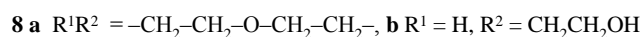
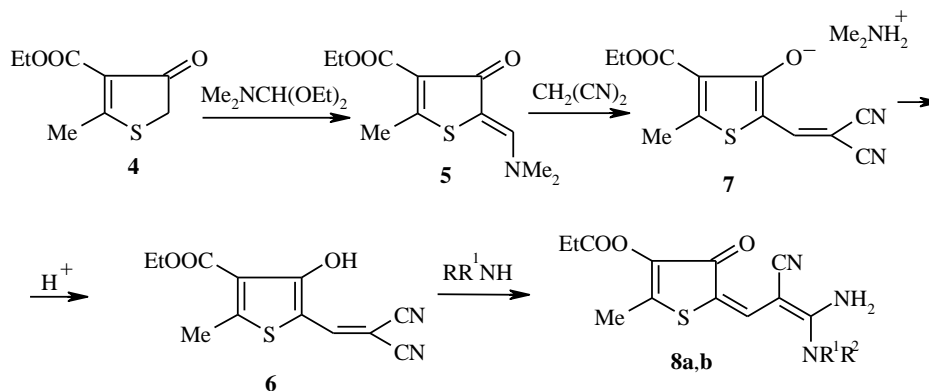
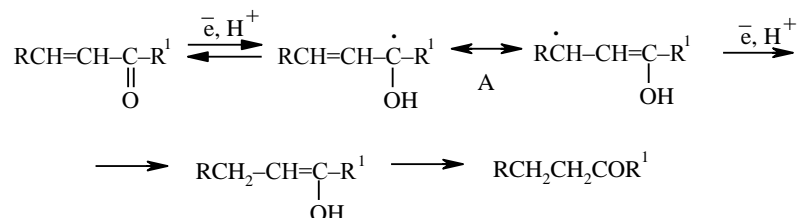


В настоящей работе указанный метод распространен на производные тиофена. Диендиамины этого ряда синтезированы по общей схеме из 2-метил-3-этоксикарбонил-4,5-дигидротиофенона-4 (**4**) [5]. Последний конденсируют с диэтилацеталем ДМФА с образованием 5-диметиламинометиленипроизводного **5** [6], из которого при взаимодействии с малондицианидом получают 2-метил-3-этоксикарбонил-4-гидрокси-5-β,β-дициановинилтиофен (**6**), выделенный сначала в виде соли **7**. Затем производное тиофена **6** вводят во взаимодействие с аминами, в результате чего образуются тиофеновые аналоги соединений **1, 2** – диендиамины **8a,b**.



Данная работа посвящена изучению полярографического поведения некоторых указанных производных и первоначальному исследованию NO-донорной способности этих веществ при окислении. В качестве объектов исследования избраны диендиамины **1a,b, 2, 3** и **8a,b**.

Модельными соединениями служили 2-диметиламинометилениндиолин-3 (**9**), 3-диметиламинометилениндиолин-2 (**10**), 1,4-нафтохинон (**11**), феналенон (**12**) (полярографическое поведение соединений **9** и **10, 11, 12** см. в [7, 8, 9] соответственно). Структуры исследуемых соединений содержат карбонильные группы, сопряженные с углерод-углеродными двойными связями. Известно [8], что полярографическое восстановление подобного типа соединений протекает путем атаки электрона по карбонильной группе с последующим присоединением протона с образованием радикала (**A**), который далее присоединяет снова электрон и протон, в результате чего образуются насыщенные кетоны:

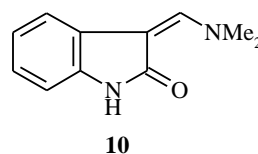
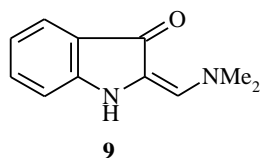


В работе [7] изучено полярографическое поведение циклических енаминокетонов и енаминоамидов – производных 2-аминометилениндиолина-3 и 3-аминометилениндиолина-2. Установлено, что представители

