

СИНТЕЗ 5-АРИЛ-1-[2-(1H-ИНДОЛ-3-ИЛ)ЭТИЛ]-4-(ГИДРОКСИ-4-МЕТИЛФЕНИЛМЕТИЛЕН)-ПИРРОЛИДИН-2,3-ДИОНОВ РЕАКЦИЕЙ ТРИПТАМИНА С МЕТИЛОВЫМ ЭФИРОМ 4-МЕТИЛБЕНЗОИЛВИНОГРАДНОЙ КИСЛОТЫ И АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ

© 2024 г. М. И. Казанцева¹, Н. Н. Касимова^{2,*}, В. Л. Гейн²

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера,
Пермь, 614990 Россия

² Пермская государственная фармацевтическая академия,
Пермь, 614990 Россия

*e-mail: pufmail135@gmail.com

Поступило в редакцию 9 апреля 2024 г.

После доработки 27 июня 2024 г.

Принято к печати 29 июня 2024 г.

Кратковременное нагревание смеси триптамина, ароматического альдегида и метилового эфира 4-метилбензоилпировиноградной кислоты с последующим выдерживанием в течение суток при комнатной температуре приводит к образованию 5-арил-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-4-метилфенилметил)-пирролидин-2,3-дионов. Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. Исследована противомикробная активность полученных соединений.

Ключевые слова: пирролидин-2,3-дионы, аналоги N,N-диметилтриптамина, трехкомпонентные реакции, синтез биологически активных веществ, противомикробная активность

DOI: 10.31857/S0044460X24030041, **EDN:** FZGOXH

ВВЕДЕНИЕ

Трехкомпонентные реакции с участием α,γ-дикарбонильных систем – один из способов комбинаторного синтеза производных пирролидин-2-онов. Благодаря фермент-ингибирующим свойствам [1–3] эти соединения являются привлекательными объектами для поиска среди них антибактериальных [4], анальгетических [5], противораковых [6], противовоспалительных агентов [7], а также веществ, оказывающих влияние на гемостаз [5] и сердечно-сосудистую систему [8]. Для получения молекул с улучшенной биологической активностью решающее значение имеет возможность применения новых

строительных блоков [9–11]. В качестве последних значительную ценность представляют алкалоиды и биогенные амины.

Диметилтриптами, известный как компонент некоторых растений, например, *Mimosa tenuiflora* [12–15], является эндогенным медиатором ЦНС и структурным аналогом серотонина. Он образуется путем декарбоксилирования L-триптофана, с последующим трансметилированием триптамина [12].

С целью получения гетероциклических производных аналогов N,N-диметилтриптамина ранее была изучена реакция триптамина с ароматическими альдегидами и метиловыми эфирами пировино-

градных кислот [9, 16, 17]. В литературе имеются данные о наличии антипротозойной активности у аналогичных соединений [18], а также о способности снижать развитие устойчивости микроорганизмов при использовании антибиотиков посредством ингибирования токсина высокой персистенции А [19]. В данном исследовании в качестве α,γ -дикарбонильной системы использован метиловый эфир 4-метилбензоилпировиноградной кислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что кратковременное нагревание смеси триптамина, ароматического альдегида и метилового эфира 4-метилбензоилпировиноградной кислоты до растворения реагентов в диоксане с последующим выдерживанием в течение суток при комнатной температуре приводит к образованию 5-арил-1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-4-метилфенилметил)пирролидин-2,3-дионов **1–12** (схема 1).

Соединения **1–12** представляют собой светло-желтые кристаллические вещества растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании в этиловом спирте и нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **1–12** присутствуют полосы, обусловленные валентными колебаниями связи C=C ($1575\text{--}1630\text{ см}^{-1}$), карбонильной группы в положении 3 гетероцикла ($1633\text{--}1697\text{ см}^{-1}$), лактамной карбонильной группы ($1676\text{--}1718\text{ см}^{-1}$), енольной гидроксильной группы ($3023\text{--}3275\text{ см}^{-1}$), связи N–H в гетероцикле ($3256\text{--}3452\text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР ^1H соединений **1–12**, кроме сигналов ароматических протонов (6.40–7.90 м. д.) и связанных с ними групп, присутствуют мультиплеты протонов CH_AH_B триптаминового фрагмента при атомах C^1 (2.54–2.80 и 3.78–3.90 м. д.) и C^2 (2.75–3.00 м. д.), синглеты протонов при атоме C^5 (5.29–5.90 м. д.) и NH-группы индольного цикла (10.78–10.92 м. д.), а также уширенный сигнал протона OH-группы (11.83–11.95 м. д.).

