

Ю. П. Богза¹, А. Л. Кацнель¹, А. Н. Шарыпова¹,
Т. Г. Толстикова², А. С. Фисюк^{1,3*}

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4*H*-ТИЕНО[3,2-*c*]ХРОМЕНА

Осуществлены превращения 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида по формильной группе в соответствующий нитрил, амид, сложный эфир, карбоновую кислоту, гидроксамовую кислоту и спирт. Показано, что электрофильное замещение в 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегиде протекает по положению С-8, а окисление 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном в метаноле приводит к 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегиду. Установлено, что последнее соединение обладает высокой противоязвенной активностью.

Ключевые слова: 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен, восстановление, окисление, противоязвенная активность, электрофильное замещение.

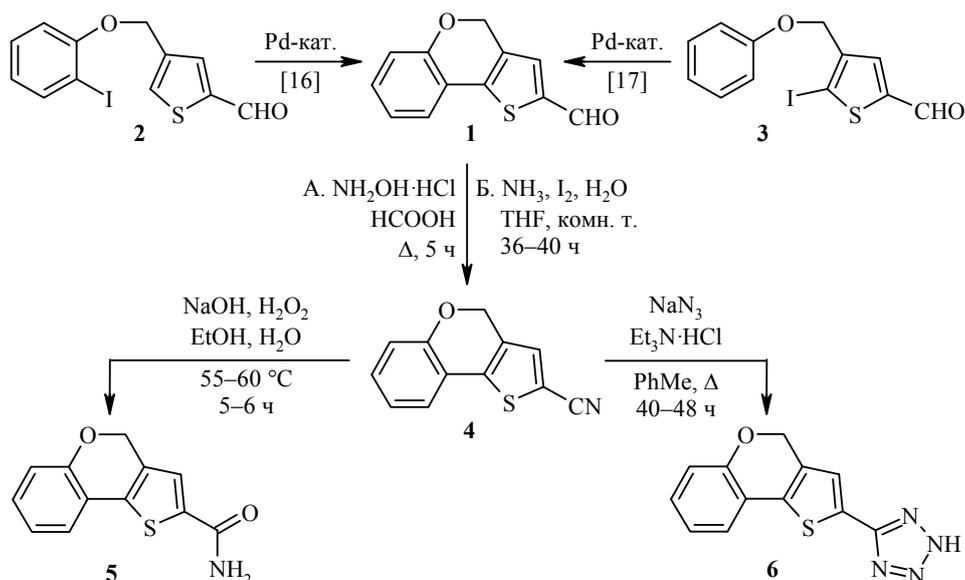
Производные 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена привлекают интерес исследователей как биологически активные соединения. Среди них найдены вещества, обладающие высокой противовоспалительной [1–4], антиаллергической [3, 4] анальгетической [1], противопаркинсонической [1], антибактериальной [5], противогрибковой [5, 6] и муколитической [7–9] активностью. Производные 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромена используются для лечения диабета и гиперлипидемии [10], рака [11–14], синдрома постменопаузы [15]. Поэтому изучение методов получения и свойств этих соединений является актуальной задачей.

Ранее нами были разработаны простые и удобные методы синтеза [16, 17] труднодоступных [18] 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов, основанные на палладий-катализируемом внутримолекулярном арилировании иодпроизводных 4-(арилокси)метилтиофен-2-карбальдегидов. В то же время химические свойства получаемых этими методами 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегидов, по существу, не изучены.

