

Е.В. Семенычев, М.К. Корсаков, М.В. Дорогов, М.В. Блюмина, О.А. Ясинский

Синтез новых производных изоксазола на основе реакции переаминирования и изучение ее кинетических особенностей

Исследование выполнено в рамках Государственного контракта № 02.527.11.9002 “Разработка серии высокоэффективных клинических кандидатов для лечения инфекционных заболеваний на основе новых механизмов действия с применением технологий комбинаторного синтеза и высокопроизводительного скрининга” (Заказчик – Федеральное агентство по науке и инновациям).

Синтезирован ряд потенциально биологически активных производных изоксазола. Изучено влияние природы амина на константу скорости реакции переаминирования в 3-метил-4-сульфамойл-(или-4-нитро)-5-аминовинилзамещенных изоксазолах.

Ключевые слова: изоксазол, реакция переаминирования, 3-метил-4-сульфамойл-(или-4-нитро)-5-аминовинилизоксазол, 3,5-диметилизоксазол, нитрование, сульфохлорирование, амидирование, константа скорости реакции, ЯМР-спектроскопия, порядок реакции.

E.V.Semionychyev, M.K.Korsakov, M.V.Dorogov, M.V.Blumina, O.A.Yasinsky

Synthesis of New Derivatives of Isoxasol on the Basis of Reaction of Reamination and Studying Its Kinetic Features

A number of potentially biologically active derivatives of isoxasol is synthesized. The influence of the amine nature on a constant of speed reaction of reamination in 3- methyl- 4 - sulfamoil (or-4-nitro)-5-aminovinil substituted isoxasols is studied.

Key words: isoxasol, reamination reaction, 3- methyl- 4 - sulfamoil (or-4-nitro)-5-aminovinilisoxasol, 3,5-dimetilisoxasol, nitration, sulfochlorination, amidation, a constant of speed reaction, a nuclear magnetic resonance-spectroscopy, a reaction order.

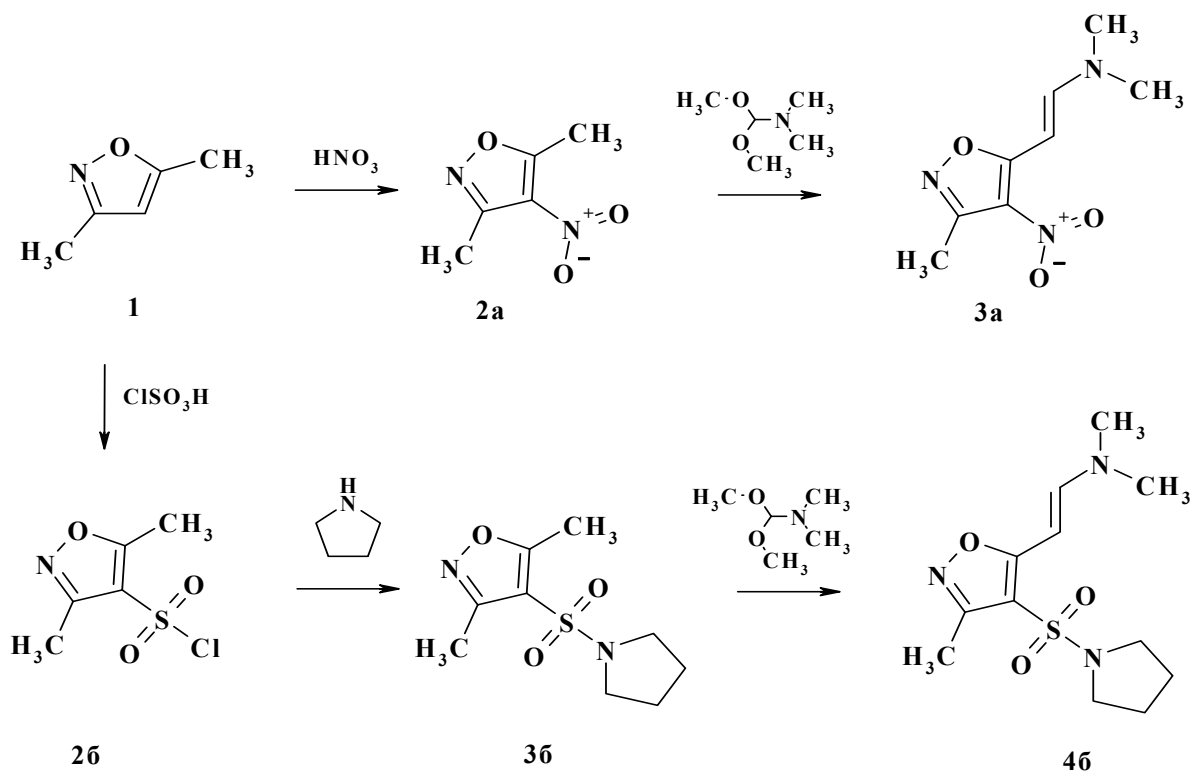
Производные изоксазола с каждым годом находят всё более широкое применение в качестве объектов для фармакологических исследований и, как результат, в качестве коммерчески доступных лекарственных препаратов. В связи с этим разработка методов синтеза новых производных изоксазола представляет огромный интерес. В частности, реакция переаминирования позволяет существенным образом расширить разнообразие потенциально биологически активных веществ, содержащих изоксазольный фрагмент.

