

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-АРИЛ(АЛКИЛ)-2-[2-(9H-ФЛУОРЕН- 9-ИЛИДЕН)ГИДРАЗОНО]-5,5-ДИМЕТИЛ- 4-ОКСОГЕКСАНАМИДОВ

© 2019 г. А. И. Сюткина^{a,*}, Н. М. Игидов^a,
М. В. Дмитриев^b, Р. Р. Махмудов^{b,c}, В. В. Новикова^a

^a Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения
Российской Федерации, ул. Екатерининская 101, Пермь, 614990Россия
*e-mail: syutkina.alyona@yandex.ru

^b Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

^c Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения,
Пермь, Россия

Поступило в Редакцию 27 февраля 2019 г.

После доработки 27 февраля 2019 г.

Принято к печати 5 марта 2019 г.

Дециклизацией 3-(9H-флуорен-9-илиден)гидразоно-5-*трет*-бутилфуран-2(3H)-она под действием первичных аминов получен ряд новых 2-[(9H-флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксогексанамидов. Исследована антиноцицептивная и противомикробная активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: 3-(9H-флуорен-9-илиден)гидразоно-5-*трет*-бутилфуран-2(3H)-он, N-арил(алкил)-2-[(9H-флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксогексанамиды, антиноцицептивная активность, противомикробная активность, противогрибковая активность

DOI: 10.1134/S0044460X19070060

Ранее было показано, что 3-имино(гидразоно)-3H-фуран-2-оны широко используются для получения различных ациклических и гетероциклических соединений, обладающих широким спектром фармакологического действия [1–5]. Сведения о химических превращениях гидразонов 2,3-фурандионон, имеющих в положении 5 цикла алкильный заместитель, ограничиваются лишь двумя примерами [5].

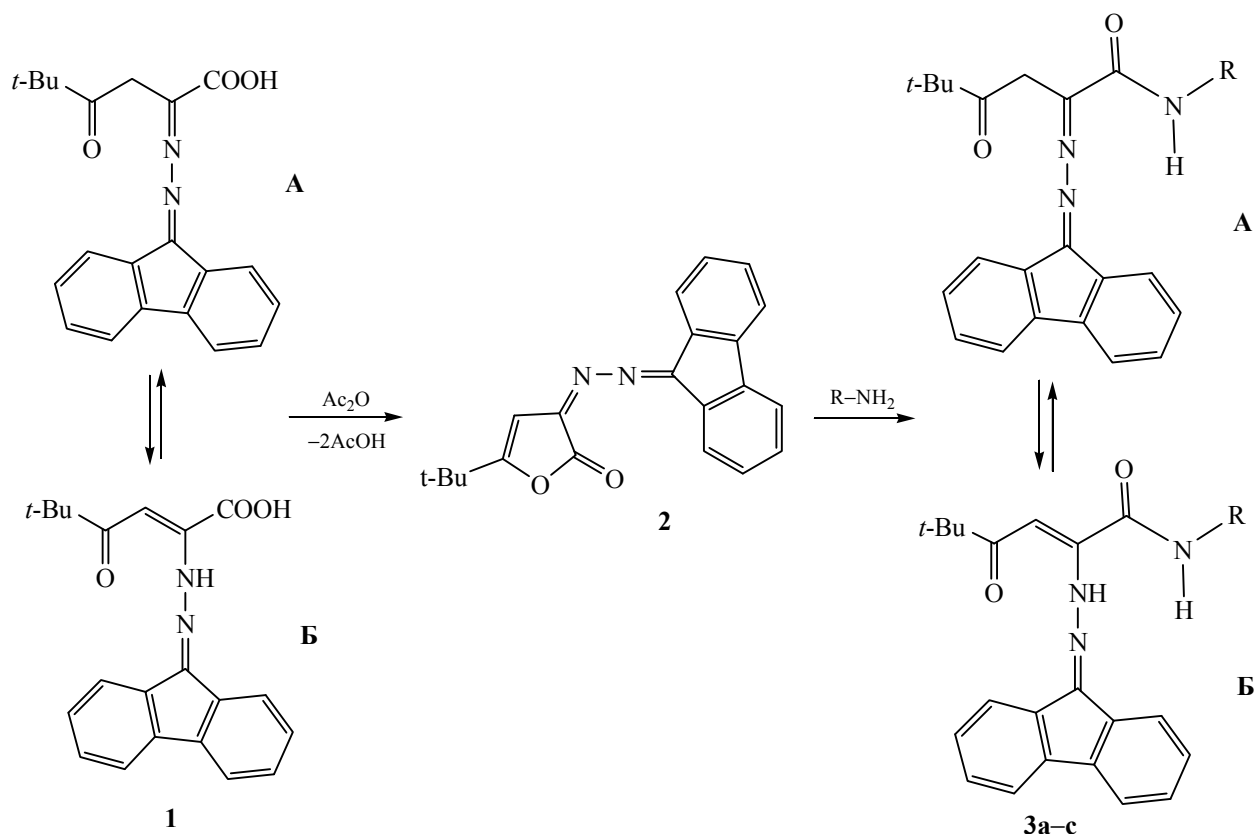
Нами осуществлен синтез 3-(9H-флуорен-9-илиден)гидразоно-5-*трет*-бутилфуран-2(3H)-она и изучена его реакционная способность по отношению к NH-нуклеофилам. Исходный 3-(9H-флуорен-9-илиден)гидразоно-5-*трет*-бутилфуран-2(3H)-он **2** был получен по известной методике [6–8] внутримолекулярной циклизацией 5,5-диметил-4-оксо-2-[2-(9H-флуорен-9-илиден)гидразино]гекс-2-еновой кислоты **1** в среде уксусного ангидрида (схема 1). Строение полученного соединения подтверждено данными ИК и ЯМР

