

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

Факультет физико-математических и естественных наук
Кафедра органической химии

УТВЕРЖДАЮ

Зав. кафедрой _____

д.х.н., профессор Воскресенский Л. Г.

« » января 2022 г.

ОТЧЕТ ПО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ
на тему
«Синтезы на основе (2-метил-5-[2'-аминофенил])фурана»

04.03.01 – «Химия»

Выполнила
Студентка группы НХМбд-02-19
Студенческий билет № 1032192976
Лопашина Елизавета Петровна
« » _____ 2022 г.

Руководитель
к.х.н., доцент
кафедры органической химии
Зайцев В.П.

г. Москва
2022

Содержание

Введение.....	3
1. Литературный обзор.....	4
1.1. История открытия.....	4
1.2. Общие сведения о сульфидах.....	5
1.3. Самые распространенные сульфаниламидные препараты и методы синтеза.....	7
1.4. Синтез циклических сульфамидов.....	11
Обсуждение результатов.....	14
Экспериментальная часть.....	17
Выводы.....	20
Список литературы.....	21

Введение

Соединения, имеющие в своем составе сульфамидную группу, давно применяются в лечебной практике в качестве антибактериальных или гипогликемических средств. До открытия пенициллина именно сульфамидные лекарственные препараты использовались при лечении инфекционных заболеваний, что спасло немало жизней. Однако интерес к сульфамидам как потенциальным лекарственным препаратам не снижается и по сей день.

Несмотря на то, что в настоящее время многие бактерии выработали устойчивость к сульфамидным препаратам, широкий спектр действия этих препаратов дает возможность использовать сульфамиды в медицине и ветеринарии и сегодня. Некоторые сульфамиды, например, фталазол, плохо всасываются в кишечнике и с их помощью лечат заболевания желудочно-кишечного тракта (холера, паратиф и т.д.). Другие всасываются хорошо и затем распределяются по тканям тела, с помощью чего лечат бронхит, пневмонию, ангину и другие заболевания. По этим причинам в настоящее время проводится большое количество исследований, посвященных изучению свойств различных сульфамидов, а также исследуются новые пути их синтеза.

Все вышеперечисленные факты легли в основу дальнейшего исследования.

1. Литературный обзор

1.1. История открытия

Впервые сульфамидные препараты были получены в Германии в 1930 году корпорацией «И.Г.Фарбениндустри» в ходе исследований азокрасителей, в состав которых входит сульфаниламид. Однако исследование самих сульфамидов началось еще в 1909 году после получения красителя под названием хризоидин; в 1913 году было доказано, что полученный краситель не только крайне прочный, но и обладает бактерицидным действием, после чего хризоидин был запатентован в качестве лекарственного препарата под названием пиридиум. В 1932 году был запатентован красный стрептоцид, лечебное действие которого было доказано на мышах в 1934 году венгерским ученым-фармакологом Г. Домагком. В 1939 году Домагк стал лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине за открытие антибактериального эффекта прontosила (красного стрептоцида) [1].

В 1935 году учеными Пастеровского института было доказано, что антибактериальным свойством в молекуле азокрасителей обладает именно сульфамидная группа. В этом же году независимо от зарубежных исследователей ученые ВНИХФИ синтезировали более 80 сульфаниламидных соединений, доказав их противомикробные свойства. Благодаря открытию сульфамидных препаратов в период с 1937 по 1940 годы смертность от пневмонии была снижена практически до 0 (были использованы сульфацидлин и сульфатиазол). Во время Второй Мировой войны с помощью сульфаниламидов боролись с раневыми инфекциями, однако после открытия пенициллина сульфаниламиды отошли на второй план.

1.2. Общие сведения о сульфонамидах

Сульфонамиды (сульфонамиды) – сераорганические химические соединения, содержащие аминогруппу, связанную с атомом серы. Общая формула сульфонамидов имеет вид: $\text{RSO}_2\text{NR}'\text{R}''$, где R, R' и R'' - атом H, арил, алкил или другие органические радикалы. Различают незамещенные сульфонамиды (RSO_2NH_2), монозамещенные сульфонамиды ($\text{RSO}_2\text{NHR}'$) и дизамещенные сульфонамиды ($\text{RSO}_2\text{NR}'\text{R}''$). По количеству RSO_2 -групп, связанных с атомом азота, различают: дисульфонамиды ($\text{RSO}_2\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$), три-сульфонамиды ($\text{RSO}_2\text{N}(\text{SO}_2\text{R})_2$). Сульфонамиды, имеющие циклическую структуру, носят название сультамов [2].

Общая формула сульфаниламидных лекарственных препаратов имеет вид:



Сульфаниламиды представляют собой белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества без запаха. Исключением является салазопиридазин — оранжевого цвета. Известно, что одним из недостатков сульфаниламидов является их плохая растворимость в воде. Для растворения в молекулу сульфонамида вводят молекулу кислотного остатка или повышают полярность связи N-H. Последнее достигается соединением атома азота с электроноакцепторными заместителями. Также известно, что сульфонамиды мало растворимы в этаноле, эфире и хлороформе [3].

