

© Коллектив авторов, 2016

М. А. Марьясов, В. П. Шевардов, О. Е. Насакин, Р. Р. Махмудов<sup>1</sup>

## СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 9-АРИЛ-12-ИМИНО-10,11-ДИОКСАТРИЦИКЛО[5.3.2.0<sup>1,6</sup>]ДОДЕКАН-7,8,8-ТРИКАРБОНИТРИЛОВ И 3-АРИЛ-1,1,2,2-ТЕТРАЦИАНОЦИКЛОПРОПАНОВ

ФГБОУ ВПО "Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова", Россия, Чебоксары, e-mail: marsikprovisor@mail.ru

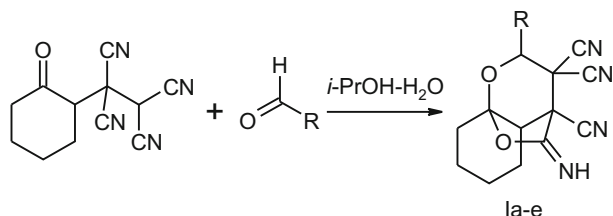
<sup>1</sup> ЕНИ ФГБОУ ВПО "Пермский государственный национальный исследовательский университет", Россия, Пермь; e-mail: bav@psu.ru

Для синтеза 9-арил-12-имино-10,11-диоксатрицикло[5.3.2.0<sup>1,6</sup>]додекан-7,8,8-трикарбонитрилов использована реакция 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с ароматическими альдегидами. Реакцией броммалонитрила с ароматическими альдегидами получены соответствующие 3-арил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны. Структура полученных соединений установлена на основании данных ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и масс-спектров. Исследована анальгетическая активность полученных соединений.

**Ключевые слова:** 9-арил-12-имино-10,11-диоксатрицикло[5.3.2.0<sup>1,6</sup>]додекан-7,8,8-трикарбонитрилы; 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрил; 3-арил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны; броммалонитрил; анальгетическая активность.

Ранее показано, что полицианоорганические соединения обладают антипролиферативной и противомикробной активностью [1–4]. В продолжение изучения полицианокарбо- и гетероциклов представляло интерес расширить существующую базу соединений, содержащих 3–4 цианогруппы, установить их структуру и исследовать ранее не изучавшуюся анальгетическую активность.

Для этой цели были получены представители ранее описанных классов полицианоорганических соединений — 9-арил-12-имино-10,11-диоксатрицикло[5.3.2.0<sup>1,6</sup>]додекан-7,8,8-трикарбонитрилы [5, 6] и 3-арил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны [7, 8]. Для получения первых была использована реакция взаимодействия 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с ароматическими альдегидами. В результате непрерывного перемешивания реагентов в среде пропан-2-ол — вода в течение 2 ч образуются соответствующие продукты I.



R = 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (a), 4-HO-3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (b), 4-MeOCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 2-Fu (e)

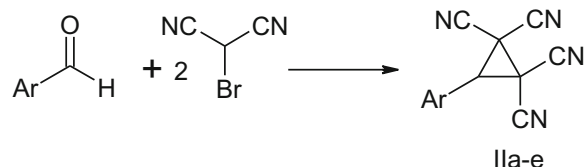
Полученные соединения I представляют собой кристаллические вещества белого цвета с высокими температурами плавления (табл. 1). Их строение доказано на основании данных ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и масс-спектров (табл. 2). Соединения Id, Ie описаны ранее [5].

В ИК-спектрах соединений I присутствуют полосы поглощения несопряженных цианогрупп (2253–2258 см<sup>-1</sup>), иминогруппы (3239–3283 см<sup>-1</sup>), а также гидроксильной группы при 3551 см<sup>-1</sup> у соединения Ib и сложноэфирной группы при 1723 см<sup>-1</sup> у соединения Ic (табл. 2).

В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах, кроме группы сигналов протонов ароматических колец (6,61–7,89 м.д.) и протонов СН<sub>2</sub>-групп (1,04–2,25), наблюдается синглет метинового протона (ОН) в области 5,41–5,90 м.д. Сигнал протона иминогруппы находится в области 9,59–9,92 м.д. Сигналы других протонов наблюдаются в ожидаемых областях (табл. 2). В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C сигналы цианогрупп регистрируются при 109,52–113,50 м.д.