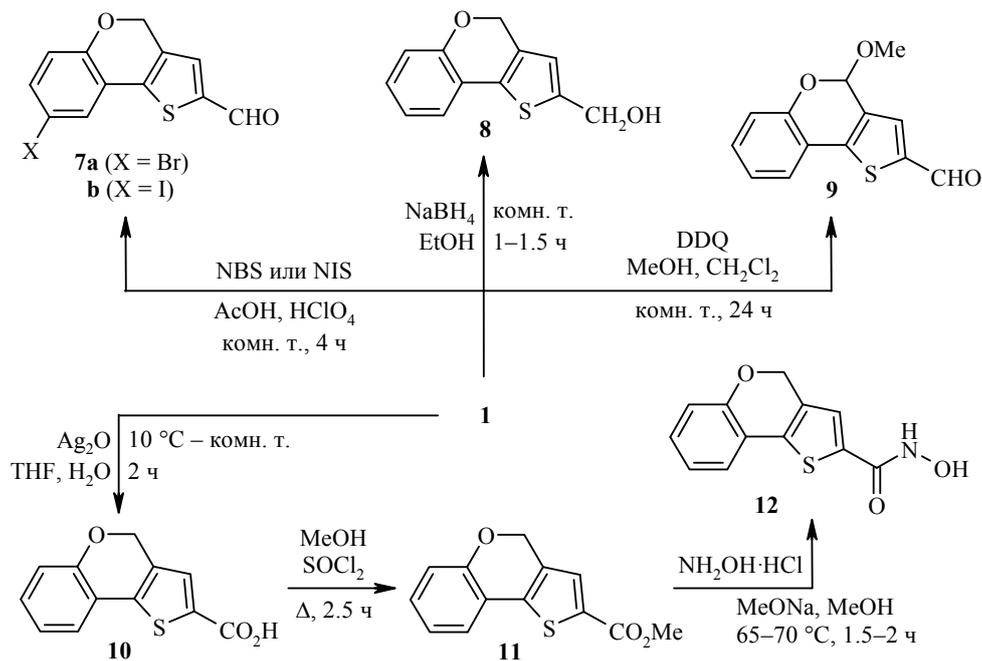
С целью восполнения этого пробела мы изучили реакции 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (**1**), протекающие по бензольному циклу или метиленовому мостику, провели превращения функциональных групп в положении С-2, а также исследовали противоязвенную и противовоспалительную активность одного из полученных нами производных.

Нагревание соединения **1** с гидрохлоридом гидроксиламина в концентрированной муравьиной кислоте привело к превращению формильной группы в нитрильную. В этом случае выход нитрила **4** не превышал 35%. Лучший выход соединения **4** (76%) был достигнут реакцией альдегида **1** с аммиаком и иодом в ТГФ при комнатной температуре в течение 36–40 ч. Гидролизом нитрила **4** при действии гидроксида натрия и перекиси водорода с выходом 90% был получен амид **5**, а реакцией с азидоводородной кислотой, генерируемой в реакционной среде из азидата натрия и гидрохлорида триэтиламина в толуоле, с выходом 65% синтезирован тетразол **6**.

С целью изучения направления электрофильного замещения в 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегиде (**1**) мы осуществили его бромирование и иоди-



рование. Взаимодействие соединения **1** с бромсукцинимидом (NBS), также как и с иодсукцинимидом (NIS), в ледяной уксусной кислоте протекает очень медленно, однако при добавлении в реакционную смесь каталитических количеств HClO_4 в течение 4 ч с выходами 90 и 60% соответственно образуются производные **7a,b**, содержащие атом галогена в положении С-8.



Восстановлением формильной группы **1** боргидридом натрия в этаноле получен (4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-ил)метанол (**8**) с выходом 97%.

Окисление альдегида **1** влажной окисью серебра в ТГФ привело к образованию 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоновой кислоты (**10**) с выходом 85%, из которой действием хлористого тионила в метаноле был получен метиловый эфир **11**. Выход соединения **11** составил 95%.

Физико-химические характеристики соединений 4–12

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (растворитель)	Выход, %
		С	Н	N		
4	C ₁₂ H ₇ NOS	<u>67.39</u>	<u>3.36</u>	<u>6.71</u>	121–122 (EtOH)	76*
		67.59	3.31	6.57		
5	C ₁₂ H ₉ NO ₂ S	<u>62.15</u>	<u>4.01</u>	<u>6.11</u>	181–183 (EtOH)	90
		62.32	3.92	6.06		
6	C ₁₂ H ₈ N ₄ OS	<u>56.30</u>	<u>3.23</u>	<u>22.01</u>	220–222 (EtOH–EtOAc)	65
		56.24	3.15	21.86		
7a	C ₁₂ H ₇ BrO ₂ S	<u>48.94</u>	<u>2.48</u>	–	207–208 (EtOH)	90
		48.83	2.39			
7b	C ₁₂ H ₇ IO ₂ S	<u>42.27</u>	<u>2.15</u>	–	197–198 (EtOH)	60
		42.13	2.06			
8	C ₁₂ H ₁₀ O ₂ S	<u>65.92</u>	<u>4.70</u>	–	Масло (масло [19])	97
		66.03	4.62			
9	C ₁₃ H ₁₀ O ₃ S	<u>63.25</u>	<u>4.17</u>	–	97–99 (MeOH)	81
		63.40	4.09			
10	C ₁₂ H ₈ O ₃ S	<u>62.19</u>	<u>3.58</u>	–	210–212 (ТГФ–гексан)	85
		62.06	3.47			
11	C ₁₃ H ₁₀ O ₃ S	<u>63.29</u>	<u>4.01</u>	–	93–94 (MeOH) (94–96 [19])	95
		63.40	4.09			
12	C ₁₂ H ₉ NO ₃ S	<u>57.98</u>	<u>3.78</u>	<u>5.81</u>	194–196 (EtOH–H ₂ O)	97
		58.29	3.67	5.66		

