

В.С. Толкунов (Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины)

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АМИНО-5-МЕТИЛ-4-СУЛЬФАНИЛ-АМИДОИЗОКСАЗОЛОВ

Впервые синтезированы и охарактеризованы новые 4-сульфамидные производные 3-амино-5-метилизоксазола.

Ключевые слова: сульфохлорирование, 3-ацетиламино-5-метилизоксазол, 3-амино-5-метил-4-хлорсульфонилизоксазол, 3-амино-5-метил-4-сульфанил-амидоизоксазолы.

Вперше синтезовані та охарактеризовані нові 4-сульфамідні похідні 3-аміно-5-метилізоксазолу.

Ключові слова: сульфохлорування, 3-ацетиламіно-5-метилізоксазол, 3-аміно-5-метил-4-хлорсульфонілізоксазол, 3-аміно-5-метил-4-сульфаніламідоізоксазоли

Бурное развитие химии и микробиологии сульфаниламидов продолжалось до конца 40-х годов прошлого столетия, после чего интерес к ним стал снижаться вследствие того, что у многих микробов довольно быстро вырабатывается сульфамидоустойчивость. Появление первых антибиотиков также на некоторое время снизил интерес к сульфаниламидным препаратам. Новая волна интереса к сульфаниламидам связана с созданием препаратов пролонгированного действия, что дает возможность значительно уменьшить дозы их приема. Кроме того, многие сульфаниламидные препараты обладают не только антибактериальным

свойством, но и ингибируют некоторые ферменты. Например, сульфамидные препараты, не являющиеся производными сульфаниловой кислоты, угнетают активность угольной ангидразы, проявляя мочегонное действие, некоторые снижают внутриглазное давление и используются для лечения глаукомы [1].

Развитие химии сульфаниламидов связано с варьированием амидного остатка, который представляет собой аминокетероциклы — производные тиазола, оксазола, тиадиазола, пиримидина. На рис. 1 приведены структурные формулы и доныне популярных сульфаниламидов.

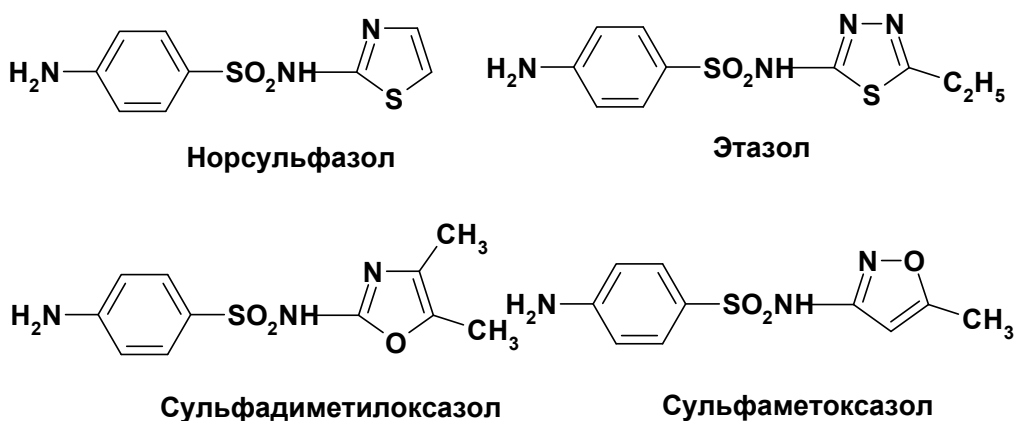


Рис.1. Структурные формулы некоторых популярных сульфаниламидов

В ряду 4-сульфамидных производных изоксазола найдено множество физиологически активных соединений. Так, различные производные 4-[(3,5-диметилизоксазол-4-

ил)сульфонилпиперазина являются ингибиторами металлопротеиназы и заявлены как вещества обладающие противораковой активностью [2]. N-[(Диметилизоксазол-4-

ил)сульфонил]аланины высоко-селективные антагонисты, потенциальные антикоагулянты [3]. Производные N²-[(диметилизоксазол-4-ил)сульфонил]-N¹-(бензодиазепин)-лейцинамида описаны как потенциальные ингибиторы N-секретазы, которые могут быть использованы при лечении болезни Альцгеймера [4].