Однако до настоящего времени не проводилось целенаправленных, систематических и обобщающих исследований, позволяющих изучить кинетические закономерности замещения диметиламиногруппы в реакции переаминирования в 3-метил-4-сульфамойл- (или -4-нитро) -5-аминовинил-изоксазолах активными аминами,

оценить влияние аминов на скорость процесса и относительную реакционную способность используемых субстратов, предложить и объяснить механизм превращений, приводящих к получению широкого разнообразия новых соединений данного ряда. В ходе данного исследования нами был синтезирован ряд производных 3-метил-4-сульфамойл-(или-4-нитро)-5-аминовинилизоксазолов и изучены кинетические закономерности реакции переаминирования винильного фрагмента исследуемой системы.

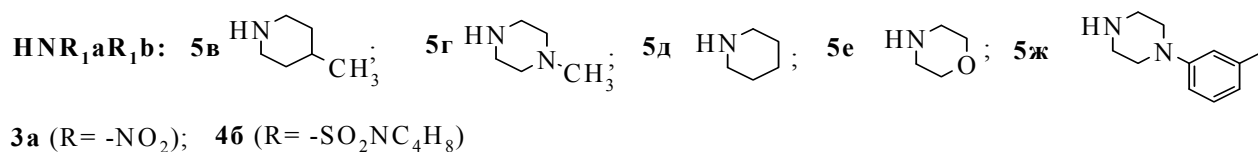
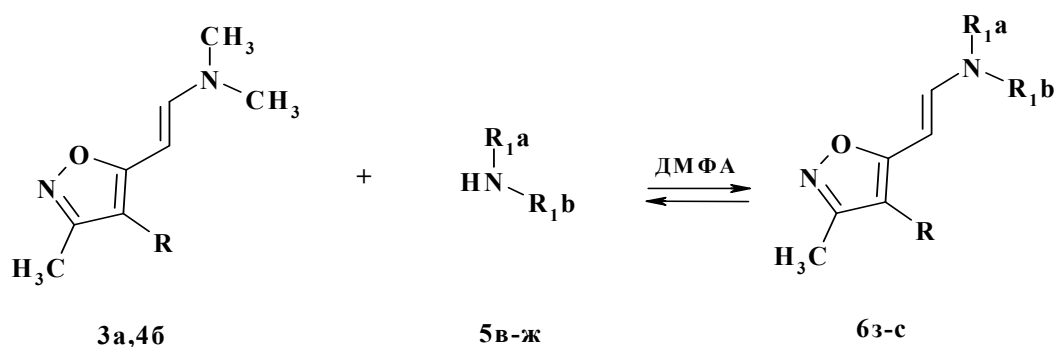
В качестве субстрата в данной работе использовали 3,5-диметилизоксазол **1** [1]. Путем последовательного проведения реакций нитрования и сульфохлорирования с последующим амидированием нами были получены вещества **2a** и **3b** соответственно, которые затем использовались как исходные продукты для получения соединений **3a** и **4b** (Схема 1) [2,3].

