

Синтез (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензенамідів

А.Р. Синюгін, М.О. Чеканов, С.С. Лукашов, С.М. Ярмолук*

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Акад. Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

Резюме. Уперше синтезовано (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензоїлхлориди, на основі яких одержано ряд нових (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензамідів.

Ключові слова: (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензаміди, 3-оксоізотіазолідинон-1,1-діоксиди, (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензоїлхлориди, 2-метоксикарбонілетансульфохлорид, (2-карбокситил)сульфоніл амінобензойні кислоти.

Вступ. На сьогодні похідні 3-оксоізотіазолідинон-1,1-діоксиду досліджені недостатньо, хоча в деяких із них виявлено біологічну активність [1].

У статті [2] нами описано метод синтезу нових похідних 3-оксоізотіазолідинон-1,1-діоксиду — (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензенсульфонамідів. З метою розширення різноманітності представників цього класу для потенційних біологічних випробувань нами розроблено іншу схему синтезу й одержано їх структурні аналоги — (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензаміди.

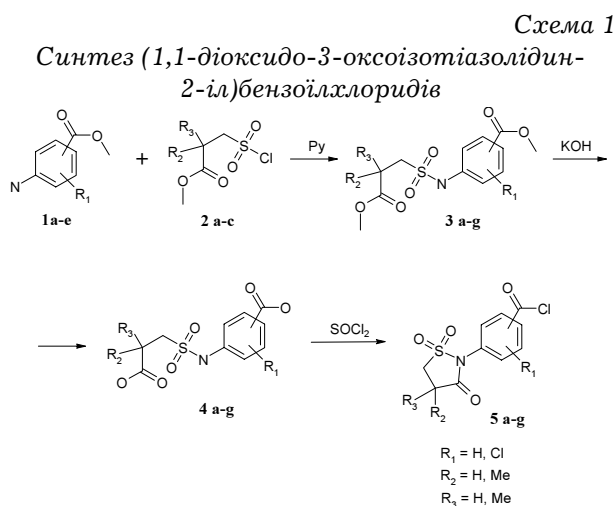
Результати й обговорення. Синтез вихідних (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензоїлхлоридів проводили за схемою 1. Метиллові естери амінобензойних кислот **1a-e** сульфонілювали трьома 2-метоксикарбонілетансульфохлоридами, заміщеними по 2-му положенню, метил 3-(хлорсульфоніл)пропаноатом **2a**, метил 3-(хлорсульфоніл)-2-метилпропаноатом **2b** і метил 3-(хлорсульфоніл)-2,2-диметилпропаноатом **2c**. Синтез цих сполук описано в роботах [2-4]. Одержані сульфонаміди **3a-g** гідролізували надлишком водного розчину калій гідроксиду. Після підкислення утворені дикислоти **4a-g** обробляли розчином тіоніл-

хлориду в бензолі. При цьому відбувалися замикання 3-оксоізотіазолідинон-1,1-діоксидного циклу і заміна гідроксилу ароматичної карбоксылної групи на хлор.

Через погану розчинність вихідних дикислот **4a-g** у реакційній суміші перебіг реакції тривав досить довго — 48-96 год, повноту її завершення контролювали за припиненням виділення хлороводню.

За цією схемою синтезовано сім бензоїлхлоридів **5a-g**, які виділені в чистому вигляді з високими виходами (87-95 %). Температури топлення, виходи реакцій та опис даних ПМР-спектрів одержаних бензоїлхлоридів і проміжних дикислот подано в таблиці 1.

Синтез (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-



* Corresponding author.

Tel./fax: +38044-5222458

E-mail address: sergiy@yarmoluk.org.ua

Таблиця 1
 Структури вихідних метилових естерів амінобензойних кислот (1a-e), карбоксиариламіносулфоніл пропіонова кислота (4a-g), (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензойлхлоридів (5a-g), виходи реакцій, температури топлення і дані ПМР-спектрів

