

# СИНТЕЗ, ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-[2-(4-R-БЕНЗОИЛ)ГИДРАЗОНО]-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ

© 2022 г. Д. В. Липин<sup>a</sup>, Е. И. Денисова<sup>a, b</sup>, Д. А. Шипиловских<sup>c</sup>, Р. Р. Махмудов<sup>a</sup>, Н. М. Игидов<sup>b</sup>, С. А. Шипиловских<sup>a, d, \*</sup>

<sup>a</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15

<sup>b</sup> ФГБОУ «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 614990, Пермь, ул. Екатерининская, 101

<sup>c</sup> ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Россия, 614990, Пермь, Комсомольский просп., 29

<sup>d</sup> ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», физико-технический мегафакультет, Россия, 197101 Санкт-Петербург, Кронверкский просп., 49  
\*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Поступила в редакцию 16.05.2022 г.

После доработки 10.06.2022 г.

Принята к публикации 12.06.2022 г.

Расширена область применения метода синтеза 2-[2-(4-R-бензоил)гидразон]-4-оксобут-2-еновых кислот и изучена их внутримолекулярная циклизация в присутствии пропионового ангидрида. Проведено исследование противовоспалительной активности и острой токсичности полученных соединений. Обнаружены вещества с выраженной противовоспалительной активностью на уровне или превышающем токовой у препаратов сравнения, используемых в медицине.

**Ключевые слова:** 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-имино(гидразон)-3H-фуран-2-оны, противовоспалительная активность, острая токсичность, биологически активные вещества

**DOI:** 10.31857/S0514749222120047, **EDN:** MWYQSZ

## ВВЕДЕНИЕ

Широко известно, что разработка новых подходов к синтезу биологически активных соединений с низкой токсичностью является важнейшей задачей современной фармацевтики и медицинской химии [1–6]. Бурное развитие населения планеты, а также хаотичное применение различных фармацевтических препаратов, оказывает существенный эффект на появление множественной лекарственной резистентности [7–10]. Описанные выше проблемы делают исследования в области разработки подходов к синтезу новых биологически активных веществ важной частью общего направления

рационального применения лекарств. Поэтому, одним из приоритетных направлений в развитии синтетической органической химии является синтез новых соединений, имеющих практическое применение, в том числе в качестве лекарственных препаратов [11–14]. Одной из важнейших проблем в дизайне и синтезе новых биологически активных соединений является поиск универсальных скаффолдов, позволяющих модифицировать свою структуру как на стадии синтеза исходного каркаса, так и в последующих превращениях.

Одними из таких перспективных универсальных структур могут стать 3-имино(гидразо-

но)-3*H*-фуран-2-оны благодаря их высокой реакционной способности [15–22], а также большому потенциалу структурной модификации [23–26]. Иминофураны легко вступают в нуклеофильные реакции, которые могут протекать с образованием ациклических [27–29] и гетероциклические структур [30–32]. В основном все описанные реакции протекают с сохранением такого важного фармакофорного фрагмента как 2,4-диоксобутановая кислота, интерес к которой в настоящее время остается на высоком уровне в области медицинской химии [33–41].

Ранее нами был предложен простой способ получения ряда производных 3-гидразино-3*H*-фуран-2-онов внутримолекулярной циклизацией замещенных 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразино]-4-оксобут-2-еновых кислот [42, 43], а также ряда производных 3-имино(тиофен-2-ил)-3*H*-фуран-2-онов, содержащих в своей структуре такой фармакофорный фрагмент как аминотиофен Гевальда [44–49], внутримолекулярной циклизацией замещенных 4-оксо-2-[3-(*R*)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино]бут-2-еновых кислот [50–52]. В ходе проведенных исследований нами были обнаружены вещества с выраженной анальгетической [53, 54], противовоспалительной [55–57], противомикробной активностью [58], а также соединения с выраженными фотолуминесцентными свойствами [59].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

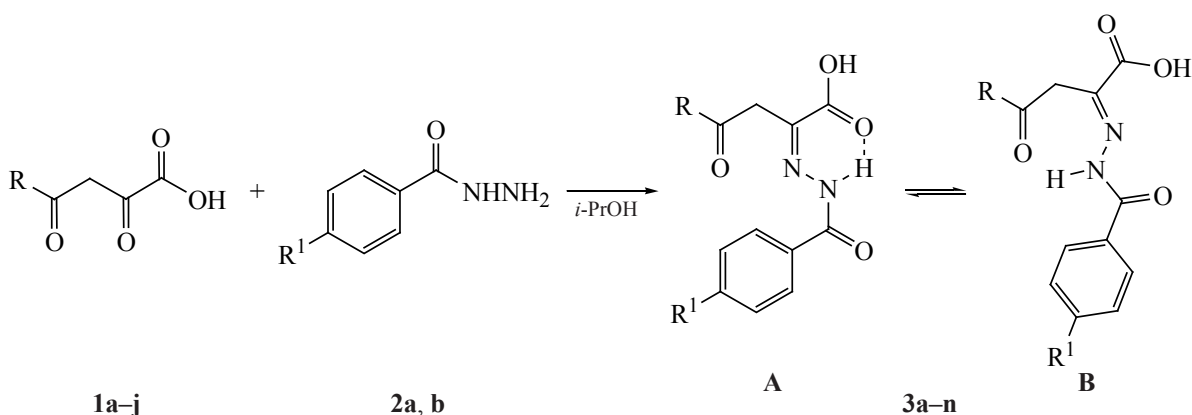
В настоящей работе нами продолжены исследования в области поиска новых биологически активных соединений с низкой токсичностью. В ходе проведенных исследований расширена возможная структурная модификация 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразино]-4-оксобут-2-еновых кислот, изучена их внутримолекулярная циклизация в соответствующие замещенные 3-(4-*R*-бензоил)гидразино-3*H*-фуран-2-оны. В ходе проведенных исследований изучена противовоспалительная активность и острая токсичность 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразино]-4-оксобут-2-еновых кислот, а также 3-(4-*R*-бензоил)гидразино-3*H*-фуран-2-онов.

Замещенные 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразино]-4-оксобут-2-еновые кислоты **3a–n** были получены при взаимодействии 2,4-диоксобут-2-еновых кислот **1a–j** с соответствующими замещенными гидразидами **2a, b** бензойных кислот в изопропиловом спирте при 50°C и интенсивном перемешивании в течение часа (схема 1).

