

# СИНТЕЗ 4-[(2Z)-4-АРИЛ-1-МЕТОКСИ-1,4-ДИОКСОБУТ-2-ЕН-2-ИЛ]АМИНО}БЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С НИНГИДРИНОМ

© 2024 г. В. Л. Гейн<sup>1,\*</sup>, Д. В. Чалков<sup>1</sup>, О. В. Бобровская<sup>1</sup>, М. В. Дмитриев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, 614990 Россия

<sup>2</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614068 Россия  
\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 18 ноября 2024 г.  
После доработки 8 декабря 2024 г.  
Принято к печати 10 декабря 2024 г.

Взаимодействием метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 4-аминобензойной кислотой в смеси ледяная уксусная кислота–этанол, 1:1 синтезированы 4-[(2Z)-4-арил-1-метокси-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]амино}бензойные кислоты, реакция которых с нингидрином в ледяной уксусной кислоте приводит к 4-[(3-ароил-1',3'-дигидро-1',3',5-триоксо-5H-спиро[фуран-2,2'-инден]-4-ил)амино}бензойным кислотам. Строение полученных соединений подтверждено методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} спектроскопии и РСА.

**Ключевые слова:** 4-аминобензойная (*пара*-аминобензойная) кислота, нингидрин, 4-[(2Z)-4-арил-1-метокси-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]амино}бензойные кислоты, 4-[(3-ароил-1',3',5-триоксо-1',3'-дигидро-5H-спиро[фуран-2,2'-инден]-4-ил)амино}бензойные кислоты

DOI: 10.31857/S00444460X24110018, EDN: QXSBPC

## ВВЕДЕНИЕ

В свете решения такой фундаментальной проблемы органического синтеза, как разработка методов, позволяющих быстро и с высокой селективностью получать сложные целевые молекулы, изучение химических свойств 4-[(2Z)-4-арил-1-метокси-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]амино}бензойных кислот, имеющих в своей структуре несколько реакционно-способных центров, является перспективным.

Ранее нами была изучена реакция 4-аминобензойной (*пара*-аминобензойной) кислоты с метиловыми эфирами ароилпировиноградных кислот в смеси ледяная уксусная кислота–этанол в соотношении 1:1, которая приводит к 4-[(2Z)-4-арил-1-метокси-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]амино}бензойным кислотам [1].

В продолжение исследований в этом направлении, а также с целью изучения химических свойств 4-[(2Z)-4-арил-1-метокси-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]амино}бензойных кислот, нами было изучено их взаимодействие с нингидрином, в результате которого образуются 4-[(3-ароил-1',3',5-триоксо-1',3'-дигидро-5H-спиро[фуран-2,2'-инден]-4-ил)амино}бензойные кислоты.

Синтез спиросоединений является одним из актуальных направлений органической химии [2]. Спираны – соединения, углеродный скелет которых содержит два или более углеродных циклов, имеющих только один общий атом, и при этом циклы не связаны мостиком [3], являются не только фундаментальной структурой для многих природных продуктов [4, 5], лекарств и биологически активных

молекул [6], но и незаменимыми катализаторами в асимметрическом синтезе [7]. Примерами широко известных лекарственных средств, содержащих спироэфирный цикл, являются гризеофульвин, дроспиренон, спиронолактон и эплеренон [8].

Функционализированные 3-ацил-4-алкил(арил)-амино-5*H*-спиро[фуран-2,2'-инден]-1',3',5-трионы могут быть получены с помощью тандемной реакции первичного или вторичного амина, нингидрина и диалкилацетилендикарбоксилата [9, 10]. Также сообщалось о применении метил-(2*Z*)-4-арил-4-оксо-2-[(4-сульфамойлфенил)амино]бут-2-еноатов для синтеза 4-арил-3-[(4-сульфамойлфенил)амино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионов [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе представлен синтез новых спирогетероциклических соединений фуранонового ряда **2a–k**, содержащих в своей структуре остаток 4-аминобензойной кислоты в положении 4 гетероцикла, для получения которых нами синтезированы как новые (**1a, д–и**), так и описанные ранее 4-[(2*Z*)-

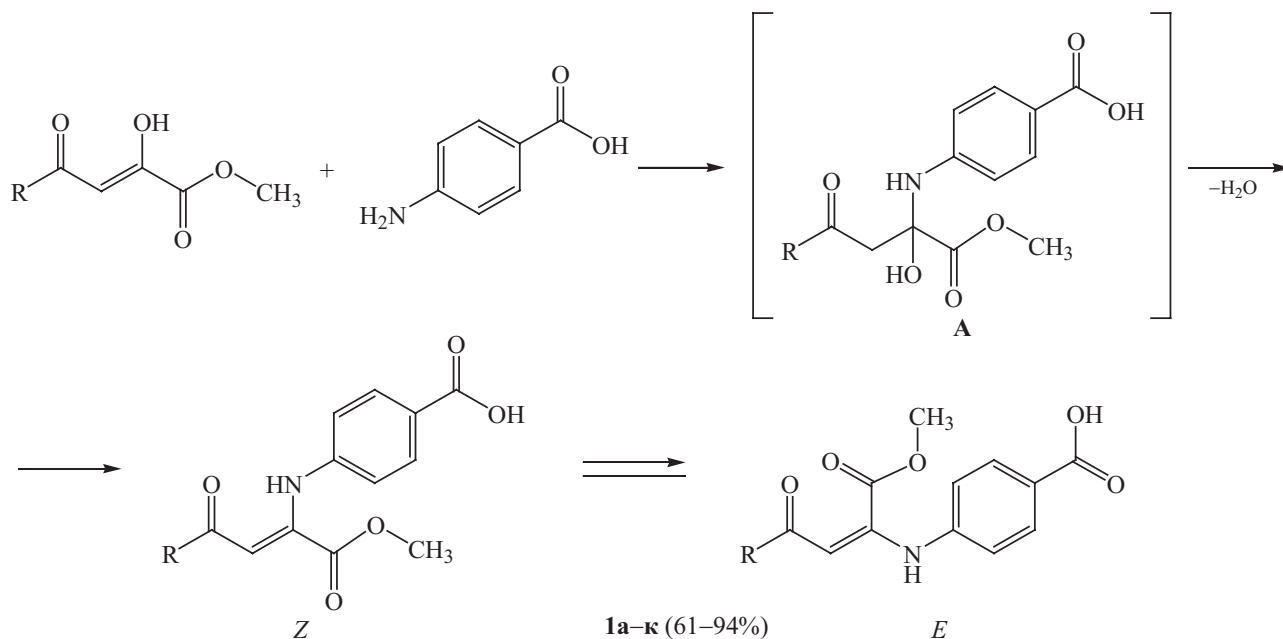
4-арил-1-метокси-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]амино}-бензойные кислоты (**1b–г, к**) [1] взаимодействием метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 4-аминобензойной кислотой в смеси ледяная уксусная кислота–этанол в соотношении 1:1.

Реакция протекает по механизму, описанному ранее [11, 12]. На первой стадии ароматическая аминогруппа 4-аминобензойной кислоты присоединяется по двойной связи α-карбонильной группы исходного метилового эфира ароилпировиноградной кислоты с образованием промежуточного соединения **A** (карбиноламина), дегидратация которого приводит к соединениям **1a–к** (схема 1).

Выходы и спектральные характеристики ранее полученных соединений **1b–г, к** представлены в работе [1].

Синтезированные соединения **1a–к** представляют собой ярко-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в этаноле, изопропаноле, диоксане, уксусной кислоте, ацетоне, нерастворимые в воде. В ИК спектрах соединений **1a, 1d–и** наблюдаются полосы, обусловленные

Схема 1.



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**1a**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**1b**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**1в**), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**1г**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**1д**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**1е**), 2,4-(Cl)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**1ж**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**1з**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**1и**), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**1к**).

валентными колебаниями связи N–H ( $3469\text{--}3362\text{ см}^{-1}$ ), карбоксильной группы ( $3074\text{--}3056\text{ см}^{-1}$ ), сложноэфирной и C=O групп ( $1740\text{--}1732$  и  $1685\text{--}1678\text{ см}^{-1}$  соответственно), кетонной карбонильной группы ( $1621\text{--}1606\text{ см}^{-1}$ ).

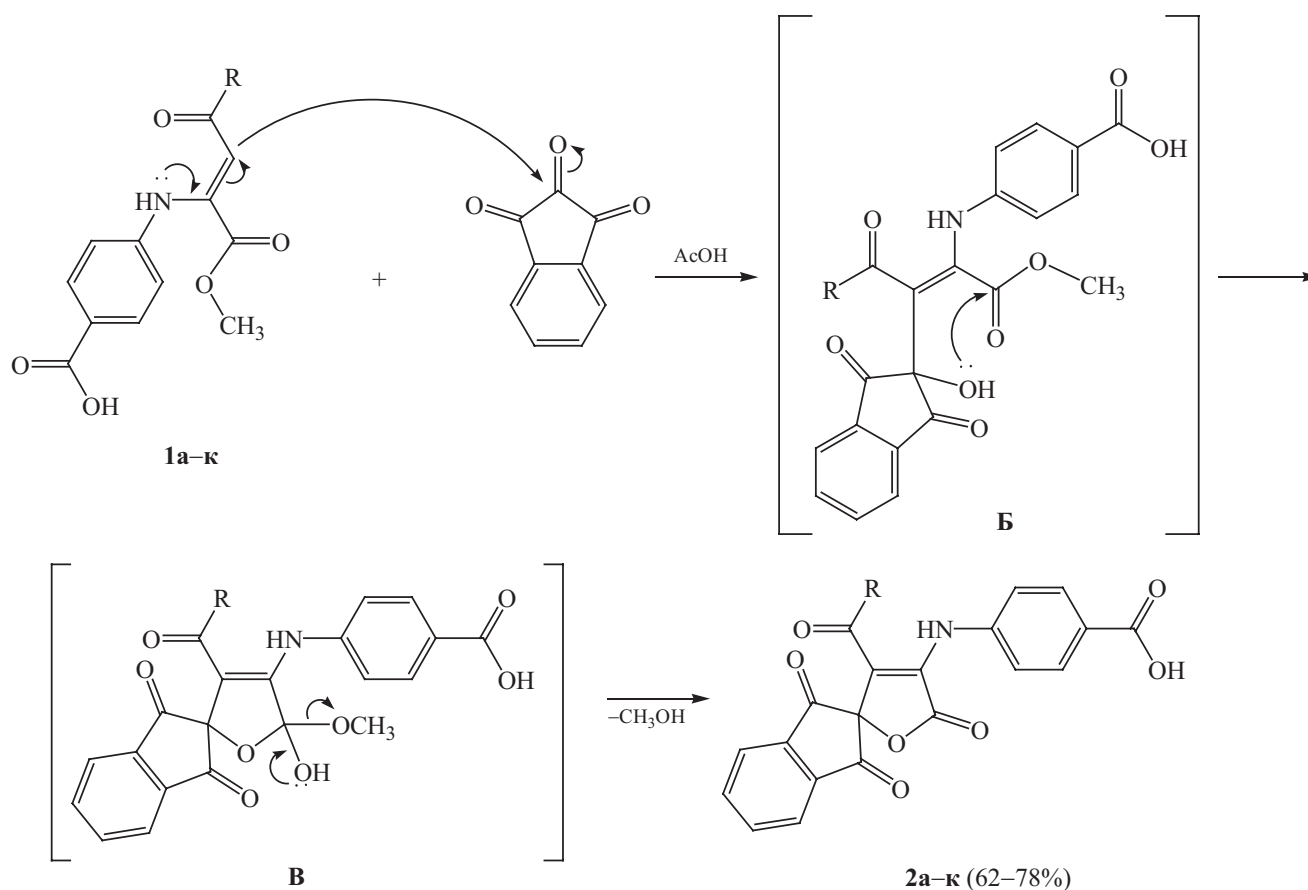
В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **1a**, **д–и**, кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствуют синглеты трех метоксильных протонов (3.75–3.79 м. д.), метилиденового протона (6.15–6.66 м. д.), протонов аминогрупп  $\text{NH}_{E\text{-форма}}$  (9.99–10.26 м. д.) и  $\text{NH}_{Z\text{-форма}}$  (11.45–11.83 м. д.), уширенный синглет протона карбоксильной группы (12.73–12.81 м. д.).

