

СИНТЕЗ И ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 4-(ГЕТ)АРИЛ-4-ОКСО-2-ТИЕНИЛАМИНОБУТ- 2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ НИТРИЛЬНЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ В ТИОФЕНОВОМ КОЛЬЦЕ

© 2021 г. И. А. Горбунова^a, Д. А. Шипиловских^{a,b}, А. Е. Рубцов^a, С. А. Шипиловских^{a,c,*}

^a Пермский государственный национальный исследовательский университет, ул. Букирева 15, Пермь, 614990 Россия

^b Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, 614990 Россия

^c Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101 Россия

*e-mail: s.shipilovskikh@metallab.ifmo.ru

Поступило в Редакцию 21 июня 2021 г.

После доработки 21 июля 2021 г.

Принято к печати 23 июля 2021 г.

Предложен метод синтеза замещенных 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот, содержащих нитрильный заместитель в тиафеновом кольце. Внутримолекулярная циклизация полученных соединений в присутствии пропионового ангидрида приводит к образованию новых замещенных 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов.

Ключевые слова: тиафены Гевальда, 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-(тиафен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-оны

DOI: 10.31857/S0044460X21090043

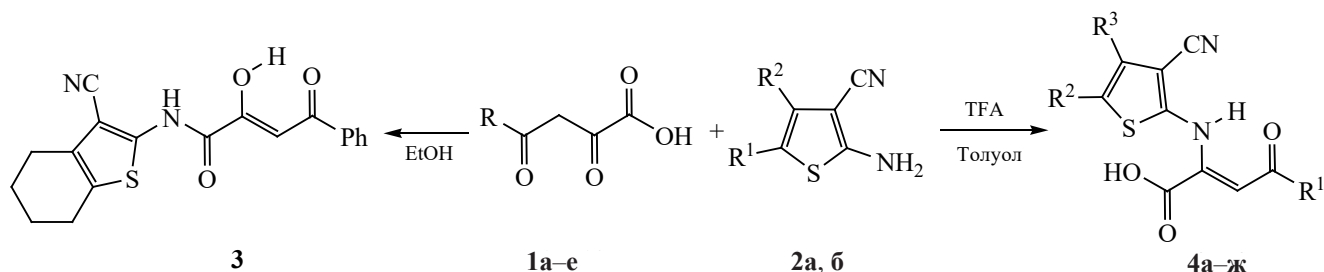
Развитие фармацевтической отрасли является крайне важным направлением в современной органической химии. Поэтому одной из основных задач органической химии является синтез новых соединений, имеющих практическое применение, в том числе в качестве лекарственных препаратов. В то же время поиск универсальной базовой структуры для создания на ее основе таких соединений обеспечит устойчивое развитие данного направления.

Такой структурой могут стать 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-оны: наличие в их структуре нескольких возможных центров для нуклеофильной атаки позволяет получать на их основе различные ациклические и гетероциклические системы [1–7]. В основном, все описанные реакции протекают с сохранением фрагмента 2,4-диоксобутановой кис-

лоты, интерес к которой, с точки зрения возможного применения в фармацевтической химии, остается достаточно высоким [8–20]. В то же время введение в структуру 3-имино-3*H*-фуран-2-онов такого фармакофорного фрагмента, как аминотиофен Гевальда, который был обнаружен во многих биологически активных и природных соединениях [21–26], позволит расширить круг потенциальной биологической активности.

Ранее нами был предложен простой способ получения ряда производных 2-[2-оксофуран-3(2*H*)-илиденамино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновых кислот внутримолекулярной циклизацией (Z)-4-оксо-2-[3-(R)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино]бут-2-еновых кислот под действием уксусного или пропионового ангидрида [27–29] на основе модельного этило-

Схема 1.



$R^1 = \text{Ph}$ (**1a**), 4- MeOC_6H_4 (**б**), 4- MeC_6H_4 (**в**), 4- ClC_6H_4 (**г**), нафт-1-ил (**д**), тиен-2-ил (**е**); $R^2+R^3 = -(\text{CH}_2)_4-$ (**2a**), $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**2б**); $R^2+R^3 = -(\text{CH}_2)_4-$ (**4a–e**), $R^1 = \text{Ph}$ (**4a**), 4- MeOC_6H_4 (**4б**), 4- MeC_6H_4 (**4в**), 4- ClC_6H_4 (**4г**), нафт-1-ил (**4д**), тиен-2-ил (**4е**); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**4ж**).

вого эфира 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]-тиофен-3-карбоновой кислоты, а также изучен ряд их химических свойств [30, 31] и биологическая активность [32]. Однако введение в структуру аминотиофена Гевальда нитрильного заместителя в аналогичных условиях реакции не привело к желаемому результату [33].

В настоящей работе нами разработан метод синтеза замещенных 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот, содержащих нитрильный заместитель в тиофеновом кольце, а также изучены внутримолекулярная циклизация и возможность варьирования природы заместителей как в положении 5 фуранового кольца, так и в тиофеновом заместителе.

Замещенные 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновые кислоты **4a–ж** были получены взаимодействием 4-(гет)арил-2,4-диоксобут-2-еновых кислот **1a–e** с замещенными 2-аминотиофенами **2a, б** в безводном толуоле в присутствии 5 мол% трифторуксусной кислоты (TFA) при 100°C в течение 1 ч (схема 1). Использование трифторуксусной кислоты и замена растворителя на толуол позволило сместить направление реакции в пользу образования целевых кислот **4a–ж** с выходом 76–92%. Следует отметить, что при проведении реакции в этаноле продуктом реакции являлась *N*-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиен-2-ил)-амид (*Z*)-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-еновой кислоты **3** (выход 60%).

Соединения **4a–ж** – кристаллические вещества оранжевого цвета, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

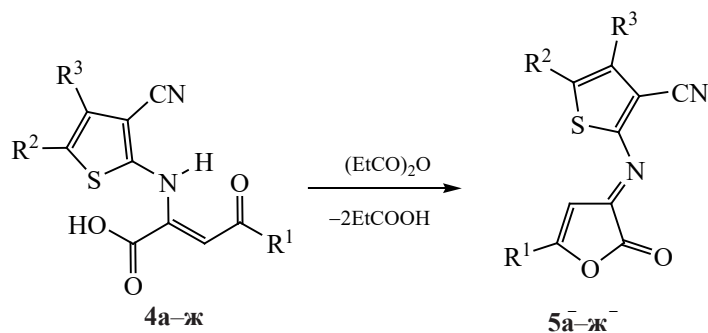
В ИК спектрах соединений **4a–ж** присутствует полоса поглощения в области 2204–2223 cm^{-1} , характерная для валентных колебаний нитрильной группы тиофенового кольца, и полоса поглощения в области 3167–3204 cm^{-1} , соответствующая валентным колебаниям аминогруппы. Спектры ЯМР ^1H соединений **4a, б, е** в растворе ДМСО- d_6 характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 11.82–12.18 м. д., вовлеченного во внутримолекулярную водородную связь, а также синглета протона СН-группы при 6.60–6.70 (*Z*-изомер) или 6.44 м. д. (*E*-изомер). Сигнал NH-группы регистрируется при 10.35 м. д. Спектры ЯМР ^1H соединений **4в, г, д, ж** в растворе CDCl_3 существуют в форме *E*-изомера и характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 8.94–9.09 м. д. и синглета протона СН-группы при 6.70–6.97 м. д. [34].

Внутримолекулярная циклизация замещенных 4-(гет)арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **4a–ж** протекает при медленном нагревании до 140°C в пропионовом ангидриде при перемешивании в течение 60 мин (схема 2). Выход полученных соединений составил 74–92%.

Соединения **5a–ж** – окрашенные кристаллические вещества, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах фуранонов **5a–ж** присутствует полоса поглощения в области 1787–1806 cm^{-1} , характерная для валентных колебаний лактонной карбонильной группы фуранового цикла, а также полоса поглощения в области 2209–2220 cm^{-1} , соответствующая валентным колебаниям нитриль-

Схема 2.



$R^2+R^3 = -(\text{CH}_2)_4-$ (**a–e**), $R^1 = \text{Ph}$ (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**б**), 4-MeC₆H₄ (**в**), 4-ClC₆H₄ (**г**), нафт-1-ил (**д**), тиен-2-ил (**е**); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**ж**).