Во все эти соединения входит фрагмент 3,5-диметилизоксазола. Сульфамидные производные изоксазола с другими заместителями не описаны. Лишь недавно опубликована единственная работа, где показана возможность варьирования заместителей в 5-положении благодаря реакционной способности метильной группы [5].

Настоящая работа посвящена синтезу новых, ранее не описанных

сульфамидных производных 5-амино-3-метилизоксазола.

Результаты и обсуждение

Известно, что изоксазолы очень неохотно вступают в реакции электрофильного замещения и требуют наличия активирующих заместителей. К примеру, сульфохлорирование 3,5-диметилизоксазола протекает при температуре близкой к температуре кипения хлорсульфоновой кислоты [5].

Выбранный в качестве объекта исследования 5-амино-3-метилизоксазол (1) предварительно превращался в 3-ацетиламино-5-метилизоксазол (2). Сульфохлорирование 3-ацетиламино-5-метилизоксазола (2) протекает при температуре >130 °С (схема 1).

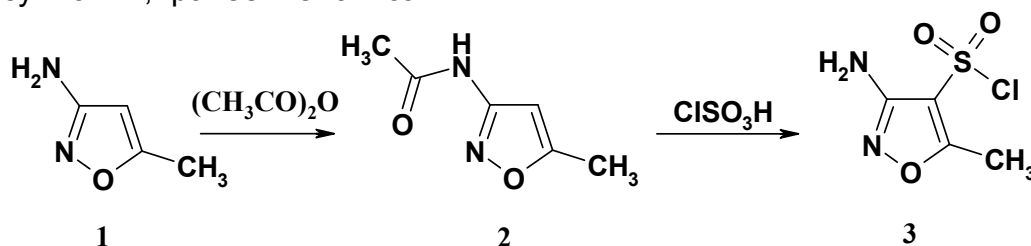


Схема 1

При температуре ниже 120 °С сульфохлорирование не протекает.

По данным ЯМР ¹H спектроскопии в процессе реакции происходит деацетилирование аминогруппы и образование 3-амино-5-метилизоксазолил-4-сульфонилхлорида (3). Сигнал аминогруппы в соединении (3) проявляется в области 5,5 м.д. Сульфохлорид (3) выделен с выходом 45%. Продукт является спектрально чистым и может использоваться для дальнейших превращений без дополнительной очистки. Интересно, что ацетилирование аминогруппы в 3-амино-5-метилизоксазолил-4-сульфонилхлориде (3) не происходит даже при длительном кипячении соединения (3) в уксусном ангидриде. Мы это связываем с наличием и электроноакцепторным влиянием 4-сульфонилхлоридной группы соединения (3). В противоположность,

сульфохлорирование 2-ацетиламинотиазола и его метильного (4a,b) аналога проходит без деацетилирования [6].

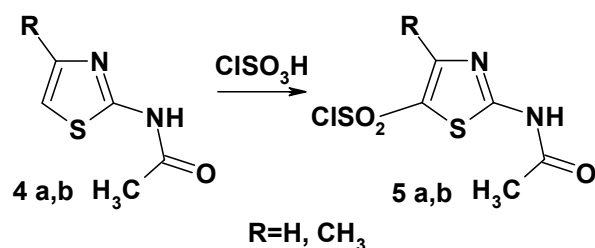


Схема 2

Образование сульфаниламидов происходит в мягких условиях. Реакция протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина либо двойного эквивалента амина (схема 3). Сульфаниламиды получают с хорошими выходами (70-90%) и достаточно высокой чистоты.

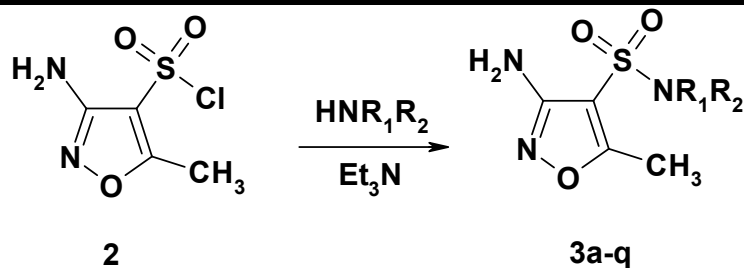


Схема 3

Таблица 1. Сульфамидный фрагмент и выходы синтезированных соединений 3a-q

Соединение	NR ₁ R ₂	Выход, %
3a	N(CH ₃) ₂	88
3b	N(C ₂ H ₅) ₂	87
3c		90
3d		83
3e		79
3f		86
3g		72
3h		88
3i		76
3j		73
3k		75
3l		76
3m		90
3n		87
3o		84
3p		89

