

УДК 547.724

## СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ИМИНО-2,5-ДИГИДРОФУРАН-3-КАРБОКСАМИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ АРОМАТИЧЕСКИЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ

© 2019 г. Л. В. Карапетян\*, Г. Г. Токмаджян

Ереванский государственный университет, 0025, Армения, г. Ереван, ул. Алека Манукяна 1

\*e-mail: lkarapetyan@ysu.am

Поступила в редакцию 10 ноября 2018 г.

После доработки 10 февраля 2019 г.

Принята к публикации 17 февраля 2019 г.

Взаимодействием 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов с бензиламином в среде ледяной уксусной кислоты синтезированы их новые производные, содержащие ароматические заместители в положениях 2 и 4 иминодигидрофуранового кольца. С целью доказательства строения синтезированных соединений, кроме применения спектральных методов (ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) был осуществлен также их встречный синтез взаимодействием ранее синтезированного 2-имино-4-(2'-фенилвинил)-5,5-диметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидом с бензиламином в среде ледяной уксусной кислоты.

**Ключевые слова:** 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид, бензиламин, ароматический заместитель, ледяная уксусная кислота, дигидрофурановое кольцо, встречный синтез.

**DOI:** 10.1134/S0514749219050215

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

Основываясь на ранее разработанном нами общем и доступном методе получения ненасыщенных  $\gamma$ -иминолактонов взаимодействием третичных  $\alpha$ -кетоспиртов и содержащих активную метиленовую группу амидов (нитрилов) кислот в присутствии метилата натрия [3–8], в последние годы нами были изучены и осуществлены многочисленные их превращения, в частности, взаимодействие 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов с многочисленными *N*-нуклеофилами [9, 10]. В продолжение проводимых исследований в данной работе осуществлен синтез новых, содержащих ароматические заместители производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов с целью изучения их биологической активности.

В качестве исходных соединений для осуществления поставленной цели нами были использованы 2-имино-4-метил-5,5-диалкил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиды [3] и бензиламин. Как видно из строения исходных ненасыщенных  $\gamma$ -иминолактонов, они являются многофункциональными соединениями, вследствие чего возможно поливариантное протекание реакций.

Как показали проведенные нами исследования, взаимодействие производных 2-имино-4-метил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **1a–c** с бензиламином, взятых в молярном соотношении 1:3 в среде ледяной уксусной кислоты в течение 6–7 ч при комнатной температуре приводит к соединениям, содержащим в своем составе два ароматических остатка – 2-(бензилимино)-4-(2'-фенилвинил)-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидам **2a–c** с высокими выходами (87–88%) (схема 1).

Подобное протекание реакции было ожидаемым, так как и  $\text{CH}_3$ -группа в положении 4 кольца, сопряженная с  $\text{C}=\text{C}$  двойной связью, и  $\text{C}=\text{NH}$  группировка являются активными реакционными

Схема 1.

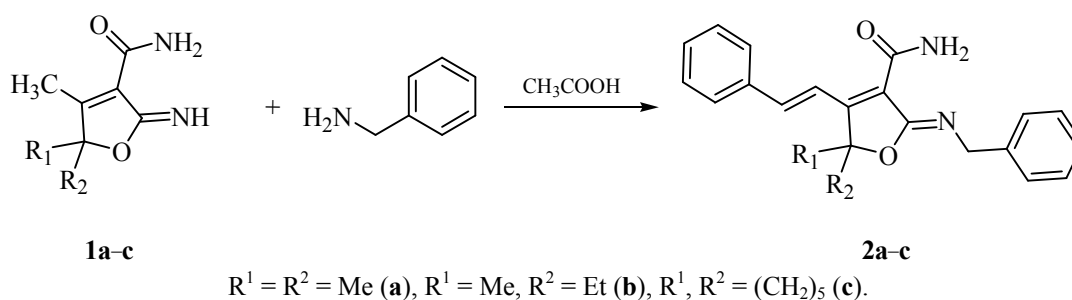
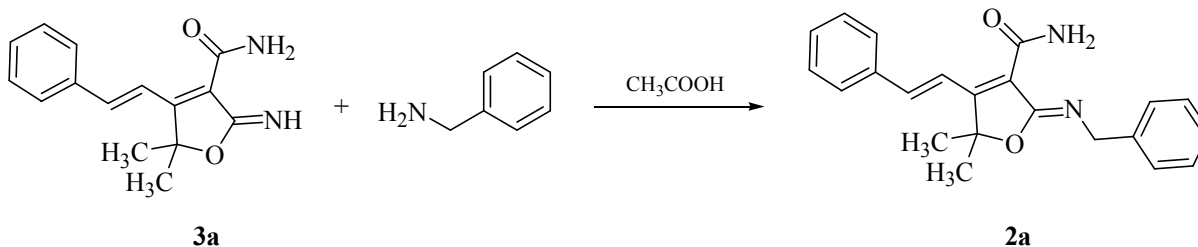


Схема 2.



центрами в исходных ненасыщенных  $\gamma$ -иминолактонах.

Для доказательства строения синтезированных соединений **1–3** наряду с применением спектральных методов (ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) был осуществлен также встречный синтез для соединения **2a**, протекающий в две стадии. Первая стадия встречного синтеза – осуществленное нами ранее взаимодействие 2-имино-4-(2'-фенилвинил)-5,5-диметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (**1a**) с бензальдегидом, приведшее к 2-имино-4-(2'-фенилвинил)-5,5-диметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиду (**3a**) [5], который во второй стадии был введен во взаимодействие с бензиламином в среде ледяной уксусной кислоты. В результате проведенного двухстадийного процесса получено соединение, которое по своим физико-химическим константам, данным спектрального анализа, а также отсутствию депрессии при определении температуры плавления смеси его с образцом вещества **2a**, полученным одностадийным способом, полностью идентично ему (схема 2).

**Синтез соединений 2a–c (общая методика).** Смесь 2.5 ммоль ненасыщенного  $\gamma$ -иминолактона **1a–c**, 7.5 ммоль бензиламина 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.

**2-(Бензилимино)-4-(2'-фенилвинил)-5,5-диметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (2a).**

Выход 0.76 г (88%),  $R_f$  0.54, т.пл. 172–174°C (из метанола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.78 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.58 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.13 д (1H, HC=CH,  $J$  17.4 Гц), 7.2–7.4 м (10H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.57 д (1H, HC=CH,  $J$  17.4 Гц), 7.61 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>), 9.28 уш.с (1H, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 27.00 (2CH<sub>3</sub>), 50.05 (CH<sub>2</sub>), 86.88 (C<sup>5</sup>), 118.6 (C<sup>3</sup>), 119.2 (C<sub>аром</sub>), 125.74 (C<sub>аром</sub>), 126.86 (2C<sub>аром</sub>), 127.19 (2C<sub>аром</sub>), 127.61 (2C<sub>аром</sub>), 128.21 (2C<sub>аром</sub>), 128.81 (C<sub>аром</sub>), 135.91 (=CH), 137.98 (HC=), 140.10 (C<sub>аром</sub>), 160.03 (C<sup>4</sup>), 162.59 (C<sup>2</sup>), 163.08 (C=O). Найдено, %: С 76.27; Н 6.40; N 8.09. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, % С, 76.59; Н, 6.77; N, 8.38.

**2-(Бензилимино)-4-(2'-фенилвинил)-5-метил-5-этил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (2b).**

Выход 0.79 г (88%),  $R_f$  0.53, т.пл. 190–192°C (из этанола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.79 (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.3 Гц), 1.72 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.11 к (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.3 Гц), 4.57 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.11 д (1H, HC=CH,  $J$  17.4 Гц), 7.14–7.2 с (10H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.59 д (1H, HC=CH,  $J$  17.4 Гц), 7.61 уш.д (1H, NH<sub>2</sub>,  $J$  4.0 Гц) и 9.28 уш.д (1H, NH<sub>2</sub>,  $J$  4.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.2, 26.0 32.1 (2CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 50.1 (CH<sub>2</sub>), 89.6 (C<sup>5</sup>), 119.4 (C<sup>3</sup>), 119.9 (C<sub>аром</sub>), 125.8 (C<sub>аром</sub>), 126.9 (2C<sub>аром</sub>), 127.20 (2C<sub>аром</sub>), 127.61 (2C<sub>аром</sub>), 128.20 (2C<sub>аром</sub>), 128.80 (C<sub>аром</sub>), 135.9 (=CH), 137.40 (HC=), 140.1 (C<sub>аром</sub>), 160.6 (C<sup>4</sup>), 161.4 (C<sup>2</sup>), 162.5 (C=O). Найдено, %: С 76.64; Н 6.71; N 7.77. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, % С 76.98; Н 6.99; N 8.05.

