

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биорганической химии

**Сульфаниламидные производные ряда 2-фенил-5(4H)-оксазолона.
Синтез, строение, биологическая активность.**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) IV курса 412 группы

направлению 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Лебедевой Алёны Романовны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

зав. кафедрой, д.х.н., профессор _____

должность, уч. степень, уч. звание

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор _____

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

подпись, дата

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Саратов 2026

Актуальность и цель работы. Рост антибиотикорезистентности среди патогенных микроорганизмов является одной из наиболее острых проблем современной медицины. Устойчивость бактерий к существующим антибактериальным препаратам достигла критического уровня, что требует поиска новых классов соединений с инновационными механизмами действия. В этой связи особое внимание исследователей привлекают гибридные молекулы, объединяющие в своей структуре несколько фармакофорных фрагментов.

5(4*H*)-Оксазолы (азлактоны) занимают важное место среди гетероциклических соединений благодаря широкому спектру биологической активности, включающему антибактериальные, противовоспалительные, противораковые и противогрибковые свойства. Наличие экзоциклической двойной связи в положении 4 обеспечивает высокую реакционную способность и позволяет получать разнообразные производные.

Сульфаниламиды, история которых началась с открытия пронтозила Герхардом Домагком в 1935 году, представляют собой один из первых классов синтетических антибактериальных препаратов. Несмотря на длительную историю применения, сульфаниламидная группа остаётся востребованным фармакофором.

Гибридизация оксазолонового цикла с сульфаниламидным фрагментом открывает перспективы для создания соединений с улучшенной биологической активностью и новыми механизмами действия.

В связи с этим **целью** данной работы является разработка метода синтеза новых сульфаниламидных производных ряда 2-фенил-5(4*H*)-оксазолон, определение их строения и оценка биологической активности.

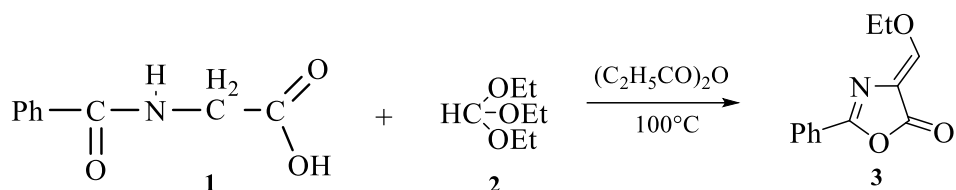
В **задачи** исследования входило:

- разработка условий синтеза 4-этоксиметилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон;
- изучение поведения 4-этоксиметилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон в реакциях с различными сульфаниламидами, С-нуклеофилами;
- выявление вероятных схем протекания изучаемых взаимодействий;

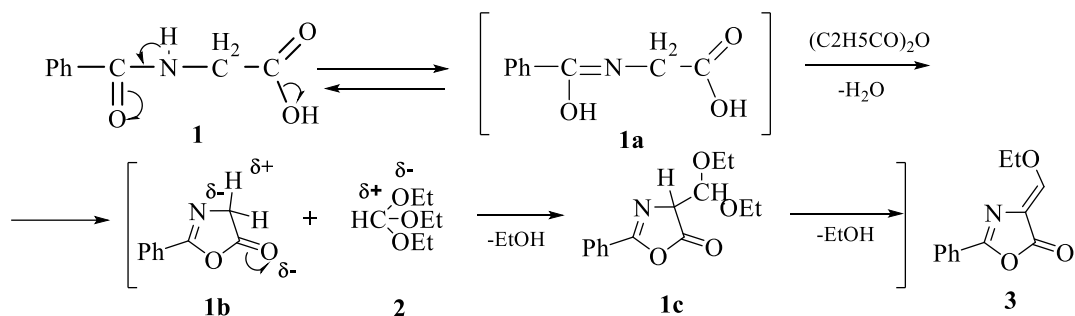
- доказательство состава и структуры синтезированных соединений на основании элементного анализа, ИК-, ЯМР спектроскопии;
- скрининг биологической активности полученных соединений.

Основное содержание работы

В данной работе исходный 4-этоксиметилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон **3** получен через частный случай реакции Эрленмейера-Плехля - конденсацией гиппуровой кислоты **1** с триэтилортоформиатом **2** в среде пропионового ангидрида.



Схему реакции можно представить так: на начальном этапе под действием пропионового ангидрида гиппуровая кислота **1** претерпевает лактонизацию с замыканием насыщенного 2-фенил-5(4*H*)-оксазолонового цикла **1b**; полученный оксазолон взаимодействует с триэтилортоформиатом **2**, с формированием промежуточного соединения **1c**, отщепляется этанол (хорошо уходящая группа), образуется целевой продукт **3**.



Этоксиметилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон является ценным синтоном для получения биологически активных гетероциклов.

Строение полученного соединения установлено на основании данных элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии.

В ИК спектре 4-этоксиметилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон **3** присутствуют характеристические полосы поглощения: интенсивная полоса при 1784 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям С=О карбонильной группы лактонного цикла в положении 5, полоса при 1676 см⁻¹ относится к колебаниям

связи C=N в положении 2 оксазолонового кольца, полосы в области 1250 см⁻¹ и 1157 см⁻¹ отвечают колебаниям связи -C(O)-O- сложноэфирной группы цикла и C-O-C простой эфирной связи этоксигруппы соответственно.

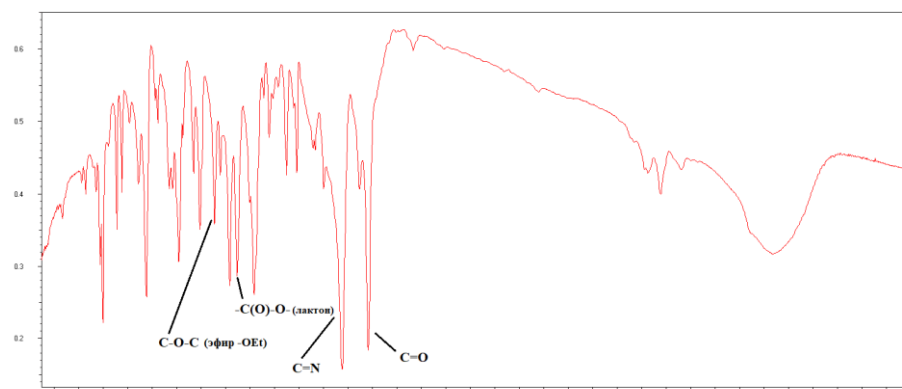


Рис. 1 ИК-спектр 4-этоксиметилиден-2-фенил-5(4H)-оксазолона **3**

В ЯМР ¹H спектре соединения **3**, зарегистрированном в ДМСО-*d*₆, ключевыми сигналами являются триплет метильных протонов этоксигруппы при 1.32-1.36 м.д., квадруплет метиленовых протонов этой же группы при 4.41-4.47 и синглет протона экзоциклической двойной связи при 7.74 м.д. Ароматические протоны фенильного кольца проявляются в виде мультиплета при 7.52-7.62 м.д., а также в виде дублета при 7.93 м.д.

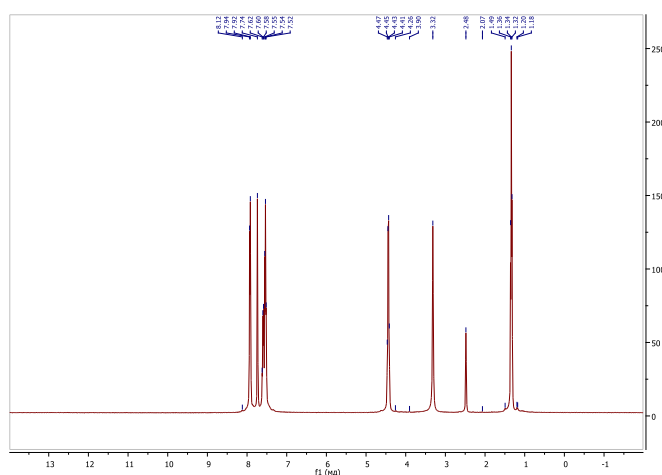


Рис. 2 ЯМР ¹H спектр 4-этоксиметилиден-2-фенил-5(4H)-оксазолона **3**
(ДМСО-*d*₆)

Интерес к полученному соединению **3** обусловлен его способностью вступать в нуклеофильное присоединение по электрофильной экзоциклической двойной связи. Помимо синтетической ценности, 4-этоксиметилиден-2-фенил-

5(4*H*)-оксазолон **3** известен как стандартный аллерген в иммунологии, а его производные проявляют противовоспалительную и анальгетическую активность.

Значение реакций с участием С-нуклеофилов заключается в построении новых углерод-углеродных связей, что является основой синтеза гетероциклических систем, природных соединений и фармацевтических субстанций.

Реакции 4-этоксиметилден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон с С-нуклеофилами представляют интерес для синтетической органической химии, поскольку позволяют получать функционализированные 2-пироны, которые являются структурными фрагментами биологически активных молекул (антибиотики, антикоагулянты) и исходными блоками для дальнейших исследований.

В данной работе изучено взаимодействие оксазолон **3** с ацетилацетоном **4** и ацетоуксусным эфиром **6** в условиях кипячения в диоксане в присутствии триэтиламина.

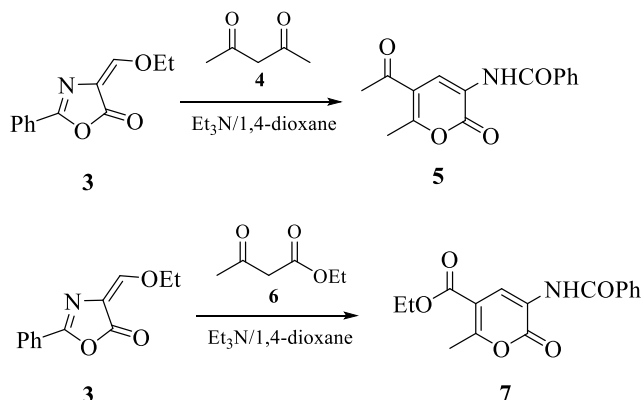
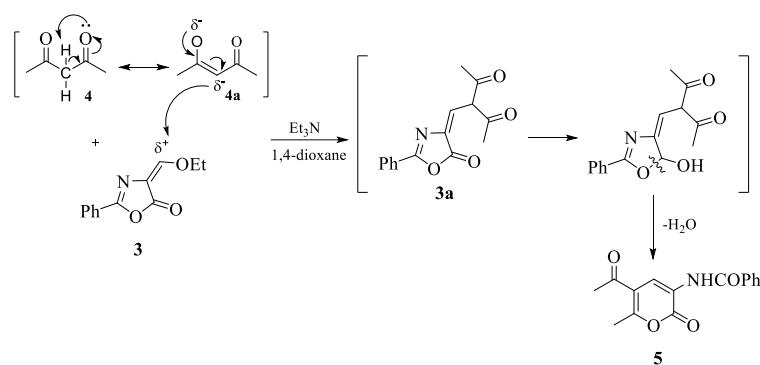
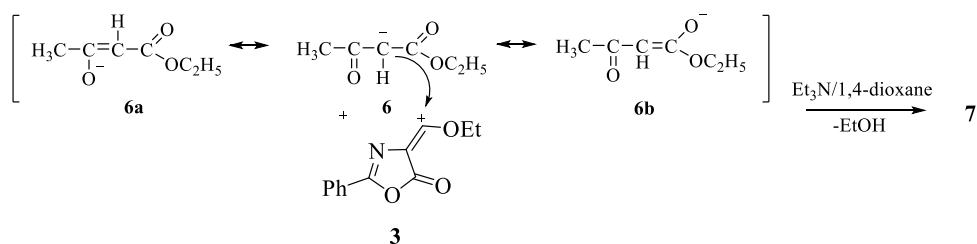


Схема процесса включает ключевую стадию нуклеофильного 1,4-присоединения по Михаэлю енолят-аниона **4a** к активированной двойной связи оксазолон **3** с последующим раскрытием цикла **3a** и внутримолекулярной циклизацией образовавшегося промежуточного соединения в 2-пионовую систему **5**.



Аналогичным образом было получено соединение **7**.



Таким образом, итоговые продукты представляют собой структуры, где исходный С-нуклеофил полностью встроен в пирановый цикл, а бензоильная группа от оксазолонa сохраняется как амидный фрагмент.

В ЯМР ^1H спектре соединения **7** сигналы этилового эфира проявляются в виде триплета при 1.27-1.31 м.д. ($-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$) и квадруплета при 4.25-4.31 м.д. ($-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$). Метильной группе пиранового кольца отвечает синглет при 2.59 м.д. Протонам бензамидного фрагмента соответствуют мультиплет при 7.50-7.62 м.д. и дублет при 7.92 м.д. Синглет при 8.39 м.д. отвечает протону Н4 пирана, а наиболее уширенный синглет при 9.69 м.д. соответствует амидному протону NH, дезэкранированному за счёт сопряжения с карбонилем и образования водородной связи.

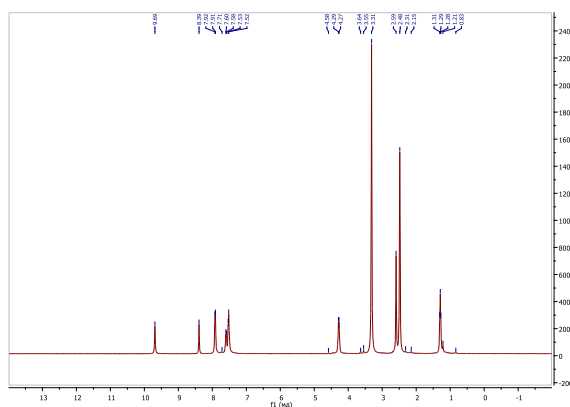
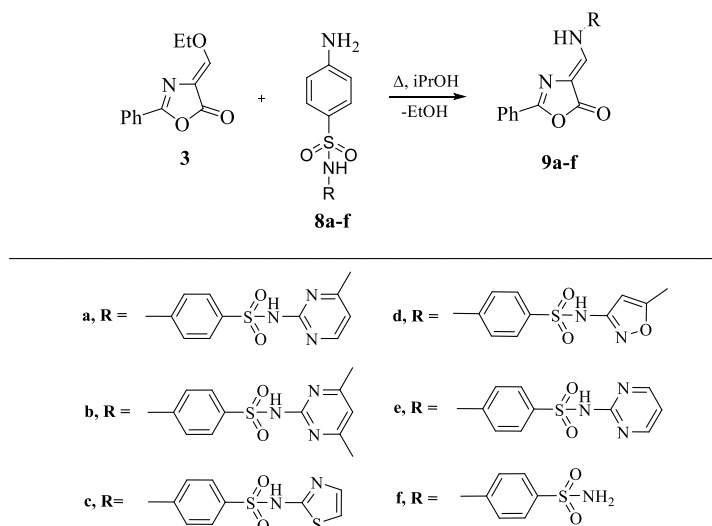
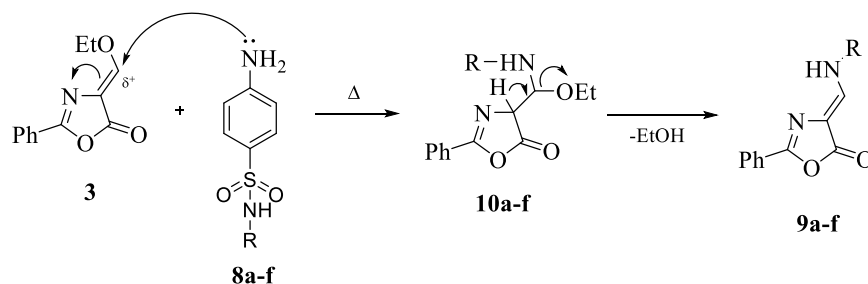


Рис. 3 ЯМР ^1H спектрэтил-3-бензамидо-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-5-карбоксилата **7**

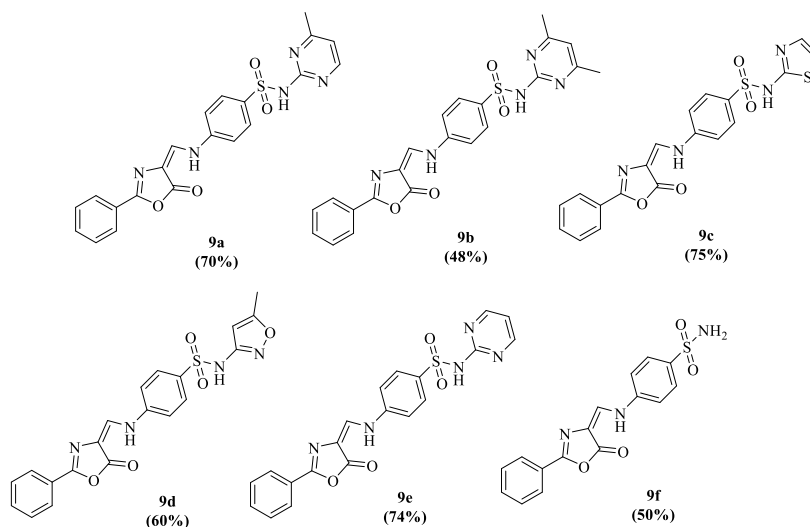
Впервые систематически изучено взаимодействие 4-этоксиметилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонa с шестью различными сульфаниламидными препаратами. Показано, что в мягких условиях реакция протекает по механизму присоединения-отщепления с сохранением оксазолонового цикла. Синтезировано 6 новых гибридных соединений. Впервые проведено сравнительное УФ-спектрофотометрическое исследование полученных продуктов в средах с различной кислотностью, подтверждающее стабильность оксазолонового цикла. Проведён скрининг антибактериальной активности синтезированных соединений.



Схему реакции можно представить так, происходит нуклеофильная атака аминогруппы соответствующего сульфаниламида **8a-f** по Михаэлю на экзоциклическую двойную связь исходного оксазолонa **3** с образованием промежуточного соединения **10a-f**, затем происходит элиминирование молекулы этанола, что приводит к образованию конечных соединений **9a-f**.



Строение продуктов **9a-f** установлено на основании данных ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC спектроскопии и двумерной корреляции NOESY.



В ЯМР ^1H спектре соединения **9d** наблюдаются ключевые сигналы. Метильная группа изоксазольного кольца проявляется в виде синглета при 2.28 м.д. Протон H_4 изоксазола дает синглет при 6.14 м.д. благодаря экранированию соседним метильным заместителем. Протоны бензольного кольца сульфаниламидного фрагмента регистрируются в виде двух дублетов при 7.68 м.д. и 7.78 м.д. Протоны фенильного кольца оксазолоната дают 2 мультиплета при 7.53-7.59 и при 7.97-8.00 м.д. Присутствие протона сульфониламидной группы SO_2NH подтверждает уширенный синглет при 11.34 м.д. Экзоциклическим протонам $=\text{CH}-$ и NH -группы отвечают синглет при 8.03 м.д. и дублет при 10.95 м.д. соответственно.

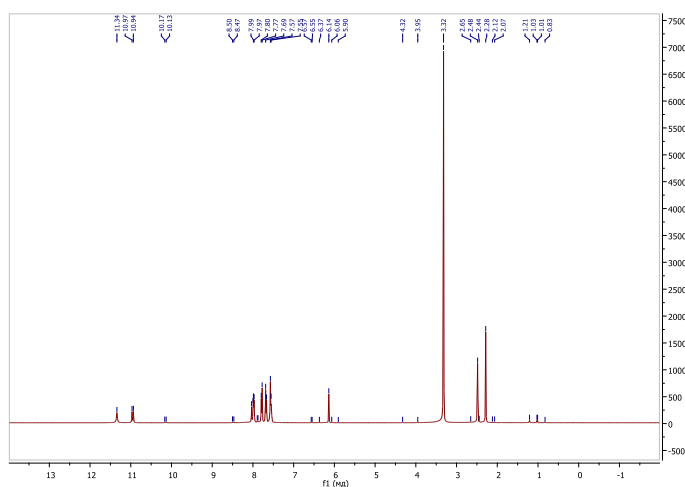


Рис. 4 ЯМР ^1H спектр *N*-(5-метилизоксазол-3-ил)-4-[(5-оксо-2-фенил-5*H*-оксазол-4-илиден)метиламино]бензолсульфонамида **9d**

В электронном спектре поглощения *N*-(5-метилизоксазол-3-ил)-4-[(5-оксо-2-фенил-5*H*-оксазол-4-илиден)метиламино]бензолсульфонамида **9d** в этаноле (нейтральная среда) наблюдаются 3 сигнала (**рисунок 5**). Полоса при 205 нм ($A = 0.909$) соответствует высокоэнергетическим $\pi\text{-}\pi^*$ переходам в бензольном и изоксазольным циклах. Полоса при 242 нм ($A = 0.669$) с плечом 295 нм ($A = 0.207$) обусловлена $\pi\text{-}\pi^*$ переходами в сопряжённой системе сульфаниламидного фрагмента. Длинноволновая полоса при 393 нм ($A = 1.728$) с плечом 404 нм ($A = 1.513$) отвечает переходу с внутримолекулярным переходом заряда (ВПЗ) от электронодонорного изоксазольного цикла к электроноакцепторному оксазолоновому фрагменту (единая система сопряжения). Батохромный сдвиг этой полосы относительно литературных данных для оксазолонов (330-360 нм) подтверждает удлинение системы сопряжения за счёт связывания с сульфаниламидным фрагментом.

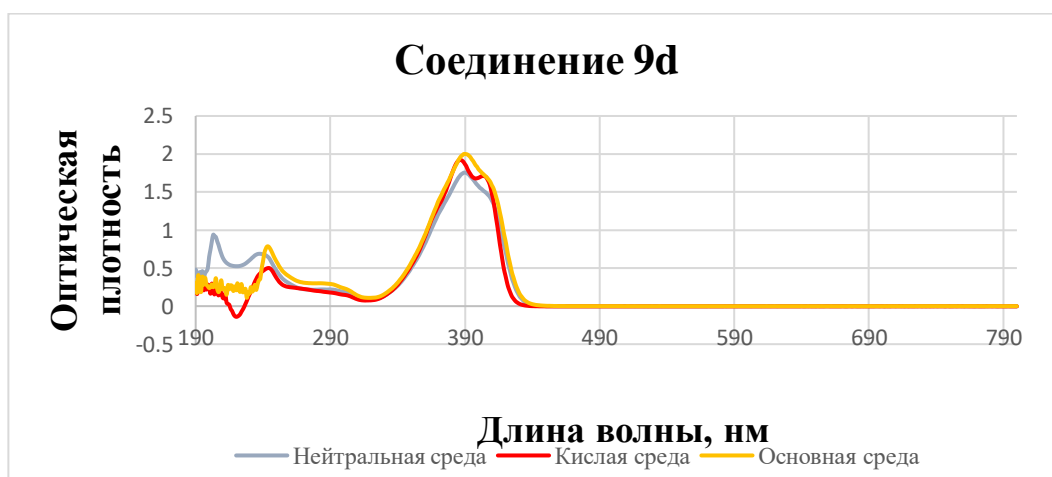


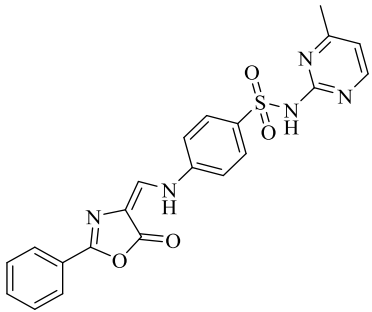
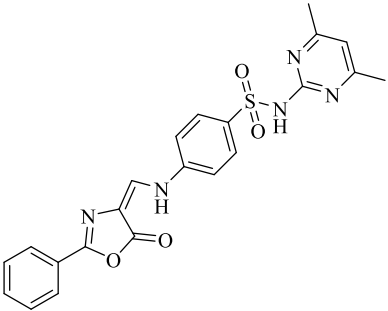
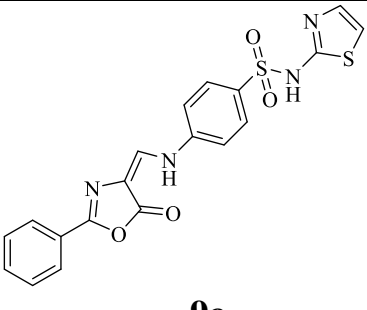
Рисунок 5. Электронный спектр поглощения соединения **9d** при различных значениях pH

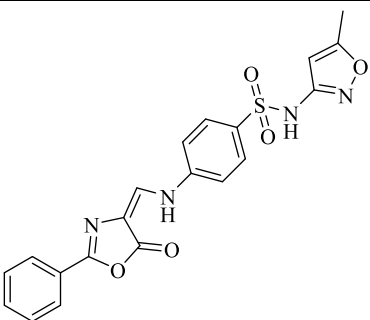
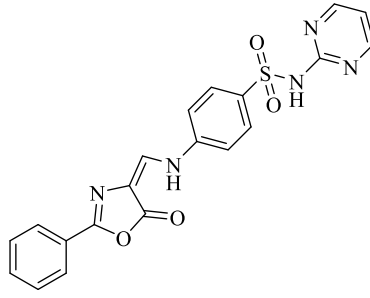
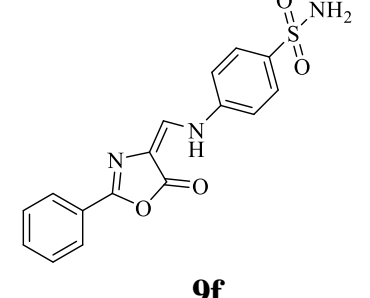
Уф-спектроскопия является надёжным методом подтверждения строения, оценки кислотно-основных свойств и контроля стабильности полученных гибридных соединений.

Сравнение соединений по антибактериальной активности проводили по показателю EC_{50} (концентрация соединения, вызывающая 50% ингибирование

роста бактериальной культуры), которую рассчитывали графически – по пересечению прямой, соответствующей 50% средней OD контрольных лунок, графиком зависимости процента ингибирования исследуемого соединения от его концентрации.

Таблица 1. Биологическая активность синтезируемых соединений **9a-f**

Соединение	Значение EC ₅₀ (мкг/мл) в отношении бактериальных культур	
	<i>E. coli</i> K12	<i>S. aureus</i> ATCC 25923
 <p>9a</p>	61	66
 <p>9b</p>	22	11
 <p>9c</p>	47	22

 <p>9d</p>	34	17
 <p>9e</p>	-	38
 <p>9f</p>	24	61
<i>Ко-тримоксазол</i>	0.5	0.5

Среди шести синтезированных соединений наиболее активным в отношении всех бактериальных тест-культур является соединение **9b**. Умеренную активность против грамположительных бактерий показали соединения **9c** и **9d**. Соединение **9f** было активным в отношении грамотрицательных бактерий и почти не оказывало действия в исследованном диапазоне концентраций на культуру стафилококка. Соединение **9e** не проявило активности против *E.coli*, но показало умеренную активность против *S.aureus*. Наименее активным оказалось соединение **9a** в отношении обоих штаммов. Препарат сравнения (ко-тримоксазол) проявил высочайшую активность, что связано с синергизмом сульфаметоксазола и триметоприма в составе.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны оптимальные условия синтеза исходного 4-этоксиметилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолона: двухкомпонентная конденсация гиппуровой кислоты с триэтилортоформиатом в среде пропионового ангидрида.
2. Установлено, что взаимодействие исходного оксазолона с *S*-нуклеофилами в кипящем диоксане в присутствии триэтиламина приводит к раскрытию оксазолонового цикла с образованием 2-пироновых производных.
3. При взаимодействии 4-этоксиметилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолона с сульфаниламидами в мягких условиях оксазолоновый цикл сохраняется, реакция протекает по типу нуклеофильного присоединения-отщепления с образованием гибридных структур с двумя фармакофорными фрагментами.
4. Строение и состав полученных соединений охарактеризованы на основании данных элементного состава, ИК- и ЯМР-спектроскопии.
5. Скрининг биологической активности полученных соединений показал умеренную антибактериальную активность исследуемых соединений в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий.