

На правах рукописи

Тихомолова Александра Сергеевна

**АМИНОМЕТИЛИДЕНФУРАН-2(ЗН)-ОНЫ(ТИОНЫ).
СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, РЕАКЦИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

Саратов-2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Научный руководитель:

Егорова Алевтина Юрьевна

доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой органической
и биоорганической химии

Официальные оппоненты:

Шихалиев Хидмет Сафарович

доктор химических наук, профессор,
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Воронежский государственный университет»,
заведующий кафедрой органической химии

Курбангалиева Альмира Рафаэловна

кандидат химических наук, доцент,
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
"Казанский (Приволжский) федеральный
университет", доцент кафедры органической и
медицинской химии
Химического института имени А.М. Бутлерова

Ведущая организация:

Федеральное государственное
автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Уральский федеральный
университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина»

Защита состоится «26» декабря 2024 г. в 12 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета 24.2.392.03, созданного на базе ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по адресу 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83, СГУ, корп. 1, Институт химии

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке имени В.А. Артисевич ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» (410012, г. Саратов, ул. Университетская, д. 42) и на сайте <https://www.sgu.ru/research/dissertation-council/24-2-392-03/kandidatskaya-dissertaciya-tikhomolovoy-aleksandry>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета 24.2.392.03
Доктор химических наук, доцент

Русанова Татьяна Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Фуран-2(3*H*)-оны являются одними из наиболее перспективных гетероциклов, выступающих в роли легкодоступных и универсальных платформенных материалов в конструировании биоактивных структур. Фуран-2(3*H*)-оновый цикл выступает основным элементом скелета противоопухолевых препаратов, соединений антиоксидантного, антибактериального и противовоспалительного действия.

Одной из важнейших задач органической химии является разработка новых методик создания соединений, способных к разнообразным модификациям, что может приводить к формированию различных сложнопостроенных гибридных структур, содержащих фармакофорные фрагменты. К таким структурам можно отнести аминотилиденные производные фуран-2(3*H*)-онов и их тиоаналогов. Благодаря выраженному пуш-пульному характеру двойной связи C=C, обеспечиваемому карбонильной группой и сопряженной с ней аминогруппой, эти енамины являются электрофильными субстратами. Взаимодействие с различными нуклеофилами приходится на стерически свободное β -положение связи C=C, что позволяет модифицировать такие системы в различных направлениях.

Следует отметить отсутствие до настоящего времени данных о синтезе аминотилиденных производных на основе фуран-2(3*H*)-онов(тионов), механизмах их образования и данных о реакционной способности аминотилиденфуран-2(3*H*)-тионов в реакциях с нуклеофильными реагентами. Наличие дополнительного реакционного центра в виде тиолактонной группы определяет дополнительную возможность модификации данных систем с получением соединений, обладающих практически значимыми свойствами. Так, разработка новых препаративных методик синтеза аминотилиденфуран-2(3*H*)-онов и их тиоаналогов, а также изучение их реакционной способности определяет **актуальность** данного исследования.

Работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биорганической химии ФГБОУ ВО «СГУ им. Н.Г. Чернышевского» гранта РНФ 22-23-00171 "Синтетические подходы к созданию библиотек конденсированных имидазогетероциклов, их функциональных производных и комплексов с целью создания перспективных биологически активных веществ медицинского назначения".

Цель диссертационной работы заключалась в разработке эффективных и малостадийных способов синтеза 3-(гет)арил- и 3-диметиламинотилиденфуран-2(3*H*)-онов и их тиоаналогов; определение роли заместителей в енаминовом фрагменте и других реакционных центров в осуществлении направленного синтеза новых гибридных систем; выявление закономерностей протекающих превращений; изучение строения; возможности их практического использования. Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Разработка оптимальных условий синтеза ранее неизвестных 3-гетариламинотилиден- и диметиламинотилиден-5-арилфуран-2(3*H*)-онов.
2. Определение конфигурационных особенностей и выявление влияния различных факторов на соотношение *E*-, *Z*-изомеров 3-гетариламинотилиден-5-арилфуран-2(3*H*)-онов.
3. Изучение возможности осуществления и подбор условий тионирования диметиламинотилиденфуран-2(3*H*)-онов селективным реагентом Лавессона.
4. Исследование возможности получения 3-(гет)ариламинотилиденфуран-2(3*H*)-тионов реакцией переаминирования диметиламинотилиденфуран-2(3*H*)-тионов с использованием аминов различной природы и определение их конфигурации.
5. Модификация 3-(гет)ариламинотилиденфуран-2(3*H*)-тионов с помощью реакций алкилирования и определение особенностей их протекания.

6. Установление строения и конфигурационных особенностей синтезированных соединений с помощью методов ИК-, УФ-, ЯМР спектроскопии (в одномерных вариантах ^1H , NOESY 1D, в том числе двумерных корреляционных экспериментов HSQC, HMBC и NOESY 2D), а также с использованием рентгеноструктурного анализа.
7. Исследование антибактериальной активности *in vitro* серии впервые синтезированных соединений.

Научная новизна. Разработан подход к синтезу ряда новых 3-гетариламинометиленовых производных фуран-2(3*H*)-онов на основе каскадной трехкомпонентной реакции 5-арилфуран-2(3*H*)-онов, ортоэфира и гетероциклических аминов, имеющих различный размер цикла и набор гетероатомов. Совокупностью данных ЯМР спектроскопии подтверждено, что 3-гетариламинометиленфуран-2(3*H*)-оны существуют в растворе в виде смеси *E*-, *Z*-конфигурационных изомеров, в кристалле существуют в виде *E*-конфигурации. Определено влияние различных факторов на направление реакции и конфигурацию конечных продуктов.

Продемонстрирована возможность проведения енаминирования 5-арилфуран-2(3*H*)-онов с помощью диметилацетата *N,N*-диметилформамида (ДМФА-ДМА), установлено влияние типа активации реакционной смеси на время превращения и выход конечных продуктов. Изучена возможность селективного тионирования реагентом Лавессона енаминов на основе фуран-2(3*H*)-онов, что позволило целенаправленно получать их тиоаналоги.

Впервые осуществлено переаминирование 3-диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов реакцией с ароматическими аминами, содержащими электронодонорные и электроноакцепторные заместители, гетероциклическими аминами. Установлено влияние природы заместителя в ароматическом кольце енаминового фрагмента на конфигурацию конечных продуктов.

Разработаны препаративные способы модификации полученных 3-(гет)ариламинометиленовых производных фуран-2(3*H*)-тионов реакцией алкилирования. Проведен сравнительный анализ эффективности используемых алкилирующих реагентов для проведения реакции *S*-метилования – ДМФА-ДМА/системы «КОН-иодметан». На основе спектральных данных установлено, что аминометиленфуран-2(3*H*)-тионы способны к реакциям алкилирования, протекающих по атому серы, не затрагивая енаминовую группу. Установлено влияние на селективность *S*-алкилирования условий проведения реакции, а также влияния природы заместителя в ароматическом кольце.

Среди синтезированных систем выявлены соединения, проявляющие антибактериальную активность как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных бактериальных культур.

Практическая значимость. В рамках работы установлены закономерности протекания реакций, позволившие осуществить направленный синтез широкого ряда 3-(гет)арил- и 3-диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-онов(тионов). Наличие явления *E*-, *Z*-изомерии в ряду синтезированных 3-(гет)ариламинометиленовых соединений расширяет границы их практического применения.

Предложенный подход к синтезу *S*-алкилированных производных аминометиленфуран-2(3*H*)-тионов позволяет конструировать важный класс соединений, имеющих сульфидный фрагмент в совокупности с фурановым циклом, что определяет основу многих антибактериальных препаратов.

В ходе первичного скрининга *in vitro* антибактериальной активности серии полученных веществ выявлены наиболее перспективные соединения, проявляющие тако-

вую в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Методология и методы исследования. В представленной работе синтез описанных соединений разработан на основе примеров из литературных источников и адаптированы к нашим структурам с учетом оптимизации условий проведения реакций. Установление строения и конфигурационных особенностей проводили на основе анализа полученных данных ЯМР-, ИК спектроскопии и элементного анализа. Строение ряда некоторых соединений дополнительно доказано на основе рентгеноструктурного анализа. Изучение фотофизических свойств некоторых структур охарактеризовано с применением метода электронной спектроскопии в УФ-области.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности ВАК 1.4.3 Органическая химия по отрасли наук – «Химические науки» в п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п.7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство»».

На защиту выносятся результаты:

1. Разработка направленного синтеза 3-гетариламинометилен-5-арилфуран-2(3*H*)-онов, изучение их строения и факторов, влияющих на соотношение *Z*-, *E*-изомеров. Определение влияния природы гетероциклического фрагмента и кислотности среды на электронные спектры поглощения.
2. Синтез 3-диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-онов и эффективный способ их селективного тионирования реагентом Лавессона и сравнительный анализ электронных спектров поглощения.
3. Исследование реакционной способности 3-диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов в реакциях с аминами различной природы.
4. Стратегии модификации производных 3-(гет)ариламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов на основе реакций *S*-алкилирования за счет наличия нескольких реакционных центров.
5. Изучение влияния природы заместителя в ароматическом кольце, а также влияние условий проведения превращений на селективность реакций *S*-алкилирования.

Апробация работы. Результаты работы доложены (с опубликованием тезисов) на следующих Всероссийских и Международных конференциях: XXVIII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021» (г. Москва, 2021 г.), Весенняя школа-конференция ХимРар по медицинской химии «МедХимРар-2021» (Московская обл., г. Химки, 2021 г.), Всероссийский Конгресс «KOST-2021» по химии гетероциклических соединений (г. Сочи, 2021), XV Всероссийская интерактивная (с международным участием) конференция молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Саратов, 2021 г.), VII, VIII, XI Всероссийских (заочных) молодежных конференциях «Достижения молодых ученых: химические науки» (г. Уфа, 2022, 2023 и 2024 гг.), Всероссийская научная конференция: «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Лоо, г. Сочи, 2022 г.), XXIX Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» (г. Москва, 2022 г.), VII Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений (г. Уфа, 2023 г.), 27th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (Испания, 2023 г.).

Степень достоверности результатов. Структура описанных соединений подтверждалась с применением методов исследования ИК-, ЯМР- и УФ спектроскопии, и данными рентгеноструктурного анализа.

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 16 научных работ, из которых 5 статей в рекомендованных ВАК рецензируемых научных изданиях, 11 тезисов и материалов конференций.

Личный вклад соискателя. Автор осуществляла сбор, систематизацию и анализ литературных данных, постановку целей и задач исследования, планирование и проведение работ по синтезу новых соединений, выполняла интерпретации полученных спектральных данных. Принимала участие в обработке и обсуждении полученных результатов, подготовила публикации.

