

А. В. Тарасов, П. О. Яблонский, Ю. А. Москвичев

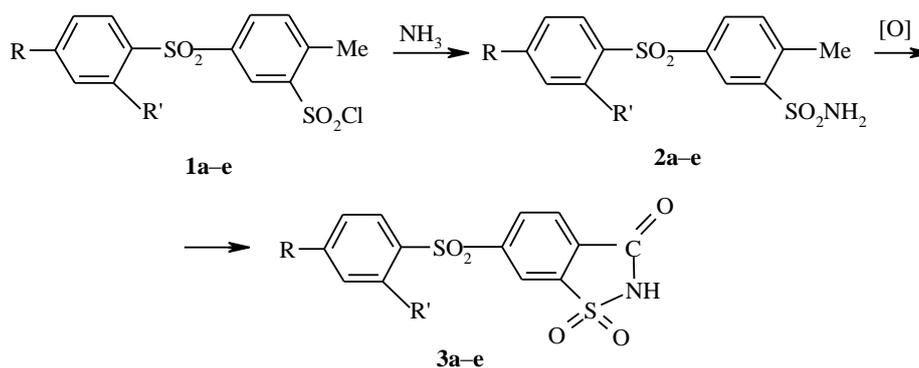
**НОВЫЕ
6-АРИЛСУЛЬФОНИЛ-1,2-БЕНЗОИЗОТИАЗОЛ-3(2H)-ОН-1,1-ДИОКСИДЫ
НА ОСНОВЕ МОНОСУЛЬФОНИЛХЛОРИДОВ РЯДА
ДИФЕНИЛСУЛЬФОНА**

Исследованы различные методы окисления 2-метил-5-(фенилсульфонил)бензолсульфамида и его производных. Показано, что наиболее эффективным является окисление бихроматом натрия в серной кислоте. Изучено влияние температуры, концентрации, соотношения реагентов и продолжительности окисления на выход целевого продукта. Предложены условия получения целевого продукта с выходом до 95%. На основе проведенных исследований разработан синтез ряда новых производных сахараина.

Ключевые слова: амиды 5-арилсульфонил-2-метилбензолсульфоновых кислот, 6-арилсульфонил-1,2-бензоизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксиды, окисление, сахараины.

Функционально замещенные дифенилсульфоны, содержащие такие группы как сульфонилхлоридная, тиольная, амино- и другие, находят широкое применение в качестве мономеров [1–3], исходных соединений для получения биологически активных веществ и синтонов в органическом синтезе [4–5].

В продолжение работ в этом направлении нами осуществлен синтез новых моноссульфонилхлоридов различных замещенных дифенилсульфонов, в том числе содержащих метильную группу в *орто*-положении к сульфонилхлоридной [6]. Эти соединения были использованы в данной работе для получения новых замещенных в положение 6 1,2-бензоизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксидов (аналогов сахараина):



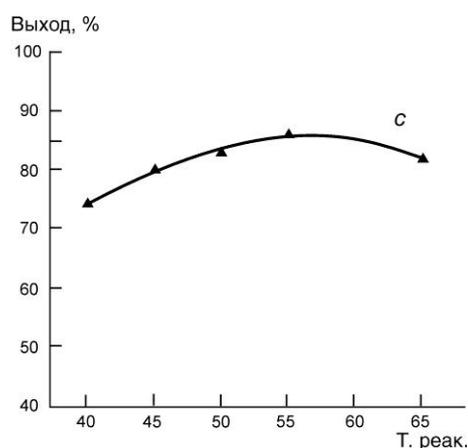
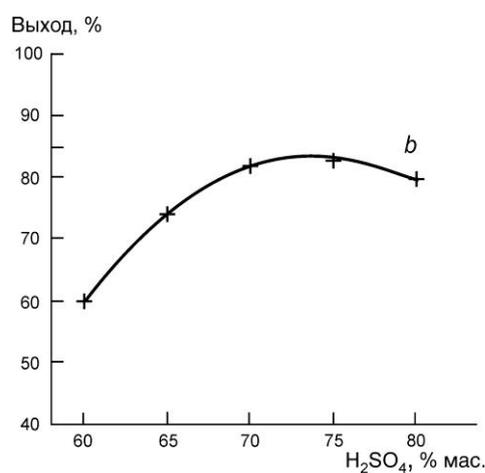
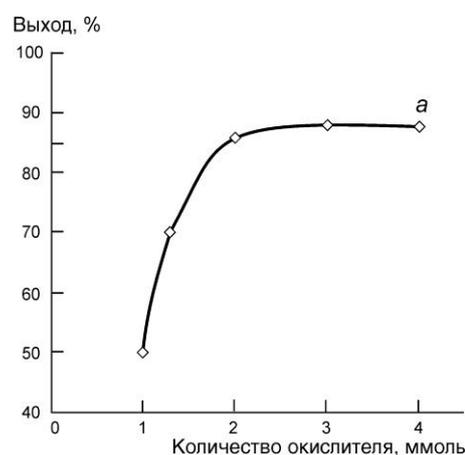
a R = R' = H; **b** R = Cl, R' = H; **c** R = Br, R' = H; **d** R = NO₂, R' = H; **e** R = R' = NO₂

Соответствующие амиды 5-арилсульфонил-2-метилбензолсульфоновых кислот **2a–e** были получены обработкой 25 % водным NH_3 хлорангидридов сульфокислот **1a–e** или их растворов в диоксане или бензоле с последующей кристаллизацией из уксусной кислоты (таблица).

