

Д. Д. Некрасов, С. В. Кольцова, М. А. Радишевская<sup>а</sup>

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-АРИЛ-2,3-ДИГИДРОФУРАН-2,3-ДИОНОВ  
С ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫМИ ГИДРАЗИДАМИ  
И ДИФЕНИЛГИДРАЗОНОМ ДИАМИНОГЛИОКСАЛЯ**

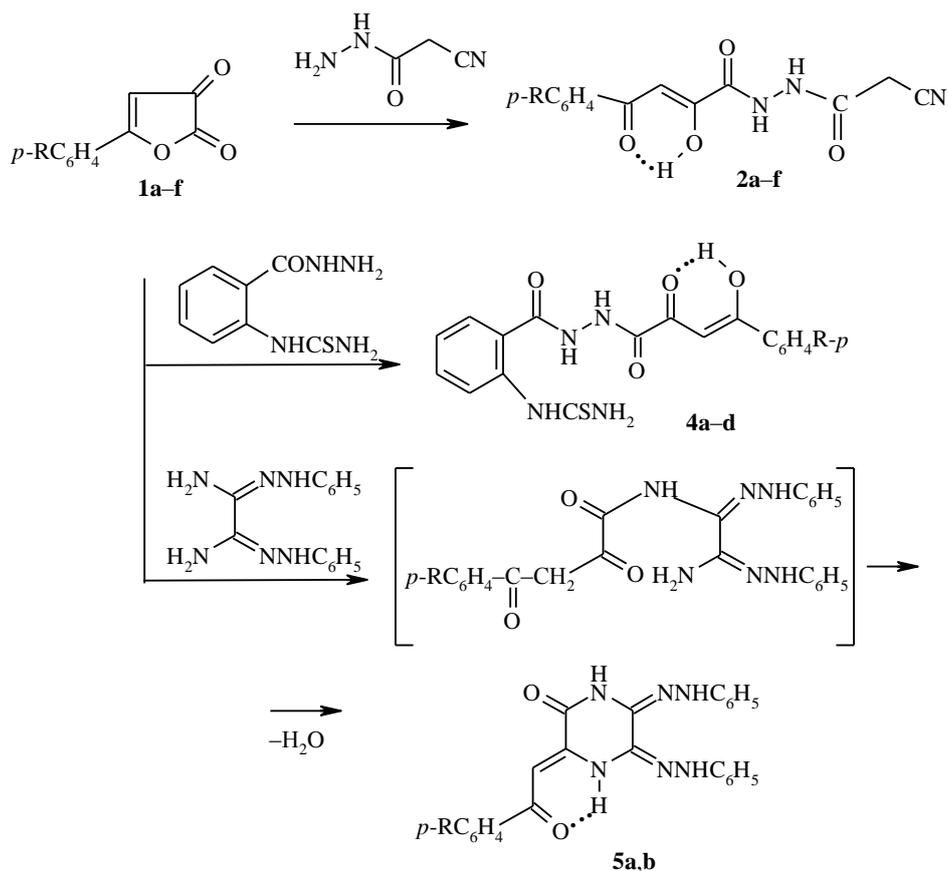
Реакцией 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с цианацетилгидразидом, *o*-(гидразинокарбонил)фенилтиомочевинной и дифенилгидразоном диаминоглиоксала синтезированы соответствующие *N*-цианацетилгидразиды ароилпировиноградных кислот, 2-(*N*-ароилпирувоилгидразинокарбонил)фенилтиомочевины и 5,6-бис(фенилгидразоно)-3-ароилметиленипиперазин-2-оны. Приведены результаты первичного исследования биологической активности *N*-цианацетилгидразидов ароилпировиноградных кислот.

**Ключевые слова:** 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионы, ароилпирувоилгидразиды, 5,6-бис(фенилгидразоно)-3-ароилметиленипиперазин-2-оны, биологическая активность, деконструкция, рециклизация.

Изучение взаимодействия 4-замещенных и незамещенных 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с гидразинами и их производными [1–9] показало, что направление указанных реакций определяется наличием метильного, фенильного и бензоильного заместителей в положении 4 фурандионного цикла и структурой реагента. Наряду с этим на протекающие процессы влияют соотношение компонентов и условия проведения синтеза. Для исследования реакций 4-незамещенных фурандионов с функциональными производными гидразина мы использовали цианацетилгидразид, *o*-(гидразинокарбонил)фенилтиомочевину и фенилгидразон диаминоглиоксала. Интерес к данным реакциям связан также с потенциальной биологической активностью образующихся продуктов [10–14].