Строение синтезированных соединений доказано с помощью ЯМР-спектроскопии.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker DRX400 (400 МГц), внутренний стандарт TMS. Растворитель – DMSO- D_6 .

3-амино-5-метил-4-хлорсульфонил-изоксазол (2).

28 г (0,2 моль) N-ацетиламино-3-метилизоксазола (1) при перемешивании прибавляют в течение 0,5 ч к 100 мл охлажденной (0-5 °C) хлорсульфоновой кислоте. После окончания прибавления температуру раствора повышают до 130 °C и перемешивают 3 часа, а затем еще 1 час при 150 °C. Раствор охлаждают до комнатной температуры и медленно прибавляют к 1 кг льда. Образовавшийся осадок сульфохлорида (2) отфильтровывают, тщательно промывают холодной водой. Выход 17 г (45%).

Т.пл. 103-105 °C, ^1H ЯМР (δ, м.д.): 2.52 (с, 3H, 5- CH_3), 5.48 (с, 2H, NH_2). $\text{C}_4\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$, вычислено (%): C 24.44; H 2.56; Cl 18.03; N 14.25; S 24.41; найдено (%): C 24.57; H 2.62; Cl 17.92; N 14.15; S 24.31.

Общая методика получения 3-амино-5-метил-4-сульфанилами-доизоксазолов (3а-г).

К раствору 0,57 г (3ммоль) сульфохлорида 2 в 5 мл ацетона прибавляют 0,5 мл (3ммоль) триэтиламина и 4 ммоль соответствующего амина. Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем к реакционной смеси прибавляют 50 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают.

3-Амино-5-метил-4-(диметиламиносульфонил)изоксазол (3а). Т.пл. 138-139 °C, ^1H ЯМР (δ, м.д.): 2.52 (с, 3H, 5- CH_3), 2.75 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 5.48 (с, 2H, NH_2). $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, вычислено (%): C 35.11; H 5.40; N 20.47; S 15.62;

найдено (%): C 35.23; H 5.49; N 20.38; S 15.53.

3-Амино-5-метил-4-(диэтиламиносульфонил)изоксазол (3б). Т.пл. 124-125 °C, ^1H ЯМР (δ, м.д.): 1.16 (т, 6H, $J=8.0$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.50 (с, 3H, 5- CH_3), 3.24 (кв, 4H, $J=8.0$ Гц, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 5.46 (с, 2H, NH_2). $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, вычислено (%): C 41.19; H 6.48; N 18.01; S 13.74; найдено (%): C 41.29; H 6.55; N 18.11; S 13.62.

3-Амино-5-метил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)изоксазол (3с). Т.пл. 167-168 °C, ^1H ЯМР (δ, м.д.): 1.87 (пент, 4H, $J=4.0$ Гц, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ (пирролидин)), 2.51 (с, 3H, 5- CH_3), 3.23 (т, 4H, $J=4.0$ Гц, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ (пирролидин)), 5.52 (с, 2H, NH_2). $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, вычислено (%): C 41.55; H 5.67; N 18.17; S 13.86; найдено (%): C 41.42; H 5.75; N 18.25; S 13.78.

3-Амино-5-метил-4-(морфолин-1-илсульфонил)изоксазол (3д). Т.пл. 163-164 °C, ^1H ЯМР (δ, м.д.): 2.52 (с, 3H, 5- CH_3), 3.05 (т, 4H, $J=4.0$ Гц, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ (морфолин)), 3.69 (т, 4H, $J=4.0$ Гц, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ (морфолин)), 5.51 (с, 2H, NH_2). $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, вычислено (%): C 38.86; H 5.30; N 16.99; S 12.97; найдено (%): C 38.98; H 5.24; N 17.08; S 13.06.

