ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2019, том 55, № 11, с. 1796–1799

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.724

СИНТЕЗ НОВЫХ 2-*N*-ЗАМЕЩЕННЫХ-2,5-ДИГИДРОФУРАН-3-КАРБОКСАМИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ОСТАТОК ТИОМОЧЕВИНЫ И ОКСОТИАЗОЛИДИНИЛИДЕНОВОЕ КОЛЬЦО

© 2019 г. Л. В. Карапетян[a, *], Г. Г. Токмаджян[a], Г. М. Макарян[b]

[a] *Ереванский государственный университет, 0025, Республика Армения, г. Ереван, ул. А. Манукяна 1*
**e-mail: lkarapetyan@ysu.am*

[b] *Научно-технологический центр органической и фармацевтический химии НАН Армении, 0014, Республика Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26*

Поступила в редакцию 11 июля 2019 г.
После доработки 25 августа 2019 г.
Принята к публикации 4 сентября 2019 г.

Взаимодействием 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов с тиосемикарбазидом в среде ледяной уксусной кислоты синтезированы их новые производные, содержащие остаток тиомочевины. Далее синтезированные *N*-замещенные иминодигидрофураны, вступая во взаимодействие с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты, превращаются в новые производные иминодигидрофуранов, содержащие оксотиазолидинилиденовое кольцо. Разработанные методы открывают новые подходы к синтезу систем, содержащих иминодигидрофурановые, тиомочевинные и оксотиазолидинилиденовые фрагменты.

Ключевые слова: 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид, тиосемикарбазид, ароматический заместитель, остаток тиомочевины, *N*-замещенные иминодигидрофураны, оксотиазолидинилиденовое кольцо.

DOI: 10.1134/S051474921911020X

Известно, что соединения, содержащие 2-оксо-2,5-дигидрофурановое кольцо, как природного, так и синтетического происхождения, обладают широким спектром практических свойств, из которых наиболее ценным является проявляемая ими разносторонняя биологическая активность – антибактериальная, антибиотическая, противовирусная, канцеролитическая и т.д. [1, 2].

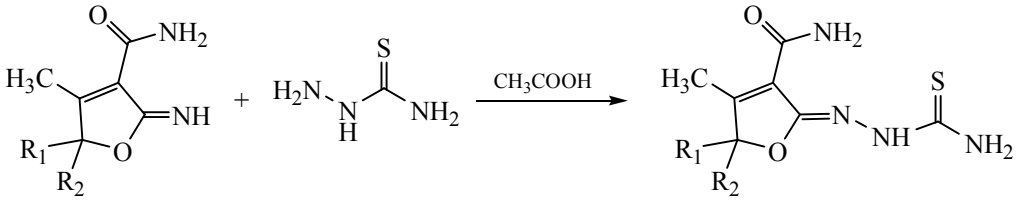
Как видно из строения 2-имино-2,5-дигидрофуранов, они являются азотсодержащими аналогами 2-оксо-2,5-дигидрофуранов. Учитывая, что азотсодержащие аналоги различных кислородсодержащих биоактивных соединений часто обладают не менее ценными свойствами, в последние годы интенсивно изучались синтез, структура и реакционная способность 2-имино-2,5-дигидрофуранов [3–10].

Известно также, что производные тиомочевины имеют ценные фармакологические свойства и находят применение как антиэпилептические [11], антидиабетические [12], канцеролитические [13], противотуберкулезные [14] и другие терапевтически активные агенты.

Следовательно, сочетание серосодержащих фрагментов с иминодигидрофурановым кольцом может привести или к повышению активности вышеупомянутых биологических свойств или появлению новых.

В продолжение проводимых систематических исследований в данной работе осуществлено взаимодействие 2-имино-4-метил-5,5-диалкил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов [3] с тиосемикарбазидом. Синтезированные 2-*N*-замещенные иминодигидрофураны конденсируются с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты, приводя к новым производным ненасыщенных γ-иминолактонов, содержащих оксотиазолидинилиденовое кольцо.

Схема 1.



1a–c **2a–c**

$R^1 = R^2 = CH_3$ (**a**); $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_2H_5$ (**b**); R^1, $R^2 = –(CH_2)_5–$ (**c**).

Как показали проведенные нами исследования, взаимодействие производных 2-имино-4-метил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамида **1a–c** с тиосемикарбазидом, взятых в эквимолярном соотношении в среде ледяной уксусной кислоты в течение 6–7 ч при комнатной температуре приводит к *N*-замещенным иминодигидрофуранам, содержащим в своем составе остаток тиомочевины – 2-(2-карбамотиоилгидразоно)-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиды **2a–c** с высокими выходами (87–90%) (схема 1).

Полученные *N*-замещенные иминодигидрофураны **2a–c** далее вступают во взаимодействие с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии ацетата натрия, взятых в молярном соотношении 1:1.5:3 в среде абсолютного этанола при кипячении в течение 10–12 ч. В результате реакции были получены новые производные иминодигидрофуранов, содержащие оксотиазолидинилиденовое кольцо – 2-[(4-оксотиазолидин-2-илиден)гидразоно]-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиды **3a–c** с высокими выходами (82–87%) (схема 2).

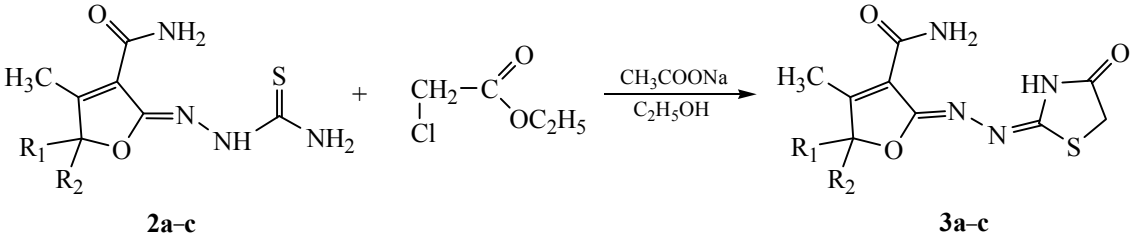
Строение синтезированных соединений **2a–c** и **3a–c** доказано ИК и ЯМР (^{1}H и ^{13}C) спектральными методами и элементным анализом.

Синтез соединений 2a–c (*общая методика*). Смесь 2.5 ммоль ненасыщенного γ-иминолактона **1a–c**, 2.5 ммоль тиосемикарбазида и 5 мл ледяной уксусной кислоты перемешивали в течение 6–7 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из воды.

2-(2-Карбамотиоилгидразоно)-4,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (2a). Выход 89%, R_f 0.55, т.пл. 245–246°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.45 с (6H, $2CH_3$), 2.40 с (3H, CH_3), 7.18 уш.с (1H) и 8.48 уш.с (1H, $CONH_2$), 7.62 уш.с (1H, NH), 7.87 уш.с (1H) и 7.91 уш.с (2H, $CSNH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 12.02 (CH_3), 24.32 ($2CH_3$), 91.16 (C^5), 117.69 (C^3), 151.51 (C^2), 160.96 (C^4), 168.03 (C=S), 176.42 (C=O). Найдено, %: C 44.90; H 6.11; N 23.40; S 13.51. $C_9H_{14}N_4O_2S$. Вычислено, %: C 44.61; H 5.82; N 23.12; S 13.23.

2-(2-Карбамотиоилгидразоно)-5-этил-4,5-диметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (2b). Выход 90%, R_f 0.54, т.пл. 231–233°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 0.79 т (3H, $CH_2C\underline{H}_3$, J 7.4 Гц), 1.49 с (3H, CH_3), 1.79 д.к (1H, $C\underline{H}_2CH_3$, J 14.5, 7.4 Гц), 1.94 д.к (1H, $C\underline{H}_2CH_3$, J 14.5, 7.4 Гц), 2.30 с (3H, $C\underline{H}_3$), 7.18 уш.с (1H) и 8.48 уш.с (1H, $CON\underline{H}_2$), 7.62 уш.с (1H, NH), 7.87 уш.с (1H) и 7.91 уш.с (2H, $CSN\underline{H}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 6.94 (CH_3), 12.10 (CH_3), 23.25 (CH_2), 29.55 (CH_3), 93.61 (C^5), 119,07 (C^3), 151,93 (C^2), 160,85

Схема 2.



2a–c **3a–c**

$R^1 = R^2 = CH_3$ (**a**); $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_2H_5$ (**b**); R^1, $R^2 = –(CH_2)_5–$ (**c**).

(C^4), 166.70 (C=S), 176.46 (C=O). Найдено, %: C 46.99; H 6.36; N 21.97; S 12.86. $C_{10}H_{16}N_4O_2S$. Вычислено, %: C 46.86; H 6.29; N 21.86; S 12.51.

2-(2-Карбамотиоилгидразоно)-4-метил-5,5-пентаметилен-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (2c). Выход 87%, R_f 0.52, т.пл. 265–266°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, $(CH_2)_5$], 2.35 с (3H, CH_3), 7.18 уш.с (1H) и 8.48 уш.с (1H, $CONH_2$), 7.62 уш.с (1H, NH), 7.87 уш.с (1H) и 7.91 уш.с (2H, $CSNH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 12.34 (CH_3), 20.96 ($2CH_2$), 23.91 (CH_2), 32.39 ($2CH_2$), 92.61 (C^5), 117.99 (C^3), 151.59 (C^2), 161.23 (C^4), 168.08 (C=S), 176.45 (C=O). Найдено, %: C 51.36; H 6.75; N19.99; S 11.78. $C_{12}H_{18}N_4O_2S$. Вычислено, %: C 51.04; H 6.43; N19.84; S 11.36.

Синтез соединений 3a–c (*общая методика*). К смеси 4 ммоль соединения **2a–c**, 0.74 г (12 ммоль) ацетата натрия и 10 мл абсолютного этанола добавляли 0.65 мл (6 ммоль) этилового эфира хлоруксусной кислоты. Смесь кипятили в течение 10–12 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, перемешивали 15 мин, осадок отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из воды.

4,5,5-Триметил-2-[(4-оксотиазолидин-2-илиден)гидразоно]-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (3a). Выход 85%, R_f 0.59, т.пл. 319–321°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3362 (NH), 3194 (NH), 2731 (NH), 1762 (C=O), 1720 (C=O), 1663 (C=C), 1616 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.45 с (6H, $2CH_3$), 2.38 с (2H, CH_3), 3.75 с (2H, CH_2), 7.41 уш.с (1H) и 8.16 уш.с (1H, NH_2), 11.69 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 11.91 ($2CH_3$), 24.29 (S–CH_2), 32.95 (CH_3), 90.52 (C^5), 118.46 (C^3), 159.02 (C^4), 160.14 (C=N), 161.86 (C^2), 169.04 (C=O), 172.54 (C=O). Найдено, %: C 47.08; H 5.34; N 20.04; S 11.78. $C_{11}H_{14}N_4O_3S$. Вычислено, %: C 46.80; H 5.00; N19.84; S 11.36.

5-Этил-4,5-диметил-2-[(4-оксотиазолидин-2-илиден)гидразоно]-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (3b). Выход 87%, R_f 0.57, т.пл. 274–276°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3362 (NH), 3194 (NH), 2731(NH), 1762 (C=O), 1720 (C=O), 1663 (C=C), 1616 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 0.75 т (3H, $CH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.3 Гц), 1.44 с (3H, CH_3), 1.78 д.к (1H, $C\underline{H}_2CH_3$, *J* 14.6, 7.3 Гц), 1.94 д.к (1H, $C\underline{H}_2CH_3$, *J* 14.6, 7.3Гц), 2.31 с (2H, CH_3), 3.74 с (2H, CH_2), 7.41 уш.с (1H) и 8.18 уш.с (1H, NH_2), 11.69 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 6.92 (CH_3), 11.99 (CH_3), 23.27 (CH_2), 29.64 (CH_3), 32.64(S–CH_2), 92.88 (C^5), 119.94 (C^3), 159.06 (C^2), 160.56 (C^4), 161.73 (C=S), 167.52 (C=O), 176.45 (C=O). Найдено, %: C 48.98; H 5.89; N 19.07; S 11.21. $C_{12}H_{16}N_4O_3S$. Вычислено, %: C 48.64; H 5.44; N 18.91; S 10.82.

4-Метил-5,5-пентаметилен-2-[(4-оксотиазолидин-2-илиден)гидразоно]-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (3c). Выход 82%, R_f 0.55, т.пл. 268–270°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3362 (NH), 3194 (NH), 2731 (NH), 1762 (C=O), 1720 (C=O), 1663 (C=C), 1616 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, $(CH_2)_5$], 2.38 с (3H, CH_3), 3.75 с (2H, CH_2), 7,41 уш.с (1H) и 8.18 уш.с (1H, NH_2), 11.68 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.4 ($2CH_2$), 23.8 (CH_2), 32.3 ($2CH_2$), 24.30 (S–CH_2), 32.96 (CH_3), 90.52 (C^5), 118.46 (C^3), 159.02 (C^4), 160.14 (C=N), 161.86 (C^2), 169.04 (C=O), 172.54(C=O). Найдено, %: C 55.05; H 6.14; N 18.38; S 10.72. $C_{14}H_{18}N_4O_3S$. Вычислено, %: C 54.88; H 5.92; N 18.29; S 10.47.

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C синтезированных соединений сняты на спектрометре Varian Mercury-300 (300 МГц), внутренний стандарт – ТМС. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе элюентов ацетон:бензол (1:2), проявление парами иода. Температуры плавления определялись на приборе Electrothermal 9100.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г. *Хим. ж. Арм.* **2007**, 60, *4*, 698.
2. Cheikh N., Bar N., Choukchou-Braham N., Mostefa-Kara B., Lohier J.-F., Sopkova J., Villemin D. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 1540. doi 10.1016/j.tet.2010.12.062
3. Avetissyan A., Karapetyan L. *Synth. Commun*. **2009**, *39*, 7. doi 10.1080/00397910701739022
4. Аветисян А.А., Карапетян Л.В. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 1589. [Avetisyan A.A., Karapetyan L.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2009**, *45*, 1578.] doi 10.1134/S1070428009100303
5. Аветисян А.А., Карапетян Л.В., Тадевосян М.Д. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 1044. [Avetisyan A.A., Karapetyan L.V., Tadevosyan M.D. *Russ. J. Org. Chem*. **2009**, *45*, 1031.] doi 10.1134/S1070428009070082

6. Аветисян А.А., Карапетян Л.В., Тадевосян М.Д. *Изв. АН. Сер. хим*. **2010**, *59*, 953. [Avetisyan, A.A., Karapetyan, L.V., Tadevosyan, M.D. *Russ Chem Bull*. **2010**, *59*, 974.] doi 10.1007/s11172-010-0192-2
7. Karapetyan L. *Monatsh. Chem*. **2012**, *143*, 687. doi 10.1007/s00706-011-0615-2
8. Аветисян А.А., Карапетян Л.В., Тадевосян М.Д. *ЖОрХ*. **2010**, *46*, 1257. [Avetisyan A.A., Karapetyan L.V., Tadevosyan M.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1259.] doi 10.1134/S1070428010080257
9. Avetisyan A.A., Karapetyan L.V. *Heterocycl. Commun*. **2012**, *18*, 263. doi 10.1515/hc-2012-0113
10. Tokmajyan G.G., Karapetyan L.V. *J. Heterocycl. Chem*. **2017**, *54*, 1630. doi 10.1002/jhet.2713
11. Le Tiran A., Stables J.P., Kohn H., *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2693. doi 10.1016/S0968-0896(01)00204-8
12. Somsák L., Kovács L., Tóth M., Osz E., Szilágyi L., Györgydeák Z., Dinya Z., Docsa T., Tóth B., Gergely P. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2843. doi 10.1021/jm010892t
13. Lerchen H.-G., Baumgarten J., Bruch K. von dem, Lehmann T.E., Sperzel M., Kempka G., Fiebig H.-H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4186. doi 10.1021/jm010893l
14. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна. **2010**, 320.

Synthesis of New 2-*N*-Substituted-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides, Containing Thiourea Residue and Oxothiazolidinylidene Ring

L. V. Karapetyan[a], *, G. G. Tokmajyan[a], and G. M. Makaryan[b]

[a] *Yerevan State University, 10025, Armenia,Yerevan, ul. Aleka Manukyana 1*
**e-mail: lkarapetyan@ysu.am*

[b] *Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, 0014, Armenia, Yerevan, pr. Azatutyan 26*

Received July 11, 2019; revised August 25, 2019; accepted September 4, 2019

New derivatives of 2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides, containing thiourea residue have been synthesized by the interaction of 2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides with thiosemicarbazide in glacial acetic acid. Next, the synthesized *N*-substituted iminodihydrofurans have been condensed with ethyl chloroacetate afforded new derivatives of iminodihydrofurans, containing oxothiazolidinylidene ring. These methods open up new approaches to synthesize new systems containing iminodihydrofuran, thiourea and oxothiazolidinylidene fragments.

Keywords: 2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamide, thiosemicarbazide, aromatic substituent, thiourea residue, *N*-substituted iminodihydrofurans, oxo-thiazole-dinylidene ring