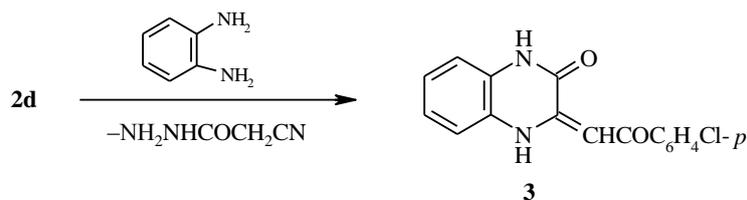
Как было установлено, реакция 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **1** с гидразидом циануксусной кислоты протекает при комнатной температуре в безводном диоксане. При этом с высокими выходами образуются *N*-цианацетилгидразиды ароилпировиноградных кислот **2a–f** (табл. 1), являющиеся продуктами раскрытия фуранового цикла по связи O–C(2) первичной аминогруппой реагента.

В ИК спектрах соединений **2a–f** наблюдается широкая интенсивная полоса, соответствующая валентным колебаниям связей NH при 3190–3320 см<sup>-1</sup>, полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями группы –CH= при 3070–3090, а также группы C≡N при 2267–2270 см<sup>-1</sup>. В области 1667–1710 см<sup>-1</sup> имеются две полосы поглощения амидных карбониллов, а при 1580–1620 см<sup>-1</sup> – интенсивная полоса, обусловленная поглощением ароматического кольца и группы C=O, включенной во внутримолекулярную водородную связь.



**1, 2, 4 a** R = H, **b** R = Me, **c** R = Et, **d** R = Cl, **e** R = Br, **f** R = F; **5 a** R = Me, **b** R = Cl

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  присутствует синглет протонов метиленовой группы при 3.77–3.82, синглет метинового протона при 6.76–7.10, мультиплет ароматических протонов с центром при 7.53–7.83 м. д., а также уширенный сигнал групп NH при 10.48–10.69 м. д. Сигнал протона енольного гидроксидила не наблюдается, вероятно, из-за уширения вследствие интенсивного обмена. Спектральные характеристики соединений **2a-f** хорошо согласуются с литературными данными для подобных соединений [11–14]. Для подтверждения структуры образующихся соединений химическими методами осуществлено взаимодействие соединения **2d** с *o*-фенилендиамином.



Нагревание реагентов в среде абсолютного этанола в течение 30 мин привело к образованию продукта, имеющего ярко-желтую окраску, трудно растворимого в спирте, хорошо – в диоксане. Изучение спектров ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ , а также отсутствие депрессии температуры плавления смешанного с заведомым образцом продукта подтвердили образование описанного ранее 3-*n*-хлорфенацилиден-3,4-дигидро-2-хиноксалона [15]. Очевидно, в ходе реакции происходит отщепление цианоацетилгидразина с образованием хиноксалона **3**.

При взаимодействии фурандионов **1** с 2-(гидразинокарбонил)фенилтиомочевинной возможна реакция по нескольким направлениям: по фрагменту тиомочевинны с образованием 3-замещенного 5-фенацилиден-4-оксоимидазолидин-2-тионового цикла [16] и по гидразинокарбонильному фрагменту – с раскрытием цикла фурандионов **1** [14]. Однако исследования показали, что при реакции соединений **1** с указанным реагентом (диоксан, 100 °С, 30 мин) единственными продуктами являются 2-(*N*-ароилпирувоилгидразинокарбонил)фенилтиомочевинны **4a–d**. Константы, выходы и данные элементного анализа этих соединений представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений **2a–f**, **4a–d**, **5a,b**