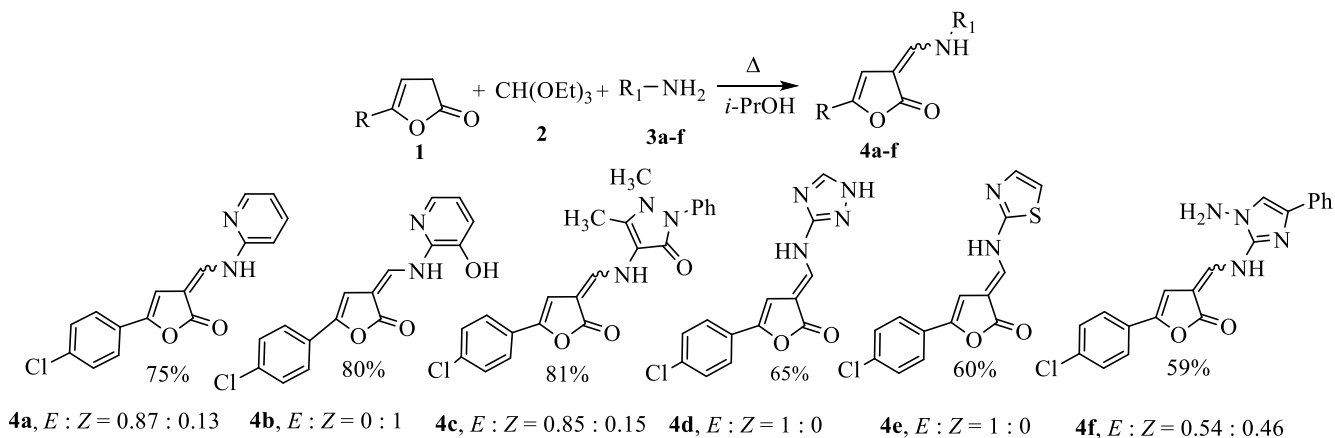
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, включая введение, четыре главы, выводы, список использованных источников из 90 наименований, 10 таблиц, 35 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Фуран-2(3*H*)-оны(тионы) являются доступными платформенными соединениями, подходящими для введения диметиламино- и аминотилиденовых фрагментов, необходимых для дальнейших реакций получения новых производных фуран-2(3*H*)-онов(тионов).

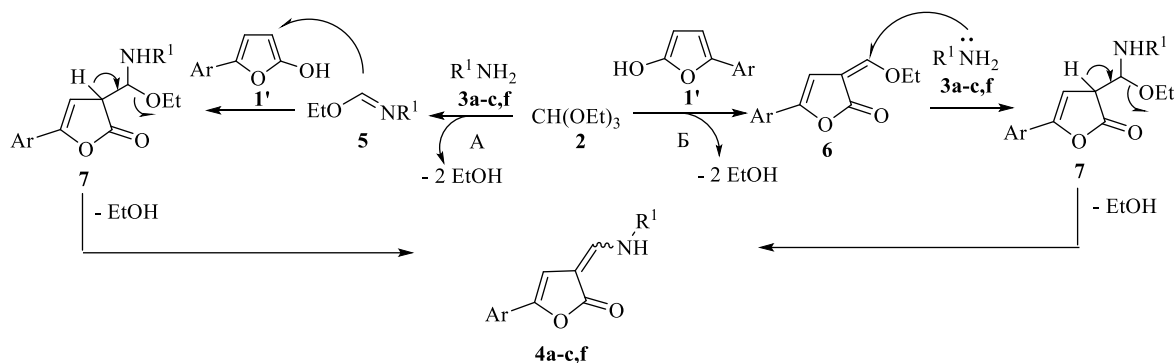
1.1 Синтез аминотилиденфуран-2(3*H*)-онов

Нами предложен способ введения аминотилиденового фрагмента в *мезо*-положение фуран-2(3*H*)-онового гетерокольца с помощью реакции с использованием триэтилортоформиата и аминов гетероциклического ряда с различной донорной нагрузкой. Продуктами реакции являются новые 3-[(*гет*)ариламино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-оны **4a-f** с выходами 59-81%. Найдено, что наиболее высокий выход продуктов **4a-f** и короткое время превращения были достигнуты в условиях кипячения в среде изопропилового спирта.



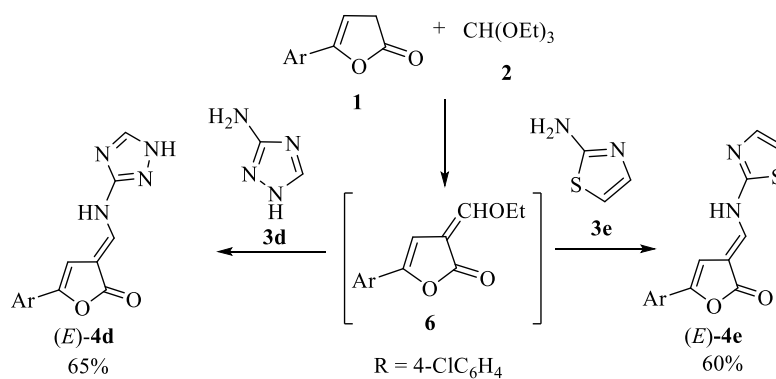
Возможно протекание реакции через формирование *in situ* этоксииминового интермедиата **5** путем нуклеофильного присоединения аминов **3a-c,f** к триэтилортоформиату **2**, при котором происходит элиминирование двух молекул EtOH (направление А). Далее фуран-2(3*H*)-он **1**, находясь в гидроксифурановой таутомерной форме **1'** реагирует с иминем **5** по механизму электрофильного замещения, протекающее с формированием интермедиата **7**, после чего отщепляется еще одна молекула EtOH с образованием продуктов **4a-c,f**.

Альтернативной схемой может служить направление Б, при котором происходит реакция электрофильного замещения для фуран-2-ола **1'** под действием триэтилортоформиата **2** с образованием этоксиметиленового производного **6**, которое далее взаимодействует с аминоконпонентами **3a-c,f** в конечные **4a-c,f**.

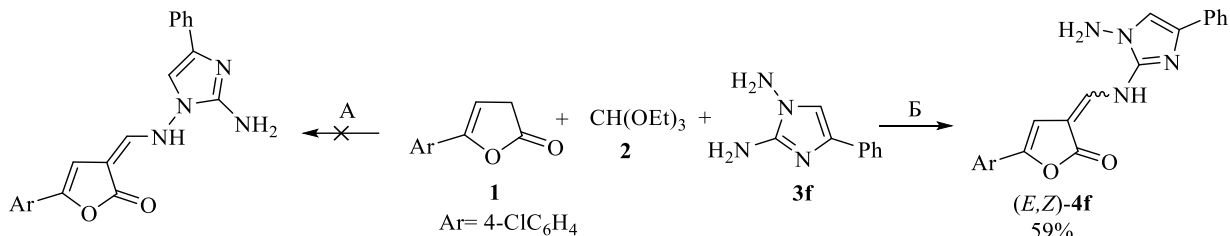


На основании данных ЯМР спектроскопии установлено, что наличие двойной C=C связи обуславливает существование полученных енаминов **4a-f** в виде смеси *Z*-, *E*-изомеров. Смещение *E*-/*Z*-соотношения в сторону *E*-диастереомера и уменьшение доли *Z*-диастереомеров в спектрах ЯМР в ДМСО-*d*₆, вероятно, связано со способностью ДМСО-*d*₆ акцептировать водородные связи. На соотношение *Z*-, *E*-изомеров влияют два фактора: донорная сила аминного фрагмента и наличие внутримолекулярных взаимодействий, в случае соотношения изомеров примерно 1:1, пуш-пульный характер енаминов будет максимальным. Наличие ОН-группы в соединении **4b** в аминопиридиновом фрагменте в положении С-3 приводило образованию только *Z*-формы в растворе ДМСО, что объясняется дополнительными внутримолекулярными взаимодействиями между протоном ОН-группы, протоном NH-группы и атомом кислорода фуранонового кольца, которые определяют стабильность *Z*-изомера.

В качестве пятичленных аминов с пониженной электронодонорной нагрузкой выбраны – аминотриазол и аминотиазол. Попытки провести превращения в *one-pot* условиях в случае использования указанных аминов не привели к ожидаемому результату. Показано, что синтез целевых гетариламинометиленфуран-2(3*H*)-онов возможен только при последовательном смешении реагентов, а именно через начальное образование *in situ* этоксиметиленового производного фуран-2(3*H*)-она **6**, который затем реагирует с аминным реагентом при постепенном его добавлении. Превращение с участием 2-аминотиазола **3e** протекает аналогично. Установлено, что полученные соединения **4d,e** имеют *E*-конфигурацию.



При проведении реакции с использованием 1,2-диамино-4-фенилимидазола **3f**, в структуру которого входят две аминогруппы, различающиеся донорными свойствами, образование продукта происходит с участием аминогруппы (путь Б), не затрагивая «гидразиную» аминогруппу (путь А). Показано, что 3-[[[(1-амино-4-фенил-1*H*-имидазол-2-ил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-он **4f** существует в растворе ДМСО-*d*₆ в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров в соотношении, близком к 1:1, что можно объяснить высокими донорными свойствами аминогруппы и отсутствием внутримолекулярных взаимодействий.

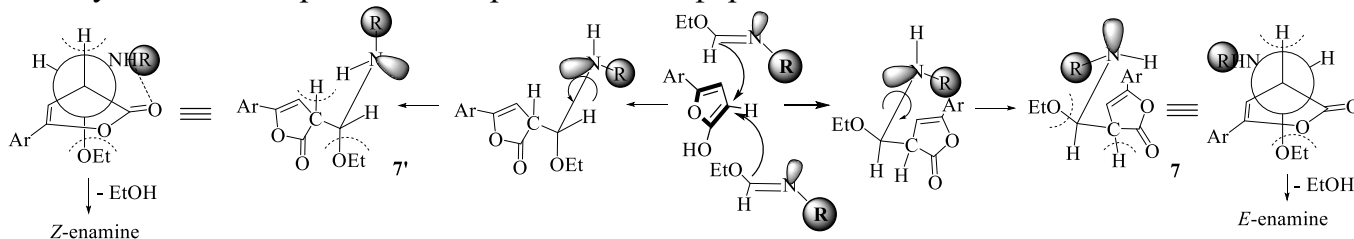


Нами произведена оценка относительных энергий *E*- и *Z*-изомеров с целью определить наиболее термодинамически стабильную форму каждого гетероциклического енамина **4a–f** как в вакууме, так и в растворе ДМСО. Величину энергетического барьера оценивали с помощью молекулярного моделирования вероятной *E*-/*Z*-изомеризации на уровне теории B3LYP/6-311++G(d). Значения барьеров вращения для соединений **4a–e** находились в пределах 44.48–55.00 ккал/моль в вакууме и в пределах 28.92–39.50 ккал/моль в ДМСО с минимумом для **4c**. Установлено, что енамины **4d** и **4e**, полностью существующие в *E*-форме, имеют барьер перехода на 6.1% и 10.5% выше соответствующего среднего значения для енаминов **4a–f**.

