

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**3-АРИЛАМИНОМЕТИЛИДЕН-3Н-ФУРАН-2-ТИОНЫ.
СИНТЕЗ И РЕАКЦИЯ ПЕРЕАМИНИРОВАНИЯ.**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) IV курса 412 группы

направлению 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Савиной Кристины Вячеславовны

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 2025

Актуальность и цель работы. Тиокарбонильные соединения – широкий класс химических соединений, содержащих, по крайней мере, одну органическую группу, связанную с тиокарбонильным углеродом. Данный класс соединений интересен большей реакционной способностью, чем их карбонильные (кислородные) аналоги. Они легко вступают в реакции нуклеофильного, электрофильного присоединения и циклоприсоединения, обладают биологической активностью. Соединения, содержащие одновременно тиокарбонильную группу, аминогруппу и фенольный фрагмент, представляют собой важный класс органических веществ, обладающих высокой биологической активностью и широким спектром применения в синтезе ингибиторов коррозии, красителей [4], полимеров [5] и фармакологически важных соединений [6].

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.

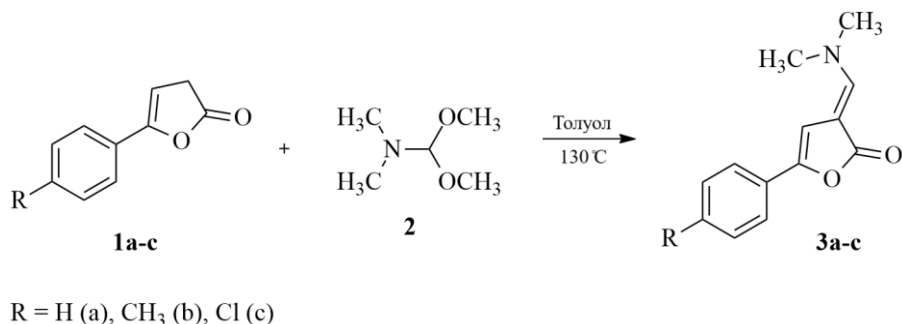
На основе проведенного литературного обзора можно сделать вывод об отсутствии данных о синтезе структур, одновременно содержащих ариламинометиленовый фрагмент и фуран-2(3*H*)-тионовый цикл, что обуславливает актуальность данной работы.

В связи с этим **целью** данной работы является синтез и реакция переаминирования в ряду 3-ариламинометилен-3*H*-фуран-2-тионов.

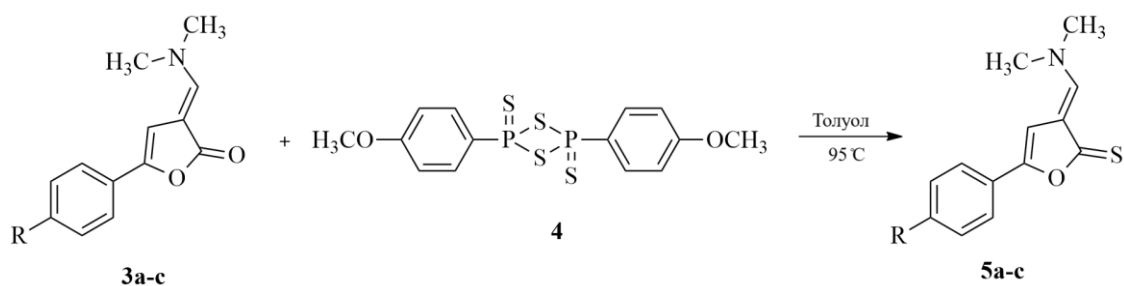
Основное содержание работы

N,N-диметилформаид-диметилацеталь (ДМФА-ДМА) – высокоэффективный реагент в реакциях введения диметиламинометиленового фрагмента. Наличие метокси групп в данной молекуле, обеспечивающих частично положительный заряд на атоме углерода, обуславливает высокий синтетический потенциал ДМФА-ДМА и позволяет выстраивать новый углеродный скелет. Так, был проведен синтез 3-ариламинометилен-3*H*-фуран-

2-онов **3a-c** из исходных соединений 5-(4-R-фенил)фуран-2(3H)-онов **1a-c** и ДМФА-ДМА **2** в эквимольном соотношении в герметичном реакторе при температуре 130 °С в течение 15 минут, где в качестве растворителя выступал толуол.



