

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

Кафедра органической и биорганической химии

**5-Ариламинометиленфуран-2(3H)-тионы. Синтез, реакция
алкилирования и биологическая активность.**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 2 курса 251 группы
направления 04.04.01 – «Химия»

Института химии

Дамзиной Жанны Вадимовны

Научный руководитель
зав. кафедрой, д.х.н., профессор _____
подпись, дата

А. Ю. Егорова

Зав. кафедрой
д.х.н., профессор _____
подпись, дата

А. Ю. Егорова

Саратов 2026

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, противосудорожной, противовоспалительной, противовирусной и антибиотической активностью.

Анализ литературы 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, изучение их поведения в реакции алкилирования и определение биологической активности.

В **задачи** исследования входило:

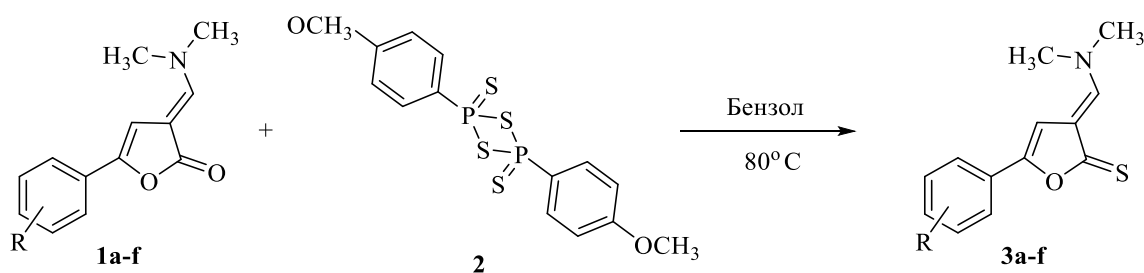
- Разработка условий взаимодействия 3-[[диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов с электронодонорными заместителями (2-аминофенол, 1,2-фенилендиамин, 2-амино-4-метилфенол);
- изучение поведения 3-[[2-гидроксифенил)амино]метилен}-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов в реакциях алкилирования с участием ДМФА-ДМА;
- выявление вероятных схем протекания изучаемых взаимодействий;
- доказательство структуры синтезированных соединений на основании элементного анализа, ИК-, ЯМР спектроскопии;

- Скрининг биологической активности 5-арил-3-[[2-(R-фенил)амино]метилен]фуран-2(3*H*)-тионов.

Основное содержание работы

Тионирование карбонильного атома углерода 3 – [(диметиламино)метилен] – 5 – арилфуран – 2(3*H*) – онов позволяет получить новые системы, обладающие высокой реакционной способностью и широким спектром биологической активности [32].

Так, нами проведены исследования введения атома серы в структуру молекул **1a-f** селективным тионирующим реагентом Лавессона **2** при кипячении в эквимолярном соотношении исходных реагентов, где в качестве растворителя использовали бензол при температуре 80 °С, в результате нами были получены 3 – [(диметиламино)метилен] – 5 – арилфуран – 2(3*H*) – тионы **3a-f** (схема 1).

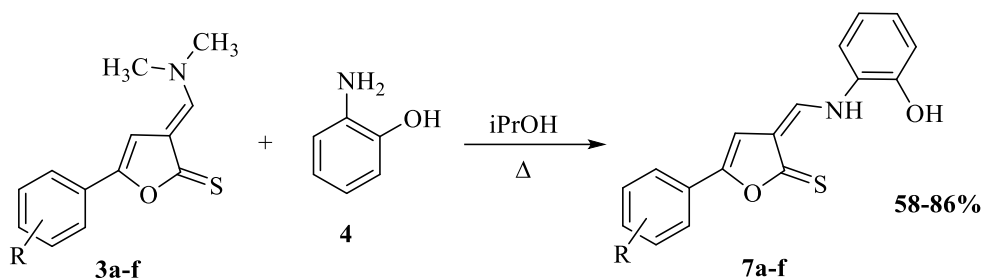


R= H (a), 4-CH₃ (b), 3,4-(CH₃)₂ (c), 4-OCH₃ (d), 4-Cl (e), 4-Br (f)

Схема 1

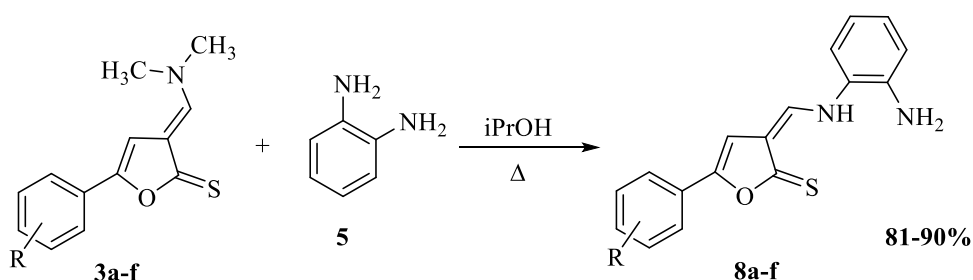
Нами была исследована реакционная способность 3 – [(диметиламино)метилен] – 5 – арилфуран – 2(3*H*) – тионов **3a-f** в реакции с ароматическими аминами, содержащими электронодонорные заместители (2 – аминофенол **4**, 1,2 – фенилендиамин **5**, 2 – амино – 4 – метилфенол **6**). Данное превращение проводили в изопропиловом спирте в условиях термической активации реакционной смеси. При взаимодействии происходило образование (Z)-3-[[2-(гидроксифенил)амино]метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **7a-f** (схема 2), (Z)-3-[[2-(аминофенил)амино]метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **8a-f** (схема 3),

(Z)-3-[[2-(гидрокси-4-метилфенил)амино]метилен]-5-арилфуран-2(3H)-тионов **9a-f** (схема 4).



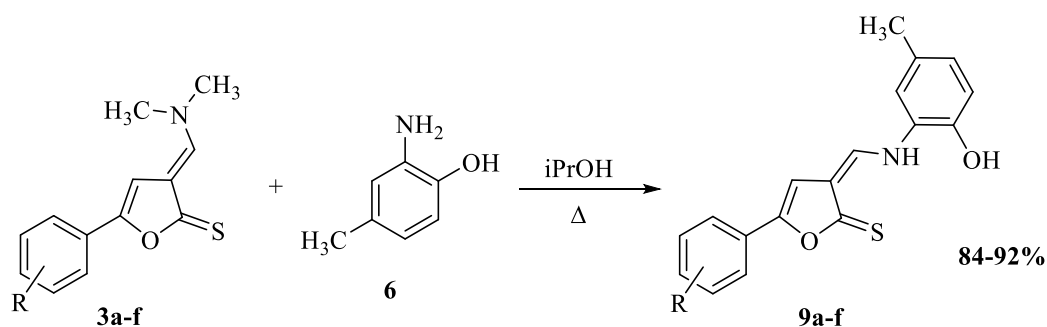
R= H (a), 4-CH₃ (b), 3,4-(CH₃)₂ (c), 4-OCH₃ (d), 4-Cl (e), 4-Br (f)

Схема 2



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

Схема 3



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

Схема 4

Строение продуктов **7a-f**, **8a-f**, **9a-f** установлено на основании данных ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C, HSQC, HMBC спектроскопии и двумерной корреляции NOESY.

Первоначальное нагревание субстратов - (Z)- 3-[[2-(гидроксифенил)амино]метилен]-5-арилфуран-2(3H)-тионов **7a-f** до

кипения в среде толуола с последующим добавлением ДМФА-ДМА **13** дает единственный продукт *S*-алкилирования - 2-[[2-(метилтио)-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]амино}фенолы **14a-f** (схема 5).

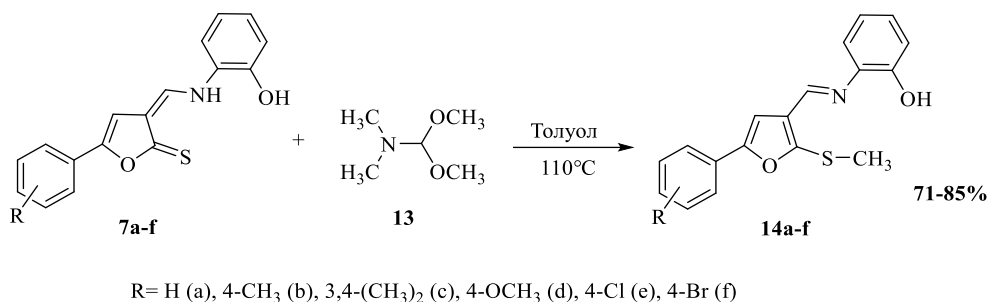


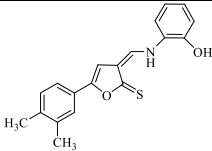
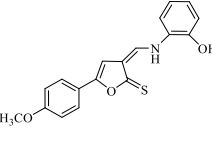
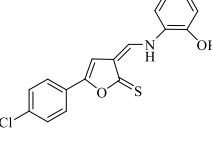
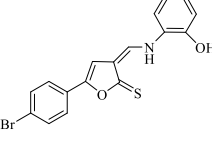
Схема 5

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 (табл. 1).

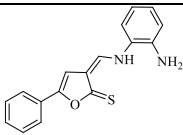
Таблица 1. Биологическая активность синтезируемых соединений **7a-f**

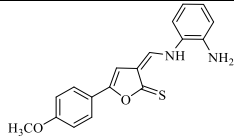
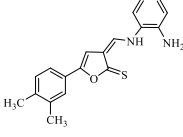
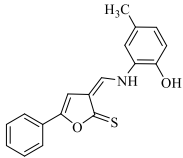
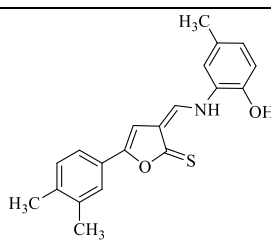
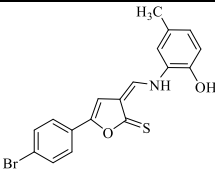
Соединение	Значение EC ₅₀ (мкг/мл) в отношении бактериальных культур		
	<i>E. coli</i> K12	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>S. aureus</i> ATCC 25923
	50	30	0.8
	-	20	0.5

	-	330	1.9
	340	90	0.1
	360	80	0.5
	270	110	0.5
Фурадонин	5	30	5.5

Наибольшая активность в отношении трёх модельных культур бактерий была выявлена для (*Z*)-3-[[2-(2-гидроксифенил)амино]метилен]-5-фенилфуран-2(3*H*)-тиона **7a**. Для штаммов культуры *P. Aeruginosa* антибактериальную активность проявили (*Z*)-3-[[2-гидроксифенил)амино]метилен]-5-фенилфуран-2(3*H*)-тион **7a** и (*Z*)-3-[[2-гидроксифенил)амино]метилен]-5-(*p*-толил)фуран-2(3*H*)-тион **7b**. В отношении штамма *S. aureus* ATCC 25923 все соединения были в 2-10 раз более активными, чем фурадонин.

Таблица 2. Значения EC₅₀ исследованных соединений **8a,c,d** и **9a,c,f**.

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
	>400	>400	300

	>400	>400	350
	150	125	175
	32	22	35
	9	6	>400
	11	6,5	40
Фурадониин	13	2	10

Наиболее активными из исследованных веществ в отношении всех трёх бактериальных тест-культур были соединения **9a** и **9f**, активность которых незначительно отличалась от действия нитрофурантоина. Соединение **9c** было активным в отношении грамотрицательных бактерий и почти не оказывало действия в исследованном диапазоне концентраций на культуру стафилококка. Соединение **8c** проявило слабую антимикробную активность в отношении всех трех исследованных бактериальных культур. Соединения **8a** и **8d** не оказывали ингибирующего действия на рост грамотрицательных бактерий, но проявили слабую антимикробную активность в отношении стафилококка.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что при взаимодействии 3-[(диметиламино)метилен]-5-R-фенилфуран-2(3*H*)-тионов в реакциях с 2-аминофенолом (1,2-фенилендиамином, 2-амино-4-метилфенолом) происходит образование 3-[(ариламино)метилен]-5-R-фенилфуран-2(3*H*)-тионов.
2. Установлен, что впервые полученные соединения существуют в виде *Z*-изомера.
3. При взаимодействии (*Z*)-3-{[(2-гидроксифенил)амино]метилен}-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов с ДМФА-ДМА происходит образование 2-{[(2-(метилтио)-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метил]амино}фенолов. 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 в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий. Соединения (*Z*)-3-{[(2-гидроксифенил)амино]метилен}-5-фенилфуран-2(3*H*)-тион **7a** и (*Z*)-3-{[(2-гидроксифенил)амино]метилен}-5-(*p*-толил)фуран-2(3*H*)-тион **7b** являются соединениями лидерами и являются перспективными для дальнейших исследований.

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(3*H*)-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 (*E*)-3-[(диметиламино)метилен]фуран-2(3*H*)-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(3*H*)-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-3*H*-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(3*H*)-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.