Соединения **3a–n** кристаллические вещества белого или желтого цвета, полученные с выходами 68–93%, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

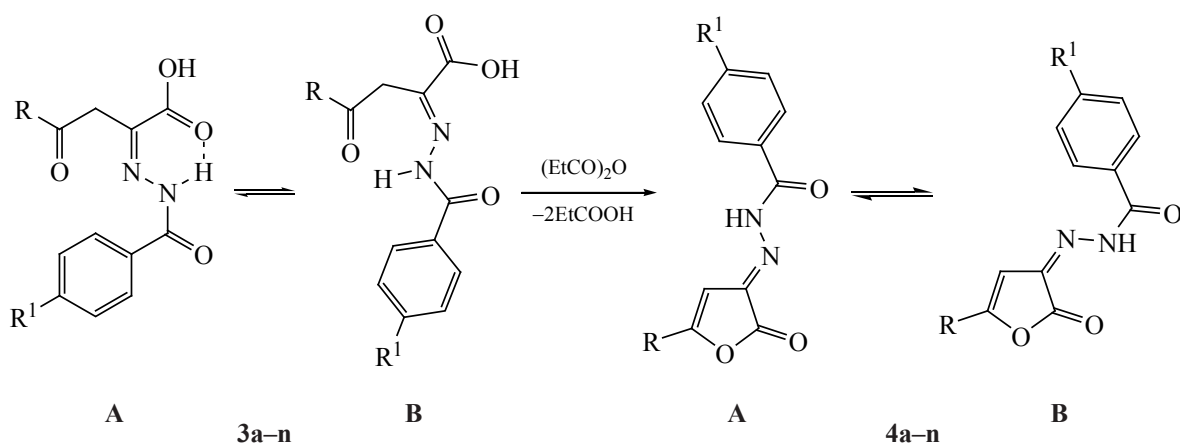
В ИК спектрах соединений **3a–n** присутствует полоса поглощения в области 1729–1748 см<sup>-1</sup>,

Схема 1



**1**, R = Ph (**a**), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 2,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**d**), 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**e**), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**h**), нафт-1-ил (**i**), тиофен-2-ил (**j**); **2**, R<sup>1</sup> = NO<sub>3</sub> (**a**), CH<sub>3</sub> (**b**); **3**, R<sup>1</sup> = NO<sub>3</sub>, R = Ph (**a**), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 2,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**d**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**), тиофен-2-ил (**f**); R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**), 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**h**), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**i**), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**j**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**k**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**l**), нафт-1-ил (**m**), тиофен-2-ил (**n**).

Схема 2



**3, 4**, R<sup>1</sup> = NO<sub>3</sub>, R = Ph (**a**), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 2,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**d**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**), тиофен-2-ил (**f**); R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**), 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**h**), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**i**), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**j**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**k**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**l**), нафт-1-ил (**m**), тиофен-2-ил (**n**).

характерная для валентных колебаний карбонила амидной группы и полоса поглощения в области 3181–3352 см<sup>-1</sup>, характерная для валентных колебаний аминогруппы.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a–n** в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> форма А: характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 10.24–12.22 м.д., синглетом протона CH<sub>2</sub>-группы при 3.32–4.69 м.д.; форма В: характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 9.84–11.26 м.д., синглетом протона CH<sub>2</sub>-группы при 3.45–4.40 м.д.

Внутримолекулярная циклизация замещенных 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот **3a–n** протекает при медленном нагревании до 150°C в пропионовом ангидриде при перемешивании в течение 30 мин (схема 2).

Соединения **4a–n** кристаллические вещества от желтого до оранжевого цвета, полученные с выходами 57–75%, хорошо растворимые в ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах фуранонов **4a–e** присутствует полоса поглощения в области 1792–1821 см<sup>-1</sup>, характерная для валентных колебаний лактонного карбонила фуранового цикла и полоса поглощения в области 3169–3304 см<sup>-1</sup>, характерная для валентных колебаний аминогруппы.

По данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> соединения **4a–e**, **i**, **j**, **l** существуют в двух формах. Форма А характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 10.33–12.51 м.д.. Форма В характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 10.01–12.22 м.д.. Соединения **4f–h**, **k**, **m**, **n** существуют в одной форме и характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 11.64–12.30 м.д.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1202 в пасте в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на приборе Bruker Avance III (рабочая частота 400 и 100 МГц) в CDCl<sub>3</sub> и ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт – остаточный сигнал от дегтерорастворителя. Элементный анализ проводили на приборе Leco CHNS-932. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil в системе эфир–бензол–ацетон, 10:9:1, детектирование проводили в УФ свете и парами йода. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

**Синтез замещенных 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот 3a–n.** Раствор 0.01 моль соединений **1a–j** и 0.01 моль соединения **2a**, **b** в 20 мл изопропилового спирта интенсивно перемешивали при 50°C в течение часа. Полученный раствор выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

**2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-фенилбутановая кислота (3a).** Выход 3.27 г (92%), белые кристаллы, т.пл. 112–113°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3202 (NH), 1743 (CONH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.87 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.43–7.50 м (3H<sub>аром</sub>), 7.67–7.69 м (2H<sub>аром</sub>), 7.82–7.84 м (2H<sub>аром</sub>), 8.20–8.22 м (2H<sub>аром</sub>), 10.34 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 42.6, 123.5, 127.2, 129.3, 130.7, 131.0, 131.2, 138.8, 149.0, 154.6, 165.6, 169.4. Найдено, %: C 57.45; H 3.67; N 11.80.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 57.47; H 3.69; N 11.83. *M* 355.31.

**2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-(4-метилфенил)-4-оксобутановая кислота (3b).** Выход 3.03 г (82%), белые кристаллы, т.пл. 123–124°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3284 (NH), 1731 (CONH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.38 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.86 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.24–7.36 м (2H<sub>аром</sub>), 7.60–7.62 м (2H<sub>аром</sub>), 8.04–8.06 м (2H<sub>аром</sub>), 8.16–8.18 м (2H<sub>аром</sub>), 10.24 с (1H, NH). Найдено, %: C 58.54; H 4.09; N 11.38.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 58.54; H 4.09; N 11.38. *M* 369.33.

**2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-этилфенил)бутановая кислота (3c).** Выход 3.22 г (84%), белые кристаллы, т.пл. 148–149°C (ацетонитрил). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3296 (NH), 1746 (CONH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.18 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.7 Гц), 2.63 к (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.7 Гц), 3.84 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.28–7.30 м (2H<sub>аром</sub>), 7.57–7.60 м (2H<sub>аром</sub>), 7.81–7.83 м (2H<sub>аром</sub>), 8.20–8.22 м (2H<sub>аром</sub>), 10.32 с (1H, NH). Найдено, %: C 59.50; H 4.45; N 10.93.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 59.53; H 4.47; N 10.96. *M* 383.36.