Предложено стереохимическое описание схемы образования более предпочтительной *E*-формы. *E*-Форма этил-*N*-(гетарил-2-ил)формимидата **5** содержит диастереотопическую плоскость, которая может атаковать енолят с разных сторон.

Атака со стороны менее стерически объемного атома водорода более предпочтительна и проходит через структуру **7**. В результате отщепления этанола из антиперипланарного положения (по направлению связи C–C) формируется *E*-енамин.

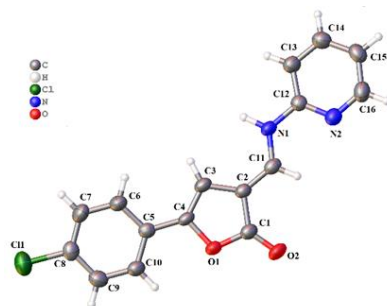
Альтернативно, атака со стороны более объемной этоксигруппы протекает через форму **7'**. Вращение вокруг простой связи C–N в этих структурах может стабилизировать форму **7'** за счет межмолекулярной водородной связи. Антиперипланарное отщепление молекулы этанола приводит к образованию *Z*-формы енаминов **4a–f**.



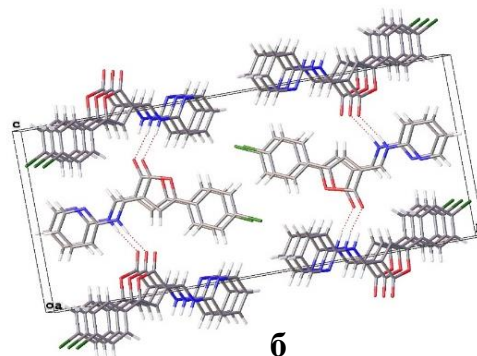
Если рассматривать стереохимию образования конечных 3-гетариламинометиленфуран-2(3*H*)-онов через промежуточный этоксиметиленовый интермедиат **6**, аналогично, как и в случае этоксииминового производного **5**, атака будет определяться со стороны менее объемного заместителя.

Таким образом, с одной стороны, образование *E*-формы енаминов **4a–f** предпочтительнее образования соответствующих *Z*-изомеров. С другой стороны, содержание *Z*-изомеров в смеси продуктов может сильно увеличиваться при наличии благоприятных факторов таких, как образование внутримолекулярной водородной связи и стерический объем гетероциклической части амина.

С привлечением данных рентгеноструктурного анализа удалось окончательно доказать строение целевых продуктов на примере 3-[[((пиридин-2-ил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она **4a**. Содержание асимметрической части ячейки вместе со схемой маркировки атомов показано на рисунке 1а. Установлено, что соединение **4a** по положению заместителей относительно двойной связи C(2)–C(11) находится в кристалле *E*-форме. В кристалле молекулы соединяются межмолекулярными водородными связями N(1)–H(1)···O(2), создавая широкую сеть водородных связей, где каждая независимая молекула образует слои со своими симметричными аналогами (рис.1б).



а



б

Рисунок 1. Общий вид соединения **4a** в представлении атомов тепловыми эллипсоидами ($p = 50\%$) (а), упаковка показывает межмолекулярные водородные связи $\text{NH}\cdots\text{O}$ в виде красных пунктирных линий (б)

Изучены электронные спектры поглощения синтезированных 3-гетариламинометиленфуран-2(3*H*)-онов **4a-e**, имеющих различные гетероциклы в енаминовом фрагменте (рис. 2). Спектры поглощения были записаны при комнатной температуре, с использованием в качестве растворителя ДМСО и при различных значениях pH.

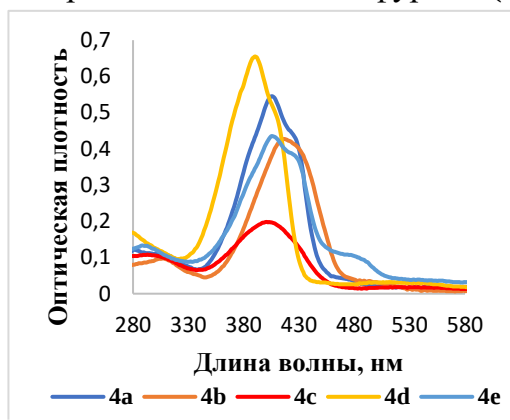


Рисунок 2. Электронные спектры поглощения 3-гетариламинометиленфуран-2(3*H*)-онов **4a-e**, записанные в ДМСО

В растворе ДМСО для всех изучаемых веществ максимумы поглощения наблюдаются в области длин волн в диапазоне 360-436 нм, отвечающие $n\text{-}\pi^*$ переходам единой системы сопряжения. Наибольший гиперхромный эффект $n\text{-}\pi^*$ перехода отмечается для 3-триазиолиламинометиленфуран-2(3*H*)-она **4d** с максимумом полосы поглощения 392 нм ($\epsilon = 36764 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$).

Замена триазольного цикла на тиазольный приводит батохромному смещению основной полосы поглощения ($\lambda = 417 \text{ нм}$), которое сопровождается гипохромным эффектом. Полоса малой интенсивности ($\lambda = 412 \text{ нм}$, $\epsilon = 16416 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), обладающая наибольшим гипохромным эффектом по сравнению с другими соединениями, характерна для **4c**, что можно объяснить отсутствием единой цепи сопряжения в пиразольном цикле.

Значительное батохромное смещение с максимумом значения основной полосы 428 нм отвечает структуре **4b**, что, может быть связано с наличием донорного заместителя (ОН-группа) и вовлечением свободной пары электронов в сопряжение с пиридиновым кольцом и, как следствие, в общую систему сопряжения.

Также изучено влияние значения pH среды на характер электронных спектров поглощения. Добавление в систему кислоты не оказывает влияния на спектральный профиль всех 3-гетариламинометиленовых производных фуран-2(3*H*)-онов **4a-e**. Добавление триэтиламина, который является эффективным донором электронов, способствует ионизации вследствие образования дополнительных межмолекулярных водородных связей, что приводит к батохромному смещению полосы ($\lambda = 463 \text{ нм}$) **4a-e**. Наличие в пиридиновом кольце ОН-группы (соединение **4b**), в условиях добавления триэтиламина приводит к большему смещению основной полосы поглощения в длинноволновую область ($\lambda = 491 \text{ нм}$), сопровождающийся гипохромным эффектом ($\epsilon = 21933 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Следует отметить появление полосы малой интенсивности в области коротких длин волн ($\lambda = 355 \text{ нм}$) (рис. 3).

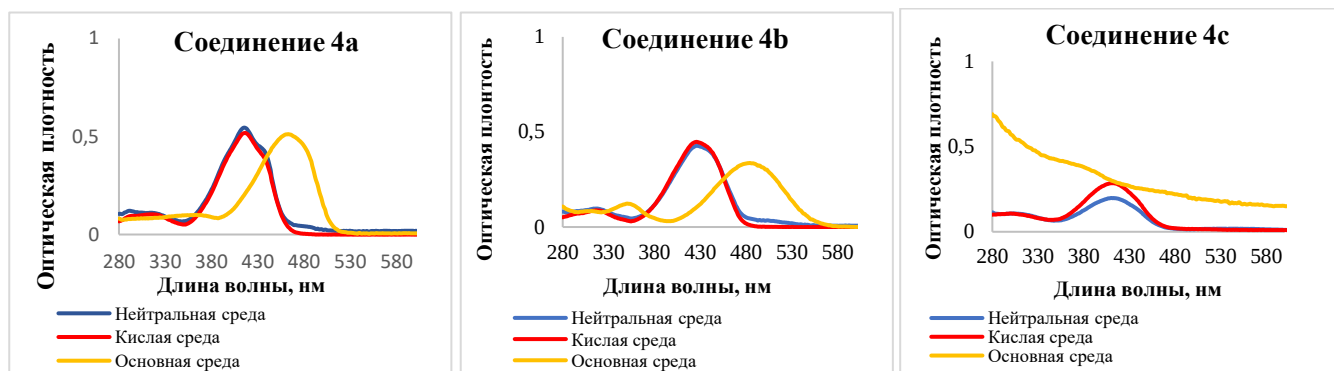


Рисунок 3. Электронные спектры поглощения соединений **4a-c** при различных значениях pH

В случае соединения **4c** в присутствии кислоты положение полосы не меняется, но наблюдается гиперхромный эффект ($\epsilon = 24333 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). При добавлении триэтиламина спектральный профиль не имеет ярко выраженных полос поглощения (рис. 3), что связано с нарушением единой цепи сопряжения, полосы изолированных гетероциклов не попадают в границу пропускания ДМСО. На электронный спектр соединения **4d** существенное влияние оказывает присутствие триэтиламина. Основная полоса меняет положение и bathochromно смещается ($\lambda = 432$ и 449 nm) (рис. 4). Аналогичное поведение демонстрирует аминотилиденфуран-2(3*H*)-он **4e**, содержащий триазольный фрагмент.

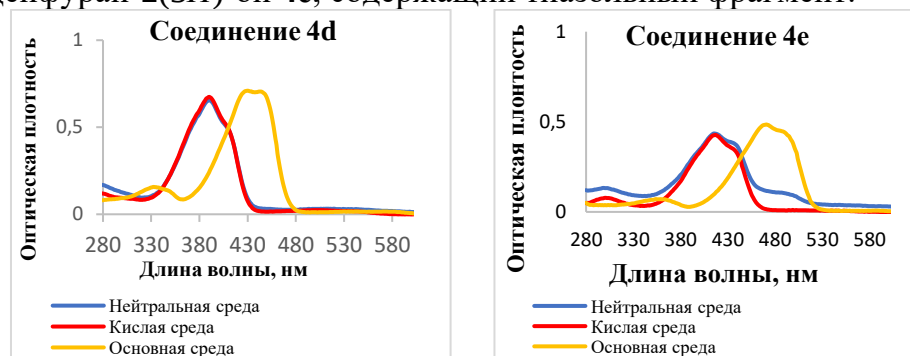
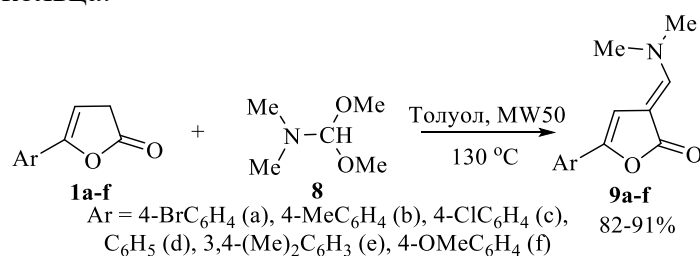


Рисунок 4. Электронные спектры поглощения соединений **4d,e** при различных значениях pH

Полученные и проанализированные данные электронных спектров поглощения позволили показать влияние растворителя, кислотности среды, а также характер гетероцикла в енаминовом фрагменте на характер поглощения.

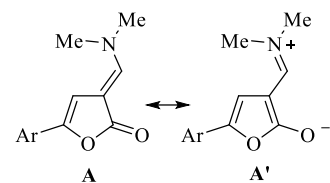
Одним из наиболее распространенных методов конструирования аминотилиденовых систем являются реакции переаминирования, где в качестве субстратов выступают диметиламинотилиденовые производные. Синтез таких соединений достигается использованием высокореакционного реагента - диметилацеталь *N,N*-диметилформамида (ДМФА-ДМА). Установлено, что реакция енаминирования 5-арилфуран-2(3*H*)-онов **1a-f** с помощью ДМФА-ДМА **8** протекает по *мезо*-положению фуран-2(3*H*)-онового кольца.



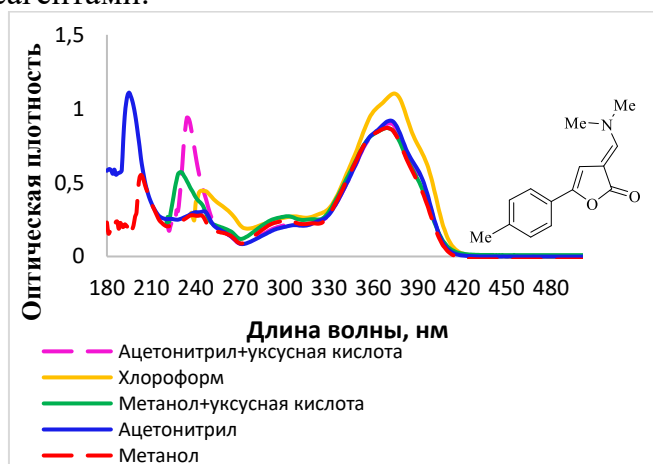
Проведение превращения с использованием реактора герметичных сосудов Monowave50 (Anton Paar) в толуоле при 130°C и давлении 10 бар является наиболее подходящими условиями.

Однако проведение реакций соединений **9a-f** с ароматическими аминами при различных условиях, не привели к осуществлению переаминирования.

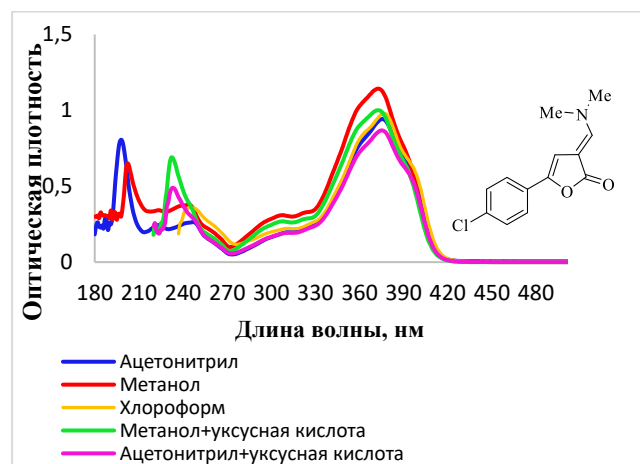
Изучены оптические характеристики 3-[(диметиламино)метилен]фуран-2(3*H*)-онов **9b,c**, имеющих в ароматическом фрагменте донорный заместитель – CH₃-группу, а в качестве электроноакцепторного – атом Cl в растворителях различной полярности, с применением электронных спектров поглощения. В изучаемых соединениях **9** изменение полос поглощения связано с переходом из основного состояния А в систему с «внутримолекулярным переносом заряда» (ВПЗ) А', что связано со смещением электронной плотности при переходе. Показано, что для соединений **9b,c** как в протонном, так и в апротонном полярных растворителях метаноле и ацетонитриле имеют четыре полосы поглощения, две из которых имеют более выраженный максимум (рис. 5). Полосы поглощения в коротковолновой области 205 и 196 нм в метаноле и ацетонитриле отвечают *n*-σ* переходу -N-CH₃ фрагмента. На рисунке 5 также представлены электронные спектры поглощения, снятые в хлороформе, который не позволяет зарегистрировать ряд полос *n*-σ* переходов из-за непрозрачности в области 195-210 нм. Полосы низкой интенсивности в диапазоне 230-270 нм, соответственно, относятся π-π* переходам. Полоса с максимумом поглощения в диапазоне 350-390 нм относятся *n*-π* переходам. Полосы в виде плеча, вероятно, могут быть интерпретированы как вклад перехода с переносом заряда. Наличие четырех полос поглощения в электронных спектрах, зарегистрированных в растворителях разной полярности, соединений **9b,c** отражает существование данных систем в резонансных формах с неодинаковым дипольным моментом. Наличие электроотрицательного атома кислорода, способствует смещению электронной плотности с енаминового фрагмента, а именно р-электронов атомов азота, что предусматривает преобладание структуры А. Что, вероятно, определяет инертность 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов в реакциях с нуклеофильными реагентами.



Комплекс с внутримолекулярным переносом заряда (ВПЗ)



а



б

Рисунок 5. Электронные спектры поглощения соединений 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онов **9b,c** в растворителях различной полярности и кислотности среды

Енаминовые системы, содержащие одновременно экзоциклическую двойную С=С связь, диметиламиногруппу и карбонильный фрагмент, могут подвергаться протонированию при действии кислот по предложенным центрам, что отражается на изменении профиля электронных спектров поглощения.

Добавление ледяной уксусной кислоты в систему «метанол-растворенное вещество» приводит к исчезновению полосы поглощения *n*-σ* перехода, вследствие протонирования и

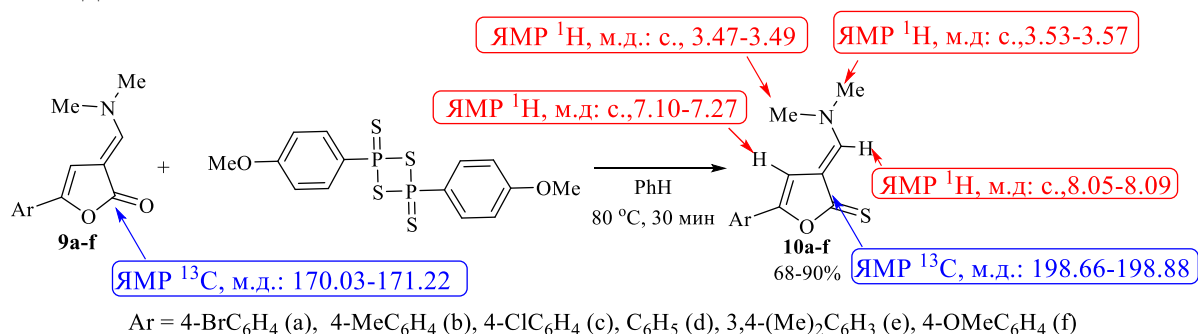
«блокировки» свободной пары электронов на азоте (рис. 5). Влияние кислой среды на остальные полосы поглощения не было выявлено. Аналогичная картина наблюдается в случае использования ацетонитрила. Полоса поглощения в области коротких волн в нейтральной среде ($\lambda = 196$ нм, $\epsilon = 37482 \text{ М}^{-1}\text{см}^{-1}$) исчезает в кислой среде. Оценить влияние кислой среды на систему «хлороформ-растворенное вещество» не удалось в связи с отсутствием полосы $n\text{-}\sigma^*$ перехода, что связано с границей пропускания хлороформа. Для соединения **9с** добавление уксусной кислоты к системе «растворитель-растворенное вещество», оказывает аналогичное влияние как, и в случае структуры **9b** (рис. 5б).

Анализ данных полученных электронных спектров поглощения позволил объяснить инертность енаминовых производных фуран-2(3*H*)-онов в реакциях с нуклеофильными реагентами, а также изучено изменение спектрального профиля в условиях кислой среды.

1.2 Синтез 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов и реакции переаминирования с их участием

С целью синтеза новых производных, включающих фурановый цикл, 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-оны были преобразованы в тиоаналоги, что может изменить реакционную способность диметиламинометиленового фрагмента, а также ввести дополнительный активный центр в виде тиолактонной группы.

Нами предложен простой и эффективный способ синтеза 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **10a-f**, с помощью селективного тионирования реагентом Лавессона полученных диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-онов **9a-f**, с выходами 68-90%.



Спектры ЯМР ¹H синтезированных диметиламинометилензамещенных фуран-2(3*H*)-тионов **10a-f** содержат характеристичные сигналы, отвечающие протонам при экзоциклической С=С связи, а также метильным и фуран-2(3*H*)-тионовым протонам. Показано смещение сигнала протонов при экзоциклической С=С связи в более слабое поле (8.05-8.09 м.д.) по сравнению с исходными 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-онами **9a-f** (7.19-7.28 м.д.), что может быть связано с повышением анизотропии группы С=С относительно группы С=О, что вызывает дезэкранирование протона при двойной С=С связи. Этот факт позволяет говорить о повышении электронной плотности в енаминовом фрагменте 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **10a-f**, что делает возможным отщепление хорошо уходящей диметиламиногруппы.

Строение и упаковка в кристалле 3-[(диметиламино)метилен]фуран-2(3*H*)-тиона **10b** были исследованы методом рентгеноструктурного анализа. На рисунке ба представлена кристаллическая структура соединения **10b** с маркировкой атомов. На основании данных РСА установлено, что 3-[(диметиламино)метилен]-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-тион **10b** имеет *E*-конфигурацию двойной С=С связи. Различие между диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-тионом **10b** и его кислородным аналогом **9с** наблюдается в разности между соответствующими длинами связей.