Образование соединений **1–12** протекает через первоначальное образование основания Шиффа с последующим присоединением метилового эфира 4-метилбензоилпировиноградной кислоты и циклизацией в конечный продукт (схема 2).

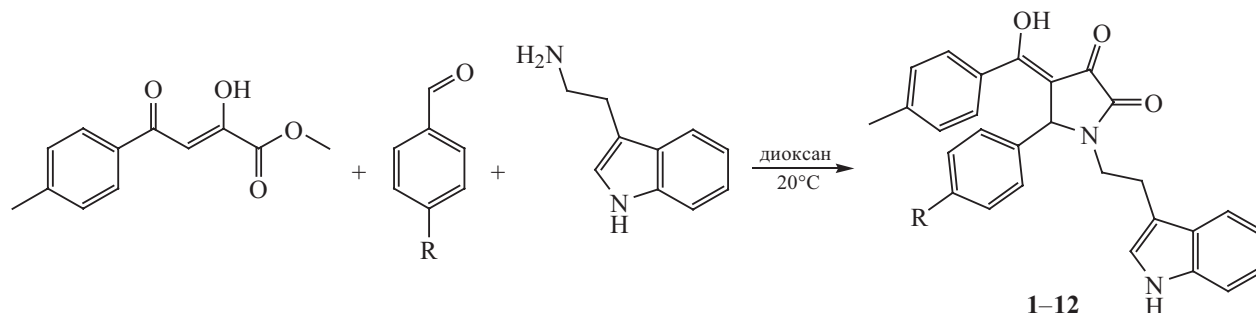
Данные спектроскопии свидетельствуют о том, что полученные соединения существуют преимущественно в енольной форме, что подтверждается реакцией со спиртовым раствором хлорида железа(III), сопровождающееся появлением вишневого окраски раствора. Соединения **1–12** могут существовать в трех изомерных формах (схема 3).

По данным РСА [9], в кристаллическом состоянии присутствует форма **A**, которая в растворе, по-видимому, может изомеризоваться в форму **B**. Существование соединений в форме **B** маловероятно, так как она не стабилизирована внутримолекулярной водородной связью.

По данным РСА [9], в кристаллическом состоянии присутствует форма **A**, которая в растворе, по-видимому, может изомеризоваться в форму **B**. Существование соединений в форме **B** маловероятно, так как она не стабилизирована внутримолекулярной водородной связью.

Синтезированные соединения **1–8**, **10–11** исследованы на наличие антибактериальной и противогрибковой активности. Скрининг осуществляли в отношении типовых штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 885-653. Результаты испытаний представлены

Схема 1.



R = Me (**1**), MeO (**2**), F (**3**), *t*-Bu (**4**), EtO (**5**), MeOOC (**6**), Cl (**7**), Br (**8**), HO (**9**), H (**10**), Et (**11**), *i*-Pr (**12**).

Схема 2.

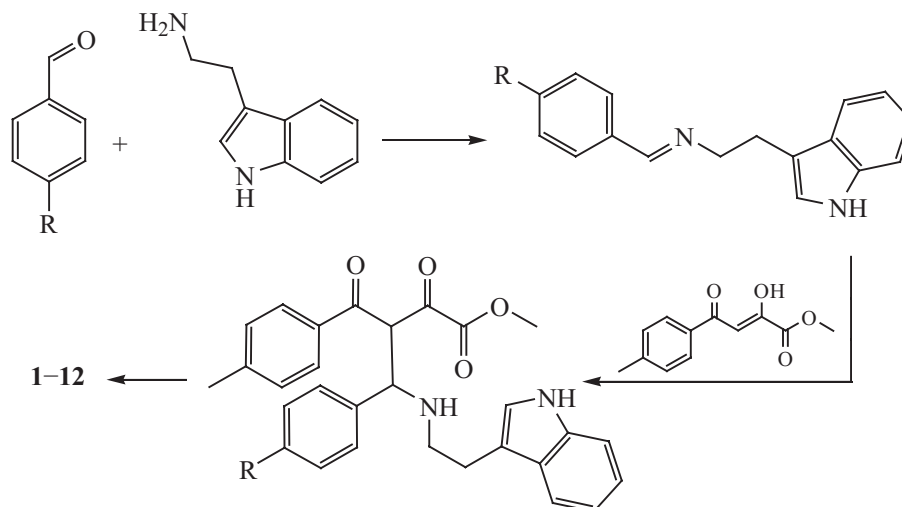
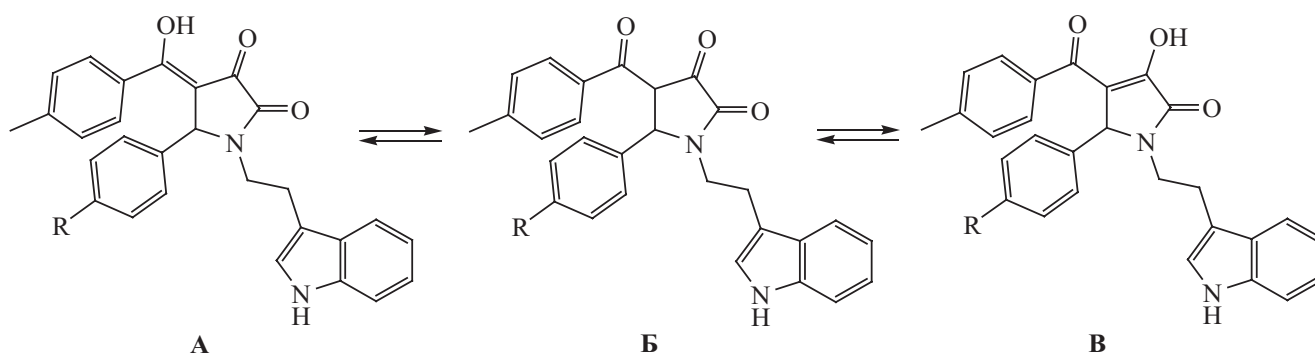


Схема 3.



в табл. 1. Полученные данные свидетельствуют о том, что полученные 5-арил-1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-4-метилфенилметил)пирролидин-2,3-дионы обладают низкой антибактериальной и противогрибковой активностью.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основе трехкомпонентной реакции триптамина с ароматическими альдегидами и метиловым эфиром 4-метилбензоилпировиноградной кислоты получены 5-арил-1-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметил)пирролидин-2,3-дионы. Разработанный препаративный метод продолжает исследования в области комбинаторной химии биологически активных соединений данного ряда.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker AVANCE 400SX с частотой 400 МГц в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры зарегистрированы на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 в таблетках KBr. Спектры HR-ESI-MS записаны на масс-спектрометре Bruker microTOF. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565. Ход реакций и степень чистоты синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе $\text{CHCl}_3\text{--AcOH}$ (9:1), детектирование УФ облучением.

Таблица 1. Противомикробная активность соединений 1–8, 10–11.

Соединение	МПК, мкг/мл		
	<i>St. aureus</i> ATCC 6538-P	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
1	>1000	>1000	1000
2	1000	>1000	500
3	1000	>1000	500
4	1000	1000	500
5	1000	1000	1000
6	500	1000	500
7	1000	1000	500
8	>1000	>1000	>1000
10	1000	>1000	1000
11	1000	1000	250
Диоксидин (1%-ный раствор)	62.5	31.2	—
Флуконазол	—	—	2.0

1-[2-(1H-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметил)-5-(4-метилбензоил)пирролидин-2,3-дион (1). К смеси 0.44 г (0.01 моль) уксусного альдегида и 1.60 г (0.01 моль) триптамина в 50 мл диоксана добавляли 2.2 г (0.01 моль) метилового эфира 4-метил-бензоилпириновинной кислоты. Полученную смесь нагревали до растворения реагентов, затем выдерживали сутки при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 2.40 г (53%), т. пл. 228–230°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1611 (C=C), 1634 (C=O), 1710 (CON), 3102 (OH), 3378 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, 25°C), δ , м. д.: 2.23 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.76 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.96 м (2H, C^2H_2), 3.85 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.29 с (1H, C^5H), 6.93–7.57 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_8H_5), 10.82 с (1H, индол-NH), 11.83 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: C 77.02; H 5.83; N 5.96. $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 77.31; H 5.82; N 6.22.

Соединения 2–12 получали аналогично.

1-[2-(1H-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметил)-5-(4-метоксифенил)пирролидин-2,3-дион (2). В реакции использовали 4-метоксифензальдегид. Выход 2.35 г (50%), т. пл. 226–228°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1613 (C=C), 1635 (C=O), 1715 (CON), 3112 (OH), 3380 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, 25°C), δ , м. д.: 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.77 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.95 м (2H, C^2H_2), 3.69 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3.83 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.32 с (1H, C^5H),

6.83–7.58 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_8H_5), 10.82 с (1H, индол-NH), 11.83 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: C 74.51; H 5.95; N 6.73. $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 74.66; H 5.62; N 6.00.

1-[2-(1H-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметил)-5-(4-фторфенил)пирролидин-2,3-дион (3). В реакции использовали 4-фторбензальдегид. Выход 2.45 г (54%), т. пл. 218–220°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1590 (C=C), 1644 (C=O), 1714 (CON), 3023 (OH), 3268 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, 25°C), δ , м. д.: 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.75 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.96 м (2H, C^2H_2), 3.84 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.38 с (1H, C^5H), 6.94–7.58 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_8H_5), 10.83 с (1H, индол-NH), 11.82 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: C 73.46; H 5.57; N 6.58. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 73.99; H 5.10; N 6.16.

1-[2-(1H-Индол-3-ил)этил]-5-(4-трет-бутилфенил)-4-(гидрокси-*n*-толилметил)пирролидин-2,3-дион (4). В реакции использовали 4-трет-бутилбензальдегид. Выход 2.10 г (43%), т. пл. 244–246°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1622 (C=C), 1663 (C=O), 1679 (CON), 3117 (OH), 3401 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, 25°C), δ , м. д.: 1.23 с [9H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.71 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.99 м (2H, C^2H_2), 3.78 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.38 с (1H, C^5H), 6.87–7.60 м [13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3$, C_8H_5], 10.83 с (1H, индол-NH), 11.83 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: C 78.22; H 6.83; N 5.86. $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 78.02; H 6.55; N 5.69.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)-5-(4-этоксифенил)пирролидин-2,3-дион (5). В реакции использовали 4-этоксibenзальдегид. Выход 2.30 г (48%), т. пл. 212–214°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1621 (C=C), 1668 (C=O), 1712 (CON), 3260 (OH), 3438 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, 25°C), δ , м. д.: 1.27 т (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.73 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.95 м (2H, C^2H_2), 3.83 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.96 к (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 5.32 с (1H, C^5H), 6.81–7.58 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_8H_5), 10.82 с (1H, индол-NH), 11.83 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: С 74.76; Н 5.56; N 5.38. $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 74.98; Н 5.87; N 5.83.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-5-(4-ацетофенил)-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)пирролидин-2,3-дион (6). В реакции использовали 4-ацетобензальдегид. Выход 1.95 г (40%), т. пл. 203–205°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1588 (C=C), 1639 (C=O), 1706 (CON), 3095 (OH), 3358 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, 25°C), δ , м. д.: 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.77 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.96 м (2H, C^2H_2), 3.81 с (3H, $\text{CH}_3\text{COOC}_6\text{H}_4$), 3.88 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.43 с (1H, C^5H), 6.91–7.87 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{COOCH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_8H_5), 10.84 с (1H, индол-NH), 11.88 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: С 73.06; Н 5.69; N 5.38. $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 72.86; Н 5.30; N 5.66.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)-5-(4-хлорфенил)пирролидин-2,3-дион (7). В реакции использовали 4-хлорбензальдегид. Выход 2.66 г (56%), т. пл. 246–248°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1587 (C=C), 1645 (C=O), 1698 (CON), 3071 (OH), 3279 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, 25°C), δ , м. д.: 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.75 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.97 м (2H, C^2H_2), 3.88 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.37 с (1H, C^5H), 6.94–7.58 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_8H_5), 10.85 с (1H, индол-NH), 11.91 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: С 71.56; Н 4.79; N 5.38. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.41; Н 4.92; N 5.95.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-5-(4-бромфенил)-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)пирролидин-2,3-дион (8). В реакции использовали 4-бромбензальдегид. Выход 2.65 г (51%), т. пл. 250–252°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1575 (C=C), 1648 (C=O), 1715 (CON), 3028 (OH), 3263 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, 25°C), δ , м. д.: 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.75 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.97 м (2H, C^2H_2), 3.88 м