По данным ЯМР  $^1\text{H}$ , соединения **1a**, **д–и** существуют в виде *Z*- и *E*-изомеров с преобладанием *Z*-формы. Исходя из соотношения значений интегральных ин-

тенсивностей сигналов протона группы NH, а также сигналов метилиденового протона и метоксильных протонов, на *Z*-форму приходится ~56–76%, на *E*-форму – ~24–44%. Большая устойчивость *Z*-формы объясняется тем, что она по аналогии с ранее полученными енаминоэфирами ароилпировиноградных кислот может стабилизироваться за счет образования внутримолекулярной водородной связи, в то время как в форме *E* такая связь не может реализоваться, что приводит к меньшей устойчивости данной формы.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **1a**, **д–и** наблюдаются сигналы химических сдвигов ядер атомов углерода метоксигруппы (52.74–53.11 м. д.), метилиденовой (94.59–101.62 м. д.), сложноэфирной (163.75–165.73 м. д.), карбоксильной (166.47–166.60 м. д.) и кетонной карбонильной групп (185.26–190.21 м. д.).

Схема 2.



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**2a**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2б**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2в**), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2г**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2д**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2е**), 2,4-(Cl)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**2ж**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2з**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2и**), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2к**).

Исследуя реакционную способность 4- $\{[(2Z)$ -4-арил-1-метокси-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]амино $\}$ -бензойных кислот **1a–k** по отношению к нингидрину, мы установили, что при кипячении эквимольных количеств указанных соединений в ледяной уксусной кислоте в течение 15 мин образуются 4- $\{(3$ -арил-1',3',5-триоксо-1',3'-дигидро-5*H*-спиро[фуран-2,2'-инден]-4-ил)амино $\}$ бензойные кислоты **2a–k** (схема 2).

На первой стадии соединения **1a–k** присоединяются по двойной связи карбонильной группы нингидрина в положении 2 с образованием промежуточного соединения **Б**, в котором спиртовая гидроксильная группа у четвертичного углеродного атома остатка нингидрина атакует углеродный атом сложноэфирной карбонильной группы с циклизацией в интермедиат **В**, из которого вытесняется метанол и формируется лактонная карбонильная группа в соединениях **2a–k**.

Соединения **2a–k** – светло-желтые или желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в этаноле, метаноле, ацетонитриле, изопропанолe, диоксане, уксусной кислоте и нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **2a–k** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями NH связи (3391–3275 см<sup>-1</sup>), гидроксила карбоксильной группы (3317–3182 см<sup>-1</sup>), лактонной карбонильной группы (1792–1768 см<sup>-1</sup>), карбоксильной карбонильной группы (1757–1752 см<sup>-1</sup>), карбонильных групп фрагмента индендиона (1725–1719 см<sup>-1</sup>) и кетонной карбонильной группы боковой цепи (1685–1673 см<sup>-1</sup>).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **2a–k** присутствуют сигналы ароматических протонов боковой цепи в виде мультиплета (6.64–8.14 м. д.), синглет четырех ароматических протонов фрагмента индендиона (8.14–8.19 м. д.), синглет протона группы NH (9.89–10.28 м. д.) и уширенный синглет протона карбоксильной группы (12.51–12.62 м. д.).

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **2a–k** наблюдаются сигналы химических сдвигов ядер атомов углерода C<sub>спиро</sub> (82.54–83.03 м. д.), лактонной карбонильной группы (166.06–166.51 м. д.), карбоксильной группы (168.16–168.86 м. д.), кетонной карбонильной группы боковой цепи (186.79–188.90 м. д.), карбонильных групп фрагмента индендиона (192.72–192.81 м. д.).