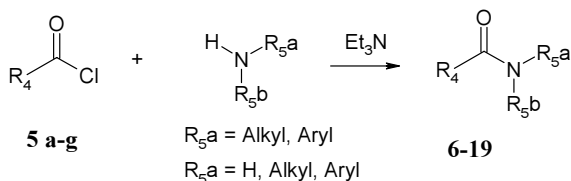
№ сполуки	Вихідна сполука	№ сполуки	Інтермедіат	Вихід, %	T_m , °C	Дані ЯМР	№ сполуки	Продукт	Вихід, %	T_m , °C	Дані ЯМР
1a		4a		74	203	DMSO-d ₆ δ 2,63 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 10,28 NH (s, 1H)	5a		87	167	CDCl ₃ δ 3,31 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 7,63 (d, 2H), 8,26 (d, 2H)
1a		4b		81	188	DMSO-d ₆ δ 1,26 (d, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 3,56 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 10,32 NH (s, 1H)	5b		89	110	CDCl ₃ δ 1,60 (d, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 8,28 (d, 2H)
1a		4c		86	176	DMSO-d ₆ δ 1,30 (s, 6H), 3,39 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 10,25 NH (s, 1H)	5c		95	104	CDCl ₃ δ 1,61 (s, 6H), 3,63 (s, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,25 (d, 2H)
1b		4d		79	152	DMSO-d ₆ δ 2,63 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 10,31 NH (s, 1H)	5d		93	136	CDCl ₃ δ 3,31 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 7,72 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (s, 1H)
1c		4e		83	169	DMSO-d ₆ δ 2,64 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 10,41 NH (s, 1H)	5e		91	154	CDCl ₃ δ 3,31 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,21 (d, 1H)
1d		4f		91	172	DMSO-d ₆ δ 2,72 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 9,72 NH (s, 1H)	5f		94	182	CDCl ₃ δ 3,32 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 7,76 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,22 (d, 1H)
1e		4g		87	156	DMSO-d ₆ δ 2,63 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 10,13 NH (s, 1H)	5g		88	147	CDCl ₃ δ 3,28 (t, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,13 (s, 1H)

Таблиця 2

(1,1-Діоксидо-3-оксоізотиазолідин-2-іл)бензаміди (6-19)

№ сполуки	Структура	T _{el} ^{el} , °C	Вихід, %	Дані ЯМР	№ сполуки	Структура	T _{el} ^{el} , °C	Вихід, %	Дані ЯМР
6		183	44	DMSO-d ₆ δ 1,07 (d, 3H), 2,69 (d, 1H), 3,29 (t, 2H), 3,47 (q, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,61 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,73 (d, 2H)	13		165	27	DMSO-d ₆ δ 3,23 (t, 2H), 3,25-3,66 (m, 8H), 4,00 (t, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,61 (t, 1H)
7		155	45	DMSO-d ₆ δ 1,13 (m, 7H), 3,23 (t, 2H), 3,99 (m, 3H), 4,65 (t, 2H), 7,15-7,65 (m, 9H)	14		221	63	DMSO-d ₆ δ 2,27 (s, 3H), 3,01-3,34 (m, 10H), 4,04 (t, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 10,27 NH (s, 1H)
8		215	65	DMSO-d ₆ δ 1,45 (d, 3H), 3,22 (t, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,74 (m, 3H), 4,15 (q, 1H), 7,43 (d, 2H), 8,23 (d, 2H), 9,55 NH (s, 1H)	15		195	86	DMSO-d ₆ δ 2,97 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,99 (t, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,32-7,52 (m, 4H), 8,58 (t, 1H), 10,69 NH (s, 1H)
9		178	77	DMSO-d ₆ δ 1,45 (d, 3H), 2,38 (m, 4H), 3,27-3,59 (m, 7H), 3,64 (q, 1H), 4,15 (q, 1H), 7,43 (d, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (d, 2H)	16		155	38	DMSO-d ₆ δ 3,28 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,57 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, 4H), 8,48 (d, 1H), 9,27 NH (t, 1H)
10		190	75	DMSO-d ₆ δ 1,49 (s, 6H), 2,95 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 7,12 (s, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,75 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,60 NH (t, 1H)	17		156	94	DMSO-d ₆ δ 3,28 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,07 (m, 4H), 6,78 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,88 NH (t, 1H)
11		210	44	DMSO-d ₆ δ 1,16 (m, 3H), 1,50 (s, 6H), 2,39 (m, 2H), 3,40 (m, 6H), 3,92 (s, 2H), 4,55 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,53 (d, 2H)	18		150	53	DMSO-d ₆ δ 1,22 (t, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 3,21 (t, 2H), 3,85-4,15 (m, 7H), 7,33 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,55 (d, 1H)
12		125	84	DMSO-d ₆ δ 1,21 (d, 6H), 2,12 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 7,19 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 9,94 (s, 1H)	19		144	88	DMSO-d ₆ δ 1,77-2,31 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,98 (t, 2H), 4,27 (m, 1H), 6,35-8,21 (m, 7H)

Схема 2
Одержання (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензамідів



2-іл)бензамідів **6-20** (схема 2) проводили у присутності триетиламіну в ацетонітрилі при нагріванні 50-60 °С в ультразвуковій бані. Одержані (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензаміди висаджували водою і виділяли центрифугуванням. Температури топлення, виходи реакцій і опис ПМР-спектрів синтезованих амідів **6-19** наведено в таблиці 2.

Отже, за розробленою схемою вперше синтезовано (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензоїлхлориди, на основі яких одержано ряд (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензамідів для біологічних випробувань.

