

# СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ИМИНО-2,5-ДИГИДРОФУРАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ 4-ОКСОТИАЗОЛИДИНОВОЕ КОЛЬЦО

© 2023 г. Л. В. Карапетян<sup>1,\*</sup>, Г. Г. Токмаджян<sup>1</sup>

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

Поступило в редакцию 9 января 2023 г.  
После доработки 10 марта 2023 г.  
Принято к печати 12 марта 2023 г.

При взаимодействии тиосемикарбазонов 5,5-диалкил-N-алкил-2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов с диэтилацетилендикарбоксилатом и малеиновым ангидридом в абсолютном этаноле синтезированы потенциально биоактивные соединения, содержащие иминодигидрофурановое и 4-оксотиазолидиновое кольца. Строение синтезированных соединений доказано данными ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и элементного анализа.

**Ключевые слова:** диэтилацетилендикарбоксилат, малеиновый ангидрид, тиосемикарбазоны иминодигидрофуранов, 4-оксотиазолидин

**DOI:** 10.31857/S0044460X23030071, **EDN:** OPBBLV

Одной из важнейших задач современной синтетической органической химии является получение новых потенциально биологически активных соединений. Целью представленного исследования является синтез соединений, сочетающих в своей структуре два фармакофорных фрагмента – 4-оксотиазолидиновый и 2-имино-2,5-дигидрофурановый циклы, что позволяет ожидать проявления новых видов биологической активности.

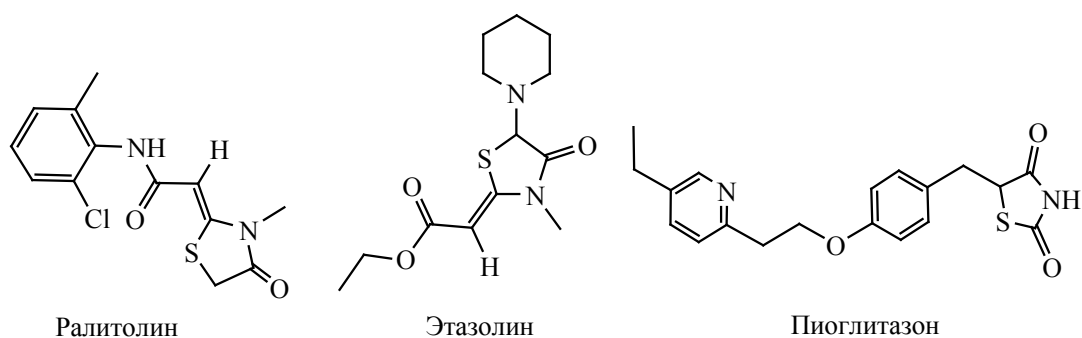
Известно, что соединения, содержащие 4-оксотиазолидиновое кольцо, составляют важный класс природных и синтетических продуктов и обладают широким спектром биологической активности, в том числе противомикробным [1–3], противотуберкулезным [2–4], противосудорожным [5], противовоспалительным [2, 3], противоопухолевым [2, 3, 6, 7], противовирусным [2, 3, 7], антипролиферативным [7], антиоксидантным [3, 8], антибактериальным [8], противогрибковым [8], антидиабетическим [3], обезболивающим [3], противоязвенным [3] и анти-ВИЧ действием [2, 3]. Некоторые препараты, такие как ралитолин, этазо-

лин и пиоглитазон, содержат 4-оксотиазолидиновое кольцо (схема 1) и одобрены для терапевтического применения.

Соединения, содержащие 2-оксо- и 2-имино-2,5-дигидрофурановые кольца, как природного, так и синтетического происхождения также обладают широким спектром ценных практических свойств, из которых наиболее ценным является проявляемая ими разносторонняя биологическая активность – антибактериальная, антибиотическая, противовирусная, канцеролитическая и т. д. [9]. Следовательно, сочетание 4-оксотиазолидина с иминодигидрофурановым кольцом может привести к более яркому проявлению вышеупомянутой биологической активности, а также, возможно, к появлению новых свойств.

Известны разные подходы к синтезу 4-оксотиазолидина: конденсация производных тиомочевины с  $\alpha$ -галогенкарбоновыми кислотами [10], их эфирами [11–13], диалкилацетилендикарбоксилатом [13–16], малеимидом [15], малеиновым

Схема 1.



ангидридом [16] и бромацетофеноном [16]. Целью настоящей работы является разработка из легкодоступных исходных материалов нового метода получения ранее неизвестных производных иминодигидрофуранов, содержащих 4-оксотиазолидиновый фрагмент.