ной группы. В спектрах ЯМР ¹H соединений **5а–ж** в растворе ДМСО-*d*₆ отсутствуют сигналы протона аминогруппы, характерные для соединений **4а–ж**. Синглет винильного протона C⁴H гетероцикла регистрируется в слабом поле (7.12–7.34 м. д.).

Таким образом, в ходе проведенных исследований значительно расширен ряд 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов, имеющих заместители как в положении 5 фуранового кольца, так и в тиофеновом ядре. Кроме того, впервые продемонстрирована возможность введения в реакцию внутримолекулярной циклизации соединений с нитрильным заместителем в тиофеновом кольце.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1202 в пасте в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker Avance III (рабочая частота 400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃ или ДМСО-*d*₆. Элементный анализ выполнен на приборе Лесо CHNS-932. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil в системе диэтиловый эфир–бензол–ацетон (10:9:1), детектирование проводили в УФ свете и парами иода. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

N-(3-Циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиен-2-ил)амид (Z)-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-еновой кислоты 3 была получена по описанной ранее методике [33]. Выход 2.11 г (60%), оранжевые кристаллы, т. пл. 214–215°C (этанол). ИК спектр, ν,

см⁻¹: 1701 (CONH), 2218 (CN), 3405 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.85 м (4H, CH₂), 2.66 м (4H, CH₂), 7.25 с (1H, C=CH), 7.51 м (2H, H_{Ar}), 7.61 м (1H, H_{Ar}), 8.01 м (2H, H_{Ar}), 9.88 с (1H, NH).

Общая методика синтеза замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот 4а–ж. Смесь 0.01 моль соединения **1а–е** и 0.01 моль соединения **2а, б** в 20 мл безводного толуола перемешивали в присутствии 5 мол% трифторуксусной кислоты при 100°C в течение 1 ч. Полученный насыщенно-красный раствор выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

4-Оксо-4-фенил-2-[(3-циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота (4а). Выход 2.68 г (76%), оранжевые кристаллы, т. пл. 165–166°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2214 (CN), 3188 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: **Z-изомер (80%)**, 1.79 м (4H, CH₂), 2.51 м (2H, CH₂), 2.64 м (2H, CH₂), 6.70 с (1H, C=CH), 7.55 м (2H, H_{Ar}), 7.64 м (1H, H_{Ar}), 8.01 м (2H, H_{Ar}), 12.13 с (1H, NH); **E-изомер (20%)**, 1.79 м (4H, CH₂), 2.51 м (2H, CH₂), 2.64 м (2H, CH₂), 6.44 с (1H, C=CH), 7.55 м (3H, H_{Ar}), 7.83 м (2H, H_{Ar}), 10.35 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 64.77; H 4.59; N 7.90; S 9.12. C₁₉H₁₆N₂O₃S. Вычислено, %: C 64.76; H 4.58; N 7.95; S 9.10.

4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-[(3-циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота (4б). Выход 3.25 г (85%), оранжевые кристаллы, т. пл. 177–178°C. ИК

спектр, ν , см^{-1} : 2214 (CN), 3188 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 1.78 м (4H, CH_2), 2.53 м (2H, CH_2), 2.62 м (2H, CH_2), 3.92 с (3H, OCH_3), 6.69 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.06 м (2H, H_{Ar}), 8.02 м (2H, H_{Ar}), 12.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 21.4, 22.4, 23.7, 23.8, 55.5, 98.3, 100.5, 113.6, 114.0, 130.0, 130.1, 130.2, 132.7, 148.4, 150.2, 163.1, 163.9, 189.4. Найдено, %: C 62.80; H 4.77; N 7.32; S 8.38. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 62.81; H 4.74; N 7.33; S 8.38.

4-(4-Метилфенил)-4-оксо-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота (4в). Выход 3.15 г (86%), оранжевые кристаллы, т. пл. 168–170°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2218 (CN), 3199 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.92 м (4H, CH_2), 2.47 с (3H, CH_3), 2.71 м (2H, CH_2), 2.79 м (2H, CH_2), 6.97 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.33 м (2H, H_{Ar}), 7.90 м (2H, H_{Ar}), 9.07 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 21.2, 21.2, 22.3, 23.8, 24.1, 97.0, 104.0, 112.0, 128.4, 129.2, 132.7, 133.8, 134.2, 143.7, 145.1, 147.4, 161.2, 189.7. Найдено, %: C 65.53; H 4.98; N 7.61; S 8.70. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 65.56; H 4.95; N 7.65; S 8.75.