Схема 1



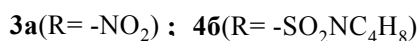
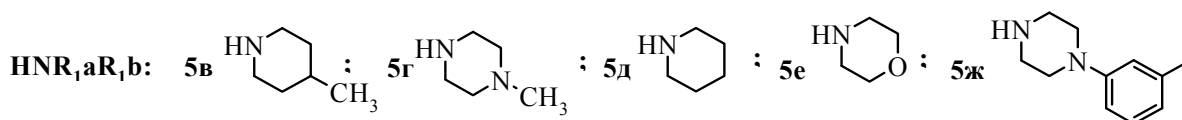
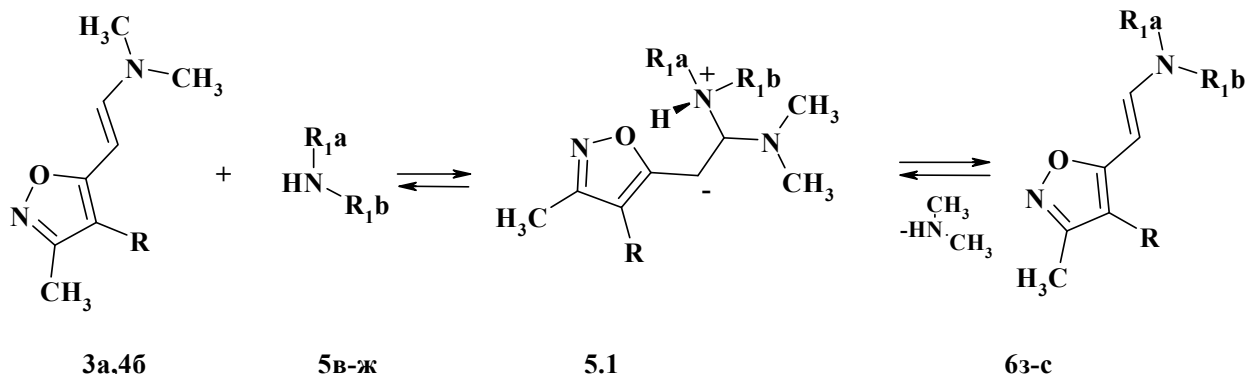
Следующий шаг данного исследования заключался в синтезе новых производных изоксазола на основе реакции переаминирования и изучение ее механизма. Нами были синтезированы соединения **6з-с** при длительном кипячении соединений **3а** и **4б** в ДМФА с активными аминами **5в-ж** с выходом 40-80 % (Схема 2). Строение синтезированных соединений было подтверждено методом ^1H ЯМР-спектроскопией.

Схема 2



Нами был изучен механизм реакции переаминирования при использовании в качестве исходных реагентов 3-метил-4-сульфоил- (или -4-нитро) -5-аминовинилзамещенных изоксазолов и аминов **5**. (Схема 3).

Схема 3



Реакция переаминирования при винильном атоме углерода обычно протекает по механизму S_N2 и включает:

- атаку амина **5** по атому углерода при атоме азота субстрата **3** и **4** с последующим образованием промежуточного комплекса **5.1**;

- разрушение промежуточного комплекса **5.1** с отщеплением диметиламина с финальным образованием целевых систем **6**.

На основании полученных данных о строении продуктов и на сформулированных представлениях о механизме реакции нами были проведены исследования кинетических закономерностей реакции переаминирования в 3-метил-4-нитро-5-диметиламиновинил изоксазолах **3а** и 3-метил-4-сульфамоил-5-диметиламиновинил изоксазолах **4б** вторичными циклическими аминами **5в-ж**.

Кинетические исследования проводились с использованием спектроскопии ЯМР- H^1 . Установлено, что в ходе процесса в реакционной массе удается проводить количественное определение исходных 3-метил-4-нитро-5-диметиламиновинил изоксазолов **3а** и 3-метил-4-сульфамоил-5-диметиламиновинил изоксазолов **4б**, а также конечных продуктов **6з-с**, но не удаётся зафиксировать сколько-нибудь значительного накопления промежуточных комплек-

сов **5.1**. Это означает, что общая скорость превращений будет определяться процессами, приводящими к промежуточным комплексам **5.1**.

