

## СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2,5-ДИГИДРОФУРАНОВ

<sup>1</sup> Ереванский государственный университет, Ереван, Армения;

<sup>2</sup> Институт тонкой органической химии А. Л. Мнджояна НАН РА, Ереван, Армения

Осуществлен синтез и исследована антибактериальная активность новых производных 2,5-дигидрофуранов. Результаты исследований показали, что эти соединения проявляют умеренную антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

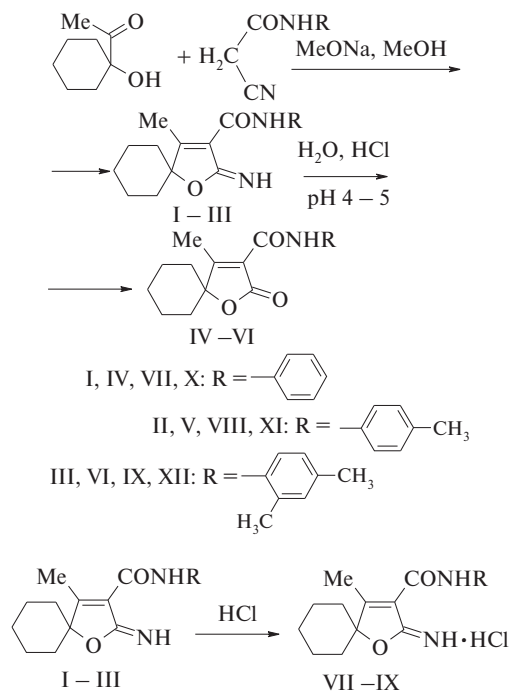
**Ключевые слова:** производные 2,5-дигидрофуранов, синтез, антибактериальная активность.

Производные 2,5-дигидрофуранов обладают широким спектром биологической активности [1–3]. Среди производных 2,5-дигидрофуранов особый интерес представляют бициклические производные спиростроения [4–6] с антибактериальной активностью [7]. Ценными свойствами обладает выделенный из ливанского кедра природный терпеноид — андириолон, представляющий собой ненасыщенный  $\gamma$ -лактон со спироструктурой [8]. Поэтому синтез систем, сочетающих в себе как  $\gamma$ -лактонное, так и шестичленное кольца, актуален. С целью поиска новых соединений в ряду 2,5-дигидрофуранов, обладающих антибактериальной активностью, нами продолжены работы по синтезу и изучению производных 2,5-дигидрофуранов, содержащих циклогексановое кольцо.

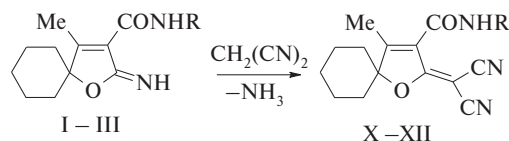
Изучено взаимодействие 1-ацетилциклогексанола с N-арилзамещенными амидами циануксусной кислоты в ранее разработанных нами условиях конденсации  $\alpha$ -гидроксикетонов с соединениями, содержащими активную метиленовую группу, а именно в присутствии метилата натрия в среде абсолютного метанола [9]. Установлено, что вопреки литературным данным [10] указанная реакция приводит к образованию нового класса соединений — 2-имино-3-(N-арил)карбамоил-2,5-дигидрофуранам (I–III), а не замещенным 3-пиролин-2-онам. Изучены и разработаны оптимальные условия реакции: молярное соотношение реагентов 1-ацетилциклогексанол — N-арилзамещенный амид циануксусной кислоты — метилат натрия = 1:1:0,1 при нагревании до 40 °С в течение 5 ч. Строение полученных дигидрофуранов I–III доказано физико-химическими методами, а также химическими превращениями.

Установлено, что дигидрофураны I–III легко гидролизуются в кислой среде (при pH 4–5) и приводят к соответствующим 2,5-дигидрофуран-2-онам (IV–VI), полученным и охарактеризованным нами ранее [11].

Изучена солеобразующая способность указанных 2,5-дигидрофуранов I–III и установлено, что они легко превращаются в соответствующие гидрохлориды (VII–IX).