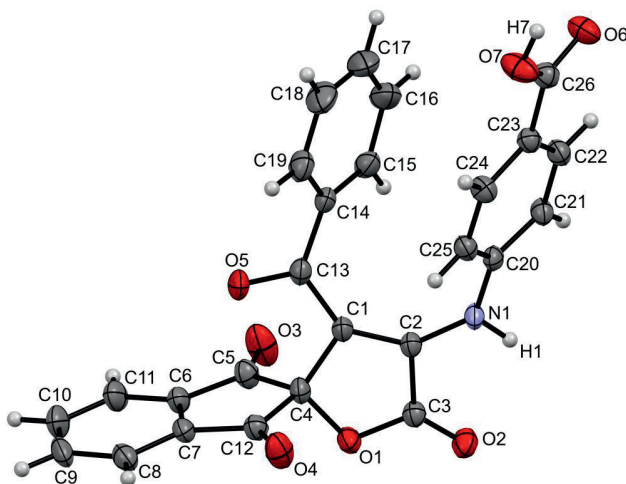


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **2a** по данным PCA в представлении тепловыми эллипсоидами 30%-ной вероятности.

Для установления пространственного строения соединений **2a–k** медленной кристаллизацией из смеси ацетонитрил–метанол, 1:1 получен монокристалл соединения **2a** и проведен его рентгеноструктурный анализ (рис. 1).

Соединение **2a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Кристаллографически независимая часть элементарной ячейки состоит из трех независимых молекул **2a** (на рисунке показана только одна из них). Кратные связи в енаминокетонном фрагменте локализованы. Конформация бензоильных и аминогрупп во всех трех независимых молекулах такова, что внутримолекулярных водородных связей, ожидаемых для енаминокетона, не образуется. Вместо них группы NH связаны межмолекулярными водородными связями с бензоильными карбонильными группами соседних молекул. Карбоксильные группы соседних молекул связывают их в димеры за счет характерных межмолекулярных водородных связей друг с другом.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, разработан препаративный способ синтеза 4- $\{(3$ -арил-1',3',5-триоксо-1',3'-дигидро-5*H*-спиро[фуран-2,2'-инден]-4-ил)амино $\}$ бензойных

кислот **2а–к**, имеющих в своей структуре несколько реакционноспособных центров, что позволяет получать на их основе различные производные. Исходя из данных литературы, как сами спирофураноны **2а–к**, так и полученные на их основе соединения могут рассматриваться как потенциально биологически активные вещества.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Bruker Avance III HD (Bruker, США) в ДМСО- $d_6$  (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры сняты на Фурье-спектрометре ИнфраЛЮМ ФТ-08 (Люмэкс-маркетинг, Россия) в дисках с KBr. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400 (PerkinElmer, США). Температуры плавления определены на приборе MeltingPoint M-565 (BuchiLabortechnik AG, Швейцария).

**Рентгеноструктурный анализ** соединения **2а** выполнен на дифрактометре XcaliburRuby (AgilentTechnologies) с CCD-детектором [MoK $_{\alpha}$ -излучение, 295(2) К,  $\omega$ -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [13]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXT [14] и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [15] с графическим интерфейсом OLEX2 [16]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп NH и OH, уточненных независимо в изотропном приближении).

Соединение **2а**: моноклинная сингония, пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{NO}_7$ ,  $M = 453.39$ ,  $a = 20.767(3) \text{ \AA}$ ,  $b = 20.923(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 14.8152(17) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 98.989(11)^\circ$ ,  $V = 6358.2(12) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 12$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.421 \text{ г/см}^3$ ,  $\mu = 0.105 \text{ мм}^{-1}$ . Окончательные параметры уточнения:  $R_1 = 0.0557$  [для 9411 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR_2 = 0.1447$  (для всех 15133 независимых отражений,  $R_{\text{int}} = 0.0385$ ),  $S = 1.026$ . Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2402544).

**4-{{(2Z)-1-Метокси-1,4-диоксо-4-фенилбут-2-ен-2-ил}амино}бензойная кислота (1а).** К 1.37 г (0.01 моль) 4-аминобензойной кислоты, раство-

ренной при нагревании в 15 мл этанола, добавляли раствор 2.06 г (0.01 моль) метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 10 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровали и перекристаллизовали из этанола. Выход 1.98 г (61%), т. пл. 223–224°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3390 (NH), 3056 (COOH), 1732 (COOCH $_3$ ), 1678 (COOH), 1606 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.79 с и 3.84 с (3H, COOCH $_3$ ), 6.63 с и 6.66 с (1H, N–C=CH), 7.12–8.02 м (9H, CH $_{\text{Ar}}$ ), 9.99 с (0.24H, NH $_{\text{E-форма}}$ ), 11.75 с (0.76H, NH $_{\text{Z-форма}}$ ), 12.76 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ },  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 52.56, 53.11, 95.51, 98.49, 119.88, 120.14, 125.91, 126.22, 127.40, 128.45, 128.71, 130.54, 130.87, 132.00, 132.63, 137.84, 138.39, 143.19, 143.22, 147.28, 148.51, 164.11, 165.73, 166.60, 186.93, 190.21. Найдено, %: C 66.51; H 4.71; N 4.39.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: C 66.46; H 4.65; N 4.31.

Соединения **1д–и** получали аналогично.