Реакция переаминирования обратима, сдвиг равновесия определяется разностью основностей исходных аминов и продуктов реакции, а также соотношением концентраций реагентов. Для полного переаминирования в нашем случае необходим двукратный избыток амина-реагента.

В целях лучшей систематизации и обобщения полученных результатов сначала будут рассмотрены закономерности формирования систем **6н-с**, а затем закономерности формирования систем **6з-м** (Схема 3).

Нами исследовано влияние природы аминов на кинетические закономерности реакции переаминирования субстрата **3а**. При изучении влияния аминов **5в-ж** на скорость реакции была получена линейная зависимость изменений обратных концентраций изоксазола **3а** от времени (Рис.1).

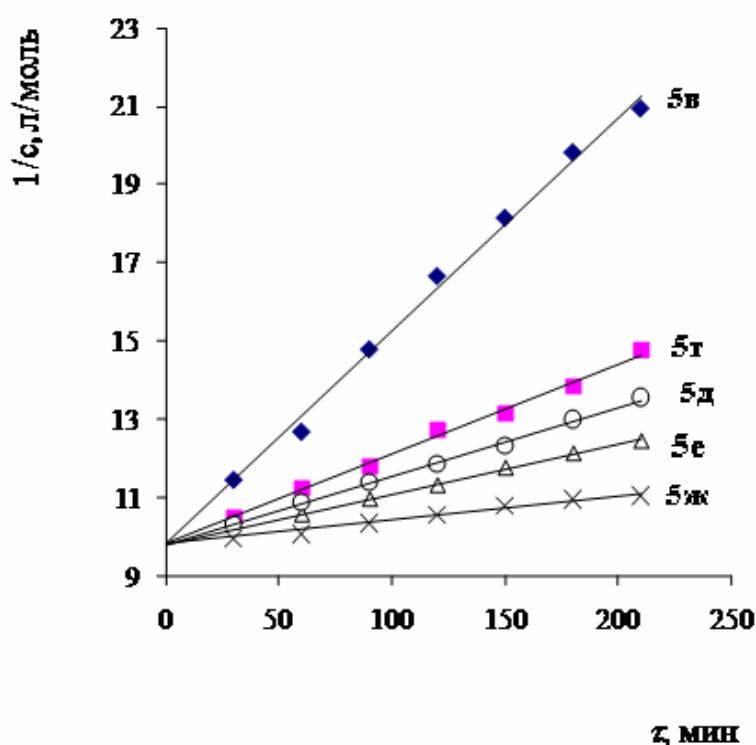


Рис. 1. Изменение величин обратных концентраций 3а (R= -NO₂) во времени в ходе реакции переаминирования. 5в: 4-метилпиперидин, 5г: N-метил-пиперазин, 5д: пиперидин, 5е: морфолин, 5ж: N-3-метилфенил-пиперазин. Условия: [3а]₀=0,1014 моль/л, [3а]₀: [5в-ж]₀=1:2 (моль). Для 3а 383 К (110°C), ДМСО D₆.

Полученная зависимость соответствует второму порядку реакции.

На основании этих данных нами были определены эффективные константы скорости ($k_{эф}$) реакции второго порядка для реакции переаминирования исходных соединений 3а (Табл. 1).

Таблица 1

Влияние природы амина на константу скорости реакции переаминирования 3а.
Условия: [3а]₀=0,1014 моль/л, [3а]₀: [5в-ж]₀=1:2 (моль).
Для 3а 383 К (110°C), ДМСО D₆.

Амин 5в-ж	$k_{эф} \cdot 10^2$, л/(моль•сек)
5ж: N-3-метил-фенилпиперазин	0,58±0,19
5е: морфолин	1,28±0,08
5д: пиперидин	1,75±0,14
5г: N-метилпиперазин	2,28±0,26
5в: 4метилпиперидин	5,43±0,18

Из таблицы 1 видно, что в серии соединений с одинаковым заместителем R₁ от N-3-метилфенилпиперазина к 4-метилпиперидину эффективная константа $k_{эф}$ реакции переаминирования возрастает почти в 10 раз, что говорит о

значительном влиянии природы амина на скорость образования комплекса 5.1 и на скорость реакции переаминирования 4-нитроизоксазолов.

Аналогичное исследование проводили для 3-метил-4-сульфоамил-5-диметиламиновинил изо-

ксазолов, где сначала определялась текущая концентрация **4б** и конечных продуктов реакции **6з-м** в реакционном растворе.

При изучении влияния аминов **5в-ж** на скорость реакции была получена линейная зависимость изменений обратных концентраций изоксазола **4б** от времени (Рис. 2).

Полученная зависимость соответствует второму порядку реакции.

На основании этих данных нами были определены эффективные константы скорости ($k_{эф}$) реакции второго порядка для реакции переаминирования исходных соединений **4б** (Табл. 3).

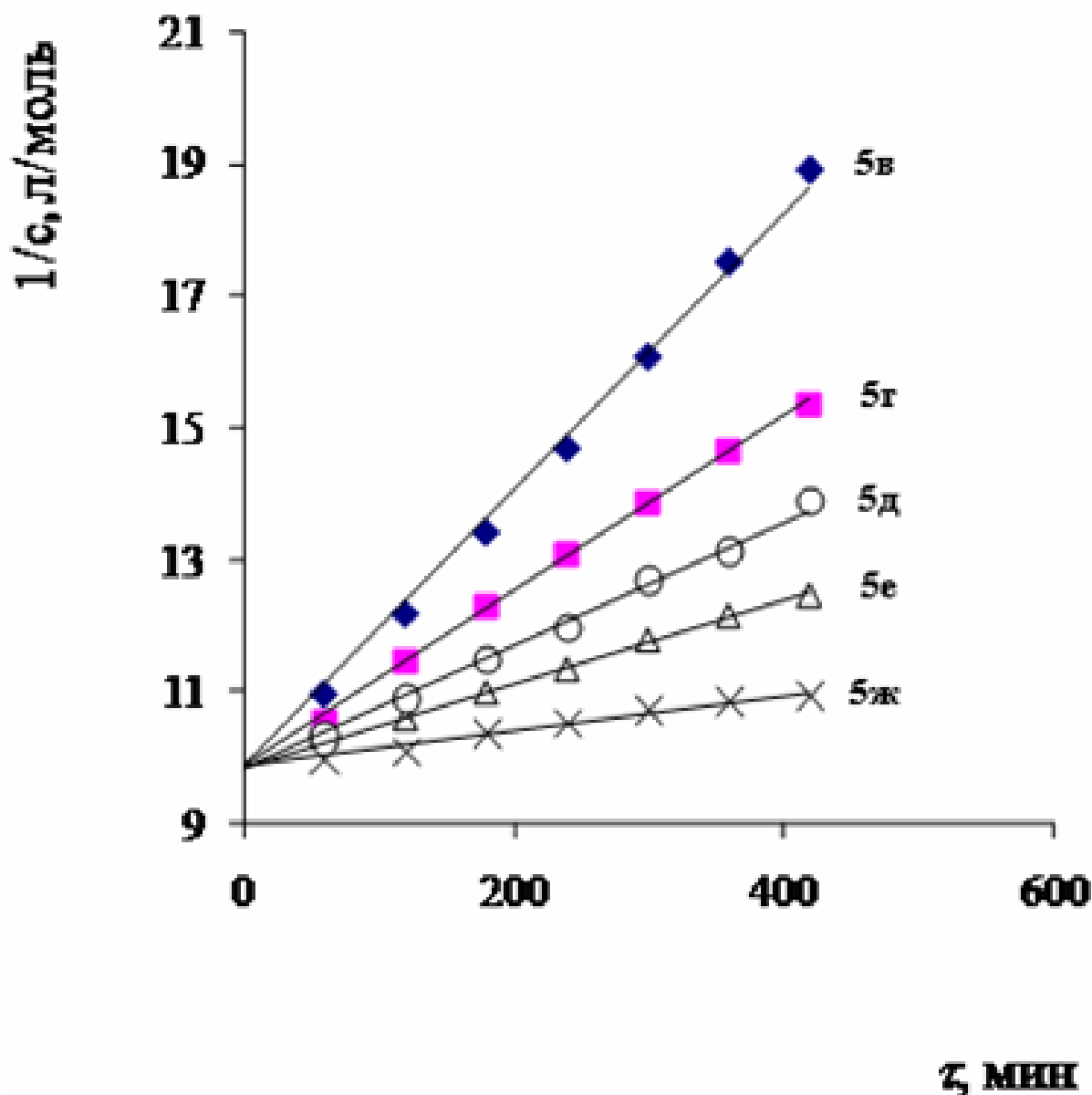


Рис. 2. Изменение величин обратных концентраций **4б** ($R = -SO_2NC_4H_8$) во времени в ходе реакции переаминирования. **5в**: 4-метилпиперидин, **5г**: N-метилпиперазин, **5д**: пиперидин, **5е**: морфолин, **5ж**: N-3-метилфенилпиперазин. Условия: $[4б]_0 = 0,1014$ моль/л, $[4б]_0 : [5в-ж]_0 = 1:2$ (моль). Для **4б** 383 К (110°C), ДМСО D6.

Влияние природы амина на константу скорости реакции переаминирования **4б**.Условия: $[4б]_0=0,1014$ моль/л, $[4б]_0:[5в-ж]_0=1:2$ (моль).Для **4б** 383 К (110°C), ДМСО D_6 .

Амин 2в-ж	$K_{эф} \cdot 10^2$, л/(моль·сек)
2ж : <i>N</i> -3-метил-фенилпиперазина	0,27±0,19
2е : морфолин	0,64±0,08
2д : пиперидин	0,94±0,14
2г : <i>N</i> -метилпиперазин	1,32±0,26
2в : 4метилпиперидин	2,09±0,18

Из таблицы 2 видно, что в серии соединений с одинаковым заместителем R в изоксазоле **4б** от *N*-3-метилфенилпиперазина к 4-метилпиперидину эффективная константа $k_{эф}$ реакции переаминирования возрастает почти в 8 раз.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что скорость реакции переаминирования 3-метил-4-сульфамойл-(или 4-

нитро)-5-аминовинилзамещенных изоксазолов зависит не только от концентрации исходных веществ и аминов, а также от заместителя в 4-м положении изоксазольного цикла. Из таблиц 1 и 2 видно, что в случае R = -NO₂ скорость реакции переаминирования выше почти в 3 раза, чем если R = -SO₂NC₄H₈. Это обусловлено тем, что электроноакцепторные свойства нитрогруппы сильнее, чем сульфамидной.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методика синтез 3,5-диметил-4-нитроизоксазола 2а. К смеси 40 мл 100 %-й азотной кислоты и 100 мл концентрированной серной кислоты приливали 30 мл (0,312 моль) **1**. Реакционную смесь нагревали в течение 30 минут при 220 °С. После прекращения выделения бурого газа смесь охлаждали и выливали в стакан со льдом. Полученный осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 49,8г (86%), т.пл. 67...69 °С, коричневый осадок.

¹H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.48 (с, 3H), 2.79 (с, 3H).

Методика синтеза диметил-[2-(3-метил-4-нитроизоксазол-5-)-винил]-иламина 3а. Приготовили смесь 15 г (0,1 моль) **2а**, 18,37 мл (0,137 моль) *N,N*-диметилформамида диметилацетата и 13 мл ДМФА. Нагревали смесь 5 ч при 120-130 °С. Затем охлаждали до комнатной температуры, вылили в воду, выпавший осадок отфильтровали, промыли водой.

Выход 15,8г (76%), т.пл. 133...135 °С

¹H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.39 (с, 3H), 3.0 (с, 3H), 3.27 (с, 3H), 5.75 (д, 1H, J=13.1 Гц), 7.96 (д, 1H, J=13.1 Гц).

Методика синтеза 3,5-диметилизоксазол-4-сульфохлаорида 2б. К смеси 67,1 мл (1 моль) хлорсульфоновой кислоты и 7,9 мл (0,11 моль) хлористого тионила при охлаждении (0-5 °С) прикапывали 10 мл (0,1 моль) **1**. Перемешивали 30 мин, затем включали нагрев 150 °С и грели 6-8 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно выливали в стакан со льдом. Выпавший осадок экстрагировали хлороформом, флашевали и упаривали на роторе. Выход 12,7г (65%), т.пл. 38-40 °С, коричневый осадок.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ , м.д.: 2.76 (с, 3H), 2.77 (с, 3H).

Методика синтеза 3,5-диметил-4-(пирролидин-1-сульфонил)-изоксазол 3б. К смеси диоксана, ТЭА и амина при охлаждении добавляли **2б**. Реакционную массу перемешивали ночь при 25 °С. Затем выливали

в воду. Выпавший осадок отфильтровывали и несколько раз промывали водой. Выход 4,8г (75%), т.пл. 167-168 °С, белый осадок.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 1.90 (т, 4H, J=6.4 Гц), 2.37 (с, 3H), 2.65 (с, 3H), 3.22 (т, 4H, J=6.4 Гц).

Методика синтеза диметил-[2-(3-метил-4-пирролидин-1-сульфонил) изоксазол-5-винил]-иламина 4б. Приготовили смесь 15 г (0,1 моль) **3б**, 18,37 мл (0,137 моль) *N,N*-диметилформаида диметилацеталя и 13 мл ДМФА. Нагревали смесь 5 ч при 120-130 °С. Затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой. Выход 12,5г (67%), т.пл. 127-130 °С, светло-желтый осадок.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 1.81 (т, 4H, J=6.4 Гц), 2.25 (с, 3H), 2.98 (с, 6H), 3.14 (т, 4H, J=6.4 Гц), 5.32 (д, 1H, J=13.1 Гц), 7.51 (д, 1H, J=13.1 Гц).

Общая методика синтеза систем 3-метил-4-сульфамоил(или 4-нитро)-5-аминовинил-замещенных изоксазолов. Готовили смесь 1 моль соединений **3а,4б** и 2 моль соответствующих аминов в ДМФА. Полученную смесь кипятили в течение 48 ч (12 ч). Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду, осадок отфильтровывали, промывали водой. При необходимости перекристаллизовывали из спирта.

Методика проведения кинетических исследований на стадии формирования финальных систем 3-метил-4-сульфамоил-5-аминовинил-замещенных изоксазолов

В реактор приливали расчетный объем растворителя (ДМСО-D₆), загружали навеску исходного субстрата **4б** и приливали исходные ак-

тивные амины. Смесь в инертной атмосфере нагревали до температуры реакции и к реакционной смеси при интенсивном перемешивании прикапывали амины **5в-ж** (1500 об/мин⁻¹).

Начальную концентрацию субстрата в кинетических экспериментах принимали 0,1014 моль/л. В ходе кинетических экспериментов, с использованием спектроскопии ЯМР-Н¹ нами количественно определялись текущая концентрация 3-метил-4-сульфамоил-5-аминовинил-замещенных изоксазолов **4б** и продуктов реакции **6з-м** в реакционном растворе. Для определения текущей концентрации **4б** использовалось отношение интегральной интенсивности сигналов протонов винильной группы в диметиламиновинильном фрагменте **4б** и в аминovinильном фрагменте продуктов переаминирования **6з-м**. Для этого принимали интегральную интенсивность сигнала продуктов переаминирования **6з-м** за 1. Далее величину интегральной интенсивности сигнала субстрата **4б** относили к сумме величин интегральных интенсивностей сигнала **4б** и сигнала продуктов переаминирования **6з-м**. Это соотношение умножали на начальную концентрацию исходного субстрата **4б** в растворе (0,1014 моль/л). Так получали текущую концентрацию исходного изоксазола **4б** в реакционной массе, по расходованию которого и оценивали кинетические закономерности реакции переаминирования.

Аналогично для 3-метил-4-нитро-5-аминовинил-замещенных изоксазолов.

Кинетические измерения проводили не менее трех раз.

Библиографический список

1. Cocivera, M., Woo, K.W. // Journal of the American Chemical Society. 1976. Vol. 98. № 23. P. 7366 - 7371
2. Filimonov, S.I., Korsakov, M.K., Dorogov, M.V. et al. Convenient Synthesis of Novel 5-Substituted 3-Methylisoxazole-4-sulfonamides. // J. Heterocyclic Chem. 2006. Vol. 43. №3. P. 663 – 671.

3. Vetelino, M. G., Coe, J. W. A mild method for the conversion of activated aryl methyl groups to carboxaldehydes via the uncatalyzed periodate cleavage of enamines. // Tetrahedron Letters. 1994. Vol. 35. № 2. P. 219 – 222.