Известно, что тиосемикарбазоны используются в качестве промежуточных соединений для получения большого количества гетероциклических продуктов. Исходя из этого, для присоединения к иминодигидрофурану тиазолидинового фрагмента мы попытались ввести полученные нами ранее тиосемикарбазоны 5,5-диалкил-N-алкил-2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **1a–d** [11, 12] в реакцию с дикарбонильными непредельными соединениями, имеющими активированную двойную связь.

На первом этапе исследовалось взаимодействие тиосемикарбазонов 5,5-диалкил-N-алкил-2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **1a–d** с диэтилацетилендикарбоксилатом **2**, взятых в эквимолярном соотношении. Реакцию проводили в абсолютном этаноле в течение 10–12 ч при комнатной температуре (схема 2). В результате был получен ряд новых производных иминодигидрофуранов, содержащих 4-оксотиазолидиновый цикл, – этил-2-(2-{[3-карбамоил-4-метилфуран-2(5*H*)-илиден]гидразоно}-4-оксотиазолидин-5-илиден)-ацетаты **3a–d** с высокими выходами (81–87%).

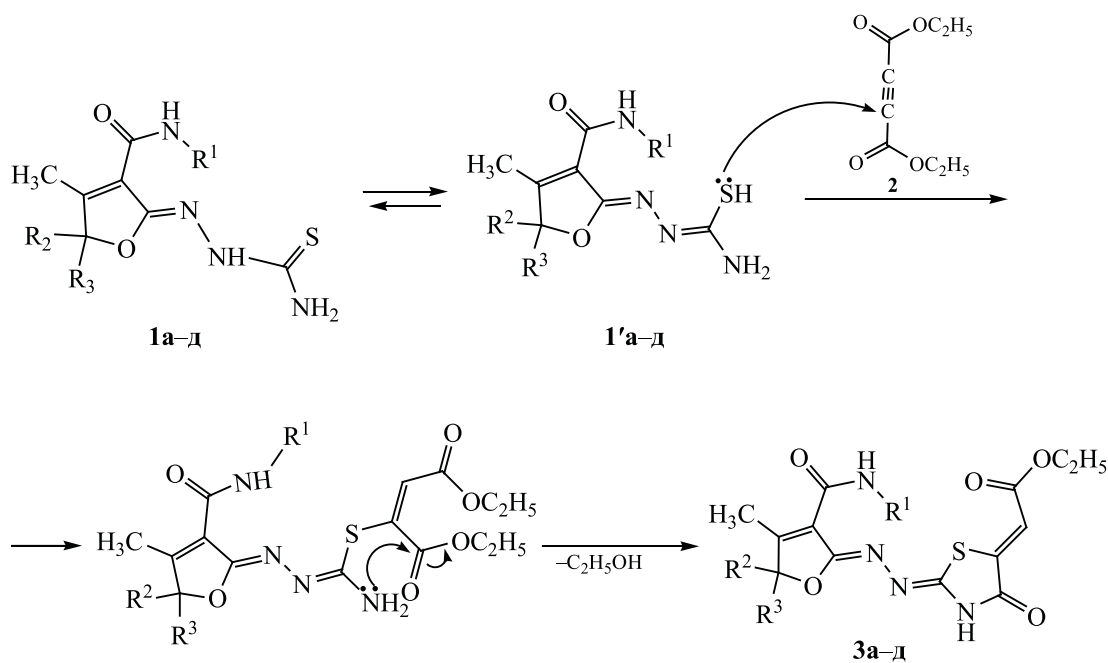
В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений **3a–d** проявляются сигналы протонов =CH и NH тиазолидинового цикла при 6.64 и 12.50 м. д. в виде синглетов, а сигналы протонов  $\text{CH}_3$  и  $\text{CH}_2$

этильной группы – при 1.33 и 4.25 м. д. в виде триплета и квартета соответственно. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **3a–d** присутствуют сигналы углеродов  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^4$ ,  $\text{C}^5$  тиазолидинового цикла при 161.58, 170.05 и 118.58 м. д. соответственно, метиновой группы в области 114.2 м. д. и карбонильного углерода этоксикарбонильной группы в области 164.84 м. д.

Полученные соединения **3a–e**, исходя из их строения, могут образовать два геометрических *E*- или *Z*-изомера при двойной связи в положении 5 4-оксотиазолидинового цикла. Присутствие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  только одного синглетного сигнала при 6.64 м. д. (винильный протон) указывает на образование только одного из них. Исходя из литературных данных [13], по всей вероятности, это *Z*-изомер, что можно объяснить стерическим эффектом этоксикарбонильной группы.

