

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

**СИНТЕЗ 5-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-3-
((ДИМЕТИЛАМИНО)МЕТИЛЕН)ФУРАН-2-(3Н)-ТИОНА.
СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИИ С АМИНАМИ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 4 курса 412 группы
направления 04.03.01-«Химия»

Института Химии

Шараповой Виктории Олеговны

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор _____ А.Ю. Егорова

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор _____ А.Ю. Егорова

Саратов 2023

ВВЕДЕНИЕ

В органической химии всегда остается актуальным вопрос о поиске органических молекул, потенциально полезных в синтезе новых структур. Обзор литературы показывает, что соединения с диметиламинометиленовой компонентой, характеризующейся как хорошая уходящая группа, являются ценными промежуточными соединениями для дальнейшего проведения реакций конденсации и циклоконденсации [1].

Особый интерес в подобных синтезах представляют N,N-диметиламинокетоны, т.к. наличие кетогруппы повышает разнообразие получаемых веществ. Целевые продукты находят применение в химиотерапии, как противомикробные препараты и антисептические средств [1].

В данной работе в качестве субстрата в синтезах использовался 5-(4-хлор-фенил)-3-((диметиламино)метилен)фуран-2(3*H*)-тион. Примечательно, что в зависимости от арильного заместителя 3-ариламинометилен-3*H*-фуран-2-тионы проявляют разную биологическую активность, это делает их весьма «гибкими» структурами для органического синтеза.

В задачи исследования входило:

- 1) Поиск оптимальных условий синтеза 5-(4-*R*-фенил)-3-((диметиламино)метилен)фуран-2(3*H*)-тионов,
- 2) Анализ реакционной способности 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метилен)фуран-2(3*H*)-тиона в реакциях с анилинами, имеющими донорноакцепторные заместители;
- 3) Компьютерный скрининг полученных соединений на биологическую активность с помощью программы PASS,
- 4) Установление строения полученных соединений методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, а также квантово-химическими расчетами.

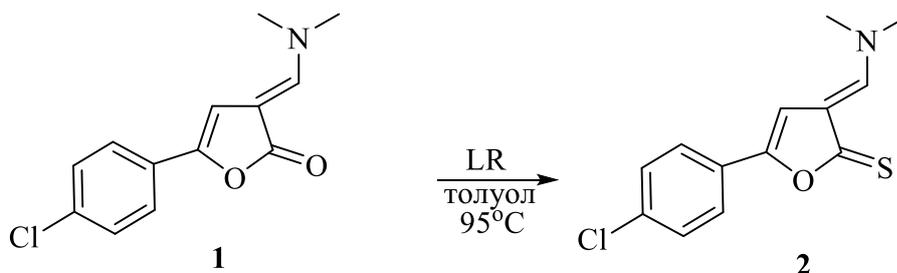
2. Цель исследования и обсуждение результатов

Анализ литературного обзора показывает, что соединения с диметиламинометиленовым фрагментом обладают высокой реакционной способностью, и 5-(4-R-фенил)-3-((диметиламино)метилен)фуран-2(3H)-тионы не являются исключением. Однако не имеется достаточных сведений о способах синтеза и химических свойствах данных соединений.

Таким образом, целью данной работы являлась разработка условий синтеза 5-(4-R-фенил)-3-((диметиламино)метилен)фуран-2(3H)-тионов и изучение их химических свойств в реакциях с ароматическими аминами, содержащими электроноакцепторные заместители.

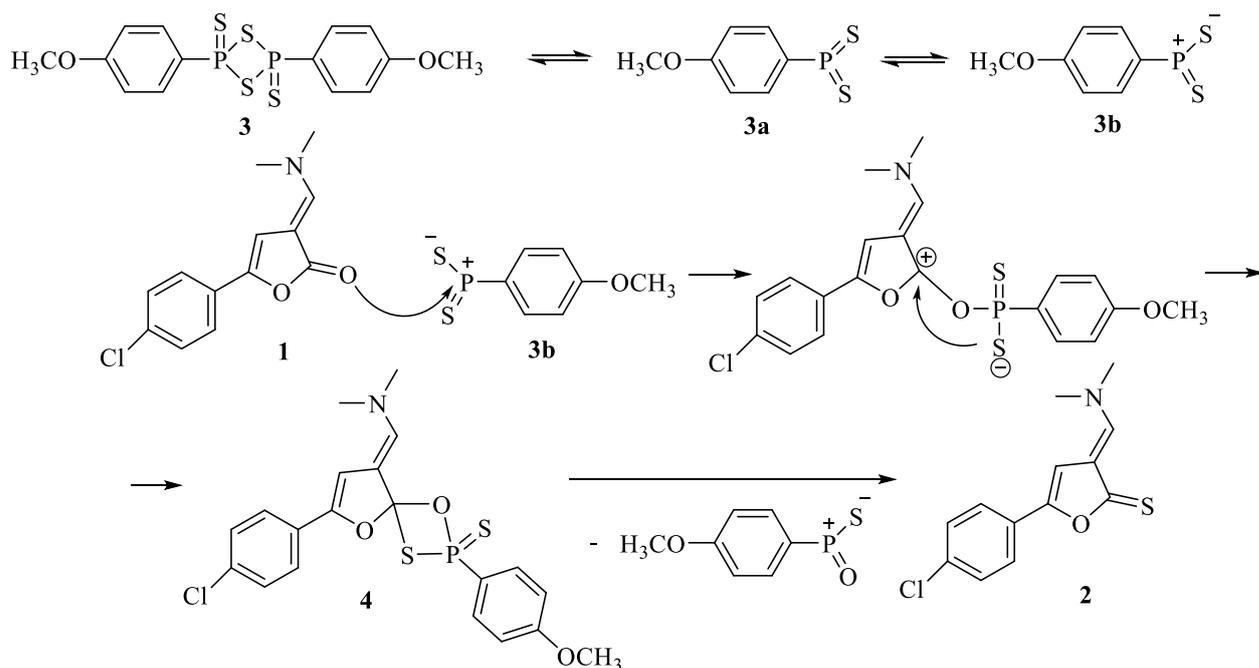
2.1 Получение 5-(4-хлорфенил)фуран-2-(3H)-тиона

Ранее в курсовой работе было освещено получение диметиалминометилен-2(3H)-фуранонов **1**, поэтому в продолжение работы нами осуществлено превращение лактонной функциональной группы этих соединений в их тиоаналоги **2** с помощью высокоселективного тионирующего агента – реагента Лавессона. В качестве растворителя был использован толуол.



Установлено, что протекание этой реакции зависит от температурного режима. При нагревании реакционной смеси до $T=110^{\circ}\text{C}$, что соответствует температуре кипения толуола, наблюдалось осмоление. Снижение температуры до 100°C привело к такому же результату. Наиболее оптимальной температурой проведения тионирования соединений **1** является 95°C , нагревание проводится в течение 2 часов.

Вероятный механизм реакции представлен на схеме:



При кипячении реагента Лавессона **3** происходит раскрытие центрального дитиадифосфетанового цикла. Образуются две частицы тиофосфенилида, существующие в форме **3a** и **3b**. Реагент Лавессона является высокоселективным тионирующим агентом, поэтому он легко взаимодействует с карбонильной группой фуранона **1** с образованием циклического интермедиата **4**, термическое разложение которого приводит к образованию тиона **2**.

Строение 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метил)фуран-2-(3*H*)-тиона **2** было доказано на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии. Так, в ЯМР ^1H спектре присутствует синглет метиленового протона при 8,09 м.д. и синглет протона фуранового кольца при 7,27 м.д. Ароматические H представлены в виде двух дублетов в области 7,70-7,40 м.д., 6 протонов метильных заместителей у атома N показывают сигнал в виде дублета при 3,53 м.д.

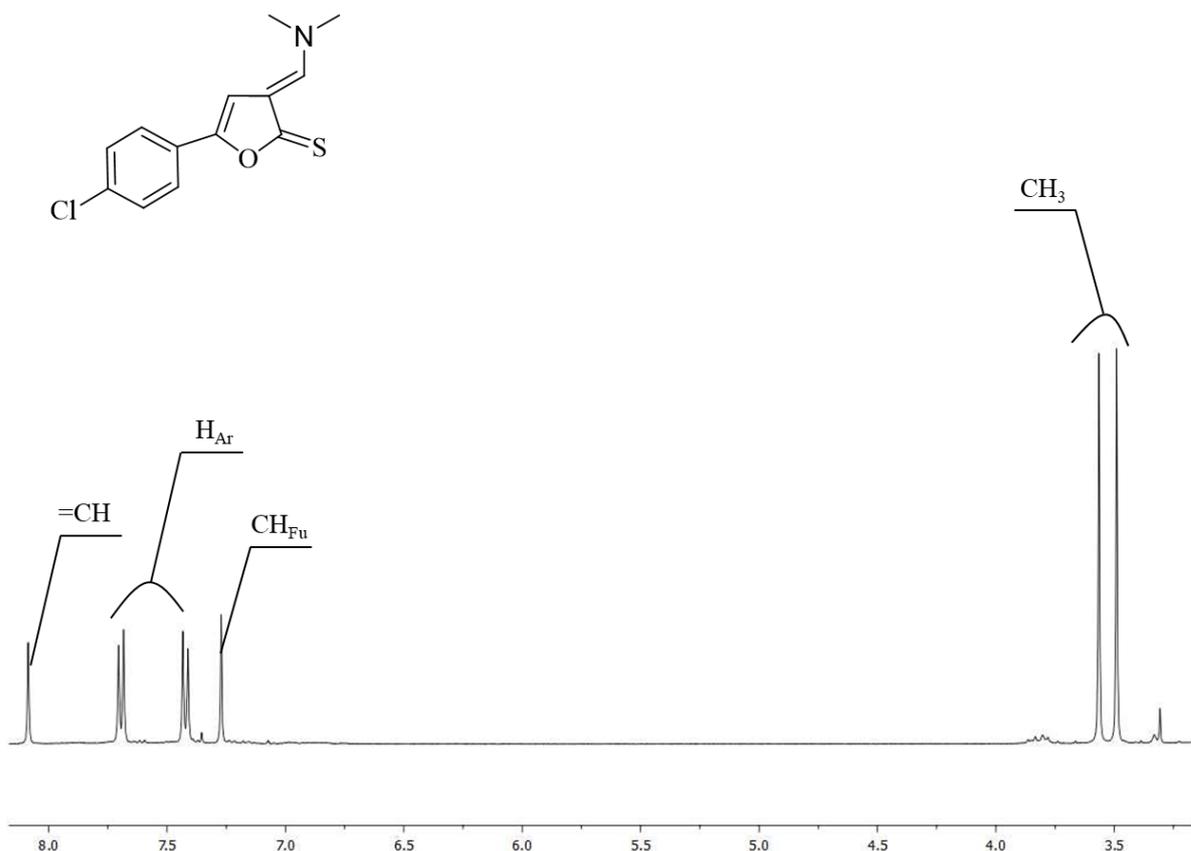


Рисунок 1 – ЯМР ^1H спектр 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метиле)фуран-2-(3*H*)-тиона **2** (ацетон- d_6)

Дополнительным доказательством того, что по положению 2 фуранового кольца прошло тионирование, является наличие сигнала для $\text{C}=\text{S}$ в области 180-200 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C . (для $\text{C}=\text{O}$ – 160-170 м.д.)

С помощью NOESY 1D анализа удалось установить, что 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метиле)фуран-2-(3*H*)-тион **2** существует в виде *E*-изомера. При селективном возбуждении протона фуранового кольца при 7,26 м.д. наблюдается отклик от метильной группы при 3,48 м.д. и фенильного кольца при 7,69 м.д. При селективном возбуждении винильного протона при 8,08 м.д. он коррелирует со второй метильной группой диметиалминометиленового фрагмента при 3,55 м.д., что позволяет сделать точный вывод о структуре тиона **2** в виде *E*-изомера.

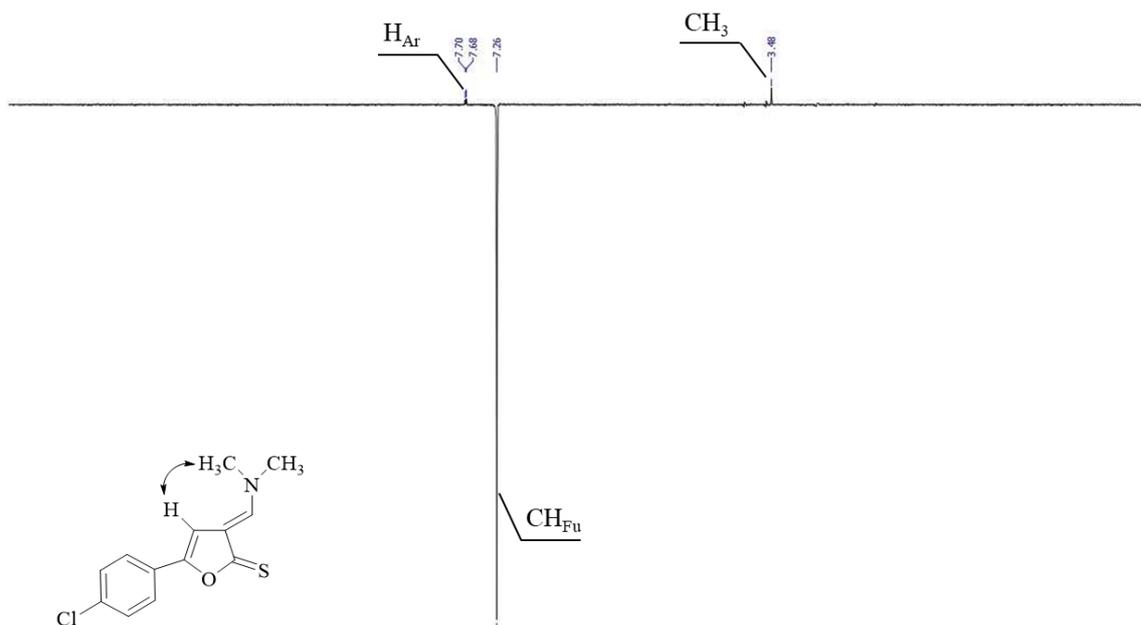


Рисунок 2 – ЯМР NOESY1D спектр (7,26 м.д., 100 Гц) 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метилен)фуран-2-(3H)-тиона **2** (DMSO – d_6)

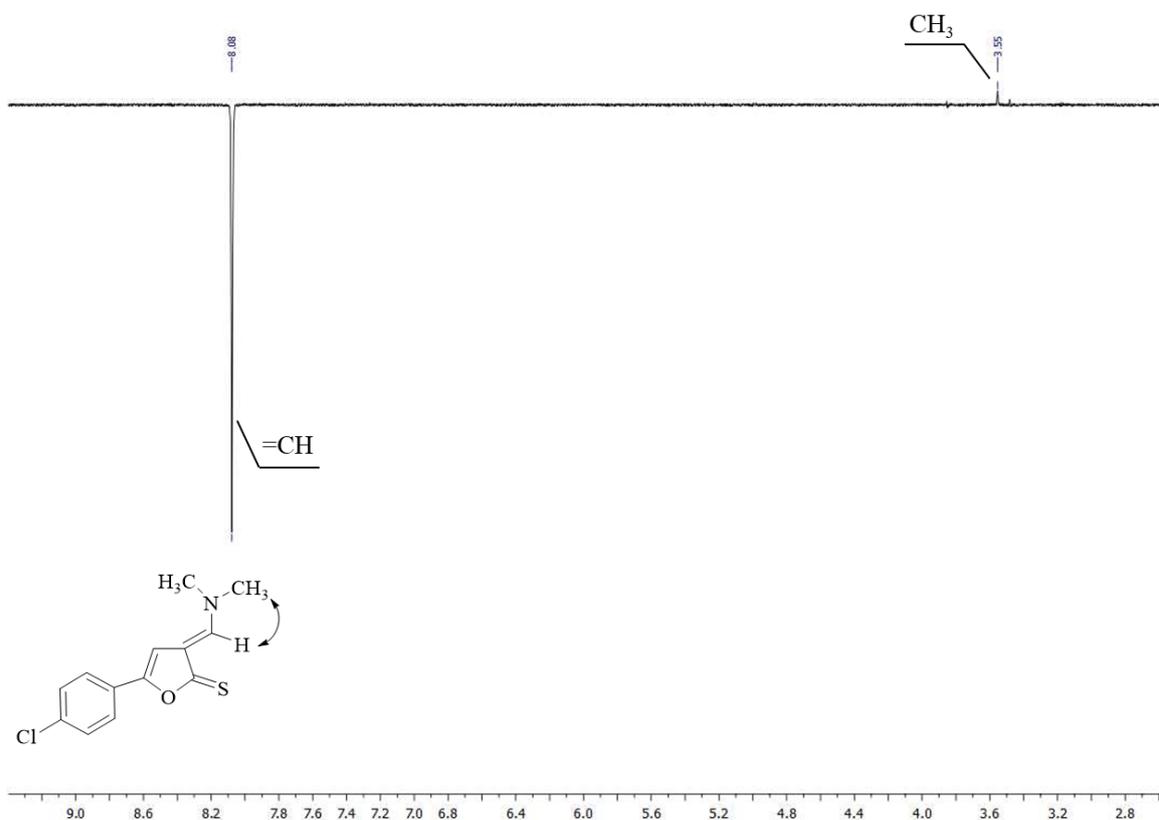
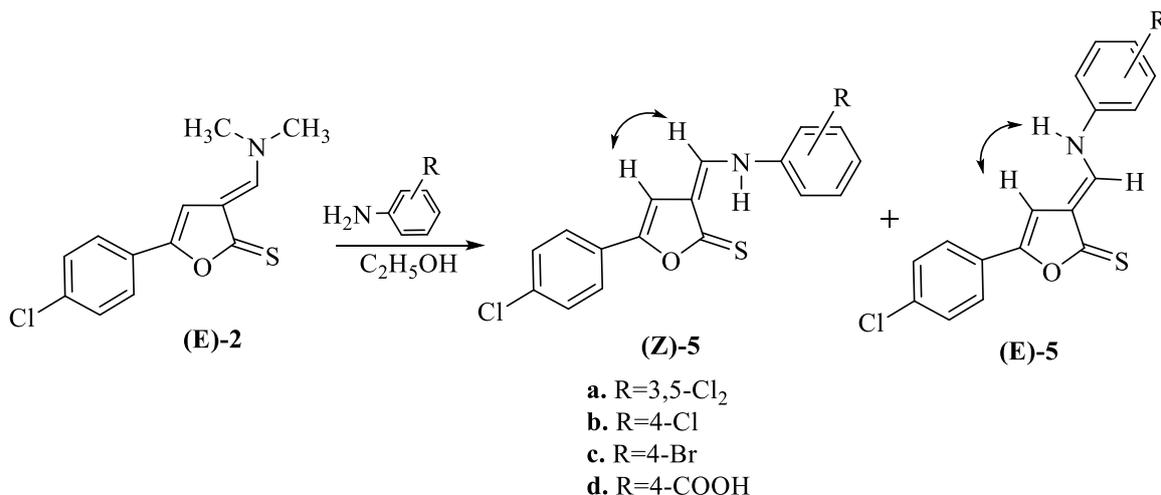


Рисунок 3 – ЯМР NOESY1D спектр (8,08 м.д., 100 Гц) 5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метилен)фуран-2-(3H)-тиона **2** (DMSO – d_6)

2.2 Взаимодействие 5-(4-хлорфенил)фуран-2-(3*H*)-тиона

Нами проведены реакции переаминирования 5-(4-хлорфенил)фуран-2-(3*H*)-тиона **2** с анилинами, имеющими электроноакцепторные заместители в мета- или пара-положениях бензольного кольца. Эксперимент проводился в среде этилового спирта при нагревании до 78 °С (температура кипения растворителя) в течение 2 часов. Реагирующие вещества были взяты в соотношении 1:1.



