

Синтез и биологическая активность 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(2-гидроксипропил)-3-пирролин-2-онов

© Гейн^{1*+} Владимир Леонидович, Носова^{1*} Наталья Владимировна,
Батов^{1*} Вячеслав Алексеевич, Махмудов^{2,3} Рамиз Рагибович,
Рудакова¹ Ирина Павловна, Гагарина¹ Александра Александровна,
Новикова¹ Валентина Васильевна, Мокрушин² Иван Геннадьевич,
Габов Григорий Ильич²

¹ Кафедра общей и органической химии. Пермская государственная фармацевтическая академия
Министерства здравоохранения Российской Федерации. ул. Полевая, 2. г. Пермь, 614090. Россия.

Тел.: +7 (342) 236-90-50. E-mail: geinvl48@mail.ru

² Пермский государственный национальный исследовательский университет.
ул. Букирева, 15. г. Пермь, 614068. Россия.

³ Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления
рисками здоровью населения. ул. Монастырская, 82. г. Пермь, 614045. Россия.

*Ведущий направление; +Поддерживающий переписку

Ключевые слова: 1-аминопропан-2-ол, эфиры ароилпировиноградных кислот,
3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, антиноцицептивная активность,
противовоспалительная активность, противомикробная активность.

Аннотация

Взаимодействием метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот, ароматических альдегидов и 1-аминопропан-2-ола синтезирован ряд новых 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(2-гидроксипропил)-3-пирролин-2-онов. На основании данных ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии установлено, что полученные соединения существуют в енольной форме, причем енолизации подвергается карбонильная группа в положении 3 гетероцикла. Наличие енольной формы подтверждается качественной реакцией со спиртовым раствором хлорида железа(III), с которым все полученные соединения дают интенсивное вишневое окрашивание. Вследствие того, что в полученных соединениях присутствуют два хиральных центра полученные вещества представляют смесь энантиомеров и диастереомеров, что отчетливо видно при анализе ЯМР ¹H и ¹³C спектров. При наличии в ароматическом заместителе, находящемся в положении 5 гетероцикла, орто-функциональных групп появляется возможность существования ротамеров, что находит отражение в мультиплетности сигнала метинового протона в положении 5 гетероцикла. Природа заместителя как в эфире ароилпировиноградной кислоты, так и в ароматическом альдегиде не оказывает существенного влияния как на выход целевого продукта, так и на стереохимический результат реакции. Изучение противомикробной активности методом серийных разведений показало, что полученные 1-(2-гидроксипропил)-3-пирролин-2-оны обладают слабо выраженным противомикробным действием. В тоже время антиноцицептивная и противовоспалительная активности полученных соединений оказались на уровне или даже выше, чем у используемых в медицинской практике анальгетических и противовоспалительных лекарственных средств.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Гейн В.Л., Носова Н.В., Батов В.А., Махмудов Р.Р., Рудакова И.П., Гагарина А.А., Новикова В.В., Мокрушин И.Г., Габов Г.И. Синтез и биологическая активность 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(2-гидроксипропил)-3-пирролин-2-онов. *Бутлеровские сообщения*. 2026. Т.87. №8. С.1-9. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-7-52

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Гейн В.Л., Носова Н.В., Батов В.А., Махмудов Р.Р., Рудакова И.П., Гагарина А.А., Новикова В.В., Мокрушин И.Г., Габов Г.И. Синтез и биологическая активность 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(2-гидроксипропил)-3-пирролин-2-онов. *Бутлеровские сообщения* А. 2026. Т.14. №3. Id.8. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-8-1/ROI-jbc-A/26-14-3-8 (Russian)

The output for citing the English online version of the article:

Vladimir L. Gein, Natalia V. Nosova, Vaycheslav A. Batov, Ramiz R. Makhmudov, Irina P. Rudakova, Alexandra A. Gagarina, Valentina V. Novikova, Ivan G. Mokrushin, Grigory I. Gabov. Synthesis and biological activity of 5-aryl-4-aroyl-3-hydroxy-1-(2-hydroxypropyl)-3-pyrrolin-2-ones. *Butlerov Communications A*. 2026. Vol.14. No.3. Id.8. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-8-1/ROI-jbc-A/26-14-3-8

