

А. А. Аветисян, Л. В. Карапетян*

**СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ
2-ИМИНО-2,5-ДИГИДРОФУРАНОВ И НЕКОТОРЫЕ ИХ
ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ**

Взаимодействием третичных α -кетоспиртов с замещёнными амидами циануксусной кислоты синтезированы новые гетероциклические производные 2-имино-2,5-дигидрофуранов. Осуществлены их некоторые химические превращения.

Ключевые слова: 2,5-дигидрофuran-2-on, дицианометиленпроизводные, 2-имино-2,5-дигидрофuran, малононитрил, третичный α -кетоспирт.

Функционально замещённые 2-имино-2,5-дигидрофураны [1] и 2,5-дигидрофuran-2-оны [2–5] представляют теоретический и практический интерес, являются перспективными классами гетероциклических соединений. Следовательно, их целенаправленный синтез является весьма актуальной задачей.

С целью синтеза новых функционально замещённых 2-имино-2,5-дигидрофуранов и поиска биологически активных соединений в ряду синтезированных структур и их производных нами получены новые гетероциклические производные 2-имино-2,5-дигидрофуранов. Для осуществления этих исследований мы применили метод, разработанный и предложенный нами ранее [1], который заключается в конденсации третичных α -кетоспиртов с замещёнными амидами циануксусной кислоты. Установлено, что взаимодействие эквимольных количеств третичного α -кетоспирта и замещённого амида циануксусной кислоты удачно осуществляется в присутствии метилата натрия в среде абсолютного метанола при 40 °C в течение 5 ч и приводит к 5,5-диалкил-2-имино-3-карбамоил-4-метил-2,5-дигидрофуранам **1a–d** с высокими выходами.

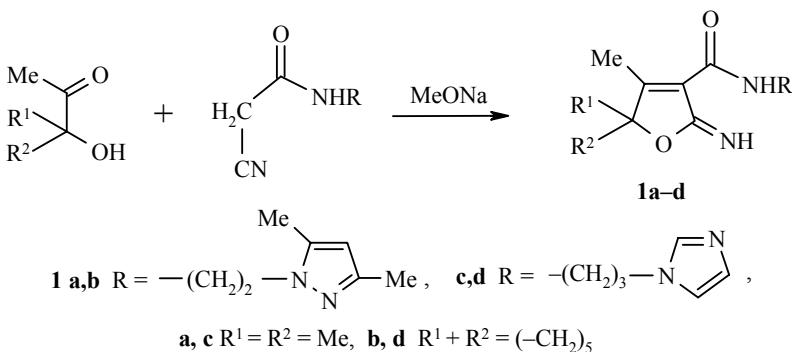
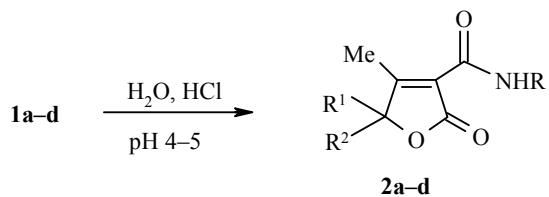


Таблица 1

Физико-химические характеристики соединений 1–4

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Т. пл., °C	R_f	Выход, %
		C	H	N			
1a	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>62.21</u>	<u>7.68</u>	<u>19.36</u>	114–115	0.55	90
		62.05	7.64	19.30			
1b	$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>65.54</u>	<u>7.99</u>	<u>16.94</u>	139–140	0.54	89
		65.43	7.93	16.95			
1c	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>60.88</u>	<u>7.34</u>	<u>20.32</u>	121–122	0.56	94
		60.85	7.29	20.26			
1d	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>64.61</u>	<u>7.55</u>	<u>17.74</u>	146–147	0.52	92
		64.53	7.65	17.71			
2a	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$	<u>61.95</u>	<u>7.34</u>	<u>14.54</u>	128–130	0.53	72
		61.83	7.26	14.42			
2b	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$	<u>65.44</u>	<u>7.69</u>	<u>12.74</u>	148–150	0.53	70
		65.23	7.60	12.68			
2c	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$	<u>60.69</u>	<u>6.97</u>	<u>15.19</u>	50–52	0.51	72
		60.63	6.91	15.15			
2d	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	<u>64.31</u>	<u>7.41</u>	<u>13.28</u>	87–89	0.52	70
		64.33	7.30	13.24			
3a	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$	<u>49.64</u>	<u>6.68</u>	<u>15.44</u>	208–212	0.53	95
		49.59	6.65	15.42			
3b	$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$	<u>53.69</u>	<u>6.95</u>	<u>13.95</u>	180–185	0.54	95
		53.60	6.99	13.89			
3c	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$	<u>48.21</u>	<u>6.44</u>	<u>16.16</u>	240–245	0.54	94
		48.15	6.35	16.04			
3d	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$	<u>52.79</u>	<u>6.34</u>	<u>14.54</u>	222–226	0.51	93
		52.45	6.73	14.39			
4a	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$	<u>63.79</u>	<u>6.44</u>	<u>20.74</u>	186–187	0.53	90
		63.70	6.24	20.63			
4b	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$	<u>66.54</u>	<u>6.79</u>	<u>18.64</u>	183–184	0.54	90
		66.47	6.64	18.46			
4c	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$	<u>62.79</u>	<u>5.94</u>	<u>21.64</u>	182–183	0.55	94
		62.75	5.88	21.52			

Синтезированные 2-имино-2,5-дигидрофураны **1a–d** легко гидролизуются в слабокислой среде ($\text{pH} 4–5$) при нагревании при $85–90$ °C в течение 3 ч, приводя к соответствующим 2,5-дигидрофuran-2-онам **2a–d** (табл. 1), что можно считать способом получения функционально замещенных 2,5-дигидрофuran-2-онов.



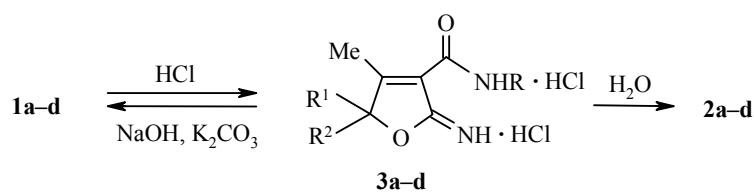
Т а б л и ц а 2

ИК спектры соединений 1, 2 и 4

Соединение	$\nu, \text{см}^{-1}$
1a	3360 (NH), 3180 (NH), 1680 (C=O), 1675 (C=N), 1665 (C=N), 1625 (C=C), 1620 (C=C)
1b	3360 (NH), 3180 (NH), 1680 (C=O), 1670 (C=N), 1660 (C=N), 1628 (C=C), 1620 (C=C)
1c	3360 (NH), 3180 (NH), 1680 (C=O), 1675 (C=N), 1665 (C=N), 1625 (C=C), 1620 (C=C)
1d	3360 (NH), 3180 (NH), 1680 (C=O), 1670 (C=N), 1660 (C=N), 1628 (C=C), 1620 (C=C)
2a	3280 (NH), 1760 (C=O), 1680 (C=O), 1660 (C=N), 1625 (C=C), 1620 (C=C)
2b	3280 (NH), 1770 (C=O), 1680 (C=O), 1660 (C=N), 1625 (C=C), 1620 (C=C)
2c	3280 (NH), 1760 (C=O), 1680 (C=O), 1660 (C=N), 1625 (C=C), 1620 (C=C)
2d	3280 (NH), 1770 (C=O), 1680 (C=O), 1660 (C=N), 1625 (C=C), 1620 (C=C)
4a	3280 (NH), 2219 (CN), 1680 (C=O), 1635 (C=C), 1620 (C=C)
4b	3280 (NH), 2219 (CN), 1680 (C=O), 1635 (C=C), 1620 (C=C)
4c	3280 (NH), 2219 (CN), 1680 (C=O), 1635 (C=C), 1620 (C=C)

2-Имино-2,5-дигидрофураны **1a–d** легко и с количественными выходами превращаются в соответствующие гидрохлориды **3a–d** при пропускании газообразного HCl через бензольный раствор. Полученные соли титруются 0.1 н. раствором NaOH, а при обработке раствором поташа легко превращаются в исходные 2-иминопроизводные **1a–d**.