* Получен методом Б.

Окисление метиленового фрагмента в присутствии альдегидной группы является нетривиальной задачей. Окислить метиленовый мостик в 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегиде (**1**) нам удалось при действии на него 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) [20] в хлористом метиле в присутствии метанола. Продуктом этой реакции, полученным с выходом 81%, являлся 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегид (**9**).

Строение всех полученных соединений подтверждено данными элементного анализа (табл. 1), ИК спектров и спектров ЯМР ¹H и ¹³C.

Для ранее неизвестного производного тиено[3,2-*c*]хромена **9** было проведено изучение противоязвенной (табл. 2) и противовоспалительной активности.

По табл. 2 видно, что соединение **9** в дозе 100 мг/кг в значительной степени блокировало развитие деструктивных поражений желудка, вызванных индометацином, соответственно уменьшая индекс Паулса до 0.75 и тем самым проявляя высокую (7.3) противоязвенную активность. Поскольку соединение **9** не проявило противовоспалительной активности, данные не приводятся.

Т а б л и ц а 2

Противоязвенная активность 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (**9**)

Группы	Количество язв	Индекс Паулса	Противоязвенная активность
I. Контрольная группа: индометацин (20 мг/кг <i>per os</i>)	33	5.50	–
II. Опытная группа: индометацин (20 мг/кг <i>per os</i>) + + соединение 9 (100 мг/кг <i>per os</i>)	9	0.75	7.3

Таким образом, нами изучены реакции 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида по формильной группе. На примере галогенирования этого соединения установлено, что в реакцию электрофильного замещения оно вступает по положению С-8, а при взаимодействии с 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном происходит селективное окисление метиленового фрагмента с образованием 4-метокси-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида, проявляющего высокую противоязвенную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре ФТ-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker DRX 400 (400 и 100 МГц соответственно) в ацетоне- d_6 (соединения **5**, **6**), ДМСО- d_6 (соединения **10**, **12**) и в CDCl_3 (остальные соединения), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Agilent 6890N (ионизация ЭУ, 70 эВ, температура испарителя 230–250 °С). Элементный анализ выполнен на СНН-анализаторе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определены на столике Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проведён методом ТСХ на пластинах Sorbfil UV-254, проявитель – пары иода или УФ свет.

4*H*-Тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбонитрил (4). А. Смесь 0.324 г (1.5 ммоль) 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (**1**) и 0.208 г (3.0 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в 3 мл конц. HCOOH кипятят в течение 5 ч. Реакционную смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют Et_2O . Объединённые эфирные экстракты промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и упаривают растворитель. Продукт очищают флеш-хроматографией (Al_2O_3 , элюент CHCl_3 – петролейный эфир, 1:1). Выход 0.112 г (35%).

Б. К смеси 0.324 г (1.5 ммоль) 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбальдегида (**1**) в 9 мл 28% водного раствора аммиака и 7.5 мл ТГФ при комнатной температуре добавляют 0.761 г (3.0 ммоль) I_2 и перемешивают в течение 36–40 ч. Затем к реакционной смеси добавляют 12 мл 5% раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагируют водный слой EtOAc (3×10 мл). Экстракт сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют на ротонном испарителе. Продукт очищают флеш-хроматографией (силикагель 0.035–0.070 мм, элюент CHCl_3 –гексан, 1:1) и перекристаллизовывают из MeOH или EtOH . Выход 0.243 г (76%). Светло-жёлтые кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2209 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.25 (2H, с, CH_2); 6.95–7.02 (2H, м, H-6,8); 7.23–7.29 (1H, м, H-7); 7.32 (1H, д. д., $^3J = 7.6$, $^4J = 1.4$, H-9); 7.34 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 65.5 (C-4); 107.6 (C-2); 114.3 (C-9a); 117.2 (C-6); 118.6 (CN); 122.5 (C-8); 123.7 (C-9); 131.2 (2C, C-3,3a); 134.1 (C-7); 140.0 (C-9b); 153.0 (C-5a). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 213 [$\text{M}]^+$ (57), 212 (100), 140 (10).

4*H*-Тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбоксамид (5) [9, 21]. К раствору 0.640 г (3.0 ммоль) нитрила **4** и 0.136 г (3.4 ммоль) NaOH в 23 мл EtOH при комнатной температуре при перемешивании добавляют 40% раствор H_2O_2 (2 раза по 3 мл с интервалом в 1 ч). Реакционную смесь нагревают при 55–60 °С до окончания реакции (5–6 ч). Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH . Выход 0.624 г (90%). Бесцветные игольчатые кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3346, 3208 (NH_2), 1650 ($\text{C}=\text{O}$, амид I), 1595 ($\text{N}-\text{C}=\text{O}$, амид II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.26 (2H, с, CH_2); 6.92 (1H, д. д., $^3J = 8.1$, $^4J = 1.0$, H-6); 7.00 (1H, т. д., $^3J = 7.5$, $^4J = 1.0$, H-8); 7.19–7.25 (1H, м, H-7); 7.40 (1H, д. д., $^3J = 7.5$, $^4J = 1.5$, H-9); 7.55 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 66.5 (C-4); 117.7 (C-6); 120.7 (C-9b); 123.1 (C-8); 124.3 (C-9); 126.7 (C-7); 130.9 (C-3); 133.3 (C-9a); 137.4 (C-3a); 139.9 (C-2); 153.7 (C-5a); 163.8 (CONH_2).

5-(4*H*-Тиено[3,2-*c*]хромен-2-ил)-2*H*-тетразол (6). Смесь 0.213 г (1.0 ммоль) 4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-2-карбонитрила (**4**), 0.206 г (1.5 ммоль) $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ и 0.098 г (1.5 ммоль) NaN_3 в 8 мл PhMe кипятят в течение 40–48 ч. После охлаждения смесь экстрагируют водой, водный слой подкисляют конц. HCl . Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из смеси $\text{EtOH}-\text{EtOAc}$. Выход 0.166 г (65%). Коричневый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3487 (NH), 1600 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ,

δ , м. д. (J , Гц): 3.12 (1H, уш. с, NH); 5.33 (2H, с, CH₂); 6.94 (1H, д, $^3J = 8.1$, H-6); 6.98–7.03 (1H, м, H-8); 7.21–7.26 (1H, м, H-7); 7.42 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-9); 7.66 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 66.5 (C-4); 117.6 (C-6); 120.2 (C-9b); 122.8 (C-9a); 123.1 (C-8); 124.2 (C-9); 127.0 (C-7); 130.9 (C-3); 131.2 (C-3a); 133.8 (C-2); 136.4 (C-5 тетразол); 153.6 (C-5a).

8-Галоген-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегиды 7a,b (общая методика). Смесь 0.260 г (1.2 ммоль) 4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегида (**1**) и 1.3 ммоль *N*-бром- или *N*-иодсукцинимиды в 3 мл AcOH с добавлением каталитического количества HClO₄ перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. По окончании реакции смесь выливают в воду и отфильтровывают выпавший осадок. Продукт очищают флеш-хроматографией (силикагель 0.035–0.070 мм, элюент CHCl₃).

8-Бром-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегид (7a). Выход 0.319 г (90%). Кристаллы янтарного цвета. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1648 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 5.28 (2H, с, CH₂); 6.84 (1H, д, $^3J = 8.7$, H-6); 7.33 (1H, д, д, $^3J = 8.6$, $^4J = 2.3$, H-7); 7.47–7.51 (2H, м, H-3,9); 9.87 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 65.8 (C-4); 114.5 (C-8); 118.9 (C-6); 120.9 (C-9a); 126.5 (C-7); 132.5 (C-9b); 132.6 (C-3); 133.7 (C-9); 140.6 (C-3a); 142.7 (C-2); 152.1 (C-5a); 182.2 (CHO).

8-Иод-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегид (7b). Выход 0.246 г (60%). Кристаллы янтарного цвета. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1650 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 5.29 (2H, с, CH₂); 6.72 (1H, д, $^3J = 8.5$, H-6); 7.48 (1H, с, H-3); 7.51 (1H, д, д, $^3J = 8.6$, $^4J = 2.1$, H-7); 7.66 (1H, д, $^4J = 2.1$, H-9); 9.86 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 65.8 (C-4); 84.2 (C-8); 119.3 (C-6); 119.6 (C-9b); 121.4 (C-9a); 132.4 (2C, C-3,9); 139.7 (C-7); 140.4 (C-3a); 142.7 (C-2); 152.9 (C-5a); 182.1 (CHO).

(4H-Тиено[3,2-с]хромен-2-ил)метанол (8) [19]. К раствору 0.216 г (1.0 ммоль) 4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегида (**1**) в 5 мл абс. EtOH добавляют 0.038 г (1.0 ммоль) NaBH₄. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1–1.5 ч. По окончании реакции добавляют 10 мл H₂O и экстрагируют Et₂O (3 × 10 мл). Органические экстракты объединяют, сушат над Na₂SO₄, растворитель упаривают. Продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель 0.060–0.200 мм, элюент CH₂Cl₂). Выход 0.212 г (97%). Жёлтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3445 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.05 (1H, уш. с, OH); 4.75–4.81 (2H, м, CH₂OH); 5.21 (2H, с, 4-CH₂); 6.71 (1H, с, H-3); 6.88–6.96 (2H, м, H-6,8); 7.09–7.16 (1H, м, H-7); 7.22–7.26 (1H, м, H-9). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 60.1 (CH₂OH); 66.2 (C-4); 116.6 (C-6); 120.3 (C-9a); 121.9 (C-3); 122.6 (C-8); 122.8 (C-9); 128.7 (C-7); 131.2 (C-9b); 132.5 (C-3a); 143.4 (C-2); 152.0 (C-5a).

4-Метокси-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегид (9). К раствору 0.099 г (0.457 ммоль) 4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбальдегида (**1**) в 5 мл CH₂Cl₂ добавляют 0.022 мл (0.543 ммоль) MeOH и 0.124 г (0.548 ммоль) 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона. После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч к реакционной смеси добавляют 10 мл 5% водного раствора NaHCO₃ и экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 15 мл). Объединённые органические экстракты промывают насыщенным раствором NaCl и сушат над Na₂SO₄. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель 0.035–0.070 мм, элюент CH₂Cl₂). Продукт перекристаллизовывают из MeOH. Выход 0.091 г (81%). Бесцветные кристаллы. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1663 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.57 (3H, с, OCH₃); 6.16 (1H, с, 4-CH); 7.05–7.10 (1H, м, H-8); 7.12–7.15 (1H, м, H-6); 7.32–7.37 (1H, м, H-7); 7.50–7.54 (1H, д, д, $^3J = 7.7$, $^4J = 1.6$, H-9); 7.67 (1H, с, H-3); 9.88 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 55.5 (OCH₃); 96.4 (C-4); 117.8 (2C, C-6,9a); 122.7 (C-8); 124.2 (C-7); 131.2 (C-9b); 131.3 (C-9); 134.2 (C-3); 142.1 (C-3a); 143.4 (C-2); 150.3 (C-5a); 182.4 (CHO).

4H-Тиено[3,2-с]хромен-2-карбоновая кислота (10) [21]. Суспензию Ag₂O, полученную из концентрированного водного раствора 0.493 г (2.9 ммоль) AgNO₃ и 1.45 мл 5 М водного раствора NaOH, добавляют при перемешивании к раствору 0.303 г (1.4 ммоль) альдегида **1** в 3 мл ТГФ при температуре не выше 10 °С. Охлаждение убирают и продолжают перемешивание реакционной смеси в течение 2 ч. Затем реакционную смесь фильтруют через бумажный фильтр при вакууме, фильтрат

разбавляют водой до объёма 20 мл и при охлаждении подкисляют конц. HCl. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси ТГФ–гексан. Выход 0.276 г (85%). Светло-зелёный порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2500–3250 (COOH), 1655 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.26 (2H, с, CH₂); 6.95 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6); 6.92–7.04 (1H, м, H-8); 7.20–7.28 (1H, м, H-7); 7.42 (1H, д, д, $^3J = 7.5$, $^4J = 1.3$, H-9); 7.58 (1H, с, H-3); 13.21 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 65.3 (CH₂); 116.8 (C-6); 119.1 (C-9a); 122.3 (C-8); 123.6 (C-9); 130.5 (C-3); 130.7 (C-7); 132.5 (C-9b); 133.0 (C-3a); 137.6 (C-2); 152.5 (C-5a); 162.8 (COOH).

Метил-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоксилат (11) [19, 21, 22]. К раствору 0.929 г (4.0 ммоль) 4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоновой кислоты (10) в 6.0 мл MeOH при охлаждении в течение 10 мин добавляют 0.43 мл (6.0 ммоль) SOCl₂. Смесь кипятят в течение 2.5 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из MeOH. Выход 0.936 г (95%). Светло-жёлтые кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1714 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.89 (3H, с, OCH₃); 5.25 (2H, с, CH₂); 6.91–7.01 (2H, м, H-6,8); 7.18–7.24 (1H, м, H-7); 7.34 (1H, д, д, $^3J = 7.7$, $^4J = 1.5$, H-9); 7.51 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 52.2 (OCH₃); 65.8 (C-4); 117.0 (C-6); 119.5 (C-9b); 122.2 (C-8); 123.6 (C-9); 130.2 (C-7); 130.4 (C-3); 131.6 (C-2); 131.7 (C-3a); 139.5 (C-9a); 152.9 (C-5a); 162.6 (C=O).

N-Гидрокси-4H-тиено[3,2-с]хромен-2-карбоксамид (12). К раствору 0.101 г (4.4 ммоль) Na в 3 мл абс. MeOH добавляют раствор 0.140 г (2.0 ммоль) NH₂OH·HCl в 10 мл абс. MeOH и перемешивают в течение 20 мин. Выпавший осадок NaCl отфильтровывают, промывают 10 мл абс. MeOH, к фильтрату добавляют 0.492 г (2.0 ммоль) эфира 11. Полученный раствор нагревают на паровой бане при 65–70 °С до окончания реакции (1.5–2 ч). Метанол упаривают на ротационном испарителе, остаток растворяют в минимальном количестве H₂O и подкисляют AcOH до pH 4. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси EtOH–H₂O. Выход 0.480 г (97%). Бежевые кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3355 (NH), 3250–2500 (OH), 1645 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.24 (2H, с, CH₂); 6.93 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6); 6.98 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-8); 7.15–7.27 (1H, м, H-7); 7.38 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-9); 7.43 (1H, с, H-3); 9.24 (1H, уш. с, NH); 11.32 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 65.4 (C-4); 116.8 (C-6); 119.3 (C-9b); 122.4 (C-8); 123.5 (C-9); 125.0 (C-7); 130.2 (C-3); 132.4 (C-3a); 132.6 (C-2); 135.0 (C-9a); 152.2 (C-2); 152.5 (C-5a).

Биологические исследования. Для исследования противоязвенного эффекта использована стандартная модель экспериментальной язвы, которая воспроизводилась внутрижелудочным введением индометацина в дозе 20 мг/кг. Изучение проведено на 12 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 200–220 г. Исследуемый препарат вводили однократно в дозе 100 мг/кг внутрижелудочно, за 1 ч до воспроизведения язв. Через 24 ч животных забивали под эфирным наркозом путём декапитации.

Для оценки противоязвенного эффекта были определены следующие параметры:

1) уменьшение количества язв и площади язвенных поражений на слизистой желудка путём вычисления индекса Паулса (произведение среднего количества язв на количество животных с язвами, делённое на 100);

2) противоязвенная активность (ПА), представляющая собой частное от деления индекса Паулса (ИП) контрольной группы на индекс Паулса опытной партии (ПА = ИП контр./ ИП опытн.). [20]. Исследуемые препараты считаются эффективными, если ПА составляет 2 и более единиц.