Литература

- [1] Машковский М.Д., Кондратьева И.С. Синтез и β -адреноблокирующая активность производных 1-амино-2-пропанола. *Хим.-фарм. журн.* **1975**. Т.9. №8. С.18-22. [M.D. Mashkovsky, I.S. Kondratieva. Synthesis and β -adrenergic blocking activity of 1-amino-2-propanol derivatives. *Chem.-Pharm. Journal*. **1975**. Vol.9. No.8. P.18-22. (Russian)]
- [2] Зефирова Н.С., Кузнецов М.А. Реакции и синтез в растворе: синтез на основе аминокислот. *Журнал общей химии*. **1998**. Т.68. Вып.1. С.3-16. [N.S. Zefirov, M.A. Kuznetsov. Reactions and synthesis in solution: synthesis based on amino alcohols. *Russian Journal of General Chemistry*. **1998**. Vol.68. No.1. P.3-16. (Russian) DOI:10.1007/BF02512419]
- [3] Петров А.А., Бальян Х.В., Трощенко А.Т. Химия алифатических и алициклических аминов. *Ленинград: Химия*. **1968**. 296с. [A.A. Petrov, Kh.V. Bal'yan, A.T. Troshchenko. Chemistry of Aliphatic and Alicyclic Amines. *Leningrad: Khimiya*. **1968**. 296p. (Russian)]
- [4] Марьясов М.А., Гейн В.Л. Тетрагидропиррол-2,3-дионы: монография. *Пермь: ПГФА*. **2013**. 155с. [M.A. Mar'yaysov, V.L. Gein. Tetrahydropyrrol-2,3-diones. *Perm: Perm State Pharmaceutical Academy*. **2013**. 155p. (Russian)]
- [5] Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия: в 4 ч. *Москва: Изд-во МГУ*. **1999**. Ч.3. 544с. [O.A. Reutov, A.L. Kurts, K.P. Butin. Organic Chemistry: in 4 parts. *Moscow: Moscow State University*. **1999**. Ch.3. 544p. (Russian)]
- [6] Марч Дж. Органическая химия: реакции, механизмы и структура: в 4 т. *Москва: Мир*. **1987**. Т.2. 504с. [J. March. Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. 3rd ed. *New York: Wiley*. **1985**. Vol.2. 1346p.]
- [7] Абрахам Д.Дж. Медицинская химия и компьютерный дизайн лекарств: Пер. с англ. *Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний*. **2018**. 464с. [D.J. Abraham. Ed. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. 6th ed. *Hoboken: Wiley-Interscience*. **2003**. Vol.5. 1152p.]
- [8] López-Pérez A., Freischem S., Grimm I., et al. Discovery of pyrrolidine-2,3-diones as novel inhibitors of *P. aeruginosa* PBP3. *Antibiotics*. **2021**. Vol.10. P.529-535. DOI: 10.3390/antibiotics10050529
- [9] Hiroyuki Tobinaga, Takayuki Kameyama, Miho Oohara, et al. Pyrrolinone derivatives as a new class of P2X3 receptor antagonists. Part 1: Initial structure-activity relationship studies of a hit from a high throughput screening. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2018**. Vol.28. No.13. P.2338-2342. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.04.060
- [10] Teng Liu, Chenshu Dai, Huiting Sang, et al. Discovery of dihydropyrrolidones as novel inhibitors against influenza A virus. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**. Vol.199. Art.No.112334. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112334
- [11] Nguyen Tran Nguyen, Vo Viet Dai, Adam Mechler, et al. Synthesis and evaluation of the antioxidant activity of 3-pyrroline-2-ones: experimental and theoretical insights. *RSC Adv.* **2022**. Vol.12. No.38. P.24579-24588. DOI :10.1039/d2ra04640g
- [12] Nguyen Tran Nguyen, Vo Viet Dai, Nguyen Ngoc Tri, et al. Experimental and theoretical studies on the synthesis of 1,4,5-trisubstituted pyrrolidine-2,3-diones. *Beilstein J. Org. Chem.* **2022**. Vol.18. No.1. P.1140-1153. DOI: 10.3762/bjoc.18.118
- [13] Paul S., Das S., Mitra B., et al. β -Cyclodextrin: a green supramolecular catalyst assisted eco-friendly one-pot three-component synthesis of biologically active substituted pyrrolidine-2-one. *RSC Adv.* **2023**. Vol.13. No.8. P.5457-5466. DOI: 10.1039/d2ra08054k
- [14] Esmailzadeh S., Setamdideh D. Synthesis and characterization of Fe₃O₄/PEG-400/oxalic acid magnetic nanoparticles as a heterogeneous catalyst for the synthesis of pyrrolidin-2-ones derivatives. *J. Serb. Chem. Soc.* **2021**. Vol.86. No.11. P.1039-1052. DOI: 10.2298/JSC210521059E
- [15] Dutta A., Rohman M.A., Nongrum R., et al. Visible light-promoted synthesis of pyrrolidinone derivatives via *Rose Bengal* as a photoredox catalyst and their photophysical studies. *New J. Chem.* **2021**. Vol. 45. No. 18. P. 8136-8146. DOI:10.1039/d1nj00343g
- [16] Гейн В.Л. Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы. *Пермь: ПГФА*. **2004**. 130с. [V.L. Gein. Tetrahydropyrrole- and tetrahydrofuran-2,3-diones. *Perm: Perm State Pharmaceutical Academy*. **2004**. 130p. (Russian)].
- [17] Гейн В.Л., Бобровская О.В., Машкина Е.А. и др. Синтез и противомикробная активность метил-4-арил-2-{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамойл]фениламино}-4-оксобут-2-еноатов и их серебряных солей. *Журнал общей химии*. **2020**. Т.90. №5. С.723-729. [V.L. Gein, O.V. Bobrovskaya, E.A. Mashkina, et al. Synthesis and antimicrobial activity of methyl (2Z)-4-aryl-2-{4-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)sulfamoyl]phenylamino}-4-oxobut-2-enoates and their silver salts. *Russian Journal of General Chemistry*. **2020**. Vol.90. No.5. P.822-826. DOI:10.1134/S1070363220050102].
- [18] Гейн О.Н., Рубцова Д.Д., Гейн В.Л. Острая токсичность и анальгетическая активность 5-арил-4-гетароил-3-гидрокси-1-гидроксипирролин-2-онов. *Химико-фармацевтический журнал*. **2022**. Т.56. №12. С.35-37. DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-12-35-37. [O.N. Gein, D.D. Rubtsova, V.L. Gein. Acute toxicity and analgesic activity of 5-aryl-4-hetaroyl-3-hydroxy-1-hydroxyalkyl-3-pyrrolin-2-ones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. **2023**. Vol.56. No.12. P.1604-1606. DOI: 10.1007/s11094-023-02833-0]