Полярографические характеристики исследованных соединений

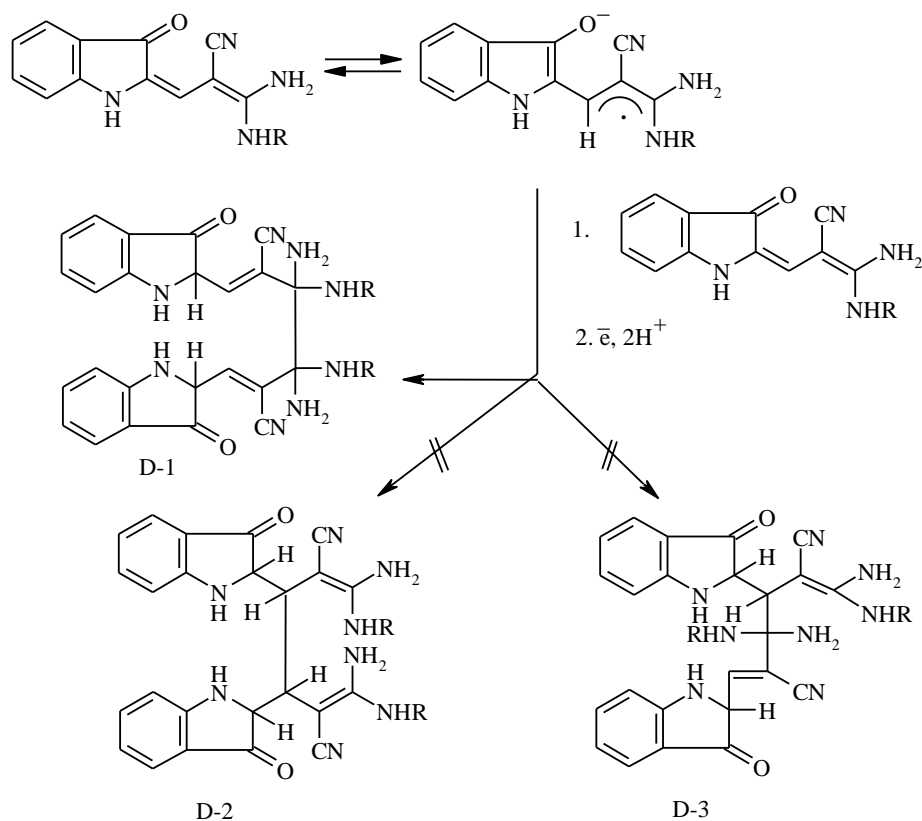
Соединение	i' , мка С·10 ³ , м	$E'_{1/2}$, В	i'' , мка С·10 ³ , м	$E''_{1/2}$, В	Соединение	i' , мка С·10 ³ , м	$E'_{1/2}$, В	i'' , мка С·10 ³ , м	$E''_{1/2}$, В
1a	0.73	-1.68	1.15	-2.24	8b	0.75	-1.61	1.14	-2.12
1b	—	—	—	—	9	1.2	-2.0	—	-2.66
2	0.64	-1.71	1.17	-2.48	10	1.33	-2.31	—	—
3	1.41	-1.97	—	—	11	1.4	-0.7	1.4	-1.42
8a	0.57	-1.56	0.9	-2.13	12	1.3	-1.2	1.3	-1.98

первой группы соединений – кетоны типа **9** – восстанавливаются в две стадии, первая из которых является одноэлектронной и обратимой, а производные енаминоамидов типа **10** восстанавливаются в одну одноэлектронную стадию.



Результаты полярографического восстановления исследуемых в данной работе соединений (**1a**, **2**, **8a,b**, **3**) приведены в таблице. Соединение **1b** чрезвычайно легко окисляется в растворе, и снять его полярограмму не удалось. Производные **1a**, **2**, **8a,b** в безводном ДМФА восстанавливаются в две стадии. На основании сравнения значений коэффициента пропорциональности в уравнении Ильковича для первых волн исследуемых веществ и первых волн модельных соединений (**9–12**), а также данных микрокулонометрии при контролируемом потенциале, установлено, что первая стадия электровосстановления соответствует переносу ~0.5 электрона на молекулу. При этом волны имеют диффузионный характер и их наклон соответствует обратимому процессу.