спектроскопии. Так, в ИК спектре соединения **2** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний лактонного карбонила фуранового цикла (1796 см^{-1}), а также связей C=C и C=N (1596 см^{-1}). В спектре ЯМР ^1H наблюдаются синглетные сигналы девяти протонов *трет*-бутильного заместителя при 1.27 м. д. и винильного протона C⁴H фуранового цикла при 6.17 м. д., а также мультиплет ароматических протонов при 7.70 м. д.

Дециклизация 3-(9H-флуорен-9-илиден)гидразоно-5-*трет*-бутилфуран-2(3H)-она **2** под действием первичных аминов приводит к образованию 2-[(9H-флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксогексанамидов **3a–c** (схема 1), что не противоречит литературным данным [9–11].

Полученные гидразоноамиды **3a–c** представляют собой желтые или оранжевые кристаллические вещества. В ИК спектрах гидразоноамидов **3a–c** присутствуют полосы поглощения NH-

Схема 1.



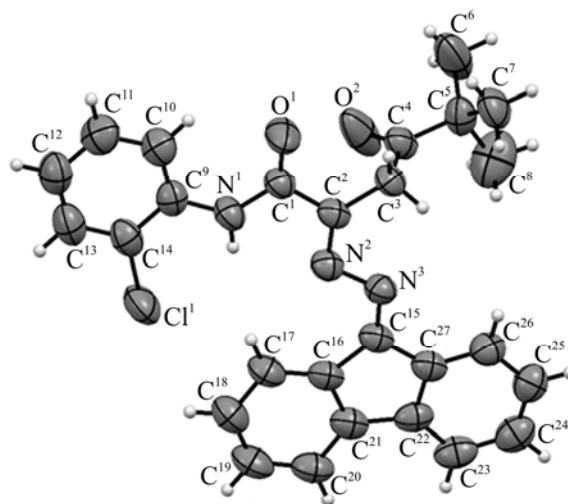
$\text{R} = t\text{-Bu}$ (**3a**), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (**3б**), $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2$ (**3в**), Ph (**3г**), 4-MeC₆H₄ (**3д**), 4-MeOC₆H₄ (**3е**), 2-FC₆H₄ (**3ж**), 3-FC₆H₄ (**3з**), 4-FC₆H₄ (**3и**), 2-ClC₆H₄ (**3к**), 4-ClC₆H₄ (**3л**), 2-BrC₆H₄ (**3м**), 4-BrC₆H₄ (**3н**), 2-IC₆H₄ (**3о**), 4-IC₆H₄ (**3п**), 2,4-(Br)₂C₆H₃ (**3р**), 2-OH-3-*i*Pr-6-MeC₆H₃ (**3с**).