4-Оксо-4-(4-хлорфенил)-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота (4г). Выход 3.17 г (82%), оранжевые кристаллы, т. пл. 196–197°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2217 (CN), 3196 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.94 м (4H, CH_2), 2.72 м (2H, CH_2), 2.79 м (2H, CH_2), 6.89 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.52 м (2H, H_{Ar}), 7.94 м (2H, H_{Ar}), 9.09 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 21.2, 22.3, 23.8, 24.2, 96.6, 104.6, 111.9, 128.8, 129.5, 133.2, 134.4, 135.1, 140.3, 143.2, 148.0, 160.9, 188.9. Найдено, %: C 59.02; H 3.90; N 7.26; S 8.30. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 58.99; H 3.91; N 7.24; S 8.29.

4-(Нафт-1-ил)-4-оксо-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота (4д). Выход 3.70 г (92%), оранжевые кристаллы, т. пл. 164–168°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2209 (CN), 3167 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.86 м (4H, CH_2), 2.67 м (4H, CH_2), 6.70 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.60 м (3H, H_{Ar}), 7.87 м (1H, H_{Ar}), 7.93 м (1H, H_{Ar}), 8.05 м (1H, H_{Ar}), 8.39 м (1H, H_{Ar}), 8.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 21.1, 22.2, 23.7, 24.1, 101.5, 105.3, 112.0, 124.1, 124.9,

126.3, 127.3, 127.4, 128.2, 129.4, 132.7, 133.3, 133.8, 134.4, 136.3, 142.9, 148.0, 161.1, 194.5. Найдено, %: C 68.63; H 4.54; N 6.93; S 7.95. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 68.64; H 4.51; N 6.96; S 7.97.

4-Оксо-4-(тиен-2-ил)-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота (4е). Выход 3.08 г (86%), оранжевые кристаллы, т. пл. 170–172°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2204 (CN), 3200 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 1.82 м (4H, CH_2), 2.52 м (2H, CH_2), 2.66 м (2H, CH_2), 6.60 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.26 м (1H, H_{Ar}), 8.01 м (1H, H_{Ar}), 8.04 м (1H, H_{Ar}), 11.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 21.3, 22.2, 23.6, 24.9, 97.5, 111.1, 113.9, 129.5, 130.0, 133.2, 135.5, 136.0, 139.8, 146.7, 154.7, 162.2, 162.5. Найдено, %: C 56.95; H 3.97; N 7.80; S 17.93. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 56.97; H 3.94; N 7.82; S 17.89.

4-(4-Метилфенил)-4-оксо-2-[(3-(циано)-4,5-диметилтиен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота (4ж). Выход 2.69 г (79%), оранжевые кристаллы, т. пл. 165–166°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2223 (CN), 3204 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.29 с (3H, CH_3), 2.44 с (3H, CH_3), 2.47 с (3H, CH_3), 6.94 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.34 м (2H, H_{Ar}), 7.90 м (2H, H_{Ar}), 9.03 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.1, 12.7, 21.2, 96.9, 106.1, 112.4, 128.4, 129.2, 129.7, 132.0, 133.8, 142.6, 145.0, 147.5, 161.2, 189.7. Найдено, %: C 63.54; H 4.77; N 8.20; S 9.45. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 63.51; H 4.74; N 8.23; S 9.42.

Общая методика синтеза 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов 5а–ж. Раствор 0.001 моль кислоты 4а–ж в 8 мл пропионового ангидрида медленно нагревали до 140°C и перемешивали в течение 60 мин. Полученный раствор охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали безводным диэтиловым эфиром и сушили.

Нитрил 2-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (5а). Выход 0.30 г (90%), красные кристаллы, т. пл. 216–217°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1799 (CO), 2217 (CN). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 1.86 м (4H, CH_2), 2.68 м (2H, CH_2), 2.84 м (2H, CH_2), 7.29 с (1H, H_{Ar}), 7.51 м (2H, H_{Ar}), 7.68 м (1H, H_{Ar}), 8.05 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.:

21.3, 22.3, 23.7, 25.0, 98.8, 107.2, 113.6, 126.6, 127.1, 128.6, 129.2, 133.5, 136.3, 140.4, 154.4, 162.2, 167.6. Найдено, %: С 68.23; Н 4.20; N 8.35; S 9.57. $C_{19}H_{14}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 68.25; Н 4.22; N 8.38; S 9.59.