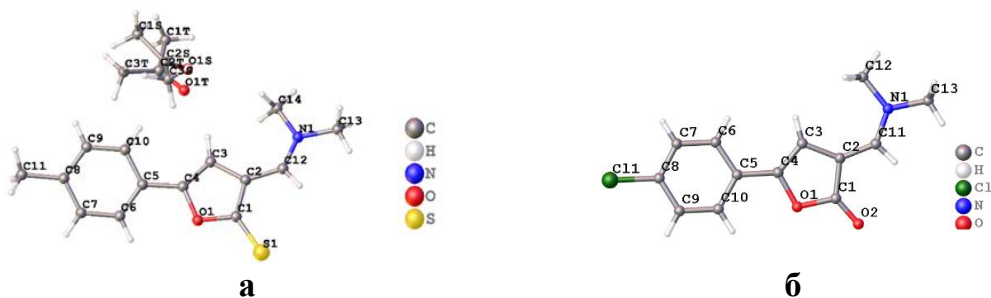


Рисунок 6. Общий вид соединений **10b** (а) и **9c** (б) в представлении атомов тепловыми эллипсоидами ($p = 50\%$)

Так, межатомное расстояние C(2)-C(12) **10b** составляет 1.396(2) Å, что больше значения длины связи C(2)-C(11) 1.371(3) Å для **9c** и среднего значения изолированной двойной связи в олефинах (около 1.335±0.002 Å). Межатомные расстояния для **10b** в большей степени приобретают частично односвязный характер, чем в молекуле 3-диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-она **9c**. В то же время длины связей C(2)-C(1) **9c**/C(2)-C(1) **10b** 1.439(3)/1.419(2) Å близки к средней длине одинарной связи конъюгированных олефинов (около 1.466±0.005 Å), что свидетельствует об их частичном характере двойной связи. А межатомные расстояния C(11)-N(1) **9c**/C(12)-N(1) **10b** 1.323(2)/1.321(2) Å сопоставимы со значениями связи C=N (1.34 Å). Полученные величины могут говорить о повышении степени двоевязности связи C-N в енаминированных производных.

Проведено исследование электронных спектров поглощения 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **10b,c**, имеющие аналогичные енаминам **10b,c** заместители в ароматическом фрагменте. Показано наличие четырех выраженных полос поглощения для соединений **10b,c** (рис. 7).

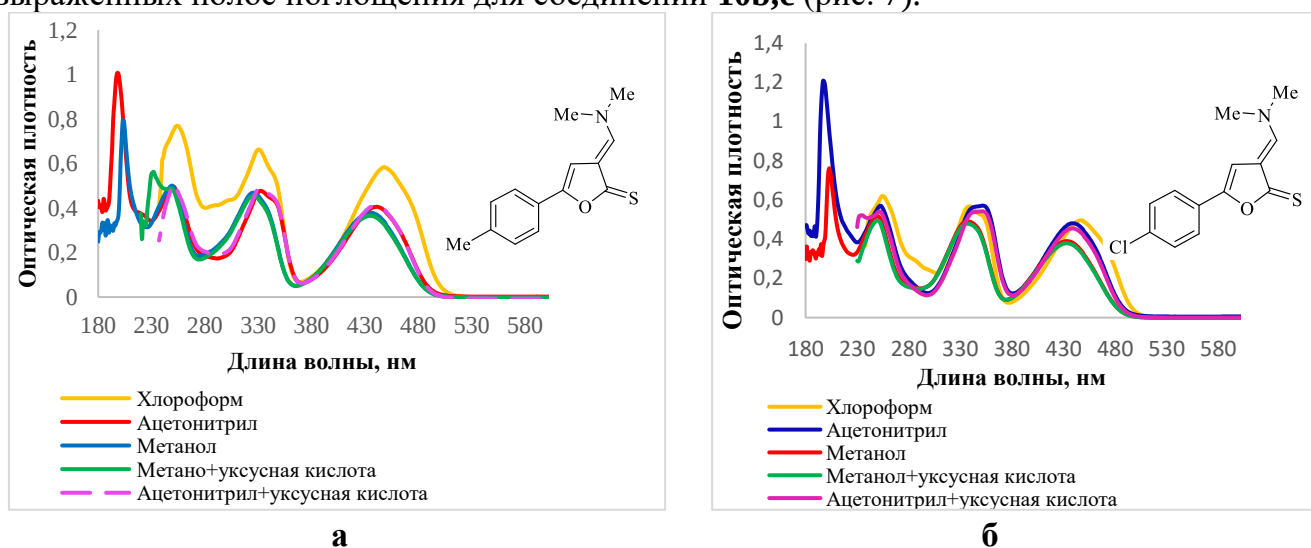
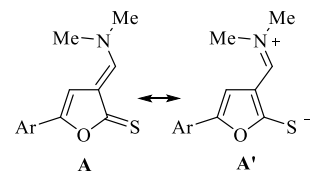


Рисунок 7. Электронные спектры поглощения 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **10b,c** в растворителях различной полярности

Установлено, что 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионы при использовании в качестве растворителя - ацетонитрила имеют максимум полосы поглощения в области коротких длин волн 199 нм ($\epsilon = 37148 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) для **10b** и 199 нм ($\epsilon = 47120 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) **10c**, аналогично фуран-2(3*H*)-оновым структурам отвечает $n\text{-}\sigma^*$ переходу. При переходе от ацетонитрила к метанолу наблюдается незначительный bathochromic сдвиг полосы ($\lambda = 204 \text{ nm}$ **10b**, $\lambda = 204 \text{ nm}$ **10c**), сопровождающийся гипохромным эффектом.

Аналогично серусодержащие структуры могут иметь переход с внутримолекулярным переносом заряда, отражающий смещение электронной плотности внутри молекулы.

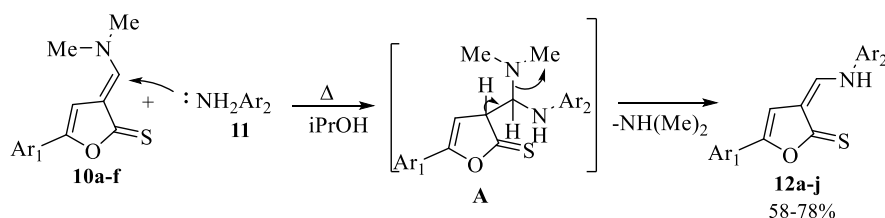


Основным отличием от кислородных аналогов является появление более выраженных полос поглощения в диапазоне 238-270 нм и 313-358 нм в спектрах поглощения соединений **10b,c**, что вероятно, говорит о преобладании структуры **A'**. Что способствует повышению электронной плотности в енаминовом фрагменте и определяет их реакционную способность в реакциях с нуклеофильными реагентами. Полученные данные РСА дополнительно свидетельствуют в пользу структуры с переносом заряда **A'**.

Схожее поведение между 3-[(диметиламино)метилен]фуран-2(3*H*)-онами и их тиоаналогами наблюдается в условиях кислой среды. Так, присутствие ледяной уксусной кислоты в системе «ацетонитрил-соединение **10b**» приводит к исчезновению полосы поглощения в области коротких длин волн, соответствующей $n-\sigma^*$ переходу (рис. 7). На остальные полосы поглощения кислая среда влияния не оказывает. Вероятно, в данном случае происходит протонирование, что в итоге приводит к исчезновению полосы поглощения, отвечающей $n-\sigma^*$ переходу.

Анализ данных полученных электронных спектров поглощения позволил объяснить легкость отщепления диметиламиногруппы с последующим переаминированием под действием (гет)ароматических аминов.

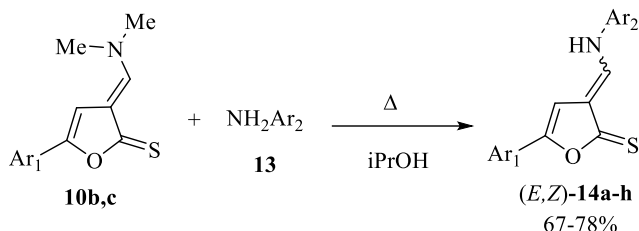
В продолжение исследований по разработке способов получения новых аминометилиденовых фуран-2(3*H*)-тионов нами проведены реакции диметиламинометилиден-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **10a-f** с ароматическими аминами **11**, содержащих электронодонорные заместители. Обнаружено, что кипячение реакционной смеси в изопропиловом спирте в отсутствие катализатора, оказалось подходящими условиями для проведения превращения. Реакция протекает по Михаэлю как первичная атака аминогруппы амина с последующим элиминированием молекулы диметиламина с образованием 3-(((2-*R*-фенил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **12a-j** с выходами 58-78%.



Ar₁ = 4-BrC₆H₄, Ar₂ = 2-OHC₆H₄ (a),
 Ar₁ = 4-MeC₆H₄, Ar₂ = 2-OHC₆H₄ (b),
 Ar₁ = 4-ClC₆H₄, Ar₂ = 2-OHC₆H₄ (c),
 Ar₁ = C₆H₅, Ar₂ = 2-OHC₆H₄ (d),
 Ar₁ = 3,4-(Me)₂C₆H₃, Ar₂ = 2-OHC₆H₄ (e),
 Ar₁ = 4-OMeC₆H₄, Ar₂ = 2-OHC₆H₄ (f),
 Ar₁ = 4-MeC₆H₄, Ar₂ = 2-OH-4-MeC₆H₃ (g),
 Ar₁ = 4-ClC₆H₄, Ar₂ = 2-OH-4-MeC₆H₃ (h),
 Ar₁ = 4-MeC₆H₄, Ar₂ = 2-NH₂C₆H₄ (i),
 Ar₁ = 4-ClC₆H₄, Ar₂ = 2-NH₂C₆H₄ (j)

Наличие в структуре соединений **12a-j** двойной C=C связи, делает возможным существование подобных систем в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров. Данная реакция протекает с получением соединений **12a-j** в виде изомера с *Z*-конфигурацией двойной C=C связи.

В продолжение исследований по изучению реакционной способности диметиламинометилиден-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов и опираясь на ранее полученные результаты, нами осуществлено их взаимодействие с ароматическими аминами **13**, содержащих электроноакцепторные заместители. Превращение протекает аналогично как и в случае использования ароматических аминов **11**, с образованием 3-(((*R*-фенил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **14a-h** с выходами 67-78%.



Ar₁ = 4-MeC₆H₄, Ar₂ = 4-ClC₆H₄ (a), *E* : *Z* = 0.46: 0.54
 Ar₁ = 4-MeC₆H₄, Ar₂ = 4-BrC₆H₄ (b), *E* : *Z* = 0.44: 0.56
 Ar₁ = 4-MeC₆H₄, Ar₂ = 3,5-Cl₂C₆H₃ (c), *E* : *Z* = 0.48: 0.52
 Ar₁ = 4-MeC₆H₄, Ar₂ = 4-COOHC₆H₄ (d), *E* : *Z* = 0.44: 0.56
 Ar₁ = 4-ClC₆H₄, Ar₂ = 4-ClC₆H₄ (e), *E* : *Z* = 0.46: 0.54
 Ar₁ = 4-ClC₆H₄, Ar₂ = 4-BrC₆H₄ (f), *E* : *Z* = 0.48: 0.52
 Ar₁ = 4-ClC₆H₄, Ar₂ = 3,5-Cl₂C₆H₃ (g), *E* : *Z* = 0.43: 0.57
 Ar₁ = 4-ClC₆H₄, Ar₂ = 4-COOHC₆H₄ (h), *E* : *Z* = 0.45: 0.55

Структура синтезированных соединений подтверждена на основании данных ИК- и ЯМР спектроскопии. Анализ данных ЯМР спектроскопии полученных соединений показал, что в ЯМР ¹H спектре содержится два набора сигналов, что позволяет говорить о существовании 3-[[((*R*-фенил)амино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **14a-h** как в *Z*-форме, так и в *E*-конфигурации. На примере 3-[[((4-бромфенил)амино)метилен]-5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-тиона **14f** с применением эксперимента в одномерном варианте - NOESY 1D удалось соотнести сигналы протонов в соответствии с *Z*- и *E*-изомерами (рис. 8).

