РОБОТА ДЛЯ УЧАСТІ У ВСЕУКРАЇНСЬКОМУ КОНКУРСІ СТУДЕНТСЬКИХ РОБОТ З РОЗДІЛУ «ХІМІЯ» ЗА НАПРЯМКОМ ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

За темою:

Отримання циклопропіл- та циклобутилпохідних β-кетосульфамідів та β-кетосульфонів

ШИФР: циклопропан

АНОТАЦІЯ

Наукова робота складається з 29 сторінок, містить 1 рисунок, 21 схему. Використовувалося 34 джерела літератури.

Мета роботи: визначення можливості синтезу циклоалкілпохідних β-кетосульфонів та β-кетосульфамідів.

Завдання: розробка методики синтезу ацилметансульфамідів за конденсацією Кляйзена і порівняння такого підходу з синтезом через літійорганічні сполуки; опрацювання методу синтезу ацилметансульфонів; вибір оптимальних умов для отримання цільових циклоалкільних похідних та дослідження їхніх хімічних властивостей.

Індивідуальність і будову одержаних речовин підтверджено за допомогою ^{1}H ЯМР-спектроскопії.

Ключові слова: АЦИЛМЕТАНСУЛЬФАМІДИ, β-КЕТОСУЛЬФАМІДИ, β-КЕТОСУЛЬФОНИ, ЦИКЛОПРОПАНАЦИЛМЕТАНСУЛЬФАМІДИ; ^{1}H ЯМР-спектроскопія.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ 4
ВСТУП 5
1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД 7
1.1 Способи отримання кетосульфамідів 7
1.2 Способи отримання кетосульфонів 8
1.3 Створення циклоалкільних похідних 10
2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА 11
3 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ 18
ВИСНОВКИ 25
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ 26

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДМСО	диметилсульфоксид
МТБЕ	метил-*трет*-бутиловий етер
м. ч.	мільонна частка
ТГФ, THF	тетрагідрофуран
ТСХ	тонкошарова хроматографія
Т. пл.	температура плавлення
УФ	ультра-фіолетовий
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
Ac	ацетил
Bu	бутил
Et	етил
Me	метил
Pr	пропіл
Py	піридин

ВСТУП

На сьогоднішній час існує велика кількість публікацій щодо створення функціонально заміщених похідних циклопропану та циклобутану, адже такі фрагменти унікальні за своїми біологічними та хімічними властивостями. Вони входять до складу багатьох природних молекул та привертають велику увагу через їхнє фармацевтичне застосування. До того ж, подібні похідні посіли значиму ланку у застосуванні за рахунок їхньої конформаційної жорсткості; зокрема, великою популярністю користуються циклоалкільні похідні на основі малонової кислоти [1–3].

За аналогією до згаданих похідних малонової кислоти ми вирішили дослідити можливість синтезу циклоалкілпохідних на основі β-кетосульфонів та β-кетосульфамідів.

Загалом, розробка методик синтезу низькомолекулярних речовин, молекули яких містять певні функціональні групи (білдінг-блоків), є однією з важливих задач сучасної органічної хімії, адже ці речовини є цінними напівпродуктами у подальшому синтезі різноманітних біологічно активних речовин, зокрема, – лікарських засобів. До того ж, β-кетосульфаміди та β-кетосульфони мають значний спектр біологічної активності [4–8].

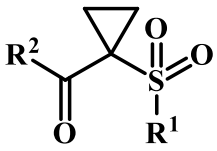
Отже, логічною має бути спроба синтезу низькомолекулярних речовин, молекули яких містили б як циклоалкільний (циклопропільний або циклобутильний) фрагмент, сульфонову (або сульфамідну) групу та певну функціональну групу (кето-, спиртову, аміно-, карбоксильну тощо), здатну до подальшої модифікації.

Метою даної роботи є визначення можливості синтезу циклоалкілпохідних β-кетосульфонів та β-кетосульфамідів.

Задачами роботи стали:

– опрацювання методів синтезу β-кетосульфамідів та β-кетосульфонів;

– розробка та оптимізація методики синтезу циклоалкілпохідних на основі отриманих β-кетосульфонів та β-кетосульфамідів наведеної загальної формули:



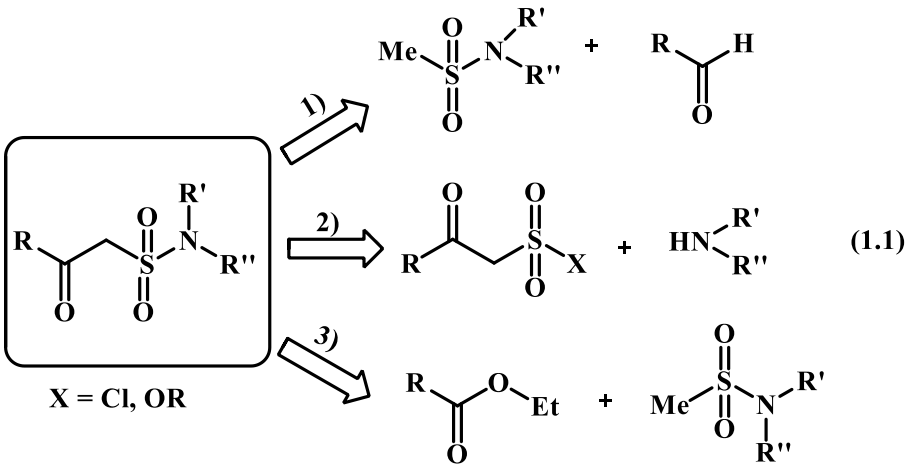
$\mathbf{R^1 = Me, NR_2}$;

– вивчення деяких спектральних та хімічних властивостей вказаних циклоалкілпохідних.

1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

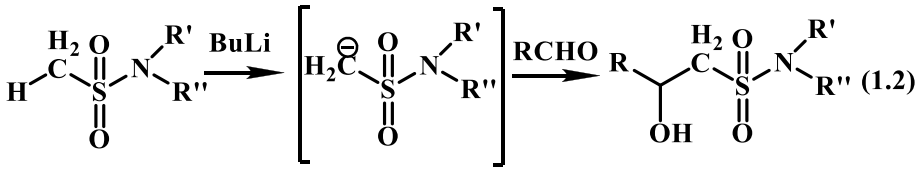
1.1 Способи отримання кетосульфамідів

Існує декілька основних підходів до синтезу β-кетосульфамідів (схема 1.1) [9 –11].



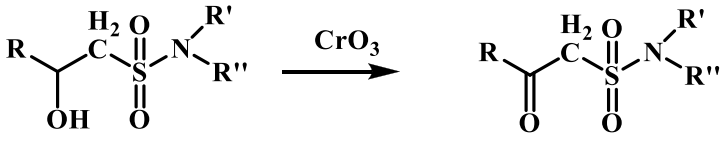
(1.1)

Шлях (1) полягає у дії на вихідний N,N-диалкілметансульфамід сильних основ (таких, як бутиллітій) та подальшій реакції утвореної солі з відповідним альдегідом, у результаті чого утворюється β-гідроксисульфамід:



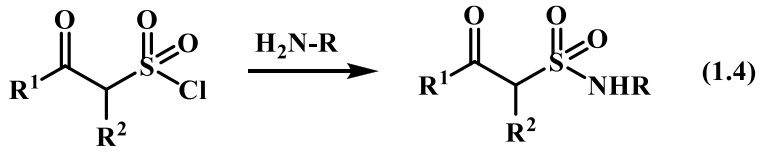
(1.2)

Подальше окислення β-гідроксисульфаміду призводить до утворення цільового β-кетосульфаміду [9, 10]:



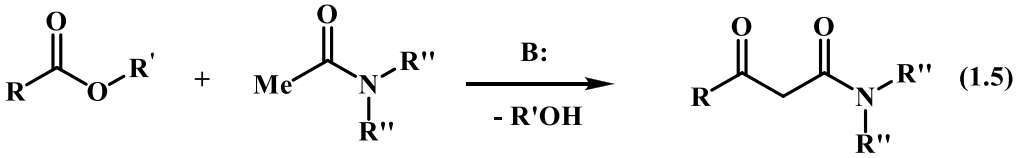
(1.3)

Спосіб (2) базується на взаємодії похідних ацетонсульфокислоти з алкіламінами [11].



(1.4)

Шлях (3) полягає у взаємодії естерів та N,N-діалкілметансульфамідів за конденсацією Кляйзена [12]:

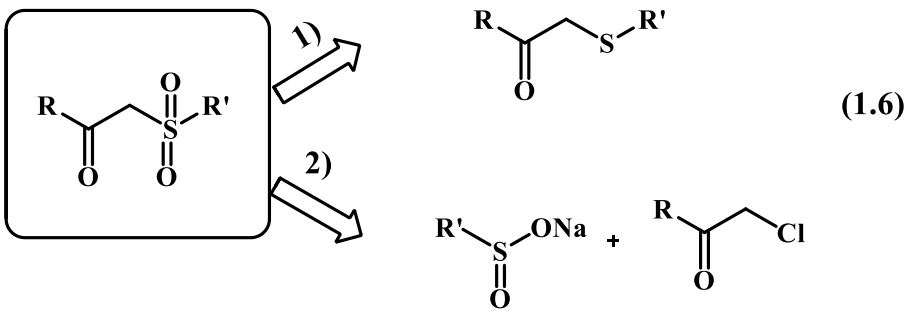


(1.5)

Механізм такої взаємодії є аналогічним конденсації Кляйзена за участю в якості СН-компонентів кетонів або естерів.

1.2 Способи отримання кетосульфонів

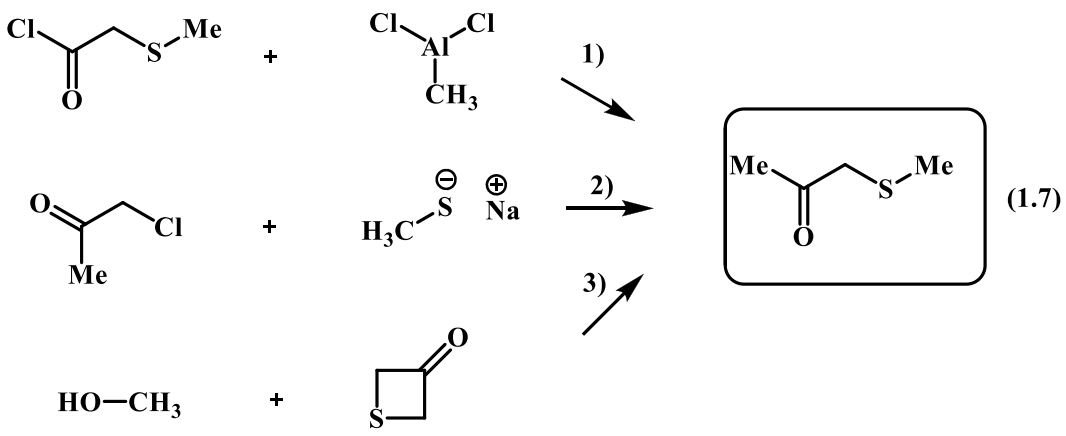
β-Кетосульфони також можна отримувати декількома способами, найбільш уживані з яких наведені на схемі:



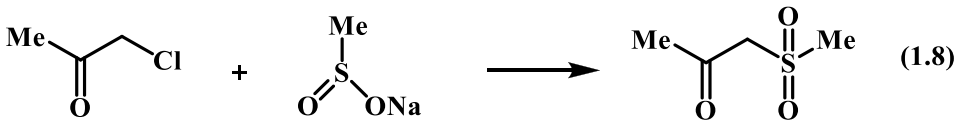
(1.6)

Сульфанілкетони, у свою чергу, також можна отримати декількома способами, зокрема, взаємодією метилалюміній дихлориду з 2-метилсульфаніл-

хлоридом [13], реакцією хлорацетону з тіометоксидом натрію [14] та розкриттям циклічної молекули тіоетан-3-ону [15]:

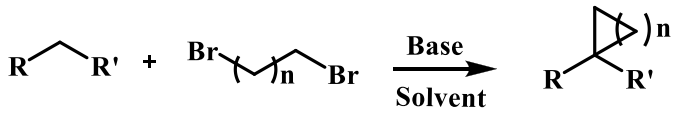


Щодо шляху (2) (схема 1.6), то, наприклад, взаємодія метилсульфінату натрію з хлорацетоном у спиртовому середовищі є, мабуть, найбільш доступним способом синтезу 1-(метилсульфоніл)ацетону [16]:



1.3 Створення циклоалкільних похідних

Створення циклоалкільних фрагментів на основі похідних малонової кислоти, ацетооцтового естеру та подібних сполук обумовлене тим, що вказані речовини завдяки наявності двох акцепторних груп біля CH_2-групи мають виражену СН-кислотність та під дією таких основ, як K_2CO_3, *t*-BuOK тощо можуть бути успішно циклоалкільовані похідними 1,2-дигалогенетану та 1,3-дигалогенпропану [17–30]:



(1.9)

R, R' = CN; COOR''; COR''

Base: K_2CO_3, *t*-BuOK
Solvent: ацетон, хлороформ

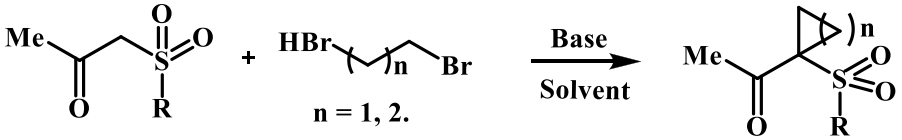
n = 1, 2

Відзначимо, що циклоалкілювання β-кетосульфамідів та β-кетосульфонів дотепер було невідомим.

Таким чином, перспективним є:

– опрацювання методик синтезу найбільш низькомолекулярного представника β-кетосульфамідів – N,N-диметил-2-оксопропансульфаміду;

– дослідження можливості циклоалкілювання N,N-диалкіл-β-кетосульфамідів та β-кетосульфонів:



(1.10)

R = Me, NR'_2

;

– вивчення деяких хімічних властивостей вказаних вище циклоалкілпохідних у разі їхнього вдалого отримання.

2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ^{1}H ЯМР були виміряні на приладі Bruker Avance 400 (400 МГц) у розчинах ДМСО-d_6. Температури плавлення визначали на столику Кофлера. ТШХ виконували на силікагелі (Merck ALUGRAM Xtra SIL G/UV 254), елюенти – $CHCl_3$–EtOAc у різних співвідношеннях, проявники – УФ-опромінення та пара йоду).

1-(Метилсульфоніл)пропан-2-он (2.1). До розчину $MeSO_2Na$ (51.0 г, 0.5 моль) у 360 мл EtOH додають хлорацетон (46.25 г, 0.5 моль). Реакційну суміш кип'ятять впродовж 7 годин, під час чого утворюється осад NaCl. Після охолодження суміші осад фільтрують, промивають EtOH. Розчинник відганяють при зниженому тиску, залишок розчинять у CH_2Cl_2, висушують Na_2SO_4. Вихід 57.8 г (85 %). Спектр ^{1}H ЯМР, δ, м. ч.: 4.43 (2H, с, CH_2), 3.01 (3H, с, CH_3SO_2), 2.23 (3H, с, CH_3CO).

1-[1-(Метилсульфоніл)циклопропіл]етанон (2.2). Суміш сполуки **2.1** (50 г, 0.37 моль), K_2CO_3 (152.9 г, 1.11 моль) та 1,2-діброметану (103.7 г, 0.55 моль) у 400 мл CH_3CN кип'ятять впродовж 24 годин. Після цього осад фільтрують, промивають CH_3CN. До фільтрату додають 80 г сілікагелю (60-200 мкм) та видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриману однорідну суміш вміщують на колонку для гарячої екстракції з 1.5 кг сілікагелю (60–200 мкм) та послідовно елююють гарячими 1 л *н*-C_6H_{12}, 1 л $CHCl_3$ і 1 л МТБЕ. Контроль фракцій – за ТШХ та спектрами ^{1}H ЯМР. Отримують 32.97 г (55 %) продукту **2.2**. Спектр ^{1}H ЯМР, δ, м. ч.: 3.12 (3H, с, CH_3SO_2), 2.10 (3H, с, CH_3CO), 1.67–1.77 (2H, м, CH_2), 1.58–1.66 (2H, м, CH_2).

1-[1-(Метилсульфоніл)циклобутіл]етанон (2.3). Отримують аналогічно сполуці **2.2**, виходячи з 1-(метилсульфоніл)ацетону **2.1** (50.0 г, 0.38 моль), K_2CO_3 (152.9 г, 1.11 моль) та 1,3-дибромпропану (111.1 г, 0.55 моль). Вихід 42.1 г (63 %). Спектр ^{1}H ЯМР, δ, м. ч. (*J*, Гц): 4.01 (2H, т, *J* = 5.2, CH),

2.95 (3H, с, CH_3SO_2), 2.25–2.33 (2H, м, CH), 2.13 (3H, с, CH_3CO), 1.79–1.87 (2H, м, CH).

1-[1-(Метилсульфоніл)циклопропіл]етанол (2.4). До суспензії сполуки **2.1** (6.25 г, 0.039 моль) у 55 мл MeOH впродовж 40 хвилин порціями додають $NaBH_4$ (1.61 г, 0.04 моль) при температурі –5°C – 0°C. Суміш перемішують протягом 12 годин. Після цього розчинник відганяють при зниженому тиску, до суміші додають $CHCl_3$ (100 мл) та промивають органічну фазу послідовно насиченим розчином Na_2CO_3 (двічі по 15 мл), насиченим розчином NaCl (двічі по 15 мл) та водою. Органічну фазу сушать Na_2SO_4, осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Вихід 4.16 г (65 %). Спектр ^{1}H ЯМР, δ, м. ч. (*J*, Гц): 5.17 (1H, д, *J* = 5.2, OH), 3.98–4.08 (1H, м, *CH*OH), 2.98 (3H, с, CH_3SO_2), 1.12–1.20 (1H, м, CH-циклопропіл), 1.11 (3H, д, *J* = 6.4, C*H*$_3$CH), 1.03–1.10 (1H, м, CH-циклопропіл), 0.96–1.02 (1H, м, CH-циклопропіл), 0.84–0.91 (1H, м, CH-циклопропіл).

N-Метил-1-[1-(метилсульфоніл)циклопропіл]етанамін (2.5). Сполуку **2.1** (0.63 г, 3.9 ммоль) перемішують з 20%-вим метанольним розчином $MeNH_2$ (1.48 г, 0.04 моль) впродовж 14 годин. Потім до реакційної суміші при температурі –5 – 0°C додають $NaBH_4$ (0.21 г, 5.5 ммоль) та суміш перемішують впродовж 12 годин. Після цього до суміші додають 30 мл насиченого розчину Na_2CO_3, екстрагують CH_2Cl_2 (тричі по 30 мл). Органічну фазу висушують K_2CO_3, осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Вихід 0.46 г (65 %). Спектр ^{1}H ЯМР, δ, м. ч. (*J*, Гц): 3.03 (3H, с, CH_3SO_2), 2.71 (1H, к, *J* = 6.4, *CH*NH), 2.25 (3H, уш. с, *CH*$_3$NH), 1.12–1.16 (2H, м, CH_2-циклопропіл), 1.09 (3H, д, *J* = 6.8, C*H*$_3$CH), 0.80–0.90 (2H, м, CH_2-циклопропіл).

N,N-Диметилметансульфонамід (2.6) [31]. До розчину $MeSO_2Cl$ (20.0 г, 0.17 моль) у 200 мл сухого CH_2Cl_2 додають попередньо висушений гідрохлорид диметиламіну (15.66 г, 0.19 моль), потім при температурі не вище +1°C по краплям додають NEt_3 (50.45 г, 0.49 моль). Суміш перемішують 24 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш промивають розчином HCl (2 моль/л,

двічі по 100 мл), двома порціями по 100 мл насиченого водного розчину NaCl та водою (двічі по 100 мл). Органічну фазу висушують Na_2SO_4, осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Вихід 73.3 г (91 %). Спектр ^{1}H ЯМР, δ, м. ч.: 2.83 (3H, с, CH_3SO_2), 2.72 (6H, с, $(CH_3)_2N$).

1-(Метилсульфоніл)піперидин (2.7) [31]. До розчину $MeSO_2Cl$ (50 г, 0.437 моль) у 500 мл CH_2Cl_2 при температурі 0°C–20°C додають по краплям суміш піперидину (39.4 мл, 0.480 моль) з NEt_3 (78.8 мл, 0.568 моль). Реакційну суміш перемішують впродовж 24 годин при кімнатній температурі, після чого промивають 2 рази по 200 мл розчину HCl (2 моль/л) та тричі по 100 мл насиченого розчину NaCl. Органічну фазу сушать Na_2SO_4, осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Вихід 63.4 г (89 %). Т. пл. 45°C–46°C. Спектр ^{1}H ЯМР, δ, м. ч. (*J*, Гц): 3.18 (4H, т, *J* = 5.5, $2NCH_2$), 2.75 (3H, с, NMe), 1.65–1.75 (4H, м, $2CH_2$), 1.56–1.66 (2H, м, CH_2).

2-Гідрокси-N,N-диметилпропан-1-сульфонамід (2.8). До розчину сульфаміду **2.6** (10.0 г, 81.3 ммоль) у 64 мл THF по краплям додають 40 мл розчину *н*-BuLi (2.5 моль/л) при температурі від –10°C до –15°C. Після додавання всього розчину *н*-BuLi в осад випадає безбарвна сіль. Через годину перемішування в реакційну суміш додають по краплям розчин оцтового альдегіду (7.5 г, 163.6 ммоль) у 32 мл абсолютного THF при температурі від –10°C до –15°C. Суміш перемішують 12 годин, фільтрують осад, промивають його 20 мл THF. Далі осад розчиняють у суміші 25 мл насиченого водного розчину NH_4Cl, додають 100 мл насиченого розчину NaCl, екстрагують трьома порціями по 50 мл EtOAc, органічну фазу висушують Na_2SO_4, осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Вихід 7.2 г (53%). Спектр ^{1}H ЯМР, δ, м. ч. (*J*, Гц): 4.93 (1H, д, *J* = 5.2, OH), 3.96–4.07 (1H, м, *CH*OH), 3.02–3.10 (1H, м, CHS), 2.93–3.0 (1H, м, CHS), 2.72 (3H, с, CH_3SO_2), 1.16 (3H, д, *J* = 6.4, C*H*$_3$CH).

1-(1-Піперидинилсульфоніл)пропан-2-ол (2.9). До розчину сполуки **2.7** (10.0 г, 61 ммоль) у 40 мл безводного ТГФ при температурі від –10°C до -15°C протягом 30 хвилин додають розчин *n*-BuLi (2.5 моль/л, 24.5 мл, 6 ммоль). Випадає безбарвна сіль. Суміш перемішують протягом 30 хв, після

чого при при температурі від –10°С до –15°С протягом 15 хвилин додають розчин оцтового альдегіду (2.95 г, 67 ммоль) у 20 мл абсолютного ТГФ. Суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі, після чого додають 20 мл насиченого розчину NH_4Cl. Розчинник видаляють при зниженому тиску, до суміші додають 150 мл води, екстрагують EtOAc (тричі по 50 мл), екстракт висушують Na_2SO_4, осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Вихід 11.9 г (94 %). Спектр ^{1}Н ЯМР, δ, м. ч. (*J*, Гц): 1.16 (3Н, д, *J* = 6.4, CH_3), 1.35–1.60 (6Н, м, $(CH_2)_3$), 2.90–3.10 (2Н, м, SCH_2), 3.00-3.20 (4Н, м, $2NCH_2$), 3.90–4.15 (1Н, м, CH), 4.96 (1Н, д, *J* = 5.2, OH).

N,N-Диметил-2-оксопропан-1-сульфонамід (2.10). ***Спосіб А.*** До розчину сполуки **2.8** (5.34 г, 32 ммоль) у 34 мл ацетону при 0°С додають по краплям розчин CrO_3 (2.53 г, 35 ммоль), концентрованої H_2SO_4 (2.2 мл, 41 ммоль) і 7.8 мл води, після чого суміш перемішують впродовж 30 хвилин та додають *i*-PrOH (5 мл). Ще через 30 хвилин перемішування додають 150 мл води. Водну фазу екстрагують $CHCl_3$ (тричі по 40 мл), екстракт промивають насиченим розчином NaCl (двічі по 100 мл), органічну фазу висушують Na_2SO_4, осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Вихід 4.7 г (89 %). Спектр ^{1}Н ЯМР, δ, м. ч. (*J*, Гц): 4.25 (2Н, с, SCH_2), 2.75 (6Н, с, $N(CH_3)_2$), 2.26 (3Н, с, CH_3).

Спосіб Б. До суспензії NaH (60 % у мінеральному маслі, 2.52 г, 63.0 ммоль) у 30 мл суміші абсолютний ТГФ–циклогексан (1:1) при перемішуванні додають розчин сполуки **2.6** (3.1 г, 25.2 ммоль) у 15 мл абсолютного ТГФ, суміш перемішують впродовж 1 години при кімнатній температурі. Далі по краплям протягом 30 хвилин додають EtOAc (4.44 г, 50.4 ммоль). Суміш перемішують впродовж 17 годин, фільтрують, осад промивають ТГФ (тричі по 10 мл), після чого осад розчиняють у 100 мл води і при охолодженні нейтралізують концентрованою H_2SO_4 до pH 5–7. Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (тричі по 40 мл), екстракт висушують Na_2SO_4, осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Вихід 2.45 г (59 %).

1-(1-Піперідінілсульфоніл)ацетон (2.11). ***Спосіб А.*** Отримують аналогічно сполуці **2.10** (*спосіб А),* виходячи зі сполуки **2.9** (6.56 г, 32 ммоль), 15 мл ацетону, 2.53 г (25 ммоль) CrO_3, концентрованої H_2SO_4 (2.2 мл, 41 ммоль) і 7.8 мл води. Вихід 6.0 г (91 %). Спектр ^{1}Н ЯМР, δ, м. ч. (*J*, Гц): 1.37-1.67 (6Н, м, $(CH_2)_3$), 2.26 (3Н, с, CH_3), 3.03–3.20 (4Н, м, $2NCH_2$), 4.24 (2Н, с, SCH_2).

Спосіб Б. До суспензії NaH (60 % у мінеральному маслі, 1.7 г, 42.8 ммоль) у 30 мл суміші абсолютний ТГФ–циклогексан (1:1) при перемішуванні доливають розчин сполуки **2.7** (4.1 г, 25.1 ммоль) у 5 мл абсолютного ТГФ. Суміш перемішують впродовж 1 години. Після цього по краплям протягом 40 хвилин додають EtOAc (2.4 г, 27.7 ммоль), після чого реакційну суміш кип'ятять протягом 14 годин при перемішуванні. Після охолодження суміш фільтрують, осад промивають ТГФ (тричі по 10 мл), після чого розчиняють у 100 мл води. Водну фазу нейтралізують додаванням оцтової кислоти до pH 5–7, екстрагують CH_2Cl_2 (тричі по 40 мл), екстракт висушують Na_2SO_4, осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Перекристалізація з EtOH. Вихід 2.48 г (48 %).

2-(1-Піперидинілсульфоніл)-1-фенілетанон (2.14). До суспензії NaH (60 % у мінеральному маслі, 1.7 г, 42.8 ммоль) у 30 мл суміші абсолютний ТГФ–циклогексан (1: 1) при перемішуванні доливають розчин сполуки **2.7** (4.1 г, 25.1 ммоль) у 5 мл абсолютного ТГФ. Суміш перемішують впродовж 1 години. Після цього по краплям протягом 40 хвилин додають етил-бензоат (5.66 г, 37.7 ммоль), в 5 мл абсолютного ТГФ, після чого реакційну суміш кип'ятять протягом 16 години при перемішуванні. Після охолодження реакційну суміш фільтрують, осад промивають ТГФ (тричі по 10 мл), після чого розчиняють у 100 мл води. Водну фазу нейтралізують додаванням оцтової кислоти до pH 5–7, екстрагують CH_2Cl_2 (тричі по 40 мл), екстракт висушують Na_2SO_4, осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Перекристалізація з EtOH. Вихід 5.31 г (79 %), Т. пл. 92°С–95°С. Спектр ^{1}Н ЯМР, δ, м. ч. (*J*, Гц): 8.01 (2Н, д, *J* = 7.2, ArH,), 7.66 (1Н, т, *J* = 7.4, ArH),

7.53 (2H, т, *J* = 6.4ArH), 4.83 (2H, с, SCH_2), 3.12–3.20 (4H, м, $N(CH_2)_2$), 1.42–1.55 (6H, м, $(CH_2)_3$).

4-(1-Піперидинілсульфоніл)-1-фенілбут-1-ен-3-он (2.15). До суспензії NaH (60 % у мінеральному маслі, 1.7 г, 42.8 ммоль) у 30 мл суміші абсолютний ТГФ–циклогексан (1: 1) при перемішуванні доливають розчин сполуки **2.7** (4.1 г, 25.1 ммоль) у 5 мл абсолютного ТГФ. Суміш перемішують впродовж 1 години. Після цього по краплям протягом 40 хвилин додають метилциннамоат (6.1 г, 37.7 ммоль), в 5 мл абсолютного ТГФ, після чого реакційну суміш кип'ятять протягом 21 години при перемішуванні.). Після охолодження реакційну суміш фільтрують, осад промивають ТГФ (тричі по 10 мл), після чого розчиняють у 100 мл води. Водну фазу нейтралізують додаванням оцтової кислоти до pH 5–7. У водному середовищі випадає осад продукту, який фільтрують, промивають водою (двічі по 40 мл), сушать на повітрі, після чого його очищують перекристалізацією з MeOH. Вихід 4.50 г (61 %), Т. пл. 87°С–90°С. Спектр ^{1}H ЯМР, δ, м. ч. (*J*, Гц): 7.72 (1H, д, *J* = 12.0, CH=CH), 7.68-7.71 (2H, м, ArH), 7.42–4.46 (3H, м, ArH), 7.00 (1H, д, *J* = 16.4, CH=CH), 4.50 (2H, с, SCH_2), 3.14–3.18 (4H, м, $N(CH_2)_2$), 1.44–1.53 (6H, м, $(CH_2)_3$).

4-Феніл-1-(піперидин-1-сульфоніл)бут-3-ен-2-ол (2.16). До розчину сполуки **2.7** (10.0 г, 61.3 ммоль) у 50 мл абсолютного THF при температурі від –20°С до –15°С додають по краплям розчин *н*-BuLi (2.5 моль/л, 25 мл, 62.5 ммоль), після чого суміш перемішують впродовж 1 години. Після чого до реакційної суміші додають розчин коричного альдегіду (8.5 г, 64.4 ммоль) у 40 мл THF при температурі від –20°С до –15°С, сумішь перемішують додатково ще 2.5 години. Після цього до реакційної суміші додають 20 мл насиченого водного розчину NH_4Cl і продовжують перемішування впродовж 1 години. Відганяють при зниженому тиску воду та абсолютний THF (від води частково). Реакційну суміш, що залишилась виливають у 200 мл води, екстрагують EtOAc (чотири по 70 мл), Екстракт висушують Na_2SO_4, осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Вихід 17.7 г (98 %). Спектр

^{1}H ЯМР, δ, м. ч., (*J*, Гц): 6.75 (1H, д, *J* = 11.2, CH=CH), 7.64–7.69 (2H, м, ArH), 7.41–4.45 (3H, м, ArH), 6.56 (1H, д, *J* = 15.7, CH=CH), 3.43–3.48 (2H, м, SCH_2), 3.81-3.85 (1H, м, CH), 3.1 (1H, д, OH, J = 5.1), 3.69–3.74 (2H, м, SCH_2), 3.13–3.17 (4H, м, $N(CH_2)_2$), 1.42–1.51 (6H, м, $(CH_2)_3$).

