ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК АРМЕНИИ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF ARMENIA
ДОКЛАДЫ ԶԵԿՈՒՅՑՆԵՐ REPORTS

Հատոր 110 2010 № 1

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.724

Академик А. А. Аветисян, Л. В. Карапетян

Синтез и некоторые химические превращения нового гетероциклического производного 2-имино-2,5-дигидрофурана

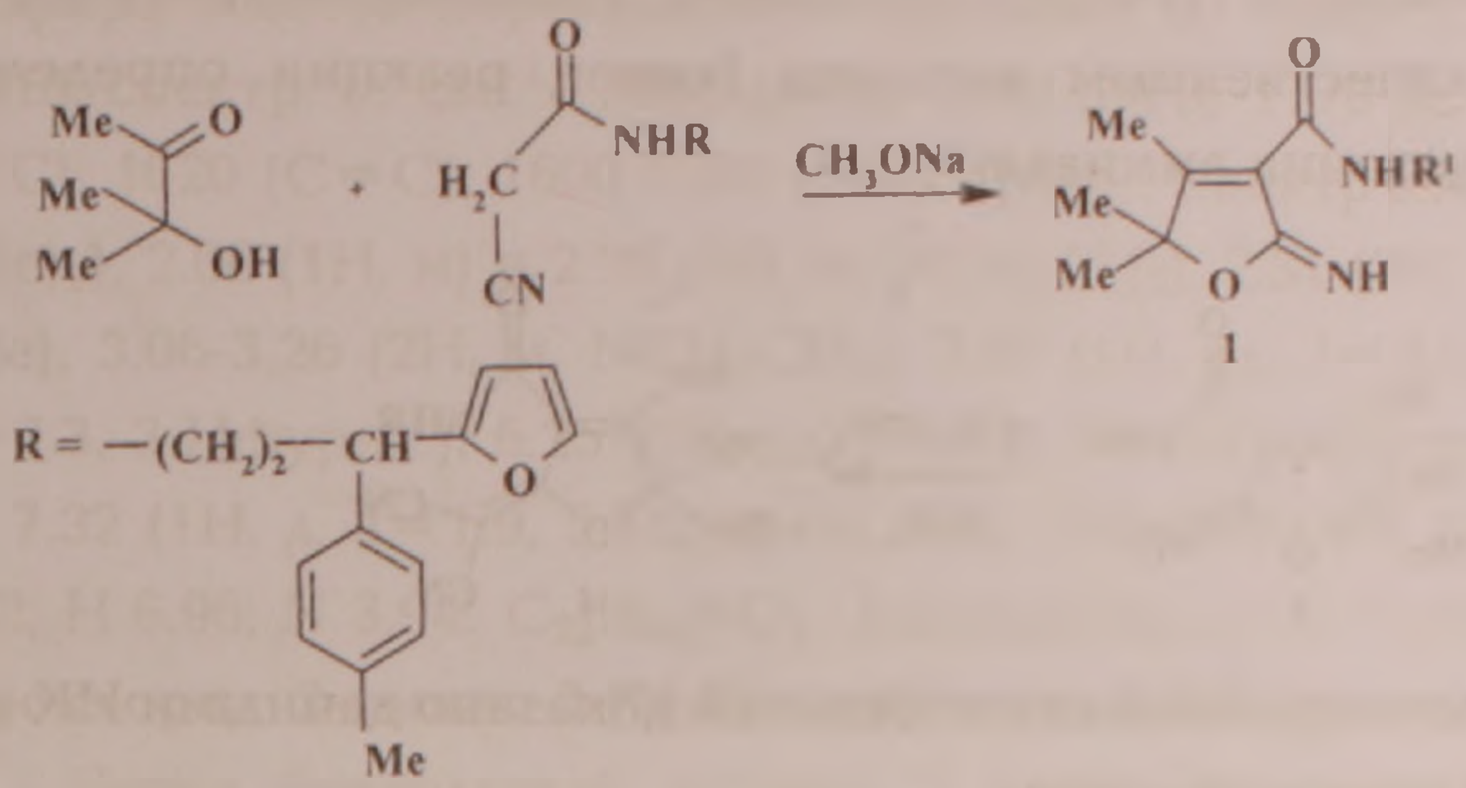
(Представлено 1/X 2009)

Ключевые слова: *третичный α-кетоспирт, замещенный амид циануксусной кислоты, конденсация, 2-имино-2,5-дигидрофуран, 2,5-дигидрофуран-2-он, дицианометиленпроизводное, малононитрил*

Функционально замещенные 2-имино-2,5-дигидрофураны [1] и 2,5-дигидрофуран-2-оны [2-5] представляют теоретический и практический интерес и являются перспективными классами гетероциклических соединений. Их синтез – весьма актуальная задача.