группы амидного фрагмента в области 3297–3397 cm^{-1} , карбонильной группы в области 1666–1770 cm^{-1} , а также полоса поглощения в области 1573–1687 cm^{-1} , характерная для валентных колебаний связей $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{N}$. В спектрах ЯМР ^1H соединений **3в–р** наблюдается картина, характерная для резонанса протонов исключительно гидразонной формы **A**, которая характеризуется наличием синглета двух протонов метиленовой группы при 3.98–4.20 м. д. и синглета протона NH-группы при 8.56–9.90 м. д. В спектре ЯМР ^1H соединений **3а, б, с**, помимо сигналов протонов метиленовой группы формы **A** при 3.90–4.19 м. д., появляется сигнал метинового протона в области 5.60–6.66 м. д. энгидразинной формы **B**.

Структура соединения **3к** также подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (см. рисунок).

Некоторые из полученных соединений исследовали на антиноцицептивную, противомикробную и противогрибковую активность (см. таблицу). Из

полученных данных видно, что обезболивающий эффект всех изученных соединений превышает эффект препарата сравнения – метамизола натрия. Наиболее активные соединения – **3г**, **3л**, **3н** и **3р** –


 Общий вид молекулы соединения **3к** в кристалле

Антиноцицептивная активность соединений **3а**, **3в–д**, **3ж–с**^а

Соединение	<i>c</i> , мг/кг	Время оборонительного рефлекса на пике действия, с	Соединение	<i>c</i> , мг/кг	Время оборонительного рефлекса на пике действия, с
3а	50	24.00±2.28	3м	50	21.80±0.66
3в	50	19.80±2.13	3н	50	30.80±1.93
3г	50	27.80±2.24	3о	50	23.20±1.83
3д	50	20.80±0.37	3п	50	23.20±1.36
3ж	50	22.60±2.04	3р	50	27.00±1.26
3з	50	21.40±1.21	3с	50	24.40±0.93
3и	50	25.20±1.59	Метамизол натрия	93 (ЕД ₅₀)	16.33±3.02
3к	50	20.40±1.33	Диклофенак натрия	10	26.20±0.96
3л	50	26.40±3.76	Контроль	–	10.30±0.60

^а Достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0.05$.

сопоставимы или превышают эффект референтного диклофенака натрия. Выявлено, что введение фенильного заместителя в амидный фрагмент увеличивает активность основной структуры (**3г**), при этом наличие электроноакцептора в *пара*-положении фениламида наиболее перспективно (**3и**, **3л**, **3н**). Приведенные данные указывают на целесообразность дальнейшего исследования биологической активности енгидразинопроизводных пивалоилпировиноградной кислоты и их амидов с целью поиска веществ, обладающих анальгетической активностью.

Все исследуемые соединения обладают низкой бактериостатической активностью и противогрибковой активностью или неактивны вовсе, в связи с чем дальнейшее изучение противомикробной активности в ряду 2-[(9*H*-флуорен-9-илиден)гидразино]-5,5-диметил-4-оксогексанамидов является нецелесообразным.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol в системе диэтиловый эфир–бензол–ацетон, 10:9:1, проявление параамида. ИК спектры записывали в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре ФСМ-1202. Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C снимали на приборе Bruker Avance III HD в CDCl₃ и DMSO-*d*₆ при рабочих частотах 400 (¹H) и 100 МГц (¹³C). Элементный анализ проводили на приборе Leco CHNS-932. Темпера-

туры плавления (разложения) определяли на приборе ПТП-2. Данные элементного анализа соответствуют расчетным.

