

5. Рейтинг и тесты в системе оценки знаний студентов [Текст]: метод. руководство для преподавателей // сост. Г.А.Урванцева, А.Н.Щапов. – Ярославль: Яросл. гос. ун-т., 2001. – 43 с.
6. Рейтинговая технология обучения [Текст]: метод. указания для слушателей ФПК и преподавателей многоуровневой системы образования / сост. Г.Н.Афанасьева и др. – СПб., 1995. – 27 с.

Ю.В. Новожилов, М.В. Карабанова, О.А. Ясинский

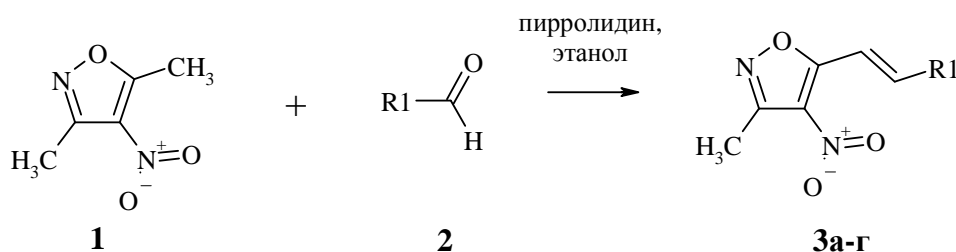
СИНТЕЗ СУЛЬФАМИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ СТРУКТУРНЫЙ ФРАГМЕНТ 5-ВИНИЛИЗОКСАЗОЛА

В статье рассматриваются методы получения новых сульфамидных производных, содержащих структурный фрагмент 5-винилизоксазола, обладающие потенциальной биологической активностью.

This article reviews methods of preparation of novel sulfamide derivatives, which contain 5-vinylisoxazole structure fragment and possess potential biological activity.

Разработка методов синтеза гетероциклических сульфамидов является одной из наиболее актуальных прикладных задач медицинской органической химии в связи с их высокой востребованностью в исследованиях по поиску новых антиинфекционных лекарственных препаратов [1,2]. В рамках такого рода исследований нами была изучена сульфамидная функционализация молекулярной системы 5-винилизоксазола.

В качестве исходного соединения в данном исследовании был использован 4-нитро-3,5-диметилизоксазол **1** (Схема 1). Благодаря сильно выраженным электроноакцепторным свойствам нитрогруппа в этом соединении активизирует 5-метильную группу в реакциях конденсации с ароматическими альдегидами **2**. В условиях основного катализа образование 5-винил замещенных изоксазолов **3** протекает по данным ¹H ЯМР-спектроскопии региоселективно и стереоселективно.



2, 3 : R1 = Ph (а); 4-MePh (б); 4-OMePh (в); 2-тиофенил (г).

Схема 1

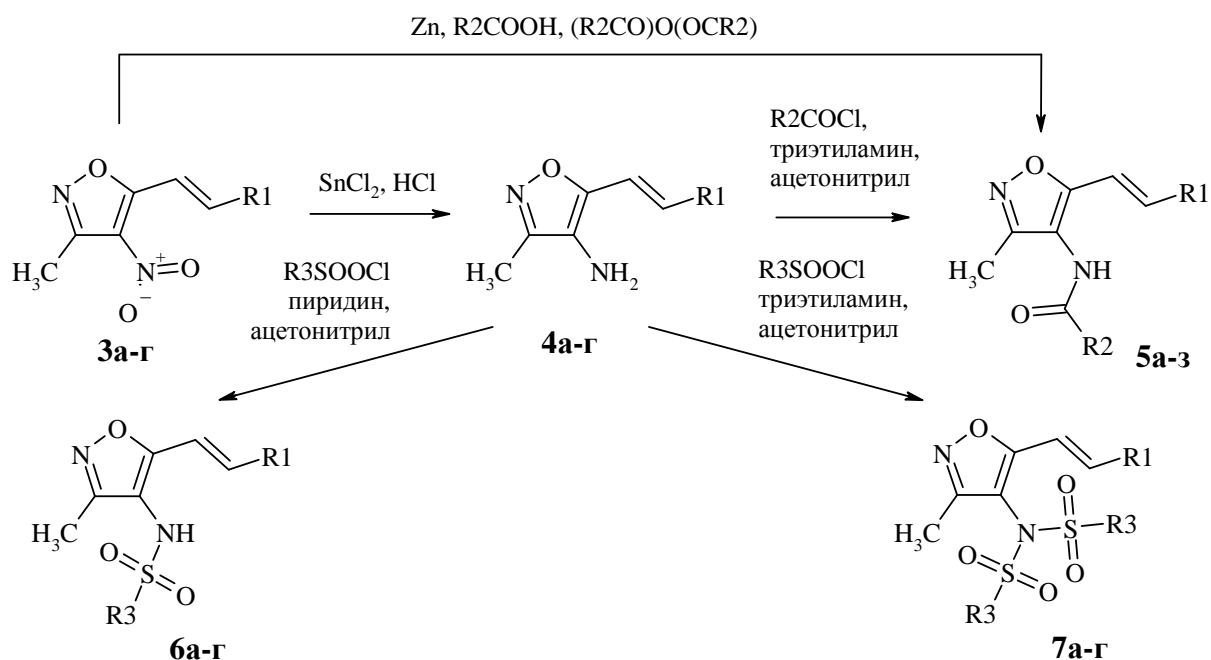
Восстановление нитрогруппы в соединениях **3** было осуществлено несколькими методами (Схема 2). При действии хлорида олова в соляной кислоте синтезированы соответствующие амины **4**, которые активно реагировали с ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот, образуя соответствующие карбоксамиды **5**. Интересный результат получен при использовании системы восстановления цинк – карбоновая кислота – ангидрид соответствующей карбоновой кислоты – one pot образование карбоксамидов **5**.