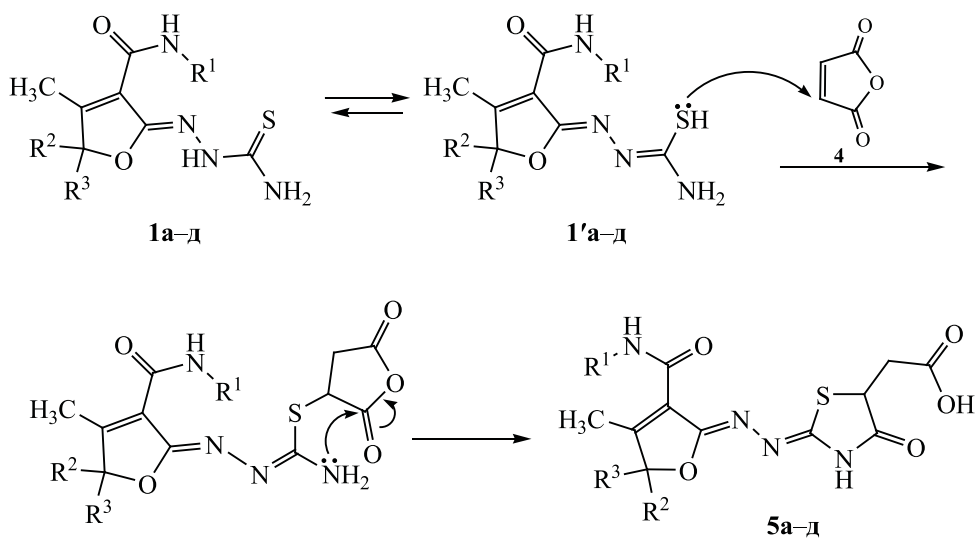
Изучено также взаимодействие соединений **1a–d** с малеиновым ангидридом **4** в молярном соотношении 1:1.5 в абсолютном этаноле в течение 10–15 ч при кипячении, которое привело к новым производным иминодигидрофурана, содержащим 4-оксотиазолидиновое кольцо, – (2-{2-[3-карбамоил-4-метилфуран-2(5*H*)-илиден]гидразоно}-4-оксотиазолидин-5-ил)уксусным кислотам **5a–d** с хорошими выходами (74–82%, схема 3). Оказалось, что при использовании вместо диэтилацетилендикарбоксилата **2** малеинового ангидрида **4** выходы продуктов снижались, что может быть связано как с меньшей электрофильностью малеинового ангидрида **4** по сравнению с диэтилацетилендикарбоксилатом **2**, так и, возможно, сравнительно меньшей растворимостью малеинового ангидрида в этаноле.

Схема 2.



$R^1 = H, R^2, R^3 = (CH_2)_4$  (**a**);  $R^1 = H, R^2, R^3 = (CH_2)_5$  (**б**);  $R^1 = Bn, R^2 = R^3 = Me$  (**в**);  $R^1 = Bn, R^2, R^3 = (CH_2)_5$  (**г**);  $R^1 = C_6H_{13}, R^2 = R^3 = Me$  (**д**).

Схема 3.



$R^1 = H, R^2, R^3 = (CH_2)_4$  (**a**);  $R^1 = H, R^2, R^3 = (CH_2)_5$  (**б**);  $R^1 = Bn, R^2 = R^3 = Me$  (**в**);  $R^1 = Bn, R^2, R^3 = (CH_2)_5$  (**г**);  $R^1 = C_6H_{13}, R^2 = R^3 = Me$  (**д**).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений **5a–d** присутствует синглет протона NH-группы в положении 3 тиазолидинового цикла и OH карбоксильной группы при 12.65 м. д. Два дублета метинового протона в положении 5 тиазолидинового цикла регистрируются при 4.20 м. д. ( $J$  9.9, 3.5 Гц), два дублета геминальных протонов метильной группы – в области 2.72 ( $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  17.4, 9.9 Гц) и 3.06 м. д. ( $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  17.4, 3.5 Гц). В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **5a–d** присутствуют сигналы углеродов  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^4$ ,  $\text{C}^5$  тиазолидинового цикла при 160.35, 173.68 и 43.58 м. д. соответственно, углерод карбоксильной группы резонирует в области 171.07 м. д.

Соединения **5a–d** имеют асимметрический атом углерода. Однако измерение удельного вращения этих соединений показало их оптическую неактивность, следовательно в ходе реакции образуются рацематы.

Согласно известным литературным данным [10, 13–17], мы предложили схему превращений. Для соединений **1a–d** возможно существование как тионной, так и тиольной таутомерных форм. В изученных нами реакциях атом серы тиольной формы **1'a–d** присоединяется по Михаэлю к диэтилацетилендикарбоксилату **2** или малеиновому ангидриду **4** с образованием промежуточных соединений, которые далее подвергаются внутримолекулярной гетероциклизации с образованием соединений **3a–d** или **5a–d** (схемы 2, 3).