Осуществлен синтез дицианометиленпроизводных 2,5-дигидрофуранов (X–XII), которые представляют самостоятельный интерес. Показано, что они легко получают взаимодействием соединений I–III с малонитрилом. Реакция протекает при комнатной температуре при смешивании эквимольных количеств исходных компонентов с образованием с хорошими выходами соответствующих 2-дицианометилен-2,5-дигидрофуранов (X–XII).



### Экспериментальная химическая часть

ИК спектры сняты на спектрометре Spekdord 571 в вазелиновом масле, ЯМР <sup>1</sup>H спектры — на спектрометре Mercuri-300 Varian (300 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub> — ССl<sub>4</sub>, 1:3. Ход реакции и чистоту синтезированных соединений контролировали с помощью ТСХ на

пластинах Silufol UV-254 в системе элюентов ацетон — бензол, 1:2, проявление парами йода. Физико-химические и спектральные характеристики впервые синтезированных соединений представлены в табл. 1. Данные элементного анализа синтезированных соединений на С, Н и N соответствуют вычисленным.

**2-Имино-3-(N-арил)карбамоил-4-метил-5,5-пентаметилен-2,5-дигидрофураны (I – III).** К раствору метилата натрия в абсолютном метаноле (1 ммоль натрия в 20 мл метанола) добавляют 1,42 г (10 ммоль) 1-ацетилциклогексанола и 10 ммоль соответствующего ариламида циануксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают при 40 °С 5 ч. При пониженном давлении удаляют метанол. К остатку приливают воду, выпавший осадок фильтруют, промывают водой, перекристаллизовывают из этанола.

**3-(N-Арил)карбамоил-4-метил-5,5-пентаметилен-2,5-дигидрофуран-2-оны (IV – VI).** Смесь 1 ммоль соединения I – III и 5 мл воды в присутствии соляной

кислоты (рН среды 4 – 5) нагревают 3 ч при 85 – 90 °С. Реакционную смесь охлаждают, экстрагируют эфиром (5 мл · 3) и высушивают над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перекристаллизовывают из петролейного эфира.

**Гидрохлориды 2-имино-3-(N-арил)карбамоил-4-метил-5,5-пентаметилен-2,5-дигидрофуранов (VII – IX).** Через бензольный раствора 1 ммоль соединения I – III пропускают газообразный хлороводород. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают эфиром.

**2-Дицианометилен-3-(N-арил)карбамоил-4-метил-5,5-пентаметилен-2,5-дигидрофураны (X – XII).** Смесь 2,5 ммоль соединения I – III и 0,17 г (2,5 ммоль) малонитрила и 5 мл абсолютного этанола перемешивают при комнатной температуре до прекращения выделения аммиака. После отгонки растворителя к остатку приливают воду, выпавший осадок фильтруют, промывают водой, перекристаллизовывают из смеси этанол и вода (2:1).