Строение продуктов **5** установлено на основании данных ЯМР ¹H,¹³C спектроскопии с привлечением методов гетероядерной корреляционной спектроскопии HSQC, HMBC и ядерного эффекта Оверхаузера в формате гомоядерной одномерной корреляции NOESY1D.

На основании ЯМР¹H спектроскопии установлено, что полученные соединения существуют в растворе в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров, что объясняется наличием двойной C=C связи.

Так, в ЯМР ¹H спектре соединения **5a** присутствуют дублет *E*-имидной группы при 13,11 м.д. и синглет *Z*-имидной группы при 11,26 м.д. Похожим образом расположены сигналы протона в метиленовом фрагменте – при 8,97 м.д. дублет *E*-изомера, при 8,25 м.д. синглет *Z*-изомера. Протон фуранового кольца, также участвующий в корреляции, имеет синглеты при 7,24 м.д. для *E*-формы и 7,00 м.д. для *Z*-формы. В области 7,40-7,75 м.д. проявляется мультиплет ароматических протонов, не поддающийся детальному распределению по изомерам.

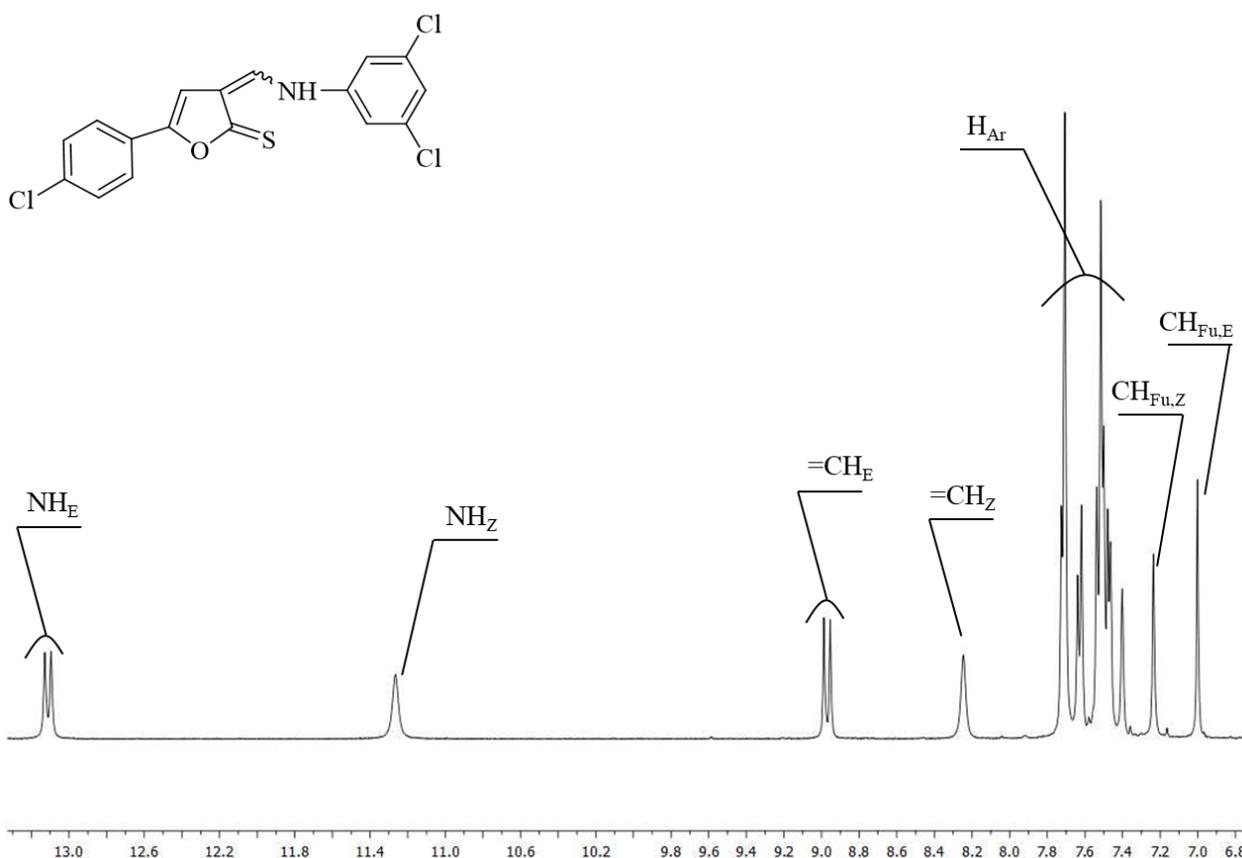


Рисунок 4 – ЯМР ¹H спектр 5-(4-хлорфенил)-3-((3,5-дихлорфенил)амино)метилен)фуран-2(3H)-тиона **5a** (ацетон-*d*₆)

Аналогичным образом были проанализированы и остальные продукты конденсации **5b-d**, их спектральная картина ничем не отличается от данного рисунка, поэтому она приведена в разделе 3. Особое внимание стоит уделить ЯМР ¹H спектру карбокси-замещенного тиона **5d**. В отличие от галоген-замещенных гомологов, у данного соединения имеется еще один протон в СООН группе, ему соответствует слабо различимый синглет при 12,96 м.д., располагающийся между сигналами имидных групп.

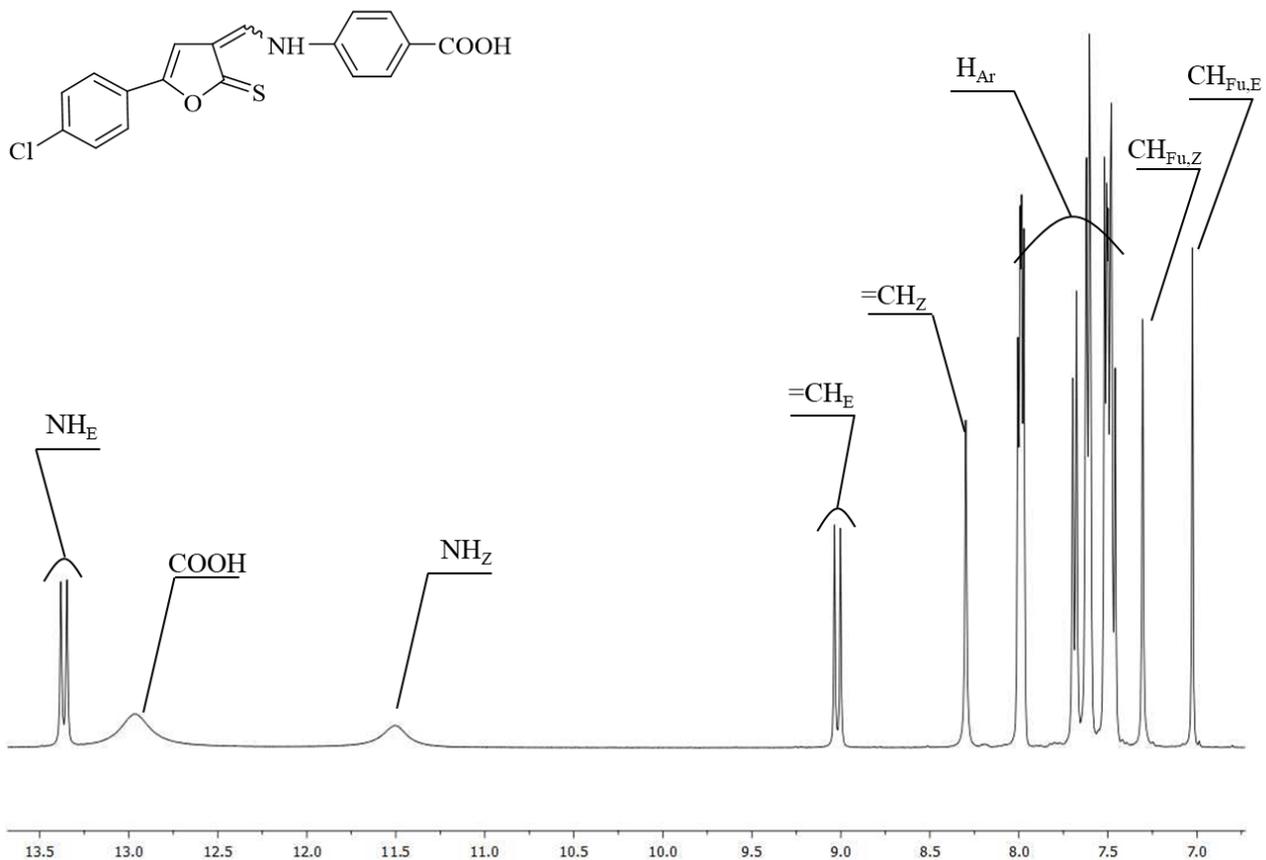


Рисунок 5 – ЯМР ^1H спектр 5-(4-хлорфенил)-3-((4-карбоксифенил)амино)метиле)фуран-2(3*H*)-тиона **5d** (ацетон- d_6)

	Z-изомер	E-изомер
<p>5a</p>	0,56	0,44
<p>5b</p>	0,54	0,46
<p>5c</p>	0,53	0,47

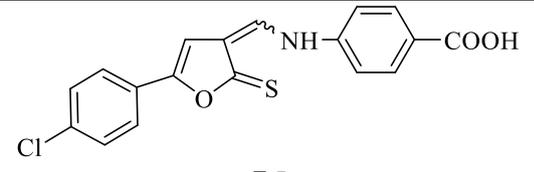
 <p>5d</p>	0,53	0,47
--	------	------

Таблица 1 – Соотношение *E*- и *Z*-изомеров продуктов **5a-d** по спектру ЯМР¹H

С помощью NOESY эксперимента на примере молекулы **5c** удалось определить конфигурацию полученных соединений и произвести отнесение сигналов протонов для *Z*- и *E*-изомеров. В одномерном варианте NOESY1D при селективном возбуждении протона двойной C=C связи при 8,94 м.д. он коррелирует в пространстве с протоном фуран-2(3*H*)-онового кольца при 7,03 м.д., что отвечает *Z*-конфигурации **5c**.

Селективное возбуждение протона аминогруппы при 11,44 м.д. находит отклик в пространстве фуранового протона 2-(3*H*)-фуранона при 7,28 м.д., что обуславливает их сближенность в пространстве и соответствует *E*-конфигурации.

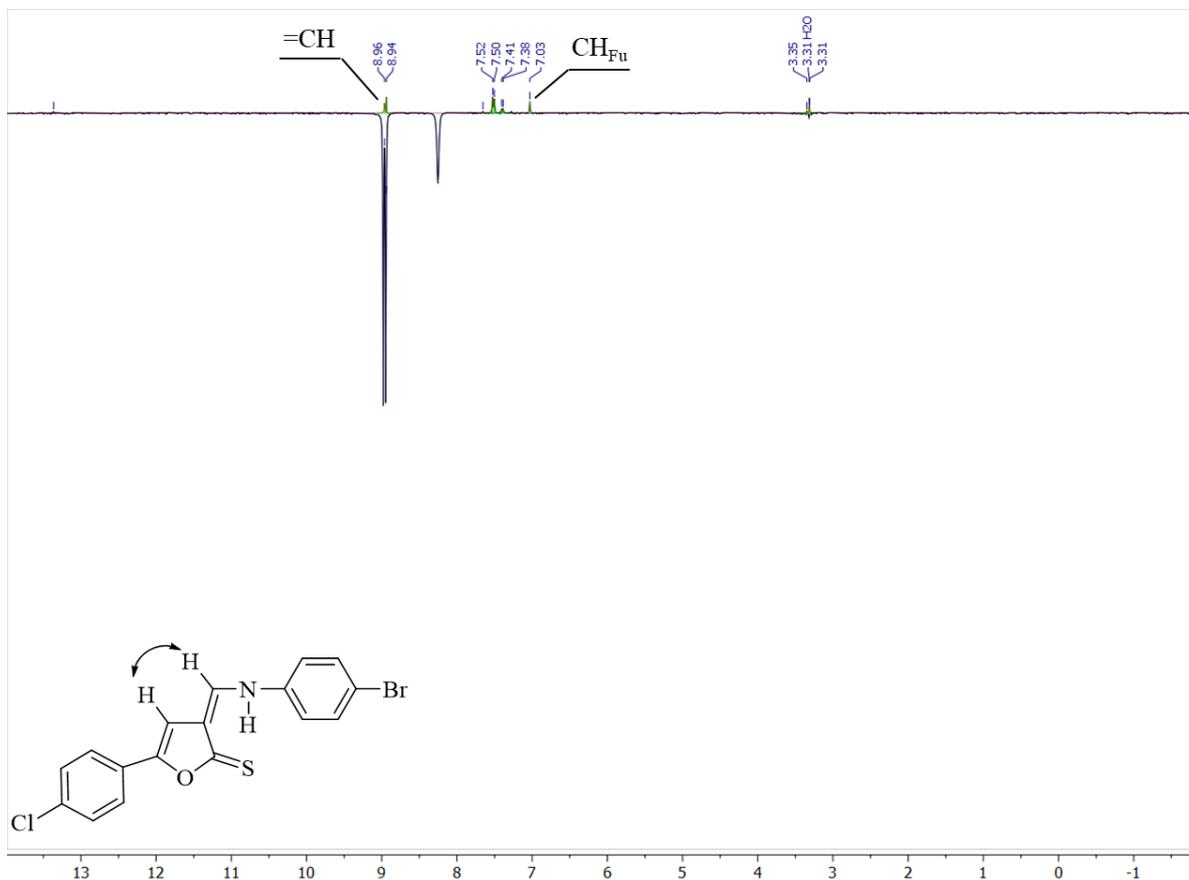


Рисунок 6 – ЯМР NOESY1D спектр (8,94 м.д., 100 Гц) 5-(4-хлорфенил)-3-((4-бромфенил)амино)метиле́нфуран-2(3*H*)-тиона (**Z**)-**5c** (DMSO – *d*₆)

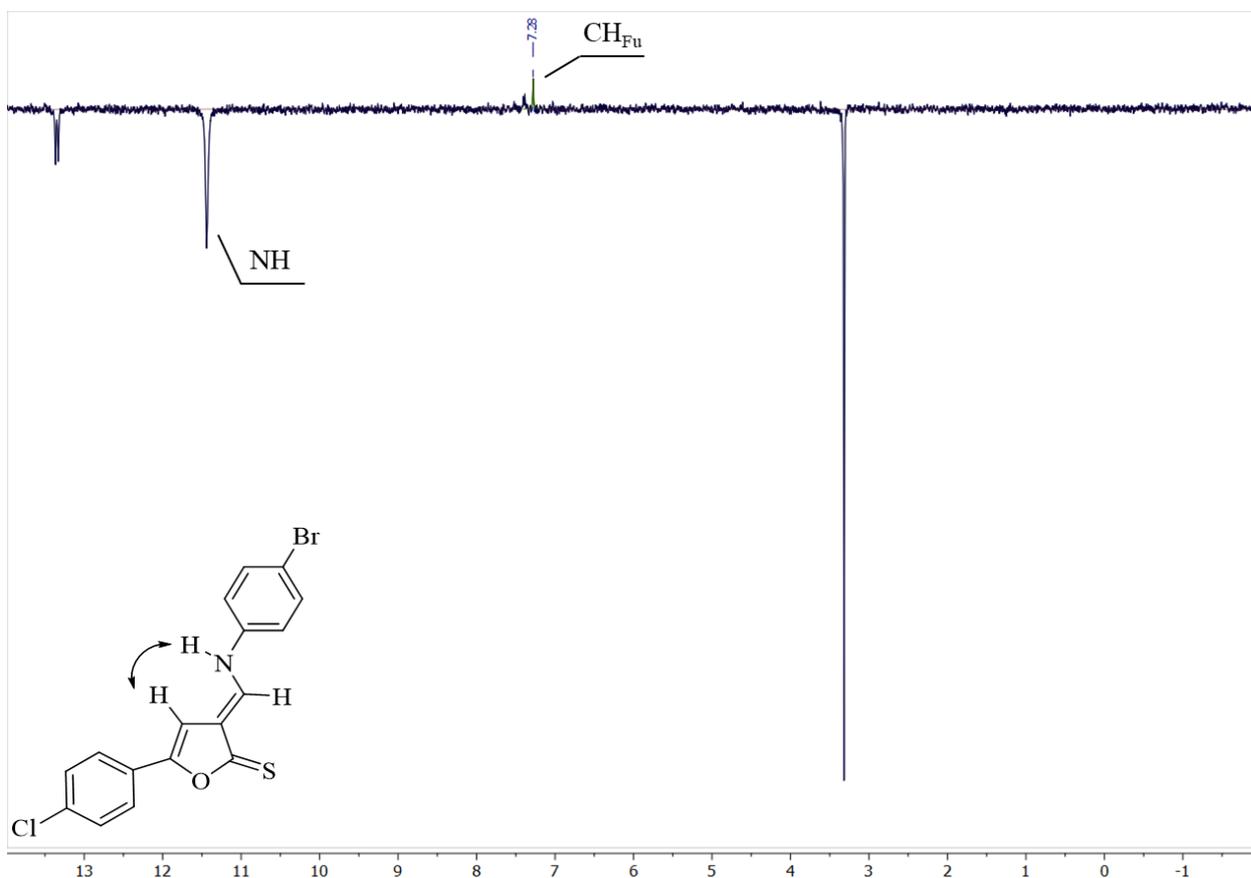
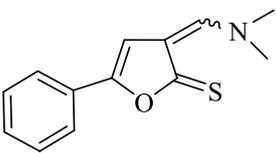
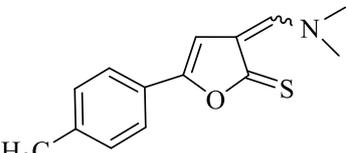
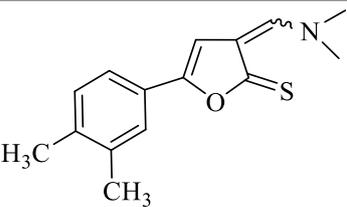
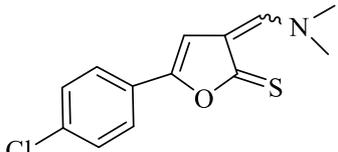


Рисунок 7 – ЯМР NOESY1D спектр (11,44 м.д., 100 Гц) 5-(4-хлорфенил)-3-((4-бромфенил)амино)метиле́нфуран-2(3*H*)-тиона (**E**)-**5c** (DMSO – *d*₆)

Отнесение интегральных интенсивностей сигналов NH-протонов позволяет количественно определить содержание соответствующих изомеров в равновесных смесях: *Z*-изомера по сигналу при 7,03 м.д. (0,53H) и *E*-изомера по сигналу при 7,28 м.д. (0,47H) для соединения **5c**. Результаты NOESY-эксперимента сопоставимы с результатами, полученными в ходе ЯМР-спектроскопии, и лишь подтверждают преобладание *Z*-изомера в смеси 5-(4-хлорфенил)-3-((*R*-фенил)амино)метиле́нфуран-2(3*H*)-тионов.

2.3 Оценка биологической активности полученных соединений с помощью программы PASS

2.3.1 5-(4-R-фенил)-3-((диметиламино)метилден)фуран-2(3H)-тионы

 <p>2a</p>	0,782	0,040	Субстрат CYP2C12
	0,777	0,010	Средство от артрита
	0,753	0,045	Агонист целостности мембраны
	0,746	0,004	Антагонист интерлейкина
	0,737	0,026	Ингибитор гликосулфосфатидилинозитол фосфолипазы D
 <p>2b</p>	0,786	0,040	Субстрат CYP2C12
	0,723	0,015	Средство от артрита
 <p>2c</p>	0,739	0,050	Субстрат CYP2C12
	0,710	0,016	Средство от артрита
 <p>2d</p>	0,802	0,013	Ингибитор гликосулфосфатидилинозитол фосфолипазы D
	0,794	0,038	Агонист целостности мембраны
	0,739	0,013	Средство от артрита
	0,722	0,066	Лечение фобических расстройств
	0,709	0,004	Антагонист интерлейкина

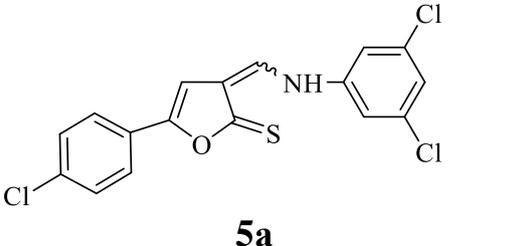
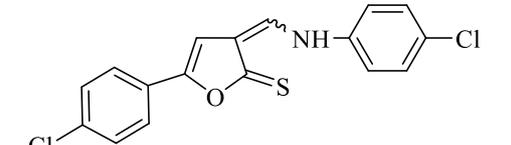
Проведя сравнительный анализ результатов программы PASS для молекул **1a-d**, можно сделать вывод о том, что все соединения могут рассматриваться как субстрат фермента CYP2C12 и противовоспалительное средство.

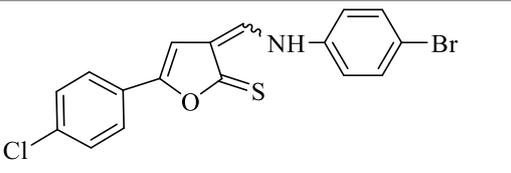
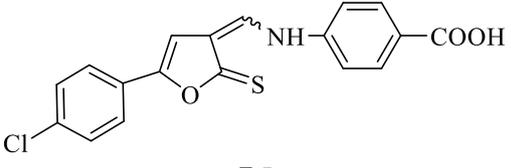
Фермент CYP2C12 является специфическим ферментом у женских особей крыс. В базе данных UniProt указано, что он не был выделен экспериментально, предположение о его существовании сделано исходя из данных экспрессии соответствующего гена. Авторы [57] установили, что при старении у крыс мужского пола увеличивается выработка этого белка, при этом активность и выделение фермента CYP2C6 (доминирующая у женских особей изоформа) никак не изменились. Это говорит о том, что именно белок CYP2C12 является ключевым в процессе старения у крыс. Являясь субстратами данного фермента, соединения **1a-d** могут выступать своего рода индикаторами выработки CYP2C12, т.е. потенциально возможно их использование в исследованиях процессов старения не только у крыс, но в дальнейшем и у человека.

Не дает достаточных сведений о биоактивности наличие у **1a** и **1d** таких пунктов, как антагонист интерлейкина, потому что в организме человека синтезируется свыше 50 протеинов этого класса, и агонист целостности мембраны, т.к. не известно, в какую сторону происходит отклик (уменьшается, увеличивается, блокируется).

Стоит отметить, что введение электронодонорных заместителей в бензольное кольцо значительно снижает биологическую активность соединений **1b** и **1c** по сравнению с остальными.

2.3.2 5-(4-хлорфенил)-3-((R-фенил)амино)метилена)фуран-2(3H)-тионы

 <p style="text-align: center;">5a</p>	0,937	0,002	Усиливающий агент экспрессии HMGCS2
	0,735	0,013	Средство против артрита
	0,703	0,004	Антагонист интерлейкина
	0,938	0,002	Усиливающий агент экспрессии HMGCS2
	0,757	0,011	Средство против артрита

5b	0,709	0,004	Антагонист интерлейкина
 5c	0,942	0,002	Усиливающий агент экспрессии HMGCS2
	0,663	0,005	Антагонист интерлейкина
	0,645	0,023	Средство против артрита
 5d	0,898	0,003	Усиливающий агент экспрессии HMGCS2
	0,814	0,018	Ингибитор хлордекон-редуктазы
	0,709	0,021	Ингибитор 5-O-(4-кумароил)-D-кинат 3'-монооксигеназы

Судя по полученным данным, у тионов **5a-d** сохранилась биоактивность в качестве средства от артрита и антагониста интерлейкина, значит, именно фрагмент 5-(4-хлорфенил)-3-фуран-2(3H)-тиона является фармакофорной группой; но отсутствует – как субстрата CYP2C12.

При этом появилось новое свойство – активирующий агент экспрессии гена HMGCS2. В UniProt фермент HMG-CoA (гидрокси метилглутарил-КоА-синтаза), транскрибируемый одноименным геном, числится как экспериментально выделенный. Его синтез в организме человека наиболее активен в печени и толстой кишке [58]. Митохондриальный HMG-CoA обеспечивает нормальный синтез кетонных тел в организме, в случае недостаточной выработки фермента у больного могут наблюдаться гипогликемия, дикарбоксильная ацидурия и повышенный уровень жирных кислот в плазме [59-60].

Таким образом, будучи катализаторами экспрессии гена HMGCS2, соединения **5a-d** могут использоваться в лечении гипогликемии, обусловленной сбоями в трансляции HMG-CoA. Длительное сохранение гипогликемии у больного приводит к развитию сахарного диабета, поэтому 5-(4-хлорфенил)-3-((R-фенил)амино)метил)фуран-2(3H)-тионы можно рассматривать как потенциальные средства для профилактики этого

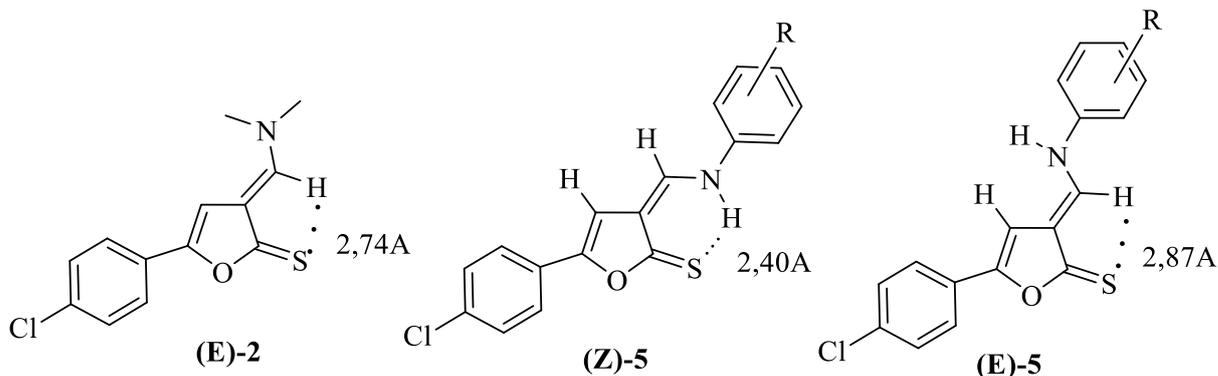
заболевания. Вероятнее всего, что в лечении генетических заболеваний, связанных с геном HMGCS2 и описанных в [60], рассматриваемые молекулы будут бесполезны, поскольку не обладают мутагенными свойствами.

Особо отметим, что введение брома в качестве заместителя у **5b** заметно снизило биологическую активность, показатели $<0,700$ приведены для сравнения с остальными соединениями. Введение в молекулу карбоксильной группы у **5d** значительно уменьшило описанные выше свойства, присутствуют особые ингибирующие свойства, не проявлявшиеся у **5a-c**.

2.4 Квантово-химические расчеты термодинамических констант

Для сравнения устойчивости изомеров для соединений **5a-d** были проведены квантово-химические расчеты в программе Firefly 8.20. Для первичной оптимизации молекул применялся полуэмпирический метод PM3, что позволило сократить время дальнейших расчетов методом Хартри-Фока с базисным набором 6-31G(d). В среднем, на исследование одного изомера было потрачено около 12 часов. Для сравнения, расчеты для исходных пара-замещенных анилинов занимали по 6 часов каждый.

Проведенный анализ установил геометрию для Z- и E-изомеров для соединений **2** и **5a-d**. Выявлено, что между атомом S в тиогруппе и атомом H аминотметиленовой группы возможно образование водородной связи, расстояние S-H у (E)-**2** составляет 2,74 Å, у **5a-d** для Z-изомера – 2,40 Å, для E-изомера – 2,87 Å, что позволяет сделать вывод о большей устойчивости Z-изомера для **5a-d**.



Расчет стандартных термодинамических констант показал, что 3-ариламинометилен-3*H*-фуран-2-тионы являются термодинамически допустимыми соединениями ($\Delta_f G^0_{298} < 0$), для которых *Z*-изомеры более энергетически выгодны. Также по энергиям Гиббса образования можно заключить, что для тиона **2** более характерен *E*-изомер, что совпадает с результатами NOESY 1D.

Анализ энергий Гиббса реакций получения 3-ариламинометилен-3*H*-фуран-2-тионов **5a-d** выявил, что синтез (*Z*)-**5** из (*Z*)-**2** термодинамически более выгодно, чем превращение (*E*)-**2** в (*E*)-**5**. Если допустить, что в ходе реакции изомеры не сохраняются, а переходят друг в друга, то расчеты показывают, что реакция (*E*)-**2**→(*Z*)-**5** более вероятна, чем (*Z*)-**2**→(*E*)-**5**. Поскольку тион **2** существует в *E*-форме, что подтверждено и практически, и термодинамически, то получается, что наиболее выгодно получение *Z*-формы 3-ариламинометилен-3*H*-фуран-2-тионов, т.к. значение $\Delta_f G^0_{298}$ в таком случае наименьшее отрицательное.

		$\Delta_f G^0_{298}$, КДж/моль	$\Delta G_{(Z)} - \Delta G_{(E)}$, КДж/моль	$\Delta_f G^0_{298}$, КДж/моль	
2	Z	-3,90E+06	49,70	Z→Z, E→E	Z→E, E→Z
	E	-3,90E+06			
5a	Z	-6,71E+06	-12,96	-42,62	7,08
	E	-6,71E+06		20,04	-29,66
5b	Z	-5,50E+06	-13,38	-48,55	1,15
	E	-5,50E+06		14,53	-35,17
5c	Z	-1,10E+07	-12,41	-48,38	1,32
	E	-1,10E+07		13,73	-35,97
5d	Z	-4,79E+06	-12,50	-45,32	4,37
	E	-4,79E+06		16,88	-32,82

Таблица 2 – Значения энергии Гиббса для реакций и продуктов переаминирования 5-(4-хлорфенил)фуран-2-(3*H*)-тиона **2**

ВЫВОДЫ

- 1) Показано, что оптимальным для синтеза 5-(4-*R*-фенил)-3-((диметиламино)метилден)фуран-2(3*H*)-тионов является нагревание до 95 °С при постоянном перемешивании в среде толуола.
- 2) Показано, что 5-(4-хлор-фенил)-3-((диметиламино)метилден)фуран-2(3*H*)-тион активно вступает в реакции переаминирования с анилинами, имеющими электроноакцепторные заместители, при этом продукты взаимодействия – 3-ариламинометилен-3*H*-фуран-2-тионы – существуют в растворе в виде *Z*- и *E*-изомеров.
- 3) На основании данных ЯМР ¹H, ¹³C, NOESY доказано, что полученные соединения – 3-ариламинометилен-3*H*-фуран-2-тионы – существуют в виде смеси *E*- и *Z*- изомеров с преобладанием *Z*-формы;
- 4) Проведен анализ биологической активности с применением программы PASS для 3-ариламинометилен-3*H*-фуран-2-тионов, он показал их потенциал в качестве препаратов от гипогликемии (профилактика сахарного диабета) и артрита. Аналогичный анализ для 5-(4-*R*-фенил)фуран-2-(3*H*)-тионов выявил, что именно в них содержится фармакофорная группа.
- 5) Квантово-химические расчеты подтвердили, что 5-(4-хлор-фенил)-3-((диметиламино)метилден)фуран-2(3*H*)-тион существует в форме *E*-изомера; для 3-ариламинометилен-3*H*-фуран-2-тионов наиболее энергетически выгодна *Z*-форма из-за более короткой водородной связи между атомами S и H в –NH группе.