Етил 2-(метилсульфоніл)ацетат (2.17). До розчину $MeSO_2Na$ (10.0 г, 0.098 моль) у 120 мл EtOH додають етил 2-хлорацетат (14.4 г, 0.12 моль). Реакційну суміш кип'ятять впродовж 7 годин, під час чого утворюється осад NaCl. Після цього осад фільтрують, промивають EtOAc (тричі по 30 мл). Розчинник відганяють при зниженому тиску, залишок суспендують у 100 мл CH_2Cl_2, висушують Na_2SO_4, осушувач фільтрують, CH_2Cl_2 відганяють при зниженому тиску. Вихід 9.24 г (57 %). Спектр ^{1}H ЯМР, δ, м. ч.: 4.48 (2H, с, CH_2), 3.01 (3H, с, CH_3SO_2), 1.21 (3H, т, *J* = 7.2, CH_3CH_2), 4.13 (2H, к, *J* = 6.8, CH_2CO).

Етил 2-(метилсульфоніл)циклопропан карбоксилат (2.18). Суміш сполуки **2.17** (4.62 г, 0.028 моль), K_2CO_3 (11.52 г, 0.083 моль) та 1,2-діброметану (7.85 г, 0.042 моль) у 40 мл CH_3CN кип'ятять впродовж 24 годин. Після цього осад фільтрують, промивають CH_3CN. Розчинник відганяють при зниженому тиску, залишок суспендують у 100 мл. CH_2Cl_2, висушують Na_2SO_4, осушувач фільтрують, CH_2Cl_2 відганяють при зниженому тиску. Вихід 4.3 г (80 %). Спектр ^{1}H ЯМР, δ, м. ч.: 3.21 (3H, с, CH_3SO_2), 4.13 (2H, к, *J* = 7.2, CH_2CO), 1.2 (3H, т, *J* = 7.2, CH_3CH_2), 1.53–1.57 (2H, м, CH_2), 1.58–1.61 (2H, м, CH_2).

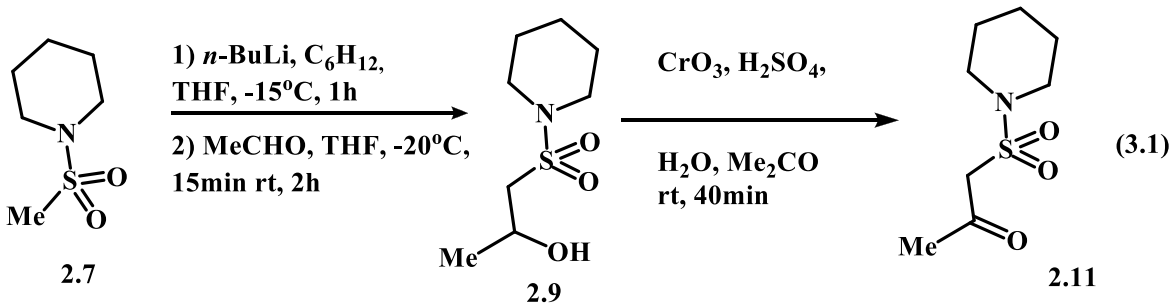
3 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Як вже зазначалось вище, основною метою роботи було вивчення формування циклоалканпохідних на основі β-кетосульфамідів та β-кетосульфонів, а також вивчення їхніх спектральних та деяких хімічних властивостей.

Втім, зважаючи та те, що низькомолекулярні ацилметансульфаміди (зокрема, N,N-диметил-2-оксопропансульфамід **2.10**), були дотепер невідомими, проміжним завданням також була необхідність розробки умов їхнього синтезу.

Зазначимо, що раніше подібний β-кетосульфамід **2.11** синтезувався лише шляхом літіювання 1-(метилсульфоніл)піперидину **2.7**, дією на літійований субстрат альдегіду та подальшим окисленням отриманого β-гідроксисульфаміду **2.9** (схеми 1.2 та 1.3) [9].

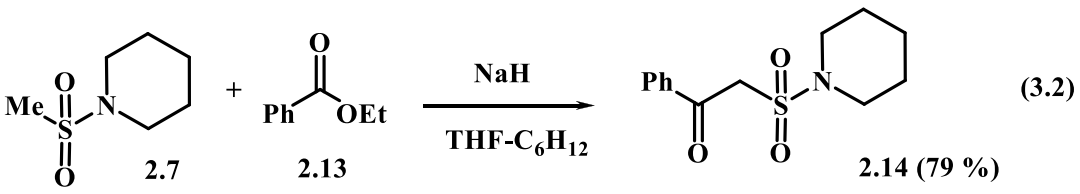
Спочатку ми одержували сполуку **2.11** аналогічно, а саме: на речовину **2.7** при –15°С у ТГФ діяли розчином *н*-бутиллітію у гексані (2.5 моль/л), після чого утворену літієву сіль обробляли розчином оцтового альдегіду в ТГФ при охолодженні. Обробка реакційної суміші (див. експ. частину) призвела до виділення β-гідроксисульфаміду **2.9**, який у подальшому окисляли реактивом Джонса з отриманням необхідного β-кетосульфаміду **2.11**. Вихід сполуки **2.11** у розрахунку на вихідну сполуку **2.7** склав 98 % [9].



Такий перебіг перетворювань дозволяє отримати бажаний продукт у дві стадії та з прогнозованим виходом, але він є досить витратним, зокрема, через використання *н*-бутиллітію.

Логічним було припустити, що, за аналогією з β-дикарбонільними сполуками, β-кетосульфаміди легше отримувати шляхом конденсації Кляйзена, а саме реакцією N,N-диалкілметансульфамідів з естерами. Розробка умов такого процесу стала окремим завданням роботи.

За модельну реакцію було обрано взаємодію 1-(метилсульфоніл)піперидину **2.7** та етилбензоату у присутності NaH за стандартними методиками отримання β-дикарбонільних сполук за Кляйзеном [32, 33]. Етилбензоат зручний тим, що принципово не може дати продуктів самоконденсації.



(3.2)

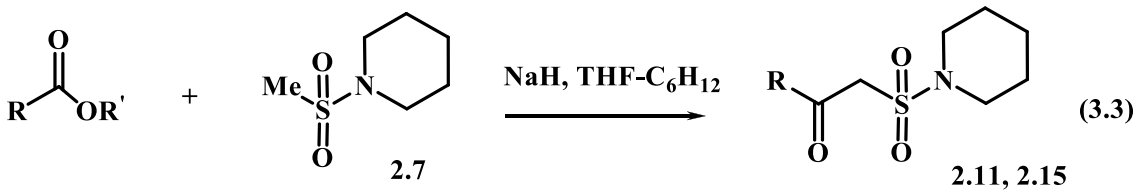
Під час опрацювання умов реакції ми варіювали час кип’ятіння та кількість NaH, причому надлишок етилбензоату був незмінним – 1.5 екв. відносно вихідного сульфаміду (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1 Опрацювання синтезу 1-(1-піперідінілсульфоніл)ацетону **2.11** за Кляйзеном.

