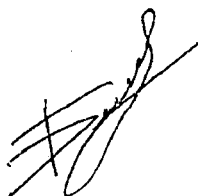


*На правах рукописи*



**БЫЧЕНКОВ**  
Андрей Сергеевич

**СИНТЕЗ СУЛЬФОНИЛАМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИБЕНЗКОН-  
ДЕНСИРОВАННЫХ АЗОТ-, КИСЛОРОД- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ  
СЕМИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.03 - Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Ярославль – 2009



Работа выполнена на кафедре «Химическая технология органических веществ Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный технический университет»

**Научный руководитель:**

доктор химических наук  
**Тарасов Алексей Валерьевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор химических наук, профессор  
**Плахтинский Владимир Владимирович**  
ГОУВПО «Ярославский государственный  
технический университет»

кандидат химических наук, доцент  
**Кузнецов Михаил Михайлович**  
ГОУВПО «Ярославская государственная  
медицинская академия»

**Ведущая организация:**

ГОУВПО «Ярославский государственный  
университет им. П.Г. Демидова»

Защита состоится «26» ноября 2009 г. в 14 часов на заседании Диссертационного совета Д 212.308.01 при ГОУВПО «Ярославский государственный технический университет» по адресу: 150023, г. Ярославль, пр-т Московский д. 88, аудитория Г-219.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке при ГОУВПО «Ярославский государственный технический университет» по адресу: 150023, г. Ярославль, пр-т Московский, д. 88.

Автореферат разослан «19» октября 2009 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета



А. А. Ильин

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Возникновение новых вирусов, а также мутирование известных штаммов микроорганизмов вынуждает химиков-органиков создавать новые потенциально полезные соединения или изменять строение веществ, которые составляют основу медицинских препаратов. Одним из направлений в технологии лекарственных средств является разработка методов синтеза соединений, сочетающих в одной молекуле несколько фармакофорных групп.

В качестве объекта настоящего исследования нами были выбраны дибензконденсированные семичленные гетероциклические соединения, большинство из которых находят применение в психиатрической практике как антидепрессанты – имипрамин, синтабил, тианептин и др. Однако анализ патентных данных за последние годы показывает, что ряд производных указанного класса веществ может применяться для лечения сердечно-сосудистых заболеваний; кроме того, они способны проявлять активность против ВИЧ-1 инфекции. Диапазон использования другого класса органических веществ - сульфопроизводных ароматических соединений - чрезвычайно широк: от полимерных и конструкционных материалов, красителей и моющих средств до современных высокоэффективных лекарственных препаратов, в качестве примера последних можно привести широкое использование в медицинской практике производных 3-сульфобензойной кислот.

Исходя из этого, исследования, направленные на разработку методов синтеза потенциально полезных соединений, сочетающих в одной молекуле дибензконденсированный семичленный гетероцикл и фрагмент 3-сульфобензойной кислоты, являются актуальными. Необходимо отметить, что незначительное изменение в строении молекулы может радикально поменять лекарственную природу конечных соединений, например, фуросемид и тиаприд, которые являются производными 3-сульфобензойной кислоты и по молекулярной структуре схожи между собой, находят применение в различных областях медицины; так, первый используется как диуретик, а второй - в качестве вещества действующего на центральную нервную систему.

Настоящее исследование выполнено в соответствии с тематическими планами научно-исследовательских работ, проводимых ГОУВПО «Ярославский государственный технический университет» по заданию Федерального агентства по образованию: «Теоретическое и экспериментальное исследование зако-

номерностей, кинетики и механизмов синтеза полифункциональных органических соединений многоцелевого назначения» (2006-2007 гг, № 0120.0604209) и «Разработка теоретических основ химии и технологии наукоемких ресурсосберегающих методов синтеза сложных органических соединений многоцелевого назначения» (2008-2012 гг, № 0120.0 852838).

Данная работа поддержана грантом Губернатора Ярославской области (постановление № 863 от 02.12.2008), внутренними грантами ГОУВПО «Ярославский государственный технический университет» в 2008-2009 гг. и стипендией Президента Российской Федерации в 2008-2009 гг.

**Цель работы.** Разработать методы синтеза соединений, которые сочетают в одной молекуле две фармакофорные группы – фрагменты 3-сульфобензойной кислоты и дибензконденсированного семичленного гетероциклического соединения ряда дибензокса(тиа)азепина, 11-аминозамещенных дибензокса(тиа)азепина и дибензоксатиазепин-N-метил-S,S-диоксида.

**Научная новизна.** На основе различной реакционной способности хлорформильной и сульфонилахлоридной групп дихлорангидридов галогензамещенных 3-сульфобензойных кислот в реакции с ароматическими аминами и метанолом предложен метод синтеза сульфониламидных производных дибензокса(тиа)азепина и 11-ариламинозамещенных дибензокса(тиа)азепина, а также дибензоксатиазепин-N-метил-S,S-диоксида с арилкарбамидной и метоксикарбонильной группами.

Разработан *one pot* метод получения хлорсульфонилбензамидов; последние, в свою очередь, открывают пути к синтезу дибензоксатиазепин-N-метил-S,S-диоксидов с карбамидной группой и сульфониламидов 11-аминозамещенных дибензокса(тиа)азепина.

Изучена реакция дегалогенциклизации в 2-гидроксианилидах *ortho*-галогензамещенных бензойных кислот в синтезе дибензоксазепинов; проведенные квантово-химические расчеты полуэмпирическим методом (PM3) позволили определить лимитирующую процесс стадию образования  $\sigma$ -комплекса и орбитальный контроль реакции.

**Практическая ценность.** Синтезированы сульфониламидные производные дибензконденсированных семичленных гетероциклических соединений ряда дибензокса(тиа)азепина, 11-аминозамещенных дибензокса(тиа)азепина и дибензоксатиазепин-N-метил-S,S-диоксида, сочетающие в одной молекуле

две фармакофорные группы и по структуре схожие с известными лекарственными препаратами.

На основе корреляционного уравнения можно *a priori* провести количественную оценку реакционной способности 2-гидроксианилидов *орто*-галогензамещенных бензойных кислот в реакции дегалогенциклизации при получении производных дибензоксазепинона.

#### **Положения диссертации, выносимые на защиту:**

- закономерности сульфохлорирования производных дибензоксазепинона и пиридобензоксазепинона;

- синтез сульфониламидных производных дибензокса(тия)зепинона, 11-аминозамещенных дибензокса(тия)зепина, а также трициклической системы дибензоксатиазепин-N-метил-S,S-диоксида на основе различной реакционной способности хлорформильной и сульфонилхлоридной групп дихлорангидридов галогензамещенных 3-сульфобензойных кислот в реакции с ароматическими аминами и метанолом;

- реакция дегалогенциклизации в 2-гидроксианилидах *орто*-галогензамещенных бензойных кислот в синтезе производных дибензоксазепинона;

- региоселективность взаимодействия дихлорангидрида 3-сульфобензойной кислоты с гидроксилсодержащими нуклеофилами.