Нитрил 2-[(5-(4-метоксифенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо-[b]тиофен-3-карбоновой кислоты (5б). Выход 0.27 г (74 %), красные кристаллы, т. пл. 238–239°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1799 (CO), 2211 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.86 м (4H, CH_2), 2.67 м (2H, CH_2), 2.83 м (2H, CH_2), 3.93 с (3H, OCH_3), 7.16 с (1H, H_{Ar}), 7.17 м (2H, H_{Ar}), 8.04 м (2H, H_{Ar}). Найдено, %: С 65.90; Н 4.40; N 7.68; S 8.82. $C_{20}H_{16}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 65.92; Н 4.43; N 7.69; S 8.80.

Нитрил 2-[(5-(4-метилфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо-[b]тиофен-3-карбоновой кислоты (5в). Выход 0.30 г (85%), красные кристаллы, т. пл. 230–232°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1802 (CO), 2209 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.87 м (4H, CH_2), 2.45 с (3H, CH_3), 2.67 м (2H, CH_2), 2.84 м (2H, CH_2), 7.22 с (1H, H_{Ar}), 7.42 м (2H, H_{Ar}), 7.95 м (2H, H_{Ar}). Найдено, %: С 68.99; Н 4.60; N 8.07; S 9.22. $C_{20}H_{16}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 68.95; Н 4.63; N 8.04; S 9.20.

Нитрил 2-[(2-оксо-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо-[b]тиофен-3-карбоновой кислоты (5г). Выход 0.34 г (92%), темно-красные кристаллы, т. пл. 239–240°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1796 (CO), 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.85 м (4H, CH_2), 2.68 м (2H, CH_2), 2.85 м (2H, CH_2), 7.34 с (1H, H_{Ar}), 7.66 м (2H, H_{Ar}), 8.07 м (2H, H_{Ar}). Найдено, %: С 61.88; Н 3.53; N 7.62; S 8.69. $C_{19}H_{13}ClN_2O_2S$. Вычислено, %: С 61.87; Н 3.55; N 7.60; S 8.69.

Нитрил 2-[(5-(нафталин-1-ил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо-[b]тиофен-3-карбоновой кислоты (5д). Выход 0.32 г (84%), темно-красные кристаллы, т. пл. 244–246°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1806 (CO), 2218 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.86 м (4H, CH_2), 2.68 м (2H, CH_2), 2.83 м (2H, CH_2), 7.13 с (1H, H_{Ar}), 7.68 м (3H, H_{Ar}), 8.08 м (1H, H_{Ar}), 8.14 м (1H, H_{Ar}), 8.22 м (1H, H_{Ar}), 8.44 м (1H, H_{Ar}). Най-

дено, %: 71.81; Н 4.23; N 7.32; S 8.30. $C_{23}H_{16}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 71.86; Н 4.20; N 7.29; S 8.34.

Нитрил 2-[(2-оксо-5-(тиофен-2-ил)фуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо-[b]тиофен-3-карбоновой кислоты (5е). Выход 0.31 г (90 %), красные кристаллы, т. пл. 226–227°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1787 (CO), 2214 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.88 м (4H, CH_2), 2.68 м (2H, CH_2), 2.84 м (2H, CH_2), 7.12 с (1H, H_{Ar}), 7.39 м (1H, H_{Ar}), 8.14 м (1H, H_{Ar}), 8.18 м (1H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 21.3, 22.3, 23.7, 24.9, 97.4, 111.4, 113.6, 129.5, 129.8, 133.0, 135.3, 136.0, 139.6, 146.4, 154.6, 162.0, 162.5. Найдено, %: С 59.97; Н 3.52; N 8.20; S 18.87. $C_{17}H_{12}N_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 59.98; Н 3.55; N 8.23; S 18.84.