Амиды арилсульфокислот за счет сильного влияния сульфонильной группы на аминную группу в большей степени обладают кислыми свойствами поскольку атомы водорода в аминогруппе приобретают протонную подвижность и легко отщепляются от молекулы сульфонамида, создавая кислую реакцию среды. По этой же причине гидролиз сульфонамидов возможен лишь в кислой среде.

Сульфамиды могут быть использованы для получения аминов, а также для получения хлораминов, широко используемых в качестве дезинфицирующих средств [4].

Большое значение сульфамиды имеют и для медицины. Сульфамиды препятствуют синтезу дигидрофолиевой кислоты в микробной клетке, по причине чего происходит изменение проницаемости мембран по отношению к специфическим ионам или молекулам, что было зарегистрировано методом электроориентации клеток в переменном электрическом поле [5].

Некоторые представители сульфамидов, используемые в медицине, их химические формулы и свойства представлены на рисунке 1 [6]:

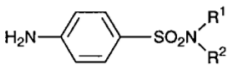
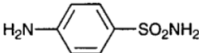
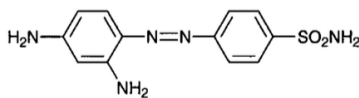
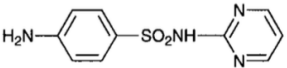
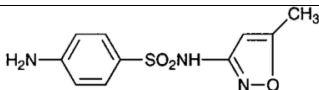
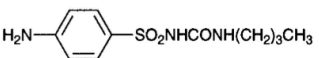
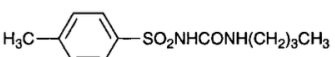
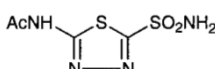
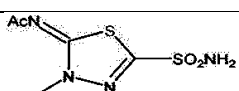
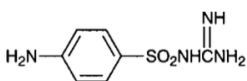
Название соединения	Химическая формула	Применение
Сульфамид (общая формула)		
Сульфаниламид		Антибактериальный препарат
Сульфамидохризоидин		Антибактериальный препарат
Сульфадиазин		Антибактериальный препарат
Сульфаметоксазол		Антибактериальный препарат
Карбутамид		Гипогликемические средства
Толбутамид		Антидиабетический препарат
Ацетазоламид		Диуретик, лечение глаукомы, ингибитор карбоангидразы
Метазоламид		Ингибитор карбоангидразы
Сульфагуанидин		Антибактериальный препарат

Рисунок 1. Представители сульфамидов

1.3. Самые распространенные сульфаниламидные препараты и методы синтеза

Общий принцип синтеза большинства сульфаниламидных препаратов основан на трех стадиях. На первой стадии исходный замещенный ароматический амин взаимодействует с хлорангидридом серной кислоты (рис.2).

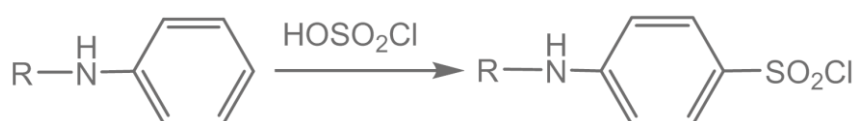


Рисунок 2. Стадия сульфохлорирования.

На второй стадии из полученного сульфохлорида путем взаимодействия с аммиаком или его производными получают сульфамидную группу, связанную с ароматическим кольцом (рис.3).

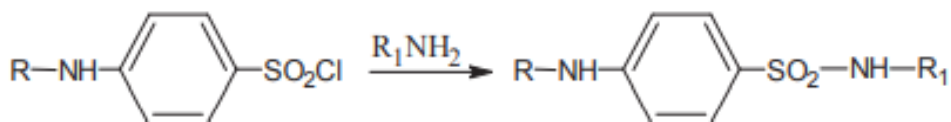


Рисунок 3. Стадия получения сульфида

На третьей стадии производится гидролиз ацилированного амина с целью получения первичного амина в пара-положении относительно сульфамидной группы (рис.4) [3].

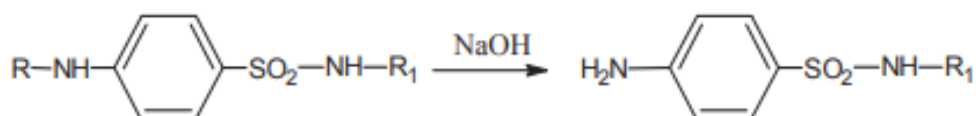


Рисунок 4. Последняя стадия получения сульфаниламидного препарата.

По причине выработавшейся повышенной устойчивости бактерий к сульфамидам их использование оказалось ограниченным. В медицинской практике чаще всего используются сульфацил-натрий (альбуцид), сульфасалазин (азульфидин), сульфадиазин, сульфатиазол (норсульфазол), сульфаниламид (стрептоцид).

Сульфацил-натрий

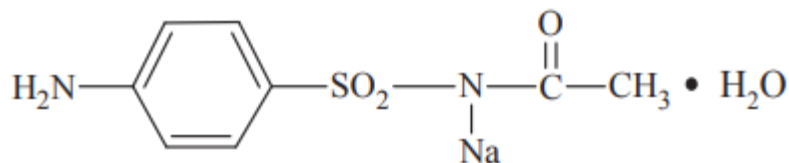


Рисунок 5. Альбуцид

Противомикробное средство, используемое при конъюнктивите и других бактериальных заболеваниях глаз. Является промежуточным продуктом синтеза стрептоцида.