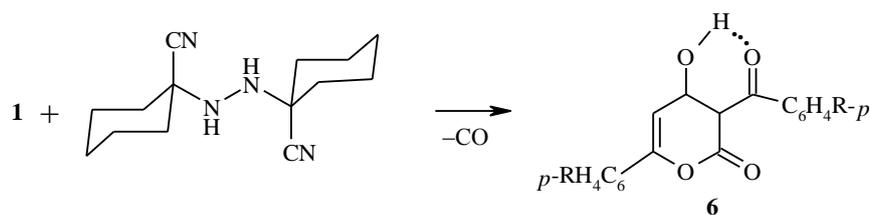
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N (Hal)		
<b>2a</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$	<u>57.0</u>	<u>3.9</u>	<u>15.3</u>	190–192	96
		57.0	4.0	15.4		
<b>2b</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$	<u>57.9</u>	<u>4.5</u>	<u>14.3</u>	203–204	94
		58.5	4.5	14.6		
<b>2c</b>	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$	<u>56.7</u>	<u>4.6</u>	<u>13.1</u>	205–206	97
		56.8	4.7	13.3		
<b>2d</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4$	<u>50.8</u>	<u>3.3</u>	<u>13.7 (11.6)</u>	194–195	98
		50.7	3.3	13.7 (11.5)		
<b>2e</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_4$	<u>44.2</u>	<u>2.9</u>	<u>12.0 (22.5)</u>	208–209	98
		44.3	2.8	11.9 (22.7)		
<b>2f</b>	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_4$	<u>53.9</u>	<u>3.8</u>	<u>14.3</u>	210–212	98
		53.6	3.4	14.4		
<b>4a</b>	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	<u>56.3</u>	<u>4.3</u>	<u>14.7</u>	224–225	85
		56.2	4.2	14.6		
<b>4b</b>	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	<u>57.3</u>	<u>4.6</u>	<u>14.2</u>	225–226	82
		57.2	4.5	14.1		
<b>4c</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$	<u>56.2</u>	<u>4.8</u>	<u>13.0</u>	228–230	80
		56.0	4.7	13.1		
<b>4d</b>	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$	<u>51.7</u>	<u>3.5</u>	<u>13.5 (8.5)</u>	220–222	85
		51.6	3.6	13.4 (8.5)		
<b>5a</b>	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$	<u>68.5</u>	<u>5.2</u>	<u>19.3</u>	166–168	81
		68.4	5.1	19.2		
<b>5b</b>	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2$	<u>62.9</u>	<u>4.4</u>	<u>18.4 (7.8)</u>	187–189	80
		62.8	4.2	18.3 (7.7)		



Спектральные характеристики соединений 2a–f, 4a–d, 5a,b

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д.
<b>2a</b>	1590, 1667–1695, 2270, 3080, 3190–3320	3.77 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 6.76 (1H, с, CH); 7.53 (5H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 10.48 (2H, ш, 2NH)
<b>2b</b>	1600, 1668–1695, 2270, 3070, 3260–3312	2.04 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 3.78 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 7.02 (1H, с, CH); 7.60 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 10.62 (2H, ш, 2NH)
<b>2c</b>	1605, 1680–1710, 2268, 3078, 3270–3310	1.30 (3H, т, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 3.78 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 4.17 (2H, к, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 7.05 (1H, с, CH); 7.60 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 10.55 (2H, ш, 2NH)
<b>2d</b>	1590, 1675–1707, 2270, 3090, 3265–3308	3.82 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 6.97 (1H, с, CH); 7.66 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 10.59 (2H, ш, 2NH)
<b>2e</b>	1590, 1683–1710, 2270, 3090, 3260–3308	3.80 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 7.10 (1H, с, CH); 7.83 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 10.69 (2H, ш, 2NH)
<b>2f</b>	1600, 1670–1700, 2267, 3078, 3270–3305	3.78 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 7.07 (1H, с, CH); 7.65 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 10.54 (2H, ш, 2NH)
<b>4a</b>	1615, 1665, 1705, 3200–3340, 3480	7.20 (1H, с, CH); 7.40–8.13 (11H, м, $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{NH}_2$ ); 8.56 (1H, д, NH); 9.46 (1H, с, NH); 10.70 (1H, с, NH); 12.40 (1H, с, OH)
<b>4b</b>	1620, 1660, 1700, 3150–3340, 3460	2.33 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 7.20 (1H, с, CH); 7.26–8.16 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{NH}_2$ ); 8.56 (1H, м, NH); 9.46 (1H, с, NH); 10.70 (1H, с, NH); 12.40 (1H, с, OH)
<b>4c</b>	1610, 1670, 1700 (пл), 3200–3310, 3400	1.23 (3H, с, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 4.03 (2H, к, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 6.83–8.06 (11H, м, $2\text{C}_6\text{H}_4$ , CH, $\text{NH}_2$ ); 8.46 (1H, м, NH); 9.4 (1H, с, NH); 10.8 (1H, с, NH); 12.23 (1H, с, OH)
<b>4d</b>	1625, 1660, 1700, 3200–3320, 3460	7.05–8.26 (11H, м, $2\text{C}_6\text{H}_4$ , CH, $\text{NH}_2$ ); 8.46 (1H, м, NH); 9.46 (1H, с, NH); 10.66 (1H, с, NH); 12.33 (1H, с, OH)
<b>5a</b>	1585–1650, 1690, 3135–3280, 3350–3475	2.36 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 6.11 (1H, с, NH); 6.67–8.06 (15H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , CH); 8.36 (1H, с, NH); 8.73 (1H, с, NH)
<b>5b</b>	1580–1645, 1690, 3135–3275, 3350–3470	6.10 (1H, с, NH); 6.70–8.00 (15H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , CH); 8.40 (1H, с, NH); 8.70 (1H, с, NH)

дифенилгидразона диаминогликосяля в качестве 1,3-диамина не реализуется. Аналогичные процессы наблюдались на примере реакции фурандионов **1** с тиокарбгидразидом [22]. При нагревании фурандионов **1** с 1,2-бис(1-цианоциклогексил)гидразином из реакционной смеси выделены 4-гидрокси-2H-пиран-2-оны **6** [23] и исходный гидразин.