В масс-спектрах соединений присутствует пик молекулярного иона (табл. 1) и пики фрагментных ионов, подтверждающих указанную структуру.

Взаимодействием броммалонитрила с ароматическими альдегидами получены соответствующие 3-арил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны II, которые представляют собой кристаллические вещества от бледно-желтого до желто-коричневого цвета.



Ar = 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (a), 2-F-6-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (b), 4-MeOCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e)

Соединение II d описано в литературе [7].

Таблица 1  
Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	$T_{пл}$ , °С	Брутто-формула	Молек. масса по масс-спектру
Ia	81,5	173 – 175 ( <i>i</i> -PrOH)	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	422
Ib	63,0	154 – 156 ( <i>i</i> -PrOH)	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	378
Ic	75,6	195 – 197 ( <i>i</i> -PrOH)	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	390
Id	69,0	135 – 137 ( <i>i</i> -PrOH)	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	362
Ie	69,9	193 – 195 ( <i>i</i> -PrOH)	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	322
IIa	74,7	224 – 226 (EtOH)	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	308
IIb	61,1	212 – 214 (EtOH)	C <sub>13</sub> H <sub>4</sub> ClFN <sub>4</sub>	270
IIc	66,8	220 – 222 (EtOH)	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	276
IId	66,0	188 – 190 (EtOH)	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O	248
IIe	60,9	153 – 155 (EtOH)	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub>	232

При проведении работ установлено, что с большими выходами образуются продукты при использовании свежеприготовленного броммалонитрила и соотношении реагентов альдегид — броммалонитрил — KI 1:2:3. Экспериментально также определено оптимальное время перемешивания 10 – 15 мин, т.к. при более длительном проведении реакции возможно частичное осмоление, что снижает чистоту и выход конечного продукта.

В ИК-спектрах соединений II присутствует полоса поглощения несопряженных цианогрупп при 2259 – 2267 см<sup>-1</sup> и сложноэфирной группы при 1723 см<sup>-1</sup> (IIc). В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах сигнал протона СН-группы наблюдается в области 5,15 – 5,64 м.д., протонов ароматических колец — 7,04 – 7,73 м.д. В ЯМР <sup>13</sup>C спектрах сигналы цианогрупп регистрируются в области 107,89 – 115,88 м.д.

#### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры соединений снимали на спектрофотометре ИК-Фурье ФСМ1202 в вазелиновом масле. ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектры соединений сняты на спектрометре

BrukerDRX500 (DMCO-d<sub>6</sub>, рабочая частота 500,13 МГц, внутренний стандарт TMS), для получения масс-спектров использован Shimadzu GCMS-QP2010 (ЭУ, 70 эВ).

**12-Имино-9-(3,4,5-триметоксифенил)-10,11-диоксагрицикло[5.3.2.0<sup>1,6</sup>]додекан-7,8,8-трикарбонитрил (Ia).** К суспензии 1,13 г (5 ммоль) 1-(2-оксогексил)-этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила в 20 мл смеси пропан-2-ол — вода, 1:1, добавляют 0,98 г (0,915 ммоль) 3,4,5-триметоксибензальдегида и перемешивают на магнитной мешалке в течение 2 ч, образовавшийся осадок отфильтровывают. Перекристаллизовывают из 10 мл пропан-2-ола.

Соединения **Ib – Ie** получают по аналогичной методике (табл. 1).

**3-(3,4,5-Триметоксифенил)-1,1,2,2-тетрацианоциклопропан (IIa).** К раствору 0,2 г (1 ммоль) 3,4,5-триметоксибензальдегида и 0,3 г (2 ммоль) броммалонитрила в этаноле при перемешивании на магнитной мешалке однократно прибавляют 0,5 г (3 ммоль) йодида калия, растворенного в минимальном количестве воды. Смесь перемешивают в течение 15 мин, выпавший осадок отфильтровывают. Очистку проводят перекристаллизацией из 10 мл 95 % этилового спирта.

Соединения **IIb – IIe** получают по аналогичной методике (табл. 1).

#### Экспериментальная биологическая часть

В результате первичных испытаний биологической активности установлено, что соединения II проявляют достоверный анальгетический эффект, а у соединений I таковой отсутствует.

Изучение проводили на беспородных белых мышах обоего пола массой от 18 до 22 г. Для определения антиноцицептивной активности использовали метод термического раздражения лап “горячая пластинка” [9]. Показателем ноцицепции являлось облизывание лапок животным при помещении на металлическую пла-

Спектральные характеристики соединений

Таблица 2

Соединение	R	ИК-спектры, ν, см <sup>-1</sup>			Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д.						ЯМР <sup>13</sup> C, δ, м.д.
		CN	NH	Другие группы	Ar (2-Fu)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> , м	NH, с	CH, м	OCH, с	остальные протоны	
Ia	3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	2253	3283	–	7,27 с (2H)	1,08 – 2,11	9,80	3,02	5,46	3,72 с (3H, 4-OMe), 3,81 с (6H, (OMe) <sub>2</sub> )	109,52
Ib	4-НО-3-МеОС <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2257	3259	3551 (ОН)	6,87 д, 7,04 д, 7,21 с	1,06 – 2,15	9,82	3,08	5,48	3,78 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 9,50 с (1H, OH)	111,59
Ic	4-МеОСОС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2253	3272	1723 (COOMe)	7,25 д; 7,80 д	1,05 – 2,25	9,92	3,08	5,90	3,87 с (3H, OCH <sub>3</sub> )	109,62
Id	4-МеОС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2258	3239	–	7,02 д; 7,53 д	1,11 – 2,20	9,59	2,97	5,41	3,85 с (3H, OCH <sub>3</sub> )	113,50
Ie	2-Fu	2253	3274	–	6,61 т, 6,89 д, 7,89 д	1,04 – 2,12	9,82	2,98	5,72	–	109,61
IIa	3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	2260	–	–	7,29 с (2H)	–	–	5,22 с	–	3,70 с (3H, 4-OMe), 3,82 с (6H, (OMe) <sub>2</sub> )	107,89
IIb	2-F-6-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2260	–	–	7,50 – 7,73 м	–	–	5,64 с	–	–	115,88
IIc	4-МеОСОС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2267	–	1723 (COOMe)	7,23 д, 7,79 д	–	–	5,32 с	–	3,84 с (3H, OCH <sub>3</sub> )	112,90
IId	4-МеОС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2265	–	–	7,04 д, 7,73 д	–	–	5,15 с	–	3,79 с (3H, OCH <sub>3</sub> )	111,91
IIe	3-МеС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2259	–	–	7,30 д, 7,39 т, 7,60 д, 7,63 д	–	–	5,27 с	–	2,36 с (3H, CH <sub>3</sub> )	111,90

Таблица 3  
Анальгетическая активность исследуемых соединений

Соединение	Доза, мг/кг, в/б	Латентный период облизывания лапок (с)
		через 2 ч, после введения
Ia	50	20,70 ± 1,11
Ib	50	19,10 ± 0,51
Ic	50	19,24 ± 0,92
Id	50	18,80 ± 1,39
Ie	50	19,60 ± 0,58
IIa	50	19,30 ± 0,49
*IIb	50	21,40 ± 0,68
*IIc	50	23,80 ± 0,86
IIId	50	19,00 ± 0,95
IIe	50	20,10 ± 1,45
Контроль (2 % крахмальная слизь)	50	10,10 ± 0,20
Метамизол натрия	93	16,33 ± 3,02

Эффекты всех изученных веществ достоверны по сравнению с контролем при  $p < 0,05$ .

\* Соединения с выраженной активностью.

стинку, нагретую до 55 °С. Оценивали продолжительность пребывания животного на горячей пластинке до проявления ноцицептивной реакции (латентный период). Исследуемые соединения вводили внутривентрально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи, за 2 ч до помещения животного в прибор. В качестве препарата сравнения использовали метамизол натрия (анальгин) в дозе 93 мг/кг (ЕД<sub>50</sub>). Контрольной группе животных вводили соответствующий объем 2 % крахмальной слизи. Статистическую обработку эксперимента проводили с использованием критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при  $p < 0,05$ .

Установлено, что из 10 изученных соединений 5 достоверно обладают анальгетической активностью (табл. 3). В табл. 3 приведены данные оценки активно-

сти соединений через 2 ч после введения, так как наивысший анальгетический эффект проявляется в это время. Наиболее активными оказались соединения IIb и IIc.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что полицианоэтильные фрагменты, возможно, являются фармакофорными группировками, при введении которых в структуру соединения следует ожидать появления анальгетического действия. Однако для более выраженного эффекта необходимо наличие 4 свободных цианогрупп, что, по-видимому, связано с особенностями пространственного расположения этих групп.

Учитывая результаты первичных испытаний, можно заключить, что среди соединений, содержащих тетрацианоэтильный фрагмент, целесообразен поиск веществ, обладающих анальгетическим действием.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 15-13-10029.

## ЛИТЕРАТУРА

1. O. E. Nasakin, A. N. Lyschikov, Ya. S. Kayukov, V. P. Sheverdov, *Pharm. Chem. J.*, **34**(4), 170 – 185 (2000).
2. V. P. Sheverdov, O. E. Ershov, O. E. Nasakin, *Pharm. Chem. J.*, **42**(12), 670 – 673 (2008); В. П. Шевердов, О. Е. Ершов, О. Е. Насакин, *Хим.-фарм. журн.*, **42**(12), 13 – 15 (2008).
3. В. П. Шевердов, О. В. Ершов, О. Е. Насакин, А. Н. Чернушкин, *Хим.-фарм. журн.*, **43**(12), 17 – 18 (2009); *Pharm. Chem. J.*, **43**(12), 659 – 660 (2009).
4. В. П. Шевердов, А. Ю. Андреев, О. Е. Насакин, В. Л. Гейн, *Хим.-фарм. журн.*, **48**(6), 25 – 28 (2014); *Pharm. Chem. J.*, **48**(6), 379 – 382 (2014).
5. M. Yu. Ievlev, O. V. Ershov, Ya. S. Kayukov, et al., Patent RU 2545459 C1 (2014).
6. O. V. Ershov, M. Yu. Ievlev, V. A. Tafeenko, O. E. Nasakin, *Green Chem.*, **17**, 4234 – 4238 (2015).
7. A. N. Vereshchagin, M. N. Elinson, N. O. Stepanov, G. I. Nikishin, *ISRN Organic Chem.*, 2011 (2011).
8. M. N. Elinson, A. N. Vereshchagin, N. O. Stepanov, et al., *Tetrahedron*, **65**(31), 6057 – 6062 (2009).
9. N. B. Eddy, D. J. Leimbach, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **107**(3), 385 – 393 (1953).

Поступила 11.02.16

## SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF 9-ARYL-12-IMINO-10,11-DIOXATRICYCLO[5.3.2.0<sup>1,6</sup>]DODECANE-7,8,8-TRICARBONITRILES AND 3-ARYL-1,1,2,2-TETRACYANOCYCLOPROPANES

M. A. Mar'yasov<sup>1\*</sup>, V. P. Sheverdov<sup>1</sup>, O. E. Nasakin<sup>1</sup>, and R. R. Makhmudov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, 428010 Russia

<sup>2</sup> Perm State University, Perm, 614990 Russia

\* e-mail: marsikprovisor@mail.ru

A series of 9-aryl-12-imino-10,11-dioxatricyclo[5.3.2.0<sup>1,6</sup>]dodecane-7,8,8-tricarbonitriles were synthesized using the reaction of 1-(2-oxocyclohexyl)ethane-1,1,2,2-tetracarbonitrile with aromatic aldehydes. The corresponding 3-aryl-1,1,2,2-tetracyanocyclopropanes were obtained via the reaction of bromomalonitrile with aromatic aldehydes. The structure of obtained compounds was established on the basis of IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, and mass spectroscopy data. The analgesic activity of the synthesized compounds was studied.

**Keywords:** 9-aryl-12-imino-10,11-dioxatricyclo[5.3.2.0<sup>1,6</sup>]dodecane-7,8,8-tricarbonitriles; 1-(2-oxocyclohexyl)ethane-1,1,2,2-tetracarbonitrile; 3-aryl-1,1,2,2-tetracyanocyclopropanes; analgesic activity.