

С. А. Шипиловских, А. Е. Рубцов*, В. В. Залесов

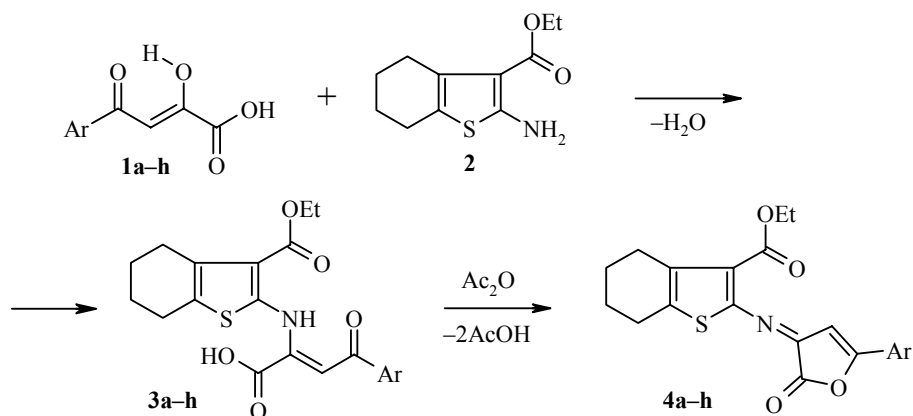
ХИМИЯ ИМИНОФУРАНОВ

3.* СИНТЕЗ И ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ
(Z)-4-АРИЛ-4-ОКСО-2-[3-(ЭТОКСИКАРБОНИЛ)-4,5,6,7-ТЕТРА-
ГИДРОБЕНЗО[b]ТИОФЕН-2-ИЛАМИНО]БУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ

Действием на 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновые кислоты этиловым эфиром 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты синтезированы (Z)-4-арил-4-оксо-2-[3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-иламино]бут-2-еновые кислоты, существующие в растворах в енамино-кетонной форме. Полученные кислоты под действием уксусного ангидрида циклизируются в этиловые эфиры 2-(5-арил-2-оксофуран-3(2H)-илиденамино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбонных кислот.

Ключевые слова: аминокислоты, 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновые кислоты, 3-имино-3H-фуран-2-оны, тиофен Гевальда, циклизация.

Соединения, содержащие в своей структуре 3-имино-3H-фуран-2-он, представлены в литературе немногочисленными примерами их получения [2]. Ранее нами был предложен простой способ получения ряда N-замещенных 5-арил-3-имино-3H-фуран-2-онов внутримолекулярной циклизацией N-замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот под действием уксусного ангидрида [3]. Вместе с тем, данный редкий тип производных 2-фуранонов представляется весьма перспективным с точки зрения высокой реакционной способности и возможного наличия в ряду производных фурана биологически активных соединений, а введение



1, 3, 4 a Ar = Ph, b Ar = 4-MeC₆H₄, c Ar = 4-MeOC₆H₄, d Ar = 4-EtOC₆H₄,
e Ar = 4-FC₆H₄, f Ar = 4-ClC₆H₄, g Ar = 4-BrC₆H₄, h Ar = 2,4-(MeO)₂C₆H₃

* Сообщение 2 см. [1].

в структуру тиофеного заместителя [4] при иминном атоме азота, в еще большей степени увеличивает перспективность данных соединений. Целью настоящей работы является синтез N-замещенных 5-арил-3-имино-3Н-фуран-2-онов, сочетающих в своей структуре два различных гетероцикла.

Первоначально взаимодействием 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот **1a–h** с этиловым эфиром 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты **2** были синтезированы 4-арил-4-оксо-2-[3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино]бут-2-еновые кислоты **3a–h** (табл. 1).

В ИК спектрах кислот **3a–h** присутствуют уширенная полоса валентных колебаний группы NH (3410–3380) и полосы поглощения валентных колебаний сложноэфирной и карбоксильной групп (1715–1701 и 1668–1665 см⁻¹).

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. разл., °С	Выход, %
		C	N	S		
3a	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ S	<u>63.12</u>	<u>3.52</u>	<u>8.03</u>	189–190	88
		63.14	3.51	8.03		
3b	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅ S	<u>64.04</u>	<u>3.41</u>	<u>7.79</u>	188–189	72
		63.90	3.39	7.75		
3c	C ₂₂ H ₂₃ NO ₆ S	<u>61.68</u>	<u>3.24</u>	<u>7.42</u>	186–187	85
		61.52	3.26	7.47		
3d	C ₂₃ H ₂₅ NO ₆ S	<u>62.32</u>	<u>3.15</u>	<u>7.22</u>	172–173	90
		62.29	3.16	7.23		
3e	C ₂₁ H ₂₀ FNO ₅ S	<u>60.45</u>	<u>3.34</u>	<u>7.65</u>	181–182	85
		60.42	3.36	7.68		
3f	C ₂₁ H ₂₀ ClNO ₅ S	<u>58.15</u>	<u>3.19</u>	<u>7.41</u>	176–177	83
		58.13	3.23	7.39		
3g	C ₂₁ H ₂₀ BrNO ₅ S	<u>52.70</u>	<u>2.95</u>	<u>6.72</u>	172–173	82
		52.73	2.93	6.70		
3h	C ₂₃ H ₂₅ NO ₇ S	<u>60.09</u>	<u>2.99</u>	<u>6.95</u>	183–184	93
		60.12	3.05	6.98		
4a	C ₂₁ H ₁₉ NO ₄ S	<u>66.13</u>	<u>3.63</u>	<u>8.45</u>	190–192	86
		66.12	3.67	8.41		
4b	C ₂₂ H ₂₁ NO ₄ S	<u>66.83</u>	<u>3.59</u>	<u>8.09</u>	154–156	63
		66.82	3.54	8.11		
4c	C ₂₂ H ₂₁ NO ₅ S	<u>64.22</u>	<u>3.37</u>	<u>7.76</u>	144–145	68
		64.22	3.40	7.79		
4d	C ₂₃ H ₂₃ NO ₅ S	<u>64.95</u>	<u>3.29</u>	<u>7.58</u>	177–180	41
		64.92	3.29	7.54		
4e	C ₂₁ H ₁₈ FNO ₄ S	<u>63.18</u>	<u>3.47</u>	<u>7.99</u>	186–187	48
		63.15	3.51	8.03		
4f	C ₂₁ H ₁₈ ClNO ₄ S	<u>60.64</u>	<u>3.33</u>	<u>7.73</u>	155–157	40
		60.65	3.37	7.71		
4g	C ₂₁ H ₁₈ BrNO ₄ S	<u>54.75</u>	<u>3.03</u>	<u>6.98</u>	165–167	45
		54.79	3.04	6.97		
4h	C ₂₃ H ₂₃ NO ₆ S	<u>62.53</u>	<u>3.13</u>	<u>7.25</u>	161–164	74
		62.57	3.17	7.26		

Спектральные характеристики соединений **3a** и **4a–h**

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
3a	3131 (уш, NH), 1708 (COO)	12.78 (1H, с, NH); 7.76 (5H, м, аром.); 6.52 (1H, с, C=CH); 4.32 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.33 (3H, т, $J = 6.9$, OCH_2CH_3)
3b	3442 (уш, NH), 1715 (COO)	12.75 (1H, с, NH); 7.61 (4H, м, аром.); 6.51 (1H, с, C=CH); 4.32 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 2.38 (3H, с, CH_3); 1.33 (3H, т, $J = 6.9$, OCH_2CH_3)
3c	3412 (уш, NH), 1712 (COO)	12.75 (1H, с, NH); 7.5 (4H, м, аром.); 6.51 (1H, с, C=CH); 4.31 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 3.85 (3H, с, OCH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.33 (3H, т, $J = 6.9$, OCH_2CH_3)
3d	3416 (уш, NH), 1701 (COO)	12.70 (1H, с, NH); 7.50 (4H, м, аром.); 6.51 (1H, с, C=CH); 4.32 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 4.18 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.33 (3H, т, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 1.35 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3)
3e	3412 (уш, NH), 1707 (COO)	12.79 (1H, с, NH); 7.75 (4H, м, аром.); 6.52 (1H, с, C=CH); 4.31 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.33 (3H, т, $J = 6.9$, OCH_2CH_3)
3f	3412 (уш, NH), 1701 (COO)	12.79 (1H, с, NH); 7.78 (4H, м, аром.); 6.50 (1H, с, C=CH); 4.32 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.33 (3H, т, $J = 6.9$, OCH_2CH_3)
3g	3402 (уш, NH), 1701 (COO)	12.79 (1H, с, NH); 7.81 (4H, м, аром.); 6.49 (1H, с, C=CH); 4.32 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.33 (3H, т, $J = 6.9$, OCH_2CH_3)
3h	3392 (уш, NH), 1670 (уш)	12.58 (1H, с, NH); 7.3 (4H, м, аром.); 6.57 (1H, с, C=CH); 4.31 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.32 (3H, т, $J = 6.9$, OCH_2CH_3)
4a	1796 ($\text{CO}_{\text{лакт}}$), 1715 (COOEt), 1607 (C=N)	7.5 (5H, м, аром.); 7.31 (1H, с, C=CH); 4.3 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.39 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3)
4b	1794 ($\text{CO}_{\text{лакт}}$), 1716 (COOEt), 1607 (C=N)	7.8 (4H, м, аром.); 7.19 (1H, с, C=CH); 4.28 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 2.4 (3H, с, CH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.31 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3)
4c	1796 ($\text{CO}_{\text{лакт}}$), 1697 (COOEt), 1610 (C=N)	7.6 (4H, м, аром.); 7.12 (1H, с, C=CH); 4.3 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 3.85 (3H, с, OCH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.31 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3)
4d	1800 ($\text{CO}_{\text{лакт}}$), 1694 (COOEt), 1609 (C=N)	7.4 (3H, м, аром.); 7.02 (1H, с, C=CH); 4.27 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 4.17 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.35 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 1.29 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3)
4e	1804 ($\text{CO}_{\text{лакт}}$), 1707 (COOEt), 1610 (C=N)	7.75 (4H, м, аром.); 7.26 (1H, с, C=CH); 4.3 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.3 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3)
4f	1793 ($\text{CO}_{\text{лакт}}$), 1711 (COOEt), 1607 (C=N)	7.9 (4H, м, аром.); 7.32 (1H, с, C=CH); 4.3 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.28 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3)
4g	1796 ($\text{CO}_{\text{лакт}}$), 1711 (COOEt), 1611 (C=N)	7.9 (4H, м, аром.); 7.31 (1H, с, C=CH); 4.3 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.28 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3)
4h	1785 ($\text{CO}_{\text{лакт}}$), 1719 (COOEt), 1609 (C=N)	7.4 (3H, м, аром.); 7.02 (1H, с, C=CH); 4.2 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 4.03 (3H, с, OCH_3); 3.89 (3H, с, OCH_3); 3.0–1.5 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 1.28 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3)

