

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биорганической химии

**Синтез и реакции алкилирования (Z)-5-арил-[(2-R-
фенил)амино]метилен}фуран-2(3H)-тионов.**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) IV курса 412 группы

направлению 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Мамлеевой Жанны Вадимовны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

зав. кафедрой, д.х.н., профессор _____

должность, уч. степень, уч. звание

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор _____

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

подпись, дата

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Саратов 2024

Актуальность и цель работы. На протяжении многих лет енаминовые соединения представляют интерес для химиков и медиков, в связи с их широким спектром биологической активности.

Соединения, содержащие диметиламинометиленовую группу выступают синтонами в синтезе систем, обладающих противоопухолевой [1], противосудорожной [1], противовоспалительной [1], противовирусной [1] и антибиотической активностью [2] и применяются в качестве против лейкозного препарата иматаниба [3].

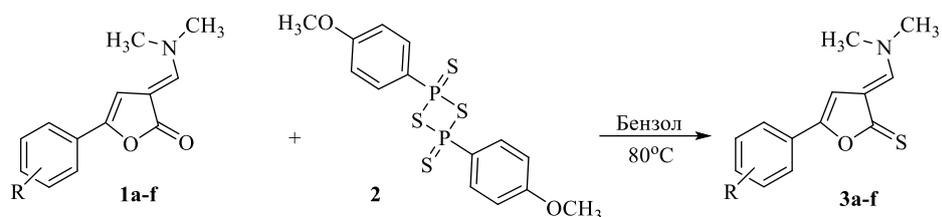
Анализ периодической печати показал отсутствие данных о синтезе структур, содержащих одновременно как ариламинометиленовый фрагмент, так и фуран-2(3*H*)-тионовый цикл, что обуславливает актуальность данной работы.

Это представляет интерес для исследования химии данного класса соединения с перспективами поиска путей построения структур, содержащих фармакофорные фрагменты, и дальнейшими реакциями для трансформации структур.

В связи с этим **целью** данной работы является разработка метода синтеза 5-арил-3-[[2-*R*-фенил)амино]метилен}фуран-2(3*H*)-тионов и изучение их поведения в реакциях алкилирования.

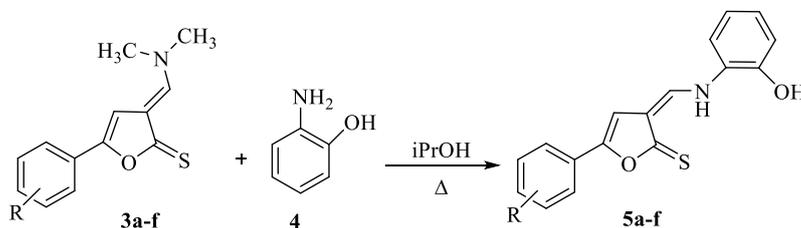
Основное содержание работы

Введение атома серы в молекулы 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов позволит повысить синтетический потенциал данных структур и получать новые классы систем, обладающих широким спектром биологической активности. Так, нами проведены исследования реакции тионирования **1a-f** селективным тионирующим реагентом Лавессона **2** при кипячении в эквимольном соотношении исходных реагентов, где в качестве растворителя использовали бензол при температуре 80 °С, нами были получены 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионы **3a-f**.



R= 4-H (a), 4-CH₃ (b), 3,4-(CH₃)₂ (c), 4-OCH₃ (d), 4-Cl (e), 4-Br (f)

Молекулы, содержащие диметиламинометилиденовый фрагмент способны вступать в реакции с различными аминами (алифатические, ароматические, гетероциклические), протекающие с элиминированием молекулы диметиламина, что приводит к конструированию новых сложнопостроенных гетероциклических структур. Нами была исследована реакционная способность 5-арилзамещённых 3-[(диметиламино)метилен]-фуран-2(3*H*)-тионов **3a-f** в реакции ароматическим амином, содержащим электронодонорный заместитель - 2-аминофенолом **4**. Данное превращение проводили в изопропиловом спирте в условиях термической активации реакционной смеси. Результатом взаимодействия явились (*Z*)-3-{[2-гидроксифенил)амино]метилен}-5-арилфуран-2(3*H*)-тионы **5a-f**.



R= 4-H (a), 4-CH₃ (b), 3,4-(CH₃)₂ (c), 4-OCH₃ (d), 4-Cl (e), 4-Br (f)

Строение продуктов **5a-f** установлено на основании данных ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C, HSQC, HMBC спектроскопии и двумерной корреляции NOESY.