**2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-(2,4-диметоксифенил)-4-оксобутановая кислота (3d).** Выход 3.82 г (92%), желтые кристаллы, т.пл. 151–153°C (ацетонитрил). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3266 (NH), 1743 (CONH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.76 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.88 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.11–7.14 м (1H<sub>аром</sub>), 7.49–7.50 м (1H<sub>аром</sub>), 7.70–7.72 м (1H<sub>аром</sub>), 7.87–7.89 м (2H<sub>аром</sub>), 8.29–8.31 м (2H<sub>аром</sub>), 11.57 с (1H, NH). Найдено, %: C 59.90; H 4.15; N 10.14.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_8$ . Вычислено, %: C 59.94; H 4.13; N 10.12. *M* 415.36.

**2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-фторфенил)бутановая кислота (3e).** Выход

2.54 г (68%), белые кристаллы, т.пл. 145–146°C (изопропиловый спирт). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3218 (NH), 1747 (CONH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.85 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.66–7.74 м (2H<sub>аром</sub>), 7.81–7.97 м (2H<sub>аром</sub>), 8.20–7.24 м (2H<sub>аром</sub>), 8.29–8.32 м (2H<sub>аром</sub>), 10.33 с (1H, NH). Найдено, %: C 54.73; H 3.22; N 11.21.  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 54.70; H 3.24; N 11.26. *M* 373.30.

**2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бутановая кислота (3f).** Выход 3.07 г (85%), белые кристаллы, т.пл. 148–150°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3352 (NH), 1736 (CONH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.55 уш.с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.26–7.30 м (1H<sub>аром</sub>), 8.02–8.07 м (4H<sub>аром</sub>), 8.29–8.38 м (2H<sub>аром</sub>), 11.61 с (1H, NH). Найдено, %: C 49.89; H 3.05; N 11.64.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ . Вычислено, %: C 49.86; H 3.07; N 11.63. *M* 361.04.

**2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-(4-метоксифенил)-4-оксобутановая кислота (3g).** Выход 3.26 г (92%), белые кристаллы, т.пл. 191–193°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3247 (NH), 1729 (CONH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: форма А (66%): 2.37 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.87 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.54 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.90–7.46 м (4H<sub>аром</sub>), 7.60–7.77 м (2H<sub>аром</sub>), 7.99–8.02 м (2H<sub>аром</sub>), 12.22 с (1H, NH); форма Б (34%): 2.37 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.87 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.25 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.90–7.46 м (4H<sub>аром</sub>), 7.60–7.77 м (2H<sub>аром</sub>), 8.06–8.08 м (2H<sub>аром</sub>), 9.84 с (1H, NH). Найдено, %: C 64.40; H 5.12; N 7.91.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 64.40; H 5.12; N 7.91. *M* 354.12.

**2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-(3,4-диметоксифенил)-4-оксобутановая кислота (3h).** Выход 3.49 г (91%), белые кристаллы, т.пл. 115–117°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.38 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.84 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.56 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.09–7.14 м (1H<sub>аром</sub>), 7.26–7.32 м (1H<sub>аром</sub>), 7.50–7.51 м (1H<sub>аром</sub>), 7.61–7.63 м (1H<sub>аром</sub>), 7.70–7.79 м (1H<sub>аром</sub>), 11.25 с (1H, NH). Найдено, %: C 62.47; H 5.20; N 7.25.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 62.49; H 5.24; N 7.29. *M* 384.13.

**2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-этоксифенил)бутановая кислота (3i).** Выход 2.28 г (62%), белые кристаллы, т.пл. 133–135°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3206 (NH), 1731 (CONH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: форма А (76%): 1.34–1.37 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 с (3H,

CH<sub>3</sub>), 4.04–4.11 м (4H, CH<sub>2</sub>), 7.02–7.04 м (2H<sub>аром</sub>), 7.32–7.34 м (2H<sub>аром</sub>), 7.72–7.74 м (2H<sub>аром</sub>), 7.84–7.86 м (2H<sub>аром</sub>), 10.34 с (1H, NH); форма Б (24%): 1.33–1.37 м (3H, CH<sub>3</sub>), 2.39 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.11–4.16 м (4H, CH<sub>2</sub>), 7.08–7.10 м (2H<sub>аром</sub>), 7.30–7.32 м (2H<sub>аром</sub>), 7.72–7.76 м (2H<sub>аром</sub>), 7.96–8.00 м (2H<sub>аром</sub>), 10.13 с (1H, NH). Найдено, %: С 65.20; Н 5.44; N 7.63. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 65.21; Н 5.47; N 7.60. *M* 368.39.

**2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-этилфенил)бутановая кислота (3j).** Выход 2.47 г (70%), белые кристаллы, т.пл. 191–193°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3202 (NH), 1739 (CONH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: форма А (71%): 1.17–1.22 м (3H, CH<sub>3</sub>), 2.37 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.27–3.34 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.57 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.14–7.42 м (4H<sub>аром</sub>), 7.63–7.65 м (2H<sub>аром</sub>), 7.72–7.76 м (2H<sub>аром</sub>), 11.21 с (1H, NH); форма Б (29%): 1.19–1.23 м (3H, CH<sub>3</sub>), 2.37 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.45–3.47 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.28 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.14–7.42 м (4H<sub>аром</sub>), 7.84–7.86 м (2H<sub>аром</sub>), 7.94–7.96 м (2H<sub>аром</sub>), 9.84 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.14; Н 5.70; N 7.96. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 68.17; Н 5.72; N 7.95. *M* 352.39.

**2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-фторфенил)бутановая кислота (3k).** Выход 2.53 г (74%), желтые кристаллы, т.пл. 142–144°C (ацетонитрил). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3185 (NH), 1747 (CONH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: форма А (61%): 2.37 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.58 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.13–7.76 м (8H<sub>аром</sub>), 11.23 с (1H, NH); форма Б (39%): 2.34 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.30 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.13–7.76 м (8H<sub>аром</sub>), 9.85 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.14; Н 4.40; N 8.15. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 63.16; Н 4.42; N 8.18. *M* 342.33.