Рентгеноструктурный анализ соединения **3к** выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (ω-сканирование, шаг сканирования – 1°) при 295(2) К с использованием излучения MoK_α (λ = 0.71073 Å) и графитового монохроматора. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [12]. Сингония кристалла (C₂₇H₂₄ClN₃O₂, *M* = 457.94) моноклинная, пространственная группа *P*2₁, *a* = 5.647(2) Å, *b* = 18.607(6) Å, *c* = 11.099(4) Å, β = 93.57(3)°, *V* = 1164.1(7) Å³, *Z* = 2, *d*_{выч} = 1.306 г/см³, μ = 0.194 мм^{–1}. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [13] и уточнена полноматричным МНК по *F*² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [14] с графическим интерфейсом OLEX2 [15]. Атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели *наездника*. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ = 0.0565, *wR*₂ = 0.1314 [для 2602 отражений с *I* > 2σ(*I*)], *R*₁ = 0.0867, *wR*₂ = 0.1606 (для всех 3981 независимого отражения), *S* = 1.031. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 1896729).

Исходная 5,5-диметил-4-оксо-2-[2-(9*H*-флуорен-9-илиден)-гидразино]гекс-2-еновая кислота **1** получена по известной методике [16].

3-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5-трет-бутилфуран-2(3H)-он (2). Смесь 5,5-диметил-4-оксо-2-[2-(9H-флуорен-9-илиден)гидразино]гекс-2-еновой кислоты **1** (3.48 г, 0.01 моль) и уксусного ангидрида (5 мл) нагревали до кипения с последующим охлаждением до 0°C. Осадок отфильтровывали, промывали на фильтре абсолютным эфиром и перекристаллизовывали из абсолютного толуола. Выход 2.64 г (84%), красные кристаллы, т. пл. 110–112°C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1796 (C=O), 1596 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.27 с (9H, *t*-Bu), 6.17 с (1H, CH), 7.7 м (8H_{Ar}). Найдено, %: C 76.34; H 5.52; N 8.50. C₂₁H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: C 76.36; H 5.49; N 8.48. *M* 330.39.

Общая методика синтеза 2-[(9H-флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксогексанамидов 3а–с. К смеси 3-(9H-флуорен-9-илиден)гидразоно-5-трет-бутилфуран-2(3H)-она **2** (0.33 г, 0.001 моль) и соответствующего амина (0.001 моль) добавляли 30 мл абсолютного толуола. Реакционную смесь кипятили в течение 10–20 мин, затем охлаждали. После удаления растворителя осадок перекристаллизовывали.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-трет-бутилгексанамид (3а). Выход 0.27 г (66%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 139–141°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3373 (NH), 1670 (C=O), 1615, 1575 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.16 с (9H, *t*-Bu), 1.29 с (9H, *t*-Bu), 1.55 с (9H, *t*-BuNH), 1.57 с (9H, *t*-BuNH), 4.02 с (2H, CH₂), 6.50 с (1H, CH), 7.50 м (8H_{Ar}), 8.30 с (1H, CONH), 13.77 с (1H, NH). Найдено, %: C 74.45; H 7.20; N 10.43. C₂₅H₂₉N₃O₂. Вычислено, %: C 74.41; H 7.24; N 10.41. *M* 403.53.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-бензилгексанамид (3б). Выход 0.30 г (68%), оранжевые кристаллы, т. пл. 137–139°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3397 (NH), 1666 (C=O), 1616, 1589 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 1.06 с (9H, *t*-Bu), 1.21 с (9H, *t*-Bu), 2.87 д (2H, NHCH₂), 3.90 с (2H, CH₂), 5.60 с (1H, CH), 7.46 м (13H_{Ar}), 8.40 с (1H, CONH). Найдено, %: C 76.90; H 6.25; N 9.61. C₂₈H₂₇N₃O₂. Вычислено, %: C 76.86; H 6.22; N 9.60. *M* 437.54.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-фенетилгексанамид (3в). Выход 0.20 г (45%), оранжевые кристаллы, т. пл. 131–133°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3384 (NH), 1710 (C=O), 1654, 1608 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H