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a–h** (табл. 2) имеются сигналы протонов обоих фрагментов исходных молекул. Характеристичным служит наличие синглетного сигнала при 12.7–12.8 м. д. протона группы NH, вовлеченного в водородную связь.

Нами изучена внутримолекулярная циклизация кислот **3a–h** в кипящем уксусном ангидриде и установлено, что в реакции образуются этиловые эфиры 2-(5-арил-2-оксофуран-3(2H)-илиденамино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновых кислот **4a–h** (табл. 1, 2).

В ИК спектрах соединений **4a–h** присутствуют полоса валентных колебаний лактонного карбонила фуранового цикла (1793–1804), полоса поглощения сложноэфирного карбонила (1694–1716) и полоса поглощения кратной связи C=N (1607–1611 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H соединений **4a–h** отсутствуют сигналы протона аминогруппы, а синглет метинового протона (H-4) гетероцикла наблюдается в более слабых полях (7.02–7.32 м. д.) по сравнению с синглетом метинового протона исходных кислот. Слабопольное положение синглета метинового протона фуранового цикла соединений **4** может быть вызвано его экранированием объемным гетероциклическим заместителем при иминном атоме азота.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе ФСМ-1201 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Varian-Mercury +300 (300 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ГМДС. Химическая чистота соединений и окончание реакции контролировались методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе эфир–бензол–ацетон, 10 : 9 : 1. Температуры разложения определены на приборе ПТП-2.

(Z)-4-Арил-4-оксо-2-[3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино]бут-2-еновые кислоты 3. К раствору 0.5 г (0.01 моль) соответствующей 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновой кислоты в 10 мл этанола приливают раствор 0.01 моль этилового эфира 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты **2** в 10 мл этанола. Полученную смесь оставляют на 1 сут при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ацетонитрила.

Этиловые эфиры 2-(5-арил-2-оксофуран-3(2H)-илиденамино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновых кислот 4a–h. Раствор 0.01 моль соответствующей кислоты **3a–h** в 8 мл уксусного ангидрида кипятят 1 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают безводным эфиром и перекристаллизовывают из безводного толуола.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (08-03-00488-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Залесов, А. Е. Рубцов, О. А. Быстрицкая, *ЖОрХ*, **43**, 739 (2007).
2. В. В. Залесов, А. Е. Рубцов, *ХГС*, 163 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 133 (2004)].
3. R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, N. D. Sonawane, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 333 (1999).
4. А. Е. Рубцов, В. В. Залесов, *ЖОрХ*, **39**, 918 (2003).

*Пермский государственный университет,
Пермь 614990, Россия
e-mail: Aleksandr.Rubtsov@psu.ru*

Поступило 06.03.2008