Так, в ИК спектре (*Z*)-3-{[(2-гидроксифенил)амино]метилен}-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-тиона **5e** присутствуют основные полосы поглощения, отвечающие тиолактону фуран-2(3*H*)-тионового кольца при 1091 см⁻¹, двойной связи C=C в области 1639 см⁻¹, NH-группе отвечает полоса поглощения в области 3416 см⁻¹, а OH-группе соответствует полоса поглощения 3474 см⁻¹.

В ЯМР ¹H спектре (*Z*)-3-{[(2-гидроксифенил)амино]метилен}-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-тиона **5e** ключевыми сигналами являются мультиплет

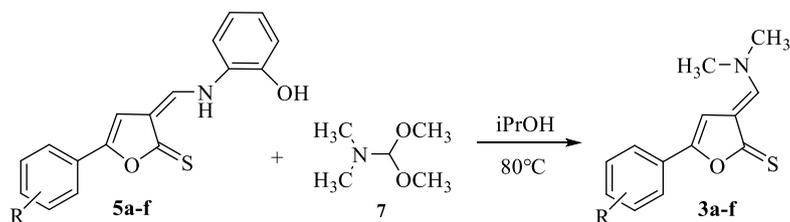
ароматических протонов, проявляющийся в области при 6.92-6.99 м.д., ароматическим протонам аминифенольного фрагмента отвечает триплет при 7.09-7.13 м.д., также ароматическим протонам отвечают дублет при 7.48 м.д. и дублет при 7.69 м.д., винильный протон фуран-2(3*H*)-тионового кольца проявляется в области 7.04 м.д., протону при экзоциклической двойной С=С связи отвечает дублет при 8.95 м.д., протону гидроксильной группы соответствует синглет при 10.65 м.д., а NH-группе соответствует дублет при 13.24 м.д. Так, наличие в структуре соединения **5e** двойной С=С связи позволяет полагать о существовании конечного продукта в виде смеси *Z*-,*E*-изомеров. Однако, на основании ЯМР-спектроскопии нами показано, что данное соединение существует в виде *Z*-изомера, что вероятно можно доказать смещением сигнала протона группы NH в область слабых полей (13.16-13.24 м.д.), а также наблюдение КССВ на *H*-связанном протоне ($J = 12.0-14.2$ Гц), подтверждает существование полученных соединений **5a-f** цис-енаминной конфигурации с внутримолекулярной водородной связью по типу NH \cdots S.

Так, в спектре NOESY2D соединения **5e** наблюдается кросс-пик при 10.64/13.25 м.д., позволяющий полагать о пространственной сближенности гидроксильной и аминогруппы, что дополнительно доказывает внутримолекулярное взаимодействие между этими функциональными группами, что свидетельствует в пользу *Z*-формы полученного соединения.

Таким образом, установлено, что при взаимодействии 5-арилзамещённых 3-[(диметиламино)метилен]фуран-2(3*H*)-тионов с 2-аминофенолом при термической активации происходит образование 3-[[2-(гидроксифенил)амино]метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов. Структура полученных соединений доказана элементным анализом, ИК- и ЯМР-спектроскопией.

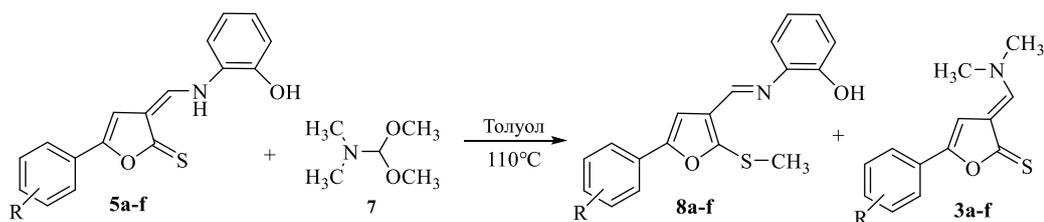
С целью изучения химических свойств нами была изучена реакция (*Z*)- 3-[[2-(гидроксифенил)амино]метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **5a-f** с ДМФА-ДМА. Наличие нескольких реакционных центров может направить реакцию как по атому азота аминогруппы, так и по атому серы. Показано, что

при осуществлении взаимодействия исходных реагентов в эквимолярном соотношении в среде полярного растворителя – изопропилового спирта и при кипячении реакционной смеси происходит ретро-реакция, сопровождающаяся образованием 5-арилзамещённых 3-[(диметиламино)метилен]фуран-2(3*H*)-тионов **3a-f**.