**4-{{(2Z)-1-Метокси-4-(4-фторфенил)-1,4-диоксо-бут-2-ен-2-ил}амино}бензойная кислота (1д).** Выход 3.23 г (94%), т. пл. 240–241°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3398 (NH), 3070 (COOH), 1736 (COOCH $_3$ ), 1680 (COOH), 1609 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.78 с и 3.83 с (3H, COOCH $_3$ ), 6.62 с и 6.63 с (1H, N–C=CH), 7.11–8.11 м (8H, CH $_{\text{Ar}}$ ), 10.00 с (0.28H, NH $_{\text{E-форма}}$ ), 11.71 с (0.72H, NH $_{\text{Z-форма}}$ ), 12.76 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ },  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 52.57, 53.11, 95.14, 98.21, 115.25, 115.47, 115.57, 115.79, 119.90, 120.21, 125.96, 126.25, 130.28, 130.38, 130.53, 130.85, 134.44, 134.47, 134.96, 134.99, 143.13, 147.43, 148.69, 163.47, 164.06, 165.66, 165.97, 166.58, 185.52, 188.75. Найдено, %: C 62.97; H 4.16; N 4.03.  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FNO}_5$ . Вычислено, %: C 62.97; H 4.11; N 4.08.

**4-{{(2Z)-1-Метокси-4-(4-хлорфенил)-1,4-диоксо-бут-2-ен-2-ил}амино}бензойная кислота (1е).** Выход 3.31 г (92%), т. пл. 245–246°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3463 (NH), 3071 (COOH), 1737 (COOCH $_3$ ), 1684 (COOH), 1621 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.78 с и 3.83 с (3H, COOCH $_3$ ), 6.60 с и 6.61 с (1H, N–C=CH), 7.12–8.04 м (8H, CH $_{\text{Ar}}$ ), 10.05 с (0.30H, NH $_{\text{E-форма}}$ ), 11.74 с (0.70H, NH $_{\text{Z-форма}}$ ), 12.72 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ },  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 52.60, 53.14, 94.89, 98.05, 120.02, 120.33, 126.08, 126.36, 128.52, 128.80, 129.32, 130.52, 130.85, 136.51, 136.85, 137.06, 137.55, 143.02, 143.04, 147.69, 148.98, 163.99,



165.59, 166.59, 185.66, 188.83. Найдено, %: С 60.18; Н 3.86; N 3.95.  $C_{18}H_{14}ClNO_5$ . Вычислено, %: С 60.09; Н 3.92; N 3.89.

**4-[(2Z)-1-Метокси-4-(2,4-дихлорфенил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]амино}бензойная кислота (1ж).** Выход 2.99 г (76%), т. пл. 222–223°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3362 (NH), 3069 (COOH), 1736 ( $\underline{COOCH_3}$ ), 1680 ( $\underline{COOH}$ ), 1612 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.75 с и 3.84 с (3H,  $COOCH_3$ ), 6.15 с и 6.16 с (1H, N–C=CH), 7.16–7.96 м (7H,  $CH_{Ar}$ ), 10.18 с (0.44H,  $NH_{E-форма}$ ), 11.45 с (0.56H,  $NH_{Z-форма}$ ), 12.79 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 52.74, 53.23, 97.92, 101.62, 120.37, 120.69, 126.51, 126.65, 127.44, 127.62, 129.50, 129.74, 130.45, 130.67, 130.73, 130.79, 131.01, 135.14, 135.71, 137.84, 138.69, 142.56, 142.91, 147.12, 148.56, 163.75, 165.16, 166.47, 166.55, 187.00, 190.16. Найдено, %: С 54.73; Н 3.26; N 3.59.  $C_{18}H_{13}Cl_2NO_5$ . Вычислено, %: С 54.84; Н 3.32; N 3.55.

**4-[(2Z)-4-(4-Бромфенил)-1-метокси-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]амино}бензойная кислота (1з).** Выход 3.55 г (88%), т. пл. 240–241°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3464 (NH), 3067 (COOH), 1736 ( $\underline{COOCH_3}$ ), 1684 ( $\underline{COOH}$ ), 1621 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.78, 3.84 с (3H,  $COOCH_3$ ), 6.60 с (1H, N–C=CH), 7.12–7.98 м (8H,  $CH_{Ar}$ ), 10.06 с (0.30H,  $NH_{E-форма}$ ), 11.74 с (0.70H,  $NH_{Z-форма}$ ), 12.76 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 52.61, 53.14, 94.86, 97.99, 120.04, 120.34, 125.90, 126.11, 126.38, 126.66, 129.44, 130.53, 130.86, 131.48, 131.75, 136.84, 137, 41, 143.01, 143.04, 147.72, 149.01, 163.99, 165.59, 166.56, 166.57, 185.83, 188.99. Найдено, %: С 53.59; Н 3.54; N 3.42.  $C_{18}H_{14}BrNO_5$ . Вычислено, %: С 53.49; Н 3.49; N 3.47.

**4-[(2Z)-1-Метокси-4-(4-нитрофенил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]амино}бензойная кислота (1и).** Выход 3.22 г (87%), т. пл. 268–269°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3469 (NH), 3074 (COOH), 1740 ( $\underline{COOCH_3}$ ), 1685 ( $\underline{COOH}$ ), 1620 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.79 с и 3.86 с (3H,  $COOCH_3$ ), 6.62 с и 6.65 с (1H, N–C=CH), 7.17–8.35 м (8H,  $CH_{Ar}$ ), 10.26 с (0.34H,  $NH_{E-форма}$ ), 11.83 с (0.66H,  $NH_{Z-форма}$ ), 12.81 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 52.72, 53.23, 94.59, 97.89, 120.41, 120.72, 123.60, 123.79, 126.52, 126.79, 128.74, 128.77, 130.52, 130.86, 142.66, 142.76, 142.79, 143.52, 148.59, 149.20, 149.52, 149.89, 163.81, 165.36, 166.51, 166.53, 185.26, 188.15.