Таблица 1

Структура и физико-химические характеристики синтезированных соединений I – XII

| Соединение | Выход, % | Т. пл., °С | ИК-спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$   | ЯМР $^1\text{H}$ спектры (DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ :1/3), химические сдвиги, $\delta$ , м.д. (J, Гц)  |
|------------|----------|------------|---|--|
| I          | 90       | 122 – 123  | 3360 (NH), 3180(NH), 1680(C=O), 1670(C=N), 1620(C=C), 1600 – 1500 (аром)              | 1,27 (м, 1H), 1,47 (м, 2H) и 1,58 – 1,82 (м, 7H, C $_5$ H $_{10}$ ), 2,35 (с, 3H, CH $_3$ ), 6,84 (с, 1H, =NH), 7,34 – 7,45 (м, 5H, H $_{\text{аром}}$ ), 11,35 (с, 1H, NH)  |
| II         | 90       | 123 – 124  | 3360 (NH), 3180(NH), 1680(C=O), 1670(C=N), 1620(C=C), 1600 – 1552 (аром)              | 1,26 (м, 1H), 1,45 (м, 2H) и 1,60 – 1,82 (м, 7H, C $_5$ H $_{10}$ ), 2,30 (с, 3H, CH $_3$ -аром), 2,40 (с, 3H, CH $_3$ ), 6,84 (с, 1H, =NH), 7,34 (д, 2H, J 8,0 H $_{\text{аром}}$ ), 7,45 (д, 2H, J 8,0, H $_{\text{аром}}$ ), 11,35 (с, 1H, NH)  |
| III        | 88       | 160 – 161  | 3360 (NH), 3180(NH), 1680(C=O), 1670(C=N), 1620(C=C), 1600 – 1560 (аром)              | 1,30 (м, 1H), 1,52 (м, 2H) и 1,62 – 1,84 (м, 7H, C $_5$ H $_{10}$ ), 2,28 (с, 6H, 2CH $_3$ -аром), 2,43 (с, 3H, CH $_3$ ), 6,41 (дд, 1H, J $_1$ 8,0, J $_2$ 2,2, H $_{\text{аром}5}$ ), 6,93 (д, 1H, J 2,2, H $_{\text{аром}3}$ ), 7,49 (с, 1H, =NH), 8,01 (д, 1H, J 8,0, H $_{\text{аром}6}$ ), 11,38 (с, 1H, NH)           |
| IV         | 79       | 135 – 136  | 3280(NH), 1760(C=O), 1680(C=O), 1660(C=N), 1620(C=C), 1600 – 1500 (аром)              | 1,27 (м, 1H), 1,47 (м, 2H) и 1,58 – 1,82 (м, 7H, C $_5$ H $_{10}$ ), 2,35 (с, 3H, CH $_3$ ), 7,34 – 7,45 (м, 5H, H $_{\text{аром}}$ ), 11,35 (с, 1H, NH)   |
| V          | 79       | 145 – 147  | 3180(NH), 1760 (C=O), 1680(C=O), 1660(C=N), 1620(C=C), 1600 – 1552 (аром)             | 1,26 (м, 1H), 1,45 (м, 2H) и 1,60 – 1,82 (м, 7H, C $_5$ H $_{10}$ ), 2,30 (с, 3H, CH $_3$ -аром), 2,40 (с, 3H, CH $_3$ ), 7,34 (д, 2H, J 8,0, H $_{\text{аром}}$ ), 7,45 (д, 2H, J 8,0, H $_{\text{аром}}$ ), 11,35 (с, 1H, NH)  |
| VI         | 80       | 168 – 169  | 3280(NH), 1760(C=O), 1680(C=O), 1660(C=N), 1620(C=C), 1600 – 1560 (аром)              | 1,30 (м, 1H), 1,52 (м, 2H) и 1,62 – 1,84 (м, 7H, C $_5$ H $_{10}$ ), 2,28 (с, 6H, 2CH $_3$ -аром), 2,43 (с, 3H, CH $_3$ ), 6,41 (дд, 1H, J $_1$ 8,0, J $_2$ 2,2, H $_{\text{аром}5}$ ), 6,93 (д, 1H, J 2,2, H $_{\text{аром}3}$ ), 8,01 (д, 1H, J 8,0, H $_{\text{аром}6}$ ), 11,38 (с, 1H, NH)                              |
| VII        | 95       | 181 – 185  |   | 1,27 (м, 1H), 1,47 (м, 2H) и 1,58 – 1,82 (м, 7H, C $_5$ H $_{10}$ ), 2,35 (с, 3H, CH $_3$ ), 7,34 – 7,45 (м, 5H, H $_{\text{аром}}$ ), 9,22 (уш с, 1H, NH-C $_6$ H $_5$ ), 10,34 (уш с, 2H, =NH HCl)   |
| VIII       | 97       | 170 – 174  |   | 1,26 (м, 1H), 1,45 (м, 2H) и 1,60 – 1,82 (м, 7H, C $_5$ H $_{10}$ ), 2,30 (с, 3H, CH $_3$ -аром), 2,40 (с, 3H, CH $_3$ ), 7,34 (д, 2H, J 8,0, H $_{\text{аром}}$ ), 7,45 (д, 2H, J 8,0, H $_{\text{аром}}$ ), 9,22 (уш с, 1H, NH), 10,34 (уш с, 2H, =NH HCl)   |
| IX         | 94       | 175 – 180  |   | 1,30 (м, 1H), 1,52 (м, 2H) и 1,62 – 1,84 (м, 7H, C $_5$ H $_{10}$ ), 2,28 (с, 6H, 2CH $_3$ -аром), 2,43 (с, 3H, CH $_3$ ), 6,41 (дд, 1H, J $_1$ 8,0, J $_2$ 2,2, H $_{\text{аром}5}$ ), 6,93 (д, 1H, J 2,2, H $_{\text{аром}3}$ ), 8,01 (д, 1H, J 8,0, H $_{\text{аром}6}$ ), 9,38 (уш с, 1H, NH), 10,86 (уш с, 2H, =NH HCl) |
| X          | 92       | 159 – 160  | 3260 (NH), 2223 (CN), 1680(C=O), 1670(C=N), 1640 (C=C), 1620(C=C), 1600 – 1560 (аром) | 1,27 (м, 1H), 1,47 (м, 2H) и 1,58 – 1,82 (м, 7H, C $_5$ H $_{10}$ ), 2,35 (с, 3H, CH $_3$ ), 7,34 – 7,45 (м, 5H, H $_{\text{аром}}$ ), 11,35 (с, 1H, NH)   |
| XI         | 89       | 163 – 164  | 3250 (NH), 2220 (CN), 1680(C=O), 1670(C=N), 1640 (C=C), 1620(C=C), 1600 – 1560 (аром) | 1,26 (м, 1H), 1,45 (м, 2H), 1,60 – 1,82 (м, 7H, C $_5$ H $_{10}$ ), 2,30 (с, 3H, CH $_3$ -аром), 2,40 (с, 3H, CH $_3$ ), 7,34 (д, 2H, J 8,0, H $_{\text{аром}}$ ), 7,45 (д, 2H, J 8,0, H $_{\text{аром}}$ ), 11,35 (с, 1H, NH)   |
| XII        | 89       | 240 – 242  | 3260 (NH), 2225 (CN), 1680(C=O), 1670(C=N), 1640 (C=C), 1620(C=C), 1600 – 1560 (аром) | 1,30 (м, 1H), 1,52 (м, 2H) и 1,62 – 1,84 (м, 7H, C $_5$ H $_{10}$ ), 2,28 (с, 6H, 2CH $_3$ -аром), 2,43 (с, 3H, CH $_3$ ), 6,41 (дд, 1H, J $_1$ 8,0, J $_2$ 2,2, H $_{\text{аром}5}$ ), 6,93 (д, 1H, J 2,2, H $_{\text{аром}3}$ ), 8,01 (д, 1H, J 8,0, H $_{\text{аром}6}$ ), 11,38 (с, 1H, NH)                              |