Нитрил 4,5-диметил-2-[(5-(4-метилфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]тиофен-3-карбоновой кислоты (5ж). Выход 0.28 г (86%), красные кристаллы, т. пл. 233–235°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1803 (CO), 2219 (CN). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.25 с (3H, CH_3), 2.44 с (3H, CH_3), 2.48 с (3H, CH_3), 7.27 с (1H, H_{Ar}), 7.44 м (2H, H_{Ar}), 7.98 м (2H, H_{Ar}). Найдено, %: С 67.03; Н 4.36; N 8.65; S 9.98. $C_{18}H_{14}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 67.06; Н 4.38; N 8.69; S 9.94.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Евгеньевич Рубцов, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4299-3464>

Сергей Александрович Шипиловских, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8917-2583>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование» (2021 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2014. Т 50. № 12. С. 1869; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ.

- J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 12. P. 1853. doi 10.1134/S1070428014120288
2. Mayorova O.A., Yegorova A.Y. // Magn. Reson. Chem. 2015. Vol. 10 P. 853 doi 10.1002/mrc.4270
3. Шипиловских С.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. № 1. С. 138; Shipilovskikh S.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. N 1. P. 137. doi 10.1134/S1070428017010274
4. Гавкус Д.Н., Майорова О.А., Борисов М.Юб. Егорова А.Ю. // ЖОрХ. 2012. Т. 48. С. 1230; Gavkus D.N., Maiorova O.A., Borisov M.Y., Egorova A.Y. // Russ. J. Org. Chem. 2012. Vol. 48. P. 1229. doi 10.1134/s107042801209014x
5. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84. P. 15788. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
6. Sayed H.H., Hashem A.I., Yousif N.M., El-Sayed W.A. // Arch. Pharm. 2007. Vol. 6. P. 315. doi 10.1002/ardp.200700043
7. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 9. С. 2205; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 63. P. 2205. doi 10.1007/s11172-014-0722-4
8. Dias A., Bouvier D., Crepin T., McCarthy A.A., Hart D.J., Baudin F., Cusack S., Ruigrok R.W. // Nature. 2009. Vol. 458. P. 914. doi 10.1038/nature07745
9. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 2. С. 305; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. P. 298. doi 10.1134/S1070428014020286
10. Baughman B.M., Jake Slavish P., DuBois R.M., Boyd V.A., White S.W., Webb T.R. // ACS Chem. Biol. 2012. Vol. 7. P. 526. doi 10.1021/cb200439z
11. Васильева А.Ю., Ваганов В.Ю., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. № 8. С. 581; Vasileva A.Y., Vaganov V.Y., Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. P. 582. doi 10.1134/S1070428018040115
12. Deore R.R., Chen G.S., Chen C.S., Chang P.T., Chuang M.H., Chern T.R., Wang H.C., Chern J.W. // Curr. Med. Chem. 2012. Vol. 19. P. 613. doi 10.2174/092986712798918833
13. Hu L., Zhang S., He X., Luo Z., Wang X., Liu W., Qin X. // Bioorg. Med. Chem. 2012. Vol. 20. P. 177. doi 10.1016/j.bmc.2011.11.014
14. Shipilovskikh S.A., Gorbunova I.A., Rubtsov A.E. // AIP Conf. Proceed. 2020. Vol. 2280. P. 0018490. doi 10.1063/5.0018490
15. Sharma H., Sanchez T.W., Neamati N., Detorio M., Schinazi R.F., Cheng X., Buolamwini J.K. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 23. P. 6146. doi 10.1016/j.bmcl.2013.09.009
16. Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Balandina S.Y., Rubtsov A.E. // AIP Conf. Proceed. 2020. Vol. 2280. P. 0018494. doi 10.1063/5.0018494
17. Nair V., Okello M. // Molecules. 2015. Vol. 20. P. 12623. doi 10.3390/molecules200712623
18. Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarčić Z. // Bioorg. Chem. 2020. Vol. 105. P. 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
19. Fernández-García Y., Horst S., Bassetto M., Brancale A., Neyts J., Rogolino D., Sechi M., Carcelli M., Günther S., Rocha-Pereira J. // Antivir. Res. 2020. Vol. 183. P. 104947. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104947
20. Pescatori L., Métifiot M., Chung S., Masoaka T., Cuzzucoli Crucitti G., Messori A., Pupo G., Noemi Madia V., Saccoliti F., Scipione L., Tortorella S., Di Leva F.S., Cosconati S., Marinelli L., Novellino E., Le Grice F.J., Pommier Y., Marchand C., Costi R., Di Santo R. // J. Med. Chem. 2015. Vol. 58. P. 4610. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00159
21. Mohamed M.F.A., Youssif B.G.M., Shaykoon M.S.A., Abdelrahman M.H., Elsadek B.E.M., Aboraia A.S., Abuo-Rahma G.E.A. // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 91. P. 103127. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103127
22. Fyfe T.J., Zarzycka B., Lim H.D., Kellam B., Mistry S.N., Katrich V., Scammells P.J., Lane J.R., Capuano B. // J. Med. Chem. 2019. Vol. 62. P. 174. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01565
23. Fayed A.A., Alahmadi Y.M., Yousif M.N.M., Yousif N.M., Amer A.A., El-Farargy A.F., Ouf N.H., Gad F.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. P. 1887. doi 10.1134/s1070363219090251
24. Rossetti A., Bono N., Candiani G., Meneghetti F., Roda G., Sacchetti A. // Chem. Biodivers. 2019. Vol. 16. P. e1900097. doi 10.1002/cbdv.201900097
25. Thomas J., Jecic A., Vanstreels E., Berckelaer L., Romagnoli R., Dehaen W., Liekens S., Balzarini J. // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 132. P. 219. doi 10.1016/j.ejmech.2017.03.044
26. Bozorov K., Nie L.F., Zhao J., Aisa H.A. // Eur. J. Med. Chem. 2017 Vol. 140. P. 465-493. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.039
27. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е., Залесов В.В. // ХГС. 2009. № 6. С. 832; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E., Zalesov V.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. P. 658. doi 10.1007/s10593-009-0334-3
28. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 6. С. 837; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 6. P. 943. doi 10.1134/S1070363220060031
29. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // AIP Conf. Proceed. 2020. Vol. 2280. P. 0018486. doi 10.1063/5.0018486
30. Шипиловских С.А., Ваганова В.Ю., Махмудова Р.Р., Рубцов А.Е. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 4. С. 513;

- Shipilovskikh S.A., Vaganov V.Y., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 4. P. 583. doi 10.1134/S1070363220040040
31. *Denisova E.I., Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E.* // AIP Conf. Proceed. 2020. Vol. 2280. P. 0018515. doi 10.1063/5.0018515
32. *Шипиловских С.А., Махмудов Р.Р., Лунач Д.Ю., Павлов П.Т., Бабушкина Е.В., Рубцов А.Е.* // Хим.-фарм. ж. 2013. Т 47. № 7. С. 26; *Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Lupach D.Yu., Pavlov P.T., Babushkina E.V., Rubtsov A.E.* // Pharm. Chem. J. 2013. Vol. 47. P. 366. doi 10.1007/s11094-013-0960-z
33. *Панченко А.О., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е.* // ЖОрХ. 2016. Т 52. № 2. С. 364; *Panchenko A.O., Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E.* // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol 52. N 2. P. 343. doi 10.1134/S107042801603009X
34. *Maurin C., Bailly F., Cotellet P.* // Tetrahedron. 2004. N 31. P. 6479. doi 10.1016/j.tet.2004.06.030

Synthesis and Intramolecular Cyclization of Substituted 4-(Het)Aryl-4-oxo-2-thienylaminobut-2-enoic Acids Containing Nitrile Group in the Thiophene Ring

I. A. Gorbunova^a, D. A. Shipilovskikh^b, A. E. Rubtsov^a, and S. A. Shipilovskikh^{a,c,*}

^a Perm State University, Perm, 614990 Russia

^b Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614990 Russia

^c ITMO University, St. Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Received June 21, 2021; revised July 21, 2021; accepted July 23, 2021

A method for the synthesis of substituted 4- (het) aryl-4-oxo-2-thienylaminobut-2-enoic acids containing a nitrile substituent in the thiophene ring was proposed. Intramolecular cyclization of the obtained compounds in the presence of propionic anhydride leads to the formation of new substituted 3-thienylimino-3H-furan-2-ones.

Keywords: Gewald thiophenes, 2,4-dioxobutanoic acids, 3-(thiophen-2-yl)iminofuran-2(3H)-one