Вторые волны соединений **1**, **2**, **8a,b** – одноэлектронные и необратимые. Нецелочисленные значения найденного числа переносимых на первой стадии восстановления электронов объясняются, по-видимому, следующей за переносом электрона достаточно быстрой химической стадией взаимодействия образовавшегося анион-радикала с молекулой деполаризатора, о чем свидетельствует частично кинетический характер второй волны. Получившийся таким образом димерный анион-радикал принимает далее второй электрон. Добавление в раствор полярографируемого вещества в апротонном растворителе слабого донора протонов – фенола, приводит к росту первой волны до одноэлектронного уровня, т. е. образующийся при протонировании свободный радикал столь неустойчив, что не успевает уже вступать во взаимодействие с исходным деполаризатором. Предположительно схему восстановления исследуемых соединений можно представить следующим образом:

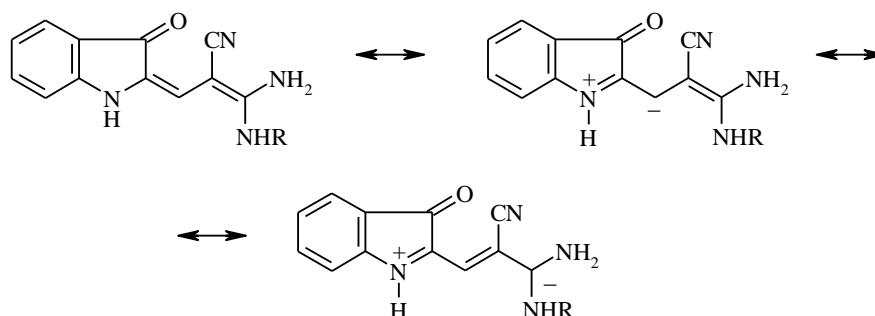


Из указанных на схеме вариантов димеризации наиболее вероятным со стерической точки зрения (судя по построению молекулярных моделей Драйдинга и Стюарта–Бриглеба) является вариант D-1. В остальных случаях (D-2 и D-3) пространственные препятствия, возникающие при образовании димера, много выше.

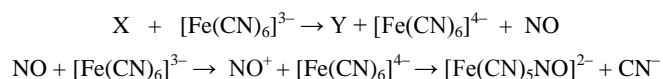
Сравнение данных настоящего полярографического исследования с литературными данными позволяет оценить влияние отдельных структурных фрагментов на легкость электровосстановления подобных систем в апротонном растворителе.

Известно, что увеличение сопряженной цепи приводит к облегчению восстановления [10]. Сравнение полярографических характеристик диен-диаминов с енамими **9** и **10** (см. таблицу) подтверждает эту закономерность. Важно, что на легкость полярографического восстановления влияет и характер гетероцикла. В нашем случае соединения по легкости восстановления располагаются в следующей последовательности: тиофен > индол > пиррол. Эта последовательность хорошо согласуется с максимальным в этом ряду электроноакцепторным влиянием атома серы (и соответственным облегчением восстановления) и совпадает, например, с относительной кислотностью карбоновых кислот тех же гетероциклов: тиофен-2-карбоновая кислота (pK_a 3.52) сильнее, чем индол-2-карбоновая кислота (pK_a 3.75) и наименьшая кислотность у пиррол-2-карбоновой кислоты (pK_a 4.45) [11].

Другая цель настоящей работы – оценка возможности исследуемых диендиаминов выступать в роли доноров оксида азота. Известно [12], что в живом организме NO образуется путем окисления L-аргинина изоферментами NO-синтазы. Специфичность этого фермента по отношению к L-аргину, по-видимому, не является абсолютной, так как многие производные этой аминокислоты и целый ряд соединений, содержащих гуанидиновый фрагмент, также подвергаются окислению *in vitro* и *in vivo* с высвобождением оксида азота [12]. Отсюда, можно полагать, что именно степень насыщенности электронами гуанидиновых фрагментов обуславливает возможность их окисления до NO. Кроме того, ранее было установлено, что среди соединений (в том числе, исследуемых в настоящей работе), включающих в свой состав диендиаминовый фрагмент, имеются вещества, обладающие антигипертензивной активностью и активирующие фермент – растворимую гуанилатциклазу. В связи с этим интересно было оценить их NO-продуцирующую активность, тем более, что их структуры предполагают создание частичных отрицательных зарядов по цепи атомов диеновой системы.



С этой целью была использована описанная ранее [13] полярографическая методика, в основе которой лежит окисление исследуемого вещества феррицианидом калия. Образовавшийся при этом оксид азота определяется методом дифференциально-импульсной или переменноточковой полярографии в форме полярографически активного нитропруссид натрия, полученного по следующей схеме:



Среди исследованных нами веществ генерировать ~2% оксида азота способны соединения **1a,b** и **2**. Производные индолинона-2 и 4,5-дигидро-тиофен-4-она (**3** и **8a,b**) не обнаружили NO-донорной способности. Последнее обстоятельство кажется весьма важным и, возможно, говорит о необходимости присутствия в системе циклической группы NH, непосредственно присоединенной к диеновому фрагменту системы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Полярнографические определения проводили на полярографе ПУ-1 с ртутным капаящим электродом. Характеристики электрода: период капания 3.5 с, скорость вытекания ртути 2.9 мг/с в 0.1 н. растворе KCl при разомкнутой цепи. В качестве электролита фона использовали цитратно-фосфатные буферные растворы (рН 4–5) и водные растворы HClO₄ с различным содержанием ДМФА. При работе в безводном ДМФА фоном служил 0.1 М раствор Bu₄NClO₄ в ДМФА. ДМФА сушили над прокаленным поташом и затем перегоняли в вакууме. Bu₄NClO₄ получали осаждением хлорной кислотой из растворов Bu₄NOH и последующей кристаллизацией из этанола. Потенциалы полуоволь приводили к шкале насыщенного каломельного электрода сравнением с E_{1/2} иона K⁺ по способу Влчека [14].

ИК спектры получали на спектрометре Perkin–Elmer-457 в виде паст в вазелиновом масле, масс-спектры – на спектрометре Varian MAT-112 (70 эВ) с прямым вводом образца в ионный источник. Ход реакций контролировали хроматографически на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–метанол, 10:1.

2-[3'-(*o*-Оксифениламино)-2'-цианопроп-2'-енилиден]индолинон-3 (1b) получают аналогично синтезу диендиамин **1a** [1, 3]. Кипятят 1.63 г (6.5 ммоль) нитрила α-циано-β-(3-ацетоксииндолин-2)акриловой кислоты [15] и 1.77 г (16.2 ммоль) *o*-аминофенола в 100 мл пропанола-2 в течение 3 ч. Образовавшийся осадок темно-красного цвета отфильтровывают, промывают пропанолом-2. Получают 0.73 г (35.3%) соединения **1b**. Т. пл. 217–219 °С. М⁺ 318. Найдено, %: N 17.7. C₁₈H₁₄N₄O₃. Вычислено, %: N 17.7.

2-Метил-3-этоксикарбонил-5-{2'-циано-3'-амино-3'-[4-(β-гидроксиэтил)пиперазино]}-пирролин-2-он-4 (2). Смесь 0.5 г (2 ммоль) нитрила α-циано-β-(2-метил-3-этоксикарбонил-4-гидроксипиррол-5-ил)акриловой кислоты [16] и 0.49 мл (4 ммоль) N-(β-гидроксиэтил)-пиперазина в 30 мл пропанола-2 кипятят 3 ч. Оставляют на 16 ч, охлаждают водой со льдом, осадок отфильтровывают и получают 0.45 г (60%) соединения **2**. Т. пл. 211–213 °С (из смеси метанол–диоксан, 1:4). М⁺ 375. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3420, 3380, 2160, 1720, 1640. Найдено, %: C 57.9; H 6.9; N 18.9. C₁₈H₂₅N₅O₄. Вычислено, %: C 57.7; H 6.7; N 18.7.

5-Диметиламинометил-2-метил-3-этоксикарбонил-4-оксо-4,5-дигидротиофен (5) [6]. К раствору 3.8 г (20 ммоль) 2-метил-3-этоксикарбонил-4-оксо-4,5-дигидротиофена (**4**) [5] в 10 мл высококипящего петролейного эфира добавляют по каплям 3.52 г (24 ммоль) диэтилацеталя ДМФА. Перемешивают 7 ч, охлаждают льдом. Осадок отфильтровывают и получают 2.4 г (49%) соединения **5**. Т. пл. 123–125 °С (из смеси петролейный эфир–бензол, 1:1). М⁺ 241. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1690, 1660. Найдено, %: C 54.9; H 6.4; N 6.0; S 13.2. C₁₁H₁₅N₂O₃S. Вычислено, %: C 54.8; H 6.3; N 5.8; S 13.3.

Нитрил α-циано-β-(2-метил-3-этоксикарбонил-4-гидрокси-5-ил)акриловой кислоты (6). Раствор 0.5 г (2 ммоль) соединения **5** и 0.2 г (3 ммоль) малондинитрила в 30 мл бензола перемешивают 3 ч и оставляют на 16 ч. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре охлажденным эфиром и получают 0.5 г (82%) соли **7** – соединение **6** с диметиламином. Т. пл. 130–131 °С (из бензола). М⁺ 307. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2190, 1720, 1570. Найдено, %: C 54.8; H 5.6; N 13.6; S 10.8. C₁₄H₁₇N₃O₃S. Вычислено, %: C 54.7; H 5.6; N 13.7; S 10.4.