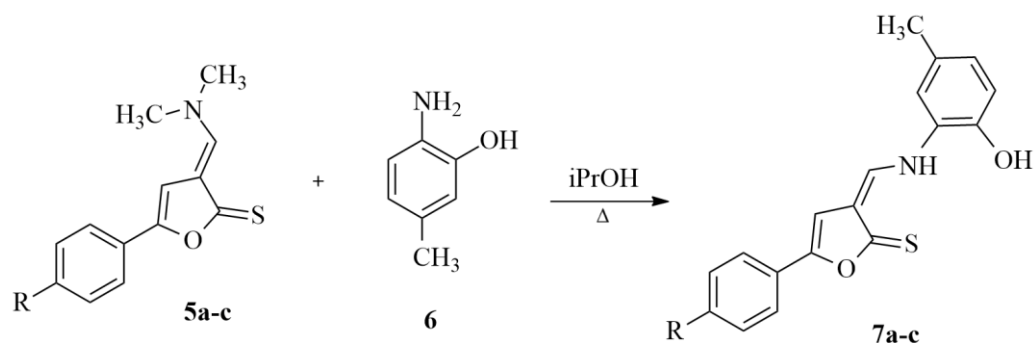
Реагент Лавессона позволяет эффективно замещать атом кислорода в фурановом цикле на атом серы. Замещение атома кислорода карбонильной группы на более поляризуемый атом серы повышает электронную плотность, тем самым увеличивая реакционную способность молекул, что позволяет получать новые классы соединений. Таким образом, были проведены реакции тионирования 3-ариламинометилен-3H-фуран-2-онов **3a-c** реагентом Лавессона **4** при кипячении в эквимольном соотношении. Реакционную смесь, растворенную в толуоле, кипятили в течение часа при температуре 95 °С. Получили 3-ариламинометилен-3H-фуран-2-тионы **5a-c**.



Молекулы, которые содержат диметиламинометилиденовый фрагмент, ввиду наличия электрофильного центра способны вступать в реакции с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами. Данные взаимодействия протекают с элиминированием молекулы диметиламина, что

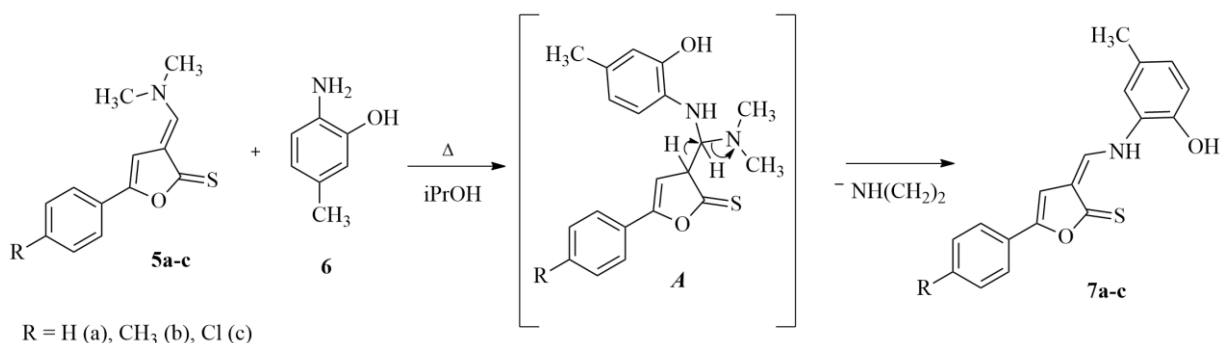
приводит к образованию новых сложных структур.

Так, была исследована реакция 3-ариламинометилен-3*H*-фуран-2-тионов **3a-c** с ароматическим амином, содержащим электронодонорные заместители – 2-амино-4-метилфенолом **6**. Данное превращение проводили в изопропиловом спирте в условиях термической активации реакционной смеси. Получены продукты 3-{[2-гидрокси-5-метилфенил)амино]метиленден}-5-арилфуран-2(3*H*)-тионы **7a-c**.



R = H (a), CH₃ (b), Cl (c)

Вероятно, схема образования конечных продуктов **7a-c** представлена следующим образом: при кипячении реакционной смеси происходит нуклеофильная атака аминогруппы 2-амино-4-метилфенола **6** по Михаэлю на двойную связь исходных субстратов **5a-c** с образованием промежуточного комплекса **A** с последующим элиминированием диметиламина и формированием азометинового фрагмента, что приводит к образованию конечных продуктов **7a-c**.



R = H (a), CH₃ (b), Cl (c)

Получены ранее неизвестные соединения 3-{[2-гидрокси-5-метилфенил)амино]метиленден}-5-арилфуран-2(3*H*)-тионы **7a-c**. Состав и

строение продуктов **7a-c** установлены методами элементного анализа, ИК-, ЯМР, ^1H , ^{13}C спектроскопии.

В ИК спектре 3-{[(2-гидрокси-5-метилфенил)амино]метилен}-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-тиона **7b** присутствуют основные полосы поглощения, отвечающие тиокарбонильной группе фуранового кольца при 1100 см^{-1} , NH-группе отвечает полоса поглощения в области 3473 см^{-1} , а OH-группе соответствует полоса поглощения 3211 см^{-1} и валентным колебаниям двойной связи C=C в области 1642 см^{-1} .

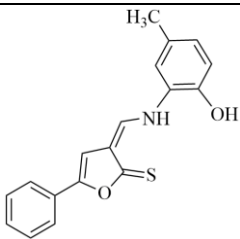
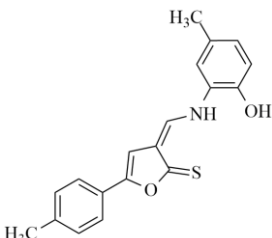
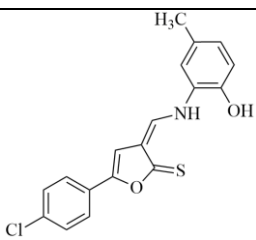
В ЯМР ^1H спектре 3-{[(2-гидрокси-5-метилфенил)амино]метилен}-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-тиона **7b**, зарегистрированном в ДМСО-*d*₆, характеристичными сигналами являются протоны арилфуранового фрагмента в области 6.85-6.91 м.д., протоны amino-метилфенольного фрагмента в области 7.49-7.59 м.д., протоны экзоциклической C=C связи наблюдаются при 8.89 м.д. в виде дублета, протону гидроксильной группы соответствует синглет при 10.35 м.д., протоны NH-группы также проявляются в виде дублета при 13.16 м.д. Наличие в структуре соединения **7b** двойной C=C связи свидетельствует о существовании конечного продукта в виде *Z*-, *E*-изомеров. На основании ЯМР-спектроскопии показано, что соединение **7b** существует в виде *Z*-изомера, что можно доказать смещением сигнала протона NH-группы в область слабых полей (13.16 м.д.), а также наблюдение КССВ на H-связанном протоне ($J = 14.0\text{ Гц}$), подтверждает существование полученных соединений **7a-c** *цис*-енаминной конфигурации с внутримолекулярной водородной связью по типу $\text{NH}\cdots\text{S}$.

Таким образом, установлено, что при взаимодействии 5-арилзамещённых 3-[(диметиламино)метилен]фуран-2(3*H*)-тионов с 2-амино-4-метилфенолом при термической активации происходит образование 3-{[(2-гидрокси-5-метилфенил)амино]метилен}-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов. Структура полученных соединений доказана элементным анализом, ИК- и ЯМР-спектроскопией.

2.4. Виртуальный скрининг биологической активности полученных соединений

Для оценки биологической активности соединений **7a-c** было проведено компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений с помощью интернет-ресурса PASS Online [41], результат которого представлен в таблице 8.

Таблица 8. Результаты виртуального скрининга биологической активности соединений **7a-c** с помощью программы PASS Online

№	Структурная формула	P _a (вероятность наличия биологической активности)	Активность
7a		0,935	Усилитель экспрессии HMGCS2
		0,673	Антагонист интерлейкинов
		0,678	Противоартритное средство
		0,654	Субстрат CYP2C12
7b		0,937	Усилитель экспрессии HMGCS2
		0,683	Противоартритное средство
		0,690	Антагонист интерлейкинов
		0,648	Субстрат CYP2C12
		0,622	Ингибитор убинол-цитохром-с-редуктазы
7c		0,928	Усилитель экспрессии HMGCS2
		0,656	Противоартритное средство
		0,651	Антагонист интерлейкинов

На основе компьютерного прогнозирования спектров биологической активности можно сделать вывод, что полученные 3-{[2-гидрокси-5-метилфенил)амино]метилен}-5-арилфуран-2(3H)-тионы **7a-c** обладают потенциально широким спектром биологически активных свойств. Соединения

содержат типичные фармакофорные группы, которые придают молекулам биологически активные свойства, а также способны влиять на фармакокинетические характеристики. Ароматическое кольцо повышает липофильность молекулы и, как следствие, улучшает ее проницаемость через клеточную мембрану, а амидная и гидроксильная группы способны образовывать водородные связи, что способствует лучшей растворимости соединений. Тиазолидиновый цикл характерен для противовоспалительных соединений, повышает метаболическую устойчивость молекулы, что может вызывать пролонгированное действие препарата.

Так, соединения **7a-c** обладают высокой вероятностью (P_a 0,928-0,935) влияния на метаболические процессы. Фермент HMGCS2 является ключевым в кетогенезе, а усиление его экспрессии может быть связано с влиянием на энергетический метаболизм, особенно в печени. Стимуляция экспрессии данного фермента может быть эффективна при метаболических нарушениях, таких как диабет, ожирение. Противоартритное действие (P_a 0,656-0,683) и антагонизм интерлейкинов (P_a 0,651-0,690) указывают на потенциально возможное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, так как интерлейкины играют ключевую роль в иммунных и воспалительных реакциях.

Введение метильного радикала в *пара*-положение бензольного кольца соединения **7b** практически не влияет на усиление экспрессии HMGCS2 и незначительно повышает противоартритную и противовоспалительную активность, однако демонстрирует возможное ингибирование убихинол-цитохром-с-редуктазы, которое может вызывать нарушение клеточного дыхания, что может быть эффективно при разработке противоопухолевых или антипаразитарных средств, однако требует осторожности из-за потенциальной токсичности.

Хлорный радикал в *пара*-положении бензольного кольца соединения **7c** незначительно снижает общую биологическую активность. Введение хлора в молекулу делает ее более электроноакцепторной и липофильной, что позволяет препарату легче диффундировать через клеточные мембраны, но в то же время

не всегда благоприятно влиять на клетку ввиду повышения токсичности.

Таким образом, результат компьютерного прогнозирования спектров биологической активности соединений показал, что полученные 3-[[2-гидрокси-5-метилфенил)амино]метилен}-5-арилфуран-2(3*H*)-тионы **7a-c** перспективны в дальнейших исследованиях в качестве фармакологически важных соединений.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что реакция 3-ариламинометилен-3*H*-фуран-2-онов с реактивом Лавессона является эффективным способом получения их тиоаналогов и позволяет получать 3-ариламинометилен-3*H*-фуран-2-тионы с высокими выходами продуктов.
2. Изучены реакции переаминирования 3-ариламинометилен-3*H*-фуран-2-тионов с активированными аминами ароматического рядов, в частности с 2-амино-4-метилфенолом, которые протекают как реакция Михаэля с последующим элиминированием молекулы диметиламина с образованием соответствующих 3-{[(2-гидрокси-5-метилфенил)амино]метилен}-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов.
3. Разработаны условия и обоснованы вероятные схемы изучаемых реакций.
4. Состав и строение синтезированных соединений установлены методами элементного анализа, ИК-, ЯМР-спектроскопии.
5. На основании данных компьютерного прогнозирования спектров биологической активности химических соединений выявлены соединения с высокой потенциальной биологической активностью, перспективные для дальнейших испытаний.