

УДК 547.314

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ АЛКИРИРОВАНИЯ 5,5-ЗАМЕЩЕННЫХ *N*-[4-МЕТИЛ-3-ФЕНИЛФУРАН-2(5*H*)- ИЛИДЕН]-*N'*-ФЕНИЛТИОКАРБАМИДОВ

© 2019 г. К. С. Аветисян*, Л. Х. Галстян

Ереванский государственный университет, 0025, Армения, г. Ереван, ул. А. Манукяна 1
*e-mail: k_avetisyan@ysu.am

Поступила в редакцию 27 декабря 2018 г.

После доработки 9 марта 2019 г.

Принята к публикации 15 марта 2019 г.

Изучено алкилирование 5,5-дизамещенных *N*-(4-метил-3-фенилфуран-2(5*H*)-илиден)-*N'*-фенилтиокарбамидов. Установлено, что при алкилировании этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии поташа при соотношении реагентов 1:1:0.6 образуются *S*-алкилпроизводные, а при эквимольном количестве поташа вследствие внутримолекулярной циклизации последних реакция продолжается с образованием спироциклических соединений.

Ключевые слова: *S*-алкилирование, фенилтиокарбамиды, этиловый эфир хлоруксусной кислоты, 2(5*H*)-фураноны, спироциклы.

DOI: 10.1134/S0514749219070097

Известно, что 2(5*H*)-фураноны входящие в состав многих природных и синтетических биологически активных соединений, обладают широким спектром биологической активности и нашли широкое применение в медицине, сельском хозяйстве, парфюмерии и т.д. [1–2]. С другой стороны, функционально замещенные 2(5*H*)-фураноны, а также их 2-имино производные, благодаря своей структуре представляют большой интерес и открывают широкие синтетические возможности в органическом синтезе [3–5].

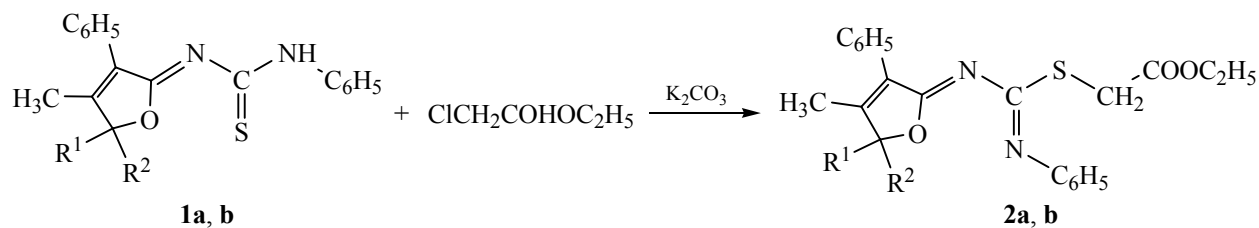
Ранее на базе 5,5-дизамещенных 2-имино-4-метил-3-фенил-2,5-дигидрофуранов нами были синтезированы 5,5-дизамещенные *N*-[4-метил-3-фенилфуран-2(5*H*)-илиден]-*N'*-фенилтиокарбамиды (**1a**, **b**) [6]. Так как эти соединения существуют в

тион-тиольной таутомерной форме, то могут реагировать с электрофилами как по SH-, так и по NH-группе. Продолжая исследования в этой области в представленной работе исследована реакция алкилирования синтезированных карбамидов.

Анализ литературных данных показывает, что алкилирование различных классов аналогичных соединений в зависимости от условий проведения реакции и характера применяемого основания приводит или к *S*-, или к *N*-алкилированным продуктам [7–12], или к их смеси [8,11].

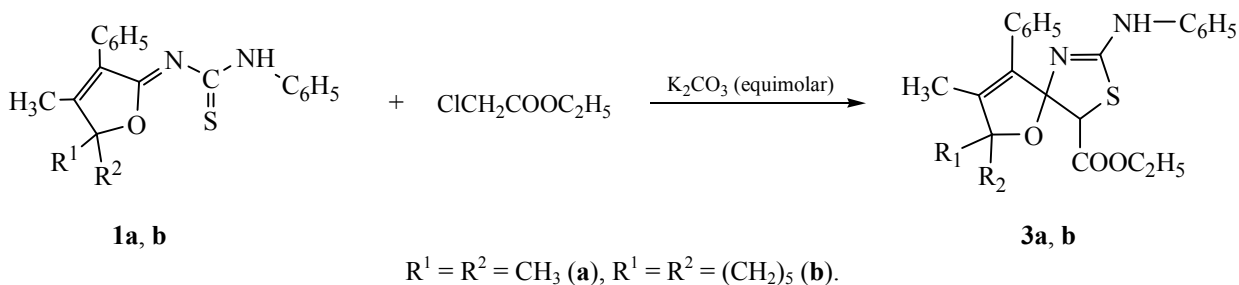
Алкилирование соединений (**1a**, **b**) осуществлено нами этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии поташа при соотношении реагентов 1:1:0.6 в среде ацетона и кипячением

Схема 1.



$R^1 = R^2 = \text{CH}_3$ (**a**), $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_5$ (**b**).

Схема 2.



реакционной смеси в течение 17 ч. По данным ИК- и ЯМР-спектров установлено, что в результате реакции 58–63%-ными выходами образуются *S*-алкилпроизводные соединений (**1a, b**) – 5,5-дизамещенные 2-[*N'*-фенил-*N*-(4-метил-3-фенилфуран-2-(5*H*)-илиден)карбамимидоилтио]этилацетаты (**2a, b**) (схема 1).

Изучено влияние растворителя, характера применяемого основания и соотношения реагентов на ход реакции. Так, при замене ацетона на более полярный ацетонитрил продукты реакции **2a, b** образуются почти с одинаковыми выходами (59–65%), однако время проведения реакции сокращается от 17 до 10 ч (ТСХ контроль).

На примере соединения **1b** установлено, что при проведении реакции в среде ацетонитрила в присутствии более сильного основания – метилата натрия образуется неразделимая смесь трех продуктов, в числе которых присутствует соединение **2b** (ТСХ контроль).

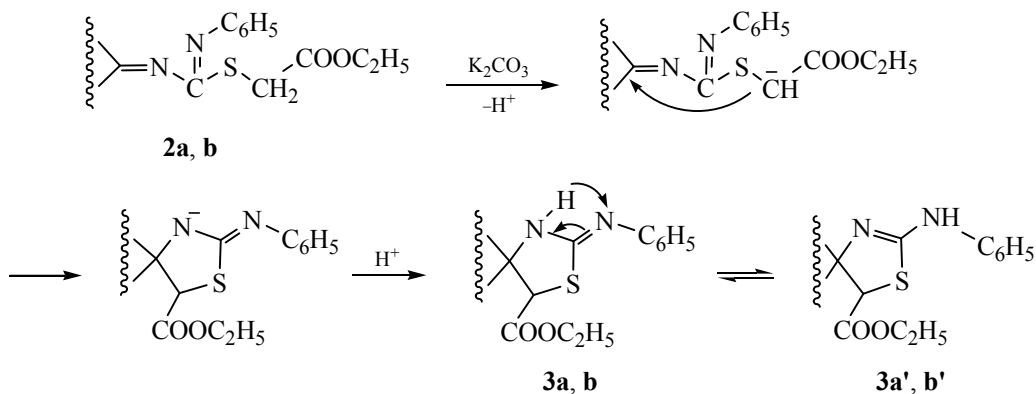
Строение соединений **2a, b** подтверждено методами ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопией, DEPT и NOESY. В ИК спектрах соединений **2a, b** присутствуют поглощения в области 1650 и 1652 cm^{-1} соответственно, что характерно группе $\text{C}=\text{N}$. В спектрах ЯМР ^{13}C соединения **2b** хими-

ческий сдвиг CH_2 группы при δ 32.8 м.д. Свидетельствует об образовании *S*-алкил производных, поскольку сигнал NCH_2 группы обычно проявляется в более слабых магнитных полях: $\delta > 40$ м.д. В NOESY спектре соединения **2b** отсутствует ЯЭО между протонами CH_2 группы и протонами в *орто*-положении NPh . Данный факт также служит подтверждением, что произошло *S*-алкилирование, поскольку при *N*-алкилировании следовало ожидать такого эффекта.

Изучена также реакция соединений **1a, b** с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии поташа в среде ацетонитрила в соотношении реагентов 1:1:1. На основании физикохимических исследований установлено, что реакция не останавливается на стадии образования соединений **2a, b**, а вследствие их дальнейшей внутримолекулярной циклизации 87 и 67%-ными выходами образуются соответствующие спироциклы – этиловые эфиры 7,7-дизамещенных 8-метил-9-фенил-2-(фениламино)-6-окса-3-тия-1-аза-спиро[4,4]нона-1,8-диен-4-карбоновой кислоты (**3a, b**) (схема 2).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a, b** сигнал протона NH группы проявляется в виде двух широких сигналов, из чего можно предположить,

Схема 3.



что вследствие прототропии между двумя атомами азота молекулы **3a**, **b** могут существовать в виде *экзо-3a*, **b** и *эндо-3a'*, **b'** таутомерных формах.

Ход реакции можно представить схемой 3.

Таким образом, на основании полученных результатов проведенных исследований можно констатировать, что независимо от условий проведения реакции взаимодействие соединений **1a**, **b** с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты приводит к *S*-алкилированным продуктам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Nicollet Avatar 330 – FI-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Varian Mercury-300 с рабочей частотой 300 МГц в ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3. Температура плавления определена на приборе Stuart SMP 30. Для колоночной хроматографии использовали силикагель Silica-60 (0.0063–0.2 мм) фирмы Macherey-Nagel. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент – ацетон–гексан, 1:3, проявитель – пары иода.

2-(*N'*-Фенил-*N*-(4-метил-5,5-замещенные 3-фенилфуран-2(5*H*)-илиден)карбамимидоилтио)этилацетаты (2a, b). Смесь 10 ммоль соответствующего 1-фенил-3-(4-метил-5,5-замещенного 3-фенилфуран-2(5*H*)-илиден)тиокарбамида (**1a**, **b**) в 20мл ацетонитрила, 1.23 г (10 ммоль) этилового эфира хлоруксусной кислоты и 0.83 г (6 ммоль) поташа перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем при кипячении в течение 10 ч (ТСХ контроль). После отгонки растворителя, остаток экстрагировали хлороформом, промывали слабым раствором NH_4OH , водой и сушили над сульфатом магния. После отгонки растворителя, оставшееся вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента используя смесь ацетон–гексан, 1:3 или перекристаллизовывали из этанола.

Этил 2-(*N'*-фенил-*N*-(4,5,5-триметил-3-фенилфуран-2(5*H*)-илиден)карбамимидоилтио)ацетат (2a). Выход 2.5 г (59%), маслообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1741 (C=O), 1673 (C=N), 1650 (C=N), 1595 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д.: 1.25 т (3H, *J* 7.1 Гц, CH_2CH_3), 1.52 с (6H, 2CH₃), 1.97 с (3H, CH₃), 3.79 с (2H, SCH₂), 4.13

к (2H, *J* 7.1 Гц, CH_2CH_3), 6.77–6.83 м (2H_{аром}), 7.17–7.44 м (8H_{аром}). Найдено, %: С 68.16; Н 6.13; N 6.52; S 7.68. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 68.22; Н 6.20; N 6.63; S 7.59.

Этил 2-(*N*-(4-метил-3-фенил-1-оксаспиро[4.5]-дек-3-ен-2-илиден)-*N'*-фенилкарбамимидоилтио)ацетат (2b). Выход 3 г (65%), т.пл. 114–116°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1743 (C=O), 1675 (C=N), 1653 (C=N), 1598 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д.: 1.27 т (3H, *J* 7.1 Гц, CH_2CH_3), 1.26–1.35 м (3H, CH₂), 1.63–1.85 м (7H, CH₂), 1.95 с (3H, CH₃), 3.80 с (2H, SCH₂), 4.14 к (2H, *J* 7.1 Гц, CH_2CH_3), 6.80–6.85 м (2H_{аром}), 6.87–6.94 м (1H_{аром}), 7.17–7.22 м (4H_{аром}), 7.28–7.37 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д.: 11.5 (CH₃), 13.7 (CH₃), 21.4 (2CH₂), 29.9 (CH₂), 32.6 (2CH₂), 32.8 (SCH₂), 60.1 (OCH₂), 91.4 (OC), 120.9 (2CH, C_{аром}), 122.2 (CH, C_{аром}), 126.4, 127.4 (CH, C_{аром}), 127.4 (2CH, C_{аром}), 127.5 (2CH, C_{аром}), 128.8 (2CH, C_{аром}), 129.7, 148.6, 158.5, 160.1, 167.8. Найдено, %: С 70.22; Н 6.41; N 6.02; S 6.98. $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 70.10; Н 6.54; N 6.06; S 6.93.

Этил 7,7-дизамещенные 8-метил-9-фенил-2-(фениламино-6-окса-3-тиа-1-азаспиро[4.4]нона-1,8-диен-4-карбоксилаты (3a, b). Смесь 10 ммоль соответствующего 1-фенил-3-(4-метил-5,5-замещенного 3-фенилфуран-2(5*H*)-илиден)тиокарбамида (**1a**, **b**) в 20мл ацетонитрила, 1.23 г (10 ммоль) этилового эфира хлоруксусной кислоты и 1.38 г (10 ммоль) поташа перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем при кипячении в течение 10 ч. После отгонки растворителя остаток экстрагировали хлороформом, промывали слабым раствором NH_4OH , водой и сушили над сульфатом магния. После отгонки растворителя, оставшееся вещество перекристаллизовывали из смеси этанол–вода, 5:1.

Этил 7,7,8-триметил-9-фенил-2-(фениламино-6-окса-3-тиа-1-азаспиро[4.4]нона-1,8-диен-4-карбоксилат (3a). Выход 3.67 г (87%), т.пл. 193–194°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1742 (C=O), 1633 (C=N), 1590 (C=C), 3150 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д.: 1.25 уш.с (3H, CH₃), 1.30 т (3H, *J* 7.1 Гц, CH_2CH_3), 1.46 уш.с (3H, CH₃), 1.72 уш.с (3H, =CCH₃), 4.06 д.к (1H, *J* 10.9, 7.1 Гц) и 4.17 д.к (1H, *J* 10.9, 7.1 Гц, OCH₂), 4.32 с (1H, CH), 3.80 с (2H, CH), 6.89–6.95 м (1H_{аром}), 7.18–7.24 м (2H_{аром}), 7.24–7.38 м (5.5H_{аром}), 7.40–7.89 м (1.5H_{аром}), 8.31–9.55 уш.с (1H, два широких сигнала, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д.: 10.6 (CH₃), 13.7

(CH₃), 25.2 (CH₃), 26.5 (CH₃), 56.0 (SCH), 61.9 (OCH₂), 89.7 (CMe₂) 106.6 уш.с (OCN), 122.5 (2CH), 127.0 уш.с (CH), 127.9 (CH), 128.0, 128.4 (2CH), 129.3 (2CH), 129.5 (2CH), 131.9, 137.2, 146.8, 163.5 уш.с, 168.6. Найдено, %: С 68.18; Н 6.12; N 6.51; S 7.67. C₂₄H₂₆N₂O₃S. Вычислено, %: С 68.22; Н 6.20; N 6.63; S 7.59.

Этил 8-метил-7,7-пентаметилен-9-фенил-2-(фениламино-6-окса-3-тиа-1-азаспиро[4.4]нона-1,8-диен-4-карбоксилат (3b). Выход 3.1 г (67%), т.пл. 167–169°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1743 (C=O), 1635 (C=N), 1593 (C=C), 3155 (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄), δ , м.д.: 1.29 т (3H, *J* 7.1 Гц, CH₂CH₃), 1.69 уш.с (3H, =CCH₃), 1.10–1.24 м (1H_{аром}), 1.39–1.90 м (9H_{аром}), 3.99–4.18 м (2H, OCH₂), 4.30 с (1H, SCH), 6.89–6.95 м (1H_{аром}), 7.17–7.24 м (2H_{аром}), 7.20–7.37 м (5.5H_{аром}) и 7.61 м (1.5H_{аром}), 8.65 и 9.25 уш.с (1H, два широких сигнала, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆-CCl₄, CF₃COOD), δ , м.д.: 10.9 (CH₃), 13.7 (CH₃), 21.2 (CH₂), 21.6 (CH₂), 24.6 (CH₂), 33.6 (CH₂), 34.2 (CH₂), 56.0 (SCH), 61.9 (OCH₂), 90.9, 106.5 уш.с (OCN), 122.7 (2CH), 127.1 (CH), 127.9 (CH), 128.0 уш.с, 128.4 (2CH), 129.3 (2CH), 129.6 (2CH), 131.9, 137.1, 146.9, 163.6 уш.с, 168.8. Найдено, %: С 70.17; Н 6.62; N 6.11; S 6.81. C₂₇H₃₀N₂O₃S. Вычислено, %: С 70.10; Н 6.54; N 6.06; S 6.93.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисян А.А., Тогмаджян Г.Г. *Арм. хим. ж.* **1993**, *46*, 219.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, **2017**.
3. Hashem A.I., Abou-Elmagd W.S.I., Abd-Elaziz A. *Eur. Chem. Bull.* **2014**, *3*, 1064.
4. Галстян Л.Х., Аветисян К.С. *ЖОрХ.* **2014**, *49*, 949.
5. Галстян Л.Х., Аветисян К.С., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 405.
6. Аветисян К.С., Галстян Л.Х., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1100. [Avetisyan K.S., Galstyan L.Kh., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1109.] doi 10.1134/S1070428018070242
7. Romero-Ortega M., Aviles A., Cruz R., Fuentes A., Gomez R.M., Plata A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7244.
8. Дьяченко И.В., Вовк М.В. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 268. [Dyachenko I.V., Vovk M.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *45*, 259.] doi 10.1134/S1070428013020139
9. Пароникян Е.Г., А.С. Норавян, Акопян Ш.Ф., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Пароникян Р.Г. *Хим.-фарм. ж.*, **2007**, *41*, 14.
10. Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Амбарцумян А.А., Паносян Г.А., Оганесян Г.Ш., Буниатян Ж.М. *Хим. ж. Арм.* **2018**, *71*, 181.
11. Самвелян М.А., Кочикян Т.В., Григорян С.В., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 919. [Samvelyan M.A., Ghochikyan T.V., Grigoryan S.V., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 935.] doi 10.1134/S1070428017060203
12. Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Галстян А.С., Арутюнян В.С., Франгян В.Р., Кочикян А.Т., Никитина Л.Е. *Хим. ж. Арм.* **2015**, *68*, 153.

Study of the Alkylation Reaction of 5,5-Substituted *N*-[4-Methyl-3-phenylfuran-2(5*H*)-ilydene]-*N'*-phenylthiocarbamides

K. S. Avetisyan* and L. Kh. Galstyan

Yerevan State University, 0025, Armenia, Yerevan, ul. A. Manukyan 1
*e-mail: k_avetisyan@ysu.am

Received December 27, 2018; revised March 9, 2019; accepted March 15, 2019

The alkylation of 5,5-disubstituted *N*-(4-methyl-3-phenyl-furan-2(5*H*)-ylidene)-*N'*-phenylthiocarbamides has been studied. It has been established that the alkylation with ethyl chloroacetate in the presence of potash with a ratio of reagents 1: 1: 0.6 *S*-alkyl derivatives are formed, and at equimolar amount of potash due to intramolecular cyclization of the latter, the reaction continues with the formation of spirocyclic compounds.

Keywords: *S*-alkylation, phenylthiocarbamides, ethyl chloroacetate, 2(5*H*)-furanones, spirocycles