Сульфасалазин

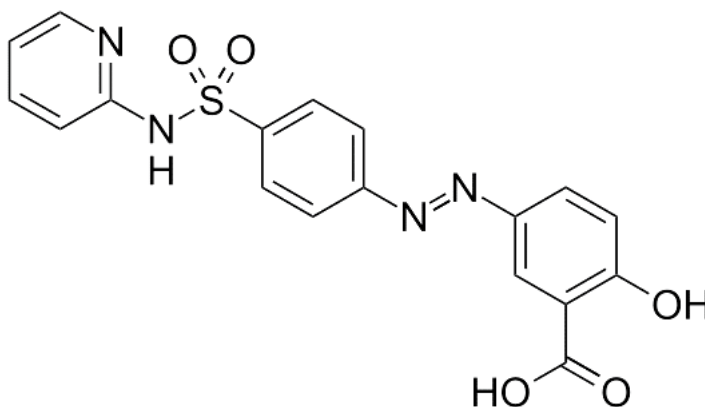


Рисунок 6. Азульфидин

Лекарство, используемое для лечения ревматоидного артрита, болезни Крона и язвенного колита. Сульфасалазин находится в списке Основных Лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, списке наиболее важных лекарств, необходимых в базовой системе здравоохранения.

Сульфадиазин

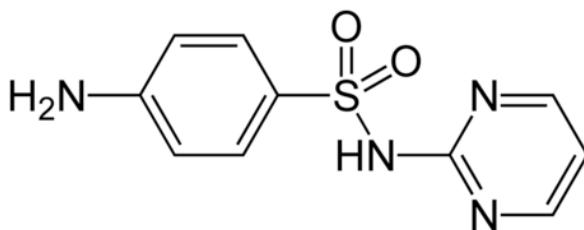


Рисунок 7. Сульфадиазин

Лекарственный препарат, используемый для борьбы со стрептококками, менингококками, гонококками, пневмококками, кишечной палочкой, протозойным инфекциями.

Сульфтиазол

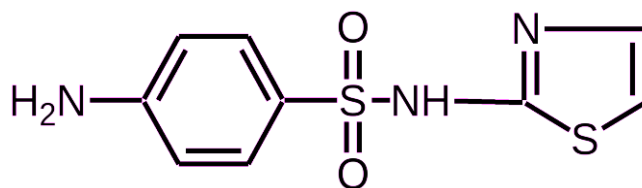


Рисунок 8. Норсульфазол

Противомикробное средство, назначаемое для лечения бактериальных заболеваний дыхательных и желчных путей.

Сульфаниламид

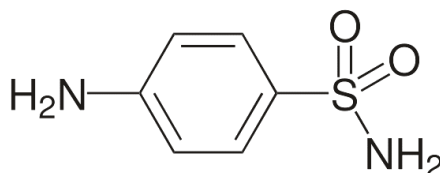


Рисунок 9. Стрептоцид

Стрептоцид - самый распространенный и широко используемый сульфамидный препарат, используемый для борьбы с ангиной, рожистым воспалением, циститом, инфекционными заболеваниями кожи и слизистых оболочек.

Для синтеза стрептоцида в лабораторных условиях используют ацетанилид [7]. Схема синтеза представлена на рисунке 10:

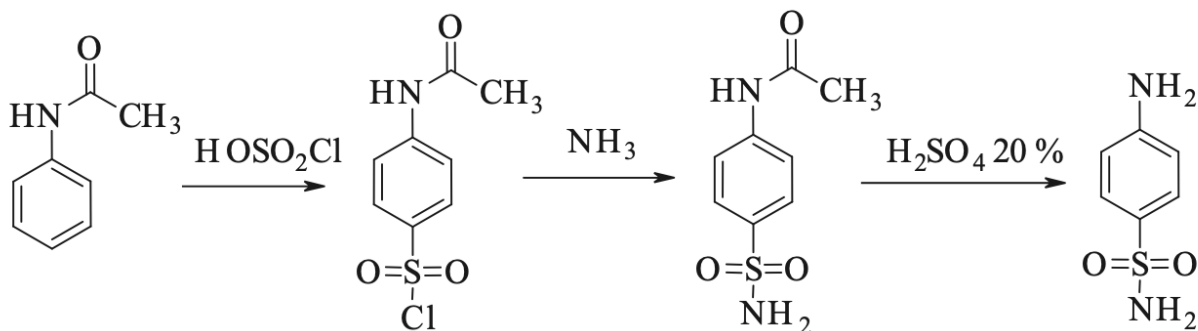


Рисунок 10. Схема синтеза стрептоцида

1.4. Синтез циклических сульфамидов

В настоящее время ведутся исследования по нахождению новых биологически активных сульфамидов, обладающих антибактериальными свойствами. Одними из таких соединений являются циклические аналоги сульфамидов – сультамы. В клинической практике сультамы уже используются в качестве антиконвульсантов, мочегонных средств и адреноблокаторов [8]. Примерами лекарственных препаратов – сультамов служат оксикамы (нестероидные противовоспалительные препараты, например, Ампироксикам), успокоительные средства на основе сахарина (Ипасаспирон), некоторые противоэпилептические препараты (Султиам), молекулярные формулы которых изображены на рисунке 11:

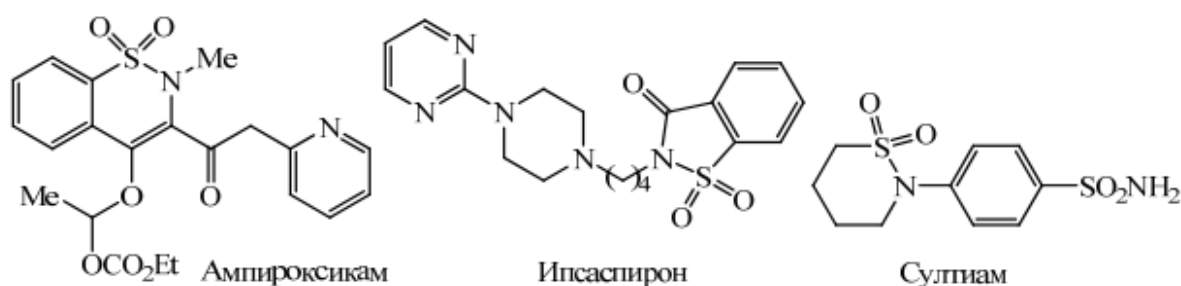


Рисунок 11. Лекарственные препараты – сультамы

Для получения сультамов используют различные реакции, в число которых помимо взаимодействия сульфохлоридов с аминами (рис. 12), входят также реакции алкилирования (рис.13), внутримолекулярного нуклеофильного замещения в ароматическом ядре (рис. 14), восстановления циклических сульфонилиминов (рис.15) и другие [9].

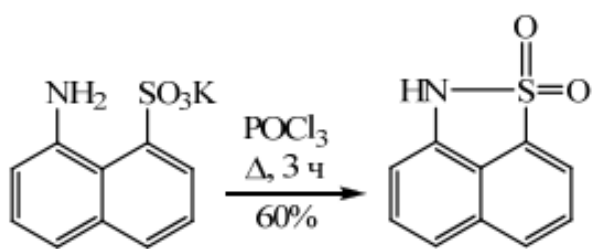


Рисунок 12. Получение нафто-1,8-сультама из 8-аминонафталин-1-сульфоновой кислоты

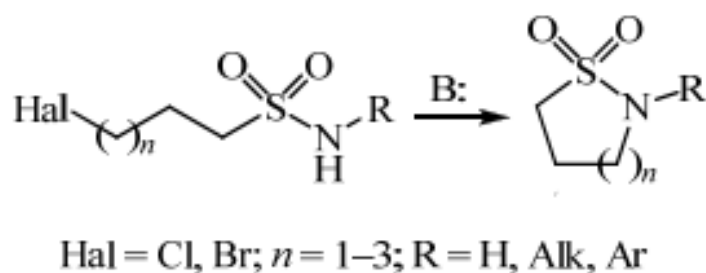


Рисунок 13. Схема получения сульфамов путем алкилирования

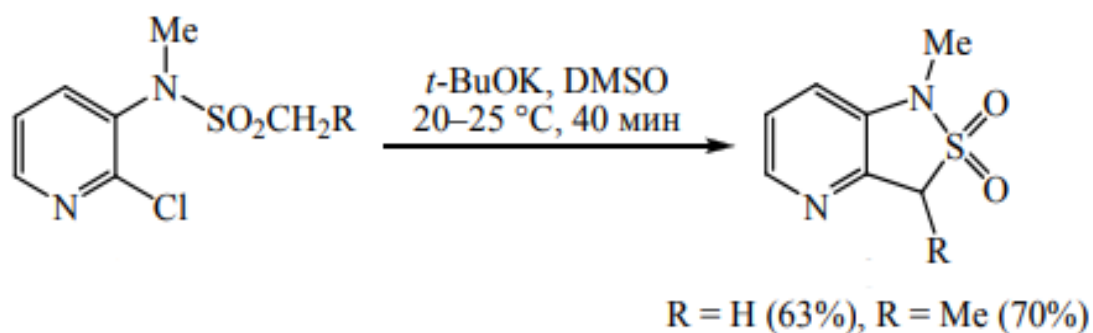


Рисунок 14. Схема получения сульфамов с помощью внутримолекулярного нуклеофильного замещения в ароматическом ядре.

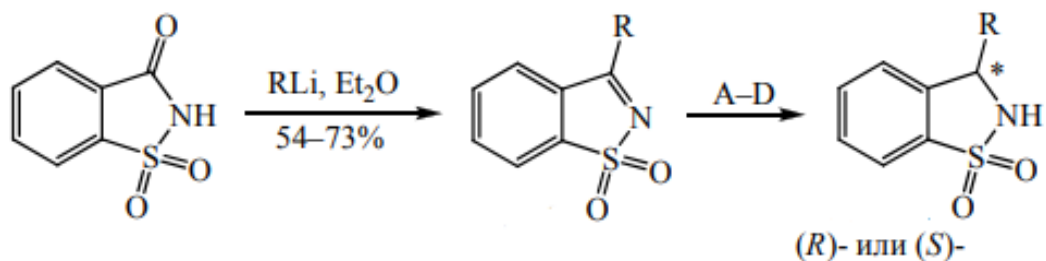


Рисунок 15. Схема восстановления сульфонилиминов с получением сульфамов

Одним из самых известных циклических сульфамидов является сахарин (рис.16), представляющий собой бесцветные кристаллы, малорастворимые в воде. Доказано, что сахарин слаще сахара примерно в 400 раз, однако, он не усваивается организмом, поэтому используется в качестве заменителя сахара при диабете.

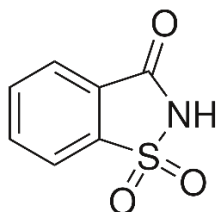


Рисунок 16. Сахарин

Сахарин может быть получен согласно схеме, указанной на рисунке 17:

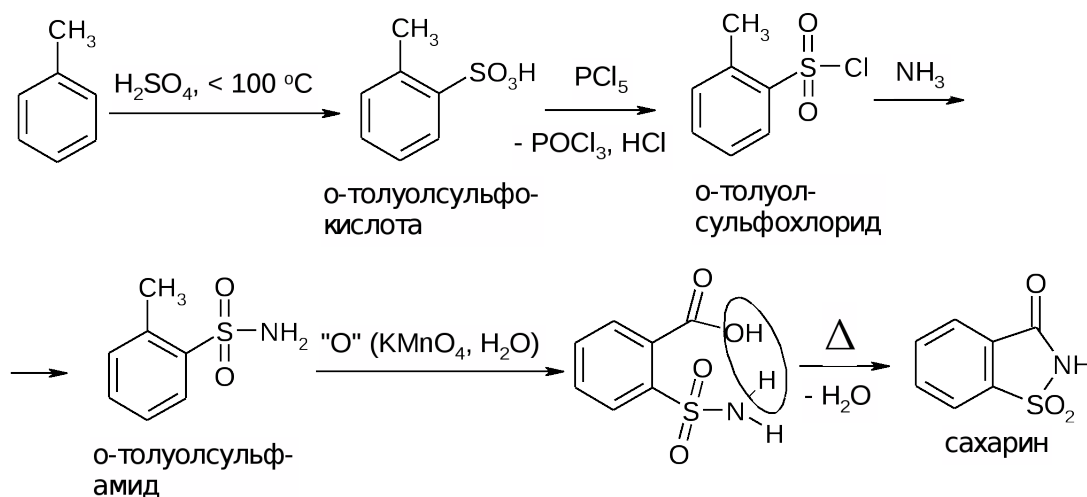
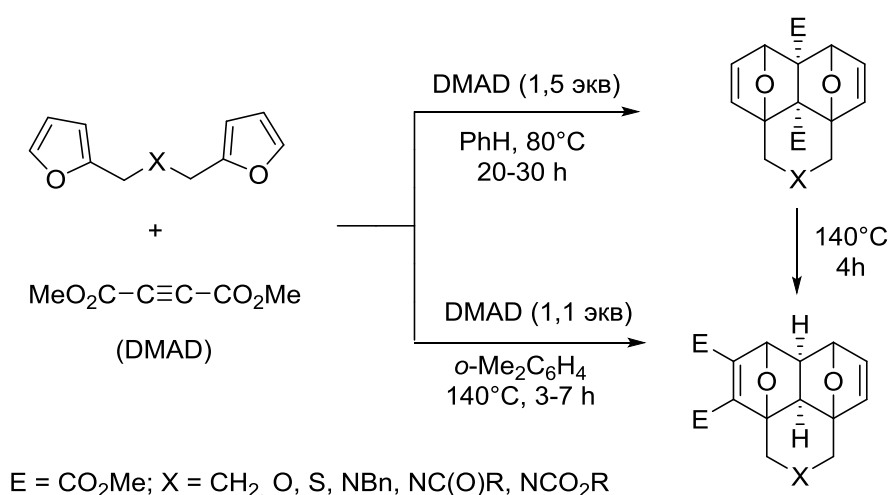


Рисунок 17. Схема получения сахарина из толуола

Обсуждение результатов

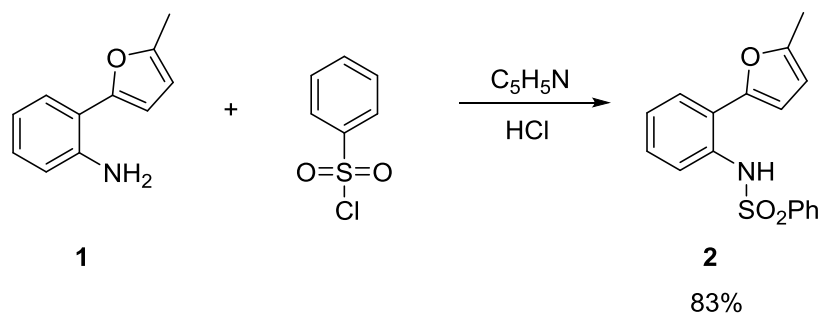
На протяжении последнего десятилетия на кафедре органической химии РУДН изучаются реакции внутри- и межмолекулярного циклоприсоединения фурилсодержащих бис-диенов с различными электронодефицитными алкенами и алкинами. Осуществлено исследование этих реакций в условиях кинетического и термодинамического контроля, исследована кинетика и регио- и стереоселективность реакций (схема 1). Целью настоящей научно-исследовательской работы является продолжение исследования хемоселективности реакции тандемного меж- и внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения в ряду *N*-(2-фурилметил)-2-(5-метил-2-фурил)анилинов.

Схема 1



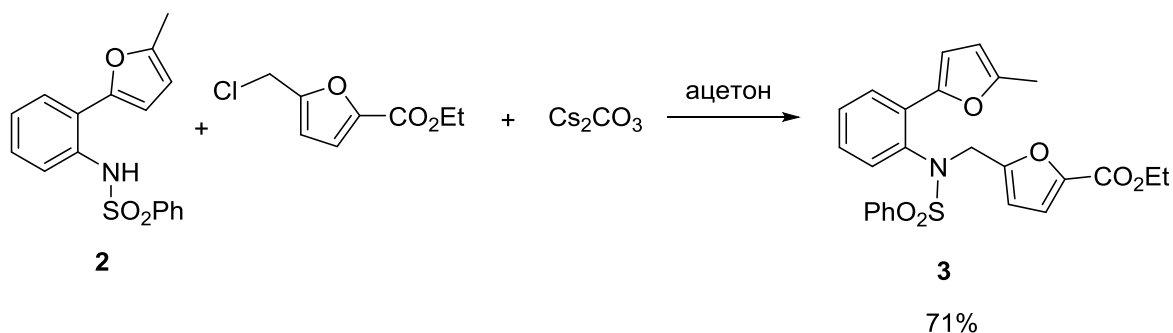
Для осуществления этой цели в работе предложен двухстадийный подход в синтезе стартовых дифурфурилсульфамидов, заключающийся в последовательном сульфарилировании—алкилировании исходного 2-(5-метил-2-фурил)анилина. В первой части планируемого исследования осуществлено взаимодействие 2-(5-метил-2-фурил)анилина **1** с бензолсульфохлоридом в пиридине при охлаждении. При этом образуется *N*-(2-(5-метилфуран-2-ил)фенил)бензолсульфонамид **2** (схема 2) с выходом 83% в виде хорошо сформированных желтых кристаллов с температурой плавления 100-101 °С.

Схема 2



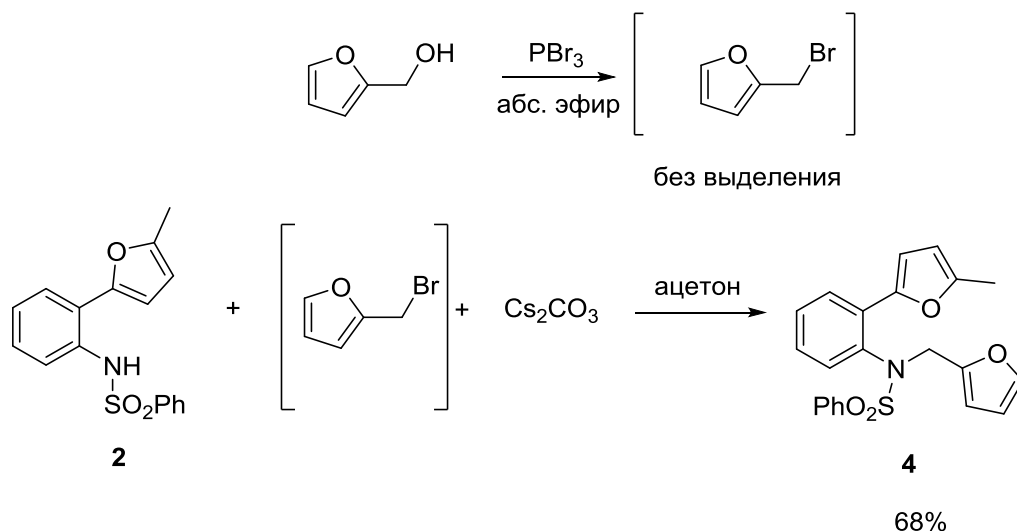
Дальнейшее взаимодействие *N*-(2-(5-метилфуран-2-ил)фенил)бензолсульфонамида **2** с этил 5-(хлорометил)фуран-2-карбоксилатом в присутствии карбоната цезия в ацетоне при комнатной температуре легко дает целевой этил 5-({*N*-[2-(5-метилфуран-2-ил)фенил]бензолсульфонамидо} метил)фуран-2-карбоксилат **3** в виде кристаллов желтого цвета температура плавления с выходом 71% и температурой плавления 107-108 °С (схема 3).

Схема 3



Также синтез исходных *N*-бензсульфо-бис-фурфуриламидов можно осуществить прямой реакцией алкилирования *N*-сульфамида **2** с активированными фурфурилгалогенидами. В начале для синтеза фурфурилбромида использовано превращение фурфурилового спирта в фурфурилбромид с использованием PBr_3 . Так как известно, что фурфурилбромиды соединения не устойчивы, они были использованы на стадии алкилирования без дополнительной отчистки.

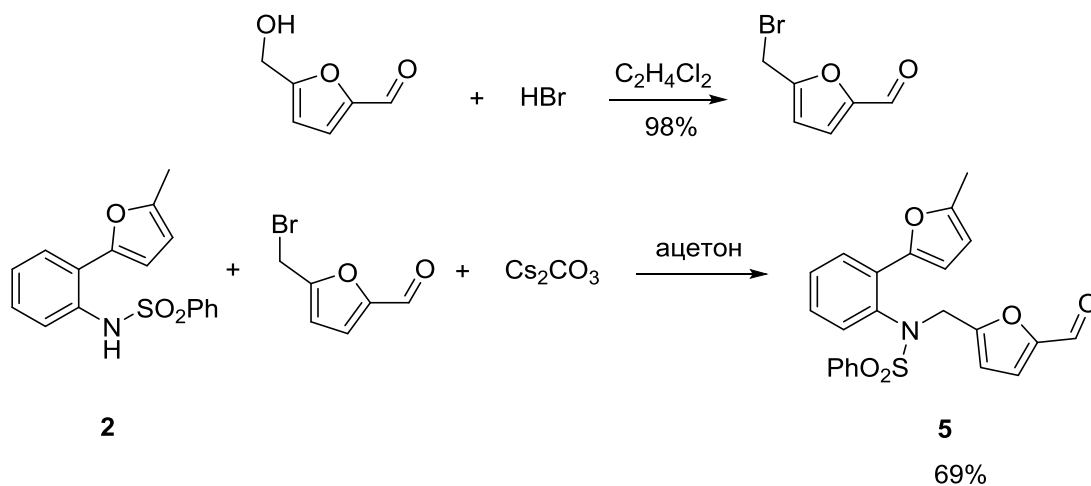
Схема 4



Дифурфурилсульфамид **4** получен в виде белых кристаллов с температурой плавления 94-95 °С и с выходом 68%.

Для введения в целевые бис-фурфуриламиды альдегидной группы использована реакция взаимодействия амида **2** с 5-(бромметил)фурфан-2-карбальдегидом, полученным взаимодействием гидроксиметилфурфура с бромоводородной кислотой (схема 5).

Схема 5



Дифурфурилсульфамид **5** выделен с помощью колоночной хроматографии с выходом 69% в виде оранжевого масла.

Таким образом, в ходе выполнения исследований осуществлен синтез трех дифурфурилсульфамидов **3-5**, являющихся прекурсорами для изучения реакции Дильса-Альдера внутри- и межмолекулярного характера.

Экспериментальная часть

N-[2-(5-Метилфуран-2-ил)фенил]бензолсульфамид **2**

В круглодонную колбу на 100 мл помещают 3 г (0.017 моль) 2-(5-метилфуран-2-ил)анилина **1** и растворяют в 20 мл пиридина, после чего колбу с раствором помещают в охлаждающую смесь при перемешивании. К полученному раствору добавляют 4.4 мл (0.035 моль) бензолсульфохлаорида. Смесь оставляют перемешиваться на 12 часов. Полученный раствор оранжевого цвета выливают в 260 мл 6М раствора HCl, после чего получают розовые кристаллы, которые отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают холодной водой, затем перекристаллизовывают из смеси гексана и этилацетата. В результате получают 4.41 г (83%) *N*-[2-(5-метилфуран-2-ил)фенил]бензолсульфамида **2** в виде желтых кристаллов с температурой плавления 100-101 °С.

Этил 5-({N-[2-(5-метилфуран-2-ил)фенил]бензолсульфонамидо}метил)фуран-2-карбоксилат **3**

В плоскодонную колбу на 100 мл, снабженную дефлегматором, помещают 1 г (0.003 моль) *N*-[2-(5-метилфуран-2-ил)фенил]бензолсульфамида **2**, растворяют в 40 мл ацетона, добавляют 1.56 г (0.0048 моль) Cs₂CO₃ и 0.8 г (0.0042 моль) этил 5-(хлорометил)фуран-2-карбоксилата и оставляют перемешиваться на 12 часов при комнатной температуре. Полученный раствор выливают в воду (100 мл), экстрагируют этилацетатом (3×20 мл), органический слой сушат безводным сульфатом натрия. Спустя час осушитель отфильтровывают, промывают этилацетатом, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученные кристаллы перекристаллизовывают из гексана. В результате получают 1 г (71%) этил 5-({*N*-[2-(5-метилфуран-2-ил)фенил]бензолсульфонамидо}метил)фуран-2-

карбоксилата **3** в виде кристаллов желтого цвета с температурой плавления 107-108 °С.