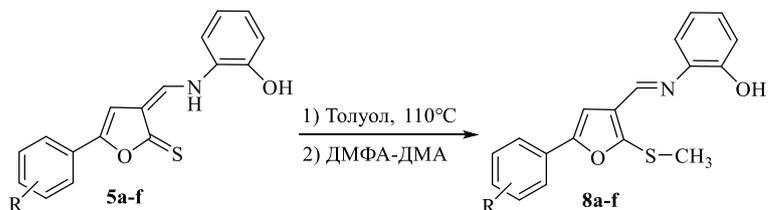
R= 4-H (a), 4-CH₃ (b), 3,4-(CH₃)₂ (c), 4-OCH₃ (d), 4-Cl (e), 4-Br (f)

Смешение исходных реагентов при комнатной температуре и с последующим кипячением в среде толуола приводит к образованию смеси соединений - продукта *S*-алкилирования и продукта ретро-реакции диметиламинометиленового производного фуран-2(3*H*)-тиона.



R= 4-H (a), 4-CH₃ (b), 3,4-(CH₃)₂ (c), 4-OCH₃ (d), 4-Cl (e), 4-Br (f)

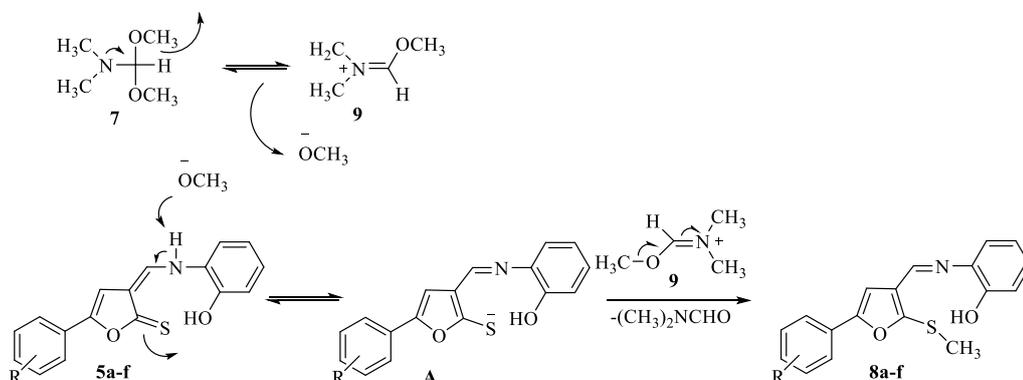
А первоначальное нагревание исходных субстратов - (*Z*)- 3-[[2-гидроксифенил)амино]метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **5a-f** до кипения в среде толуола с последующим добавлением ДМФА-ДМА дает единственный продукт *S*-алкилирования - 2-(((2-(метилтио)-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)амино)фенолы **8a-f**.



R= 4-H (a), 4-CH₃ (b), 3,4-(CH₃)₂ (c), 4-OCH₃ (d), 4-Cl (e), 4-Br (f)

Преимуществами использования в качестве нашего подхода к алкилированной системе состоит в том, что он не предполагает традиционной

обработки тиолактамов основанием с последующим алкилированием *in situ* образующегося сульфид-аниона **A**. Вероятно, алкилирование по атому серы может происходить за счёт образования положительно заряженных частиц катиона иминия **9**, включающих сдвиг неподелённой пары на атоме азота в ДМФА-ДМА с сопутствующей потерей метоксид-аниона. Который может депротонировать азот (Z)-3-[[2-(R-фенил)амино]метилен]-5-арилфуран-2(3H)-тионов **5a-f**. Образовавшийся таким образом сульфид-анион **A** может затем атаковать катион иминия **9** по метильной группе, образуя S-метилированный продукт **8a-f** с высвобождением молекулы N,N-диметилформаида.



В ИК спектре 2-(((5-(4-бромфенил)-2-(метилтио)фуран-3-ил)метилен)амино)фенола **8f** присутствуют основные полосы поглощения, отвечающие связи C – S при 734 см⁻¹ и 747 см⁻¹, двум двойным связям C=C в области 1474 см⁻¹ и 1600 см⁻¹, C=N отвечает полоса поглощения в области 1622 см⁻¹, а ОН-группе соответствует полоса поглощения 3371 см⁻¹.

В ЯМР ¹H спектре (Z)-2-(((5-(4-бромфенил)-2-(метилтио)фуран-3-ил)метилен)амино)фенола **8f** ключевыми сигналами являются мультиплет ароматических протонов, проявляющийся в области при 6.78-6.92 м.д., ароматическим протонам аминофенольного фрагмента отвечает триплет при 7.06 м.д., также ароматическим протонам отвечают дублет при 7.19 м.д., дублет при 7.79 м.д., винильный протон фуран-2(3H)-тионового кольца проявляется в области 7.62 м.д., протону при экзоциклической двойной C=C связи отвечает

дублет при 8.59 м.д., протону гидроксильной группы соответствует синглет при 8.97 м.д.

Таким образом, установлено, что при взаимодействии соединений (Z)- 3-[[2-(гидроксифенил)амино]метилен}-5-арилфуран-2(3H)-тионов **5a-f** с ДМФА-ДМА при термической активации в неполярном растворителе при последовательном смешивании может происходить образование S-алкилированного продукта - (Z)-2-(((2-(метилтио)-5-арилфуран-3(2H)-илиден)метил)амино)фенолов **8a-f**, а при использовании полярного растворителя происходит образование 5-арилзамещённых 3-[(диметиламино)метилен]фуран-2(3H)-тионов **3a-f**. Структура полученных соединений доказана элементным анализом, ИК- и ЯМР-спектроскопией.

2.4. Биологическая активность

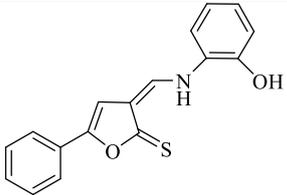
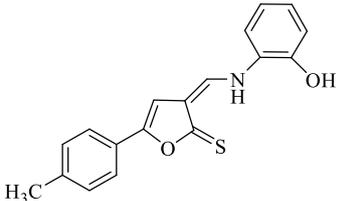
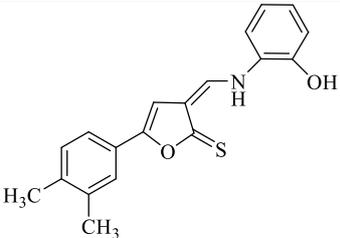
В 96-луночный плоскодонный планшет для культивирования клеток было внесено 0,300 мл среды LB и 0,012 мл раствора анализируемого соединения в ДМСО с концентрацией 10 мг/мл (раствор готовили путем растворения 2,0 мг соединений в 0,2 мл ДМСО). Затем был сделан ряд из двукратных разведений по 0,150 мл в диапазоне концентраций от 0,0004 мг/мл до 0,8 мг/мл. В каждую лунку планшета было внесено по 0,150 мл бактериальных суспензий (10⁶ кл/мл). В работе были использованы штаммы *Escherichia coli* K-12 (IBPPM 204; получен из Коллекции ризосферных микроорганизмов ИБФРМ РАН), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (B-6643; получен из Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов НИЦ «Курчатовский институт») и *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (B-8172; получен из Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов НИЦ «Курчатовский институт»). В результате добавления бактериальной суспензии конечный диапазон исследуемых концентраций составил от 0,0002 до 0,400 мг/мл.

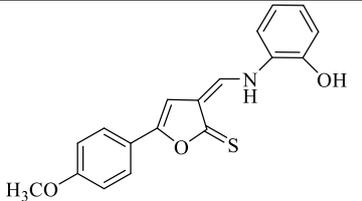
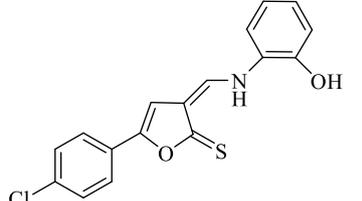
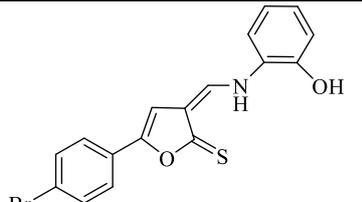
Планшет инкубировали в течение 6 часов при 37 °С. Измеряли оптическую плотность растворов на микропланшетном ридере Multiskan Ascent (Thermo, Финляндия) при длине волны 595 нм (OD₅₉₅) сразу после внесения бактерий и

после 6 часов инкубирования. Контролем служили лунки с бактериальной культурой без внесения растворов исследуемых соединений. По окончании инкубирования рассчитывали изменение OD595 в каждой лунке. За проявление антибактериальной активности принималось более низкое повышение OD595, чем в контрольных лунках.

Сравнение соединений по антибактериальной активности проводили по показателю EC₅₀ (концентрация соединения, вызывающая 50% ингибирование роста бактериальной культуры), которую рассчитывали графически – по пересечению прямой, соответствующей 50% средней OD контрольных лунок, графиком зависимости процента ингибирования исследуемого соединения от его концентрации.

Тестируемые вещества вносились в 5 повторах, эксперимент повторяли 3 раза.

Соединение	Значение EC ₅₀ (мкг/мл) в отношении бактериальных культур		
	<i>E. coli</i> K12	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>S. aureus</i> ATCC 25923
	50	30	0.8
	-	20	0.5
	-	330	1.9

	340	90	0.1
	360	80	0.5
	270	110	0.5
Фурадонин	5	30	5.5

Для оценки антибактериальной активности органических соединений были проведены тесты в отношении бактериальных культур штаммов *Escherichia coli* K-12, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, полученные из коллекций ИБФРМ РАН и ВКПМ. Бактерии культивировали на жидкой среде LB с добавлением анализируемых соединений в диапазоне концентраций 0,2-400 мкг/мл.

Наибольшая активность в отношении трёх модельных культур бактерий была выявлена для (Z)-3-[[2-гидроксифенил)амино]метилен}-5-фенилфуран-2(3H)-тиона, так же в отношении штамма *E. coli* K12 была проявлена наибольшая активность. В отношении штамма *S. aureus* ATCC 25923 все соединения были в 2-10 раз более активными, чем фурадонин.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что при взаимодействии 3-((диметиламино)метилен)-5-R-фенилфуран-2(3*H*)-тионов в реакциях с 2-аминофенолом происходит образование 3-((ариламино)метилен)-5-R-фенилфуран-2(3*H*)-тионов.
2. Установлено, что отличительной особенностью реакции является образование продукта в виде *Z*-изомера.
3. При взаимодействии (*Z*)-5-арил-3-[[2-R-фенил)амино]метилен}фуран-2(3*H*)-тионов с ДМФА-ДМА происходит образование (*Z*)-2-(((2-(метилтио)-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил)амино)фенол. Установлено, что селективность протекания данного превращения зависит от температуры процесса и полярности используемого растворителя, а также от последовательности смешения исходных реагентов.
4. Строение полученных соединений охарактеризовано на основании данных элементного состава, ИК- и ЯМР-спектроскопии.
5. Скрининг биологической активности полученных соединений показал высокую антибактериальную активность исследуемых соединений.

Список публикаций

1. Tikhomolova A. S., **Mamleeva Z. V.**, Yegorova A. Yu. Synthesis of New Representatives of Push–Pull Enamines 5-Aryl-3-((dimethylamino)methylene)furan-2(3H)-Ones / A. S. Tikhomolova, Z. V. Mamleeva, A. Yu. Yegorova // Chemistry proceedings– 2023. – Vol. 14. – №1. – P. 1–6.
2. Тихомолова А. С., **Мамлеева Ж. В.**, Егорова А. Ю. Эффективный синтез (Е)-3-[(диметиламино)метилен]фуран-2(3H)-тионов и реакции переаминирования с их участием / А. С. Тихомолова, Ж. В. Мамлеева, А. Ю. Егорова // Химия Гетероциклических соединений – 2024. – Vol. 60. – № 3/4. – P. 138–142.
3. **Мамлеева Ж. В.**, Тихомолова А. С. Синтез (арилзамещённые)аминометиленфуран-2(3H)-тионов / Ж. В. Мамлеева, А. С. Тихомолова // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023», Москва 10-21 апреля 2023 г. – С. 653. Участие представлено в форме стендового доклада.
4. **Мамлеева Ж. В.**, Тихомолова А. С. Реакция алкилирования в ряду 3-ариламинометилен-3H-фуран-2-тионов / Ж. В. Мамлеева, А. С. Тихомолова // Достижение молодых учёных: сборник тезисов VIII Всероссийской молодежной конференции, Уфа 25-26 мая 2023 г. – С. 94-95. Участие представлено в форме стендового доклада.
5. **Мамлеева Ж. В.**, Тихомолова А. С., Егорова А. Ю. Синтез арилзамещённых аминометиленфуран-2(3H)-метилтионов. / Ж. В. Мамлеева, А. С. Тихомолова, А. Ю. Егорова // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: сборник тезисов VI Всероссийской молодежной конференции, Уфа 23-24 ноября 2023. - С. 57-58. Участие представлено в форме стендового доклада.

6. **Мамлеева Ж. В.**, Тихомолова А. С., Егорова А. Ю. Синтез (*E,Z*)-3-[[5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино)-метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов / Ж. В. Мамлеева, А. С. Тихомолова, А. Ю. Егорова // Достижение молодых учёных: сборник тезисов IX Всероссийской молодежной конференции, Уфа 23-24 мая 2023 г. – Участие представлено в форме стендового доклада.