**2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-бромфенил)бутановая кислота (3l).** Выход 3.59 г (89%), желтые кристаллы, т.пл. 198–200°C (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: форма А (69%): 2.37 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.57 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.15–7.39 м (4H<sub>аром</sub>), 7.74–7.76 м (2H<sub>аром</sub>), 7.94–7.97 м (2H<sub>аром</sub>), 11.23 с (1H, NH); форма Б (31%): 2.34 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.29 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.15–7.39 м (4H<sub>аром</sub>), 7.66–7.68 м (2H<sub>аром</sub>), 7.78–7.81 м (2H<sub>аром</sub>), 9.85 с (1H, NH). Найдено, %: С 53.60; Н 3.74; N 6.90. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 53.62; Н 3.75; N 6.95. *M* 403.23.

**2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(нафт-1-ил)бутановая кислота (3m).** Выход 3.48 г (93%), белые кристаллы, т.пл. 192–194°C (изопропиловый спирт). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3181 (NH), 1748 (CONH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: форма А (67%): 2.38 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.69 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.40–8.04 м (11H<sub>аром</sub>), 11.34 с (1H, NH); форма Б (33%): 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.40 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.40–8.04 м (11H<sub>аром</sub>), 10.84 с (1H, NH). Найдено, %: С 70.55; Н 4.82; N 7.45. C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 70.58; Н 4.85; N 7.48. *M* 374.40.

**2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бутановая кислота (3n).** Выход 2.38 г (72%), белые кристаллы, т.пл. 166–168°C (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: форма А (68%): 2.38 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.26 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.27–7.39 м (3H<sub>аром</sub>), 7.74–7.78 м (2H<sub>аром</sub>), 8.05–8.08 м (2H<sub>аром</sub>), 11.26 с (1H, NH); форма Б (32%): 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.56 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.27–7.39 м (3H<sub>аром</sub>), 7.74–7.78 м (2H<sub>аром</sub>), 8.05–8.08 м (2H<sub>аром</sub>), 11.54 с (1H, NH). Найдено, %: С 58.15; Н 4.29; N 8.44. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 58.17; Н 4.27; N 8.48. *M* 330.36.

**Синтез замещенных 3-гидразоно-3H-фуран-2-онов 4a–n.** Раствор 0.01 моль кислот **3a–n** в пропионовом ангидриде 8 мл медленно нагревали до 150°C и перемешивали в течение 60 мин. Полученный раствор охлаждали, выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали и промывали безводным диэтиловым эфиром. Кристаллический осадок сушили в вакуумном сушильном шкафу 3 ч при температуре 90°C.

**N-(2-Оксо-5-фенилфуран-3(2H)-илиден)-4-нитробензогидразид (4a).** Выход 2.49 г (74%), желтые кристаллы, т.пл. 223–234°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3276 (NH), 1811 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: форма А (57%): 7.28 с (1H<sub>аром</sub>), 7.56–7.62 м (3H<sub>аром</sub>), 7.87–7.90 м (2H<sub>аром</sub>), 8.12–8.16 м (2H<sub>аром</sub>), 8.43–8.45 м (2H<sub>аром</sub>), 12.51 с (1H, NH); форма Б (43%): 7.56–7.62 м (4H<sub>аром</sub>), 7.78–7.80 м (2H<sub>аром</sub>), 8.12–8.16 м (2H<sub>аром</sub>), 8.37–8.39 м (2H<sub>аром</sub>), 12.22 (1H, NH). Найдено, %: С 60.57; Н 3.28; N 12.44. C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 60.54; Н 3.29; N 12.46. *M* 337.29.

**N-[5-(4-Метилфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден]-4-нитробензогидразид (4b).** Выход 2.60 г

(74%), желтые кристаллы, т.пл. 228–229°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3304 (NH), 1821 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: форма А (22%): 2.40 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.19 с (1H<sub>аром</sub>), 7.37–7.43 м (2H<sub>аром</sub>), 7.76–7.78 м (2H<sub>аром</sub>), 8.11–8.19 м (2H<sub>аром</sub>), 8.42–8.44 м (2H<sub>аром</sub>), 12.50 с (1H, NH); форма Б (78%): 2.41 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.37–7.43 м (2H<sub>аром</sub>), 7.53 с (1H<sub>аром</sub>), 7.67–7.69 м (2H<sub>аром</sub>), 8.11–8.19 м (2H<sub>аром</sub>), 8.36–8.38 м (2H<sub>аром</sub>), 12.13 с (1H, NH). Найдено, %: С 61.50; Н 3.75; N 11.94.  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 61.54; Н 3.73; N 11.96. *M* 351.32.

***N*-[2-Оксо-5-(4-этилфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-нитробензогидразид (4с).** Выход 2.23 г (63%), желтые кристаллы, т.пл. 230–231°C (толуол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3272 (NH), 1792 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: форма А (50%): 1.17–1.25 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.17–2.67–2.74 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.40–7.46 м (2H<sub>аром</sub>), 7.50 с (1H<sub>аром</sub>), 7.79–7.81 м (2H<sub>аром</sub>), 8.11–8.14 м (2H<sub>аром</sub>), 8.43–8.45 м (2H<sub>аром</sub>), 12.51 с (1H, NH); форма Б (50%): 1.17–1.25 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.17–2.67–2.74 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.20 с (1H<sub>аром</sub>), 7.40–7.46 м (2H<sub>аром</sub>), 7.70–7.72 м (2H<sub>аром</sub>), 8.11–8.14 м (2H<sub>аром</sub>), 8.37–8.39 м (2H<sub>аром</sub>), 12.09 с (1H, NH). Найдено, %: С 62.45; Н 4.12; N 11.53.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 62.46; Н 4.14; N 11.50. *M* 365.34.

***N*-[2-Оксо-5-(2,4-диметоксифенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-нитробензогидразид (4д).** Выход 2.62 г (66%), желтые кристаллы, т.пл. 223–224°C (толуол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3300 (NH), 1808 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: форма А (83%): 3.87 с (6H,  $2\text{OCH}_3$ ), 7.13–7.15 м (1H<sub>аром</sub>), 7.17 с (1H<sub>аром</sub>), 7.41–7.48 м (2H<sub>аром</sub>), 8.11–8.13 м (2H<sub>аром</sub>), 8.43–8.45 м (2H<sub>аром</sub>), 12.47 с (1H, NH); форма Б (17%): 3.87 с (6H,  $2\text{OCH}_3$ ), 7.13–7.17 м (2H<sub>аром</sub>), 7.41–7.48 м (2H<sub>аром</sub>), 8.11–8.13 м (2H<sub>аром</sub>), 8.37–8.39 м (2H<sub>аром</sub>), 11.99 с (1H, NH). Найдено, %: С 57.40; Н 3.84; N 10.55.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_7$ . Вычислено, %: С 57.43; Н 3.81; N 10.58. *M* 397.34.