## Антибактериальная активность соединений II – IV, VI – X, XII

| Соединение  | Величина зон угнетения роста в мм |      |      |                        |      |      |                          |      |      |                       |      |      |
|-------------|-----------------------------------|------|------|------------------------|------|------|--------------------------|------|------|-----------------------|------|------|
|             | <i>Stafilococcus 209p</i>         |      |      | <i>Stafilococcus 1</i> |      |      | <i>Sh. Flexneri 6858</i> |      |      | <i>E. coli 0 – 55</i> |      |      |
|             | 1:10                              | 1:20 | 1:40 | 1:10                   | 1:20 | 1:40 | 1:10                     | 1:20 | 1:40 | 1:10                  | 1:20 | 1:40 |
| II          | 10                                | 9    | 7    | 9                      | 7    | 0    | 9                        | 7    | 0    | 10                    | 9    | 0    |
| III         | 11                                | 11   | 6    | 10                     | 9    | 6    | 11                       | 11   | 8    | 10                    | 10   | 0    |
| IV          | 11                                | 11   | 7    | 8                      | 0    | 0    | 11                       | 11   | 0    | 11                    | 9    | 0    |
| VI          | 11                                | 10   | 0    | 8                      | 0    | 0    | 11                       | 11   | 8    | 9                     | 9    | 0    |
| VII         | 16                                | 16   | 10   | 14                     | 12   | 7    | 15                       | 13   | 7    | 12                    | 11   | 7    |
| VIII        | 16                                | 16   | 11   | 14                     | 12   | 6    | 13                       | 12   | 8    | 14                    | 13   | 7    |
| IX          | 14                                | 14   | 9    | 13                     | 12   | 6    | 12                       | 12   | 8    | 12                    | 11   | 6    |
| X           | 13                                | 12   | 9    | 12                     | 10   | 8    | 13                       | 11   | 8    | 13                    | 12   | 7    |
| XII         | 15                                | 13   | 9    | 14                     | 12   | 7    | 15                       | 13   | 7    | 14                    | 13   | 8    |
| Фуразолидон | 22                                | 22   | 22   | 22                     | 22   | 22   | 24                       | 22   | 22   | 24                    | 22   | 22   |