- [19] Гейн В.Л., Батов В.А., Рубцов Д.Ф. и др. Синтез и биологическая активность 1-гидроксиэтил- и 1-(4-гидроксифенил)-5-арил-4-ароил-3-пирролин-2-онов. *Журнал общей химии*. **2025**. Т.95. №7-8. С.245-255. [V.L. Gein, V.A. Batov, D.F. Rubcov, *et al.* Synthesis and biological activity of 1-hydroxyethyl- and 1-(4-hydroxyphenyl)-5-aryl-4-aroil-3-pyrrolin-2-ones. *Russian Journal of General Chemistry*. **2025**. Vol.95. No 7-8. P.245-255. (Russian) DOI: 10.7868/s3034559625070029]
- [20] Cordeiro R.A., Teixeira C.E.C., Brilhante R.S.N., *et al.* Minimum inhibitory concentrations of amphotericin B, azoles and caspofungin against *Candida* species are reduced by farnesol. *Medical Mycology*. **2013**. Vol.51. No.1. P.53-59. DOI: 10.3109/13693786.2012.692489
- [21] Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. Москва: Гриф и К. **2012**. Т.1. 944с. [A.N. Mironov. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal substances. Moscow: Grif and K. **2012**. Vol.1. 944p. (Russian)]
- [22] Vladimir L. Gein, Natalia V. Nosova, Vaycheslav A. Batov, Ramiz R. Makhmudov, Irina P. Rudakova, Alexandra A. Gagarina, Valentina V. Novikova, Ivan G. Mokrushin, Grigory I. Gabov. Synthesis and biological activity of 5-aryl-4-aroil-3-hydroxy-1-(2-hydroxypropyl)-3-pyrrolin-2-ones. *Butlerov Communications A*. **2026**. Vol.14. No.3. Id.8. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-8-1/ROI-jbc-A/26-14-3-8
- [23] Гейн В.Л., Носова Н.В., Батов В.А., Махмудов Р.Р., Рудакова И.П., Гагарина А.А., Новикова В.В., Мокрушин И.Г., Габов Г.И. Синтез и биологическая активность 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(2-гидроксипропил)-3-пирролин-2-онов. *Бутлеровские сообщения А*. **2026**. Т.14. №3. Id.8. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-8-1/ROI-jbc-A/26-14-3-8 (Russian)

The English version of the article has been published in the international edition of the journal

Butlerov Communications A
Advances in Organic Chemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI-jbc-A/26-14-3-8

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-8-1/ROI-jbc-A/26-14-3-8

Synthesis and biological activity of 5-aryl-4-aroil-3-hydroxy-1-(2-hydroxypropyl)-3-pyrrolin-2-ones

Vladimir L. Gein,^{1,*} Natalia V. Nosova,¹ Vaycheslav A. Batov,¹ Ramiz R. Makhmudov,^{2,3}
Irina P. Rudakova,¹ Alexandra A. Gagarina,¹ Valentina V. Novikova,¹
Ivan G. Mokrushin,² Grigory I. Gabov²

¹ Department of General and Organic Chemistry. Perm State Pharmaceutical Academy. Polevaya, 2. Perm, 614090. Russia. Phone: +7 (342) 236-90-50. E-mail: geinvl48@mail.ru

² Perm State National Research University. Perm, 614068. Russia.

³ Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies. Perm, 614045. Russia.

*Supervising author; *Corresponding author

Keywords: 1-aminopropan-2-ol, aroilpyruvic acid esters, 3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones, antinociceptive activity, anti-inflammatory activity, antimicrobial activity.

Abstract

A series of new 5-aryl-4-aroil-3-hydroxy-1-(2-hydroxypropyl)-3-pyrrolin-2-ones were synthesized by reacting methyl esters of aroilpyruvic acids, aromatic aldehydes, and 1-aminopropan-2-ol. Based on IR, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, it was established that the resulting compounds exist in the enol form. with the carbonyl group at position 3 of the heterocycle undergoing enolization. The presence of the enol form is confirmed by a qualitative reaction with an alcoholic solution of iron(III) chloride, with all the resulting compounds yielding an intense cherry color. Due to the presence of two chiral centers in the obtained compounds. the resulting substances represent a mixture of enantiomers and diastereomers, which is clearly evident in the h and c NMR spectra. The presence of *ortho*-functional groups in the aromatic substituent at position 5 of the heterocycle enables the formation of rotamers, which is reflected in the multiplicity of the methine proton signal at position 5 of the heterocycle. The nature of the substituent in either the aroilpyruvic acid ester or the aromatic aldehyde does not significantly affect either the yield of the target product or the stereochemical outcome of the reaction. A study of antimicrobial activity using serial dilutions revealed that the resulting 1-(2-hydroxypropyl)-3-pyrrolin-2-ones exhibit weak antimicrobial activity. At the same time, the antinociceptive and anti-inflammatory activities of the obtained compounds were comparable to or even superior to those of analgesic and anti-inflammatory drugs used in medical practice.