Неожиданные результаты были получены при взаимодействии аминов **4** с арилсульфохлоридами в условиях реакции Шоттена-Баумана. Так, в случае использования в качестве основания пиридина при комнатной температуре в течение нескольких минут образуются ожидаемые сульфамиды **6**. В случае же использовании триэтиламина реакция приводила к селективному образованию продуктов бисприсоединения **7**.

Другой вариант сульфамидной функционализации был осуществлен путем сульфохлорирования соединений **3** и **5** и последующего

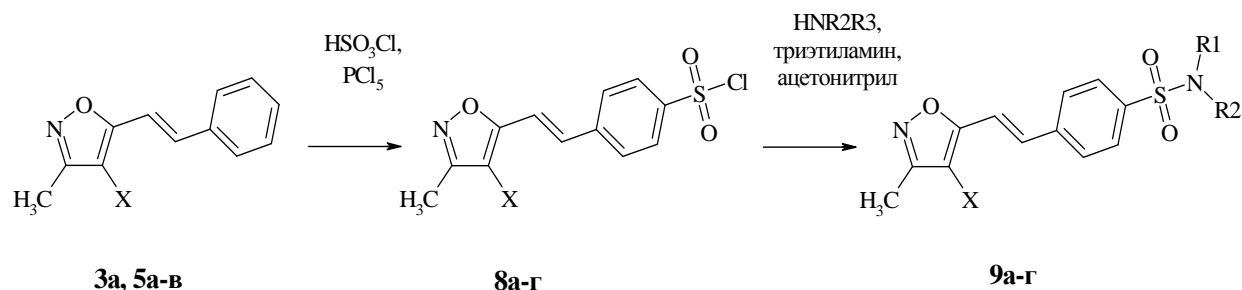
сульфамидирования по Шоттену-Бауману ряда первичных и вторичных аминов (Схемы 3,4). Реакцию сульфохлорирования проводили в десятикратном избытке хлорсульфоновой кислоты и пятихлористого фосфора. Положение замещения протона при сульфохлорировании было определено с помощью ¹H ЯМР-

спектроскопии. Установлено, что 5-винилизоксазольный фрагмент ориентирует сульфогруппу в свободное пара-положение бензольного кольца относительно себя (соединения 8, схема 3) или в свободное α-положение тиофенового цикла (соединения 10, схема 4).



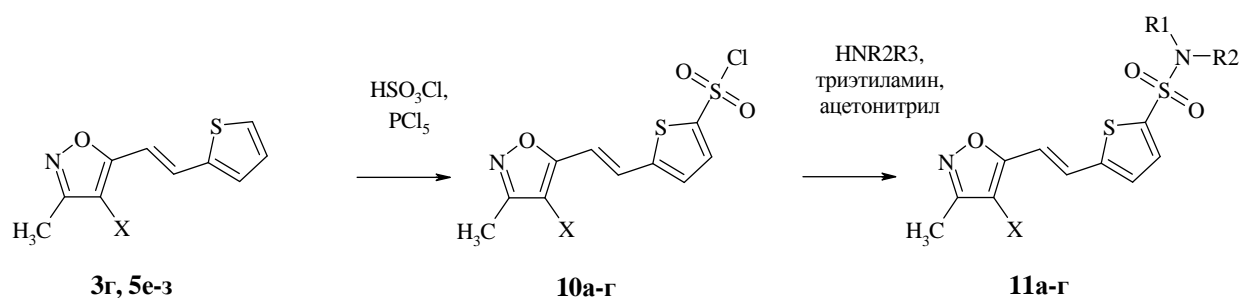
- 3, 4 : R₁ = Ph (а); 4-MePh (б); 4-OMePh (в); 2-тиофенил (г);
 5: R₁ = Ph, R₂ = Me (а); R₂ = Ph, R₂ = Et (б); R₂ = Ph, R₂ = i-Pr (в);
 R₁ = 4-MePh, R₂ = Me (г); R₁ = 4-OMe, R₂ = Me (д); R₁ = 2-тиофенил, R₂ = Me (е);
 R₁ = 2-тиофенил, R₂ = Et (ж); R₁ = 2-тиофенил, R₂ = i-Pr (з);
 6, 7: R₁ = Ph (а); 4-MePh (б); 4-OMePh (в); 2-тиофенил (г);
 R₃SO₂Cl - арилсульфохлориды различного строения