Наиболее употребительными окислительными системами для получения сахаринов являются перманганат калия в водно-щелочной среде и бихромат натрия в серной кислоте [7]. Сравнение результатов окисления выявило некоторые недостатки первого метода: невысокие ($\leq 50\%$) выходы целевых продуктов, низкая растворимость как исходных сульфамидов, так и сахаринов **3a–e** в реакционной смеси, сложность выделения последних. Поэтому предпочтение было отдано окислительной системе бихромата натрия в серной кислоте.

Окисление сульфамидов **2a–e** проводили добавлением при заданной температуре 98% H_2SO_4 к раствору бихромата натрия и сульфамида в 70% H_2SO_4 в течение 20 мин с последующим перемешиванием реакционной смеси при заданной температуре в течение 1 ч.

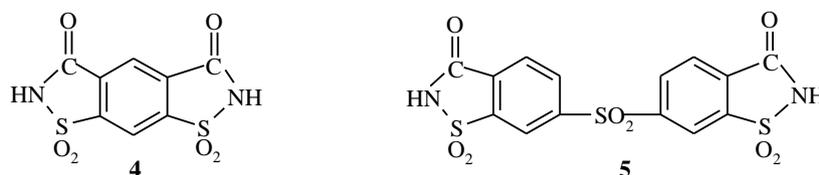
Влияние различных факторов на выход сахаринов **3a–e** изучали на примере окисления амида 2-метил-5-(фенилсульфонил)бензолсульфоновой кислоты **2a** (рисунок). Было установлено, что повышение температуры реакции выше $55\text{ }^\circ\text{C}$ и начальной концентрации H_2SO_4 выше 70 мас. % приводит к снижению выхода сахарина **3a**, что, очевидно, связано с гидролизом как исходного сульфамида, так и целевого сахарина.



Зависимость выхода 6-фенилсульфонил-1,2-бензоизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксида за 1 ч от: *a* – количества окислителя при температуре $54\text{ }^\circ\text{C}$ и $c_{\text{нач}} H_2SO_4$ 70%; *b* – $c_{\text{нач}} H_2SO_4$ при использовании 2 моль окислителя и температуре $54\text{ }^\circ\text{C}$; *c* – т. реак. при использовании 2 моль окислителя и $c_{\text{нач}} H_2SO_4$ 70 %

Лучшими условиями являются следующие: начальная концентрация H_2SO_4 70 мас. %, температура реакции 50–55 °С, время реакции 80 мин, соотношение реагентов 2 ммоль бихромата натрия на 1 ммоль сульфамида; при этом выход составляет 95%. Аналогично были получены сахарины **3b–e** (таблица).

В этих условиях были также получены известные бисахарины **4** и **5** с лучшими выходами (таблица), чем описано ранее [2]:



В силу сильного экзотермического эффекта реакции, особенно при нагрузках более 10 г сульфамида, требуется интенсивный теплоотвод для поддержания заданной температуры. В отдельных случаях происходил неконтролируемый разогрев реакционной массы до 120 °С с разложением продуктов реакции. Для оптимизации процесса нами было исследовано

Характеристики синтезированных сульфамидов 2a–e и сахаринов 3a–e, 4, 5

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Н	С		
2a	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_2$	50.09	4.22	4.00	20.49	137–140	83
		50.15	4.21	4.05	20.60		
2b	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4\text{S}_2$	45.18	3.58	3.99	18.51	154–156	79
		45.15	3.50	4.05	18.54		
2c	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4\text{S}_2$	39.79	3.11	3.60	16.40	188–190	81
		40.01	3.10	3.59	16.43		
2d	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$	45.84	3.12	7.85	17.93	249–252	74
		43.94	3.12	7.88	18.05		
2e	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2$	38.97	2.75	10.41	16.01	206–209	77
		38.90	2.76	10.47	15.98		
3a	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_5\text{S}_2$	48.39	2.79	4.32	19.71	211–214	95
		48.29	2.81	4.33	19.83		
3b	$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClNO}_5\text{S}_2$	43.97	2.24	3.88	17.84	250–253	73
		43.64	2.25	3.91	17.92		
3c	$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrNO}_5\text{S}_2$	38.83	2.04	3.45	15.95	275–276	78
		38.82	2.00	3.48	15.94		
3d	$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$	42.31	2.20	7.60	17.45	259–260	72
		42.39	2.19	7.61	17.41		
3e	$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_9\text{S}_2$	37.84	1.73	10.23	15.48	278–280	75
		37.78	1.71	10.17	15.52		
4*	$\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$	33.36	1.37	9.66	22.35	405	95
		33.33	1.40	9.72	22.25		
5**	$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_3$	39.31	1.91	6.51	22.63	326–328	90
		39.25	1.88	6.54	22.45		

* По данным [2]: т. пл. 405 °С, выход 89%.

** По данным [2]: т. пл. 329–330 °С, выход 84%.

влияние изменения загрузки соединений в реактор. При порционном введении сульфида в раствор бихромата натрия в 87 % H_2SO_4 реакция протекает более управляемо, а интенсивность процесса регулируется количеством добавляемого сульфида, однако выход сахаринов снижается на 5–15 %.

Наиболее удобным методом очистки сахаринов является переосаждение их из водного раствора NaHCO_3 . При добавлении реакционной массы к водному раствору NaHCO_3 образуется водорастворимая натриевая соль сахарина. Возможные примеси и непрореагировавший сульфид остаются нерастворенными и отделяются фильтрацией. При подкислении маточного раствора соляной кислотой до pH 4 выпадает целевой сахарин с чистотой до 99 %.

Структура синтезированных соединений была подтверждена методами спектроскопии ЯМР ^1H и ИК.

В ИК спектрах суспензий соединений **3–5** в области колебаний карбонильной группы наблюдались, как правило, две полосы поглощения: одна в области $1740\text{--}1725\text{ см}^{-1}$ и другая в области $1715\text{--}1690\text{ см}^{-1}$, которые можно отнести к карбонильным группам, свободным и ассоциированным за счет водородных связей. В спектрах же растворов в ДМСО всегда присутствовала только одна полоса поглощения карбонильной группы в области $1740\text{--}1730\text{ см}^{-1}$. Этот факт свидетельствует о том, что в растворе ДМСО происходит разрыв водородных связей и образуются ассоциаты амид–ДМСО ($=\text{NH}\cdots\text{O}=\text{S}-$), которые являются более прочными образованиями; карбонильные группы при этом остаются свободными. Существование ассоциатов в растворах ДМСО показано и методом спектроскопии ЯМР ^1H : с увеличением температуры сигнал протона группы NH смещается в сильное поле.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений снимали на ИК спектрофотометре Shimadzu IR-435 в области $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ в виде суспензии в вазелиновом масле. ИК спектры растворов в ДМСО записывали в кюветках КВг с толщиной поглощающего слоя 0.035 и 0.058 мм (в кювету сравнения помещали чистый ДМСО). Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на Сорбтон диол УФ-254 (этилацетат–гептан, 1:3). Хлорангидриды 5-арилсульфонил-2-метилбензолсульфоновых кислот получали, как описано [6].

Амид 2-метил-5-(фенилсульфонил)бензолсульфоновой кислоты (2a). В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником, помещают раствор 5 г (15 ммоль) сульфонила хлорида **1a** в 10 мл диоксана и при перемешивании при $20\text{ }^\circ\text{C}$ быстро добавляют 2 мл (30 ммоль) 25 % водного NH_3 . Реакционную смесь выдерживают при $40\text{--}60\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. По окончании реакции смесь выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из уксусной кислоты.

Соединения 2b–e получают аналогично.

Окисление сульфида 2a до 6-фенилсульфонил-1,2-бензоизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксида (3a). В четырехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром, капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 0.42 г (23 ммоль) H_2O , 1.1 г (15 ммоль) 98% H_2SO_4 и 1.68 г (6.4 ммоль) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и нагревают до $55\text{ }^\circ\text{C}$. При этой температуре при перемешивании порционно добавляют 1 г (3.2 ммоль) сульфида **2a**. Затем в реакционную смесь медленно при интенсивном перемешивании вводят 1 г (10 ммоль) 98% H_2SO_4 , поддерживая температуру в колбе $55\text{ }^\circ\text{C}$. Цвет раствора изменяется с красно-коричневого

до зеленого. Перемешивают 1 ч, затем реакционную смесь выливают на 50 г льда. Выпавший продукт отфильтровывают и промывают водой. Продукт переосаждают из 20 % водного раствора NaHCO_3 . Выход 0.99 г (95%).

Аналогично получают соединения **3b–e**, а также соединения **4** и **5**, при синтезе которых используют половинные загрузки исходных сульфамидов, синтезированных по методу [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. К. Крамерова, Ю. А. Москвичев, Г. С. Миронов, Е. М. Алов, в кн. *Основной органический синтез и нефтехимия*, Межвуз. сб. науч. тр. Ярослав. политехн. ин-та, Ярославль, 1975, вып. 2, 119.
2. Е. Б. Гаца, Ю. А. Москвичев, Г. Г. Крюкова, Г. С. Миронов, М. И. Фарберов, *ЖОрХ*, **10**, 1693 (1974).
3. *Успехи в области синтеза элементоорганических полимеров*, под ред. В. В. Коршака, Наука, Москва, 1988, 320.
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1986, 1–2.
5. Н. Н. Мельников, *Химия и технология пестицидов*, Химия, Москва, 1974, 766.
6. П. О. Яблонский, А. В. Тарасов, Ю. А. Москвичев, *ЖОрХ*, **36**, 68 (2000).

Ярославский государственный технический
университет, Ярославль 150023, Россия
e-mail: abt@polytech.yaroslavl.su

Поступило в редакцию 20.04.2000