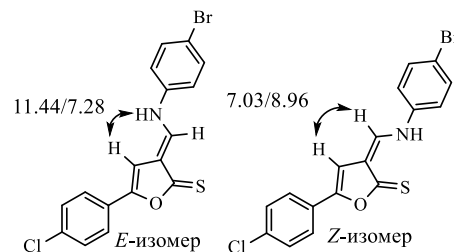


Рисунок 8. Ключевые NOE-контакты для *E*-, *Z*-форм соединения **14f**

Отнесение интегральных интенсивностей сигналов протонов =CH в спектрах ЯМР ¹H позволяет определить содержание соответствующих изомеров в смесях *Z*-изомера - по сигналу при 13.35 м.д. (0.52H), а *E*-изомера - по сигналу при 11.45 м.д. (0.48H) для соединения **14f**, отмечено незначительное преобладание *Z*-изомерной формы.

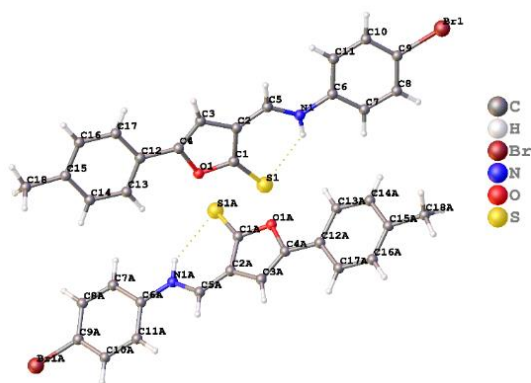
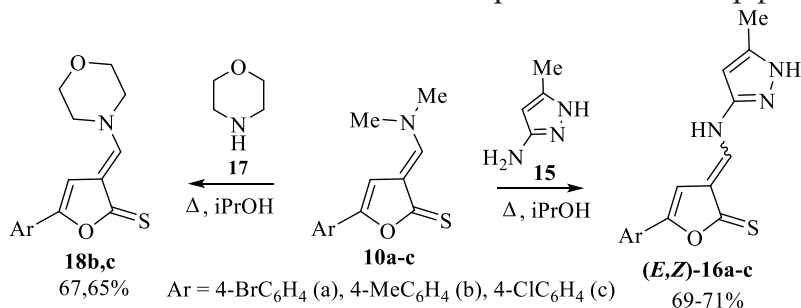


Рисунок 9. Геометрия двух кристаллографически независимых форм **14b** и **14b'** в асимметричной единице, в представлении атомов тепловыми эллипсоидами (*p* = 50%)

Соотношение *E*-, *Z*-изомеров полученных 3-ариламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов **14a-h** представлено на схеме.

Окончательное доказательство строения сделано с применением метода рентгеноструктурного анализа на примере 3-[[((4-бромфенил)амино)метилен]-5-(*n*-толил)фуран-2(3*H*)-тиона **14b**. В асимметричной единице обнаружены две кристаллографически независимые формы (рис. 9). По расположению заместителей к двойной связи C(5)-C(2) молекулы являются *Z*-изомерами, что, вероятно, может быть связано с наличием внутримолекулярных водородных связей типа NH...S в структуре **14b**, которая стабилизирует *Z*-конфигурацию.

Нами осуществлены реакции диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов **10a-c** с гетероциклическими аминами – 3-амино-5-метилпиразолом **15** и морфолином **17**.



В качестве оптимальных условий выбраны аналогичные условия, как и в случае проведения превращений с участием ароматических аминов. Продуктами реакции являются

3-(((пиразолил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионы **16a-c** и 3-(морфолинометилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионы **18b,c**. С помощью данных ЯМР ^1H спектров, зарегистрированных в ДМСО- d_6 , установлено, что полученные соединения **16**

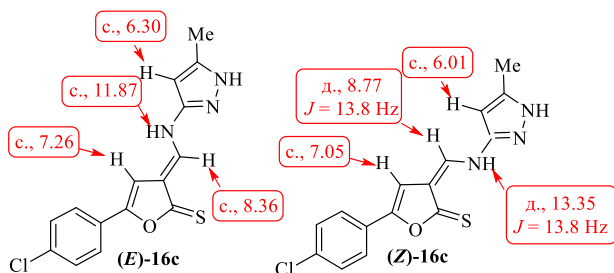


Рисунок 10. Ключевые сигналы ЯМР ^1H , соответствующие *Z*- и *E*-формам (δ в м.д.)

существуют в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в соотношении практически 1:1. На рисунке 10 показано соотнесение сигналов, соответствующих *Z*- и *E*-форме изомеров, сделанное на примере 3-(((пиразол-3-ил)амино)метилен)фуран-2(3*H*)-тиона **16c**.

Таким образом, изучена реакция селективного тионирования реагентом Лавессона енаминированных производных 5-арилфуран-2(3*H*)-онон. Тионовые аналоги были

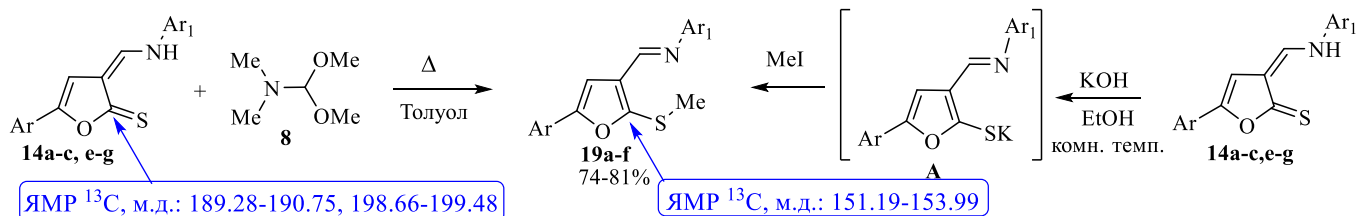
введены в реакции переаминирования. Проведение данных превращений открыли возможность использования не только ароматических аминов, содержащих электроноакцепторные заместители, но и имеющие в своем составе электронодонорные заместители, что определяет преимущество данного типа реакций.

1.3 Реакции *S*-алкилирования в ряду 3-(((*R*-фенил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов

Аминометилиденовые производные фуран-2(3*H*)-тионов имеют несколько реакционных центров, в связи с чем возникает возможность модифицировать их по нескольким направлениям. Одним из наиболее перспективных направлений выступают реакции алкилирования такого реакционного центра, как $\text{C}=\text{S}$ тиолактонного фрагмента. Кроме того, известно, что серусодержащие органические соединения являются ключевым элементом многих фармацевтических препаратов, а функционализация по центру $\text{C}=\text{S}$ позволит повысить их биологическую активность.

Впервые осуществлено алкилирование 3-(((*R*-фенил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **14a-h** с помощью ДМФА-ДМА. Наличие аминогруппы выступает конкурентным активным центром в реакциях алкилирования, поэтому ожидалось образование продукта метилирования как по аминогруппе, так и по $\text{C}=\text{S}$ фрагменту.

Так, кипячение 3-(((*R*-фенил)амино)метилен)-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **14a-c,e-g** с эквимолярным количеством ДМФА-ДМА в среде толуола приводит к образованию только продуктов *S*-метилирования - 1-(2-(метилтио)-5-арилфуран-3-ил)-*N*-(арил)метаниминов **19a-f**, что может быть связано с формированием в данном случае устойчивой ароматической системы.



ЯМР ^{13}C , м.д.: 189.28-190.75, 198.66-199.48
 ЯМР ^{13}C , м.д.: 151.19-153.99
 Ar = 4-MeC₆H₄, Ar₁ = 4-ClC₆H₄ (a); Ar = 4-MeC₆H₄, Ar₁ = 4-BrC₆H₄ (b); Ar = 4-MeC₆H₄, Ar₁ = 3,5-Cl₂C₆H₃ (c);
 Ar = 4-ClC₆H₄, Ar₁ = 4-ClC₆H₄ (d); Ar = 4-ClC₆H₄, Ar₁ = 4-BrC₆H₄ (e); Ar = 4-ClC₆H₄, Ar₁ = 3,5-Cl₂C₆H₃ (f)

Осуществить *S*-метилирование аминометилиденовых систем также можно с помощью использования иодметана в присутствии основания. Реакцию осуществляли при комнатной температуре постадийно с использованием в качестве растворителя этанола. Превращение протекает через первоначальное взаимодействие субстратов **14a-c,e-g** с

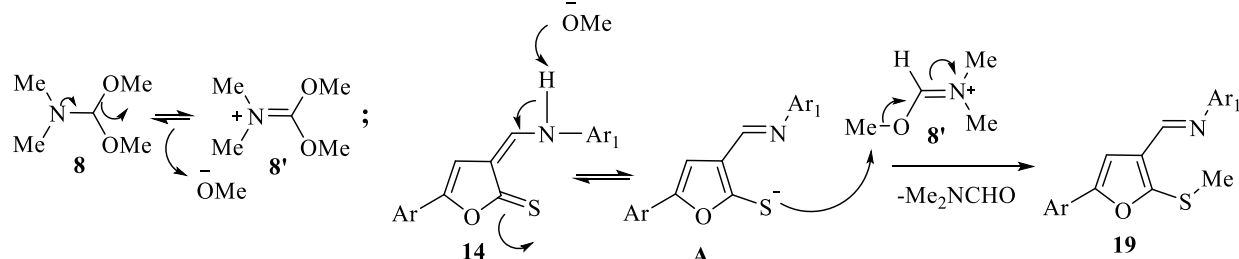
основанием КОН, которое сопровождается образованием сульфид-аниона **A**, с последующим добавлением иодметана.