Противовоспалительный эффект определяли по индексу отека лапы мышей, индуцированного введением гистамина. Мышей делили на группы и трижды с интервалами в 1 ч вводили изучаемое соединение в дозе 100 мг/кг. Через 1 ч после первого введения агентов всем мышам субпланарно в подушечку задней лапы вводили 0.1% водный раствор гистамина (флогогена) в объёме 0.05 мл. Через 3 ч после последнего введения животных умерщвляли путём краниоцервикальной дислокации, отсекали задние лапы ниже голеностопного сустава и определяли массу каждой. Противовоспалительный эффект оценивали по уменьшению, по сравнению с контролем, индекса отёка, который определяли в процентах как отношение разности здоровой и воспалённой лапы к массе здоровой [23].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 12-03-98013P_сибирь_a) и гранта "Молодые учёные ОмГУ" (проект МУ-4/2014).

Спектры ЯМР записаны на приборах ЦКП НИОХ СО РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. I. Hegab, M. M. Abdulla, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **339**, 41 (2006).
2. K. C. Majumdar, A. Biswas, *Monatsh. Chem.*, **135**, 1001 (2004).
3. Y. Makisumi, JP Pat. Appl. 48000597 (1972).
4. Y. Makisumi, JP Pat. Appl. 48000596 (1973).
5. V. V. Mulwad, J. M. Shirodkar, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 311 (2003).
6. M. J. Meegan, D. V. Tyndall, *J. Chem. Res., Synop.*, 239 (1981).
7. D. F. Rogers, R. W. Godfrey, K. Castro, S. Majumdar, P. K. Jeffery, *Agents Actions*, **33**, 358 (1991).
8. S. E. Webber, J. G. Widdicombe, *Agents Actions*, **24**, 65 (1988).
9. C. G. Rimbault, EP Pat. Appl. 0193493.
10. M. Taguchi, R. Suzuki, A. Mikami, WO Pat. Appl. 2006080439.
11. A. L. Smith, P. E. Brennan, F. F. Demorin, G. Liu, N. A. Paras, D. M. Retz, WO Pat. Appl. 2006066172.
12. L. Bao, A. Kimzey, WO Pat. Appl. 2004093803 (2004).
13. T. D. Mckee, R. K. Suto, T. Tibbitts, J. Sowadski, WO Pat. Appl. 2004028535.
14. T. D. Mckee, R. K. Suto, T. Tibbitts, J. Sowadski, WO Pat. Appl. 03074497.
15. T. A. Grese, WO Pat. Appl. 9709044.
16. A. L. Katsiel, A. N. Sharipova, A. S. Fisyuk, *Mendeleev Commun.*, **18**, 169 (2008).
17. A. S. Fisyuk, Yu. P. Bogza, L. V. Belyaeva, V. B. Belyaev, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1078 (2012). [*Химия гетероцикл. соединений*, **48**, 1160 (2012).]
18. R. A. Navarro, L. C. Bleye, A. Gonzalez-Ortega, M. C. S. Ruiz, *Heterocycles*, **55** (12), 2369 (2001).
19. B. Chandra Sekhar, D. V. Ramana, S. R. Ramadas, *Sulfur Lett.*, **9**, 271 (1989).
20. Y.-C. Xu, E. Lebeau, J. W. Gillard, G. Attardo, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3841 (1993).
21. J. Barbosa, K. G. Carson, M. W. Gardyan, J. P. Healy, Q. Han, R. Mabon, P. Pabba, J. Tarver, Jr., K. M. Terranova, A. Tunoori, X. Xu, US Pat. Appl. 2012302562.
22. S. Do, R. Goldsmith, T. Heffron, A. Kolesnikov, S. Staben, A. G. Olivero, M. Siu, D. P. Sutherlin, B.-Y. Zhu, P. Goldsmith, T. Bayliss, A. Folkes, N. Pegg, US Pat. Appl. 2009247567.
23. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, под ред. А. Н. Миронова, Гриф и К, Москва, 2012, ч. 1.

¹ Омский государственный университет
им. Ф. М. Достоевского,
пр. Мира, 55а, Омск 644077, Россия
e-mail: fisyuk@chetomsu.ru

Поступило 30.09.2014

² Новосибирский институт органической химии
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия
e-mail: tgotstik@nioch.nsc.ru

³ Омский государственный технический университет,
пр. Мира, 11, Омск 644050, Россия