## Экспериментальная биологическая часть

Антибактериальную активность соединений I – XII изучали методом “диффузии в агар” при микробной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [12, 13]. В качестве тест-объектов использовали грамположительные стафилококки (209p,1) и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858, *E. coli* 0 – 55). Растворы исследуемых веществ готовили на диметилсульфоксиде в концентрации 1:10, 1:20, 1:40, 1:80 и по 0,1 заливали в полые цилиндрики, помещенные на поверхности засеянной тест-микробом агаровой среды в чашках Петри.

Учет результатов производили по диаметру  $d$  зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединений (в мм) после суточного выращивания микроорганизмов в термостате при 37 °С. В качестве положительного контроля использовали фуразолидон в тех же количествах.

Исследования показали, что испытуемые вещества обладают умеренной антибактериальной активностью, уступающей таковой фуразолидона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Аветисян, Г. Г. Токмаджян, *Химия гетероцикл. соед.*, **6**, 723 – 739 (1987).

2. А. А. Аветисян; Г. Г. Токмаджян, *Арм. хим. ж.*, **46**(3 – 4), 219 – 236 (1993).
3. T. Lauduwahetty, *Contemporary Org. Synthesis*, **2**, 133 – 149 (1995).
4. K. Iwai, H. Kosugi, A. Miyazaki and H. Uda, *Synth. Commun.*, **6**(5), 357 – 363 (1976).
5. A. Srikrishna and G. V. R. Sharma, *Tetrah. Let.*, **29**(49), 6487 – 6488 (1988).
6. P. Bonete, C. Najera, *J. Org. Chem.*, **59**(11), 3202 – 3209 (1994).
7. А. А. Аветисян, Г. Г. Токмаджян, Л. В. Карапетян и др., Патент Армении, 2008 (3) Ереван (2007).
8. A. Orduna, L. G. Zepeda, J. Tamariz, *Synthesis*, **4**, 375 – 377 (1993).
9. А. А. Аветисян, Г. Г. Токмаджян, Л. В. Карапетян и др., *Ученые записки ЕГУ*, **1**, 84 – 87 (2005).
10. G. Melikian, F. Rouessac, C. Alexandre, *Synth. Commun.*, **23**(19), 2631 – 2638 (1993).
11. А. А. Аветисян, Г. Е. Татевосян, М. Т. Дангян, *Арм. хим. ж.*, **24**(8), 688 – 693 (1971).
12. М. Герольд, *Антибиотики*, Медицина, Москва (1966).
13. А. Е. Тебякина, Е. Н. Дружинина, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971).

Поступила 12.11.08

## SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NEW 2,5-DIHYDROFURAN DERIVATIVES

A. A. Avetisyan<sup>1</sup>, L. V. Karapetyan<sup>2</sup>, R. V. Paronikyan<sup>2</sup>, and H. M. Stepanyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Chemistry, Yerevan State University, 0025 Yerevan, Armenia;

<sup>2</sup> Mndjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, National Academy of Sciences, 0014 Yerevan, Armenia

A series of new derivatives of 2,5-dihydrofurans containing cyclohexyl rings have been synthesized and the antibacterial activity of these compounds has been investigated. The experimental results showed that some compounds exhibited moderate antibacterial activity with respect to both Gram-positive and Gram-negative bacterial species.

**Key words:** 2,5-Dihydrofuran derivatives, synthesis, antibacterial activity