(CDCl₃), δ , м. д.: 1.04 с (9H, *t*-Bu), 2.92 т (2H, NHCH₂CH₂), 3.55 к (2H, NHCH₂CH₂), 3.98 с (2H, CH₂), 7.53 м (13H_{Ar}), 8.56 т (1H, CONH). Найдено, %: C 77.15; H 6.49; N 9.34. C₂₉H₂₉N₃O₂. Вычислено, %: C 77.14; H 6.47; N 9.31. *M* 451.57.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-фенилгексанамид (3г). Выход 0.35 г (83%), оранжевые кристаллы, т. пл. 141–143°C (пропан-2-ол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3358 (NH), 1674 (C=O), 1628, 1598 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.15 с (9H, *t*-Bu), 4.10 с (2H, CH₂), 7.51 м (13H_{Ar}), 9.19 с (1H, CONH). Найдено, %: C 76.60; H 5.98; N 9.90. C₂₇H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: C 76.57; H 5.95; N 9.92. *M* 423.52.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-(4-метилфенил)гексанамид (3д). Выход 0.33 г (76%), оранжевые кристаллы, т. пл. 142–144°C (пропан-2-ол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3358 (NH), 1705 (C=O), 1669, 1623 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.19 с (9H, *t*-Bu), 2.38 с (3H, Me), 4.15 с (2H, CH₂), 7.54 м (12H_{Ar}), 9.11 с (1H, CONH). Найдено, %: C 76.88; H 6.25; N 9.58. C₂₈H₂₇N₃O₂. Вычислено, %: C 76.86; H 6.22; N 9.60. *M* 437.54.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-(4-метоксифенил)гексанамид (3е). Выход 0.40 г (89%), оранжевые кристаллы, т. пл. 158–160°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3356 (NH), 1702 (C=O), 1669, 1620 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.18 с (9H, *t*-Bu), 3.85 с (3H, MeO), 4.14 с (2H, CH₂), 7.48 м (12H_{Ar}), 9.11 с (1H, CONH). Найдено, %: C 74.20; H 6.01; N 9.30. C₂₈H₂₇N₃O₃. Вычислено, %: C 74.15; H 6.00; N 9.27. *M* 453.54.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-(2-фторфенил)гексанамид (3ж). Выход 0.37 г (84%), оранжевые кристаллы, т. пл. 146–148°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3377 (NH), 1689 (CO), 1619, 1605 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.22 с (9H, *t*-Bu), 4.20 с (2H, CH₂), 7.55 м (12H_{Ar}), 9.55 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.97, 44.29, 114.27, 114.46, 119.46, 119.69, 120.84, 122.40, 122.49, 124.04, 125.62, 127.64, 127.92, 129.42, 131.09, 131.62, 135.61, 141.07, 142.25, 151.11, 153.91, 156.95, 160.30, 208.69. Найдено, %: C 73.49; H 5.51; N 9.55. C₂₇H₂₄FN₃O₂. Вычислено, %: C 73.45; H 5.48; N 9.52. *M* 441.51.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-(3-фторфенил)гексанамид (3з).

Выход 0.35 г (79%), оранжевые кристаллы, т. пл. 122–123°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3315 (NH), 1683 (CO), 1599 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.20 с (9H, *t*-Bu), 4.13 с (2H, CH_2), 7.55 м (12H_{Ar}), 9.26 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 25.93, 34.59, 44.27, 110.56, 110.77, 114.48, 119.49, 119.80, 122.43, 127.72, 127.82, 128.99, 129.58, 129.67, 130.52, 131.06, 131.65, 135.49, 138.35, 140.89, 142.25, 155.72, 160.24, 208.64. Найдено, %: C 73.47; H 5.49; N 9.50. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.45; H 5.48; N 9.52. *M* 441.51.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-(4-фторфенил)гексанамид (3и). Выход 0.40 г (90%), оранжевые кристаллы, т. пл. 150–152°C (толуол–гексан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3324 (NH), 1701 (CO), 1670, 1609 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.19 с (9H, *t*-Bu), 4.13 с (2H, CH_2), 7.53 м (12H_{Ar}), 9.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 25.93, 34.65, 44.26, 115.10, 115.32, 119.49, 119.78, 120.87, 120.95, 122.40, 122.48, 127.11, 127.78, 129.00, 131.02, 131.60, 133.00, 135.51, 140.88, 142.24, 152.99, 155.65, 157.75, 160.18, 208.69. Найдено, %: C 73.48; H 5.50; N 9.54. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.45; H 5.48; N 9.52. *M* 441.51.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-(2-хлорфенил)гексанамид (3к). Выход 0.41 г (90%), оранжевые кристаллы, т. пл. 138–139°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3355 (NH), 1683 (C=O), 1596 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.18 с (9H, *t*-Bu), 4.18 с (2H, CH_2), 7.82 м (12H_{Ar}), 9.90 с (1H, CONH). Найдено, %: C 70.82; H 5.31; N 9.20. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70.81; H 5.28; N 9.18. *M* 457.96.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-(4-хлорфенил)гексанамид (3л). Выход 0.39 г (85%), оранжевые кристаллы, т. пл. 137–138°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3352 (NH), 1669 (C=O), 1628, 1593 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.15 с (9H, *t*-Bu), 4.09 с (2H, CH_2), 7.56 м (12H_{Ar}), 9.20 с (1H, CONH). Найдено, %: C 70.84; H 5.29; N 9.22. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70.81; H 5.28; N 9.18. *M* 457.96.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-(2-бромфенил)гексанамид (3м). Выход 0.26 г (51%), оранжевые кристаллы, т. пл. 137.5–139.5°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3352 (NH), 1719, 1674 (C=O), 1603, 1573 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.17 с (9H, *t*-Bu), 4.18 с (2H, CH_2), 7.78 м (12H_{Ar}), 9.89 с (1H, CONH).

