

ПОИСК ВЕЩЕСТВ С ВЫРАЖЕННОЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ СРЕДИ ПРОДУКТОВ ХИМИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ 3 – (ТИОФЕН – 2 – ИЛ)ИМИНО – 3Н – ФУРАН – 2 – ОНОВ С NH – НУКЛЕОФИЛАМИ

Юферова Е.А.

г.Пермь, МАОУ «СОШ №102 с углубленным изучением отдельных предметов», 11 «Б» класса

Научные руководители: Шпиловских Д.А., г.Пермь, учитель химии, МАОУ «СОШ №102 с углубленным изучением отдельных предметов»,

Шпиловских С. А.

Данная статья является реферативным изложением основной работы. Полный текст научной работы, приложения, иллюстрации и иные дополнительные материалы доступны на сайте II Международного конкурса научно – исследовательских и творческих работ учащихся «Старт в науке» по ссылке: <https://www.school – science.ru/2017/13/26921>

Одной из фундаментальных задач органической химии является синтез новых соединений, имеющих практическое применение, в том числе, в качестве лекарственных препаратов. Вследствие ухудшения экологии, высокой скорости мутации вирусов, грибов и т. д. современная медицина требует появления новых препаратов. Эта проблема связана с созданием новых методов синтеза функционализированных и способных к дальнейшей модификации соединений, включающих в свою структуру фармакофорные группы и фрагменты. Следует отметить, что развитие фармацевтической отрасли является одним из приоритетных направлений РФ. К 2020 году согласно программе «Фарма – 2020» Россия должна обеспечивать себя основными лекарствами и разрабатывать свои препараты, в связи с этим работы в области создания биологически активных веществ являются актуальными.

Ранее было установлено, что *N* – замещенные 5 – арил – 3 – имино – 3Н – фуран – 2 – оны являются весьма реакционно способными соединениями, на основе которых могут быть синтезированы соединения как ациклического, так и гетероциклического строения. Более того в ряду продуктов превращений *N* – замещенных 5 – арил – 3 – имино – 3Н – фуран – 2 – онов, а так же в ряду исходных соединений, используемых для их синтеза, обнаружены вещества, обладающие антимикробной, анальгетической и противовоспалительной активностью.

Ранее был предложен простой способ получения ряда этиловых эфиров 2 – (5 – арил – 2 – оксофуран – 3(2Н) – илиденамино) – 4,5,6,7 – тетрагидробензо[*b*]тиофен – 3 – карбоновых кислот внутримолекулярной циклизацией (*Z*) – 4 – арил –

4 – оксо – 2 – [3 – (этоксикарбонил) – 4,5,6,7 – тетрагидробензо[*b*]тиофен – 2 – иламино]бут – 2 – еновых кислот под действием уксусного ангидрида. Вместе с тем, данный редкий тип производных фуран – 2 – онов представляется весьма перспективным с точки зрения высокой реакционной способности и возможного наличия в ряду производных фурана биологически активных соединений, а введение в структуру тиофеного заместителя при иминном атоме азота еще в большей степени увеличивает перспективность данных соединений. Более того, было показано, что сами (*Z*) – 4 – арил – 4 – оксо – 2 – [3 – (этоксикарбонил) – 4,5,6,7 – тетрагидробензо[*b*]тиофен – 2 – иламино]бут – 2 – еновые кислоты обладают биологической активностью, превышающей препараты используемые в медицине.

В этой связи представляло интерес синтезировать новые не описанные в литературе амиды (*Z*) – 4 – арил – 4 – оксо – 2 – [3 – (этоксикарбонил) – 4,5,6,7 – тетрагидробензо[*b*]тиофен – 2 – иламино]бут – 2 – еновых кислот и осуществить поиск биологически активных веществ в ряду продуктов их превращений.

Задачи исследования:

1. Осуществить синтез 2 – тиофен замещенной 4 – фенил – 4 – оксобут – 2 – еновой кислоты.

2. Изучить возможность циклизации полученной кислоты в 3 – (тиофен – 2 – ил) – 5 – фенил – 3Н – фуран – 2 – он.

3. Изучить взаимодействие 3 – (тиофен – 2 – ил) – 5 – фенил – 3Н – фуран – 2 – она с аминами в различных условиях.

4. Провести первичный биологический скрининг полученных соединений.

Объектом исследования был выбран *N* – тиенилзамещенный 3 – фенил – 3*H* – фуран – 2 – онов. Структура 3 – имино – 3*H* – фуран – 2 – онов обуславливает их богатые синтетические возможности. Наличие нескольких электронодефицитных центров в молекуле 3 – имино – 3*H* – фуран – 2 – онов позволяет путём варьирования заместителей в гетероцикле и иминофункции изменять направление атаки нуклеофильного реагента и изменять структуру конечных продуктов реакции (14) (15) (16). Уже к настоящему времени в реакциях с 3 – имино – 3*H* – фуран – 2 – онами апробирован широкий круг OH^- , SH^- , NH^- нуклеофилов (17) (18) (19) (20) (21).

В связи с выше сказанным, определяющими в работе являются две задачи: а) создание универсального «билдинг – блока» на основе 3 – тиенилимино – 3*H* – фуран – 2 – онов, содержащих в своей структуре тиофеновый фрагмент, который является активной частью многих перспективных лекарственных препаратов и изучение его химических свойств в реакции с аминами. б) изучение биологической активности полученных соединений.

Одним из наиболее удобных синтезов *N* – замещенных 3 – тиенилимино – 3*H* – фуран – 2 – онов является реакция циклизации 4 – арил – 2 – ариламино – 4 – оксобут – 2 – еновых кислот (22) (23) (24), которые в свою очередь легко получают взаимодействием аминосоединений с гет(а-роил)пировиноградными кислотами (25).

Для осуществления данного синтеза нами по известным методикам был получен аминотиофен Гевальда (26), используемый в дальнейшем как соединение с аминофункцией и ароилпировиноградная кислота (27).

Синтез 2 – аминотиофена Гевальда.

При взаимодействии циклогексанона с этилцианоацетатом и серой в этаноле, в присутствии морфолина как основания, был получен замещенный 2 – аминотиофен Гевальда 1а (26).

При взаимодействии диэтилоксалата с ацетофеноном в присутствии метилата натрия и последующим разложением промежуточного продукта была получена 2 – фенил – 2 – гидроксид – 4 – оксобут – 2 – еновая кислота 2а (28)

При взаимодействии 4 – фенил – 2 – гидроксид – 4 – оксобут – 2 – еновой кислот 2а с замещенным 2 – аминотиофеном Гевальда 1а в этаноле была получена 4 – фенил – 4 – оксо – 2 – тиениламинобут – 2 – еновая кислота 3а по известной методике (29).

Соединения 3а красное кристаллическое вещество, полученное с выходом 89 %, хорошо растворимое в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, ацетонитриле, этаноле и нерастворимое в воде и алканах.

В ИК спектре кислоты 3а присутствует полоса поглощения в области 1708 см^{-1} , характерная для валентных колебаний сложноэфирной группы, и уширенная полоса поглощения в области 3431 см^{-1} , характерная для NH – группы.

В спектрах ЯМР ^1H соединения 3а присутствуют: триплет при 1.41 м.д., характерный для трех протонов метильной группы, квадруплет при 4.41 м.д. двух протонов этильной группы, синглет винильного протона при 7.16 м.д., набор сигналов протонов ароматических заместителей при 7.54 – 8.05 м.д, синглет при 12.30 м.д. характерный для протона NH группы, вовлеченного в ВВС, сигнал протона карбоксильной группы в спектре не наблюдается, по – видимому, вследствие его значительного уширения. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствует сигнал карбонильной группы ($^4\text{C}=\text{O}$).

Внутримолекулярной циклизацией кислоты 3а под действием пропионового ангидрида (29) был получен 5 – фенил – 3 – тиенилимино – 3*H* – фуран – 2 – он 4а.

Полученный 5 – фенил – 3 – тиенилимино – 3*H* – фуран – 2 – он 4а представляет собой кристаллическое вещество темно – красного цвета, хорошо растворимое в хлороформе, ДМСО, толуоле, при нагревании – в ацетонитриле, этаноле, нерастворимое в алканах.

В ИК спектре соединения 4а присутствует полоса поглощения в области 1796 см^{-1} , характерная для валентных колебаний лактонного карбонила фуранового цикла.

В спектре ЯМР ^1H соединения 4а отсутствуют сигналы протонов аминогруппы, а в спектре ЯМР ^{13}C отсутствует сигнал карбонильной группы ($^4\text{C}=\text{O}$).

Выводы

1. Осуществлен синтез универсального синтона 5 – фенил – 3 – (тиофен – 2 – ил) имино – 3*H* – фуран – 2 – она внутримолекулярной циклизацией 4 – фенил – 2 – (2 – (тиофен – 2 – ил)амино) – 4 – оксобут – 2 – еновой кислоты под действием пропионового ангидрида

2. Изучено взаимодействие 5 – фенил – 3 – (тиофен – 2 – ил)имино – 3*H* – фуран – 2 – она с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами, которое приводит к продуктам кинетического и термодинамического контроля реакции.

3. Изучена аналгетическая активность 3 – х полученных соединений и установлено, что они обладают выраженным обезболивающим эффектом на уровне препаратов сравнения и низкой токсичностью.

4. Получено 5 неописанных ранее в литературе соединений.