**2-(Бензилимино)-4-(2'-фенилвинил)-5,5-пентаметилен-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (2c).** Выход 0.84 г (87%),  $R_f$  0.51, т.пл. 156–158°C

(из гексана). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H,  $(\text{CH}_2)_5$ ], 4.58 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.11 д (1H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ,  $J$  17.4 Гц), 7.14–7.2 с (10H,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.59 д (1H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ,  $J$  17.4 Гц), 7.61 уш.д (1H,  $\text{NH}_2$ ,  $J$  4.0 Гц) и 9.28 уш.д (1H,  $\text{NH}_2$ ,  $J$  4.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.4 ( $2\text{CH}_2$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $2\text{CH}_2$ ), 89.6 ( $\text{C}^5$ ), 119.4 ( $\text{C}^3$ ), 119.9 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 125.8 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 126.9 ( $2\text{C}_{\text{аром}}$ ), 127.20 ( $2\text{C}_{\text{аром}}$ ), 127.61 ( $2\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.20 ( $2\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.80 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 135.9 ( $=\text{CH}$ ), 137.40 ( $\text{HC}=\text{}$ ), 140.1 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 160.6 ( $\text{C}^4$ ), 161.4 ( $\text{C}^2$ ), 162.5 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 77.69; Н 6.78; N 7.25.  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, % С 78.05; Н 6.99; N 7.56.

**Встречный синтез соединения 2a.** Смесь 2.5 ммоль соединения **3a**, 5.0 ммоль бензиламина и 5 мл ледяной уксусной кислоты перемешивали в течение 7 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из метанола. Смешанная проба с соответствующим соединением **2a** не дает депрессии температуры плавления. Выход 0.78 г (90%),  $R_f$  0.54, т.пл. 172–174°C (из метанола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.78 с (6H,  $2\text{CH}_3$ ), 2.58 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.13 д (1H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ,  $J$  17.4 Гц), 7.2–7.4 м (10H,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.57 д (1H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ,  $J$  17.4 Гц), 7.61 уш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 9.28 уш.с (1H,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 27.00 ( $2\text{CH}_3$ ), 50.05 ( $\text{CH}_2$ ), 86.88 ( $\text{C}^5$ ), 118.6 ( $\text{C}^3$ ), 119.2 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 125.74 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 126.86 ( $2\text{C}_{\text{аром}}$ ), 127.19 ( $2\text{C}_{\text{аром}}$ ), 127.61 ( $2\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.21 ( $2\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128.81 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 135.91 ( $=\text{CH}$ ), 137.98 ( $\text{HC}=\text{}$ ), 140.10 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 160.03 ( $\text{C}^4$ ), 162.59 ( $\text{C}^2$ ), 163.08 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 76.27; Н 6.40; N 8.09.  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, % С, 76.59; Н, 6.77; N, 8.38.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  синтезированных соединений сняты на спектрометре Varian Mercury-300 (300 МГц), внутренний стандарт – ТМС. Чистоту синтезированных соединений контроли-

ровали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе элюентов ацетон–бензол (1:2), проявление парами йода. Температуры плавления определялись на приборе Electrothermal 9100.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г. *Хим. ж. Арм.* **2007**, *60*, 698.
3. Avetissyan A., Karapetyan L. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, p. 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. 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

# Synthesis of New Derivatives of 2-Imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides, Containing Aromatic Substituents

L. V. Karapetyan\* and G. G. Tokmajyan

*Department of Chemistry, Yerevan State University, 0025, Armenia, Yerevan, ul. Aleka Manukyan 1*

*\*e-mail: lkarapetyan@ysu.am*

Received November 10, 2018; revised February 10, 2019; accepted February 17, 2019

New derivatives of 2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides, containing aromatic substituents in positions 2 and 4 of the iminodihydrofuran ring, were synthesized by the interaction of 2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides with benzylamine in glacial acetic acid. In order to prove the structure of synthesized compounds, in addition to using spectral methods ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR), were also carried out their counter synthesis – the interaction of previously synthesized 2-imino-4-(2-phenylvinyl)-5,5-dimethyl-2,5-dihydrofuran-3-carboxamide with benzylamine in glacial acetic acid.

**Keywords:** 2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamide, benzylamine, aromatic substituents, glacial acetic acid, iminodihydrofuran ring, counter synthesis