Таким образом, реакции тиосемикарбазонов 5,5-диалкил-N-алкил-2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов с эфиром ацетилендикарбоновой кислоты и малеиновым ангидридом протекают с участием аминотионного фрагмента, что приводит к образованию 2-имино-4-оксотиазолидинового кольца.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы коммерческие реагенты (Sigma Aldrich) без дополнительной очистки. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сняты на спектрометре Varian Mercury-300 (300 и 75 МГц) (США), внутренний стандарт – ТМС. Чистоту синтезированных соединений и полноту протекания реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (Чехия) в системе ацетон–бензол

(1.5:2), проявление парами иода. Температуру плавления определяли на приборе Electrothermal 9100 (Великобритания).

Соединения **1a–d** синтезированы по методике [11, 12].

**Общая методика синтеза соединений 3a–d.** К смеси 1 ммоль соединения **1a–d** и 10 мл абсолютного этанола прибавляли 0.15 г (1.5 моль) соединения **2**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10–12 ч (ТСХ контроль). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и перекристаллизовывали из этанола.

**Этил-{2-[2-(3-карбамоил-4-метил-1-окса-спиро[4.4]нон-3-ен-2-илиден)гидразоно]-4-оксотиазолидин-5-илиден}ацетат (3a).** Выход 84%, желтый порошок, т. пл. 248–250°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.33 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1), 1.42–1.44 м (2H) и 1.58–1.85 м [6H,  $(\text{CH}_2)_4$ -дигидрофуран], 2.38 с (3H,  $\text{CH}_3$ -дигидрофуран), 4.25 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1), 6.64 с (1H, =CH-тиазолидин), 7.98 уш. д (1H,  $J$  3.2) и 7.50 уш. д (1H,  $\text{NH}_2$ ,  $J$  3.2), 12.50 уш. с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 13.85 ( $\text{CH}_3$ -этил), 18.24 ( $\text{CH}_3$ -дигидрофуран), 22.24, 22.36, 25.48, 27.22 (4 $\text{CH}_2$ -дигидрофуран), 60.70 ( $\text{CH}_2$ -этил), 90.17 ( $\text{C}^5$ -дигидрофуран), 113.99 ( $\text{C}^3$ -дигидрофуран), 114.2 (=CH), 118.58 ( $\text{C}^5$ -тиазолидин), 154.38 ( $\text{C}^4$ -дигидрофуран), 161.58 ( $\text{C}^2$ -тиазолидин), 161.98 ( $\text{C}^2$ -дигидрофуран), 164.84 (C=O, эфир), 164.97 (C=O, амид), 170.05 ( $\text{C}^4$ -тиазолидин). Найдено, %: C 52.41; H 5.51; N 14.72; S 8.49.  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: C 52.00; H 5.13; N 14.33; S 8.17.

**Этил-{2-[2-(3-карбамоил-4-метил-1-окса-спиро[4.5]дец-3-ен-2-илиден)гидразоно]-4-оксотиазолидин-5-илиден}ацетат (3b).** Выход 82%, желтый порошок, т. пл. 303–304°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.33 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1), 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H,  $(\text{CH}_2)_5$ -дигидрофуран], 2.38 с (3H,  $\text{CH}_3$ -дигидрофуран), 4.25 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1), 6.64 с (1H, =CH), 7.98 уш. д (1H,  $J$  3.2) и 7.50 уш. д (1H,  $\text{NH}_2$ ,  $J$  3.2), 12.50 уш. с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 13.86 ( $\text{CH}_3$ -этил), 18.78 ( $\text{CH}_3$ -дигидрофуран), 22.96, 25.91, 32.39 (2 $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ , 2 $\text{CH}_2$ -дигидрофуран), 60.59 ( $\text{CH}_2$ -этил), 91.08 ( $\text{C}^5$ -дигидрофуран), 113.94

(C<sup>3</sup>-дигидрофуран), 114.2 (=CH), 118.58 (C<sup>5</sup>-тиазолидин), 154.42 (C<sup>4</sup>-дигидрофуран), 161.58 (C<sup>2</sup>-тиазолидин), 161.72 (C<sup>2</sup>-дигидрофуран), 164.84 (C=O, эфир), 164.89 (C=O, амид), 170.05 (C<sup>4</sup>-тиазолидин). Найдено, %: С 53.42; Н 5.83; N 14.24; S 8.32. C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 53.16; Н 5.45; N 13.84; S 7.88.

**Этил-(2-{2-[3-(бензилкарбамоил)-4,5,5-триметилфуран-2(5H)-илиден]гидразоно}-4-оксо-тиазолидин-5-илиден)ацетат (Зв).** Выход 84%, желтый порошок, т. пл. 200–202°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, 1:3), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.33 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 1.55 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 2.39 с (3H, CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 4.25 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 4.50 д (2H, NHCH<sub>2</sub>, *J* 5.6), 6.64 с (1H, =CH), 7.10–7.20 м (1H, H<sup>4</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.24–7.28 м (2H, H<sup>3,3'</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.40–7.44 м (2H, H<sup>2,2'</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.05 т (1H, NHCH<sub>2</sub>, *J* 5.6), 12.51 уш. с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.76 (CH<sub>3</sub>-этил), 18.12 (CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 24.14 (2CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 60.43 (NHCH<sub>2</sub>), 87.20 (CH<sub>2</sub>-этил), 91.32 (C<sup>5</sup>-дигидрофуран), 113.99 (C<sup>3</sup>-дигидрофуран), 114.2 (=CH), 118.18 (C<sup>5</sup>-тиазолидин), 126.43 (C<sup>4</sup>-Ar), 127.83 (2C<sup>2</sup>-Ar), 128.01 (2C<sup>3</sup>-Ar), 138.20 (C<sup>1</sup>-Ar), 154.69 (C<sup>4</sup>-дигидрофуран), 161.58 (C<sup>2</sup>-тиазолидин), 164.71 (C<sup>2</sup>-дигидрофуран), 164.84 (C=O-эфир), 165.47 (C=O, амид), 170.05 (C<sup>4</sup>-тиазолидин). Найдено, %: С 58.27; Н 5.72; N 12.74; S 7.44. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 57.85; Н 5.30; N 12.32; S 7.02.

**Этил-{2-[2-(3-бензилкарбамоил-4-метил-1-оксаспиро[4.5]дец-3-ен-2-илиден)гидразоно]-4-оксо-тиазолидин-5-илиден}ацетат (Зг).** Выход 81%, желтый порошок, т. пл. 228–230°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, 1:3), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.33 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-дигидрофуран], 2.39 с (3H, CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 4.25 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 4.50 д (2H, NHCH<sub>2</sub>, *J* 5.6), 6.64 с (1H, =CH), 7.10–7.20 м (1H, H<sup>4</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.24–7.28 м (2H, H<sup>3,3'</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.40–7.44 м (2H, H<sup>2,2'</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.05 т (1H, NHCH<sub>2</sub>, *J* 5.6), 12.51 уш. с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.86 (CH<sub>3</sub>-этил), 18.12 (CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 22.96, 25.91, 32.39 (2CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, 2CH<sub>2</sub>-дигидрофуран), 60.43 (NHCH<sub>2</sub>), 87.20 (CH<sub>2</sub>-этил), 91.32 (C<sup>5</sup>-дигидрофуран), 113.99 (C<sup>3</sup>-дигидрофуран), 114.2 (=CH), 118.18 (C<sup>5</sup>-ти-

золидин), 126.43 (C<sup>4</sup>-Ar), 127.83 (2C<sup>2</sup>-Ar), 128.01 (2C<sup>3</sup>-Ar), 138.20 (C<sup>1</sup>-Ar), 154.69 (C<sup>4</sup>-дигидрофуран), 161.58 (C<sup>2</sup>-тиазолидин), 164.71 (C<sup>2</sup>-дигидрофуран), 164.84 (C=O, эфир), 165.47 (C=O, амид), 170.05 (C<sup>4</sup>-тиазолидин). Найдено, %: С 60.85; Н 6.04; N 11.72; S 6.84. C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 60.44; Н 5.68; N 11.33; S 6.45.

**Этил-(2-{[2-(3-циклогексилкарбамоил)-4,5,5-триметилфуран-2(5H)-илиден]гидразоно}-4-оксо-тиазолидин-5-илиден)ацетат (Зд).** Выход 80%, желтый порошок, т. пл. 166–168°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, 1:3), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.2–1.46 м (5H), 1.50–1.59 м (2H), 1.60–1.71 м (2H) и 1.81–1.90 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 1.35 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 1.75 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 3.75–3.87 м (1H, NHCH-циклогексил), 4.25 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 6.64 с (1H, =CH), 9.06 д (1H, NH-амид, *J* 5.6), 12.51 уш. с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.76 (CH<sub>3</sub>-этил), 18.12 (CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 24.14 (2CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 24.8 (C<sup>3,3'</sup>-циклогексил), 25.71 (C<sup>4</sup>-циклогексил), 32.33 (C<sup>2,2'</sup>-циклогексил), 51.13 (CH-циклогексил), 87.20 (CH<sub>2</sub>-этил), 91.32 (C<sup>5</sup>-дигидрофуран), 113.99 (C<sup>3</sup>-дигидрофуран), 114.2 (=CH), 118.18 (C<sup>5</sup>-тиазолидин), 154.69 (C<sup>4</sup>-дигидрофуран), 161.58 (C<sup>2</sup>-тиазолидин), 164.71 (C<sup>2</sup>-дигидрофуран), 164.84 (C=O, эфир), 165.47 (C=O, амид), 170.05 (C<sup>4</sup>-тиазолидин). Найдено, %: С 56.62; Н 6.64; N 12.93; S 7.40. C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 56.20; Н 6.29; N 12.54; S 7.14.

**Общая методика синтеза соединений 5а–д.** К смеси 1 ммоль соединения 1а–д и 15 мл абсолютного этанола прибавляли 0.15 г (1.5 ммоль) соединения 4. Реакционную смесь кипятили в течение 10–15 ч (ТСХ контроль). Образовавшейся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода (1:1).

**{2-[2-(3-Карбамоил-4-метил-1-оксаспиро[4.4]нон-3-ен-2-илиден)гидразоно]-4-оксо-тиазолидин-5-ил}уксусная кислота (5а).** Выход 74%, белый порошок, т. пл. 295–297°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, 1:3), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.42–1.44 м (2H) и 1.58–1.85 м [6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-дигидрофуран], 2.39 с (3H, CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 2.72 д. д (2H, CH<sub>2</sub>COOH, *J* 17.4, 9.9), 3.06 д. д (2H, CH<sub>2</sub>COOH, *J* 17.4, 9.9), 4.20 д. д (1H, CH-тиазолидин, *J* 9.9,



3.5), 7.40 уш. д (1H,  $J$  3.2) и 8.18 уш. д (1H, NH<sub>2</sub>,  $J$  3.2), 12.65 уш. с (2H, NH-тиазолидин, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 22.21, 22.28, 25.18, 27.07 (4CH<sub>2</sub>-дигидрофуран), 37.25 (CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 39.86 (CH<sub>2</sub>), 43.58 (C<sup>5</sup>-тиазолидин), 89.43 (C<sup>5</sup>-дигидрофуран), 116.44 (C<sup>3</sup>-дигидрофуран), 157.69 (C<sup>4</sup>-дигидрофуран), 160.35 (C<sup>2</sup>-тиазолидин), 161.63 (C<sup>2</sup>-дигидрофуран), 171.07 (C=O, карбоксил), 171.48 (C=O, амид), 173.68 (C<sup>4</sup>-тиазолидин). Найдено, %: С 49.56; Н 5.34; N 15.72; S 9.12. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 49.14; Н 4.95; N 15.35; S 8.75.

**{2-[2-(3-Карбамоил-4-метил-1-оксаспиро[4.5]дец-3-ен-2-илиден)гидразоно]-4-оксотиазолидин-5-ил}уксусная кислота (5б).** Выход 72%, белый порошок, т. пл. 273–275°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, 1:3), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-дигидрофуран], 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 2.72 д. д (2H, CH<sub>2</sub>COOH,  $J$  17.4, 9.9), 3.06 д. д (2H, CH<sub>2</sub>COOH,  $J$  17.4, 9.9), 4.20 д. д (1H, СН-тиазолидин,  $J$  9.9, 3.5), 7.40 уш. д (1H,  $J$  3.2) и 8.18 уш. д (1H, NH<sub>2</sub>,  $J$  3.2), 12.65 уш. с (2H, NH, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 22.96, 25.91, 32.39 (2CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, 2CH<sub>2</sub>-дигидрофуран), 37.25 (CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 39.86 (CH<sub>2</sub>), 43.58 (C<sup>5</sup>-тиазолидин), 89.43 (C<sup>5</sup>-дигидрофуран), 116.44 (C<sup>3</sup>-дигидрофуран), 157.69 (C<sup>4</sup>-дигидрофуран), 160.35 (C<sup>2</sup>-тиазолидин), 161.64 (C<sup>2</sup>-дигидрофуран), 171.07 (C=O, карбоксил), 171.48 (C=O, амид), 173.68 (C<sup>4</sup>-тиазолидин). Найдено, %: С 50.75; Н 5.62; N 15.12; S 8.79. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 50.39; Н 5.29; N 14.76; S 8.41.

**(2-{2-[3-Бензилкарбамоил-4,5,5-триметилфуран-2(5H)-илиден]гидразоно}-4-оксотиазолидин-5-ил)уксусная кислота (5в).** Выход 82%, белый порошок, т. пл. 160–162°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, 1:3), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.45 с (6H, (2CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 2.72 д. д (2H, CH<sub>2</sub>COOH,  $J$  17.4, 9.9), 3.06 д. д (2H, CH<sub>2</sub>COOH,  $J$  17.4, 9.9), 4.20 д. д (1H, СН-тиазолидин,  $J$  9.9, 3.5), 4.50 д (2H, NHCH<sub>2</sub>,  $J$  5.6), 7.10–7.20 м (1H, H<sup>4</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.24–7.28 м (2H, H<sup>3,3'</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.40–7.44 м (2H, H<sup>2,2'</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.05 т (1H, NHCH<sub>2</sub>,  $J$  5.6), 12.65 уш. с (2H, NH-тиазолидин, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 24.14 (2CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 60.43 (NHCH<sub>2</sub>), 37.25 (CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 39.86 (CH<sub>2</sub>), 43.58 (C<sup>5</sup>-тиазолидин), 89.43 (C<sup>5</sup>-дигидрофуран), 116.44 (C<sup>3</sup>-дигидрофуран),

126.43 (C<sup>4</sup>-Ar), 127.83 (2C<sup>2</sup>-Ar), 128.01(2C<sup>3</sup>-Ar), 138.20 (C<sup>1</sup>-Ar), 154.69 (C<sup>4</sup>-дигидрофуран), 160.35 (C<sup>2</sup>-тиазолидин), 161.63 (C<sup>2</sup>-дигидрофуран), 171.07 (C=O, карбоксил), 171.48 (C=O, амид), 173.68 (C<sup>4</sup>-тиазолидин). Найдено, %: С 56.15; Н 5.53; N 13.44; S 7.81. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 55.77; Н 5.14; N 13.06; S 7.44.

**{2-[2-(3-Бензилкарбамоил-4-метил-1-оксаспиро[4.5]дец-3-ен-2-илиден)гидразоно]-4-оксотиазолидин-5-ил}уксусная кислота (5г).** Выход 81%, белый порошок, т. пл. 258–260°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, 1:3), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-дигидрофуран], 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 2.72 д. д (2H, CH<sub>2</sub>COOH,  $J$  17.4, 9.9), 3.06 д. д (2H, CH<sub>2</sub>COOH,  $J$  17.4, 9.9), 4.20 д. д (1H, СН-тиазолидин,  $J$  9.9, 3.5), 4.52 д (2H, NHCH<sub>2</sub>,  $J$  5.6), 7.10–7.20 м (1H, H<sup>4</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.24–7.28 м (2H, H<sup>3,3'</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.40–7.44 м (2H, H<sup>2,2'</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.05 т (1H, NHCH<sub>2</sub>,  $J$  5.6), 12.65 уш. с (2H, NH-тиазолидин, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 22.96, 25.91, 32.39 (2CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, 2CH<sub>2</sub>-дигидрофуран), 60.44 (NHCH<sub>2</sub>), 37.25 (CH<sub>3</sub>), 39.86 (CH<sub>2</sub>), 43.58 (CH<sub>цикл</sub>), 89.43 (C<sup>5</sup>-дигидрофуран), 116.44 (C<sup>3</sup>-дигидрофуран), 126.43 (C<sup>4</sup>-Ar), 127.83 (2C<sup>2</sup>-Ar), 128.01(2C<sup>3</sup>-Ar), 138.20 (C<sup>1</sup>-Ar), 154.69 (C<sup>4</sup>-дигидрофуран), 160.35 (C<sup>2</sup>-тиазолидин), 161.63 (C<sup>2</sup>-дигидрофуран), 171.08 (C=O, карбоксил), 171.48 (C=O, амид), 173.66 (C<sup>4</sup>-тиазолидин). Найдено, %: С 59.04; Н 5.96; N 12.34; S 7.20. C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 58.67; Н 5.57; N 11.95; S 6.81.

**(2-{2-[3-Циклогексилкарбамоил-4,5,5-триметилфуран-2(5H)-илиден]гидразоно}-4-оксотиазолидин-5-ил)уксусная кислота (5д).** Выход 80%, белый порошок, т. пл. 145–147°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, 1:3), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.2–1.46 м (5H), 1.50–1.59 м (2H), 1.60–1.71 м (2H) и 1.81–1.90 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 1.75 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 2.72 д. д (2H, CH<sub>2</sub>COOH,  $J$  17.4, 9.9), 3.08 д. д (2H, CH<sub>2</sub>COOH,  $J$  17.4, 9.9), 3.76–3.87 м (1H, NHCH), 4.20 д. д (1H, СН-тиазолидин,  $J$  9.9, 3.5), 9.05 д (1H, NH-амид,  $J$  5.6), 12.65 уш. с (2H, NH-тиазолидин, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 24.14 (2CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 24.8 (C<sup>3,3'</sup>-циклогексил), 25.71 (C<sup>4</sup>-циклогексил), 32.33 (C<sup>2,2'</sup>-циклогексил), 37.25 (CH<sub>3</sub>-дигидрофуран), 39.88 (CH<sub>2</sub>), 43.58 (C<sup>5</sup>-тиазолидин), 51.14 (NHCH), 89.45 (C<sup>5</sup>-дигидрофуран), 116.44

(C<sup>3</sup>-дигидрофуран), 154.69 (C<sup>4</sup>-дигидрофуран), 160.35 (C<sup>2</sup>-тиазолидин), 161.63 (C<sup>2</sup>-дигидрофуран), 171.08 (C=O, карбоксил), 171.46 (C=O, амид), 173.69 (C<sup>4</sup>-тиазолидин). Найдено, %: С 54.41 Н 6.61; N 13.72; S 7.97. C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 53.98; Н 6.20; N 13.31; S 7.59.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bockman M.R., Engelhart C.A., Cramer J.D., Howe M.D., Mishra N.K., Zimmerman M., Larson P., Alvarez-Cabrera N., Park S.W., Boshoff H.I.M., Bean J.M., Young V.G., Ferguson D.M., Dartois V., Jarrett J.T., Schnappinger D., Aldrich C.C. // ACS Infect. Dis. 2019. Vol. 5. N 4. P. 598. doi 10.1021/acsinfectdis.8b00345
2. Sahiba N., Sethiya A., Soni J., Agarwal D.K., Agarwal Sh. // Top. Curr. Chem. 2020. Vol. 378. N 2. P. 34. doi 10.1007/s41061-020-0298-4
3. Agrawal N. // Curr. Chem. Lett. 2021. Vol. 10. N 2. P. 119. doi 10.5267/j.ccl.2020.11.002
4. Trotsko N. // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 215. P. 113266. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113266
5. Mishchenko M., Shtrygol S., Kaminsky D., Lesyk R. // Sci. Pharm. 2020. Vol. 88. N 1. P. 16. doi 10.3390/scipharm88010016
6. Popiolek Ł., Piątkowska-Chmiel I., Gawróńska-Grzywacz M., Biernasiuk A., Izdebska M., Herbet M., Sysa M., Malm A., Dudka J., Wujec M. // Biomed. Pharmacother. 2018. Vol. 103. P. 1337. doi 10.1016/j.biopha.2018.04.163
7. Masoud G.N., Youssef A.M., Abdel Khaled M.M., Abdel Wahab A.E., Labouta I.M., Hazzaa A.A.B. // Med. Chem. Res. 2013. Vol. 22. P. 707. doi 10.1007/s00044-012-0057-3
8. Pejović A., Minić A., Jovanović J., Pešić M., Komatina D.I., Damljanović I., Stevanović D., Mihailović V., Katanić J., Bogdanović G.A. // J. Organomet. Chem. 2018. Vol. 869. P. 1. doi 10.1016/j.jorgchem.2018.05.014
9. Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г. // Хим. ж. Арм. 2007. Т. 60. С. 698.
10. Ramshid P.K., Jagadeeshan S., Krishnan A., Mathew M., Asha Nair S., Radhakrishna P. M. // Med. Chem. 2010. Vol. 6. P. 306. doi 10.2174/157340610793358909
11. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г., Макарян Г.М. // ЖОрХ. 2019. Т. 55. Вып. 11. С. 1796; Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G., Makaryan G.M. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. N 11. P. 1806. doi 10.1134/S1070428019110265
12. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г., Пароникян Р.В. // ЖОрХ. 2021. Т. 57. Вып. 1. С. 133; Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G., Paronikyan R.V. // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. N 1. P. 131. doi 10.1134/S1070428021010206
13. Benmohammed A., Khoumeri O., Djafri A., Terme T., Vanelle P. // Molecules. 2014. Vol. 19. N 3. P. 3068. doi 10.3390/molecules19033068
14. Jangale A.D., Dalal D.S. // ChemistrySelect. 2019. Vol. 4. P. 1323. doi 10.1002/slct.201802366
15. Asghari S., Pourshab M., Mohseni M. // Chem. Monthly. 2018. Vol. 149. P. 2327. doi 10.1007/s00706-018-2292-x
16. Ramadan S.K., El-Helwa E.A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. N 10. P. 1626. doi 10.1134/S1070428019100282
17. Porshamsian K., Montazeri N., Rad-Moghadam K., Ali-Asgari S. // J. Heterocycl. Chem. 2010. Vol. 47. N 6. P. 1439. doi 10.1002/jhet.458

# Synthesis of New Derivatives of 2-Imino-2,5-dihydrofurans Containing 4-Oxothiazolidine Ring

L. V. Karapetyan<sup>a,\*</sup> and G. G. Tokmajyan<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Yerevan State University, Yerevan, 0025 Armenia

\*e-mail: lkarapetyan@ysu.am

Received January 9, 2023; revised March 10, 2023; accepted March 12, 2023

The reactions of 5,5-dialkyl-*N*-alkyl-2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamide thiosemicarbazones with diethyl acetylenedicarboxylate and maleic anhydride in absolute ethanol gave rise to potentially bioactive compounds containing iminodihydrofuran and 4-oxothiazolidine rings. The synthesized compounds were characterized by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy and elemental analysis data.

**Keywords:** diethyl acetylenedicarboxylate, maleic anhydride, iminodihydrofurans thiosemicarbazones, 4-oxothiazolidine