***N*-[2-Оксо-5-(4-фторфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-нитробензогидразид (4е).** Выход 2.52 г (71%), оранжевые кристаллы, т.пл. 233–235°C (толуол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3205 (NH), 1801 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: форма А (50%): 7.25–7.62 м (3H<sub>аром</sub>), 7.82–7.95 м (2H<sub>аром</sub>), 8.11–8.13 м (2H<sub>аром</sub>), 8.42–8.45 м (2H<sub>аром</sub>), 12.51 с (1H, NH); форма Б (50%): 7.25–7.62 м (3H<sub>аром</sub>),

7.82–7.95 м (2H<sub>аром</sub>), 8.11–8.13 м (2H<sub>аром</sub>), 8.37–8.39 м (2H<sub>аром</sub>), 12.16 с (1H, NH). Найдено, %: С 57.49; Н 2.83; N 11.80.  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 57.47; Н 2.84; N 11.83. *M* 355.28.

***N*-[2-Оксо-5-(тиофен-2-ил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-нитробензогидразид (4ф).** Выход 2.57 г (75%), желтые кристаллы, т.пл. 257–258°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3262 (NH), 1801 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.31 т (1H<sub>аром</sub>,  $J$  4.2 Гц), 7.36 с (1H<sub>аром</sub>), 7.72 д (1H<sub>аром</sub>,  $J$  3.5 Гц), 7.99 д (1H<sub>аром</sub>,  $J$  4.9 Гц), 8.13–8.17 м (2H<sub>аром</sub>), 8.35–8.37 м (2H<sub>аром</sub>), 12.30 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 95.8, 123.8, 129.8, 130.2, 130.6, 131.0, 132.8, 139.4, 149.8, 155.4, 163.5, 166.4. Найдено, %: С 52.49; Н 2.65; N 12.20.  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 52.48; Н 2.64; N 12.24. *M* 343.31.

***N*-[2-Оксо-5-(4-метоксифенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4г).** Выход 2.45 г (73%), оранжевые кристаллы, т.пл. 189–191°C (толуол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3185 (NH), 1800 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.40–2.41 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.87 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.01–7.04 м (2H<sub>аром</sub>), 7.30 с (1H<sub>аром</sub>), 7.36–7.40 м (4H<sub>аром</sub>), 7.80–7.83 м (2H<sub>аром</sub>), 11.74 с (1H, NH). Найдено, %: С 67.88; Н 4.82; N 8.30.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 67.85; Н 4.80; N 8.33. *M* 336.35.

***N*-[2-Оксо-5-(3,4-диметоксифенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4h).** Выход 3.22 г (88%), красные кристаллы, т.пл. 232–234°C (диоксан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3177 (NH), 1799 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.41–2.42 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.86 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.16–7.18 м (1H<sub>аром</sub>), 7.24–7.26 м (1H<sub>аром</sub>), 7.35–7.39 м (3H<sub>аром</sub>), 7.47 с (1H<sub>аром</sub>), 7.83–7.87 м (2H<sub>аром</sub>), 11.64 с (1H, NH). Найдено, %: С 65.59; Н 4.92; N 7.68.  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 65.57; Н 4.95; N 7.65. *M* 366.37.

***N*-[2-Оксо-5-(4-этоксифенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4и).** Выход 2.20 г (63%), оранжевые кристаллы, т.пл. 205–207°C (толуол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3210 (NH), 1798 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: форма А (79%): 1.34–1.37 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.06–4.11 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.01–7.44 м (5H<sub>аром</sub>), 7.71–7.88 м (4H<sub>аром</sub>), 10.33 с (1H, NH); форма Б (21%):

1.35–1.38 м (3H, CH<sub>3</sub>), 2.42 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.07–4.13 м (2H, CH<sub>2</sub>), 7.01–7.44 м (5H<sub>аром</sub>), 7.71–7.88 м (4H<sub>аром</sub>), 10.01 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.53; Н 5.15; N 8.04. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 68.56; Н 5.18; N 8.00. *M* 350.37.

***N*-[2-Оксо-5-(4-этилфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4j).** Выход 1.97 г (59%), оранжевые кристаллы, т.пл. 215–217°C (толуол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3169 (NH), 1800 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: форма А (94%): 1.23 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J*<sub>HH</sub> 7.5 Гц), 2.42 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.70 к (2H, CH<sub>2</sub>, *J*<sub>HH</sub> 7.5 Гц), 7.35–7.39 м (2H<sub>аром</sub>), 7.42–7.45 м (2H<sub>аром</sub>), 7.56 с (1H<sub>аром</sub>), 7.68–7.72 м (2H<sub>аром</sub>), 7.84–7.87 м (2H<sub>аром</sub>), 11.73 с (1H, NH); форма Б (29%): 1.20–1.25 м (3H, CH<sub>3</sub>), 2.31 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.67–2.74 м (2H, CH<sub>2</sub>), 7.12–7.31 м (5H<sub>аром</sub>), 7.73–7.81 м (4H<sub>аром</sub>), 11.65 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 15.5, 21.6, 28.7, 96.1, 125.1, 126.2, 129.2, 129.3, 129.4, 130.3, 143.0, 149.0, 160.0, 164.0. Найдено, %: С 71.80; Н 5.45; N 8.35. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 71.84; Н 5.43; N 8.38. *M* 334.38.

***N*-[2-Оксо-5-(4-фторфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4k).** Выход 1.88 г (58%), желтые кристаллы, т.пл. 238–240°C (толуол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3247 (NH), 1809 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.42 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.37–7.39 м (2H<sub>аром</sub>), 7.66 с (1H<sub>аром</sub>), 7.85–7.87 м (2H<sub>аром</sub>), 7.98–8.00 м (1H<sub>аром</sub>), 8.08–8.11 м (1H<sub>аром</sub>), 8.16–8.18 м (1H<sub>аром</sub>), 8.42–8.45 м (1H<sub>аром</sub>), 11.93 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 21.6, 101.4, 125.0, 125.2, 125.9, 127.2, 128.0, 128.4, 129.4, 129.7, 129.9, 130.4, 132.8, 134.0, 143.1, 159.5, 163.8. Найдено, %: С 66.63; Н 4.00; N 8.65. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 66.66; Н 4.04; N 8.64. *M* 324.31.

***N*-[2-Оксо-5-(4-бромфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4l).** Выход 2.73 г (71%), желтые кристаллы, т.пл. 215–217°C (диоксан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3202 (NH), 1808 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: форма А (80%): 2.42 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.37–7.39 м (2H<sub>аром</sub>), 7.64 с (1H<sub>аром</sub>), 7.69–7.86 м (6H<sub>аром</sub>), 11.82 с (1H, NH); форма Б (20%): 2.37 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.32 с (1H<sub>аром</sub>), 7.43–7.45 м (2H<sub>аром</sub>), 7.69–7.86 м (6H<sub>аром</sub>), 11.73 с (1H, NH). Найдено, %: С 56.15; Н 3.42; N 7.24. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 56.12; Н 3.40; N 7.27. *M* 385.22.

***N*-[2-Оксо-5-(нафт-1-ил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4m).** Выход 2.63 г (74%), желтые кристаллы, т.пл. 228–229°C (толуол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3157 (NH), 1797 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.42 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.24 с (1H<sub>аром</sub>), 7.39–7.45 м (6H<sub>аром</sub>), 7.77–7.86 м (5H<sub>аром</sub>), 11.79 с (1H, NH). Найдено, %: С 74.12; Н 4.51; N 7.89. C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 74.15; Н 4.53; N 7.86. *M* 356.38.

***N*-[2-Оксо-5-(тиофен-2-ил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-метилбензогидразид (4n).** Выход 1.90 г (61%), оранжевые кристаллы, т.пл. 224–226°C (толуол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3198 (NH), 1801 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.42 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.29–7.44 м (4H<sub>аром</sub>), 7.70–7.72 м (2H<sub>аром</sub>), 7.97–8.00 м (2H<sub>аром</sub>), 11.72 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 21.6, 95.8, 128.0, 129.6, 129.8, 130.0, 130.2, 130.3, 130.6, 132.6, 143.0, 155.0, 163.6. Найдено, %: С 61.53; Н 3.87; N 8.97. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 61.53; Н 3.87; N 8.97. *M* 312.34.

Противовоспалительная активность изучена в опытах на 30 белых беспородных крысах обоего пола массой 220–260 г. Соединения **3a–n** и **4a–n** вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальном растворе за час до моделирования острого каррагенинового воспаления. Каррагениновый отек вызывали субплантарной инъекцией 0.1 мл 1% раствора флогена в заднюю лапу крысы. О противовоспалительной активности судили по изменению выраженности воспаления в динамике, которое регистрировали онкометрически через 2 и 4 ч после моделирования воспаления [60]. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 2% крахмального раствора. Препаратом сравнения служил ортофен в дозе 10 мг/кг. Результаты исследования противовоспалительной активности представлены в таблице.

Острую токсичность (ЛД<sub>50</sub>, мг/мл) соединений **3a–n** и **4a–n** определяли по методу Г.Н. Першина [61]. Соединения **3a–n** и **4a–n** вводили внутрибрюшинно белым мышам массой 16–18 г в виде взвеси в 2% крахмальной слизи и наблюдали за поведением и гибелью животных в течение 10 сут. Для исследуемых соединений **3a–n** и **4a–n** ЛД<sub>50</sub> составляет > 1500 мг/кг. Согласно классификации

Противовоспалительная активность исследованных соединений **3a–n** и **4a–n**<sup>a</sup>

Соединение	Доза, мг/кг	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Процент торможения каррагенинового отека
			4 ч
Контроль	–	–	0.00
<b>3a</b>	50	> 1500	39.59
<b>3b</b>	50	> 1500	40.62
<b>3c</b>	50	> 1500	7.04
<b>3d</b>	50	> 1500	1.29
<b>3e</b>	50	> 1500	44.99
<b>3f</b>	50	> 1500	37.59
<b>3g</b>	50	> 1500	26.33
<b>3h</b>	50	> 1500	28.93
<b>3i</b>	50	> 1500	15.47
<b>3j</b>	<b>50</b>	<b>&gt; 1500</b>	<b>55.33</b>
<b>3k</b>	50	> 1500	0.00
<b>3l</b>	50	> 1500	41.69
<b>3m</b>	50	> 1500	29.92
<b>3n</b>	50	> 1500	40.63
<b>4a</b>	50	> 1500	42.44
<b>4b</b>	50	> 1500	40.49
<b>4c</b>	50	> 1500	–2.72
<b>4d</b>	50	> 1500	32.42
<b>4e</b>	50	> 1500	20.25
<b>4f</b>	50	> 1500	49.69
<b>4g</b>	<b>50</b>	<b>&gt; 1500</b>	<b>55.04</b>
<b>4h</b>	50	> 1500	–0.15
<b>4i</b>	50	> 1500	26.45
<b>4j</b>	<b>50</b>	<b>&gt; 1500</b>	<b>73.74</b>
<b>4k</b>	50	> 1500	25.34
<b>4l</b>	50	> 1500	3.13
<b>4m</b>	50	> 1500	17.63
<b>4n</b>	<b>50</b>	<b>&gt; 1500</b>	<b>68.26</b>
Ортофен	10	74	52.80

<sup>a</sup> Достоверность различий по сравнению с контролем  $p < 0.05$



токсичности препаратов соединения **3a–n** и **4a–n** относятся к V классу практически нетоксичных препаратов [62].

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при  $p < 0.05$  [63].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-оны **4a–n**, обладают более выраженной противовоспалительной активностью, чем их прекурсоры замещенных 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот **3a–n**. В то же самое время введение этильного заместителя в четвертое положение ароматического кольца соединений **3j** и **4j**, показало максимальный противовоспалительный эффект как для соединений **3a–n**, так и для соединений **4a–n**. Также высокий противовоспалительный эффект, превышающий препараты сравнения был обнаружен для соединения **4n**, содержащего тиофеновый заместитель в 5 положении фуранового кольца. Кроме этого, отрицательный противовоспалительный эффект был обнаружен для соединений **4c** и **4h**. Установлено, что все полученные в ходе выполнения проекта соединения относятся к V классу практически не токсичных препаратов, что подчеркивает перспективность их дальнейшего использования. Проведённые исследования показали перспективность исследования в данной области с целью поиска более активных соединений с низкой токсичностью.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 г.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Денисова Елена Игоревна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9721-7200>

Шипиловских Сергей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8917-2583>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Huang L., Yang J., Wang T., Gao J., Xu D. *J. Nanobiotechnol.* **2022**, *20*, 49. doi 10.1186/s12951-022-01257-4
- Zhao R., Fu J., Zhu L., Chen Y., Liu B. *J. Hematol. Oncol.* **2022**, *15*, 14. doi 10.1186/s13045-022-01230-6
- Bouz G., Doležal M. *Pharmaceuticals.* **2021**, *14*, 1312. doi 10.3390/ph14121312
- Samy K.E., Gampe C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2022**, *62*, 128627. doi 10.1016/j.bmcl.2022.128627
- Mouchlis V.D., Serra A., Muratov E.N., Lima M.N., Brooks W.H. Wuhan: SCIRP. **2021**, 159.
- Jhinjharia D., Kaushik A.C., Sahi S. *Chemoinformatics and Bioinformatics in the Pharmaceutical Sciences*. London: Academic Press. **2021**, 55–103. doi 10.1016/B978-0-12-821748-1.00009-9
- Wong V.W.Y., Huang Y., Wei W.I., Wong S.Y.S., Kwok K.O. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* **2022**, *11*, 7. doi 10.1186/s13756-021-01044-0
- Ma Y., Frutos-Beltra'n E., Kang D., Pannecouque C., De Clercq E., Mene'ndez-Arias L., Liu X., Zhan P. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 4514–4540. doi 10.1039/d0cs01084g
- Maoyu X., Jun H., Liyang Y., Xiguan C., Xuyu Z., Yingying S. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 1664–3224. doi 10.3389/fimmu.2021.799428
- Lei C., Yuqin Z., Weiju W., Gaoxiong W., Shuai-shuai Z., Hongwei C. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2021**, *9*, 2296–4185. doi 10.3389/fbioe.2021.798882
- Ciemny M., Kurcinski M., Kamel K., Kolinski A., Alam N., Schueler-Furman O., Kmiecik S. *Drug. Discov. Today.* **2018**, *23*, 1530–1537. doi 10.1016/j.drudis.2018.05.006
- Qureshi R., Zou B., Alam T., Wu J., Lee V., Yan H. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* **2022**. doi 10.1109/TCBB.2022.3141697
- Bai Q., Liu S., Tian Y., Xu T., Jesús Banegas-Luna A., Pérez-Sánchez H., Huang J., Liu H., Yao X. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2021**, 1581. doi 10.1002/wcms.1581
- Sehrish B., Abdul H., Mariya AR., Shafia I., Jamshed I. *Curr. Med. Chem.* **2021**, *28*, 4484–4498. doi 10.2174/0929867327666201027153617
- Sayed H.H., Hashem A.I., Yousif N.M., El-Sayed W.A. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2007**, *340*, 315–319. doi 10.1002/ardp.200700043
- Zhu G., Fu W., Han B., Shi J., Tong B., Cai Z., Zhi J., Dong Y. *Macromol. Rapid. Commun.* **2021**, *42*, 2000463. doi 10.1002/marc.202000463

17. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15788–15796. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
18. Шипиловских С.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 138–141. [Shipilovskikh S.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 137–140.] doi 10.1134/S1070428017010274
19. Pelliccia S., Alfano A.I., Luciano P., Novellino E., Massarotti A., Tron G.C., Ravelli D., Giustiniano M. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1981–1990. doi 10.1021/acs.joc.9b02709
20. Fu W., Shi J., Tong B., Cai Z., Zhi J., Dong Y. *Macromolecules.* **2019**, *52*, 3319–3326. doi 10.1021/acs.macromol.9b00408
21. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1869–1871. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1853–1855.] doi 10.1134/S1070428014120288
22. Rios-Gutierrez M., Domingo L.R., Perez P. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 84797–84809. doi 10.1039/C5RA15662A
23. Mayorova O.A., Yegorova A.Y. *Magn. Reson. Chem.* **2015**, *53*, 853–856. doi 10.1002/mrc.4270
24. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2022**, *92*, 1378–1386. [Igidov S.N., Turyshv A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 1629–1636.] doi 10.1134/S1070363222090067
25. Hu W., Li Z., Li J., Wu W., Liu H., Jiang H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3509. doi 10.1002/adsc.201700533
26. Гавкус Д.Н., Майорова О.А., Борисов М.Ю. Егорова А.Ю. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 1230–1233. [Gavkus D.N., Maiorova O.A., Borisov M.Y., Egorova A.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1229–1232.] doi 10.1134/s107042801209014x
27. Шипиловских С.А., Ваганова В.Ю., Махмудова Р.Р., Рубцов А.Е. *ЖОХ.* **2020**, *90*, 513–521. [Shipilovskikh S.A., Vaganov V.Y., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 583–589.] doi 10.1134/S1070363220040040
28. Huang F., Liu Z., Wang Q., Lou J., Yu Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3660–3663. doi 10.1021/acs.orglett.7b01668
29. Denisova E.I., Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E. *AIP Conf. Proc.* **2020**. doi 10.1063/5.0018515
30. Харитоновна С.С., Игидов Н.М., Захматов А.В., Рубцов А.Е. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 252–261. [Kharitonova S.S., Igidov N.M., Zakhmatov A.V., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 243–252.] doi 10.1134/S1070428013020115
31. Boichuk S., Galembikova A., Syuzov K., Dunaev P., Bikinieva F., Aukhadieva A., Zykova S., Igidov N., Gankova K., Novikova M., Kopnin P. *Molecules.* **2021**, *26*, 5780. doi 10.3390/molecules26195780
32. Boichuk S., Galembikova A., Bikinieva F., Dunaev P., Aukhadieva A., Syuzov K., Zykova S., Igidov N., Ksenofontov A., Bocharov P. *Molecules.* **2021**, *26*, 616. doi 10.3390/molecules26030616
33. Dias A., Bouvier D., Crepin T., McCarthy A.A., Hart D.J., Baudin F., Cusack S., Ruigrok R.W. *Nature.* **2009**, *458*, 914–918. doi 10.1038/nature07745
34. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 305–307. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 298–300.] doi 10.1134/S1070428014020286
35. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, *63*, 2205–2207. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 2205–2207.] doi 10.1007/s11172-014-0722-4
36. Fernández-García Y., Horst S., Bassetto M., Brancale A., Neyts J., Rogolino D., Sechi M., Carcelli M., Günther S., Rocha-Pereira J. *Antivir. Res.* **2020**, *183*, 104947. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104947
37. Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarić Z. *Bioorg. Chem.* **2020**, *105*, 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
38. Hu L., Zhang S., He X., Luo Z., Wang X., Liu W., Qin X. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 177–182. doi 10.1016/j.bmc.2011.11.014
39. Singh K.S., Sharma R., Reddy P.A.N., Vonteddu P., Good M., Sundarajan A., Choi H., Muthumani K., Kossenkov A., Goldman A.R., Tang H.Y., Totrov M., Cassel J., Murphy M.E., Somasundaram R., Herlyn M., Salvino J.M., Dotiwala F. *Nature.* **2021**, *589*, 597–602. doi 10.1038/s41586-020-03074-x
40. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОХ.* **2020**, *90*, 708–714. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 809–814.] doi 10.1134/S1070363220050084
41. Zhang K., Tran C., Alami M., Hamze A., Provot O. *Pharmaceuticals.* **2021**, *14*, 779. doi 10.3390/ph14080779
42. Денисова Е.И., Липин Д.В., Пархома К.Ю., Девяткин И.О., Шипиловских Д.А., Чашина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 1736–1743. [Denisova E.I., Lipin D.V., Parkhoma K.Yu., Devyatkin I.O., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1955–1960.] doi 10.1134/S1070428021120083