N-[(Фуран-2-ил)метил]-N-[2(5-метилфуран-2-ил)фенил]бензолсульфонамид 4
I стадия: Получение 2-(бромметил)фурана

В плоскодонную колбу на 100 мл, снабженную дефлегматором, помещают 0.51 мл (0.0058 моль) фурфурилового спирта и 30 мл абсолютного диэтилового эфира, после чего добавляют 1.57 г (0.0058 моль) PBr_3 и оставляют перемешиваться на 1 час при комнатной температуре. Полученную смесь выливают в воду (100 мл) экстрагируют эфиром (3×20 мл), органический слой сушат безводным сульфатом натрия. Спустя час осушитель отфильтровывают, промывают эфиром и полученное вещество используют в следующей стадии.

II стадия:

К 1.4 г (0.0044 моль) *N*-[2-(5-метилфуран-2-ил)фенил]бензолсульфамида **2** добавляют полученное на первой стадии вещество, 30 мл ацетона и 2.18 г (0.0067 моль) Cs_2CO_3 . Полученную смесь оставляют перемешиваться на 12 часов при комнатной температуре. Раствор выливают в воду (100 мл), экстрагируют этилацетатом (3×20 мл), органический слой сушат безводным сульфатом натрия. Спустя час осушитель отфильтровывают, промывают этилацетатом, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученные кристаллы перекристаллизовывают из гексана. В результате получают 1.17 г (68%) *N*-[(фуран-2-ил)метил]-*N*-[2(5-метилфуран-2-ил)фенил]бензолсульфонамида **4** в виде белых кристаллов с температурой плавления 94-95 °С.

N-[(5-Формилфуран-2-ил)метил]-N-[2-(5-метилфуран-2-ил)фенил]бензолсульфонамид 5

I стадия: Получение 5-(бромометил)фуран-2-карбальдегида

В плоскодонную колбу на 100 мл, снабженную дефлегматором, помещают 0.25 г (0.002 моль) 5-(гидроксиметил)фуран-2-карбальдегида, растворяют его в 7 мл $C_2H_4Cl_2$, добавляют 7 мл HBr (48%) и оставляют перемешиваться на 24 часа при комнатной температуре. Полученный раствор выливают в воду (100 мл), экстрагируют $C_2H_4Cl_2$ (3×20 мл), органический слой сушат безводным сульфатом натрия. Спустя час осушитель отфильтровывают, промывают $C_2H_4Cl_2$, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток в виде желтого масла (0.37 г (0.002 моль), выход 98%) используют в следующей стадии.

II стадия:

В плоскодонную колбу на 100 мл, снабженную дефлегматором, переносят продукт, полученный на I стадии, добавляют 0.41 г (0.0013 моль) N -[2-(5-метилфуран-2-ил)фенил]бензолсульфамида **2**, 30 мл ацетона, 0.64 г (0.002 моль) Cs_2CO_3 и оставляют перемешиваться на 12 часов. Раствор выливают в воду (100 мл), экстрагируют этилацетатом (3×20 мл), органический слой сушат безводным сульфатом натрия. Спустя час осушитель отфильтровывают, промывают этилацетатом, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток в виде желтого масла очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , 20×1.5 см, элюент: этилацетат:гептан, 1:5). В результате получают 0.39 г (0.009 моль) (69%) N -[(5-формилфуран-2-ил)метил]- N -[2-(5-метилфуран-2-ил)фенил]бензолсульфонамида **5** в виде оранжевого масла.

Выводы

1. На основе (2-метил-5-[2'-аминофенил])фурана был получен N-[2-(5-метилфуран-2-ил)фенил]бензолсульфамид.
2. Осуществлен синтез трех дифурфурилсульфамидов, являющихся прекурсорами для изучения реакции Дильса-Альдера внутри- и межмолекулярного характера.

Список литературы

1. Domagk G. Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1935, 61, p. 250—253.
2. Houben-Weyl. *Methoden der organischen Chemie*, Bd Ell, Tl 2, Stung., 1985, S. 1112.
3. О.А. Мельникова. Химическая структура, свойства и фармацевтический анализ сульфаниламидных препаратов: уч.-метод. пособие. — Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2016. — 144 с.
4. Ю.С. Шабаров. *Органическая химия: в 2-х кн.: Часть 2. Циклические соединения: Учебник для вузов.* — М.: Химия. 1994. — 848 с.
5. Э. Маршелл. *Биофизическая химия.* — М.: Мир, 1981, 1. — 347-358 с.
6. Veronica de Zea Bermudez, Christiane Poinsignon and Michel B. Armand. Chemistry and physical properties of sulfamide and its derivatives: proton conducting materials. *J. Mater. Chem.*, 1997, 7(9), p. 1677–1692.
7. Е.Н. Уломский, Э.В. Носова, И.А. Утепова. *Органический синтез: практикум.* Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Уральский федеральный университет. — Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2020. — 114 с.
8. I. Setnikar, E. Massarani, E. Sianesi, P. Re Da. Novel therapeutically active dihydrobenzothiazine-s-dioxides and processes for preparing them. *US Pat. Appl*, 1971. 3770733
9. В. А. Рассадин, Д. С. Грошева, А. А. Томашевский, В. В. Соколов. Методы синтеза сультамов. *Химия гетероциклических соединений*, 2013, 1, с. 47-74.