К раствору 0.65 г (2 ммоль) полученной соли **7** в 20 мл пропанола-2 при охлаждении водой со льдом добавляют раствор HCl (1:1) до кислой реакции по универсальному индикатору. Выдерживают 30 мин. Осадок отфильтровывают, промывают водой и получают 0.45 г (86%) соединения **6**. Т. пл. 185–187 °С (из пропанола-2). М⁺ 262. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3200, 2210, 1670, 1570. Найдено, %: C 55.2; H 4.0; N 10.8; S 12.3. C₁₂H₁₀N₂O₃S. Вычислено, %: C 55.0; H 3.8; N 10.7; S 12.2.

2-Метил-3-этоксикарбонил-4-оксо-4,5-дигидро-5-(2'-циано-3'-амино-3'-морфолинопроп-2'-енилиден)тиофен (8a) и **2-метил-3-этоксикарбонил-4-оксо-4,5-дигидро-5-[2'-циано-3'-амино-3'-(β-гидроксиэтиламино)проп-2'-енилиден]тиофен (8b)** получают аналогично соединению **2** из нитрила акриловой кислоты **6**, морфолина (для **8a**) и моноэтаноламина (для **8b**). Выход **8a** 98%. Т. пл. 210–211 °С (из метанола). М⁺ 349. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3320, 2200, 1680. Найдено, %: C 55.3; H 5.5; N 11.7; S 9.4. C₁₆H₁₉N₃O₄S. Вычислено, %: C 55.0; H 5.5; N 12.0; S 9.2. Выход **8b** 75%. Т. пл. 151–153 °С (из метанола). М⁺ 323. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3320, 2190, 1670. Найдено, %: C 52.0, H 5.4, N 13.1, S 9.8. C₁₄H₁₇N₃O₄S. Вычислено, %: C 52.0; H 5.3; N 13.0; S 10.0.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. Ю. Рябова, Ю. И. Трофимкин, Л. М. Алексеева, И. Ф. Кербникова, Г. Я. Шварц, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **29**, № 9, 22 (1995).
2. С. Ю. Рябова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, И. Ф. Фаермарк, Г. Я. Шварц, Пат. РФ 2008308; *Б. И.*, № 4, 83 (1994).
3. С. Ю. Рябова, Ю. И. Трофимкин, В. Г. Граник, И. Ф. Фаермарк, Г. Я. Шварц, Пат. РФ 2026287; *Б. И.*, № 1, 161 (1995).
4. И. П. Граевская, С. Ю. Рябова, Л. М. Алексеева, М. А. Калинкина, М. Э. Каминка, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **32**, № 11, 5 (1998).
5. E. Venary, A. Varavian, *Ver.*, **48**, 593 (1915).
6. Ю. И. Трофимкин, *Химия дикарбонильных соединений*, Тез. докл. 7 Всесоюз. конф., Рига, 1991, 181.
7. М. К. Полиевктов, О. А. Петрищева, С. Ю. Рябова, Т. В. Головкин, В. Г. Граник, *ХГС*, 642 (1991).
8. С. Г. Майрановский, Я. П. Страдынь, В. Д. Безуглый, *Полярная география в органической химии*, Химия, Ленинград, 1975, 188.
9. С. Л. Солодарь, Е. Ю. Хмельницкая, И. Д. Разгоняева, Я. Ю. Урман, С. Г. Алексеева, Н. Т. Иоффе, *ЖОХ*, **55**, 2108 (1985).
10. M. Fields, E. Blout, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 930 (1948).
11. *Физические методы в химии гетероциклических соединений*, под ред. А. Р. Катрицкого, Химия, Москва–Ленинград, 1966, 110, 119.
12. В. Г. Граник, С. Ю. Рябова, Н. Б. Григорьев, *Успехи химии*, **29**, № 8, 56 (1997).
13. В. И. Левина, Д. А. Григорьев, Н. Б. Григорьев, *Хим.-фарм. журн.*, **29**, № 8, 56 (1995).
14. A. A. Vlček, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **20**, 980 (1955).
15. С. Ю. Рябова, Ю. И. Трофимкин, Л. М. Алексеева, Л. С. Хабарова, В. Г. Граник, *ХГС*, 343 (1991).
16. Ю. И. Трофимкин, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **26**, № 6, 68 (1992).

ГНЦ РФ НИОПИК,
Москва 103787, Россия
e-mail: makar-cl@ropnet.ru

Поступило в редакцию 21.03.2000