1-(3-Амино-5-метилизоксазол-4-сульфонил)-4-метилпиперазин (3е). Т.пл. 158-159 °C, ^1H ЯМР (δ, м.д.): 2.23 (с, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$), 2.43 (уш.т., 4H, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_3$ (пиперазин)), 2.52 (с, 3H, 5- CH_3), 3.08 (уш.т., 4H, $\text{SO}_2-\text{N}-\text{CH}_2$ (пиперазин)), 5.47 (с, 2H, NH_2). $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, вычислено (%): C 41.53; H 6.20; N 21.52; S 12.32;

найдено (%): C 41.67; H 6.14; N 21.61; S 12.44.

Этил 1-[(3-Амино-5-метилизоксазол-4-ил)сульфонил]пиперазин-4-карбоксилат (3ф). Т.пл. 147-148 °C, ^1H ЯМР (δ, м.д.): 1.23 (т, 3H, $J=7.6$ Гц, CH_2CH_3), 2.51 (с, 3H, 5- CH_3), 3.07 (уш.с., 4H, $\text{SO}_2-\text{N}-\text{CH}_2$ (пиперазин)), 3.52 (уш.с., 4H, $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CO}$ (пипера-

зин)), 4.04 (кв, 4H, $J=7.6$ Гц, (CH_2CH_3) , 5.54 (с, 2H, NH_2). $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$, вычислено (%): С 41.50; Н 5.70; N 17.60; S 10.07; найдено (%): С 41.39; Н 5.77; N 17.50; S 10.18.

1-(3-Амино-5-метилизоксазол-4-сульфонил)-4-(2-хлорфенил)пиперазин (**3g**). Т.пл. 159-160 °С, ^1H ЯМР (δ , м.д.): 2.55 (с, 3H, 5- CH_3), 3.12 (уш.с., 4H, $\text{CH}_2\text{-N-Ar}$ (пиперазин)), 3.27 (уш.с., 4H, $\text{SO}_2\text{-N-CH}_2$ (пиперазин)), 5.56 (с, 2H, NH_2), 6.99 (т, 1H, $J=8.0$ Гц, H-4'), 7.08 (д, 1H, $J=8.0$ Гц, H-6'), 7.23 (т, 1H, $J=8.0$ Гц, H-5'), 7.31 (д, 1H, $J=8.0$ Гц, H-3'). $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$, вычислено (%): С 47.12; Н 4.80; Cl 9.94; N 15.70; S 8.99; найдено (%): С 47.26; Н 4.89; Cl 9.82; N 15.83; S 9.11.

Этил 1-[(3-Амино-5-метилизоксазол-4-ил)сульфонил]пиперидин-3-карбоксилат (**3h**). Т.пл. 92-93 °С, ^1H ЯМР (δ , м.д.): 1.26 (т, 3H, $J=7.6$ Гц, CH_2CH_3), 1.52-3.61 (м., 9H, (пиперидин)), 2.51 (с, 3H, 5- CH_3), 4.10 (кв, 4H, $J=7.6$ Гц, (CH_2CH_3) , 5.49 (с, 2H, NH_2). $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, вычислено (%): С 45.42; Н 6.03; N 13.24; S 10.10; найдено (%): С 45.56; Н 6.11; N 13.14; S 10.21.

3-Амино-5-метил-4-(циклопропиламиносульфонил)изоксазол (**3i**). Т.пл. 102-103 °С, ^1H ЯМР (δ , м.д.): 0.54 (д, 4H, $J=5.2$ Гц, CH_2CH_2), 2.21 (м, 1H, NHCH), 2.48 (с, 3H, 5- CH_3), 5.51 (с, 2H, NH_2), 7.83 (с.уш., 1H, NH). $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, вычислено (%): С 38.70; Н 5.10; N 19.34; S 14.76; найдено (%): С 38.85; Н 5.02; N 19.22; S 14.87.

3-Амино-*N*-(2-фурфурил)-5-метилизоксазол-4-сульфамид (**3j**). Т.пл. 97-98 °С, ^1H ЯМР (δ , м.д.): 2.44 (с, 3H, 5- CH_3), 4.07 (д, 2H, $J=6.0$ Гц, CH_2), 5.44 (с, 2H, NH_2), 6.19 (с. уш., 2H, H-3'), 6.25 (с. уш., 1H, H-4'), 7.33 (с, 1H, H-5'), 8.08 (т., 1H, $J=6.0$ Гц, NH). $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, вычислено (%): С 42.02; Н 4.31; N 16.33; S 12.46; найдено (%): С 42.17; Н 4.39; N 16.22; S 12.57.

3-Амино-*N*-[2-(2-тиенил)этил]-5-метилизоксазол-4-сульфамид (**3k**). Т.пл. 73-74 °С, ^1H ЯМР (δ , м.д.): 2.47 (с, 3H, 5- CH_3), 3.00 (т, 2H, $J=6.0$ Гц, NHCH_2CH_2), 3.10 (кв., 2H, $J=6.0$ Гц, NHCH_2CH_2), 5.52 (с, 2H, NH_2), 6.84 (с. уш., 2H, H-3'), 6.89 (т., 1H, $J=6.0$ Гц, H-4'), 7.13 (д, 1H, $J=6.0$ Гц, H-5'), 7.77 (т., 1H, $J=6.0$ Гц, NH). $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, вычислено (%): С 41.80; Н 4.56; N 14.62; S 22.32; найдено (%): С 41.69; Н 4.64; N 14.74; S 22.23.

3-Амино-*N*-[2-(4-метоксифенил)этил]-5-метилизоксазол-4-сульфамид (**3l**). Т.пл. 106-107 °С, ^1H ЯМР (δ , м.д.): 2.41 (с, 3H, 5- CH_3), 2.68 (т, 2H, $J=6.0$ Гц, NHCH_2CH_2), 3.00 (м, 2H, $J=6.0$ Гц, NHCH_2CH_2), 3.72 (с, 3H, 4'- OCH_3), 5.43 (с, 2H, NH_2), 6.72 (д., 2H, $J=8.0$ Гц, H-3',5'), 7.02 (д., 2H, $J=8.0$ Гц, H-2',6'), 7.56 (т., 1H, $J=6.0$ Гц, NH). $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, вычислено (%): С 50.15; Н 5.50; N 13.50; S 10.30; найдено (%): С 50.06; Н 5.45; N 13.61; S 10.42;

3-Амино-*N*-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-5-метилизоксазол-4-сульфамид (**3m**). Т.пл. 114-115 °С, ^1H ЯМР (δ , м.д.): 2.45 (с, 3H, 5- CH_3), 3.96 (д, 2H, $J=6,4$ Гц, CH_2), 5.45 (с, 2H, NH_2), 5.94 (с, 2H, CH_2), 6.67 (с. уш., 2H, H-5',6'), 6.77 (с., 1H, H-2'), 8.17 (т., 1H, $J=6.0$ Гц, NH). $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, вычислено (%): С 46.30; Н 4.21; N 13.50; S 10.30; найдено (%): С 46.19; Н 4.30; N 13.59; S 10.22.

3-Амино-*N*-(3-метоксикарбонилфенил)-5-метилизоксазол-4-сульфамид (**3n**). Т.пл. 122-123 °С, ^1H ЯМР (δ , м.д.): 2.37 (с, 3H, 5- CH_3), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 5.96 (с, 2H, NH_2), 7.36 (д, 2H, $J=8.0$ Гц, H-4',6'), 7.67 (т, 1H, $J=8.0$ Гц, H-5'), 7.74 (с, 1H, H-2'), 10.40 (с., 1H, NH). $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, вычислено (%): С 46.30; Н 4.21; N 13.50; S 10.30; найдено (%): С 46.43; Н 4.28; N 13.42; S 10.45.

3-Амино-*N*-(3-ацетамидофенил)-5-метилизоксазол-4-сульфамид (**3o**). Т.пл. 140-141 °С, ^1H ЯМР (δ , м.д.): 2.02 (с, 3H, NHCOCH_3), 2.36 (с, 3H, 5- CH_3), 5.59

(с, 2H, NH₂), 6.78 (д, 1H, J=8.0 Гц, H-4'), 7.11 (т, 1H, J=8.0 Гц, H-5'), 7.31 (д, 1H, J=8.0 Гц, H-6'), 7.45 (с, 1H, H-2'), 9.78 (с., 1H, NH), 10.04 (с, 1H, NHCOCH₃). C₁₂H₁₄N₄O₄S, вычислено (%): C 46.44; H 4.55; N 18.05; S 10.33; найдено (%): C 46.57; H 4.61; N 18.14; S 10.23.

