

УДК

*Ю. Н. МИТРАСОВ<sup>1</sup>, И. В. МИТРОФАНОВА<sup>1</sup>, О. В. КОНДРАТЬЕВА<sup>2</sup>, В. А. КОЗЛОВ<sup>3</sup>*

**СИНТЕЗ АДДУКТОВ ДИЕНОвого СИНТЕЗА  
N-АРИЛМАЛЕИНИМИДОВ  
С ФУРФУРИЛОВЫМ СПИРТом И ИХ СВОЙСТВА**

<sup>1</sup>Чувашский государственный педагогический университет им. И. Я. Яковлева,  
Чебоксары, Россия,

<sup>2</sup>Чувашская государственная сельскохозяйственная академия,  
Чебоксары, Россия,

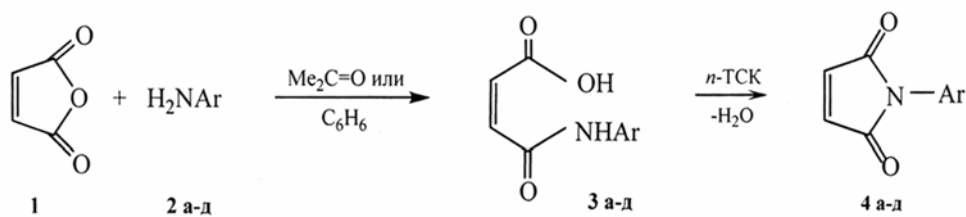
<sup>3</sup>Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова,  
Чебоксары, Россия. E-mail: mitrasov\_un@mail.ru

**Аннотация.** Синтезированы замещенные N-арилмалеинимиды и изучены их реакции с фурфуриловым спиртом. Показано, что они протекают по схеме [4+2]-циклоприсоединения с образованием 4-аза-4-арил-1-гидрокси-метил-10-окса-3,5-диоксотрицикло[5.2.1<sup>1,7</sup>.0<sup>2,6</sup>]дец-8-енов. Найдено, что для замещенных N-арилмалеинимидов и их аддуктов с фурфуриловым спиртом наблюдается флуоресценция в фиолетовой и желто-зеленой областях спектра соответственно. Установлено, что 4-аза-1-гидрокси-метил-10-окса-3,5-диоксо-4-фенилтрицикло-[5,2,1<sup>1,7</sup>,0<sup>2,6</sup>]дец-8-ен относится к IV классу токсичности – малоопасные вещества.

**Ключевые слова:** N-арилмалеинимиды, фурфуриловый спирт, диеновый синтез, флуоресценция, токсичность.

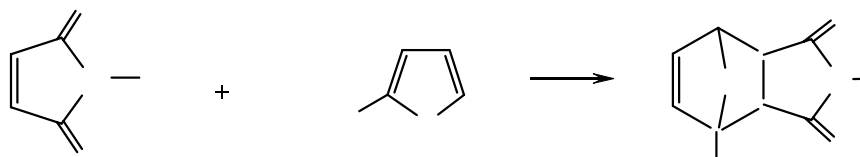
2,5-Дигидропиррол-2,5-дионы (малеинимиды) и их производные благодаря наличию высокоактивной двойной связи обладают повышенной реакционной способностью и являются перспективными синтонами в органическом синтезе. В частности, известно, что N-арилмалеинимиды являются активными диенофилами, которые дают со многими 1,3-диенами устойчивые в обычных условиях аддукты реакции Дильса-Альдера [1]. Перспективными в этой области представляются исследования, направленные на модификацию продуктов диенового синтеза малеинимидов и функциональных производных фурана различными биогенными группами, в частности производными кислот фосфора, циклопропана и других карбоциклов. В связи с этим целью работы явилось изучение реакций N-арилмалеинимидов с фурфуриловым спиртом.

Исходные N-арилмалеинимиды (**4а-д**) были синтезированы в результате двухстадийного процесса, который включал взаимодействие эквивалентных количеств малеинового ангидрида (**1**) с ариламинами (**2а-д**) и последующую циклизацию образующихся моноамида малеиновой кислоты (**3а-д**) при кипячении в абсолютном бензоле или толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (*n*-ТСК). Общую схему протекающих реакций можно представить в следующем виде:



Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (а), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> (б), 2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), α-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (д).

Реакции N-арилмалеинимидов (**4а-д**) с фурфуроловым спиртом проводили при эквимольном соотношении реагентов, которое позволяет достичь максимальных выходов продуктов циклоприсоединения. В качестве растворителей использовали абсолютные бензол, хлороформ или 1,4-диоксан. Смесь реагентов выдерживали при температуре 20°С при периодическом перемешивании в течение нескольких дней. Контроль над окончанием реакции проводили с использованием тонкослойной хроматографии. Образовавшимся аддуктам по данным ИК, ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии (таблица 1), хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа соответствуют структуры 4-аза-4-N-арил-1-гидроксиметил-10-окса-3,5-диоксотри-цикло[5.2.1<sup>1.7</sup>.0<sup>2.6</sup>]-дец-8-енов (**5а-д**) (таблица №2).



Соединения (**5а-д**) представляют собой порошки телесного цвета.

Таблица 1 – Выходы, константы и данные элементного анализа соединений (**5а-д**)

№ соед.	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
			С	Н	N		С	Н	N
<b>5а</b>	66	149-150	66,37	4,82	5,22	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	66,42	4,79	5,17
<b>5б</b>	64	128-129	67,26	5,18	4,86	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	67,37	5,26	4,91
<b>5в</b>	68	135-136	67,25	5,17	4,84	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	67,37	5,26	4,91
<b>5г</b>	67	131-133	67,27	5,19	4,85	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	67,37	5,26	4,91
<b>5д</b>	59	128-129	70,93	4,72	4,28	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	71,03	4,67	4,36

Таблица 2 – Параметры ИК-спектров ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) соединений (**2a-д**)

№ соед.	O–H	C=O	C–O	C=C	H–C=	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>5a<sup>a</sup></b>	3435	1704	1031, 1176	1651	3033, 3073	1593, 1500
<b>5б</b>	3460	1701	1043, 1177	1642	3032, 3069, 3087	1592, 1496
<b>5в</b>	3406	1705	1045, 1199	1661	3070	1577, 722
<b>5г<sup>a</sup></b>	3492	1705	1046, 1176	1658	3071	1603, 1538, 1515
<b>5д</b>	3286	1711	1016, 1172	1635	3046	1551, 1504

*Примечание:* а) Масс-спектры,  $m/z$  ( $I$  отн, %): 271 (0.3)  $[M]^+$ , 241 (1.0), 173 (100), 145 (7.8), 129 (38.1), 117 (20.7), 103 (26.9), 98 (58.1), 77 (23.1), 70 (26.1), 64 (27.8), 54 (57.4), 51 (26.7), 41 (46.8), 40 (11.3) (**5a**); 285 (0.6)  $[M]^+$ , 255 (0.3), 187 (100), 172 (3.4), 158 (6.2), 143 (12.4), 130 (18.1), 117 (18.0), 98 (15.8), 91 (12.3), 77 (15.3), 65 (14.9), 54 (24.9), 50 (8.4) (**5г**).

В ИК-спектрах спиртов (**5a-д**) содержится полоса поглощения средней интенсивности в области 3286-3492  $\text{cm}^{-1}$ , характерная для валентных колебаний O–H связи. Форма (достаточно узкая) и положение этой полосы может указывать на образование внутримолекулярной водородной связи с участием карбонильной группы. Наряду с этим в спектрах имеются полосы поглощения валентных колебаний C=O (1701-1711  $\text{cm}^{-1}$ ), C–O (1016-1199  $\text{cm}^{-1}$ ) связей. На наличие двойной связи и ароматического кольца указывает поглощение в области 3032-3087 ( $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1635-1661 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ), 1504-1601  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-C ар.}}$ ).

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре аддукта (**5г**) этиленовые протоны ( $\text{C}^8\text{H}$ ,  $\text{C}^9\text{H}$ ) проявляются в виде дублетов с  $\delta$  6,45 и 6,54 м.д.,  $^3J_{\text{HH}}$  5,48 Гц, остальные протоны алицикла проявляются в виде дублетов с  $\delta$  3,52 м. д.,  $^3J_{\text{HH}}$  7,63 Гц ( $\delta$   $\text{C}^2\text{H}$ ), 5,28 м.д.,  $^3J_{\text{HH}}$  4,88 Гц ( $\delta$   $\text{C}^7\text{H}$ ) и дублета дублета с  $\delta$  3,74 м.д. ( $\delta$   $\text{C}^6\text{H}$ ). Протоны гидроксиметиленовой группы являются магнитно-неэквивалентными и резонируют в виде уширенных дублетов с  $\delta$  3,93 и 4,02 м.д.,  $^2J_{\text{HH}}$  12,51 Гц. Для протона гидроксильной группы наблюдается уширенный синглет с  $\delta$  5,16 м.д.

В масс-спектрах аддуктов (**5a,г**) имеются малоинтенсивные пики молекулярных ионов, фрагментация которых, вероятно, обусловлена отщеплением фурфурилового спирта (пики 98 и  $[M]^+$ -98).

Синтезированные нами N-арилмалеинимиды и их аддукты с фурфуриловым спиртом являются перспективными объектами для изучения флуоресцирующей активности. С целью исследования явления, вызванного флуоресценцией кристаллы имидов и аддуктов были подвергнуты микрокопии на микроскопе «Люам-4». Флуориметрию осуществляли с помощью микролюминиметра ФМЭЛ-1А. Электрические параметры при всех флуоресцентных измерениях на всех замерах определялись следующими параметрами: входное напряжение 900В, сопротивление усилителя  $10^6$  Ом. В насадке был установлен зонд 1,5. Для измерения использовался ФЭУ-39, показания снимались с цифрового вольтметра. На каждом препарате измеряли интенсивность флуоресценции не менее чем от 10 участков, данные усредняли. Запирающий светофильтр ЖС18,  $\lambda_{\text{возбужд.}} = 410$  нм, светофильтры ФС,

БС, СЗС. Яркость послесвечения не исследовалась. Полученные результаты представлены на рисунках 1, 2.

Флуоресцирующая активность N-арилмалеинимидов (**4а-г**) представлена на рисунке 1, из которого следует, что для имидов (**4а-г**) флуоресценция наблюдается в интервале 397-456 нм и наиболее интенсивно проявляется в фиолетовой ( $\lambda$  421, 436,5 нм) области спектра. Наряду с этим наблюдается широкополосное фоновое свечение в диапазонах  $\lambda$  456-602 нм.

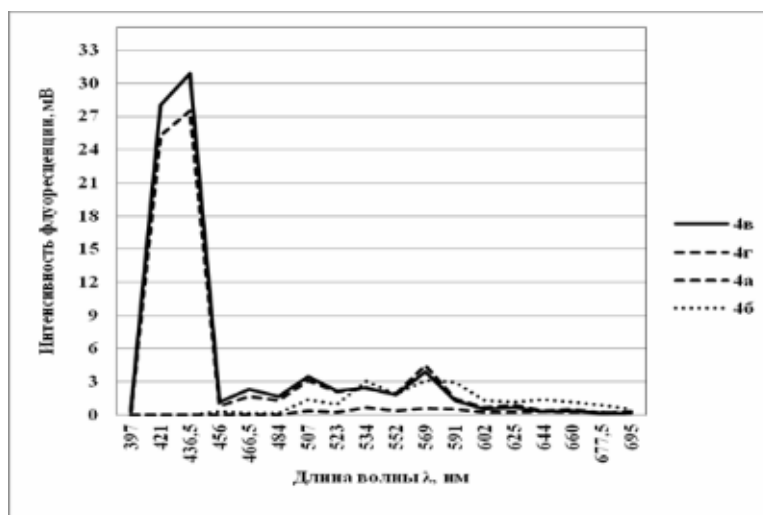


Рисунок 1 – Флуоресцирующая активность малеинимидов (**4а-г**)

Флуоресценция аддуктов этих малеинимидов с фурфуроловым спиртом (**5а-д**) наблюдалась в более длинноволновой желто-зеленой области спектра, о чем свидетельствуют данные, представленные на рисунке 2. На графиках (**5а, г**) наблюдаются три пика флуоресценции при 507, 534 и 569 нм, причем наибольшая интенсивность излучения наблюдалась для аддукта (**5г**).

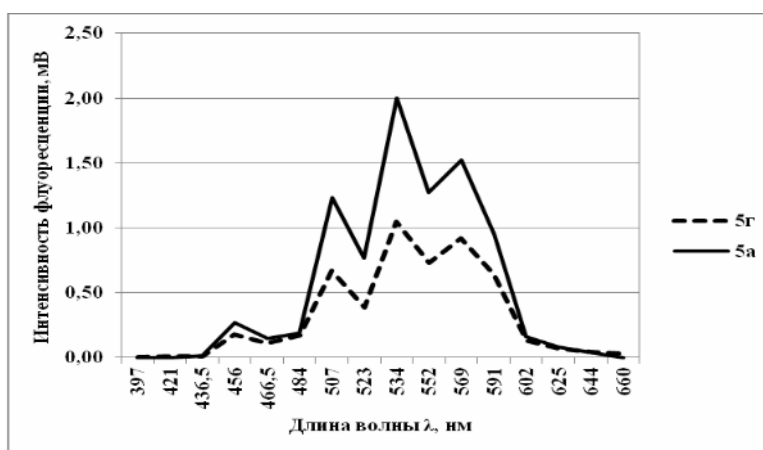


Рисунок 2 – Флуоресцирующая активность соединений (**5а, г**)

В связи с возможностью практического применения 4-аза-4-N-арил-1-гидроксиметил-10-окса-3,5-диоксотрицикло[5.2.1<sup>1.7</sup>.0<sup>2.6</sup>]-дец-8-енов (**5a-d**) в качестве флуорофоров нами было изучено их токсическое действие. Определение острой токсичности аддукта (**5a**) осуществляли по *LeBlanc* на крысах-самцах, содержащихся на стандартном рационе вивария, в двух сериях экспериментов при однократном введении в желудок (первая серия, масса крыс 124,2±2,7 г, N=5) и внутривентриально (вторая серия, масса крыс 120,8±1,5 г, N=5). Введенные дозы изменяли в геометрической прогрессии с шагом в 1,5. В обеих сериях опытов у крыс № 4 и 5 через 5 мин после введения препарата наблюдался мелкоамплитудный тремор головы (таблицы 3, 4). Других симптомов интоксикации при пероральном введении не наблюдалось.

Таблица 3 – Пероральная загрузка (первая серия)

№ п/п	Масса крысы, г	Доза препарата, мг/кг	Исход
1	122,0	245,9±0,4	выжила
2	124,0	368,9±0,5	выжила
3	118,0	553,3±0,2	выжила
4	118,0	829,9±0,5	выжила
5	119,0	1244,9±0,4	выжила

Таблица 4 – Внутривентриальная загрузка (вторая серия)

№ п/п	Масса крысы, г	Доза препарата, мг/кг	Исход
1	121,0	264,5±0,2	выжила
2	123,0	396,8±0,4	выжила
3	120,0	595,2±0,3	выжила
4	121,0	892,8±0,4	выжила
5	119,0	1339,2±0,3	выжила

При внутривентриальном введении через 12 мин после введения препарата наблюдалось заваливание на бок, через 16 мин – крысы № 4 и 5 сворачиваются кольцом вследствие преобладания тонуса сгибателей, продолжается тремор головы, через 25 мин появляются насильственные жевательные движения, периодически кифозы. Через 69 мин – судороги с преобладанием тонуса сгибателей. У крысы № 4 все симптомы менее продолжительны во времени. Через 83 мин – состояние, напоминающее кататонию, крыса сворачивается в «клубок», при этом стоит на разогнутых, напряженных передних и задних лапах. Восковой ригидности при этом не наблюдается. Через два часа от загрузки все симптомы интоксикации полностью редуцируются у обеих крыс.

В течение 14 дней последующей обсервации поведение подопытных крыс не отличалось от интактных. Падежа животных не наблюдалось. Увеличить дозу до 2 и 3 г/кг массы не удалось, вследствие недостаточной растворимости препарата, которая не может быть введена через иглу стандартного диаметра.

Таким образом, согласно полученным результатам для 4-аза-1-гидроксиметил-10-окса-3,5-диоксо-4-фенилтрицикло[5,2,1<sup>1,7</sup>,0<sup>2,6</sup>]дец-8-ена токсичная доза находится в диапазоне 151-5000 мг/кг массы, что соответствует IV классу токсичности – малоопасные вещества. Судя по наблюдавшейся картине острой интоксикации, препарат является слабым нейротоксикантом, точкой приложения которого является экстрапирамидная система, возможно, препарат возбуждает холинергические нейроны двигательной коры и/или стриопаллидарного комплекса.

#### Литература

[1] Колямшин О.А., Данилов В.А., Васильева С.Ю. Маленинимиды: синтез, свойства, биологическая активность. – Деп. ВИНТИ, №250-В2010 от 06.05.2010. – 75 с.

#### Summary

*Y. N. Mitrasov, I. V. Mitrofanova, O. V. Kondratyeva, V. A. Kozlov*

#### SYNTHESIS OF ADDUCTS OF DIENE SYNTHESIS OF N-ARYLMALEINIMIDES WITH FURFURYL ALCOHOL AND THEIR PROPERTIES

Studied reactions of substituted N-arylmaleinimides with furfuryl alcohol. It is shown that they occur according to the scheme of [4+2]-cycloaddition with the formation of 4-aza-4-aryl-1-gidroximetil-10-oxa-3,5-dioxotricyclo[5.2.1<sup>1,7</sup>.0<sup>2,6</sup>]dec-8-ens. Found that substituted N-arylmaleinimides and their adducts with furfuryl alcohol observed fluorescence in the violet and yellow-green regions of the spectrum respectively. Found that 4 Aza-1-gidroximetil-10-ox-3,5-diokso-4-phenyltricyclo [5,2,1<sup>1,7</sup>,0<sup>2,6</sup>]dec-8-ene refers to the IV class of toxicity - low hazardous substances.

**Key words:** N-arylmaleimides, furfuryl alcohol, diene synthesis, fluorescence, toxicity.