(1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.36 с (1H, C^5H), 6.95–7.58 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$, C_8H_5), 10.85 с (1H, индол-NH), 11.95 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: С 65.51; Н 4.30; N 5.16. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 65.25; Н 4.50; N 5.44.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-5-(4-гидрокси-фенил)-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)пирролидин-2,3-дион (9). В реакции использовали 4-гидроксибензальдегид. Выход 2.31 г (51%), т. пл. 247–248°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1630 (C=C), 1668 (C=O), 1689 (CON), 3082 (OH), 3375 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, 25°C), δ , м. д.: 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.75 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.95 м (2H, C^2H_2), 3.83 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.27 с (1H, C^5H), 6.65–7.58 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, C_8H_5), 9.43 с (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 10.92 с (1H, индол-NH), 11.91 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: С 74.46; Н 5.05; N 6.55. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 74.32; Н 5.35; N 6.19.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)-5-фенилпирролидин-2,3-дион (10). В реакции использовали бензальдегид. Выход 2.21 г (51%), т. пл. 220–222°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1626 (C=C), 1662 (C=O), 1685 (CON), 3063 (OH), 3381 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, 25°C), δ , м. д.: 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.76 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.95 м (2H, C^2H_2), 3.84 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.37 с (1H, C^5H), 6.93–7.58 м (14H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, C_6H_5 , C_8H_5), 10.83 с (1H, индол-NH), 11.90 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: С 77.35; Н 5.65; N 6.84. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 77.06; Н 5.54; N 6.42.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)-5-(4-этилфенил)пирролидин-2,3-дион (11). В реакции использовали 4-этилбензальдегид. Выход 2.20 г (47%), т. пл. 207–209°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1575 (C=C), 1646 (C=O), 1716 (CON), 3274 (OH), 3404 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, 25°C), δ , м. д.: 1.2 т (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.5 к [2H $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 2.75 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.95 м (2H, C^2H_2), 3.83 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.34 с (1H, C^5H), 6.92–7.59 м [13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, C_8H_5], 10.85 с (1H, индол-NH), 11.90 уш. с (1H, C^4COH). Найдено, %: С 77.85; Н 5.84; N 5.84. $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 77.56; Н 6.08; N 6.03.

1-[2-(1*H*-Индол-3-ил)этил]-4-(гидрокси-*n*-толилметилен)-5-(4-изопропилфенил)пирролидин-2,3-дион (12). В реакции использовали

4-изопропилбензальдегид. Выход 2.75 г (58%), т. пл. 228–230°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1624 (C=C), 1669 (C=O), 1692 (CON), 3087 (OH), 3423 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 25°C), δ , м. д.: 1.15 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.33 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.72 м [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.81 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.96 м (2H, C^2H_2), 3.82 м (1H, $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.37 с (1H, C^5H), 6.91–7.60 м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Pr}$, C_8H_5), 10.82 с (1H, индол-NH), 11.93 уш. с (1H, C^4CON). Найдено, %: C 77.39; H 6.42; N 5.97. $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 77.80; H 6.32; N 5.85.