Найдено, %: C 64.57; H 4.81; N 8.39. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 64.55; H 4.82; N 8.36. *M* 502.41.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-(4-бромфенил)гексанамид (3н). Выход 0.42 г (83%), оранжевые кристаллы, т. пл. 134–136°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3317 (NH), 1669 (C=O), 1623, 1588 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.15 с (9H, *t*-Bu), 4.09 с (2H, CH_2), 7.55 м (12H_{Ar}), 9.19 с (1H, CONH). Найдено, %: C 64.53; H 4.81; N 8.32. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 64.55; H 4.82; N 8.36. *M* 502.41.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-(2-иодфенил)гексанамид (3о). Выход 0.48 г (87%), оранжевые кристаллы, т. пл. 140–142°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3337 (NH), 1704, 1674 (C=O), 1608, 1573 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.19 с (9H, *t*-Bu), 4.16 с (2H, CH_2), 7.69 м (12H_{Ar}), 9.70 с (1H, CONH). Найдено, %: C 59.02; H 4.40; N 7.64. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{IN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59.03; H 4.40; N 7.65. *M* 549.41.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-(4-иодфенил)гексанамид (3п). Выход 0.44 г (80%), оранжевые кристаллы, т. пл. 184.5–185.5°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3297 (NH), 1709, 1684 (C=O), 1598 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.16 с (9H, *t*-Bu), 4.15 с (2H, CH_2), 7.77 м (12H_{Ar}), 9.70 с (1H, CONH). Найдено, %: C 59.01; H 4.39; N 7.65. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{IN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59.03; H 4.40; N 7.65. *M* 549.41.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-(2,4-дибромфенил)гексанамид (3р). Выход 0.50 г (86%), оранжевые кристаллы, т. пл. 158–160°C (толуол–гексан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3328 (NH), 1711 (CO), 1687, 1605 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.19 с (9H, *t*-Bu), 4.20 с (2H, CH_2), 7.67 м (11H_{Ar}), 9.87 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 25.95, 34.60, 44.31, 113.63, 116.22, 119.50, 119.71, 121.65, 122.48, 127.68, 130.86, 131.14, 131.71, 134.09, 135.58, 141.04, 142.26, 153.68, 156.76, 160.35, 208.67. Найдено, %: C 55.80; H 3.97; N 7.25. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 55.79; H 3.99; N 7.23. *M* 581.31.

2-[(9H-Флуорен-9-илиден)гидразоно]-5,5-диметил-4-оксо-*N*-(2-гидрокси-3-изопропил-6-метилфенил)гексанамид (3с). Выход 0.25 г (50%), оранжевые кристаллы, т. пл. 206–208°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3368 (NH), 1698 (CO), 1673, 1625 (C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.19 с (9H, *t*-Bu), 1.34 с (9H, *t*-Bu), 1.32 д [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 2.31 с (3H, CH_3), 3.21 м [1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$],

4.19 с (2H, CH₂), 6.66 с (1H, CH), 7.58 м (14H_{Ar}, OH), 9.01 с (1H, CONH), 13.80 с (1H, NH). Найдено, %: C 75.13; H 6.70; N 8.50. C₃₁H₃₃N₃O₃. Вычислено, %: C 75.13; H 6.71; N 8.48. M 495.62.