3-Амино-N-(3,4-этилендиоксифенил)-5-метилизоксазол-4-сульфамид (**3p**). Т.пл. 118-119 °С, ¹H ЯМР (δ, м.д.): 2.28 (с, 3H, 5-CH₃), 4.20 (с, 4H, CH₂CH₂), 5.59 (с, 2H, NH₂), 6.58 (д, 1H,

J=8.0 Гц, H-6'), 6.60 (д, 1H, J=8.0 Гц, H-2'), 6.68 (д, 1H, J=8.0 Гц, H-5'), 9.75 (с., 1H, NH). C₁₂H₁₃N₃O₅S, вычислено (%): C 46.30; H 4.21; N 13.50; S 10.30; найдено (%): C 46.42; H 4.29; N 13.39; S 10.41.

Выводы

Впервые синтезированы и охарактеризованы производные 3-амино-5-метил-4-сульфаниламидаизооксазолов, которые могут представлять интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений.

Список использованной литературы

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — 13-е изд. — Х.: Торсинг, 1998. — 591 с.
2. Cheng M. Design and Synthesis of Piperazine-Based Matrix Metalloproteinase Inhibitors / M. Cheng, B. De, S. Pikul, N. G. Almstead, M. G. Natchus, M. V. Anastasio, S. J. McPhail, C. E. Snider, Y. O. Taiwo, L. Chen, C.M. Dunaway, F. Gu, M. E. Dowty, G. E. Mieling, M. J. Janusz, S.Wang-Weigand // J. Med. Chem. — 2000. — V. 43. — P. 369.
3. Olson R. E. Orally Active Isoxazoline Glycoprotein IIb/IIIa Antagonists with Extended Duration of Action / R. E. Olson, T. M. Sielecki, J. Wityak, D. J. Pinto, D. G. Batt, W. E. Fietze, J. Liu, A. E. Tobin, M. J. Orwat, S. V. Di Meo, G. C. Houghton, G. K. Lalka, S. A. Mousa, A. L. Racanelli, E. A. Hausner, R. P. Kapil, S. R. Rabel, M. J. Thoolen, T. M. Reilly, P. S. Anderson, R. R. Wexler // J. Med. Chem. — 1999. — V. 42. — P. 1178.
4. A. Q. Han, L. A. Thompson, US Pat. 6503901 (2003); *Chem.Abstr.*, 134, 295844n (2001).
5. Filimonov S. I. Convenient Synthesis of Novel 5-Substituted 3-Methylisoxazole-4-sulfonamides / Filimonov S. I., Korsakov M. K., Kravchenko D. V., Dorogov M. V., Tkachenko S. E., Ivachtchenko A. V. // J. Heterocycl. Chem. — 2006. — V. 43. — P. 663.
6. Khairia M.Y. Synthesis of sulofenur analogues as antitumour agents, Part II / M.Y. Khairia, A. Ebtihal, A. A. Hamad // Med. Chem. Res. — 2002. — V. 11. — P. 481-503.

Надійшла до редколегії 25.01.2012

© Толкунов В.С., 2012

УДК 547.81:547.541.52

Р. Д. Мисик (ІнФОУ НАНУ), В. В. Білоус, Д. Д. Мисик (ДОННТУ)

6-ОКСО-6Н-БЕНЗО[С]ХРОМЕН-3,8-ДИСУЛЬФОХЛОРИД ТА СУЛЬФАМІДИ НА ЙОГО ОСНОВІ

Окисненням 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дисульфохлориду персульфатом амонію в сульфатній кислоті синтезовані 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфохлорид і сульфаміди на його основі.

Ключові слова: бензохромен, флуорен, сульфохлорид, сульфамід, синтез.

Окислением 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дисульфохлорида персульфатом аммония в сульфатной кислоте синтезированы 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфохлорид и сульфамиды на его основе.

Ключевые слова: бензохромен, флуорен, сульфохлорид, сульфамид, синтез.