Експериментальна частина. Спектри ПМР вимірювали приладом «Varian VXR 400» із робочою частотою 400 МНz, розчинники — CDCl₃ і DMSO-d₆, внутрішній стандарт — ТМС, величини хімічних зміщень вимірювали з точністю до 0,01 м.ч. Температури топлення вимірювали в капілярі з точністю до 1 °С.

Загальна методика синтезу карбоксиариламіносультфоніл пропіоновоїх кислот (4a-g). До розчину, що містить 0,1 моль відповідного метилового естеру амінобензойної кислоти **1a-e**, 0,13 моль сухого піридину в 200 мл дихлорметану за інтенсивного перемішування додають розчин 0,11 моль відповідного сульфохлориду **2a-c** у 100 мл дихлорметану, підтримуючи температуру 0-+5 °С. Суміш витримують за кімнатної температури одну добу. До реакційної суміші при перемішуванні додають 100 мл 2 М розчину НСl і відфільтровують

осад, що випав. Органічну фазу фільтрату відділяють, промивають водою, висушують над безводним Na₂SO₄, розчинник упарюють у вакуумі. Сухий залишок обробляють 200 мл 10%-го розчину NaOH до повного розчинення і витримують за кімнатної температури 5 год. Розчин освітлюють нагріванням із вугіллям, підкислюють 2 М розчином НСl до рН ~1. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать на повітрі. Виходи реакцій, температури топлення та опис ЯМР-спектрів подано в табл. 1.

Загальна методика синтезу (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензоїлхлоридів (5a-g). До суспензії 0,1 моль відповідної карбоксиариламіносультфонілпропіонової кислоти у 120 мл бензолу додають 0,3 моль тіонілхлориду. Реакційну суміш перемішують під час кипіння протягом 48-96 год до припинення виділення газів. Розчин упарюють у вакуумі, залишок обробляють безводним діетиловим ефіром. Осад хлорангідриду відфільтровують, промивають на фільтрі діетиловим ефіром і висушують у вакуумі. Виходи реакцій, температури топлення та опис ПМР-спектрів подано в табл. 1.

Загальна методика синтезу (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензамідів (6-19). До розчину 1,7 ммоль вихідного аміну і 1,7 ммоль триетиламіну в 3 мл сухого ацетонітрилу вносять 1,7 ммоль відповідного хлорангідриду **5a-g**. Реакційну суміш витримують в ультразвуковій бані 3-4 год за кімнатної температури. До реакційної маси додають 5 мл води, утворений осад виділяють центрифугуванням, двічі промивають водою і сушать у вакуумній шафі 8 год за температури 60 °С при 12 мм рт. ст. Виходи реакцій, температури топлення та опис ПМР-спектрів подано в таблиці 2.

Надійшла в редакцію 15.10.2008 р.

Synthesis of (1,1-dioxido-3-oxoisothiazolidin-2-yl)benzenamides

A.R. Synyugin, M.O. Chekanov, S.S. Lukashov, S.M. Yarmoluk

Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150 Zabolotnogo Str., Kyiv, 03143, Ukraine

Summary. Early it was shown some pharmacological value of substituted isothiazolin-3-one-1,1-dioxides. In our preliminary work the synthesis of isothiazolidin-3-one-1,1-dioxides was described. With the aim of widening of the range of isothiazolidinone-1,1-dioxide derivatives synthetic scheme of (oxoisothiazolidin-3-one-1,1-dioxide-2-yl) benzenamides preparation was developed.

Keywords: benzamides, 3-isothiazolidinone-1,1-dioxides, (3-oxoisothiazolidinone-1,1-dioxide-2-yl)benzoyl chlorides, methyl 3-(chlorosulfonyl)propanoate, [(2-carboxyethyl)sulfonyl]aminobenzoic acids, (3-oxoisothiazolidinone-1,1-dioxide-2-yl) benzamides.

Перелік літератури

1. *Lindeke B., Dahlbom R.* Acetylene compounds of potential pharmacological value. XL. n-(tert-aminoalkyl)-substituted 3-isothiazolidinone-1,1-dioxides and tetrahydro-1,2-thiazin-3-one-1,1-dioxides // *Acta Pharm. Suec.* — 1987. — Vol. 24. — P. 161-168.
2. *Чеканов М.О., Синюгін А.Р., Лукашов С.С., Ярмолюк С.М.* Синтез (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензенсульфонамідів // *Ukr. Bioorg. Acta.* — 2008. — Т. 6, № 1. — P. 55-60.
3. *Beck M.L.* Synthesis of 3-sulfopropionamide // *J. Org. Chem.* — 1968. — Vol. 33. — P. 897.
4. *Henry C.M.* The synthesis and reaction of some cyclic imides // *J. Am. Chem. Soc.* — 1958. — Vol. 80. — P. 973.