Схема 2



- 8,9 : X = NO₂ (а); X = NCOMe (б); X = NCOEt (в); X = NCOi-Pr (г);
 HNR₂R₃ - первичные и вторичные амины различного строения

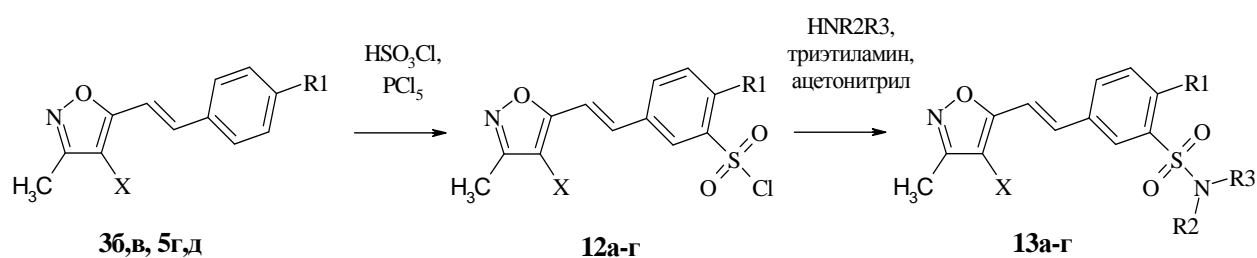
Схема 3



10, 11 : X = NO₂ (а); X = NCOMe (б); X = NCOEt (в); X = NCOi-Pr (г);
HNR₂R₃ - первичные и вторичные амины различного строения

Схема 4

В случае наличия в пара-положении бензольного кольца по отношению к винилизоксазольному фрагменту алкильного или алкоксильного заместителя введение сульфогруппы в мета-положение связано с ориентирующим влиянием этого заместителя (Схема 5).



12, 13: X = NO₂, R1 = Me (а); X = NO₂, R1 = OMe (б); X = NCOMe, R1 = Me (в); X = NCOMe, R1 = OMe (г);
HNR₂R₃ - первичные и вторичные амины различного строения

Схема 5

Строение всех синтезированных в работе соединений было доказано совокупностью данных ¹H ЯМР-спектроскопии и совмещенной ЖХ-МС. 5-Винилизоксазолы, синтезируемые на основе представленного подхода, отличаются широкими возможностями структурного разнообразия за счёт варьирования заместителями и реагентами (карбоновыми кислотами, аминами, сульфохлоридами) на стадии комбинаторного синтеза при получении конечных продуктов 5-7, 9, 11, 13.

Экспериментальная часть

Общая методика синтеза соединений 3. К раствору 1 моль 3,5-диметил-4-нитроизоксазола 1 и каталитического количества пирролидина в этаноле быстро приливали 1 моль альдегида 2. Через несколько минут смесь разогревается и выпадает желто-зеленый осадок. Осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством охлажденного этанола, водой, затем

сушили до постоянного веса. Выход 3 – 70–85 %.

Общая методика синтеза соединений 4. Смесь 1 моль 3 и 4 моль двухводного хлорида олова, 250 мл концентрированной соляной кислоты в 100 мл ДМФА нагревали 1 ч при 80 °С. Реакционную массу разбавляли водой и добавляли большой избыток гидроксида натрия до выпадения желтого осадка. Осадок отфильтровывали и промывали водой до нейтральной реакции промывных вод. Вещество перекристаллизовывали из этанола. Выход 4 – 60 %.

Общая методика синтеза соединений 5 из 3. К раствору 1 моль 3 и 2 моль ангидрида карбоновой кислоты в соответствующей карбоновой кислоте при охлаждении по порциям присыпали 6,5 моль порошка цинка. После прибавления всего количества цинка смесь нагревали при 60 °С 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывали