УДК 547.724

СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ 2-ИМИНО-2,5-ДИГИДРОФУРАН-3-КАРБОКСАМИДОВ

Л. В. Карапетян*, Г. Г. Токмаджян

Ереванский государственный университет, Армения, 0025 Ереван, ул. Алека Манукяна, 1
**e-mail: lkarapetyan@ysu.am*

Поступила в редакцию 27.01.2022 г.
После доработки 20.04.2022 г.
Принята к публикации 26.04.2022 г.

Взаимодействием 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов с салициловым альдегидом в присутствии пиперидина в среде *н*-пентанола синтезированы новые гетероциклические системы – 2-фенил-5-(2-фенилэтилиден)-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-оны. Последние алкилированы бензилхлоридом в присутствии карбоната калия в среде диметилформамида и получены О-алкилированные производные дигидрофуропиримидинов с высокими выходами. Синтезированные соединения были охарактеризованы с помощью ЯМР спектроскопии и данных элементного анализа.

Ключевые слова: 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид, ароматические альдегиды, 2-фенил-5-(2-фенилэтилиден)-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он

DOI: 10.31857/S0514749222090087, **EDN:** JMFBAX

ВВЕДЕНИЕ

Производные 2-имино-2,5-дигидрофуранов широко используются в фармацевтической промышленности, сельском хозяйстве, парфюмерии и т.д. Содержащиеся в их структуре потенциальные реакционные центры обуславливают широкие возможности применения этих соединений в органическом синтезе. Следовательно, синтез новых гетероциклических систем на их основе остается актуальным.

Высокая реакционная способность этих соединений обусловлена структурными особенностями 2-иминолактонного цикла. Во многих случаях иминогруппа является основной группой для нуклеофильных и электрофильных атак. Кроме того, помимо иминогруппы, эти соединения могут содержать в своем составе другие функциональные группы, которые также могут участвовать в различных превращениях, а вицинальное расположение имино- и амидных нуклеофильных групп в использованных нами в качестве исходных 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидах **1** дает возможность использовать эти соединения в качестве структурных блоков для построения различных новых гетероциклических систем.

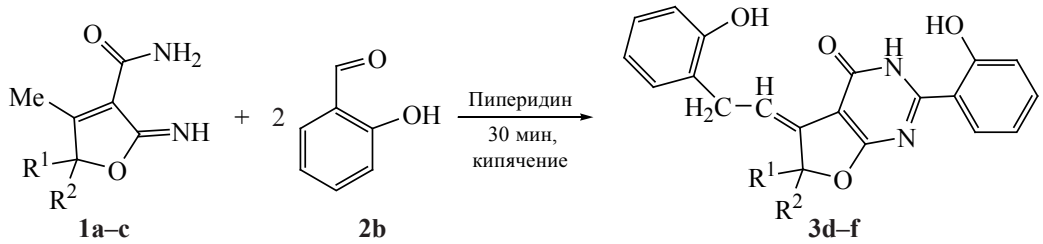
Известно, что как 2-оксо-2,5-дигидрофураны, так и 2-имино-2,5-дигидрофураны, содержащие активную метильную группу в положении 4 кольца, могут участвовать в реакциях конденсации с различными альдегидами при основном катализе [1–4].

Взаимодействие производных 2-имино-4-метил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамида **1a–c** с бензальдегидом [5] привело к образованию новых гетероциклических систем – 2-фенил-5-(2-фенилэтилиден)-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онов **3a–c**.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение исследований [5] в области синтеза новых производных иминодигидрофуранов мы изучили взаимодействие 2-имино-4-метил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **1a–c** с

Схема 1



1a–c **2b** **3d–f**

$R^1 = R^2 = CH_3$ (**1a**, **3d**); $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_2H_5$ (**1b**, **3e**); R^1, $R^2 = (CH_2)_5$ (**1c**, **3f**).

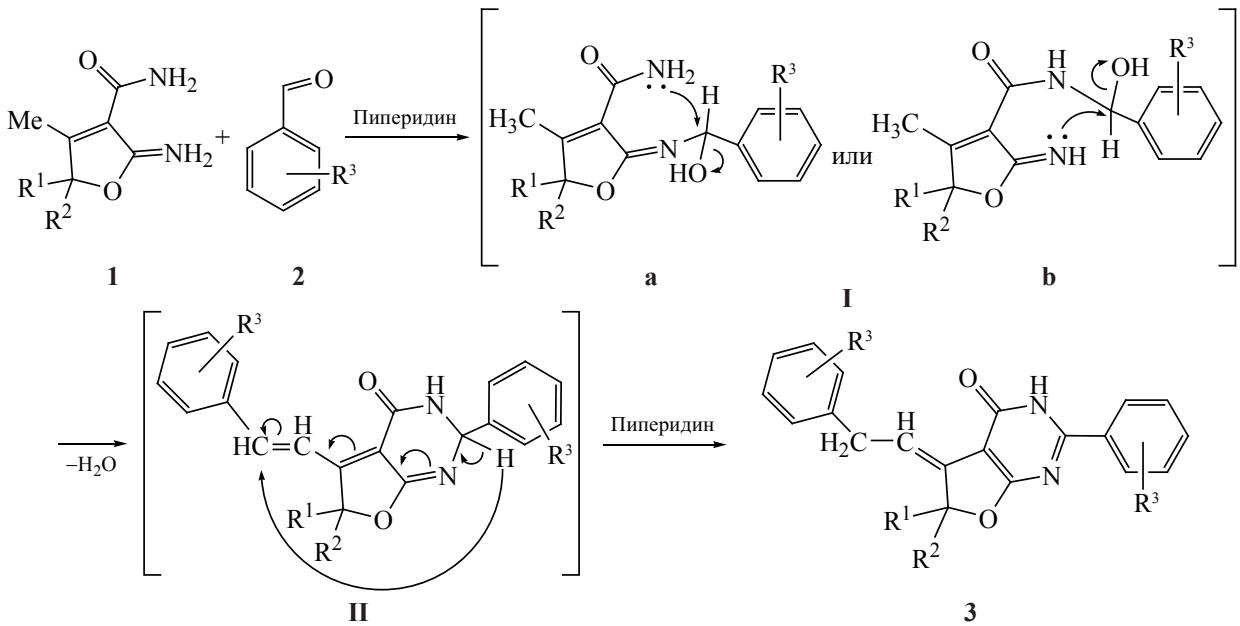
салициловым альдегидом **2b**, взятых в молярном соотношении 1:2, кипячение которых в среде *н*-пентанола в присутствии пиперидина в течение 40–50 мин приводит к содержащим в своем составе 2 ароматических остатка и конденсированное пиримидиновое кольцо 2-фенил-5-(2-фенилэтилиден)-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онам **3d–f** с высокими выходами (схема 1).

Такая реакция была ожидаемой, так как и метильная группа в положении 4 кольца, сопряженная с C=C двойной связью, и C=NH группа являются активными реакционными центрами в исходных 2-имино-2,5-дигидрофуранах.

При рассмотрении предполагаемого механизма реакции следует отметить, что не представляется возможным точно определить, какой из атомов азота (азот 2-иминогруппы или азот карбоксамида) атакует электрофильную карбонильную группу ароматического альдегида. После образования промежуточного соединения **I** (**a** или **b**) и отщепления молекулы воды полученная промежуточная молекула **II** под влиянием пиперидина изомеризуется в соединение **3** (схема 2).

Строение синтезированных соединений **3d–f** доказано ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектральными методами и данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **3d–f** сигналы протонов CH_2 и CH групп проявляются при 3.60 и 6.25 м.д., а сигналы протонов 2 ароматических колец – при 8.20–8.28 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы групп CH_2 и CH фиксируются при 33.60 и 116.95 м.д. соответственно.