Таблица 1. Сравнение времени реакции и выходов продуктов реакции *S*-метилирования разными способами

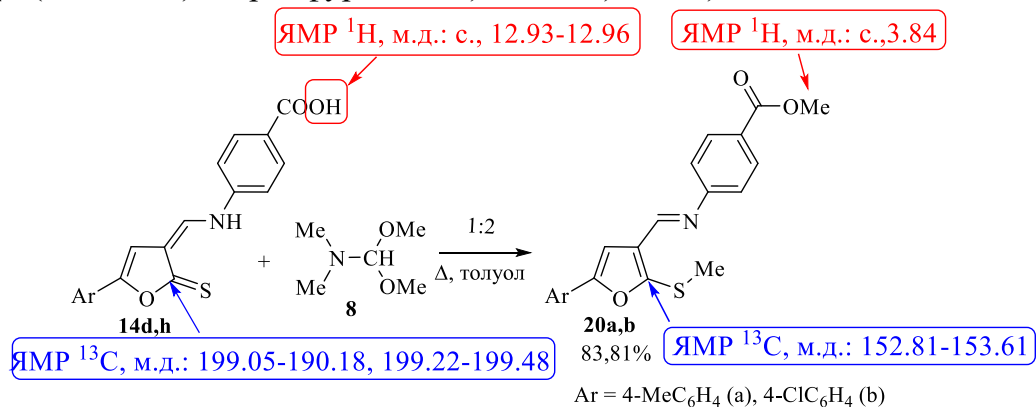
№ соед.	1 способ		2 способ	
	Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %
19a	3	80	12	69
19b	2	79	11	64
19c	4	81	13	61
19e	5	76	12	59
19f	3	74	13	62
19g	3	78	13	65

С целью выявления наиболее эффективных условий нами проведено сравнение времени протекания реакции и выходов продуктов (табл. 1) реакции *S*-метилирования с помощью реагента ДМФА-ДМА (**1 способ**) и системы иодметан-КОН (**2 способ**). Показано, что наиболее быстрым и эффективным методом выступает применение в качестве алкилирующего реагента ДМФА-ДМА. Также преимуществами использования в качестве алкилирующей системы ДМФА-ДМА состоит в том, что данный способ не предполагает традиционной обработки тиолактонов основанием с последующим алкилированием *in situ* образующегося сульфид-аниона. Вероятно, метилирование по атому серы происходит за счет образования положительно заряженных частиц **8'**, с потерей метоксид-аниона,

который депротонирует азот аминотилиденфуран-2(3*H*)-тионов **14**. Образовавшийся таким образом сульфид-анион **A** может атаковать катион иминия по метильной группе, образуя продукт *S*-метилирования с формированием молекулы диметилформамида.



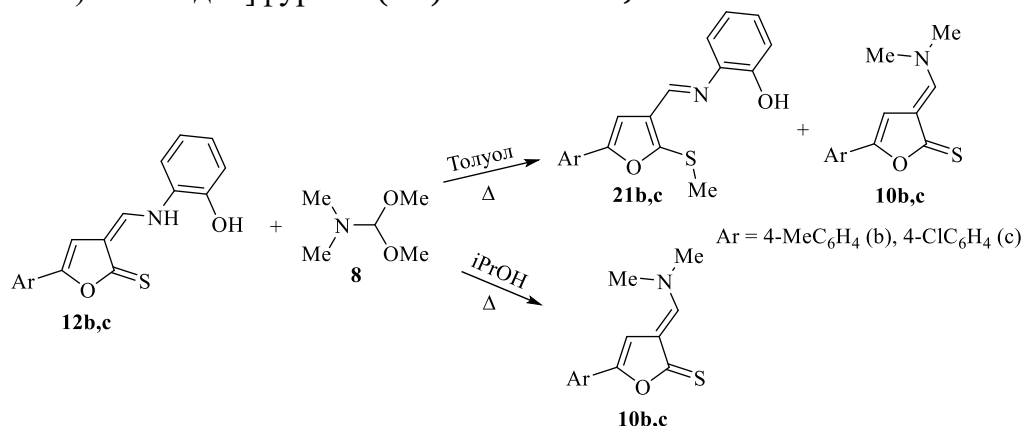
Проведено алкилирование аминотилиденфуран-2(3*H*)-тионов **14d,h**, содержащих карбоксильную группу в ароматическом кольце енаминового фрагмента в аналогичных вышеописанным условиях. Осуществление реакции возможно только при двухкратном избытке алкилирующего агента ДМФА-ДМА. Показано, что наличие карбоксильного фрагмента создает дополнительный реакционный центр и продуктами реакции являются метил 4-(((2-(метилтио)-5-арилфуран-3-ил)метиленамино)бензоаты **20a,b**.



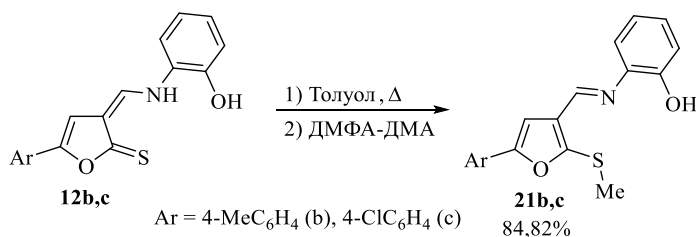
Исследовано алкилирование аминотилиденовых производных, содержащих в ароматическом кольце электронодонорные заместители с ДМФА-ДМА. Установлено, что алкилирование 3-[[2-(гидроксифенил)амино]метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **12b,c** имеет особенности протекания процесса и отличия от вышеописанных превращений. Так,

смешение исходных реагентов при комнатной температуре с последующим кипячением в среде толуола приводит к образованию смеси соединений - продукта *S*-алкилирования **21** и продукта ретро-реакции диметиламинометилиденового производного фуран-2(3*H*)-тиона **10**.

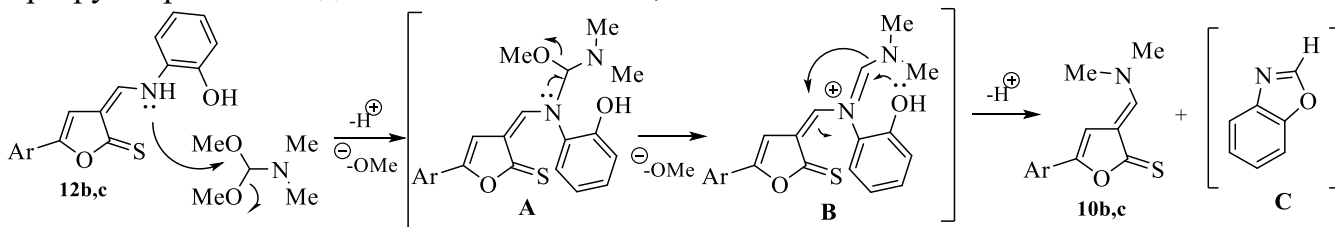
Осуществление взаимодействия 3-{[(2-гидроксифенил)амино]метилен}-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **12b,c** с ДМФА-ДМА **8** в эквимольном соотношении в среде полярного растворителя – изопропилового спирта и при кипячении реакционной смеси, происходит ретро-реакция, приводящая к 5-арилзамещённым 3-[(диметиламино)метилен]фуран-2(3*H*)-тионам **10b,c**.



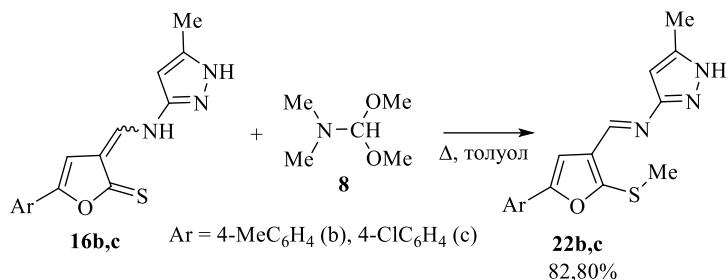
Первоначальное кипячение исходных субстратов - 3-{[(2-гидроксифенил)амино]метилен}-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **12b,c** в среде толуола с последующим постепенным добавлением ДМФА-ДМА **8** даёт единственный продукт *S*-алкилирования - 2-(((2-(метилтио)-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)метилен)амино)фенолы **21b,c**.



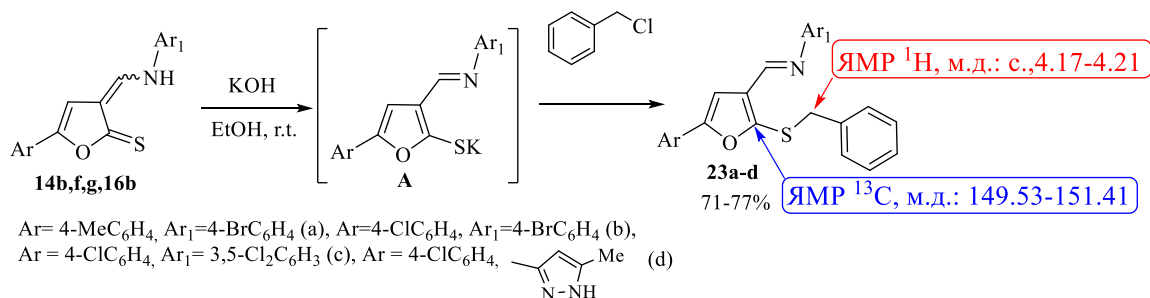
Предложена вероятная схема образования 3-[(диметиламино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **10**. Первый этап включает в себя атаку атома азота соединения **12b,c** на *sp*³-гибридизованный атом углерода ДМФА-ДМА **8**, протекающая с формированием промежуточного соединения **A**, которое подвергается внутримолекулярной перегруппировке с выделением енамина **10b,c** и бензоксазола **C**.



Взаимодействие 3-[[5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)амино]метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионов **16b,c** с ДМФА-ДМА **8** в условиях аналогичных проведению алкилирования 3-ариламинометилиденфуран-2(3*H*)-тионов **14a-c,e-g**, приводит к *N*-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-1-(2-(метилтио)-5-арилфуран-3-ил)метаниминам **22a,b** с выходами 82,80%.



Так, в качестве алкилирующего агента нами был использован бензилхлорид. Взаимодействие проводили в условиях комнатной температуры в этаноле с добавлением эквимольного количества основания – КОН. Превращение протекает аналогично использованию системы иодметан–КОН.



Таким образом, изучены препаративные возможности синтезированных аминотилиденфуран-2(3*H*)-тионовых систем на примере реакций *S*-алкилирования. Установлены особенности протекания превращений с использованием различных алкилирующих реагентов, некоторые из которых зависят от условий проведения реакции, а также доказано строение алкилированных продуктов реакции.

2. Изучение антибактериальной активности в условиях *in vitro* впервые синтезированных соединений

С целью определить соединения-лидеры нами проведен первичный скрининг *in vitro* на антибактериальную активность некоторой выборки соединений. Антибактериальную активность определяли на жидких питательных средах методом серийных разведений. В качестве препарата сравнения взято широко применяемое в медицинской практике средство группы нитрофуранов – фурадонин, который является близким структурным аналогом заявляемых соединений.