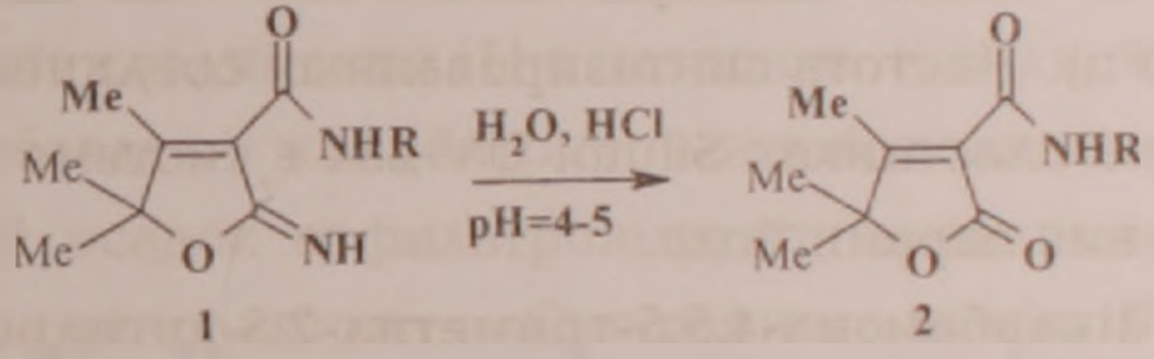
С целью синтеза биологически активных новых функционально замещенных 2-имино-2,5-дигидрофуранов и их производных, в продолжение исследования реакций конденсации третичных α-кетоспиртов с соединениями, содержащими активную метиленовую группу [1], нами изучено взаимодействие 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она с замещенным амидом циануксусной кислоты.

Установлено, что взаимодействие эквимольных количеств 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она и замещенного амида циануксусной кислоты удачно осуществляется в присутствии метилата натрия в среде абсолютного метанола при 40^0C в течение 5 ч, приводя к получению 2-имино-3-(N-R)карбамоил-4,5,5-триметил-2,5-дигидрофурана (**1**) с высоким выходом:



Доказательством того, что полученное соединение является именно 2-имино-2,5-дигидрофураном, а не пирролиноном [6], могут служить приведенные ниже химические превращения.

Синтезированный 2-имино-2,5-дигидрофуран (1) легко гидролизуется в слабой кислой среде (pH 4-5) нагреванием при 85-90^{0}C в течение 3 ч, приводя к соответствующему 2,5-дигидро-фуран-2-ону (2), что можно считать способом получения функционально замещенных 2,5-дигидрофуран-2-онов:

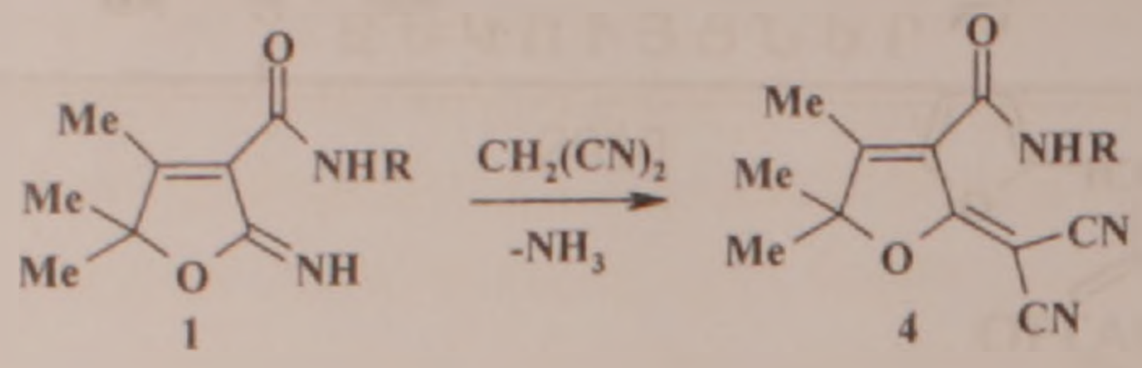


2-Имино-2,5-дигидрофуран (1) легко и с количественным выходом превращается в соответствующий гидрохлорид (3) при пропускании газообразного HCl через бензольный раствор. Полученная соль титруется 0.1 н. раствором NaOH, а при обработке раствором поташа легко превращается в исходный 2-иминопроизводный (1).

Гидролиз гидрохлорида (3) при 85-90^{0}C в течение 2 ч также приводит к 2,5-дигидро-фуран-2-ону (2):

С целью получения дицианометиленпроизводного, содержащего хромофорные группы, изучено взаимодействие 2-иминопроизводного (1) с малононитрилом. Реакция протекает при комнатной температуре при смешивании эквимольных количеств исходных реагентов в среде абсолютного

этанола с образованием соответствующего 2-дицианометилен-2,5-дигидрофурана (4) с количественным выходом (конец реакции определяется по прекращению выделения аммиака):



Строение синтезированных соединений доказано данными ИК и ЯМР ^{1}H спекторов и элементного анализа.

Полученные соединения (1-4) были подвергнуты испытанию на обнаружение антибактериальной активности. Как показали исследования, проведенные в лаборатории химиотерапии ИТОХ им А.Л. Мнджояна НАН РА, у них была обнаружена *in vitro* умеренно выраженная антибактериальная активность, что обусловливает целесообразность дальнейших исследований в этой области.

Экспериментальная часть. ИК спектры сняты на спектрометре Specord 751R" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^{1}H – на спектрометре Varian Merkury 300 (300 МГц). Чистота синтезированных соединений контролировалась методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе элюентов: ацетон-бензол, 1:2, проявление парами йода.

2-Имино-3-(N-R)карбамоил-4,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран (1). К раствору метилата натрия в абсолютном метаноле (0.001 моль натрия в 20 мл метанола) добавляют 0.01 моль 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она и 0.01 моль замещенного амида циануксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают 5 ч при 40^{0}C. При пониженном давлении удаляют метанол. К остатку приливают воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из гептана. Выход 95%, т.пл. 73-75^{0}C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3360 (NH), 3180 (NH), 1680 (C=O), 1665 (C=N),1625 (C=C), 1620 (C=C), 1600-1500 (C=Cаром). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.42 (6H, с, $(Me)_2$), 2.06 (1H, м) и 2.28 (1H, м, $NCH_2C\underline{H}_2$), 2.31 (3H, с, $\underline{Me}$- C_6H_4), 2.35 (3H, с, Me), 3.06-3.26 (2H, м, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.97 (1H, дд, J=8.8, J=7.1, CH), 6.08 (1H, д, J=3.3, 3-Нфурил.), 6.25 (1H, дд, J=3.2, J=1.9, 4-Нфурил), 7.05-7.11 (4H, м, C_6H_4), 7.29 (1H, уш. с, =NH), 7.31 (1H, д, J=1.9, 5-Нфурил), 9.51 (1H, т, J=5.6, $N\underline{H}CH_2$). Найдено, %: C 72.23; H 7.34; N 7.79. $C_{22}H_{26}N_2O_3$. Вычислено, %: C 72.11; H 7.15; N 9.64.

3-(N-R)-карбамоил-4,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-2-он (2). Смесь 1.5 ммоль 2-имино-2,5-дигидрофурана **1** и 5 мл воды в присутствии соляной кислоты (pH среды 4-5) нагревают 3 ч при 85-90^{0}C. Реакционную смесь охлаждают, экстрагируют эфиром (3 x 5мл) и сушат сульфатом магния. После

отгонки эфира остаток перекристаллизовывают из спирта. Выход 81%, т.пл. 91-93^{0}C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3360 (NH), 3180 (NH), 1770 (C=0), 1680 (C=O), 1625 (C=C), 1620 (C=C), 1600-1500 (C=Cаром). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.42 (6H, с, $(Me)_2$), 2.06 (1H, м) и 2.28 (1H, м, $NCH_2C\underline{H}_2$), 2.31 (3H, с, $\underline{Me}$- C_6H_4), 2.35 (3H, с, Me), 3.06-3.26 (2H, м, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.97 (1H, дд, J=8.8, J=7.1, CH), 6.08 (1H, д J=3.3, 3-Нфурил.), 6.25 (1H, дд, J=3.2, J=1.9, 4-Нфурил), 7.05-7.11 (4H, м, C_6H_4), 7.32 (1H, д, J=1.9, 5-Нфурил), 9.52 (1H, т, J=5.6, $N\underline{H}CH_2$). Найдено, %: C 72.02; H 6.96; N 3.94. $C_{22}H_{25}NO_4$. Вычислено, %: C 71.91; H 6.86; N 3.81.

Гидрохлорид 2-имино-3-(N-R)-карбамоил-4,5,5-триметил-2,5-дигидрофурана (3). Через бензольный раствор 2 ммоль 2-имино-2,5-дигидрофурана 1 пропускают газообразный HCl. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают эфиром и сушат. Выход 81%, т.пл. 145-150^{0}C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.42 (6H, с, $(Me)_2$), 2.06 (1H, м) и 2.28 (1H, м, $NCH_2C\underline{H}_2$), 2.31 (3H, с, $\underline{Me}$-C_6H_4), 2.35 (3H, с, Me), 3.06-3.26 (2H, м, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.97 (1H, дд, J=8.8, J=7.1, CH), 6.08 (1H, д, J=3.3, 3-Нфурил.), 6.25 (1H, дд, J=3.2, J=1.9, 4-Нфурил), 7.04-7.12 (4H, м, C_6H_4), 7.31 (1H, д, J=1.9, 5-Нфурил), 9.50 (1H, т, J=5.6, $N\underline{H}CH_2$), 10.34 (2H, уш. с., =NH.HCl). Найдено, %: C 65.88; H 6.84; N 7.09. $C_{22}H_{26}N_2O_3$·HCl. Вычислено, %: C 65.58; H 6.75; N 6.95.

Взаимодействие соединения (1) с поташом. К водному раствору 1 ммоль гидрохлорида 3 добавляют концентрированный водный раствор поташа до pH 7-8. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, получают соответствующий иминолактон. Смешанная проба с соответствующим иминолактоном (1) не дает депрессии температуры плавления.

Гидролиз соединения (3). Смесь 0.5 ммоль гидрохлорида 3 и 5 мл воды нагревают 2 ч при 85-90^{0}C. Реакционную смесь охлаждают, экстрагируют эфиром (3 х 5 мл) и сушат сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перекристаллизовывают из петролейного эфира. Получено соединение 2, которое по температуре плавления не отличается от полученного ранее.

2-Дицианометилиден-3-(N-R)-карбамоил-4,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран (4). Смесь 2.5 ммоль соединения 1, 0.17 г (2.5 ммоль) малононитрила и 5 мл абсолютного этанола перемешивают при комнатной температуре до прекращения выделения аммиака. После отгонки растворителя к остатку приливают воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из смеси этанол-вода, 2:1. Выход 97%, т.пл. 116-118^{0}C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3280 (NH), 2225 (C≡N), 1680 (C=O), 1635 (C=C), 1625 (C=C), 1620 (C=C), 1600-1500 (C=Cаром). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.42 (6H, с, $(Me)_2$), 2.06 (1H, м) и 2.28 (1H, м, $NCH_2C\underline{H}_2$), 2.31 (3H, с, $\underline{Me}$- C_6H_4), 2.35 (3H, с, Me), 3.06-3.26 (2H, м, $NC\underline{H}_2CH_2$), 3.97 (1H, дд, J=8.8, J=7.1, CH), 6.08 (1H, д, J=3.3, 3-Нфурил.), 6.25 (1H, дд, J=3.2, J=1.9, 4-Нфурил), 7.05-7.11 (4H, м,

C_6H_4), 7.31 (1H, д, J=1.9, 5-Нфурил), 9.52(1H, т, J=5.6, N<u>H</u>CH_2). Найдено, %: C 72.49; H 6.34; N 10.49. $C_{25}H_{25}N_3O_3$. Вычислено, %: C 72.27; H 6.06; N 10.11.

Ереванский государственный университет

Академик А. А. Аветисян, Л. В. Карапетян

Синтез и некоторые химические превращения нового гетероциклического производного 2-имино-2,5-дигидрофурана

Взаимодействием 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она с замещенным амидом циануксусной кислоты синтезировано новое гидроциклическое производное – 2-имино-2,5-дигидрана. Осуществлены его некоторые химические превращения.

Ակադեմիկոս Ա. Ա. Ավետիսյան, Լ. Վ. Կարապետյան

2-Իմինո-2,5-դիհիդրոֆուրանի նոր հետերոցիկլիկ ածանցյալի սինթեզն ու որոշ քիմիական փոխարկումներ

3-Հիդրօքսի-3-մեթիլբութան-2-ոնի եւ ցիանքացախաթթվի փեղակալված ամիդի փոխազդեցությամբ սինթեզվել է 2-իմինո-2,5-դիհիդրոֆուրանի նոր հետերոցիկլիկ ածանցյալ եւ իրականացվել են որոշ քիմիական փոխարկումներ:

Academician A. A. Avetisyan, L. V. Karapetyan

Synthesis and Some Chemical Transformations of New Heterocyclic Derivative of 2-imino-2,5-dihydrofuran

The new heterocyclic derivative of 2-imino-2,5-dihydrofuran has been synthesized by the interaction of 3-hydroxy-3-methylbutane-2-one with substituted amide of cyanoacetic acid. It was carried out some chemical transformations.

Литература

1. *Avetisyan A., Karapetyan L.* - Synth. Commun. 2009. V. 39. P. 7-19.

2. *Rao J.S.* - Chem. Rew. 1976. V. 76. N5. P. 625-694.

3. *Аветисян А. А., Данян М.Т.* - Усп. Химии. 1977. Т. 7. С. 1250-1278.

4. *Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г.* - ХГС. 1987. Т. 6. С.723-739.

5. *Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г.* - Арм. хим. ж. 1993. Т. 46. N 4. С. 219-236.

6. *Melikian G., Rouessac F., Alexandre C.* - Synth. Commun. 1993. V. 23. N 19. P. 2631-2638.