Гидролиз гидрохлоридов **3a–d** при 85–90 °C в течение 2 ч приводит к 2,5-дигидрофуран-2-онам **2a–d**.



С целью получения дицианометиленпроизводных, содержащих хромофорные группы, изучено взаимодействие 2-иминопроизводных **1a–c** с малононитрилом. Реакция протекает при комнатной температуре при смешивании эквимольных количеств исходных реагентов с образованием соответствующих 2-дицианометилен-2,5-дигидрофuranов **4a–c** с количественными выходами (конец реакции определяется по прекращению выделения аммиака).

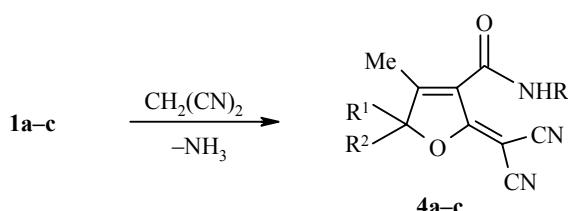
Таблица 3

Спектры ЯМР ^1H соединений 1a–d – 3a–d, 4a–c

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1	2
1a	1.42 (6H, с, 2CH ₃); 2.11 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.22 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.37 (3H, с, CH ₃ C=C); 3.59 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 4.03 (2H, т, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂); 5.65 (1H, с, H-4 пиразол); 7.23 (1H, с, =NH); 9.55 (1H, т, J = 6.6, NHCH ₂)
1b	1.27 (1H, м), 1.47 (2H, м) и 1.58–1.82 (7H, м, C ₅ H ₁₀); 2.12 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.24 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.33 (3H, с, CH ₃ C=C); 3.59 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 4.03 (2H, т, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂); 5.66 (1H, с, H-4 пиразол); 7.23 (1H, с, =NH); 9.55 (1H, т, J = 6.6, NHCH ₂)
1c	1.42 (6H, с, 2CH ₃); 1.92–2.04 (2H, м, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.35 (3H, с, CH ₃); 3.25 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 4.04 (2H, т, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 6.82 (1H, с, H-5 имидазол); 7.0 (1H, с, H-4 имидазол); 7.28 (1H, с, =NH); 7.45 (1H, с, H-2 имидазол); 9.58 (1H, т, J = 6.6, NHCH ₂)
1d	1.27 (1H, м), 1.47 (2H, м) и 1.58–1.82 (7H, м, C ₅ H ₁₀); 1.92–2.04 (2H, м, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.35 (3H, с, CH ₃); 3.15 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 4.04 (2H, т, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 6.82 (1H, с, H-5 имидазол); 7.0 (1H, с, H-4 имидазол); 7.28 (1H, с, =NH); 7.45 (1H, с, H-2 имидазол); 9.55 (1H, с, NHCH ₂)
2a	1.42 (6H, с, 2CH ₃); 2.11 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.22 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.37 (3H, с, CH ₃ C=C); 3.59 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 4.03 (2H, т, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂); 5.65 (1H, с, H-4 пиразол); 9.55 (1H, т, J = 6.6, NHCH ₂)
2b	1.27 (1H, м), 1.47 (2H, м) и 1.58–1.83 (7H, м, C ₅ H ₁₀); 2.12 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.24 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.33 (3H, с, CH ₃ C=C); 3.59 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 4.03 (2H, т, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂); 5.65 (1H, с, H-4 пиразол); 9.55 (1H, т, J = 6.6, NHCH ₂)
2c	1.42 (6H, с, 2CH ₃); 1.92–2.04 (2H, м, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.35 (3H, с, CH ₃); 3.25 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 4.04 (2H, т, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 6.82 (1H, с, H-5 имидазол); 7.0 (1H, с, H-4 имидазол); 7.45 (1H, с, H-2 имидазол); 9.55 (1H, т, J = 6.6, NHCH ₂)
2d	1.27 (1H, м), 1.45 (2H, м) и 1.58–1.82 (7H, м, C ₅ H ₁₀); 1.92–2.04 (2H, м, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.35 (3H, с, CH ₃); 3.15 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 4.04 (2H, т, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 6.82 (1H, с, H-5 имидазол); 7.01 (1H, с, H-4 имидазол); 7.45 (1H, с, H-2 имидазол); 9.55 (1H, с, NHCH ₂)
3a	1.42 (6H, с, 2CH ₃); 2.11 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.22 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.37 (3H, с, CH ₃ C=C); 3.59 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 4.05 (2H, т, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂); 5.65 (1H, с, H-4 пиразол); 9.55 (1H, т, J = 6.6, NHCH ₂); 10.34 (2H, ш. с, NH·HCl); 11.25 (1H, ш. с, N·HCl)
3b	1.27 (1H, м), 1.47 (2H, м) и 1.58–1.81 (7H, м, C ₅ H ₁₀); 2.12 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.24 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.36 (3H, с, CH ₃ C=C); 3.58 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 4.04 (2H, т, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂); 5.65 (1H, с, H-4 пиразол); 9.55 (1H, т, J = 6.6, NHCH ₂); 10.32 (2H, ш. с, NH·HCl); 11.23 (1H, ш. с, N·HCl)
3c	1.43 (6H, с, 2CH ₃); 1.92–2.04 (2H, м, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.35 (3H, с, CH ₃); 3.25 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 4.05 (2H, т, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 6.82 (1H, с, H-5 имидазол); 7.00 (1H, с, H-4 имидазол); 7.43 (1H, с, H-2 имидазол); 9.56 (1H, т, J = 6.6, NHCH ₂); 10.35 (2H, ш. с, NH·HCl); 11.26 (1H, ш. с, N·HCl)

Окончание таблицы 3

1	2
3d	1.28 (1H, м), 1.49 (2H, м) и 1.58–1.82 (7H, м, C ₅ H ₁₀); 1.92–2.04 (2H, м, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.33 (3H, с, CH ₃); 3.16 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 4.04 (2H, т, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 6.83 (1H, с, H-5 имидазол); 7.02 (1H, с, H-4 имидазол); 7.46 (1H, с, H-2 имидазол); 9.56 (1H, т, J = 6.6, NHCH ₂); 10.34 (2H, ш. с, NH·HCl); 11.28 (1H, ш. с, N-HCl)
4a	1.42 (6H, с, 2CH ₃); 2.11 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.22 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.38 (3H, с, CH ₃ C=C); 3.58 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 4.04 (2H, т, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂); 5.65 (1H, с, H-4 пиразол); 9.66 (1H, т, J = 6.6, NHCH ₂)
4b	1.28 (1H, м), 1.48 (2H, м) и 1.59–1.84 (7H, м, C ₅ H ₁₀); 2.14 (3H, с CH ₃ пиразол); 2.24 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.34 (3H, с, CH ₃ C=C); 3.58 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 4.04 (2H, т, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂); 5.64 (1H, с, H-4 пиразол); 9.58 (1H, т, J = 6.6, NHCH ₂)
4c	1.44 (6H, с, 2CH ₃); 1.96–2.08 (2H, м, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.37 (3H, с, CH ₃); 3.26 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 4.08 (2H, т, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 6.84 (1H, с, H-5 имидазол); 7.20 (1H, с, H-4 имидазол); 7.49 (1H, с, H-2 имидазол); 9.59 (1H, т, J = 6.6, NHCH ₂)



Строение синтезированных соединений доказано данными ИК и ЯМР ¹Н спектров и элементного анализа (табл. 2, 3 и 1).