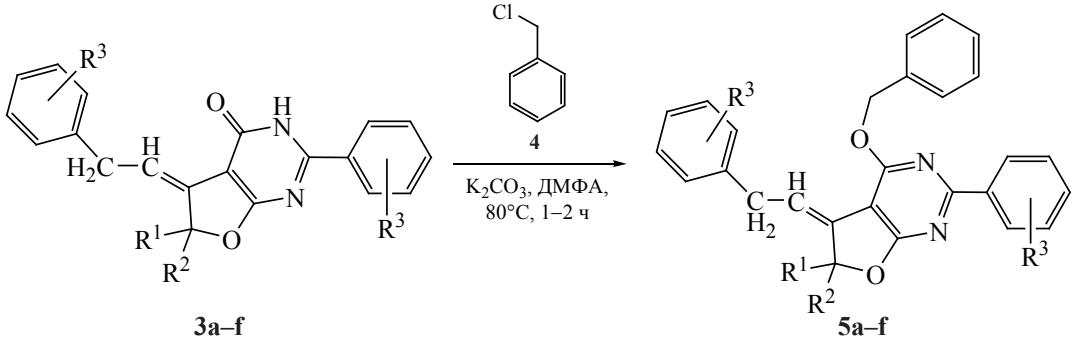
Схема 2



1 **2** **a** **I** **b** **II** **3**

$R^1 = R^2 = CH_3$ (**1a**); $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_2H_5$ (**1b**); R^1, $R^2 = (CH_2)_5$ (**1c**);
$R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = OH$ (**3a**); $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_2H_5$, $R^3 = OH$ (**3b**); R^1, $R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = OH$ (**3c**).

Схема 3



3a–f **5a–f**

$R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = H$ (**a**); $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_2H_5$, $R^3 = H$ (**b**); R^1, $R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = H$ (**c**),
$R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = OH$ (**d**); $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_2H_5$, $R^3 = OH$ (**e**); R^1, $R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = H$ (**f**).

Известно, что такая реакция наблюдалась также в ряду иминокумаринов [6, 7].

В продолжение исследований с целью определения реакционных возможностей полученных соединений **3a–f** была проведена реакция их алкилирования бензилхлоридом **4** в присутствии карбоната калия, взятых в молярном соотношении 1:1:3, в среде диметилформамида (ДМФА) при 80°C в течение 1–2 ч. В результате реакции были получены новые О-алкилированные производные дигидрофуропиримидинов **5a–f** (схема 3).

Строение синтезированных соединений **5a–f** доказано методом ЯМР (^{1}H) спектроскопии и данными элементного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты приобретены в фирме Sigma Aldrich и использовались без дополнительной очистки. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C синтезированных соединений сняты на спектрометре Varian Mercury-300 (300 и 75 МГц) (США), внутренний стандарт – ТМС. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol

UV-254 (Чехия) в системе элюентов ацетон–бензол (1.5:2), проявление парами йода. Температуру плавления определяли на приборе Electrothermal 9100 (Великобритания).

Соединения **3d–f** синтезированы по методике [5].

2-(2-Гидроксифенил)-5-[2-(2-гидроксифенил)этилиден]-6,6-диметил-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (3d). Выход 1.6 г (85%), т.пл. 240–242°C (из этанола), R_f 0.62. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.45 с (6H, $2CH_3$), 3.60 д (2H, CH_2, *J* 14.5 Гц), 6.25 т (1H, =CH, *J* 7.4 Гц), 7.20–7.58 м (6H) и 8.20–8.26 м (2H, $2C_6H_4$), 11.20 уш.с (2H, 2OH). 12.60 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 26.54 ($2CH_3$), 33.60 (CH_2), 88.44, 98.97 (C=C), 116.95 (=CH), 125.49 ($C_{аром}$), 127.54 ($2C_{аром}$), 127.17 ($2C_{аром}$), 127.62 ($2C_{аром}$), 128.01 ($2C_{аром}$), 131.18 ($C_{аром}$), 131.34 ($C_{аром}$), 139.56 ($C_{аром}$), 140.18 (HC=C), 157.43 (C=N), 159.35 (C=C), 171.22 (C=O). Найдено, %: C 70.56; H 7.86; N 8.44. $C_{22}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 70.18; H 7.47; N 8.09.

6-Этил-2-(2-гидроксифенил)-5-[2-(2-гидроксифенил)этилиден]-6-метил-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (3e). Выход 1.62 г (83%), т.пл. 227–229°C (из этанола), R_f 0.59. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 0.79 т (3H, CH_2CH_3, *J* 7.4 Гц), 1.49 с (3H, CH_3), 1.79 д.к (1H, CH_2CH_3, *J* 14.5, 7.4 Гц), 1.94 д.к (1H, CH_2CH_3, *J* 14.5, 7.4 Гц), 3.60 д (2H, CH_2, *J* 14.5 Гц), 6.25 т (1H, =CH, *J* 7.4 Гц), 7.20–7.58 м (8H) и 8.20–8.28 м (2H, $2C_6H_5$), 12.60 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 6.94 (CH_3), 12.10 (CH_3), 23.25 (CH_2), 23.55 (CH_2), 98.97 (C=C), 116.95 (=CH), 125.49 ($C_{аром}$), 127.54 (2 $C_{аром}$), 127.17 ($2C_{аром}$), 127.62 (2Cаром), 128.01 ($2C_{аром}$), 131.17 ($C_{аром}$), 131.34 ($C_{аром}$), 139.57 ($C_{аром}$), 140.18 (HC=C), 157.43 (C=N), 159.35 (C=C), 171.22 (C=O). Найдено, %: C 71.06; H 6.07; N 7.61. $C_{23}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C 70.73; H 5.68; N 7.20.

2'-(2-Гидроксифенил)-5'-[2-(2-гидроксифенил)этилиден]-3'*H*-спиро[циклогексан-1,6'-фуро[2,3-*d*]пиримидин]-4'(5'*H*)-он (3f). Выход 0.8 г

(82%), т.пл. 263–265°C (из этанола), R_f 0.53. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.27–1.29 м (1H), 1.47–1.49 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, $(CH_2)_5$], 3.60 д (2H, CH_2, *J* 14.5 Гц), 6.25 т (1H, =CH, *J* 7.4 Гц), 7.20–7.58 м (8H) и 8.20–8.28 м (2H, $2C_6H_4$), 12.60 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.4 ($2CH_2$), 23.8 (CH_2), 32.3 ($2CH_2$), 33.60 (CH_2), 88.44, 98.97 (C=C), 116.95 (=CH), 125.49 ($C_{аром}$), 127.54 ($2C_{аром}$), 127.17 ($2C_{аром}$), 127.62 ($2C_{аром}$), 128.01 ($2C_{аром}$), 131.17 ($C_{аром}$), 131.34 ($C_{аром}$), 139.58 ($C_{аром}$), 140.18 (HC=C), 157.43 (C=N), 159.36 (C=C), 171.22 (C=O). Найдено, %: C 72.49; H 6.24; N 7.14. $C_{25}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: C 72.08; H 5.81; N 6.75.

Соединения 5a–f (*общая методика*). К смеси 1.5 ммоль соединения **3a–f** и 5 мл ДМФА прибавляли 0.18 мл (1.6 ммоль) бензилхлорида (**4**) и 0.62 г (0.45 ммоль) карбоната калия. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1–2 ч. Затем реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и выливали в воду. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и этанолом, перекристаллизовывали из этанола.

4-(Бензилокси)-6,6-диметил-2-фенил-5-(2-фенилэтилиден)-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин (5a). Выход 0.55 г (85%), т.пл. 65–67°C, R_f 0.58. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.45 с (6H, $2CH_3$), 3.60 д (2H, CH_2, *J* 14.5 Гц), 5.65 с (2H, OCH_2), 6.25 т (1H, =CH, *J* 7.4 Гц), 7.20–7.58 м (13H) и 8.20–8.46 м (2H, $3C_6H_5$). Найдено, %: C 80.46; H 6.42; N 6.88. $C_{29}H_{26}N_2O_2$. Вычислено, %: C 80.14; H 6.03; N 6.47.

4-(Бензилокси)-6-этил-6-метил-2-фенил-5-(2-фенилэтилиден)-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин (5b). Выход 0.55 г (82%), т.пл. 72–73°C, R_f 0.57. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 0.79 т (3H, CH_2CH_3, *J* 7.4 Гц), 1.49 с (3H, CH_3), 1.79 д.к (1H, CH_2CH_3, *J* 14.5, 7.4 Гц), 1.94 д.к (1H, CH_2CH_3, *J* 14.5, 7.4 Гц), 3.60 д (2H, CH_2, *J* 14.5 Гц), 5.64 с (2H, OCH_2), 6.25 т (1H, =CH, *J* 7.4 Гц), 7.20–7.58 м (13H) и 8.20–8.28 м (2H, $3C_6H_5$). Найдено, %: C 80.74; H 6.71; N 6.68. $C_{30}H_{28}N_2O_2$. Вычислено, %: C 80.31; H 6.29; N 6.27.

4'-(Бензилокси)-2'-фенил-5'-(2-фенилэтилиден)-5'*H*-спиро[циклогексан-1,6'-фуро[2,3-*d*]пиримидин] (5c). Выход 0.6 г (83%), т.пл. 81–82°C, R_f 0.55 Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.27–1.29 м (1H), 1.47–1.49 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, $(CH_2)_5$], 3.60 д (2H, CH_2, *J* 14.5 Гц), 5.64 с (2H, OCH_2), 6.25 т (1H, =CH, *J* 7.4 Гц), 7.20–7.58 м (8H) и 8.20–8.28 м (2H, $3C_6H_5$). Найдено, %: C 81.51; H 7.03; N 6.19. $C_{33}H_{32}N_2O_2$. Вычислено, %: C 81.09; H 6.60; N 5.76.

2-(2-{4-(Бензилокси)-2-(2-гидроксифенил)-6,6-диметилфуро[2,3-*d*]пиримидин-5(6*H*)-илиден}этил)фенол (5d). Выход 0.56 г (80%), т.пл. 70–72°C, R_f 0.54 Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.45 с (6H, $2CH_3$), 3.60 д (2H, CH_2, *J* 14.5 Гц), 5.64 с (2H, OCH_2), 6.25 т (1H, =CH, *J* 7.4 Гц), 7.20–7.58 м (12H) и 8.20–8.26 м (2H, $2C_6H_5$, C_6H_4), 11.20 уш.с (2H, 2OH). Найдено, %: C 75.01; H 6.02; N 6.41. $C_{29}H_{26}N_2O_4$. Вычислено, %: C 74.64; H 5.62; N 6.03.

2-(2-{4-(Бензилокси)-6-этил-2-(2-гидроксифенил)-6-метилфуро[2,3-*d*]пиримидин-5(6*H*)-илиден}этил)фенол (5e). Выход 0.58 г (81%), т.пл. 85–86°C, R_f 0.52. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 0.79 т (3H, CH_2CH_3, *J* 7.4 Гц), 1.49 с (3H, CH_3), 1.79 д.к (1H, CH_2CH_3, *J* 14.5, 7.4 Гц), 1.94 д.к (1H, CH_2CH_3, *J* 14.5, 7.4 Гц), 3.60 д (2H, CH_2, *J* 14.5 Гц), 5.64 с (2H, OCH_2), 6.25 т (1H, =CH, *J* 7.4 Гц), 7.20–7.58 м (12H) и 8.20–8.26 м (2H, $2C_6H_5$, C_6H_4), 11.20 уш.с (2H, 2OH). Найдено, %: C 75.37; H 6.26; N 6.23. $C_{30}H_{28}N_2O_4$. Вычислено, %: C 74.96; H 5.87; N 5.85.

2-(2-{4'-(Бензилокси)-2'-(2-гидроксифенил)-5'*H*-спиро(циклогексан-1,6'-фуро[2,3-*d*]пиримидин)-5'-илиден}этил)фенол (5f). Выход 0.65 г (83%), т.пл. 93–94°C, R_f 0.51. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.27–1.29 м (1H), 1.47–1.49 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, $(CH_2)_5$], 3.60 д (2H, CH_2, *J* 14.5 Гц), 5.64 с (2H, OCH_2), 6.25 т (1H, =CH, *J* 7.4 Гц), 7.20–7.58 м (8H) и 8.20–8.28 м (2H, $2C_6H_5$, C_6H_4), 11.22 уш.с (2H, 2OH). Найдено, %: C 76.52; H 6.59; N 5.83. $C_{33}H_{32}N_2O_4$. Вычислено, %: C 76.11; H 6.20; N 5.40.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействием 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов с салициловым альдегидом в присутствии пиперидина в среде *н*-пентанола по-

лучены новые гетероциклические системы – 2-фенил-5-(2-фенилэтилиден)-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]-пиримидин-4(3*H*)-оны. Последние алкилированы бензилхлоридом в присутствии карбоната калия в среде ДМФА, что привело к получению О-алкилированных производных дигидрофуропиримидинов. Все проведенные реакции позволили получить продукты с высокими выходами и с низким содержанием примесей. Все синтезированные соединения охарактеризованы методами ЯМР спектрального и элементного анализа.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра исследования строения молекул (Ереван, Армения) за проведение ЯМР спектральных исследований и элементного анализа синтезированных соединений.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Карапетян Лусине Владимировна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9765-6131

Токмаджян Гаянэ Геворковна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2561-8494

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисян А.А., Карапетян Л.В., Тадевосян М.Д. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 1044–1048. [Avetisyan A.A., Karapetyan L.V., Tadevosyan M.D. *Russ. J. Org. Chem*. **2009**, *45*, 1031–1035.] doi 10.1134/S1070428009070082
2. Perlessy A., Avetisian A.A., Aknazarian A.A., Melikian G.S. *Collect. Czech. Chem. Commun*. **1989**, *54*, 1666–1674. doi 10.1135/cccc19891666
3. Аветисян А.А., Алванджян А.Г., Аветисян К.С. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 273–276. [Avetisyan A.A., Alvandzhyan A.G., Avetisyan K.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2011**, *47*, 265–268.] doi 10.1134/S1070428011020175
4. Беликов М.Ю., Федосеев С.В., Иевелев М.Ю., Ершов О.В. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1636–1639. [Belikova M.Yu., Fedoseev S.V., Ievlev M.Yu., Ershov O.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2019**, *55*, 1623–1625.] doi 10.1134/S1070428019100270
5. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1616–1619. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 1844–1846.] doi 10.1134/S1070428020080217
6. Borisov Al.V., Dzhavakhishvili S.G., Zhuravel I.O., Nikitchenko V.M. *J. Comb. Chem*. **2007**, *9*, 5–8. doi 10.1021/cc060103z
7. Горобец Н.Ю., Абакумов В.В., Борисов А.В., Никитченко В.М. *ХГС*, **2004**, *40*, 410–420. [Gorobets N.Yu., Abakumov V.V., Borisov A.V., Nikitchenko V.M. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2004**, *40*, 334–342.] doi 10.1023/B:COHC.0000028630.64934.8c

Synthesis of New Heterocyclic Systems Based on 2-Imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides

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

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

Received January 27, 2022; revised April 20, 2022; accepted April 26, 2022

By the reaction of 2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides with salicylic aldehyde in the presence of piperidine new heterocyclic systems – 2-phenyl-5-(2-phenylethylidene)-5,6-dihydrofuro[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones were synthesized. The synthesized new heterocyclic systems were alkylated with benzyl chloride in the presence of potassium carbonate, and O-alkylated derivatives of dihydrofuropyrimidines were obtained. The reactions proposed allowed us to obtain products with low levels of impurities using simple isolation and in high yields. The synthesized compounds were characterized by NMR spectral method and elemental analysis.

Keywords: 2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamide, aromatic aldehydes, 2-phenyl-5-(2-phenylethylidene)-5,6-dihydrofuro[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one