Дослід	Час кип’ятіння, годин	Надлишок NaH щодо сульфаміду, екв.	Вихід продукту, %
1	3	1.2	38
2	13	1.5	48
3	**16**	**1.7**	**79**

Після успішної оптимізації умов даної реакції (дослід 3, табл. 3.1), ми застосували її для отримання сполук **2.15** та **2.11**, використовуючи інші естери – метилциннамоат та етилацетат. Час кип'ятіння в разі малоактивного

метилциннамоата збільшили до 21 години, а при використанні більш реакційноздатного етилацетату – зменшили до 14 годин (див. експериментальну частину) (схема 3.3):



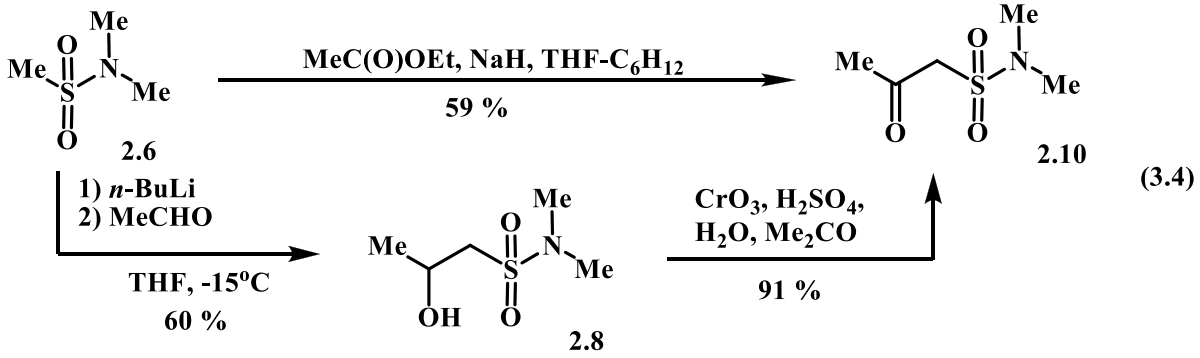
(3.3)

2.11: R = Me, R' = Et (48%);
2.15: R = PhCH=CH, R' = Me (61%).

Варто зазначити, що використання етилацетату в якості карбонільного компонента призводить до утворення очікуваної домішки ацетооцтового ефіру на рівні 10 %–15 % (ймовірно, через близькі значення pK_a етилацетату та сульфаміду), однак продукт реакції **2.11** можна ефективно перекристалізувати з етанолу [34].

При використанні у конденсації Кляйзена N,N-диметилметан-сульфонаміду та етилацетату в аналогічних умовах виявилося, що процес йде доволі активно, і після обробки реакційної суміші, окрім цільового β-кетосульфаміду та вихідних сполук, в ній також було виявлено деяку кількість ацетооцтового ефіру. Розділити вказану суміш перегонкою не вдалося через близькі значення температур кипіння її компонентів. У той же час, зниження температури реакційної суміші до кімнатної дозволило виділити цільову речовину **2.10** з виходом 60 % (схема 3.4) [9].

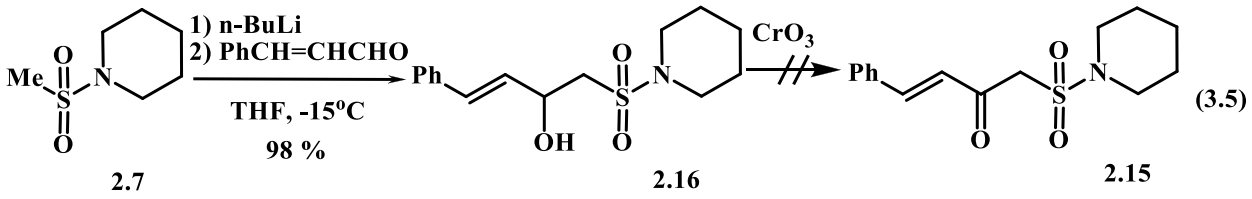
Також нам вдалося отримати сполуку **2.10** за допомогою послідовного літіювання вихідного сульфаміду **2.6** та окислення отриманого спирту **2.8**.



(3.4)

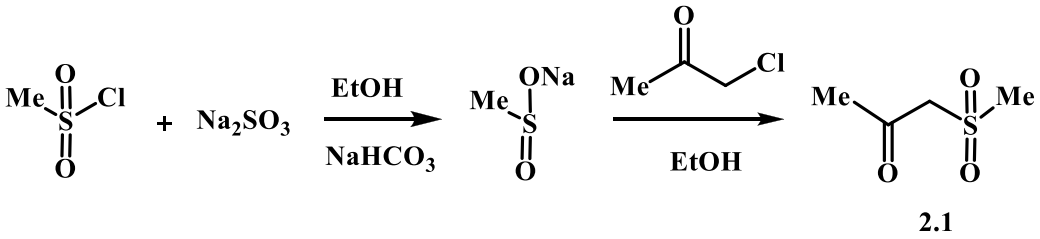
Звісно, зважаючи на двостадійність процесу синтезу сполуки **2.10** через літійпохідні, відому складність такого підходу, слід визнати шлях отримання цієї сполуки за Кляйзеном більш зручним та простим [34].

Більше того, саме синтез за конденсацією Кляйзена дозволив отримати сполуку **2.15**, а спроба отримати її зі спирту **2.16** виявилася невдалою. Це, вірогідно, обумовлюється побічними процесами, які відбуваються з фрагментом алільного спирту під час окиснення:



(3.5)

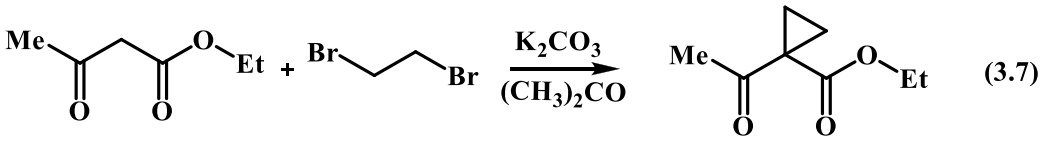
Для синтезу β-кетосульфонів була обрана реакція хлорацетону з метилсульфінатом натрію [17]. Останній, у свою чергу, отримували відновленням мезилхлориду сульфітом натрію [35].



(3.6)

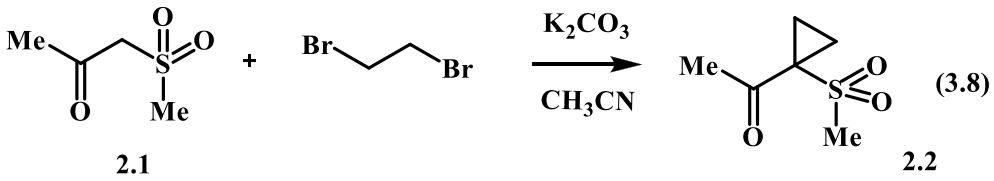
Опрацювання синтезу циклоалкілпохідних β-кетосульфонів та β-кето-сульфамідів проводили на прикладі циклопропанування сполуки **2.1**,

спираючись на літературні дані про взаємодію ацетооцтового естеру з 1,2-диброметаном [26]:



(3.7)

Виявилося, що під час кип'ятіння речовини **2.1** з надлишком 1,2-диброметану у присутності K_2CO_3 в ацетонітрилі вихідний β-кетосульфон повністю вступає в реакцію впродовж 24 годин, у той час як в ацетоні процес займає не менше 72 годин:



2.1 **2.2**

(3.8)

Очевидними домішками у наведеному процесі можуть бути продукти моноалкілювання сполуки **2.1**, а також продукти диалкілювання молекули **2.1** двома молекулами 1,2-диброметану. Незважаючи на невелику (згідно даних ^{1}H ЯМР-спектроскопії) кількість побічних речовин, цільову сполуку **2.2** не вдалося очистити ні перекристалізацією, ані шляхом перегонки під зниженим тиском. Єдиним методом, який дозволив виділити речовину **2.2** в індивідуальному вигляді, виявилася колонкова хроматографія з градієнтним елююванням гарячими елюентами (так звана «гаряча екстракція»).

Спектр ^{1}H ЯМР сполуки **2.2** наведений на рис. 3.1. У спектрі присутні синглети протонів двох метильних груп та мультиплети нееквівалентних протонів циклопропанового кільця.

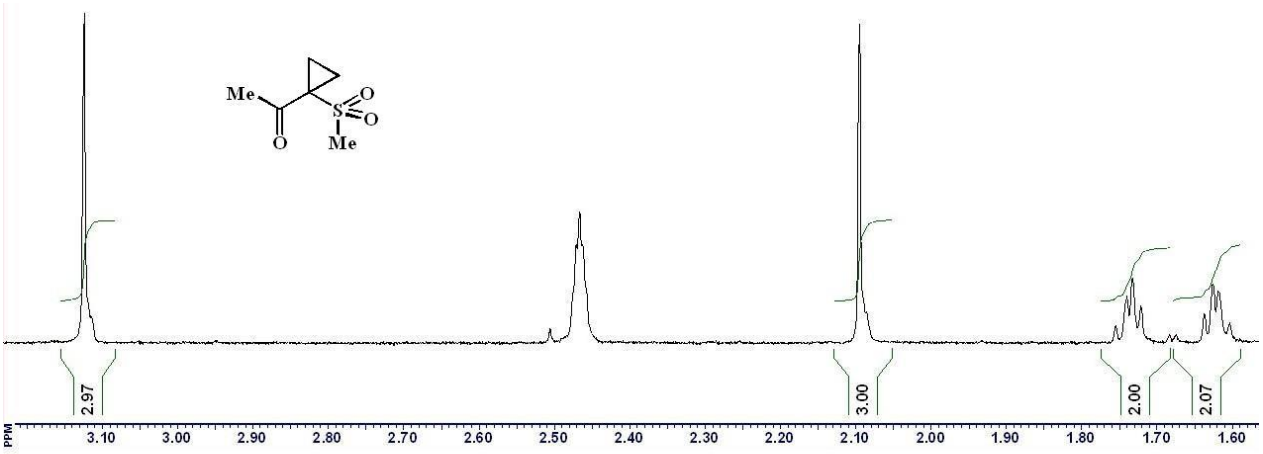
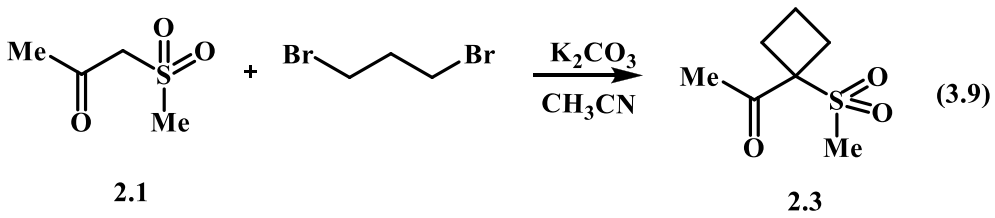


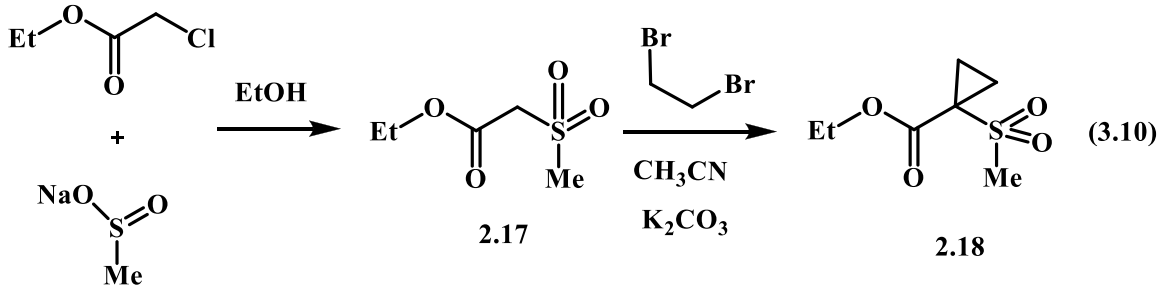
Рисунок 3.1 ^{1}H ЯМР-спектр сполуки **2.2** (ДМСО-d_6, 400 МГц).

Розроблену методику ми застосували для синтезу циклобутанпохідного **2.3** (схема 3.9):



2.1 **2.3** **(3.9)**

Аналогічно було проведене циклопропанування β-сульфоестеру **2.17,** який, у свою чергу, отримували при взаємодії метилсульфінату натрію з етилхлорацетатом (схема 3.10):

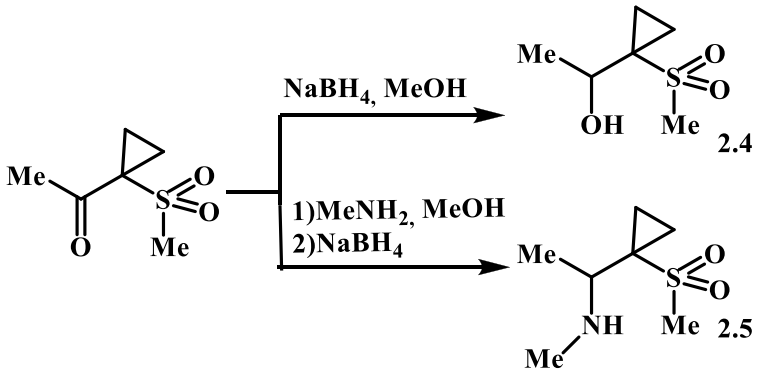


2.17 **2.18** **(3.10)**

Синтезовані циклоалкілпохідні **2.2**, **2.3** та **2.18** є стабільними негігроскопічними легкоплавкими речовинами.

Втім, спроба провести циклопропанування β-кетосульфаміду **2.11** в умовах, аналогічних циклоалкілуванню сполуки **2.2**, виявилася невдалою, причому цільовий продукт реакції виявився присутній лише у невеликих кількостях. Це може бути обумовлене як більш низьким значенням pK_a CH_2-групи β-сульфаміду у порівнянні з pK_a CH_2-групи β-кетосульфону, а також зі стеричним впливом сульфамідної групи, що може спричинити альтернативний перебіг реакції за CH_3-групою [9].

Щодо хімічних властивостей, то синтезована сполука **2.2** поводить себе, як звичайний кетон. Вона може бути легко відновлена до спирту **2.4** боргідридом натрію у метанолі, а також перетворена на вторинний амін **2.5** послідовною взаємодією з метанольним розчином $MeNH_2$ та $NaBH_4$ (схема 3.11):



(3.11)

ВИСНОВКИ

β-Кетосульфони успішно утворюють продукти циклоалкілювання при взаємодії з дигалогеналканами в ацетонітрилі у присутності K_2CO_3, у той час як β-кетосульфаміди у тих же умовах реагують незадовільно.

1. β-Кетосульфаміди зручно синтезувати реакцією N,N-диалкілметан-сульфамідів з естерами в умовах конденсації Кляйзена, що вигідно вирізняється від раніше описаного способу через літіювання N,N-диалкілметансульфамідів.

2. Вірогідною причиною незадовільного результату циклоалкілування β-кетосульфамідів є більш низьке значення pK_a CH_2-групи β-сульфаміду у порівнянні з таким же для β-кетосульфону, а також просторове навантаження, яке створює сульфамідна група.

3. Отриманий 1-[1-(метилсульфоніл)циклопропіл]етанон може бути відновлений до вторинного спирту дією $NaBH_4$ у метанолі та перетворений на вторинний амін послідовними реакціями з $MeNH_2$ у метанолі та $NaBH_4$.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. K. Ajay Kumar. Brief review on cyclopropane analogs: synthesis and their pharmacological applications / Ajay Kumar K. // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. – Vol. 5, N 1. – P. 467 – 472.

2. Z. Ren. Triphenylarsine-catalyzed cyclopropanation: Highly stereoselective synthesis of trans-2,3-dihydro-spiro [cyclopropane-1,2'-indan-1',3'-dione] from alkene and phenacyl bromide / Ren Z., Cao W., Tong W. [et.al.] // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64. – P. 6670 – 6674.

3. S. J. Chawner. Synthesis of Cyclopropane-Containing Lead-Like Compounds, Fragments and Building Blocks through a Cobalt Catalyzed Cyclopropanation of Phenyl Vinyl Sulfide / Chawner S. J, Cases-Thomas M. J., Bull J. A. // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 15, N 34. – P. 5015 – 5024.

4. E. Hiromichi. New Antifungal 1,2,4-Triazoles with Difluoro(substituted sulfonyl)methyl / Hiromichi E., Yasushi K., Sunao T. [et.al.] // Chem. Pharm. Bull. – 2001. – Vol. 49, N 2. – P. 173 – 182.

5. О. О. Шишкина. Синтез и химические свойства β-циклических кетосульфонов / Шишкина О.О., Попов К.С., Гордовская О.О. и др. // Химия гетероциклических соединений. — 2011. — № 8. — С. 1128 – 1153.

6. M. Bhat Biological activities of sulfonamides. Indian Journal of Pharmaceutical / Bhat M., Imran M, Khan S., Siddiqui N. // Sciences. – 2005. – Vol. 67, N 2. – P. 151 – 159.

7. COX-2 selective inhibitors, carbonic anhydrase inhibition and anticancer properties of sulfonamides belonging to this class of pharmacological agents / Supuran T., Casini A., Mastrolorenzo A., Scozzafava A. // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. – 2004. – Vol. 6, N 1. – P. 625 – 632.

8. Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanyl-hydrazone/thiocyanato-6-arylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfon amide deriva-

tives / Gadad A., Mahajanshetti C., Nimbalkar S., Raichurkar A. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2000. – Vol. 35, N 9. – P. 853 – 857.

9. Синтез производных 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-сульфамидов/ М. А. Колосов, М. Д. К. Ал-Огаили, О. Г. Кулык, В. Д. Орлов // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – Vol. 51, № 7 – С. 691-694.

10. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической хими / Вейганд-Хильгетаг – М.: Химия, 1968. – 737 с.

11. A. Short Synthesis of Dihydrojasmone, cis-and trans-Jasmones / O. Fumio; Tetsuo O., Tetsuo S., Hachiro Y. // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1984. – Vol. 57, N 6. – P. 1691 – 1692.

12. О. А. Реутов. Органическая химия. В 4-х частях. Ч:3Учеб.для студентов вузов / Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П., – М.: Химия, 2004. – 138 с.

13. Ishibashi, Hiroyuki; Takamuro, Iwao; Mizukami, Yo-ichi; Irie, Maki; Ikeda, Masazumi Synthetic Communications, – 1989. Vol. 19, N 3. – P. 443 – 452.

14. Identification of Volatile Flavor Components of the Oil from Roasted Sesame Seeds / Shuichi N., Osamu N., Hideki M., Satoru M. // Agric. Biol. Chem. – 1989. – Vol. 53, N 7. – P. 1891 – 1900.

15. Foehlisch, Baldur; Gottstein, Wolfgang Journal of Chemical Research, // Miniprint. – 1981, N 4. – P. 1132 – 1152.

16. Multicomponent cyclocondensations of β-ketosulfones with aldehydes and aminoazole building blocks Gladkov E., Chebanov V., Desenko S. [et.al.] // Heterocycles. – 2007. – Vol. 73, N *C*. – P. 469 – 480.

17. Phase transfer catalysis without solvent. Synthesis of cycloalkane-1,1-dicarbonitriles and alkanetetracarbonitriles / E. Díez-Barra, A. de la Hoz A., Moreno Pr., Sánchez-Verdú // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1991, – N 4. – P. 2593 – 2596.

18. T. Lavoisier. One-pot three-component tandem reaction: Synthesis of aryl/alkyl cyanamides libraries and their further conversion into tetrazole derivatives /

Lavoisier T., Rodriguez J. // Synthetic Communications. – 1996. – Vol. 26, N 3.– P. 525 – 530.

19. A. Facile Synthesis of Dialkyl Cyclopropane-1,1-dicarboxylates and Alkyl 1-Cyanocyclopropanecarboxylates by Phase-Transfer Alkylation / Jozsef H., Istvan B., Kalman H., Laszlo T. // Synthesis. – 1987. – N 8. – P. 738 – 739.

20. Intermune, inc.; Buckman Brad O.; Nicholas John B.; emayan, kumaraswamy; seiwert, scott, d. patent: wo2013/25733 a1, 2013 ; Location in patent: paragraph 0793 ;

21. I. Katsuya. Synthesis of cyclopropanes using s-ethenylsulfilimines / Katsuya I., Hiroshi S., Tamotsu Y. // Org. Prep. Proced. Int. – 1992. Vol. 24, N. – P. 548 – 552

22. A. A. Vasil'ev. Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of Chemical Science (English Translation) / Vasil'ev A. A.; Tatarinova V. I.; Petrosyan V. A. // Izvestiya Akademii Nauk SSSR Seriya Khimicheskaya. – 1990. – N 3. – P. 710 – 712.

23. M. Sengodagounder. Imidazolium salts as phase transfer catalysts for the dialkylation and cycloalkylation of active methylene compounds / Sengodagounder M., Boopathy G. // Tetrahedron Letters. – 2005. – Vol. 46, N 4. – P. 635 – 638.

24. P. Kumar. Synthesis and antiinflammatory activity of heterocyclic indole derivatives / Kumar P., Kumar S., Suvas R. // Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry. – 1988. – Vol. 27. – P. 530-536.

25. P. Roselyne. Facile synthesis of 1,3-diacetyl-2-methylcyclopentene a versatile synthetic intermediate / Roselyne P., Maurice S. // Tetrahedron Letters. – 1981. – Vol. 22, N 39. – P. 3843 – 3846.

26. Design and synthesis of novel spirocyclopropyl cyclohexane-1,3-diones and -1,3,5-triones for their incorporation into potent HPPD inhibitors / Renaud B., Alain D., Aurelie M., Myriam B., Andre G. // Tetrahedron Letters. – 2010. – Vol. 51, N 20. – P. 2741 – 2744.

27. K. Douglas. An Efficient Synthetic Sequence for Sondheimer's Onocerin Intermediate / Douglas K., Kondareddiar R., Ronald W. // Synthetic Communica–tions. – 1985. – Vol. 15, N 4. – P. 267 – 272

28. J. Gosselck. 5-Exo-Trig vs 6-Endo-Trig α-acyliminium ion-olefin cyclisations stereoselective synthesis of 7-(1-formyloxy-pent-1-yl)-1-aza-4-oxa-spiro[4.5]decane-2-ones / Gosselck J., Winkler A. // Tetrahedron Letters. – 1970. – Vol. 20, N 26. – P. 2437 – 2440

29. F. Ojima. Perkin–Markovnikov Type Reaction Initiated with Electrogenerated Superoxide Ion / Ojima F., Tetsuo O. // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1989. – Vol. 62, N 10. – P. 3187 – 3194

30. E. Diez-Barra. Phase transfer catalysis without solvent. Synthesis of cycloalkane-1,1-dicarbonitriles and alkanetetracarbonitriles / Diez-Barra E., Hoz A., Andres M. // Prado Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry. – 1991. – N 4. – P. 2593 – 2596

31. Gang Zhou .A Useful Pd-Catalyzed Negishi Coupling Approach to Benzylic Sulfonamide Derivatives / Gang Zhou, Pauline Ting, Robert Aslanian, John. J. Piwinski // Organic Letters. – 2008. – Vol. 10, N 12. – 2517–2520.

32. E. J. Corey. Methylsulfinyl Carbanion (CH_3,-SO-CH_2,-). Formation and Applications to Organic Synthesis / Corey E. J.; Chaykovsky M. J. // Journal of the Chemical Society. – 1965. – N 87. – 1345

33. Органикум: в 2 т. Пер. с нем. 4-е изд. / [Х. Беккер, Р. Беккерт, В. Бергер, К. Гевальд и др.] – М.: Мир, 2008. – Т. 2. – 488 с.

34. Синтез ацилметансульфамидов по реакции Кляйзена / Швец Е. Г.,. Колосов М. А., Подворотняя А. В., Орлов В. Д. // Вісник Харківського національного університету, серія "Хімія".– 2016. – Вип. 27, N 50. – С. 56 – 59.

35. O. Lieh-Pao. Substitution reactions of alkanesulfonyl derivatives: direct substitution vs. elimination-addition mechanisms in substitution reactions of alkyl α-disulfones / Lieh-Pao O., Kice N., John L. // JACS. – 1981. – Vol. 103, N 5. – P. 1137 – 1145.