

Эффективный путь синтеза 4-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)- бензолсульфонамида – перспективного противоглаукомного агента нового поколения

© Ефимова^{1,2+} Юлия Анатольевна, Шетнев^{2*} Антон Андреевич,

Гасилина^{1,2} Ольга Андреевна, Корсаков^{1,2} Михаил Константинович

¹ Кафедра органической химии. Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина.
ул. Садовническая, 33. г. Москва, 115035. Россия. Тел.: +7 (495) 811-01-01. E-mail: info@rguk.ru

² Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова. Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского. ул. Республиканская, 108. г. Ярославль, 150000.
Россия. Тел.: +7 (485) 230-56-61. E-mail: rector@yspu.org

*Ведущий направление; +Поддерживающий переписку

Ключевые слова: 1,3-оксазолы, сульфонамиды, ингибиторы карбоангидразы, антиглаукомные агенты, сульфохлорирование, циклодегидратация.

Аннотация

В работе предложен оптимизированный метод синтеза 4-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонамида – перспективного антиглаукомного агента нового поколения. Данное соединение является изоформ-селективным ингибитором карбоангидразы человека II, что позволяет рассматривать его в качестве препарата для терапии глаукомы за счет снижения внутриглазного давления.

Разработанная нами ранее схема синтеза данного соединения включает в себя следующие стадии: ацилирование 2-амино-1-фенилэтанона ацетилхлоридом, последующая циклодегидратация промежуточного *N*-(2-оксо-2-фенилэтил)ацетамида в 94% серной кислоте, следующее за этим сульфохлорирование в смеси хлорсульфоновой кислоты и тионилхлорида с получением 4-(2-метилоксазол-5-ил)бензол-1-сульфонилхлорида, и обработка сульфонилхлорида водным раствором аммиака, приводившая к целевому 4-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонамиду.

В данной работе мы предложили оптимизацию этого метода за счет объединения стадий циклодегидратации и сульфохлорирования. Таким образом, циклодегидратация промежуточного *N*-(2-оксо-2-фенилэтил)ацетамида проводилась в хлорокиси фосфора. Далее, без выделения промежуточного продукта – 2-метил-5-фенил-оксазола, проводилась реакция сульфохлорирования действием на продукт циклизации хлорсульфоновой кислотой в режиме one-pot. В результате схема синтеза была сокращена на одну стадию, а общий выход целевого соединения составил не менее 56% в расчете на гидрохлорид 2-амино-1-фенилэтанона. Кроме того, в процессе предусмотрена возможность регенерации хлорокиси фосфора, а также отказ от применения тионилхлорида на стадии сульфохлорирования, за счет чего удалось удешевить сырьевую себестоимость производства и уменьшить количество кислых отходов.

Структура и чистота полученного 4-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонамида подтверждена методом ЯМР ¹H спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Оптимизированная методика синтеза 4-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонамида может послужить основой для промышленной технологии производства активного компонента инновационного противоглаукомного лекарственного препарата.

Выходные данные для цитирования русскоязычной версии статьи:

Ефимова Ю.А., Шетнев А.А., Гасилина О.А., Корсаков М.К. Эффективный путь синтеза 4-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонамида – перспективного противоглаукомного агента нового поколения.

Бутлеровские сообщения. 2022. Т.72. №12. С.15-20. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-72-12-15

или

Julia A. Efimova, Anton A. Shetnev, Olga A. Gasilina, Mikhail K. Korsakov. The efficient route for the synthesis of 4-(2-methyl-1,3-oxazole-5-yl)benzenesulfonamide – a promising new generation antiglaucoma agent. *Butlerov Communications*. 2022. Vol.72. No.12. P.15-20. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-72-12-15. (Russian)