**Апробация работы.** Результаты работы докладывались на следующих конференциях и форумах: Шестидесятая научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов (Ярославль, 2007 г.); XII Международная научно-техническая конференция “Наукоемкие химические технологии - 2008” (Волгоград, 2008 г.); First forum of young researchers. In the framework of International Forum „Education Quality – 2008“ (Izhevsk, 2008 г.); Новые направления в химии гетероциклических соединений (Кисловодск, 2009 г.); Шестидесят вторая региональная научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием. Молодежь. Наука. Инновации (Ярославль, 2009 г.).

**Публикации.** Основные результаты работы изложены в 12 печатных работах, в том числе 6 статей в реферируемых отечественных периодических изданиях, 5 тезисов докладов и 1 патент на изобретение.

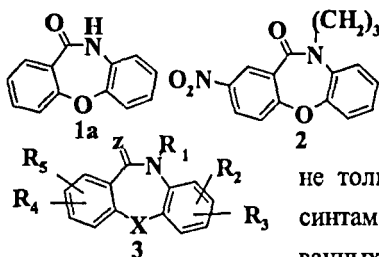
**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц, проиллюстрирована 14 рисунками, состоит из введения, трех глав, выводов и библиографического списка, включающего 119 источника. Во *введении* сформулированы актуальность, цель, научная новизна и практическая значимость исследования, приведены основные положения, выносимые автором на защиту. *Первая глава* диссертации содержит обзор и анализ научной литературы по методам получения и области практического применения дибензконденсированных азот-, кислород-, серосодержащих семичленных гетероциклов и сульфопроизводных ароматических соединений. *Вторая глава* посвящена обсуждению собственных результатов, полученных автором, по разработке методов синтеза и функционализации сульфониламидных производных дибензокса(тия)азепинонов и 11-аминозамещенных дибензокса(тия)азепинов, а также дибензокса(тия)азепин-N-метил-S,S-диоксидов. В *третьей главе* приведены характеристики исходных соединений, методики экспериментов, методы анализа и идентификация синтезированных соединений.

**Личный вклад автора** состоит в непосредственном участии в постановке всех синтетических и исследовательских экспериментов, формулировке выводов из каждого раздела работы, написании и редактировании статей и тезисов докладов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**1 Синтез и закономерности сульфохлорирования производных дибензо[*b*,*f*][1,4]оксазепин-11(10H)-она и пиридо[2,3-*b*][1,5]бензоксазепин-5(6H)-она**

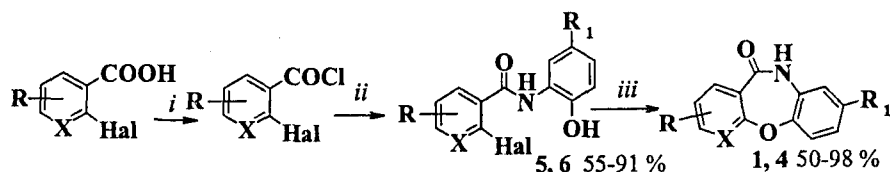
Одним из наиболее интересных производных ароматических карбоновых



кислот является дибензоксазепинон 1а, фрагмент которого является основой целого ряда лекарственных препаратов, находящих применение не только в качестве антидепрессантов (например, сингамил 2), как большинство дибензконденсированных семичленных гетероциклических соедине-

ний, но и способных проявлять активность против ВИЧ-1 инфекции, например, соединения 3<sup>1</sup>. В то же время в медицинской практике широкое применение находят соединения, содержащие сульфониламидную группу, например, сульфаниламидные препараты ( $n\text{-R}_1\text{HN-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NHR}_2$ ), которые используются в качестве противомикробных и гипогликемических средств, а также веществ с противоопухолевой активностью.

Предварительно нами, в качестве модельных соединений, были синтезированы производные дибензоксазепинона 1 и пиридобензоксазепинона 4 дегалогенизацией 2-гидроксианилидов *орто*-галогензамещенных бензойных 5 и никотиновой 6 кислот:

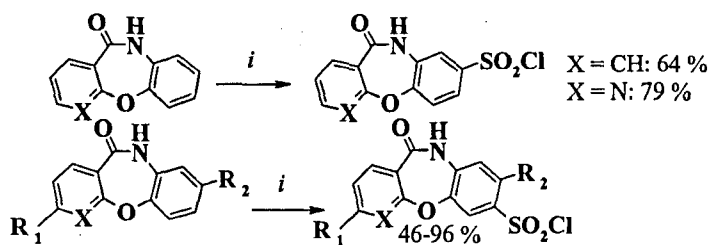


где X = CH, N; R = H, Cl, NO<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> = H, Me, Cl

*i* = SOCl<sub>2</sub>, *кат.* DMF, кипение, 20 мин; *ii* = 2-NH<sub>2</sub>-4-R<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-OH, MeCN, 25 °C, 20 мин; *iii* = K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 80 - 150 °C, 10-60 мин

Схема 1

В ходе исследований по сульфохлорированию соединений 1, 4 обнаружено, что *моно*-сульфонилхлориды образуются в результате воздействия хлорсульфоновой кислоты на незамещенные дибенз- и пиридобензоксазепинон, а также на их производные, которые содержат заместитель во фрагменте *орто*-аминофенола:



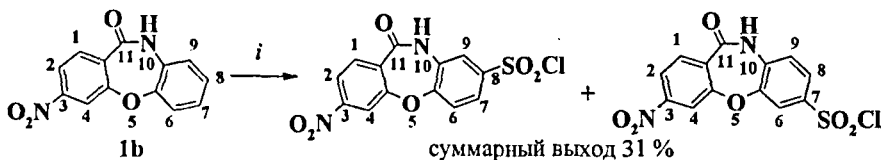
где X = N, CH; R<sub>1</sub> = H, NO<sub>2</sub>, Cl; R<sub>2</sub> = H, Me, Cl

*i* = HClSO<sub>3</sub>, 4 ч, для R<sub>2</sub> = H, Me: 40 °C; для R<sub>2</sub> = Cl: 80 °C

Схема 2

<sup>1</sup> Европейский патент 0419861A2

В случае отсутствия заместителя в вышеуказанном ядре и наличия электроноакцепторных групп во фрагменте бензойной кислоты, из реакционной массы выделяется смесь изомеров. Так, при сульфохлорировании нитропроизводного дибензоксазепинона **1b** нами было обнаружено, что образуются предположительно 7- и 8-изомеры в соотношении примерно 1 : 1:

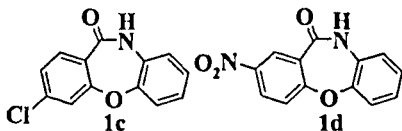


$i = \text{HClSO}_3, 4 \text{ ч}, 40^\circ \text{C}$

Схема 3

Взаимодействие хлор-**1c** и нитропроизводных дибензоксазепинона **1d** с хлорсульфоновой кислотой также приводит к двум изомерам, однако предположить их соотношение и положение сульфогруппы не удалось.

Строение и чистота анилидов **5**, **6** и оксазепинов **1**, **4** подтверждены спектроскопией ЯМР  $^1\text{H}$ .