Низкая реакционная способность использованного гидразина, по-видимому, связана, с одной стороны, со стерическими препятствиями, создаваемыми циклогексильными кольцами, а с другой – с электроноакцепторным влиянием цианогрупп.

Продолжая изучение противовоспалительной, анальгетической и противовирусной активности гидразидов ацилпировиноградных кислот с различными заместителями в ацильной части молекулы и у атомов азота

[11–14], мы исследовали соединения **2a–f** на указанные виды активности. Оценка первичной активности проводилась по стандартным методикам каррагенинового воспаления [24], "горячей пластинки" [25] и защиты от вирусного заражения [26]. Установлено, что гидразиды **2** обладают выраженным противовоспалительным действием с торможением экссудации в интервале 42.0–62.1%. Соединение **2c** проявляет эффект, аналогичный ортофену, а соединение **2b** превосходит эталон по активности почти на 7%. Остальные соединения этого ряда по противовоспалительному действию несколько уступают ортофену. Анальгетический эффект соединений **2a**, **2b** и **2f** практически одинаков (22.2–24.2 с), что свидетельствует об отсутствии влияния заместителей в арильном кольце на проявляемое действие. По силе проявляемого эффекта исследуемые соединения **2** уступают амидопирину. Противовирусные испытания гидразида **2a** показали, что это соединение подавляет репродукцию вируса гриппа типа А в развивающихся куриных эмбрионах, однако в опытах на мышах соединение является неактивным в отношении этого типа вируса. Не проявило активности это соединение и по отношению к возбудителям гриппа типа В в опытах на куриных эмбрионах. Исследованный гидразид **2a** по активности уступает медицинским препаратам ремантадину и адапромину, что делает малоперспективным поиск соединений с противовирусной активностью в данном ряду.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений **2–5** сняты на приборе UR-20 в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре РС-60 (60 МГц) в растворах ДМСО- $d_6$ . В качестве внутреннего стандарта использован ГМДС ( $\delta$  0.05 м. д.). Масс-спектр получен на приборе МХ-1310, ионизирующее напряжение 50 В. Однородность соединений подтверждали на пластинках Silufol-254 в системе бензол–эфир, 1:1, проявление иодом. Характеристики соединений **2–5** приведены в табл. 1 и 2.

**N-Цианацетилгидразиды ароилпировиноградных кислот (2a–f).** К раствору 10 ммоль соответствующего фурандиона **1** в 20 мл диоксана добавляют 10 ммоль циан-ацетилгидразида и перемешивают при комнатной температуре 30 мин. Остаток отфильтровывают и перекристаллизовывают из ацетонитрила.

**2-(N-Ароилпирувоилгидразинокарбонил)фенилтиомочевины (4a–d).** Растворяют в 15 мл диоксана 5 ммоль фурандиона **1** и 5 ммоль *o*-гидразинокарбонилфенилтиомочевины и кипятят 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА.

**5,6-Бис(фенилгидразоно)-3-ароилметиленипиперазин-2-оны (5a,b).** Смесь 5 ммоль фурандиона **1** и 5 ммоль дифенилгидразона диаминоглиоксаля в 20 мл безводного толуола нагревают 1 ч. Раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из толуола.

*Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 02-03-96411).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, *ЖОрХ*, **21**, 684 (1985).
2. А. Н. Масливец, О. П. Тарасова, И. С. Бердинский, Ю. С. Андрейчиков, *ЖОрХ*, **28**, 1039 (1989).
3. Y. Akcamur, G. Penn, E. Ziegler, H. Sterk, G. Kollenz, K. Peters, E.-M. Peters, H. G. Schnering, *Monatsh. Chem.*, **117**, 231 (1986).
4. С. Н. Шууров, Л. Н. Карпова, Е. Ю. Посягина, Ю. В. Ионов, Т. Н. Сомова, Н. Г. Шилова, Ю. С. Андрейчиков, *ЖОрХ*, **35**, 1232 (1999).