Исследование антиноцицептивной активности проводили в научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ Пермского государственного национального исследовательского университета. Антиноцицептивная активность была определена на беспородных белых мышах обоего пола массой 18–22 г по методике термического раздражения «горячая пластинка» [17]. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в виде взвеси в 2%-ном крахмальном растворе в дозе 50 мг/кг за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53.5°C металлическую пластинку [18]. Исследования проводили через 30, 60, 90 и 120 мин после введения соединения. В качестве препаратов сравнения использовали метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект») в дозе 93 мг/кг (ЕД₅₀), ибупрофен (ГК «ЭнСиФарм») в дозе 50 мг/кг, диклофенак натрия (AlfaAesar®) в дозе 10 мг/кг. Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [19].

Для определения противомикробной активности использовали метод двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде по отношению к штаммам *S. aureus* ATCC 6538-Р, *E. coli* ATCC 25922 и *C. albicans* ATCC 885-653 [18]. Для приготовления основного раствора исследуемое соединение в количестве 0.05 г растворяли в 5 мл диметилсульфоксида, получая концентрацию раствора 10⁴ мкг/мл. Далее готовили рабочий раствор вещества: в стерильную пробирку помещали 4 мл питательной среды, добавляли 1 мл основного раствора исследуемого соединения, получая концентрацию 2 000 мкг/мл. После чего готовили ряд серийных разведений соединений с двукратно уменьшающейся концентрацией (от 1000 до 0.06 мкг/мл). В качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду, в качестве положительного контроля – среду с внесенной культурой без исследуемого соединения. Учет результатов проводили через 18–24 ч термостатирования при 35–37°C. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) устанавливали по отсутствию визуальных признаков роста микробов на питательной среде. Вещества, имеющие МПК в диапазоне 125–

1000 мкг/мл, оценивали как обладающие низкой бактериостатической активностью, 15.6–62.5 мкг/мл – средней, 7.8 мкг/мл и менее – высокой бактериостатической активностью. Антибактериальный эффект соединений сравнивали с действием диоксида (1%-ный раствор, ОАО «Новосибхимфарм»). Фунгистатический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием флуконазола [20].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е., Махмудов Р.Р., Залесов В.В. Пат. 2389724 (2008). РФ // Б.И. 2010. № 14.
2. Шипиловских С.А., Махмудов Р.Р., Лунач Д.Ю., Павлов П.Т., Бабушкина Е.В., Рубцов А.Е. // Хим.-фарм. ж. 2013. Т. 47. № 7. С. 26; Shipilovskikh S.A., Lunach D.Y., Pavlov P.T., Babushkina E.V., Rubtsov A.E., Makhmudov R.R. // Pharm. Chem. J. 2013. Vol. 47. N 7. P. 366. doi 10.1007/s11094-013-0960-z
3. Быков Р.А., Трапезникова Н.Н., Бalandина С.Ю., Комарова О.А., Махмудов Р.Р., Пулина Н.А., Собин Ф.В., Рубцов А.Е. // Хим.-фарм. ж. 2018. Т. 52. № 5. С. 33; Bykov R.A., Balandina S.Y., Komarova O.A., Makhmudov R.R., Sobin F.V., Rubtsov A.E., Trapeznikova N.N., Pulina N.A. // Pharm. Chem. J. 2018. V. 52. N 5. P. 415. doi 10.1007/s11094-018-1833-2
4. Пулина Н.А., Кожухарь В.Ю., Кузнецов А.С., Рубцов А.Е., Старкова А.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 8. С. 1497; Pulina N.A., Kozhukhar V.Y., Kuznetsov A.S., Starkova A.V., Rubtsov A.E. // Russ. Chem. Bull. 2017. Vol. 66. N 8. P. 1497. doi 10.1007/s11172-017-1914-5
5. Игидов Н.М., Махмудов Р.Р., Федоровцева А.Н. Пат. 234072 (2007). РФ // Б.И. 2009. №3.
6. Комарова О.А., Игидов Н.М., Рубцов А.Е., Залесов В.В., Макаров А.С., Токсарова Ю.С. // ЖОрХ. 2010. Т. 46. Вып. 2. С. 242; Komarova O.A., Rubtsov A.E., Zalesov V.V., Igidov N.M., Makarov A.S., Toksarova Y.S. // Russ. J. Org. Chem. 2010. Vol. 46. N 2. P. 236. doi 10.1134/S1070428010020156
7. Тюнева А.В., Игидов Н.М., Корягина Н.Н., Бородин А.Ю., Захматов А.В., Макаров А.С., Токсарова Ю.С., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2011. Т. 47. Вып. 2. С. 266; Tyuneva A.V., Koryagina N.N., Rubtsov A.E., Igidov N.M., Borodin A.Y., Zakhmatov A.V., Makarov A.S., Toksarova Y.C. // Russ. J. Org. Chem. 2011. Vol. 47. N 2. P. 258. doi 10.1134/S1070428011020163