Полученные соединения **1a–d – 4a–c** были испытаны на антибактериальную активность. Как показали исследования, проведённые в лаборатории химиотерапии ИТОХ им. А. Л. Мндояна НАН РА, эти соединения обладают *in vitro* умеренно выраженной антибактериальной активностью, что обусловливает целесообразность дальнейших исследований в этой области.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре Specord IR-75 в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹Н – на спектрометре Varian Mercury 300 (300 МГц) в ДМСО-d₆-CCl₄, 1:3, внутренний стандарт ТМС. Чистота синтезированных соединений контролировалась методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–бензол, 1:2, проявление парами иода.

Физико-химические и спектральные характеристики приведены в табл. 1–3.

5,5-Диалкил-2-амино-3-карбамоил-4-метил-2,5-дигидрофураны 1a–d. К раствору метилата натрия в абсолютном метаноле (1 ммоль натрия в 20 мл метанола) добавляют 10 ммоль третичного α -кетоспирта и 10 ммоль соответствующего амида циануксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают 5 ч при 40 °C. При пониженном давлении удаляют метанол. К остатку приливают воду,

выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из этанола.

5,5-Диалкил-3-карбамоил-4-метил-2,5-дигидрофуран-2-оны 2a–d. Смесь 1.5 ммоль 2-имино-2,5-дигидрофурана **1a–d** и 5 мл воды в присутствии соляной кислоты (рН среды 4–5) нагревают 3 ч при 85–90 °C. Реакционную смесь охлаждают, экстрагируют эфиром (3×5 мл) и сушат MgSO_4 . После отгонки эфира остаток перекристаллизовывают из петролейного эфира.

Дигидрохлориды 5,5-диалкил-2-имино-3-карбамоил-4-метил-2,5-дигидрофуранов 3a–d. Через бензольный раствор 2 ммоль 2-имино-2,5-дигидрофурана **2a–d** пропускают газообразный HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат.

Взаимодействие соединений 3a–d с поташом. К водному раствору 1 ммоль гидрохлорида **3a–d** добавляют концентрированный водный раствор поташа до pH 7–8. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, получают соответствующий иминолактон **1a–d**. Смешанная проба с соответствующими иминолактонами **1a–d** не дает депресии температуры плавления.

Гидролиз соединений 3a–d. Смесь 0.5 ммоль дигидрохлорида **3a–d** и 5 мл воды нагревают 2 ч при 85–90 °C. Реакционную смесь охлаждают, экстрагируют эфиром (3×5 мл) и сушат MgSO_4 . После отгонки эфира остаток перекристаллизовывают из петролейного эфира. Получают соединения **2a–d**, которые не отличаются от полученных ранее по температуре плавления.

5,5-Диалкил-3-карбамоил-2-дицианометилиден-4-метил-2,5-дигидрофураны 4a–c. Смесь 2.5 ммоль соединения **1a–c**, 0.17 г (2.5 ммоль) малонитрила и 5 мл абсолютного этанола перемешивают при комнатной температуре до прекращения выделения аммиака. После отгонки растворителя к остатку приливают воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из смеси этанол–вода, 2:1.

С П И С О К Л И Т Е Р А Т У РЫ

1. A. A. Avetisyan, L. Karapetyan, *Synth. Commun.*, **39**, 7 (2009).
2. J. S. Rao, *Chem. Rew.*, **76**, 625 (1976).
3. А. А. Аветисян, М. Т. Данян, *Успехи химии*, **7**, 1250 (1977).
4. А. А. Аветисян, Г. Г. Токмаджян, *XTC*, 723 (1987). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 595 (1987)].
5. А. А. Аветисян, Г. Г. Токмаджян, *Арм. хим. журн.*, **46**, 219 (1993).

Ереванский государственный университет,
Ереван 0025, Республика Армения
e-mail: Lousine_Karapetyan@yahoo.com

Поступило 11.06.2009