43. Липин Д.В., Денисова Е.И., Девяткин И.О., Оконешникова Е.А., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 1962–1968. [Lipin D.V., Denisova E.I., Devyatkin I.O., Okoneshnikova E.A., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 2469–2474.] doi 10.1134/S1070363221120161
44. Mohamed M.F.A., Youssif B.G.M., Shaykoon M.S.A., Abdelrahman M.H., Elsadek B.E.M., Aboraia A.S., Abu-Rahma G.E.A. *Bioorg. Chem.* **2019**, *91*, 103127. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103127
45. Fyfe T.J., Zarzycka B., Lim H.D., Kellam B., Mistry S.N., Katrich V., Scammells P.J., Lane J.R., Capuano B. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 174–206. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01565
46. Fayed A.A., Alahmadi Y.M., Yousif M.N.M., Yousif N.M., Amer A.A., El-Farargy A.F., Ouf N.H., Gad F.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 1887. doi 10.1134/s1070363219090251
47. Rossetti A., Bono N., Candiani G., Meneghetti F., Roda G., Sacchetti A. *Chem. Biodivers.* **2019**, *16*, 1900097. doi 10.1002/cbdv.201900097
48. Khalifa M.E., Algothami W.M. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1207*, 127784. doi 10.1016/j.molstruc.2020.127784
49. Mahdavi B., Hosseini-Tabar S.M., Rezaei-Seresht E., Rezaei-Seresht H., Falanji F. *J. Iran. Chem. Sos.* **2020**, *17*, 809–815. doi 10.1007/s13738-019-01813-0
50. Горбунова И.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 1333–1339. [Gorbunova I.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 1623–1628.] doi 10.1134/S1070363221090048
51. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *AIP Conf. Proc.* **2020**, *2280*, 0018486. doi 10.1063/5.0018486
52. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E., Zalesov V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 658–661. doi 10.1007/s10593-009-0334-3
53. Горбунова И.А., Шаравьева Ю.О., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Шадрин В.М., Пулина Н.А., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2022**, *92*, 1520–1527. [Gorbunova I.A., Sharavyeva Yu.O., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Shadrin V.M., Pulina N.A., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 1520–1527.] doi 10.1134/S1070363222100048
54. Сюткина А.И., Шаравьева Ю.О., Чащина С.В., Шипиловских С.А., Игидов Н.М. *Изв. АН. Сер. хим.* **2022**, *71*, 496–499. [Siutkina A.I., Sharavyeva Y.O., Chashchina S.V., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, *71*, 496–501.] doi 10.1007/s11172-022-3439-9
55. Шаравьева Ю.О., Сюткина А.И., Чащина С.В., Новикова В.В., Махмудов Р.Р., Шипиловских С.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2022**, *71*, 538–542. [Sharavyeva Y.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Novikova V.V., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, *71*, 538–542.] doi 10.1007/s11172-022-3445-y
56. Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 1587–1593. [Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 2025–2030.] doi 10.1134/S1070363221100157
57. Siutkina A.I., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Kizimova I.A., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1874–1881. doi 10.1134/s1070428021110105
58. Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Balandina S.Y., Rubtsov A.E. *AIP Conf. Proc.* **2020**, *2280*, 0018494. doi 10.1063/5.0018494
59. Gunina E., Zhestkij N., Bachinin S., Fisenko S.P., Shipilovskikh D.A., Milichko V.A., Shipilovskikh S.A. *Photonics Nanostruct.* **2022**, *48*, 1569–4410. doi 10.1016/j.photonics.2021.100990
60. *Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных веществ*. Фармакологический комитет МЗ СССР. Протокол № 22 от 11 ноября **1982**. М.
61. Першин Г.Н. *Методы экспериментальной химиотерапии*. М.: Медицина. **1971**, 109–117.
62. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. *Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: Справочник*. М.: Медицина. **1977**.
63. Беленький М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Ленинград: Медгиз. **1963**.

# Synthesis, Intramolecular Cyclization, and Anti-Inflammatory Activity of Substituted 2-[2-(4-R-Benzoyl)hydrazono]-4-oxobut-2-enoic Acids

D. V. Lipin<sup>a</sup>, E. I. Denisova<sup>a, b</sup>, D. A. Shipilovskikh<sup>c</sup>, R. R. Makhmudov<sup>a</sup>,  
N. M. Igidov<sup>b</sup>, and S. A. Shipilovskikh<sup>a, d, \*</sup>

<sup>a</sup> Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia

<sup>b</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Ekaterinskaya, 101, 614990, Perm, Russia

<sup>c</sup> Perm National Research Polytechnic University, Komsomolsky prosp., 29, 614990, Perm, Russia

<sup>d</sup> ИТМО University, School of Physics and Engineering, Kronverkskii prosp., 49, lit. A, 197101, St. Petersburg, Russia

\*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Received May 16, 2022; revised June 10, 2022; accepted June 12, 2022

The scope of the method for the synthesis of 2-[2-(4-R-benzoyl)hydrazono]-4-oxobut-2-enoic acids has been extended and their intramolecular cyclization in the presence of propionic anhydride has been studied. The study of anti-inflammatory activity and acute toxicity of the obtained compounds was carried out. Substances with pronounced anti-inflammatory activity at or above the current level of reference drugs used in medicine have been found.

**Keywords:** 2,4-dioxobutanoic acids, 3-imino(hydrazono)furan-2(3H)-one, anti-inflammatory activity, acute toxicity, drug