8. Пулина Н.А., Кузнецов А.С., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. Вып. 7. С. 986; Pulina N.A., Kuznetsov A.S., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. N 7. P. 967. doi 10.1134/S1070428015070131
9. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. Вып. 2. С. 305; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 2. P. 298. doi 10.1134/S1070428014020286
10. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 9. С. 2205; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. Chem. Bull. 2014. Vol. 63. N 9. P. 2205. doi 10.1007/s11172-014-0722-4
11. Кузнецов А.С., Пулина Н.А., Рубцов А.Е. // Тезисы докл. Междунар. конгр. KOST-2015. Москва, 2015. С. 456.
12. CrysAlisPro. Agilent Technologies. Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
13. Sheldrick G.M. // Acta Cryst. (A). 2008. Vol. 64. N 1. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
14. Sheldrick G.M. // Acta Cryst. (C). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
15. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.J. // Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
16. Комарова О.А., Игидов Н.М., Корягина Н.Н., Макаров А.С., Токсарова Ю.С., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2011. Т. 47. Вып. 1. С. 110; Komarova O.A., Koryagina N.N., Rubtsov A.E., Igidov N.M., Makarov A.S., Toksarova Yu.S. // Russ. J. Org. Chem. 2011. Vol. 47. N 1. P. 109. doi 10.1134/S1070428011010131
17. Eddy N.B., Leimbach D.J. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953. Vol. 107. N 3. P 385.
18. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. С. 509.
19. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Ленинград: Медгиз, 1963. 146 с.
20. Новикова В.В., Русских А.А. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. №2 (23). С. 32.

Synthesis and Biological Activity of *N*-Aryl(alkyl)-2-[2-(9*H*-fluoren-9-ylidene)hydrazono]-5,5-dimethyl-4-oxohexanoic Acids Amides

A. I. Siutkina^{a, *}, N. M. Igidov^a, M. V. Dmitriev^b, R. R. Makhmudov^{b, c}, and V. V. Novikova^a

^a Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Ekaterinskaya 101, Perm, 614990 Russia

*e-mail: syutkina.alyona@yandex.ru

^b Perm State National Research University, Perm, Russia

^c Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russia

Received February 27, 2019; revised February 27, 2019; accepted March 5, 2019

A series of new 2-[(9*H*-fluoren-9-ylidene)hydrazono]-5,5-dimethyl-4-oxohexanoic acids amides were obtained by ring-opening of 3-(9*H*-fluoren-9-ylidene)hydrazono-5-*tert*-butylfuran-2(3*H*)-one under the action of primary amines. Antinociceptive and antimicrobial activity of the synthesized compounds was studied.

Keywords: 3-(9*H*-fluoren-9-ylidene)hydrazono-5-*tert*-butylfuran-2(3*H*)-one, *N*-aryl(alkyl)-2-[(9*H*-fluoren-9-ylidene)hydrazono]-5,5-dimethyl-4-oxohexanoic acids amides, antinociceptive activity, antimicrobial activity, antifungal activity