнал у ділянці 5,65–4,87 м.ч. Це свідчить про те, що даний протон знаходиться при  $\text{sp}^2$ -гібридизованому атомі карбону, а будова синтезованих сполук **4a-e** відповідає структурі 1-феніл-4-ариламіно-1,5-дигідропірол-2-ону.

У пошуках нових більш ефективних БАР хіміки досить часто вдаються до хімічних модифікацій, спрямованих на об'єднання в одній молекулі двох або більше фармакофорів. Виходячи з того, що ця робота присвячена спрямованому синтезу сполук протимікробної дії, було доцільним поєднати біологічно активну структуру тетрамової кислоти з відомими сульфаніламідними препаратами. Конденсація 1-феніл-1,5-дигідропірол-2,4-діону (**1**) з сульфаніламідами **3** за тих самих умов перебігала без ускладень та з добрими виходами (схема 1).

Сполуки **4a-i** – слабко забарвлені кристалічні речовини, розчинні ДМФА та ДМСО, важко розчинні у спиртах, не розчинні у воді. Структура та індивідуальність синтезованих похідних **4a-i** підтвердженні методом ПМР спектроскопії та даними елементного аналізу (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Характеристики 1-феніл-4-ариламіно-1,5-дигідропірол-2-онів (4a-i)

Сполучка	R	Емпірична формула	Знайдено, %			T.пл., °C	Вихід, %
			C	H	N		
4 а	H	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	76,71 76,78	5,60 5,64	11,11 11,19	>300	83
4 б	2-CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	77,21 77,25	5,99 6,10	10,52 10,60	197–198	72
4 в	3-CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	77,31 77,25	6,02 6,10	10,51 10,60	261–263	78
4 г	4-CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	77,23 77,25	6,04 6,10	10,58 10,60	>300	80
4 д	4-Br	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>2</sub> O	57,29 58,38	3,89 3,98	8,60 8,51	284–286	84
4 е	2,5-диCl	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	60,08 60,21	3,54 3,79	8,56 8,78	242–244	80
4 ж	H	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	58,28 58,35	4,37 4,59	12,69 12,76	>300	76
4 з		C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	55,26 55,33	3,99 3,91	13,64 13,58	>300	79
4 и		C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	59,81 59,99	4,45 4,32	16,72 16,66	266–268	81

Таблиця 2

Спектри НМР 1-феніл-4-ариламіно-1,5-дигідропірол-2-онів (4a-i)

Сполучка	Хімічний зсув, δ, м. ч.						
	NH (1H, с)	Н. аром			=CH- (1H, с)	CH <sub>2</sub> (2H, с)	Інші протони
4 а	9,45	7,73 (2H, д); 7,38...7,28 (4H, м.); 7,18 (2H, д); 7,00 (2H, т.д.)			5,37	4,56	—
4 б	8,72	7,65 (2H, д); 7,35...7,17 (5H, м.); 7,06 (1H, д.д.); 6,97 (1H, т)			4,88	4,56	2,25 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
4 в	9,39	7,67 (2H, д); 7,35...7,17 (3H, м.); 7,02...6,95 (3H, м); 6,82 (1H, д)			5,37	4,55	2,29 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
4 г	9,37	7,66 (2H, д); 7,35...7,27 (2H, м); 7,17...6,94 (5H, м)			5,29	4,54	2,25 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
4 д	9,56	7,67 (2H, д); 7,49 (2H, д); 7,32 (2H, т); 7,15 (2H, д); 7,00 (1H, т)			5,41	4,56	—
4 е	9,10	7,66 (2H, д); 7,57...7,52 (2H, м); 7,32 (2H, т); 7,19 (1H, д.д.); 7,00 (1H, т)			5,24	4,60	—
4 ж	9,86	7,78 (2H, д); 7,70 (2H, д); 7,38...7,32 (4H, м); 7,03 (1H, с)			5,63	4,63	7,27 (2H, с, SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )
4 з	9,79	7,76...7,65 (4H, м); 7,36...7,20 (5H, м); 7,00 (1H, т); 6,79 (1H, д)			5,57	4,59	12,52 (1H, с, ущ., SO <sub>2</sub> NH)
4 и	9,85	7,93 (1H, д); 7,67 (1H, д); 7,36...7,27 (4H, м); 7,00 (1H, т)			5,62	4,59	11,48 (1H, с, ущ., SO <sub>2</sub> NH)

Мікробіологічний скринінг синтезованих 1-феніл-4-ариламіно-1,5-дигідропірол-2-онів (4a-i), попри очікувань, показав, що в цілому антимікробні властивості не характерні для досліджуваної групи сполучок. З усіх сполучок 4a-i, що підлягали випробуванням, лише дві речовини — 1-феніл-4-(3-метилфеніл)аміно- (4в) та 1-феніл-4-(4-метилфеніл)аміно-1,5-дигідропірол-2-он (4г) за окремими параметрами

виявили помітну активність, яка в разі сполуки 4г може бути охарактеризована як помірна відносно до *S. aureus* і *B. subtilis*.

## Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих сполук записані на приладі Varian VXR-300, робоча частота – 300 МГц, внутрішній стандарт – ТМС. Вихідний 1-феніл-1,5-дигідропірол-2,4-діон (**1**) було одержано за відомою методикою [2].

**1-Феніл-4-феніламіно-1,5-дигідропірол-2-он (4а).** 1,75 г (0,01 Моль) 1-фенілпіролідин-2,4-діону розчиняють у 100 мл бензолу, додають 0,93 г (0,01 моль) аніліну та 0,1 г п-толуолсульфокислоти. Суміш кип'ятять протягом 2 годин. Одержаній осад відфільтровують, промивають спиртом, висушують та перекристалізовують з відповідного розчинника.

**Сполуки 4б-и** отримували за аналогічною методикою. Протимікробну дію 1-феніл-4-ариламінозаміщених 1,5-дигідропірол-2-онів **4а-и** вивчали методом двох кратних серійних розведеній [1] у рідкому живильному середовищі; набір референс-штамів мікроорганізмів: *S. aureus* ATCC 25923, *E.coli* ATCC 25922, *B.subtilis* ATCC 6633, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 885-653.

## Висновки

1. Шляхом взаємодії 1-феніл-1,5-дигідропірол-2,4-діону з відповідними ариламінами здійснено синтез нової групи похідних тетрамової кислоти, а саме 1-феніл-4-ариламінозаміщених 1,5-дигідропірол-2-онів.

2. Результати мікробіологічного скринінгу свідчать, що антимікробні властивості в цілому не характерні для досліджуваних сполук, серед яких лише дві: 1-феніл-4-(3-метилфеніл)аміно- та 1-феніл-4-(4-метилфеніл)аміно-1,5-дигідропірол-2-они, виявили активність відносно до *S. aureus* і *B. subtilis*.

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН У *O.B. Степанова*. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
2. Зубков В.А., Кизь О.В., Таран С.Г., Грищенко И.С. и др. // ЖОФХ. – 2007. – Т. 5, Вып. 4 (20). – С. 10–13.
3. Органикум. Практикум по органической химии: В 2-х т. – М.: Мир, 1979. – Т. 2 – 453 с.
4. Cavrielatos E., Mitsos C., Athanassellis G. et al. // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 2001. – P. 639–644.
5. Fustero S., Garcia de la Torre M., Sanz-Cervera J. F et al. // Org. Lett. – 2002. – Vol. 4, № 21. – P. 3651–3654.
6. Marfori E.C., Bamba T., Koziyama S. et al. // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58, № 33. – P. 6655–6658.
7. Пат.0119329 США, МКИ С07D45/02, A61K 31/4025 / Godel T., Hilpert H., Humm R. et. al. Заявлено 22.11.2004; опубл. 02.06.2005, НКИ 514/422.
8. Singh B.K., Bisht S.S., Tripathi Beilstein R.P. // J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 2, № 24. – P. 284.

Надійшла до редакції 14.07.2008.

С.Г.Таран, В.А.Зубков, О.В.Кизь, Н.В.Дубинина

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ 1-ФЕНИЛ-4-АРИЛАМИНОЗАМЕЩЕННЫХ 1,5-ДИГИДРОПИРРОЛ-2-ОНОВ

**Ключевые слова:** 1,5-дигидропиррол-2,4-дион, 4-ариламино-1,5-дигидро-пиррол-2-оны, противомикробная активность

С целью поиска новых биологически активных веществ на основе структуры тетрамовой кислоты (пирролидин-2,4-диона), которая является фрагментом многих природных биологически активных веществ, осуществлен синтез 1-фенил-4-ариламинозамещенных 1,5-дигидропиррол-2-онов и проведен их микробиологический скрининг. Из всех соединений умеренную противомикробную активность проявили только 1-фенил-4-(3-метилфенил)амино- и 1-фенил-4-(4-метилфенил)амино-1,5-дигидропиррол-2-оны относительно *S. aureus* и *B. subtilis*.

*S.G.Taran, V.O.Zubkov, O.V.Kiz, N.V.Dubinina*

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY  
OF 1-PHENYL-4-ARYLAMINO SUBSTITUTED 1,5-DIHYDROPYRROL-2-ONES.

**Key words:** 1,5-dihydropyrrol-2,4-dione, 4-arylamino-1,5-dihydropyrrol-2-ones, antimicrobial activity

S U M M A R Y

In a search for new biologically active substances based on the structure of tetramic acid the synthesis of 1-phenyl-4-arylamino substituted 1,5-dihydropyrrol-2-ones has been performed and microbiological screening of these substances has been carry out. Only 1-phenyl-4-(3-methylphenyl)amino- and 1-phenyl-4-(4-methylphenyl)amino-1-phenyl-1,5-dihydropyrrol-2-ones has showed moderate antimicrobial activity vs *S. aureus* and *B. subtilis*.