Анализ продуктов сульфохлорирования дибенз-**1** и пиридобензоксазепинов **4** проводился спектроскопией ЯМР  $^1\text{H}$  в виде сульфониламидов. Изученный

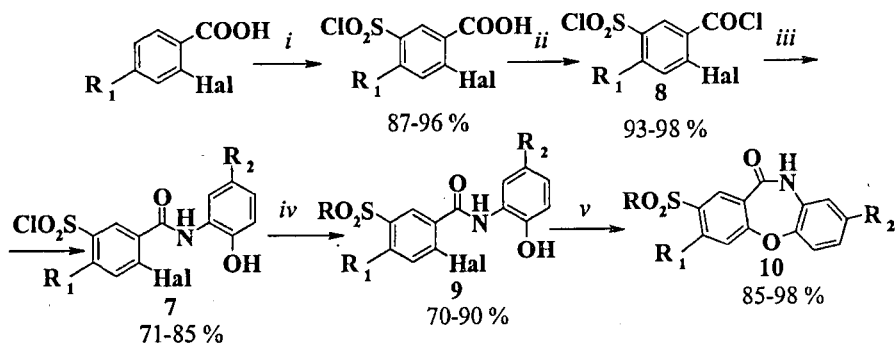
процесс позволил синтезировать ряд индивидуальных сульфониламидных производных трициклических систем **1** и **4**.

### *2 Синтез сульфониламидных производных дибензо[б,ф][1,4]оксазепин-11(10H)-она на основе дихлорангидридов галогензамещенных 3-сульфобензойных кислот*

В предыдущей главе было показано, что сульфохлорирование дибензоксазепинов **1** позволяет получить соединения, в которых сульфониламидный и карбонильный заместители находятся в различных ядрах конечного продукта. В то же время наибольшее практическое применение в медицинской практике находят именно те производные ароматических сульфокарбоновых кислот, в молекуле которых оба указанных заместителя находятся в одном ароматическом ядре, причем сульфогруппа находится, преимущественно, в *meta*-положении к карбонильной. Исходя из этого, нами был предложен метод



получения сульфониламидных производных дибензоксазепинонов 10, основанный на различной реакционной способности хлорформильной и сульфонилхлоридной групп дихлорангидрида 3-сульфобензойной кислоты в реакции с ароматическими аминами:



где Hal=F, Cl, Br; R<sub>1</sub>=H, Cl; R<sub>2</sub>=H, Me, Cl; R= , , , N(Me)Ph

*i* = HClSO<sub>3</sub>, 140 °C, 2,5 ч; *ii* = SOCl<sub>2</sub>, *kat.* DMF, кипение, 20 мин; *iii* = 2-NH<sub>2</sub>-4-R<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-OH, MeCN, 20 °C, 20 мин; *iv* = MeCN, HR, 40 °C, 20-40 мин; *v* = DMF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 90 °C, 30 мин

Схема 4

Провести дехлорциклизацию бензанилида 9а (R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, Hal=Cl, R=NHPh) в указанных условиях не удалось вследствие того, что в щелочных условиях данной реакции сульфониламиды, имеющие незамещенные атомы водорода, образуют соль, тем самым существенно снижая электрооакцепторные свойства сульфониламидного фрагмента в силу изменения электронного эффекта заместителем (-SO<sub>2</sub>N<sup>-</sup> R' R'' вместо -SO<sub>2</sub>NHR' R''), а вместе с этим значительно уменьшая активность реакционного центра в данной реакции.

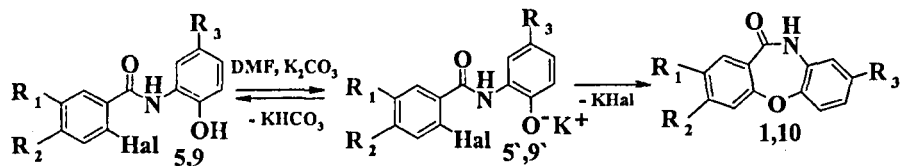
Предложенный метод получения трициклической системы 10 открывает возможность синтезировать продукты, содержащие помимо дибензоконденсированной оксазепиновой системы такую известную фармакофорную группу, как фрагмент 3-сульфобензойной кислоты.

Строение и чистота ароматических сульфонилхлоридов 7 были доказаны данными элементного анализа и потенциометрического титрования, а бензанилидов 9 и сульфониламидных производных дибензоксазепинона 10 - спектроскопией ЯМР <sup>1</sup>H.

### 3 Исследование реакции дезалогенициклизации в 2-гидроксианилидах орто-галогензамещенных бензойных кислот

Как показывает обзор литературы, реакция внутримолекулярного активированного ароматического нуклеофильного замещения атомов галогена в 2-гидроксианилидах орто-галогензамещенных бензойных кислот является одним из эффективных методов синтеза производных дибензоксазепинона.

Исследуемая химическая реакция протекает в соответствии со схемой:







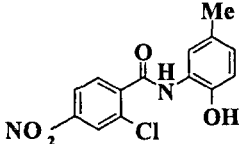
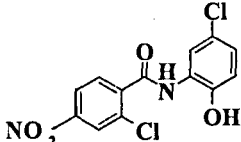
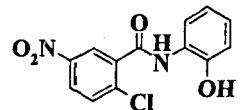
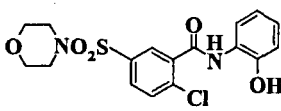
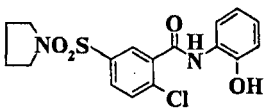
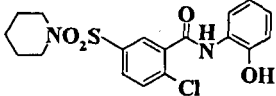
где R<sub>1</sub> = SO<sub>2</sub>NR'R'' (NR'R'' = N , N , N ), NO<sub>2</sub>, H; R<sub>2</sub> = H, Cl; R<sub>3</sub> = H, Me, Cl

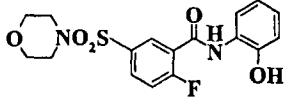
Схема 5

На первом этапе нашего исследования, в качестве объекта, был выбран бензанилид **5a** (Hal=Cl, R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>2</sub>=NO<sub>2</sub>), атом хлора в котором активирован нитрогруппой, находящейся в *мета*-положении к реакционному центру. Предварительно нами методом потенциометрического титрования было обнаружено, что при комнатной температуре в ДМФА в присутствии двукратного мольного избытка карбоната калия с размером частиц не более 0,25 мм при перемешивании со скоростью 600 об/мин в течение 5 минут в реакционной среде содержится 100 %-ное количество калиевой соли **5a'**. Данный факт говорит о том, что депротонирование фенольной группы исходного бензанилида **5a** не может быть лимитирующей стадией образования дибензоконденсированной оксазепиновой системы **1e** (R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>2</sub>=NO<sub>2</sub>). В результате проведенных исследований была получена линейная зависимость изменения натурального логарифма концентраций бензанилидов **5a-d** и **9b-g** от времени. Результат расчета наблюдаемых констант скоростей изучаемой реакции для указанных субстратов представлен в таблице. Анализ полученных данных показывает, что исследуемая химическая реакция подчиняется уравнению первого порядка, протекает в кинетической области, а по отрицательному значению энтропии активации можно предположить, что лимитирующей стадией исследуемой реакции является образование σ-комплекса.

Таблица - Результат расчета наблюдаемых констант скоростей дегалогенциклизации бензанилидов 5a-d, 9b-g

$C^0_i = 0,1260$  моль/дм<sup>3</sup>;  $K_2CO_3$  : субстрат = 2 моль; растворитель = ДМФА

№ исходного бензанилида	Структурная формула исходного бензанилида	Наблюдаемая константа скорости, с <sup>-1</sup>
1	2	3
5a		$k_{343\text{ K}} = (0,0019 \pm 0,0002)^*$ ; $k_{353\text{ K}} = (0,0044 \pm 0,0004)$ ; $k_{363\text{ K}} = (0,0122 \pm 0,001)$ ; $k_{373\text{ K}} = (0,0217 \pm 0,0019)$ ; $k_{383\text{ K}} = (0,0506 \pm 0,0041)$ . $E_a = (88,9 \pm 7,2)$ кДж × моль <sup>-1</sup> $\Delta S^\ddagger = -40$ Дж × моль <sup>-1</sup> × К <sup>-1</sup>
5b		$k_{373\text{ K}} = (0,0206 \pm 0,0016)$ .
5c		$k_{373\text{ K}} = (0,0174 \pm 0,0014)$ .
5d		$k_{343\text{ K}} = (0,1934 \pm 0,0198)$ .
9b		$k_{333\text{ K}} = (0,0107 \pm 0,0011)$ ; $k_{343\text{ K}} = (0,0259 \pm 0,0021)$ ; $k_{353\text{ K}} = (0,0488 \pm 0,0039)$ ; $k_{363\text{ K}} = (0,1057 \pm 0,0085)$ . $E_a = (75,4 \pm 6,0)$ кДж × моль <sup>-1</sup> $\Delta S^\ddagger = -57$ Дж × моль <sup>-1</sup> × К <sup>-1</sup>
9c		$k_{343\text{ K}} = (0,0235 \pm 0,0023)$ .
9d		$k_{343\text{ K}} = (0,0241 \pm 0,0025)$ .

1	2	3
9e		$k_{343\text{ K}} = (0,2134 \pm 0,0171)$ .
9f		$k_{343\text{ K}} = (0,1415 \pm 0,0131)$ .
9g		$k_{343\text{ K}} = (0,0271 \pm 0,0022)$ .
* - константа скорости, рассчитанная по уравнению Аррениуса		

Кроме того, в ходе исследований было установлено, что начальная концентрация бензанилида **5a** не способна в значительной степени повлиять на наблюдаемую константу скорости, которая, в свою очередь, не увеличивается при отношении  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{субстрат } 5a$  более чем 3 моля.

На основе рассчитанных констант скоростей реакции дегалогенициклизации бензанилидов **5a,d** и **9b-g** при  $70^\circ\text{C}$  (343 K) нами были проведены квантово-химические расчеты, целью которых являлось более глубокое изучение механизма данной реакции. На основе общих представлений органической химии было выдвинуто предположение о том, что исследуемая реакция протекает через лимитирующую весь процесс стадию образования  $\sigma$ -комплекса:

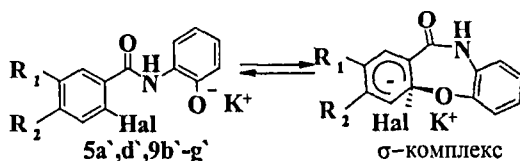


Схема 6

Исходя из предположения о том, что переходное состояние данной реакции по структуре и энергии близко к  $\sigma$ -комплексу, полуэмпирическим методом РМЗ рассчитаны энергии локализации ( $\Delta H$ ) для указанной реакционной серии при  $70^\circ\text{C}$  (343 K). Линейная зависимость, представленная в диссертации,  $\Delta H$  от наблюдаемых констант скоростей внутримолекулярной реакции в бен-

занилидах **5a,d** и **9b-f** не противоречит выдвинутому предположению о лимитирующей стадии исследуемого процесса.

Для более глубокого понимания взаимодействия между реакционными центрами в исходном депротонированном субстрате были рассчитаны орбитальный и зарядовый члены в уравнении Клопмана. Параметры электронной структуры рассчитывались методом РМЗ в газофазном приближении и перенесены на реакцию в растворе ДМФА при допущении, что изменение энергии сольватации одинаково на всем пути реакции. На основе рассчитанных индексов реакционной способности были построены зависимости десятичных логарифмов констант скоростей дегалогенициклизации бензанилидов **5a,d** и **9b-g** при 70 °С (343 К) от зарядового и орбитального членов уравнения Клопмана. Анализ полученных зависимостей, представленных в диссертации, показывает, что константы скорости удовлетворительно коррелируют с рассчитанным орбитальным членом в уравнении Клопмана, тогда как с зарядовым линейной зависимости не наблюдается. Таким образом, исследуемая химическая реакция, вероятно, является орбитально-контролируемой. Итоговое уравнение прямой в координатах  $\lg k = f(I_{\text{орб}})$  выглядит следующим образом:

$$\lg k_{343\text{ K}} = (32873 \pm 5245) \times I_{\text{орб}} - (15,98 \pm 2,31) \\ r 0,95; s 0,256 (s\% 12,5); N 6$$

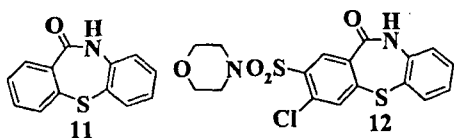
Вычислив орбитальный член в уравнении Клопмана для депротонированной формы любого другого исходного субстрата, можно приблизительно определить его константу скорости дехлорциклизации при 70 °С, что делает проведенные исследования еще более ценными с практической точки зрения. Необходимо отметить, что в случае замещения атома фтора или брома значение рассчитанной константы скорости может быть менее точным, чем для хлора, вследствие того, что имеет место незначительное выпадение из корреляции точек, соответствующих бензанилидам **9f,g**, что можно объяснить нарушением пропорциональности между энергиями на разных участках пути реакции, а также пересечением в этом случае энергетических профилей.

В ходе исследований было определено влияние различных факторов на выход дибензоксазепинона **1e** ( $R_1=R_3=H$ ,  $R_2=NO_2$ ) и обнаружено, что максимальное значение измеряемого параметра наблюдается при температуре 120 °С и времени 60 мин, а наличие воды в растворителе (15 % мас.) способно уменьшить выход целевого соединения примерно в 3 раза. Кроме того, нами установ-

лено, что замена карбоната калия на триэтиламин при дехлорциклизации соединения 9b в кипящем ДМФА в течение 60 мин в присутствии двукратного мольного избытка указанного основания не привела к образованию целевого дибензоксазепинона. Аналогичный результат можно наблюдать и при проведении данной реакции в растворе гидроксида калия в воде при перемешивании в течение 6 ч при 80 °С.

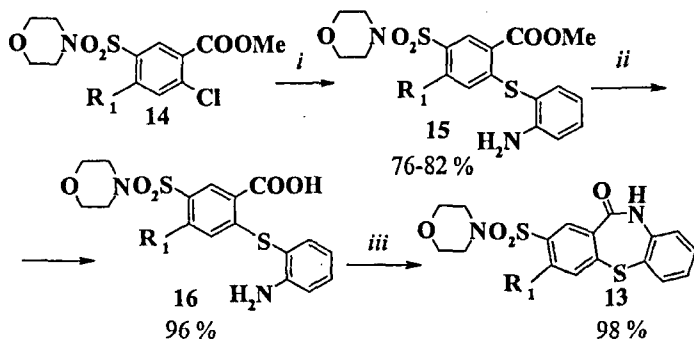
#### 4 Синтез сульфонилморфолидов дибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-11(10H)-онон

Как показывает обзор литературы, практически полезными соединениями могут быть вещества, содержащие в основе трициклическую систему 11. Однако получить сульфониламидное производное дибензтиазепинона 12 методом,



предложенным в настоящей работе (схемы 1 и 4) для синтеза родственных по структуре дибензоксазепинов 1 и 10, не удалось. Все попытки синтеза приводят к неидентифицируемым с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H продуктам. Исходя из этого, нами был предложен альтернативный метод синтеза указанного класса соединений на примере получения сульфонил-

морфолидов дибензтиазепинов 13:

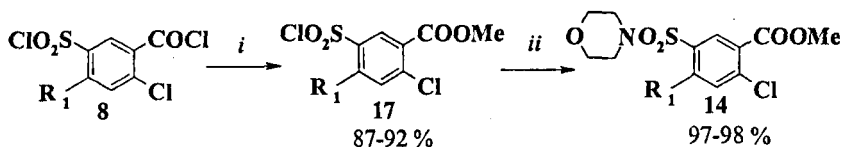


где R<sub>1</sub>=H (a), Cl (b); *i* = 2-NH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SH, DMF, 80 °С, 30 мин; *ii* = 1) KOH, кипение, 2) AcOH; *iii* = POCl<sub>3</sub> (SOCl<sub>2</sub>), кипение, 40 мин

Схема 7

Исходные метиловые эфиры 3-сульфобензойных кислот 14 нами были получены на основе сульфонилхлоридов 17, синтезированных реакцией соответ-

ствующих дихлорангидридов **8** с эквимолекулярными количествами метанола и триэтиламина (см. раздел 7):



где  $\text{R}_1 = \text{H}$  (**a**),  $\text{Cl}$  (**b**);

$i = \text{MeCN}, \text{MeOH}, \text{NEt}_3, 20^\circ\text{C}, 20 \text{ мин}$ ;  $ii = \text{морфолин}, \text{MeCN}, 40^\circ\text{C}, 20 \text{ мин}$

Схема 8

Необходимость наличия сложнэфирной группы в соединении **14** объясняется тем, что попытка провести арилирование меркаптогруппы *орто*-аминотиофенола 3-сульфонилморфолид-6-хлорбензойной кислотой приводит к смолообразному продукту, выделить из которого индивидуальные соединения не удалось.

Предложенный метод синтеза трициклической системы **13** позволяет на основе дихлорангидридов **8** получать соединения, объединяющие в одной молекуле фрагменты дибензтиазепинона и 3-сульфобензойной кислоты.

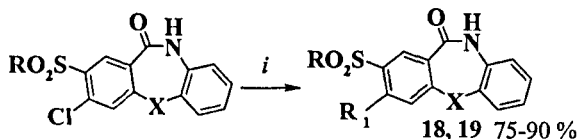
Строение и чистота сульфонилхоридов **17** были подтверждены элементным анализом и потенциометрическим титрованием, а диарилсульфидов **15**, **16** и дибензтиазепинонов **13** - элементным анализом и спектроскопией ЯМР  $^1\text{H}$ .

### 5 Пути модификации сульфониламидных производных дибензо[*b,f*]п[1,4]окса(тиа)азепин-11(10H)-она

Атом хлора, активированный для участия в реакции активированного ароматического нуклеофильного замещения, во фрагменте бензойной кислоты в синтезированных ранее трициклических системах **10** и **13**, позволяет ввести их в реакцию с разнообразными нуклеофильными агентами, в качестве примера нами были использованы пиперидин и фенол (схема 9).

Строение и чистота дибензоксазепинонов **18** и -тиазепинона **19** были подтверждены спектроскопией ЯМР  $^1\text{H}$ .

Для расширения числа потенциально полезных трициклических систем, состоящих из двух бензольных ядер, сочлененных между собой семичленным гетероциклическим кольцом, нами была предпринята попытка модифицировать



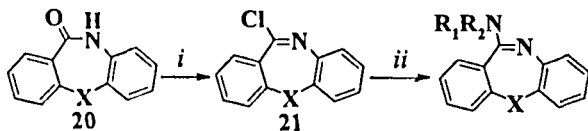
где  $R_1 = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ , OPh;  $R = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$  O,  $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ ;  $X = \text{O}, \text{S}$

$i = \text{DMF}$ , кипение, 2 ч, фенол: субстрат :  $\text{HOPh} : \text{K}_2\text{CO}_3 = 1 : 1 : 2$ ;

пиперидин: субстрат :  $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} = 1 : 2$

Схема 9

карбамидные фрагменты дибензокса(тиа)зепинонов **10**, **13**. Известно, что дибензоконденсированные соединения, такие как **20**, способны образовывать имидохлориды **21** под воздействием  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$  и т.п. Полученные указанным методом соединения **21** способны взаимодействовать с различными нуклеофилами, например, с аминами:

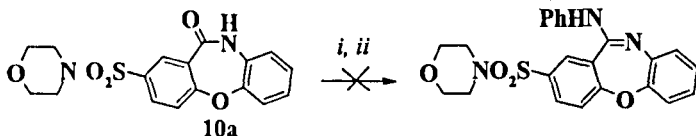


где  $X = \text{O}, \text{S}$ ;  $\text{NR}_1\text{R}_2 =$  фрагмент алифатического амина

$i = \text{POCl}_3$ ,  $\text{N,N}$ -диметиламин, кипение, 6 ч;  $ii = \text{толуол}$ ,  $\text{HNR}_1\text{R}_2$ , кипение, 5 ч

Схема 10

В ходе исследований было установлено, что кипение дибензоксазепинона **10a** в среде  $\text{POCl}_3$  в присутствии двукратного мольного избытка  $\text{PCl}_5$  в течение 10 ч с последующей обработкой анилином приводит к смолообразному осадку:



$i = 1) \text{PCl}_5, \text{POCl}_3$ , 10 ч, кипение;  $ii = \text{MeCN}, \text{NH}_2\text{Ph}$

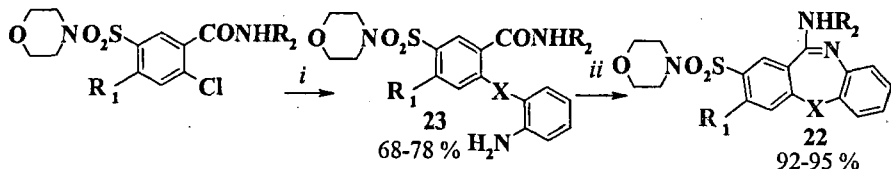
Схема 11

В более мягких условиях, например, кипячение соединения **10a** в среде  $\text{SOCl}_2$  или  $\text{POCl}_3$  в течение 1-4 ч, в некоторых опытах в качестве катализатора



нами был использован ДМФА, из реакционной массы выделяется исходное соединение 10а.

Исходя из этого, нами было предложено получать 11-аминозамещенные дибензокса(тия)азепина 22 внутримолекулярной реакцией аминной и карбамидной групп в диарилоксидах и -сульфидах 23:



где X = O, S; R<sub>1</sub> = H, Cl; R<sub>2</sub> = Ph, Me;

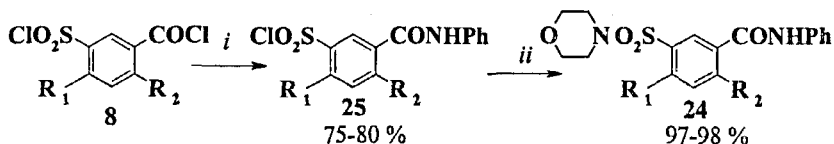
i = 2-NH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH: 120 °C, 60 мин; 2-NH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SH: 80 °C, 30 мин;

ii = толуол, POCl<sub>3</sub>, кипение, 90 мин

Схема 12

Строение и чистота диарилоксидов и -сульфидов 23, а также дибензокса(тия)азепинов 22 были подтверждены элементным анализом и спектроскопией ЯМР <sup>1</sup>H.

Для синтеза разнообразных по строению сульфониламидов 11-арилдибензокса(тия)азепинов 22 нами было предложено получать исходные анилиды 24 на основе сульфонилхлоридов 25, полученных взаимодействием дихлорангидридов галогензамещенных 3-сульфобензойных кислот 8 с ароматическими аминами, например, с анилином:



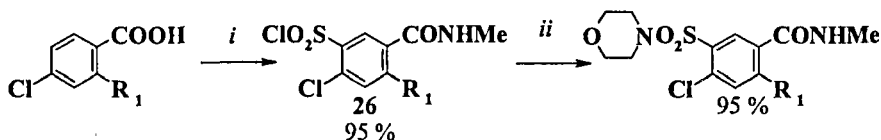
где R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Cl (a); R<sub>1</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = H (b); R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cl (c)

i = NH<sub>2</sub>Ph, MeCN, 20 °C; 20 мин; ii = MeCN, морфолин, 40 °C, 20 мин

Схема 13

Ранее проведенные исследования на кафедре Химической технологии органических веществ Ярославского государственного технического университета показали отсутствие региоселективности протекания реакции дихлорангидрида 3-сульфобензойной кислоты с алифатическими аминами. Вследствие этого нами был разработан *one pot* метод получения хлорсульфонилбензамидов,

основанный на предварительном сульфохлорировании бензойной кислоты и ее производных с последующим амидированием карбоксильной группы N-замещенной сульфаминовой кислотой или производной мочевины без выделения промежуточной хлорсульфонилбензойной кислоты. На схеме 14 представлен пример получения 3-хлорсульфонил-4-хлор-(4,6-дихлор)-N-метилбензамидов 26.



где  $R_1 = \text{H}$  (a),  $\text{Cl}$  (b);

$i = 1) \text{HClSO}_3$ ,  $140^\circ\text{C}$ , 2,5 ч; 2)  $100^\circ\text{C}$ , 1,5 ч,  $\text{X}(\text{NHMe})_n$ ;  $\text{X}=\text{SO}_3\text{H}$  -  $n=1$ ,  $\text{X}=\text{CO}$  -  $n=2$ ;  $ii = \text{MeCN}$ , морфолин,  $40^\circ\text{C}$ , 20 мин

Схема 14

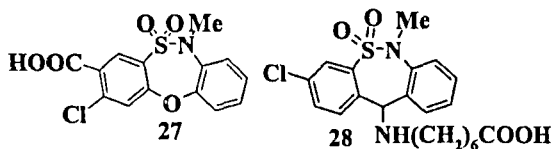
Модификация сульфонилахлоридной группы соединения 26b в сульфониламидную позволяет, так же как и соединения 24, использовать их в синтезе трициклической системы 22 согласно схеме 12.

Проведенные исследования открывают возможности существенно разнообразить молекулярный дизайн сульфониламидных производных дибензокса(т리아)зепинона и 11-аминозамещенных дибензокса(т리아)зепина, содержащих фрагмент 3-сульфобензойной кислоты.

Строение и чистота синтезированных сульфонилахлоридов 25 и 26 были подтверждены элементным анализом и потенциометрическим титрованием.

### 6 Синтез трициклической системы дибензо[с, f][1,4,5]оксатиазепин-N-метил-S,S-диоксида

В продолжение работ по синтезу сульфониламидов дибензконденсированных семичленных гетероциклических соединений нами было проведено исследование, направленное на

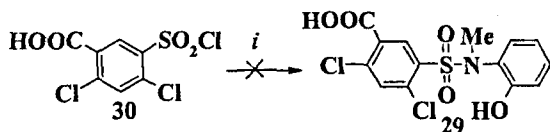


разработку метода получения карбоксипроизводного ди-

бензоксатиазепин-N-метил-S,S-диоксида 27, в молекуле которого сульфониламидная группа находится в семичленном гетероциклическом кольце. Указанное вещество может оказаться

интересным для создания лекарственных препаратов, так как похожим по структуре соединением является широко используемый в медицинской практике трициклический антидепрессант тианептин 28.

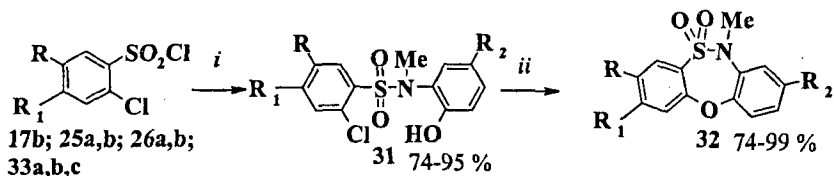
На первом этапе исследования нами было предложено синтезировать дибензоксатиазепин-N-метил-S,S-диоксид 27 дехлорциклизацией сульфониламида 29, однако выделить продукт взаимодействия сульфонилхлорида бензойной кислоты 30 с N-метил-*o*-аминофенолом не представляется возможным по причине выпадения смолообразного осадка:



$i = 2\text{-MeHN-C}_6\text{H}_4\text{-OH, MeCN, 40 }^\circ\text{C, 40 мин}$

Схема 15

При использовании вместо сульфонилхлорида бензойной кислоты 30 его производного по карбоксильной группе получение соответствующего сульфониламида существенно облегчается. Так, на основе ранее полученных бензолсульфонилхлоридов 17b, 25a,b и 26a,b с метоксикарбонильным, фенил- и метилкарбамидным заместителями удастся синтезировать соответствующие сульфониламиды 31, которые в определенных условиях подвергаются дехлорциклизации в соответствующие дибензоксатиазепин-N-метил-S,S-диоксиды 32:



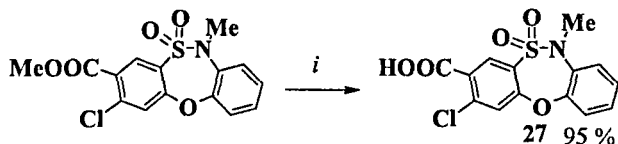
где  $R = \text{COOMe, CONHPh, CONHMe, NO}_2, \text{Cl; } R_1 = \text{H, Cl; } R_2 = \text{H, Me}$

$i = \text{MeCN, 40 }^\circ\text{C, 40 мин; } ii = \text{DMF, K}_2\text{CO}_3, 70 }^\circ\text{C, 10 мин}$

Схема 16

Кроме этого, нами был осуществлен синтез производных дибензоксатиазепин-N-метил-S,S-диоксида 32 на основе сульфонилхлоридов 2-хлор-5-нитробензола 33a ( $R = \text{NO}_2, R_1 = \text{H}$ ), 2,5-дихлорбензола 33b ( $R = \text{Cl, } R_1 = \text{H}$ ) и 2,4,5-трихлорбензола 33c ( $R = \text{Cl, } R_1 = \text{Cl}$ ).

Щелочной гидролиз сложноэфирной группы одного из полученных соединений позволяет получить целевой продукт 27 (схема 17).



$i = 1) \text{ KOH, H}_2\text{O, кипение, 60 мин; 2) H}^+$

Схема 17

Строение и чистота сульфониламидов **31** и соответствующих дибензокса-тиазепинов **32** подтверждены спектроскопией ЯМР  $^1\text{H}$  и элементным анализом.

Необходимо отметить, что получить синтетические интермедиаты **7**, **17**, **25** и **26**, использованные для синтеза сульфониламидных производных трициклических систем **10**, **13**, **22** и **32**, прямым сульфохлорированием соответствующих производных бензойной кислоты не представляется возможным по причине поливариантности вступления сульфогруппы в бензанилиды или химической неустойчивости метоксикарбонильной и карбамидной групп в условиях указанной реакции.

Проведенные исследования показывают, что наиболее удобным билдинг-блоком для синтеза дибензоконденсированных семичленных гетероциклических соединений, содержащих фрагмент 3-сульфобензойной кислоты, ряда дибензокса(тиа)азепинона, 11-ариламнодобензокса(тиа)азепина и дибензоксатиазепин-N-метил-S,S-диоксида, является дихлорангидрид 3-сульфо-4,6-дихлорбензойной кислоты (схема 18).

Простота методов синтеза и выделения указанного класса соединений позволила предложить принципиальную технологическую схему для «малотоннажной химии», которая представлена в диссертации.

### 7 Региоселективность взаимодействия дихлорангидрида 3-сульфобензойной кислоты с гидроксилсодержащими нуклеофилами

В предыдущих разделах данной работы было показано, что ароматические сульфонилхлориды **17** являются удобными синтетическими интермедиатами для получения функциональнзамещенных дибензоксатиазепин-N-метил-S,S-диоксидов **32** и сульфониламидных производных дибензтиазепинона **13**. Поэтому нами была изучена региоселективность взаимодействия дихлорангидрида 3-сульфобензойной кислоты с гидроксилсодержащими нуклеофилами, такими как метиловый спирт и фенол. В ходе исследований было установлено, что в ацетонитриле при  $25\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 40 мин хлорформильная группа дихлоран-

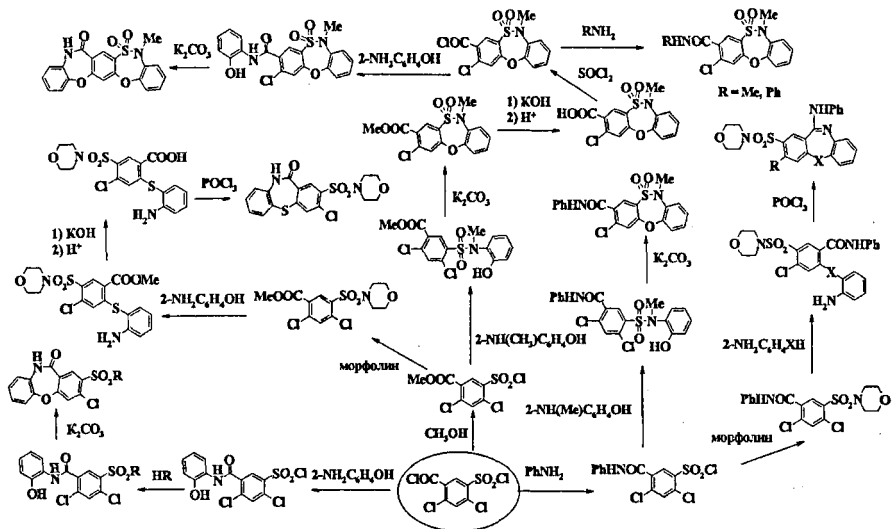


Схема 18

гидрида 3-сульфобензойной кислоты в реакции с эквимолекулярными количествами метанола и триэтиламина реагирует более чем на 30 %, тогда как степень превращения сульфонилхлоридной в метилом эфире 3-хлорсульфобензойной кислоты практически равна нулю, что позволяет проводить данную реакцию региоселективно по одному из двух реакционных центров молекулы.

В ходе исследований было показано, что реакция дихлорангидрида 3-сульфобензойной кислоты с эквимолекулярными количествами метанола и триэтиламина подчиняется уравнению третьего порядка, а также рассчитана наблюдаемая константа скорости ( $k_{298 K} = (19,73 \pm 1,03) \times 10^{-3} \text{ л}^2 \times \text{моль}^{-2} \times \text{с}^{-1}$ ).

Исследование реакции дихлорангидрида 3-сульфобензойной кислоты с фенолом в присутствии триэтиламина в условиях реакции метанолиза показало, что наряду с целевым сульфонилхлоридом из реакционной массы выделяется продукт присоединения фенола по обеим функциональным группам в количестве до 15 % мас. Более детальное изучение данной реакции показало, что степень превращения хлорформильной группы в дихлорангидриде 3-сульфобензойной кислоты за 5 мин приближается к 70 %, однако при этом сульфонилхлоридная в метилом эфире 3-хлорсульфобензойной кислоты реагирует более чем на 10 %. Замена триэтиламина на более слабое основание – пиридин, значительно снижает реакционную способность обеих функциональ-

ных групп. При этом степень превращения хлорформильной группы при времени реакции 60 мин составляет 30 %, а сульфонилхлоридной не превышает 1 %. Однако проведение данной реакции при более высоких начальных концентрациях реагирующих веществ приводит к тому, что в продуктах реакции остается непрореагировавший дихлорангидрид, который в процессе выделения целевого сульфонилхлорида обработкой реакционной массы водой гидролизуетея до 3-хлорсульфонилбензойной кислоты. Выделению и очистке индивидуальных сульфонилхлоридов также препятствует низкая температура плавления образующихся соединений.

Проведенные исследования показали, что синтезировать ароматические сульфонилхлориды, содержащие сложноэфирную группу, возможно только взаимодействием дихлоранидрида 3-сульфобензойной кислоты с эквимолекулярными количествами метанола и триэтиламина.

## ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1 Синтезирован ряд индивидуальных ароматических сульфонилхлоридов взаимодействием хлорсульфоновой кислоты с незамещенными пиридо- и дибензоксазепиноном, а также их производными, содержащими заместитель во фрагменте *орто*-аминофенола.

2 Предложен метод синтеза сульфониламидных производных дибензокса(тия)зепинона и 11-ариламинодобензокса(тия)зепина, а также дибензоксатиазепин-N-метил-S,S-диоксида с арилкарбамидным и метоксикарбонильным заместителями, основанный на различной реакционной способности сульфонилхлоридной и хлорформильной групп дихлорангидридов галогензамещенных 3-сульфобензойных кислот в реакции с ароматическими аминами и метанолом.

3 Разработан *one pot* метод получения хлорсульфонилбензамидов, позволивший синтезировать 3-хлорсульфонил-4-хлор-(4,6-дихлор)-N-метилбензамиды, на основе которых были получены 2-сульфонилморфолид-3-хлор-11-метиламинодобензтиазепинон и дибензоксатиазепин-N-метил-S,S-диоксиды с метилкарбамидным заместителем.

4 Установлено, что реакция дегалогенизации 2-гидроксианилидов *орто*-галогензамещенных бензойных кислот подчиняется уравнению первого порядка. Проведенные квантово-химические расчеты полуэмпирическим методом (PM3) позволили определить орбитальный контроль исследуемой химической реакции, лимитирующей стадией которой следует признать образование

$\sigma$ -комплекса, а на основе полученного корреляционного уравнения можно *a priori* провести количественную оценку реакционной способности субстрата.

5 Показано, что реакция дихлорангидрида 3-сульфобензойной кислоты с эквимолекулярными количествами метанола и триэтиламина в ацетонитриле при 25 °С протекает региоселективно по хлорформильной группе и подчиняется уравнению третьего порядка, тогда как получить индивидуальные ароматические сульфонилхлориды взаимодействием указанного дихлорангидрида с фенолом в присутствии третичного амина (триэтиламина или пиридина) в условиях реакции метанолиза не удалось.

**Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:**

1 Быченков, А. С. Некоторые особенности сульфохлорирования производных пиридо[2,3-*b*][1,5]бензоксазепин-5(6*H*)-она. / А. С. Быченков, А. В. Тарасов, П. К. Писарев, В. Н. Спиридонова, Ю. А. Москвичев // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2008. - Т. 51. - Вып. 4. - С. 3-5.

2 Быченков, А. С. Метод получения сульфамидных производных дибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-она на основе дихлорангидрида 3-сульфо-5-хлорбензойной кислоты / А. С. Быченков, А. В. Тарасов, П. К. Писарев, В. Н. Спиридонова, Ю. А. Москвичев // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2008. - Т. 51. - Вып. 4. - С. 5-6.

3 Быченков, А. С. Синтез и закономерности сульфохлорирования производных дибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-она. / А. С. Быченков, А. В. Тарасов, П. К. Писарев, В. Н. Спиридонова, Ю. А. Москвичев // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2008. - Т. 51. - Вып. 4. - С. 6-9.

4 Тарасов, А. В. Региоселективность взаимодействия дихлорангидрида 3-сульфобензойной кислоты с метанолом / А. В. Тарасов, А. С. Быченков, П. К. Писарев, Ю. А. Москвичев // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2008. - Т. 51. - Вып. 8. - С. 11-12.

5 Быченков, А. С. Синтез и функционализация 2-сульфонилморфолид-3-хлордибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-11(10*H*)-она / А. С. Быченков, А. В. Тарасов, П. К. Писарев, Ю. А. Москвичев // Вестник Башкирск. ун-та. Химия. - 2009. - Т. 14. - № 1. С. 33-35.

6 Быченков, А. С. Синтез дибензо[*c,f*][1,4,5]оксотиазепин-N-метил-S,S-диоксидов на основе ароматических сульфонилхлоридов ряда хлорбензола /

А. С. Быченков, А. В. Тарасов, П. К. Писарев, Ю. А. Москвичев // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2009. - Т. 52. - № 9. - С. 131-132.

7 Пат. 2343144 РФ, МПК<sup>7</sup> С 07 С 309/88. Способ получения хлорсульфонилбензамидов из бензойных кислот / А. В. Тарасов, Ю. А. Москвичев, П. К. Писарев, А. А. Никифорова, А. С. Быченков; патентообладатель Ярославский государственный технический университет – № 2007108959/04; заявл. 12.03.07; опубл. 10.01.09, Бюл. № 1.

8 Быченков, А. С. Сульфохлорирование дибензо[b,f][1,4]оксазепин-11(10Н)-онов / А. С. Быченков, А. В. Тарасов, П. К. Писарев, Ю. А. Москвичев // Тезисы докладов. XII Международная научно-техническая конференция «Наукоемкие химические технологии». - 2008. - Волгоград, 9-11 сентября 2008. - С. 147-148.

9 Биткина, В. Н. Кинетические закономерности в синтезе производных 2- и 3-нитродибензо-1,4-оксазепинов / В. Н. Биткина, А. С. Быченков, П. К. Писарев, А. В. Тарасов // Тезисы докладов. Шестидесятая научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов. - Ярославль, 25 апреля 2007. - С. 251.

10 Быченков, А. С. Синтез 2-сульфонилморфолид-3-хлор-11-фениламинодобензо[b,f][1,4]тиазепина на основе дихлорангидрида 2,4-дихлор-5-сульфобензойной кислоты / А. С. Быченков, Ю. А. Москвичев, А. В. Тарасов // Тезисы докладов. Шестидесят вторая региональная научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием. Молодежь. Наука. Инновации – Ярославль, 15 апреля 2009. – С. 42.

11 Быченков, А. С. Синтез 2-сульфонилморфолид-11-метиламиндобензо[b,f][1,4]тиазепина / А. С. Быченков, А. В. Тарасов, П. К. Писарев, Ю. А. Москвичев // Тезисы докладов. Материалы международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» - Кисловодск, 3-9 мая 2009. – С. 282.

12 Bychenkov, A. S. An interacting of acid dichloride of 3-sulfobenzoic acid with hydroxylcontaining nucleophiles / A. S. Bychenkov, A. V. Tarasov, P. K. Pysarev, Yu. A. Moskvichev // First forum of young researchers. In the framework of International Forum „Education Quality – 2008“. - Izhevsk, 23 April 2008. - P. 69-74.



Подписано в печать 14.10.09. Бумага белая.

Печ. л. 1. Печать ризограф

Заказ 1102 Тираж 100.

Отпечатано в типографии Ярославского государственного  
технического университета

г. Ярославль, ул. Советская, 14 а, тел. 30-56-63.