

Е. М. Иванова, Э. Ю. Симин, И. В. Возный,
П. Трапенциерис, Р. Жалубовскис*

СИНТЕЗ 6-СУЛЬФАМОИЛСАХАРИНА И ИССЛЕДОВАНИЯ ЕГО РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ В РЕАКЦИЯХ АЛКИЛИРОВАНИЯ

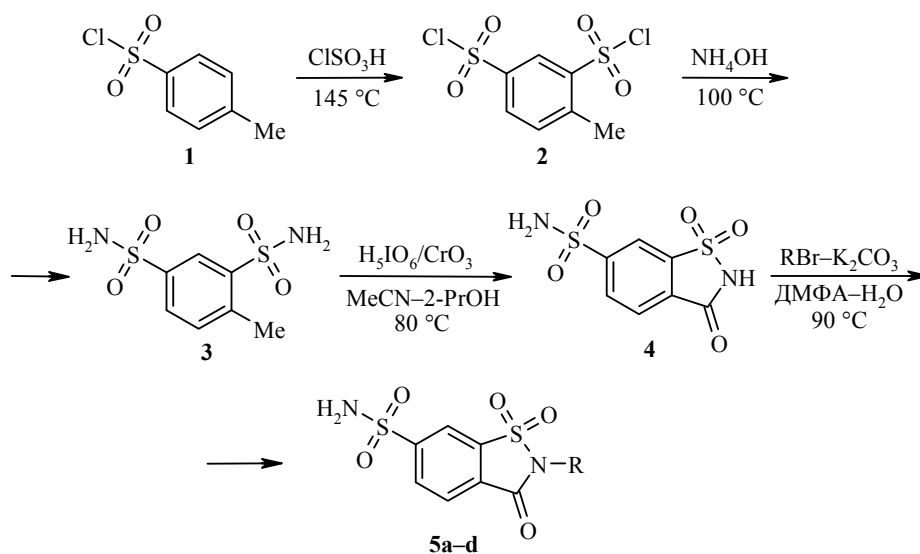
Разработан усовершенствованный метод получения 6-сульфамойлсахарина (1,1-диоксида 3-оксо-2,3-дигидро-1,2-бензизотиазол-6-сульфонамида) и проведены исследования возможности его прямого алкилирования. Показано, что алкилирование проходит региоселективно по атому азота изотиазолинового кольца.

Ключевые слова: 6-сульфамойлсахарин, алкилирование, бензилирование, окислительная циклизация, региоселективность.

Сахарин, открытый К. Фальбергом в 1879 г., в первую очередь известен как синтетический подсластитель. В последующих исследованиях был также выявлен широкий спектр биологической активности сахарина и его производных, например антибактериальная [1] и антипролиферативная [2] активность и анальгетические свойства [3]. Но наше особое внимание привлекла способность сахарина ингибировать карбоангидразы (СА) с выраженной селективностью на изоформы СА IX и СА XII [4]. Следует отметить, что повышенная экспрессия СА IX и СА XII часто наблюдается в подвергнутых гипоксии опухолевых клетках, так как СА IX и СА XII отвечают за регуляцию pH в данных клетках, тем самым поддерживая благоприятные условия для развития раковой опухоли [5]. Таким образом, разработка селективных ингибиторов СА IX и СА XII способствует развитию нового поколения противоопухолевых препаратов.

Задачей настоящей работы было синтезировать 6-сульфамойлсахарин и исследовать его алкилирование с целью получения серии производных сахарина. Для этого мы провели ряд экспериментов, в результате которых, исходя из легкодоступного тозилхлорида **1**, в реакции сульфонилирования региоселективно и с высоким выходом был получен дисульфохлорид **2** [6]. Обработка соединения **2** водным аммиаком [7] приводит к дисульфонамидному производному **3**. Для получения 6-сульфамойлсахарина **4** необходимо провести окислительную циклизацию соединения **3**. Попытка использовать традиционно применяемый для этой цели перманганат калия не удалась: в результате реакции образовалась трудноразделимая смесь нескольких побочных продуктов. В литературе доступны методики, где в подобных системах в качестве окислителя используются $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ [8] или CrO_3 [9] в присутствии серной кислоты. Но было решено использовать, на наш взгляд, более мягкие условия, где в качестве окислителя применялась система $\text{H}_3\text{IO}_6\text{--CrO}_3$ [10], что позволило нам получить 6-сульфамойлсахарин **4** с удовлетворительным выходом (65%). К нашему удивлению, несмотря на то, что 6-сульфамойлсахарин описан в литературе [10], нам не

удалось найти его спектральные характеристики ЯМР, которые мы приводим в данной работе.



a R = CH₂Ph, b R = CH₂CH₂Ph, c R = C₅H₁₁, d R = CH₂C≡CCH₃

Далее нами были проведены попытки алкилирования 6-сульфамойлсахарина **4** в подобранных условиях [11, 12], в результате чего была получена серия соединений **5a–d**. Следует отметить, что реакция протекает региоселективно [13] и приводит к 2-алкилпроизводным 6-сульфамойлсахарина с выходами очищенных продуктов от 5 до 59%. Хромато-масс-спектрометрический анализ реакционной смеси показал отсутствие соединений с алкилированной сульфонамидной группой или бисалкилированных производных.

Таким образом, разработан усовершенствованный метод получения 6-сульфамойлсахарина. Также показано, что алкилирование 6-сульфамойлсахарина в присутствии K₂CO₃ происходит региоселективно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометрах VARIAN 200 и VARIAN 400, спектры ЯМР ¹³C – на спектрометре VARIAN 400 относительно остаточных сигналов растворителей. Элементный анализ проведён на аппарате Elemental Analyzer EA 1108. Для кристаллических веществ определены температуры плавления на аппарате SRS OptiMelt. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках Silica Gel 60 F254 (Merck). Для колоночной хроматографии использовали силикагель 0.035–0.070 мм (Acros) и систему растворителей CH₂Cl₂–этилацетат, 6:1.

4-Метилбензо-1,3-дисульфонилдихлорид (2). 40.0 г (210 ммоль) *n*-толуолсульфонилхлорида растворяют в хлорсульфоновой кислоте (115 мл) и перемешивают при 145 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь медленно выливают на лёд (500 мл). Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой. Продукт сушат в вакууме. Выход 56.6 г (93%). Т. пл. 52 °C. Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.95 (3H, с, CH₃); 7.75 (1H, д, *J* = 8.2, H-5); 8.26 (1H, д, *J* = 2.1, *J* = 8.2, H-6); 8.70 (1H, д, *J* = 2.1, H-2).

4-Метилбензо-1,3-дисульфоамид (3). 56.0 г (194 ммоль) 4-метилбензо-1,3-дисульфонилдихлорида (2) растворяют в водном растворе аммиака (25%, 160 мл) и кипятят 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат в вакууме. Выход 35.6 г (73%). Т. пл. 190–191 °С. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.65 (3H, с, CH_3); 7.4–7.6 (4H, уш. с, 2NH_2); 7.59 (1H, д, $J = 8.1$, H-5); 7.90 (1H, д, д, $J = 1.9$, $J = 8.1$, H-6); 8.31 (1H, д, $J = 1.9$, H-2). Найдено, %: С 33.25; Н 3.70; N 11.20. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 33.59; Н 4.03; N 11.19.

1,1-Диоксид 3-оксо-2,3-дигидро-1,2-бензизотиазол-6-сульфоамида (4). 43.81 г (192.0 ммоль) иодной кислоты суспендируют в 240 мл ацетонитрила. К суспензии при перемешивании добавляют 0.72 г (7.2 ммоль) оксида хрома(VI) и 6.00 г (24.0 ммоль) 4-метилбензо-1,3-дисульфоамида (3). Реакционную смесь кипятят 2 ч. Медленно добавляют 24 мл 2-пропанола и кипятят ещё 15 мин. Выпавший светло-зелёный осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают в вакууме и получают светло-оранжевое масло, которое кристаллизуют из 72 мл 1M H_2SO_4 . Осадок отфильтровывают, промывают водой, продукт сушат в вакууме. Выход 4.11 г (65%). Т. пл. 285 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.78 (2H, с, NH_2); 8.15 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 8.27 (1H, д, д, $J = 1.5$, $J = 8.0$, H-5); 8.42 (1H, д, $J = 1.5$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д.: 118.3; 126.0; 131.0; 131.5; 140.6; 149.7; 160.7. Найдено, %: С 32.58; Н 2.05; N 10.89. $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 32.06; Н 2.31; N 10.68.

Синтез 2-замещённых 6-сульфамоилсахаринов 5a–d (общая методика). 1.00 г (3.81 ммоль) 6-сульфамоилсахарина 4 суспендируют в 45 мл воды. К реакционной смеси при перемешивании медленно добавляют 0.19 г (1.90 ммоль) K_2CO_3 , упаривают в вакууме, остаток суспендируют 10 мл ДМФА, при перемешивании добавляют соответствующий бромид (3.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 90 °С в течение 1–4 сут, охлаждают, добавляют 20 мл CH_2Cl_2 , 20 мл воды и 20 мл 2 M HCl . Экстрагируют CH_2Cl_2 (3×20 мл), промывают 50 мл насыщенного раствора NaCl . Экстракт сушат Na_2SO_4 . CH_2Cl_2 удаляют в вакууме, остаётся ДМФА. При добавлении воды выпадает осадок, который отфильтровывают и сушат в вакууме.

1,1-Диоксид 2-бензил-3-оксо-2,3-дигидро-1,2-бензизотиазол-6-сульфоамида (5a). Получают из 1.00 г (3.81 ммоль) 6-сульфамоилсахарина 4 и 0.46 мл (3.81 ммоль) бензилбромида. Перемешивают при 90 °С в течение 1 сут. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем. Выход 0.06 г (5%). Т. пл. 225–226 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 4.95 (2H, с, CH_2); 7.29–7.47 (5H, м, H Ph); 7.85 (2H, с, NH_2); 8.32 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 8.37 (1H, д, д, $J = 1.4$, $J = 8.0$, H-5); 8.65 (1H, д, $J = 1.4$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д.: 42.0; 118.9; 126.7; 127.8; 127.9; 128.5; 128.9; 132.2; 134.8; 137.3; 150.4; 157.6. Найдено, %: С 48.25; Н 3.30; N 7.59. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 47.72; Н 3.43; N 7.95.

1,1-Диоксид 3-оксо-2-(2-фенилэтил)-2,3-дигидро-1,2-бензизотиазол-6-сульфоамида (5b). Получают из 0.50 г (1.91 ммоль) 6-сульфамоилсахарина 4 и 0.26 мл (1.91 ммоль) фенилэтилбромида. Перемешивают при 90 °С в течение 1 сут. Очищают перекристаллизацией из этанола. Выход 0.19 г (27%). Т. пл. 192–194 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.06 (2H, т, $J = 7.5$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3.98 (2H, т, $J = 7.5$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 7.19–7.31 (5H, м, H Ph); 7.84 (2H, с, NH_2); 8.27 (1H, д, $J = 8.1$, H-4); 8.34 (1H, д, д, $J = 1.5$, $J = 8.1$, H-5); 8.63 (1H, д, $J = 1.5$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д.: 33.8; 40.2; 118.9; 126.6; 126.7; 128.5; 128.7; 128.8; 132.2; 137.2; 137.6; 150.3; 157.2. Найдено, %: С 49.46; Н 3.76; N 7.37. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 49.17; Н 3.85; N 7.65.

1,1-Диоксид 3-оксо-2-пентил-2,3-дигидро-1,2-бензизотиазол-6-сульфоамида (5c). Получают из 1.00 г (3.81 ммоль) 6-сульфамоилсахарина 4 и 0.47 мл (3.81 ммоль) *n*-пентилбромида. Перемешивают при 90 °С в течение 3 сут.

Очищают перекристаллизацией из этанола. Выход 0.75 г (59%). Т. пл. 129–130 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.87 (3H, т, $J=7.0$, $\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$); 1.29–1.36 (4H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.68–1.80 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 3.73 (2H, т, $J=7.3$, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{Me}$); 7.84 (2H, с, NH_2); 8.29 (1H, д, д, $J=0.8$, $J=8.1$, H-4); 8.35 (1H, д, д, $J=1.5$, $J=8.1$, H-5); 8.61 (1H, д, д, $J=0.8$, $J=1.5$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 13.8; 21.6; 27.4; 28.2; 39.1; 118.8; 126.6; 129.0; 132.2; 137.3; 150.3; 157.5. Найдено, %: С 43.59; Н 4.48; N 8.27. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 43.36; Н 4.85; N 8.43.

1,1-Диоксид 2-(бут-2-ин-1-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1,2-бензизотиазол-6-сульфонамида (5d). Получают из 0.50 г (1.91 ммоль) 6-сульфамоилсахарина (4) и 0.17 мл (1.91 ммоль) бут-2-инилбромид. Перемешивают при 90 °С в течение 4 сут. Выход 0.13 г (22%). Т. пл. 229–231 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.80 (3H, т, $J=2.3$, CH_3); 4.55 (2H, к, $J=2.3$, CH_2); 7.86 (2H, с, NH_2); 8.32 (1H, д, $J=8.1$, H-4); 8.36 (1H, д, д, $J=1.5$, $J=8.1$, H-5); 8.63 (1H, д, $J=1.5$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.2; 28.5; 72.2; 80.9; 119.1; 126.9; 128.8; 132.4; 137.6; 150.6; 157.0. Найдено, %: С 41.65; Н 2.80; N 8.80. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 42.03; Н 3.21; N 8.91.

Работа выполнена при финансовой поддержке Европейского социального фонда (№ 2009/0203/1DP/I.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/023).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Okachi, H. Niino, K. Kitaura, K. Mineura, Y. Nakamizo, Y. Murayama, T. Ono, A. Nakamizo, *J. Med. Chem.*, **28**, 1772 (1985).
2. D. Goukassian, S. M. Sanz-González, I. Pérez-Roger, J. F. de Mora, J. Ureña, V. Andrés, *Br. J. Pharmacol.*, **132**, 1597 (2001).
3. A. L. Vaccarino, D. Paul, P. K. Mukherjee, E. B. Rodríguez de Turco, V. L. Marcheselli, L. Xu, M. L. Trudell, J. M. Minguez, M. P. Matía, C. Sunkel, J. Alvarez-Builla, N. G. Bazan, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 2206 (2007).
4. M. Rami, J.-Y. Winum, A. Innocenti, J.-L. Montero, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 836 (2008).
5. C. T. Supuran, A. Scozzafava, J. Conway, *Carbonic Anhydrase: Its Inhibitors and Activators*, CRC Press, Boca Raton, New York, London, 2004.
6. А. А. Спрысков, Т. И. Яковлева, *ЖОХ*, **25**, 783 (1955).
7. E. Yuriev, D. C. M. Kong, M. N. Iskander, *Eur. J. Med. Chem.*, **39**, 835 (2004).
8. А. В. Тарасов, П. О. Яблонский, Ю. А. Москвичев, *ХГС*, 126 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 119 (2003)].
9. H. Kamogawa, S. Yamamoto, M. Nanasawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 3824 (1982).
10. L. Xu, H. Shu, Y. Liu, S. Zhang, M. L. Trudell, *Tetrahedron*, **62**, 7902 (2006).
11. В. Н. Вошула, С. В. Толкунов, М. Ю. Зубрицкий, В. И. Дуленко, *ХГС*, 1414 (1988). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **24**, 1175 (1988)].
12. Z. Jakopin, M. S. Dolenc, *Synth. Commun.*, **40**, 2464 (2010).
13. G. H. Namor, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 1109 (1962).

Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: raivis@osi.lv

Поступило 10.06.2011