Найдено, %: С 58.29; Н 3.76; N 7.61.  $C_{18}H_{14}N_2O_7$ . Вычислено, %: С 58.38; Н 3.81; N 7.56.

**4-[(3-Бензоил-1',3',5-триоксо-1',3'-дигидро-5H-спиро[фуран-2,2'-инден]-4-ил)амино}бензойная кислота (2а).** К 1.63 г (0.005 моль) 4-[(2Z)-1-метокси-1,4-диоксо-4-фенилбут-2-ен-2-ил]амино}бензойной кислоты **1а**, растворенной при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли 0.89 г (0.005 моль) нингидрина, растворенного при нагревании в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 15 мин, выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовали из смеси ацетонитрил–метанол, 1:1. Выход 1.52 г (67%), т. пл. 232–233°C (ацетонитрил–метанол, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3384 (NH), 3218 (COOH), 1786 ( $CO_{\text{лактон}}$ ), 1753 ( $\underline{COOH}$ ), 1720 ( $2CO_{\text{инден}}$ ), 1678 (CO). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.83–7.52 м (9H,  $CH_{Ar}$ ), 8.17 с (4H,  $CH_{\text{инден}}$ ), 9.96 с (1H, NH), 12.55 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 82.82, 119.24, 119.32, 124.34, 125.30, 128.06, 128.26, 130.10, 132.81, 133.44, 136.58, 137.90, 140.73, 143.80, 166.36, 168.57, 188.90, 192.72. Найдено, %: С 68.98; Н 3.37; N 3.16.  $C_{26}H_{15}NO_7$ . Вычислено, %: С 68.88; Н 3.33; N 3.09.

Соединения **2б–к** получали аналогично.

**4-[(3-(4-Метилбензоил)-1',3',5-триоксо-1',3'-дигидро-5H-спиро[фуран-2,2'-инден]-4-ил)амино}бензойная кислота (2б).** Выход 1.49 г (64%), т. пл. 218–219°C (ацетонитрил–метанол, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3391 (NH), 3317 (COOH), 1786 ( $CO_{\text{лактон}}$ ), 1756 ( $\underline{COOH}$ ), 1725 ( $2CO_{\text{инден}}$ ), 1678 (CO). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.15 с (3H,  $CH_3$ ), 6.83–7.53 м (8H,  $CH_{Ar}$ ), 8.16 с (4H,  $CH_{\text{инден}}$ ), 9.93 с (1H, NH), 12.55 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 20.91, 82.90, 119.40, 119.75, 124.32, 125.27, 128.30, 128.79, 129.93, 132.32, 134.13, 137.84, 140.75, 143.68, 144.19, 166.45, 168.69, 188.38, 192.75. Найдено, %: С 69.47; Н 3.62; N 2.94.  $C_{27}H_{17}NO_7$ . Вычислено, %: С 69.38; Н 3.67; N 3.00.

**4-[(3-(4-Метоксибензоил)-1',3',5-триоксо-1',3'-дигидро-5H-спиро[фуран-2,2'-инден]-4-ил)амино}бензойная кислота (2в).** Выход 1.57 г (65%), т. пл. 225–226°C (ацетонитрил–метанол, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3352 (NH), 3292 (COOH), 1784 ( $CO_{\text{лактон}}$ ), 1753 ( $\underline{COOH}$ ), 1721 ( $2CO_{\text{инден}}$ ), 1673 (CO). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.67 с (3H,  $CH_3O$ ), 6.67–7.54 м (8H,  $CH_{Ar}$ ), 8.15 с (4H,  $CH_{\text{инден}}$ ), 9.90 с (1H, NH), 12.56 уш. с

(1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 55.44, 83.03, 113.75, 119.35, 120.30, 124.32, 125.17, 129.44, 129.93, 130.76, 131.73, 137.80, 140.83, 143.69, 163.64, 166.51, 168.86, 187.08, 192.77. Найдено, %: С 67.11; Н 3.48; N 2.94.  $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{NO}_8$ . Вычислено, %: С 67.08; Н 3.54; N 2.90.

**4-({3-(4-Этоксibenzoил)-1',3',5-триоксо-1',3'-дигидро-5H-спиро[фуран-2,2'-инден]-4-ил}амино)-бензойная кислота (2г).** Выход 1.84 г (74%), т. пл. 231–232°C (ацетонитрил–метанол, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3275 (NH), 3182 (COOH), 1790 ( $\text{CO}_{\text{лактон}}$ ), 1752 ( $\text{COOH}$ ), 1722 ( $2\text{CO}_{\text{инден}}$ ), 1681 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.24 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  7.0 Гц), 3.96 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  7.0 Гц), 6.64–7.51 м (8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.16 с (4H,  $\text{CH}_{\text{инден}}$ ), 9.89 с (1H, NH), 12.51 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.12, 63.47, 82.94, 114.13, 119.19, 120.18, 124.28, 125.03, 129.18, 129.80, 130.65, 131.52, 137.81, 140.73, 143.57, 162.83, 166.38, 168.78, 186.91, 192.70. Найдено, %: С 67.52; Н 3.91; N 2.76.  $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{NO}_8$ . Вычислено, %: С 67.60; Н 3.85; N 2.82.

**4-({3-(4-Фторбензоил)-1',3',5-триоксо-1',3'-дигидро-5H-спиро[фуран-2,2'-инден]-4-ил}амино)-бензойная кислота (2д).** Выход 1.81 г (77%), т. пл. 245–246°C (ацетонитрил–метанол, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3353 (NH), 3192 (COOH), 1789 ( $\text{CO}_{\text{лактон}}$ ), 1754 ( $\text{COOH}$ ), 1720 ( $2\text{CO}_{\text{инден}}$ ), 1681 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.85–7.54 м (8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.17 с (4H,  $\text{CH}_{\text{инден}}$ ), 10.03 с (1H, NH), 12.59 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 82.74, 115.29, 115.51, 118.46, 119.65, 124.34, 125.52, 130.04, 131.11, 131.21, 133.01, 133.35, 133.37, 137.92, 140.70, 143.65, 163.60, 166.11, 166.30, 168.48, 187.38, 192.72. Найдено, %: С 66.16; Н 3.03; N 3.05.  $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{FNO}_7$ . Вычислено, %: С 66.25; Н 2.99; N 2.97.

**4-({3-(4-Хлорбензоил)-1',3',5-триоксо-1',3'-дигидро-5H-спиро[фуран-2,2'-инден]-4-ил}амино)-бензойная кислота (2е).** Выход 1.90 г (78%), т. пл. 259–260°C (ацетонитрил–метанол, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3387 (NH), 3217 (COOH), 1792 ( $\text{CO}_{\text{лактон}}$ ), 1752 ( $\text{COOH}$ ), 1719 ( $2\text{CO}_{\text{инден}}$ ), 1685 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.85–7.55 м (8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.17 с (4H,  $\text{CH}_{\text{инден}}$ ), 10.07 с (1H, NH), 12.59 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 82.69, 118.00, 119.86, 124.34, 125.73, 128.39, 129.88, 130.05, 133.29, 135.38, 137.91, 138.35, 140.68, 143.56, 166.28, 168.42, 187.69, 192.75. Найдено, %: С 64.08; Н 2.96; N 2.81.  $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{ClNO}_7$ . Вычислено, %: С 64.01; Н 2.89; N 2.87.

**4-({3-(2,4-Дихлорбензоил)-1',3',5-триоксо-1',3'-дигидро-5H-спиро[фуран-2,2'-инден]-4-ил}амино)-бензойная кислота (2ж).** Выход 1.72 г (66%), т. пл. 216–217°C (ацетонитрил–метанол, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3370 (NH), 3290 (COOH), 1787 ( $\text{CO}_{\text{лактон}}$ ), 1754 ( $\text{COOH}$ ), 1725 ( $2\text{CO}_{\text{инден}}$ ), 1682 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.91–7.67 м (7H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.17 с (4H,  $\text{CH}_{\text{инден}}$ ), 10.30 с (1H, NH), 12.68 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 82.29, 117.22, 120.19, 124.33, 126.47, 127.32, 129.83, 129.98, 131.68, 131.97, 134.64, 134.78, 137.12, 137.86, 140.48, 143.35, 166.27, 168.11, 185.44, 192.84. Найдено, %: С 59.69; Н 2.57; N 2.74.  $\text{C}_{26}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_7$ . Вычислено, %: С 59.79; Н 2.51; N 2.68.

**4-({3-(4-Бромбензоил)-1',3',5-триоксо-1',3'-дигидро-5H-спиро[фуран-2,2'-инден]-4-ил}амино)-бензойная кислота (2з).** Выход 1.84 г (69%), т. пл. 232–233°C (ацетонитрил–метанол, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3358 (NH), 3304 (COOH), 1768 ( $\text{CO}_{\text{лактон}}$ ), 1757 ( $\text{COOH}$ ), 1723 ( $2\text{CO}_{\text{инден}}$ ), 1683 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.85–7.56 м (8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.17 с (4H,  $\text{CH}_{\text{инден}}$ ), 10.07 с (1H, NH), 12.60 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 82.68, 117.92, 119.90, 124.34, 125.78, 127.56, 129.92, 130.04, 131.35, 133.31, 135.71, 137.91, 140.68, 143.54, 166.28, 168.42, 187.88, 192.76. Найдено, %: С 58.77; Н 2.69; N 2.71.  $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{BrNO}_7$ . Вычислено, %: С 58.67; Н 2.65; N 2.63.

**4-({3-(4-Нитробензоил)-1',3',5-триоксо-1',3'-дигидро-5H-спиро[фуран-2,2'-инден]-4-ил}амино)-бензойная кислота (2и).** Выход 1.55 г (62%), т. пл. 285–286°C (ацетонитрил–метанол, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3372 (NH), 3259 (COOH), 1787 ( $\text{CO}_{\text{лактон}}$ ), 1754 ( $\text{COOH}$ ), 1719 ( $2\text{CO}_{\text{инден}}$ ), 1681 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.87–7.94 м (8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.19 с (4H,  $\text{CH}_{\text{инден}}$ ), 10.27 с (1H, NH), 12.62 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 82.54, 116.38, 120.57, 123.27, 124.38, 126.21, 129.52, 130.24, 134.55, 137.98, 140.61, 141.76, 143.45, 149.36, 166.14, 168.18, 187.44, 192.81. Найдено, %: С 62.57; Н 2.79; N 5.71.  $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_9$ . Вычислено, %: С 62.66; Н 2.83; N 5.62.

**4-({3-(3-Нитробензоил)-1',3',5-триоксо-1',3'-дигидро-5H-спиро[фуран-2,2'-инден]-4-ил}амино)-бензойная кислота (2к).** Выход 1.57 г (63%), т. пл. 248–249°C (ацетонитрил–метанол, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3360 (NH), 3278 (COOH), 1782 ( $\text{CO}_{\text{лактон}}$ ), 1753 ( $\text{COOH}$ ), 1722 ( $2\text{CO}_{\text{инден}}$ ), 1680 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.84–8.14 м (8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.19 с (4H,  $\text{CH}_{\text{инден}}$ ),

10.28 с (1H, NH), 12.61 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 82.55, 116.57, 120.27, 122.31, 124.39, 126.13, 127.14, 130.22, 130.30, 134.01, 134.58, 138.00, 138.08, 140.65, 143.47, 147.18, 166.06, 168.16, 186.79, 192.72. Найдено, %: С 62.75; Н 2.88; N 5.56.  $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_9$ . Вычислено, %: С 62.66; Н 2.83; N 5.62.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

Чалков Данил Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0367-3863>

Бобровская Ольга Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3394-9031>

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8817-0543>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Пермской государственной фармацевтической академии (тема № 720000Ф.99.1.БН62АБ05000, 2024 г.).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гейн В.Л., Чалков Д.В., Бобровская О.В., Зыкова С.С., Намятова К.В. // ЖОХ. 2024. Т. 94. Вып. 5. С. 544. doi 10.31857/S0044460X24050011
2. Smith L.K., Baxendale I.R. // Org. Biomol. Chem. 2015. Vol. 13. N 39. P. 9907. doi 10.1039/C5OB01524C
3. Moss G.P. // Pure Appl. Chem. 1999. Vol. 71. N 3. P. 531. doi 10.1351/pac199971030531
4. Blunt J.W., Carroll A.R., Copp B.R., Davis R.A., Keyzers R.A., Prinsep M.R. // Nat. Prod. Rep. 2015. Vol. 32. N 2. P. 116. doi 10.1039/C4NP00144C
5. Singh G.S., Desta Z.Y. // Chem. Rev. 2012. Vol. 112. N 11. P. 6104. doi 10.1021/cr300135y
6. Zheng Y., Tice C.M., Singh S.B. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014. Vol. 24. N 16. P. 3673. doi 10.1016/j.bmcl.2014.06.081
7. Ding K., Han Z., Wang Z. // Chem. Asian J. 2009. Vol. 4. N 1. P. 32. doi 10.1002/asia.200800192
8. Регистр лекарственных средств России. <https://www.rlsnet.ru>
9. Yavari I., Arab-Salmanabadi S., Aminkhani A. // J. Iran. Chem. Soc. 2012. Vol. 9. N 4. P. 503. doi 10.1007/s13738-011-0061-4
10. Safaei-Ghomi J., Salimi F., Ahmadi Y., Ramazani A., Nasrabadi F.Z. // Chemija. 2012. Vol. 23. N 1. P. 43.
11. Гейн В.Л., Бобровская О.В., Дмитриев М.В. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. Вып. 6. С. 881; Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Dmitriev M.V. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. N 6. P. 898. doi 10.1134/S1070428017060148
12. Козлов А.П., Варкентин Л.И., Андрейчиков Ю.С. // ЖОрХ. 1984. Т. 20. Вып. 10. С. 2198.
13. CrysAlisPro, Rigaku Oxford Diffraction, 2022, Version 1.171.42.74a.
14. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
15. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
16. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726



# Synthesis of 4-[[*(2Z)*-4-Aryl-1-methoxy-1,4-dioxobut-2-en-2-yl]-amino}benzoic Acids and Their Reaction with Ninhydrin

V. L. Gein<sup>1,\*</sup>, D. V. Chalkov<sup>1</sup>, O. V. Bobrovskaya<sup>1</sup>, and M. V. Dmitriev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, 614990 Russia

<sup>2</sup> Perm State National Research University, Perm, 614068 Russia

\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received November 18, 2024; revised December 8, 2024; accepted December 10, 2024

4-[[*(2Z)*-4-Aryl-1-methoxy-1,4-dioxobut-2-en-2-yl]amino}benzoic acids were synthesized by reaction methyl esters of aroylpyruvic acids with 4-aminobenzoic (*para*-aminobenzoic) acid in a mixture of glacial acetic acid–ethanol, 1:1. The obtained compounds reacted with ninhydrin in glacial acetic acid to form 4-{3-aroyle-1',3'-dihydro-1',3',5-trioxo-5*H*-spiro[furan-2,2'-indan]-4-yl)amino}benzoic acids. The structure of the obtained compounds was determined using IR, NMR <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} spectroscopy and X-ray crystallography.

**Keywords:** 4-aminobenzoic acid, ninhydrin, 4-[[*(2Z)*-4-aryl-1-methoxy-1,4-dioxobut-2-en-2-yl]amino}benzoic acids, 4-{(3-aroyle-1',3',5-trioxo-1',3'-dihydro-5*H*-spiro[furan-2,2'-inden]-4-yl)amino}benzoic acids