5. Н. Н. Трапезникова, В. О. Козьминых, Е. С. Березина, Е. Н. Козьминых, *Стратегия и тактика органического синтеза, Тез. третьего Всероссийского симпозиума по органической химии*, Ярославль, 2001, с. 104.
6. А. Н. Масливец, Н. Ю. Лисовенко, Е. С. Востров, О. П. Тарасова, *Стратегия и тактика органического синтеза, Тез. третьего Всероссийского симпозиума по органической химии*, Ярославль, 2001, с. 17.
7. О. П. Тарасова, А. Н. Масливец, *Перспективы развития естественных наук в высшей школе, Тр. Междунар. науч. конф.*, Пермь, 2001, **1**, с. 126.
8. Т. М. Широлина, Е. Н. Козьминых, Н. М. Игидов, В. О. Козьминых, *Перспективы развития естественных наук в высшей школе, Тр. Международной науч. конф.*, Пермь, 2001, **1**, с. 145.
9. В. О. Козьминых, А. О. Беляева, Е. Н. Козьминых, *ХГС*, 1263 (2003).
10. Д. Д. Некрасов, *ХГС*, 291 (2001).
11. В. О. Козьминых, Н. М. Игидов, В. И. Ильенко, А. В. Милютин, В. Э. Колла, З. Н. Семенова, Ю. С. Андрейчиков, *Хим.-фарм. журн.*, № 7–8, 28 (1992).
12. В. О. Козьминых, Н. В. Сафонова, А. В. Милютин, В. Г. Армагинова, В. Э. Колла, С. А. Шеленкова, И. В. Яковлев, Г. Н. Новоселова, Ю. С. Андрейчиков, В. И. Ильенко, *Хим.-фарм. журн.*, № 3, 42 (1994).
13. Н. М. Игидов, Е. Н. Козьминых, А. В. Милютин, Е. С. Березина, Г. А. Шавкунова, И. Б. Яковлев, С. А. Шеленкова, В. Э. Колла, Э. В. Воронина, В. О. Козьминых, *Хим.-фарм. журн.*, № 11, 21 (1996).
14. А. В. Милютин, Н. В. Сафонова, В. П. Чесноков, Ф. Я. Назметдинов, Э. В. Воронина, И. В. Крылова, Ю. С. Андрейчиков, В. Э. Колла, Ю. В. Кожевников, *Хим.-фарм. журн.*, № 5, 26 (1996).
15. Ю. С. Андрейчиков, Ю. А. Налимова, С. П. Тендрякова, Г. Д. Плахина. А. с. СССР 482453; *Б. И.*, № 25 (1975).
16. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, М. А. Руденко, Ю. А. Налимова, *ХГС*, 1411 (1988).
17. Д. Д. Некрасов, С. В. Кольцова, Ю. С. Андрейчиков, *ЖОрХ*, **31**, 591 (1995).
18. И. В. Крылова, Д. Д. Некрасов, Ю. С. Андрейчиков, *ХГС*, 1457 (1988).
19. Д. Д. Некрасов, С. Н. Шуруп, О. И. Иваненко, Ю. С. Андрейчиков, *ЖОрХ*, **30**, 126 (1994).
20. О. А. Софьина, Н. М. Игидов, Е. Н. Козьминых, Н. Н. Трапезникова, Ю. С. Касаткина, В. О. Козьминых, *ЖОрХ*, **37**, 1067 (2001).
21. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, С. Г. Питиримова, А. С. Закс, М. И. Коршенинникова, А. Н. Плаксина, З. Н. Семенова, В. А. Копейкин, *Хим.-фарм. журн.*, 946 (1989).
22. Ю. С. Андрейчиков, С. В. Кольцова, И. А. Жикина, Д. Д. Некрасов, *ЖОрХ*, **35**, 1567 (1999).
23. Ю. С. Андрейчиков, Ю. А. Налимова, А. П. Козлов, И. А. Русаков, *ЖОрХ*, **14**, 2436 (1978).
24. *Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных веществ*, Фармкомитет, Москва, 1982.
25. Н. Б. Эдди, Д. Леймбах, *Фармакол. и токсикол.*, 311 (1960).
26. В. И. Ильенко, *Методы испытания и оценки противовирусной активности химических соединений в отношении вируса гриппа*, ВНИИ Гриппа, Ленинград, 1977, 35 с.

*Институт технической химии  
Уральского отделения РАН,  
Пермь 614990  
e-mail: cheminst@pm.ru*

*Поступило в редакцию 16.10.2001  
После доработки 19.05.2002*

<sup>a</sup>*Пермская сельскохозяйственная  
академия им. Д. Н. Прянишникова,  
Пермь 614990, Россия*