Антибактериальную и противогрибковую активность полученных соединений определяли пробирочным методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [20]. Исследуемые соединения массой 0.05 г растворяли в 5 мл ДМСО, получая основной раствор вещества в концентрации 10^4 мкг/мл. Данный раствор служил основой для рабочего раствора, имеющего концентрацию $2 \cdot 10^3$ 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. Для определения антибактериальной активности использовали типовые суточные культуры, выращенные на питательном агаре. Концентрация микробных клеток в опыте составила $(2-5) \cdot 10^5$ 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 $37 \pm 2^\circ\text{C}$. 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.

Скрининг противогрибковой активности осуществляли в отношении типового штамма *Candida albicans* ATCC 885-653. Исследуемые соединения массой 0,05 г растворяли в 5 мл ДМСО, получая основной раствор вещества в концентрации 10^4 мкг/мл. Данный раствор служил основой для рабочего раствора, имеющего концентрацию $2 \cdot 10^3$ 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 $2-5 \cdot 10^4$ 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 $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Оценку антимикотической активности осуществляли визуально на 40–48 ч инкубирования. В качестве значения МПК (минимальной подавляющей концентрации) принимали концентрацию соединения в последней прозрачной пробирке серии разведения. В качестве эталона сравнения противомикробной активности использовали флуконазол.

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Касимова Наталья Нурисламовна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6348-7333>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. 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
3. 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
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. 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
6. Ramachandran G., Karthikeyan N.S., Giridharan P., Sathiyarayanan K.I. // *Org. Biomol. Chem.* 2012. Vol. 10. N 28. P. 5343. doi 10.1039/c2ob25530h
7. 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/jm00394a01
8. 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
9. 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
10. Gein V.L., Nosova N.V., Yankin A.N., Bazhina A.Y., Dmitriev M.V. // *Polycycl. Arom. Compd.* doi 10.1080/10406638.2019.1602061
11. Янкин А.Н., Носова Н.В., Дмитриев М.В., Гейн В.Л. // *ЖОХ*. 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., Гейн В.Л. // *ЖОХ*. 2018. Т. 88. № 6. С. 1048; Nasa-kin 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. Гейн В.Л., Казанцева М.И., Варкентин Л.И., Замараева Т.М., Янкин А.Н., Белецкий Е.В., Новикова В.В. // *ЖОХ*. 2020. Т. 90. № 8. С. 1216; Gein V.L., Kasantseva M.I., Varkentin L.I., Zamaraeva T.M., Yankin A.N., Beletskii E.V., Novikova V.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 8. P. 1436. doi 10.1134/S1070363220080083
18. 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
19. Tongquing L., Ning Y., Hongbo L., Jianfeng P., Luhua L. // *Med. Chem. Lett.* 2016. doi 10.1021/acsmedchemlett.5b00420
20. 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, 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 of 5-Aryl-1-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4-(hydroxy-4-methylphenylmethylene)pyrrolidine-2,3-diones by Reaction of Tryptamine with 4-Methylbenzoyltartaric Acid Methyl Ester and Aromatic Aldehydes

M. I. Kazantseva^a, N. N. Kasimova^{b,*}, and V. L. Gein^b

^a E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, 614990 Russia

^b Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

*e-mail: pufmail135@gmail.com

Received April 9, 2024; revised June 27, 2024; accepted June 29, 2024

Short heating of a mixture of tryptamine, aromatic aldehyde and 4-methylbenzoylpyruvic acid methyl ester followed by keeping for 24 h at room temperature leads to the formation of 5-aryl-1-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4-(hydroxy-*p*-tolylmethylene)pyrrolidine-2,3-diones. Structure of the obtained compounds was confirmed by IR and ¹H NMR spectroscopy methods. Antimicrobial activity of the obtained compounds was investigated.

Keywords: pyrrolidine-2,3-diones, *N,N*-dimethyltryptamine analogues, three-component reactions, biologically active substances, antimicrobial activity