Антибактериальную активность изучали в отношении грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* K-12, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Сравнение соединений по антибактериальной активности проводили по показателю EC_{50} (концентрация соединения, вызывающая 50% ингибирование роста бактериальной культуры), которую рассчитывали графически – по пересечению прямой, соответствующей 50% средней ОД контрольных лунок, графиком зависимости процента ингибирования исследуемого соединения от его концентрации.

Первоначально оценку антибактериальной активности проводили на 3-[[[(2-гидроксифенил)амино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионах. Показано, что в отношении штамма *Escherichia coli* K-12 умеренную антибактериальную активность проявило соединение **12d**, не содержащее заместителя в ароматическом кольце арилфуран-2(3*H*)-тионового фрагмента. Остальные соединения **12a-c,e,f** либо не проявили активности, либо проявили, но были менее активны препарата сравнения.

Наибольшую активность по отношению к грамотрицательной бактерии *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 проявляют аминотилиденовые соединения **12b,e**. Все

исследуемые 3-[[((2-гидроксифенил)амино)метилен]-5-арилфуран-2(3*H*)-тионы **12a-f** обладают высоким антибактериальным действием в отношении грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, в 2-10 раз более активнее фурадонина.

3-[[((2-Гидрокси-5-метилфенил)амино)метилен]-5-(*n*-толил)- и -(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-тионы **12g,h** проявили наилучший результат в отношении трех модельных бактериальных культур.

Среди аминометилиденовых производных фуран-2(3*H*)-тионов содержащих электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце енаминового фрагмента умеренная антибактериальная активность отмечена для **14c** в отношении *E. coli* и *S. aureus* в концентрациях 95 мкг/мл и 100 мкг/мл соответственно. В случае *P. aeruginosa* антибактериальная активность соизмерима с фурадоном С = 80 мкг/мл. Для 4-(((2-тиоксо-5-(*n*-толил)фуран-3(2*H*)-илиден)метил)амино)бензойной кислоты **14d** наблюдается умеренная антибактериальная активность в отношении *S. aureus* и *P. aeruginosa*. В отношении *E. coli* соединение **14d** активнее фурадонина.

Особый интерес для изучения антибактериальной активности представляют синтезированные алкилированные производные, что связано с наличием фуранового кольца, которое является основой многих коммерческих антибактериальных препаратов. Установлено, что соединения **23b,c** не проявляют антибактериальной активности в отношении исследуемых бактериальных культур. 1-(5-(4-Хлорфенил)-2-(метилтио)фуран-3-ил)-*N*-(3,5-дихлорфенил)метанимин **19f** проявляет слабый антибактериальный эффект в отношении бактериальной культуры *E.coli* относительно препарата сравнения. Показано, что высокий антибактериальный эффект достигается веществами **19e,f** и **20b** в отношении *S.aureus* и умеренный в отношении *P.aeruginosa*.

Таким образом, соединения, содержащие в ароматическом кольце енаминового фрагмента электронодонорный заместители (ОН-группа), определяет высокую антибактериальную активность как в отношении грамположительных, так и в отношении грамотрицательных бактерий. Следует отметить, что введение дополнительного донорного заместителя (СН₃-группа) повышает антибактериальную активность и соединения активнее фурадонина (препарат сравнения) в несколько раз.

Показано, что среди исследуемых алкилированных производных, антибактериальной активностью в отношении трех модельных бактериальных культур, проявляют *S*-метирированные производные. Наилучший антибактериальный эффект достигается в отношении грамположительной бактерии *S.aureus*. *S*-Бензильные структуры не проявили антибактериальной активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что трехкомпонентные реакции 5-(4-хлорфенил)фуран-2(3*H*)-она, ортоэфира и аминов гетероциклического ряда как в *one-pot* условиях, так и при последовательном смешении исходных реагентов, протекают с образованием новых 3-гетариламинометилиденовых производных фуран-2(3*H*)-она.
2. Предложена вероятная схема образования 3-гетариламинометилиденфуран-2(3*H*)-онов по двум направлениям. В случае использования в качестве аминокомпонент аминотриазола и аминотиазола показано, что превращение протекает через этоксиметиленовый интермедиат.
3. Доказано, что 3-гетариламинометилиденфуран-2(3*H*)-оны существуют в растворе ДМСО в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров. Определено влияние условий проведения превращения, характера заместителя в аминокомпоненте, а также наличия внутримолекулярных взаимодействий на *E*/*Z*-соотношение синтезированных соединений.

4. Установлено, что реакция 5-арилфуран-2(3*H*)-онов с ДМФА-ДМА является эффективным способом получения 3-диметиламинометилен-5-арилфуран-2(3*H*)-онов. С помощью селективного тионирующего реагента Лавессона получены их тиоаналоги.
5. Изучены реакции переаминирования 3-диметиламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов с аминами ароматического и гетероциклического рядов, которые протекают как реакция Михаэля, с последующим элиминированием молекулы диметиламина с образованием соответствующих 3-(гет)ариламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов.
6. Разработаны условия и обоснованы схемы реакций алкилирования 3-(гет)ариламинометиленфуран-2(3*H*)-тионов, протекающие по типу *S*-алкилирования, с ароматизацией фуранонового цикла.
7. Методами ИК-, УФ, ЯМР (в одномерных вариантах ¹H, NOESY 1D, в том числе двумерных корреляционных экспериментов HSQC, HMBC и NOESY 2D), а также с использованием рентгеноструктурного анализа установлено строение и конфигурационные особенности синтезированных соединений.
8. Выявлены перспективные соединения-лидеры, обладающие антибактериальной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактериальных культур.

Перспективы дальнейшей разработки темы определяются расширением синтетических возможностей енаминов на основе 5-арилфуран-2(3*H*)-тионов, что позволит нарастить библиотеку разнообразных соединений. Наличие сульфидной группы в *S*-метилованных производных обеспечит дополнительный реакционный центр для формирования фармакофорного фрагмента – сульфоновой группы.

Основные публикации по теме диссертации:

Статьи в рецензируемых научных изданиях:

1. **Тихомолова А.С.**, Майорова О.А., Егорова А.Ю. Синтез и особенности строения 5-(4-бромфенил)-3-((6-амино-2-меркаптопиримидин)-4-амино))метилен)-3*H*-фуран-2-она // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология, 2022. Т. 22, вып. 1. С. 4-8.
2. **Tikhomolova A.S.**, Grinev V.S., Yegorova A.Y. One-Pot Synthesis, E-/Z-Equilibrium in Solution of 3-Hetarylaminomethylidenefuran-2(3*H*)-ones and the Way to Selective Synthesis of the E-Enamines // Molecules, 2023. Vol. 28. No. 3. P. 963.
3. Мирошникова, А.В., **Тихомолова, А.С.**, Василькова, Н.О., Егорова, А.Ю. 4-Этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон в реакциях с различными гетероциклическими аминами // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология, 2023. Т. 23, вып. 1. С. 11-17.
4. **Тихомолова А.С.**, Мамлеева Ж.В., Егорова А.Ю. Эффективный синтез (Е)-3-[(диметиламино)метилен]фуран-2(3*H*)-тионов и реакции переаминирования с их участием // Химия гетероциклических соединений, 2024. Т. 6. №3/4. С. 138-142 [Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2024. Vol. 60. No. 3/4. P. 138–142].
5. **Тихомолова, А.С.**, Егорова, А.Ю. Синтез и особенности строения новых представителей пушпульных енаминов – 5-арил-3-[(диметиламино)метилен]фуран-2(3*H*)-онов // Известия Академии Наук. Серия химическая, 2024. Т. 73. № 8. С. 2291-2297 [Russ. Chem. Bull., 2024. Vol. 73. No 8. P. 2291–2297].

Статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций:

1. **Тихомолова А.С.**, Майорова О.А., Бычкова Е.Е. Синтез 3-(гет)ариламинометилен-3*H*-фуран-2-онов / Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», секция «Химия» – Москва, 2021. – С. 1222.

2. **Тихомолова, А.С.,** Майорова, О.А., Бычкова, Е.Е., Егорова А.Ю. Синтез 3-гетаминометилиден-3H-фуран-2-онов, как перспективных соединений для биоскрининга / Сборник материалов Весенней школы-конференции ХимРар по медицинской химии (МедХимРар-21) – Химки, 2021. – С. 86.
3. **Тихомолова А.С.,** Майорова О.А., Егорова А.Ю. 3-(Гет)ариламинометилиден-3H-фуран-2-оны. Синтез, строение, перегруппировки / Всероссийский Конгресс «KOST-2021» по химии гетероциклических соединений – Сочи, 2021 – С. 297.
4. **Тихомолова А.С.,** Майорова О.А., Егорова А.Ю. Фуран-2(3H)-оны как платформенные соединения в синтезе многофункциональных интермедиатов / XV Всероссийская интерактивная (с международным участием) конференция молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» – Саратов, 2021. – С. 96.
5. **Тихомолова А.С.,** Майорова О.А., Егорова А.Ю. Реакция ацилирования в ряду 3-ариламинометилиден-3H-фуран-2-онов / Достижения молодых ученых: химические науки. VII Всероссийская (заочная) молодежная конференция – Уфа, 2022. – С. 131.
6. **Тихомолова А.С.,** Майорова О.А., Егорова А.Ю. Внутримолекулярная перегруппировка в ряду 3-ариламинометилиден-3H-фуран-2-онов / Всероссийская научная конференция "Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней" – Лео, 2022. – С. 214.
7. **Тихомолова, А.С.,** Майорова, О.А., Бычкова, Е.Е. Синтез 3-гетаминометилиден-3H-фуран-2-онов / Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022», секция «Химия» – Москва, – 2022. – С. 622
8. Мамлеева Ж.В., **Тихомолова А.С.,** Егорова А.Ю. Реакция алкилирования в ряду 3-ариламинометилиден-3H-фуран-2-тионов / Достижения молодых ученых: химические науки. VIII Всероссийская (заочная) молодежная конференция – Уфа, 2023. – С. 94-95.
9. Мамлеева Ж.В., **Тихомолова А.С.,** Егорова А.Ю. Синтез арилзамещенных аминометилиденфуран-2(3H)-метилтионов / Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений. VII Всероссийская молодежная конференция – Уфа, 2023. – С. 57-58.
10. **Tikhomolova A.S.,** Mamleeva Zh.V., Yegorova A.Yu. Synthesis of new representatives of push-pull enamines 5-aryl-3-((dimethylamino)methylene)furan-2(3H)-ones / 27th International Electronic Conference on Synthetic Organic (Chemistry Proceeding) – Spain, 2023. – 14(1). – P. 5.
11. Мамлеева Ж.В., **Тихомолова А.С.,** Егорова А.Ю. Синтез (E,Z)-3-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)метилиден]-5-арилфуран-2(3H)-тионов / Достижения молодых ученых: химические науки. IX Всероссийская молодежная конференция – Уфа, 2024. – С. 68-69.