

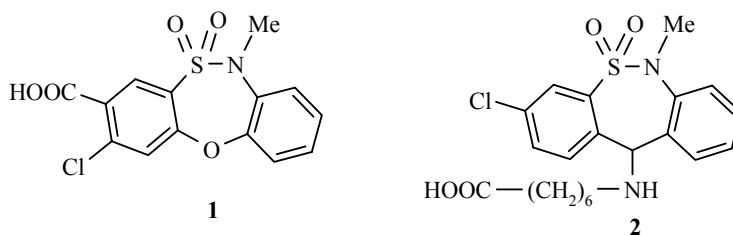
А. С. Быченков\*, А. В. Тарасов, П. К. Писарев, В. Ш. Фельдблюм,  
Ю. А. Москвичев

СИНТЕЗ N-МЕТИЛ-3-КАРБОКСИ-  
2-ХЛОРДИБЕНЗО[с, f][1,4,5]ОКСАТИАЗЕПИН-S,S-ДИОКСИДА  
И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

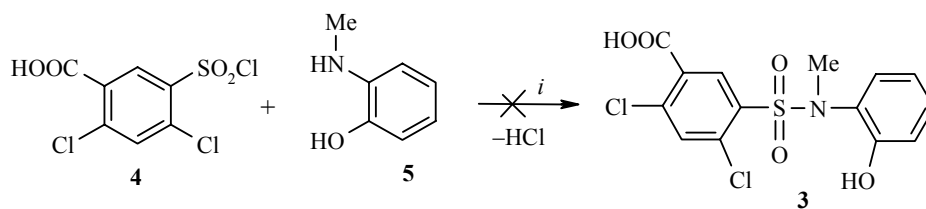
На основе метилового эфира 2,4-дихлор-5-хлорсульфонилбензойной кислоты получена новая дибензконденсированная оксатиазепинкарбоновая кислота, а также ее производные из N-фенил- и N-метиламидов 2,4-дихлор-5-хлорсульфонилбензойной кислоты. Предложены методы получения исходных ароматических сульфонилхлоридов.

**Ключевые слова:** дибензоксатиазепинкарбоновая кислота, дихлорангидрид 2,4-дихлор-5-сульфобензойной кислоты, метиловый эфир, N-фенил- и N-метиламиды 2,4-дихлор-5-хлорсульфонилбензойной кислоты.

В продолжение работ [1–3] по синтезу сульфонамидов дибензконденсированных семичленных гетероциклических соединений нами проведено исследование, направленное на разработку метода получения ароматической карбоновой кислоты **1**, в молекуле которой сульфогруппа находится в семичленном гетероцикле. Это вещество может оказаться интересным кандидатом для создания лекарственных препаратов, так как похожим по структуре соединением является широко используемый в медицинской практике трициклический антидепрессант тианептин **2** [4].

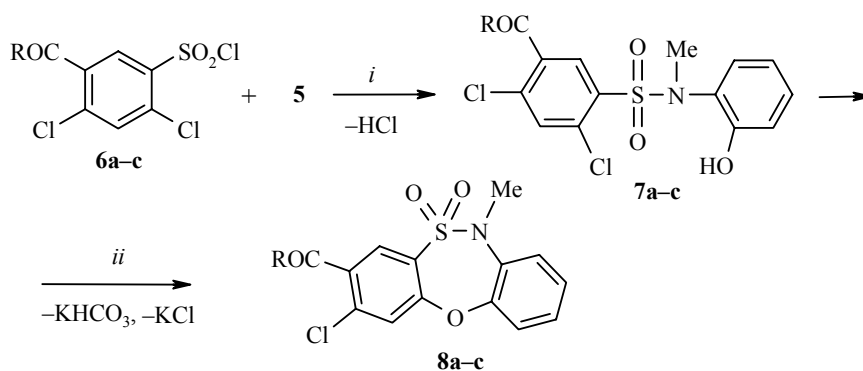


Ароматическую карбоновую кислоту **1** можно было бы синтезировать из сульфонамида **3**, однако получить последний взаимодействием сульфонилхлорида **4** с N-метил-*o*-аминофенолом **5** не удалось из-за смолообразования.



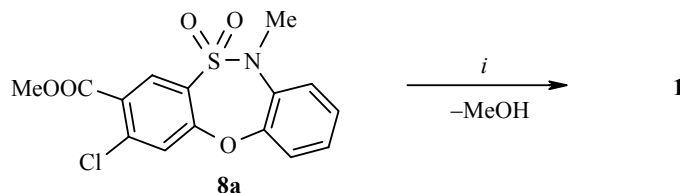
*i*: MeCN, 40 °C, 40 мин

Использование вместо сульфонила хлорида **4** его производных по карбоксильной группе **6** существенно облегчает получение соответствующих сульфонамидов. Так, при взаимодействии с аминоксенолом **5** метилового эфира, N-фениламида и N-метиламида 2,4-дихлор-5-хлорсульфонилбензойной кислоты **6a**, **6b** и **6c**, соответственно, при 40 °C за 40 мин в среде ацетонитрила удается синтезировать с выходом свыше 85% соответствующие сульфонамиды **7**, которые при температуре 70 °C в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> за 10 мин в ДМФА практически с количественным выходом дают дибензоксатиазепины **8**.



*i*: MeCN, 40 °C, 40 мин; *ii*: ДМФА, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 70 °C, 10 мин;  
**6-8 a** R = OMe, **b** R = NHPh, **c** R = NHMe

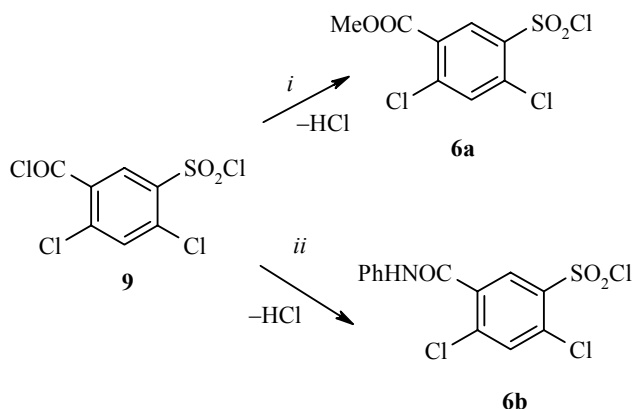
Щелочной гидролиз сложноэфирной группы соединения **8a** позволяет получить целевую ароматическую карбоновую кислоту **1**.



*i*: 1. KOH, H<sub>2</sub>O, кипение; 2. H<sup>+</sup>

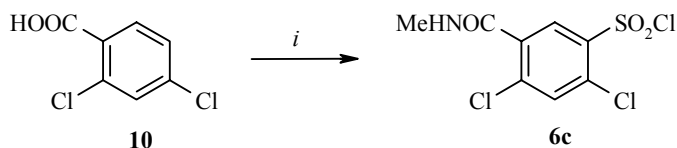
Наличие карбоксильной группы и атома хлора открывает пути для дальнейшей функционализации полученного продукта.

Синтез исходных сульфонилхлоридов **6a,b** основан на значительной разнице в реакционной способности хлорформильной и сульфонилхлоридной групп дихлорангидрида 3-сульфобензойной кислоты в реакциях с метиловым спиртом [5] и анилином [6, 7].



*i*: MeCN, MeOH, NEt<sub>3</sub>, 20 °C, 1 ч; *ii*: MeCN, PhNH<sub>2</sub>, 20 °C, 1 ч

Провести региоселективное взаимодействие дихлорангидрида **9** с алифатическим амином не удалось, анализ реакционной массы показал наличие побочного продукта замещения по обеим функциональным группам [7]. Поэтому нами был разработан метод синтеза сульфонилхлорида **6c**, основанный на предварительном сульфохлорировании 2,4-дихлорбензойной кислоты **10** с последующим амидированием карбоксильной группы N-метилсульфаминовой кислотой без выделения промежуточной 2,4-дихлор-5-хлорсульфонилбензойной кислоты [8].



*i*: 1) HClSO<sub>3</sub>, 140 °C, 2 ч; 2) 110 °C, MeHNSO<sub>3</sub>H, 2 ч

В указанных условиях удалось получить целевой хлорсульфонилбензамид **6c** с выходом 89%. Замена N-метилсульфаминовой кислоты на соответствующее производное мочевины CO(NHMe)<sub>2</sub> позволяет увеличить выход конечного продукта **6c** до 95% при снижении температуры реакции амидирования до 90 °C.

Получить соединения **6a–c**, используемые для синтеза как

дибензоксатиазепинкарбоновой кислоты **1**, так и ее производных **8a–c**, прямым сульфохлорированием соответствующих производных 2,4-дихлорбензойной кислоты не представляется возможным по причине поливариантности вступления сульфогруппы в бензанилиды или химической неустойчивости сложноэфирной и амидной групп в условиях указанной реакции.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на приборе Bruker DRX 500 (500 МГц) в  $\text{DMSO-}d_6$ , внутренний стандарт ТМС. Содержание азота, углерода, водорода определено на элементном анализаторе FLASH 1112, а содержание серы – титриметрическим методом после сжигания в колбе Шонигера.

2,4-Дихлорбензойная кислота **10** и N-метил-*o*-аминофенол **5** являются коммерчески доступными соединениями [9].

Соединения **4** и **9** синтезированы аналогично сульфонилахлоридам бензойных кислот и дихлорангидридам 3-сульфобензойных кислот, общие методики которых приведены в работах [8] и [6] соответственно.

Метилловый эфир, N-фениламид и N-метиламид 2,4-дихлор-5-хлорсульфонилбензойной кислоты **6a–c** получены по методикам, предложенным в работах [5], [6] и [8] соответственно.

**Метилловый эфир 2,4-дихлор-5-хлорсульфонилбензойной кислоты (6a).** Выход 72%, т. пл. 59–61 °С. Найдено, %: С 32.25; Н 1.64; Cl 33.88; S 10.78.  $\text{C}_8\text{H}_5\text{Cl}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 31.65; Н 1.66; Cl 35.04; S 10.56.

**N-Фениламид 2,4-дихлор-5-хлорсульфонилбензойной кислоты (6b).** Выход 80%, т. пл. 143–145 °С. Найдено, %: С 42.80; Н 2.10; Cl 29.11; N 3.75; S 8.77.  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 42.82; Н 2.21; Cl 29.17; N 3.84; S 8.79.

**N-Метиламид 2,4-дихлор-5-хлорсульфонилбензойной кислоты (6c).** Выход 95%, т. пл. 167–169 °С. Найдено, %: С 31.68; Н 1.91; Cl 35.14; N 4.65; S 10.54.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 31.76; Н 2.00; Cl 35.15; N 4.63; S 10.60.

**Синтез сульфонамидов 7a–c** (общая методика). В раствор 8 ммоль N-метил-*o*-аминофенола **5** в 2 мл ацетонитрила, помещенный в трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и термометром, при перемешивании всыпают 4 ммоль соответствующего сульфонилахлорида **6a–c**. Реакционную массу нагревают до 40 °С и перемешивают 40 мин, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизуют из смеси растворителей изопропиловый спирт–ДМФА, 1:2, и высушивают в сушильном шкафу до постоянного веса.

**Метилловый эфир 5-[(2-гидроксифенил)метилсульфамоил]-2,4-дихлорбензойной кислоты (7a).** Выход 88%, т. пл. 146–147 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.25 (3H, с,  $\text{SO}_2\text{NCH}_3$ ); 3.57 (3H, с,  $\text{COOCH}_3$ ); 6.75–6.81 (2H, м, H-4',6'); 7.09 (1H, д, д,  $J = 7.9$ ,  $J = 1.3$ , H-3'); 7.15 (1H, т, д,  $J = 8.9$ ,  $J = 1.4$ , H-5'); 8.05 (1H, с, H-3); 8.15 (1H, с, H-6); 9.73 (1H, с, OH). Найдено, %: С 46.36; Н 3.30; N 3.73; S 8.00.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 46.17; Н 3.36; N 3.59; S 8.22.

**N-Фенил-5-[(2-гидроксифенил)метилсульфамоил]-2,4-дихлорбензамид (7b).** Выход 91%, т. пл. 197–200 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.26 (3H, с,  $\text{SO}_2\text{NCH}_3$ ); 6.76 (1H, т, д,  $J = 7.7$ ,  $J = 1.3$ , H-5'); 6.84 (1H, д, д,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.3$ , H-3'); 7.08–7.17 (3H, м, H-2"–4"); 7.36 (2H, т,  $J = 8.1$ , H-1",5"); 7.66 (2H, д,  $J = 7.7$ , H-6'); 7.90 (1H, с, H-3); 8.01 (1H, с, H-6); 9.57 (1H, с, OH); 10.52 (1H, с, CONH). Найдено, %: С 52.83; Н 3.53; N 6.53; S 7.00.  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 53.23; Н 3.57; N 6.21; S 7.10.

**N-метил-5-[(2-гидроксифенил)метилсульфамоил]-2,4-дихлорбензамид (7с).** Выход 89%, т. пл. 207–208.5 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.74 (3H, д, J = 4.6, CONHCH<sub>3</sub>); 3.25 (3H, с, SO<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>); 6.75 (1H, т. д, J = 7.7, J = 1.4, H-5'); 6.82 (1H, д. д, J = 8.2, J = 1.3, H-6'); 7.06 (1H, д. д, J = 7.9, J = 1.6, H-3'); 7.14 (1H, т. д, J = 8.1, J = 1.7, H-4'); 7.59 (1H, с, H-3); 7.91 (1H, с, H-6); 8.5 (1H, уш. с, CONH); 9.56 (1H, с, OH). Найдено, %: С 46.58; Н 3.66; N 7.38; S 8.11. С<sub>15</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 46.28; Н 3.63; N 7.20; S 8.24.

Попытку синтезировать соединение **3** проводили аналогично методике получения сульфониламидов **7а–с**.

**Синтез дибензоксаптиазепинов 8а–с** (общая методика). Раствор **3** ммоль соответствующего сульфониламида **7а–с** в 10 мл ДМФА и 6 ммоль карбоната калия нагревают до 70 °С и перемешивают 10 мин, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в 10 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси изопропиловый спирт–ДМФА, 1:1, и высушивают в сушильном шкафу до постоянного веса.

**N-Метил-3-метоксикарбонил-2-хлордibenzo[с, f][1,4,5]оксаптиазепин-S,S-диоксид (8а).** Выход 92%, т. пл. 165–166 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 3.3 (3H, с, SO<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>); 3.89 (3H, с, COOCH<sub>3</sub>); 7.38 (1H, т. д, J = 7.6, J = 1.7, H-8); 7.44–7.51 (2H, м, H-7,9); 7.55 (1H, д. д, J = 7.8, J = 1.6, H-10); 7.85 (1H, с, H-1); 8.5 (1H, с, H-4). Найдено, %: С 51.03; Н 3.43; N 4.11; S 8.63. С<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 50.93; Н 3.42; N 3.96; S 9.06.

**N-Метил-3-фенилкарбамоил-2-хлордibenzo[с, f][1,4,5]оксаптиазепин-S,S-диоксид (8б).** Выход 94%, т. пл. 176–178 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 3.26 (3H, с, SO<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>); 7.13 (1H, т, J = 7.4, H-8); 7.34–7.40, 7.45–7.52, 7.56 (6H, м, H-11,12; м, H-13–15; д. д, J = 1.5, J = 7.9, H-10); 7.68 (2H, д, J = 7.9, H-7,9); 7.85 (1H, с, H-1); 8.0 (1H, с, H-4); 10.52 (1H, с, CONH). Найдено, %: С 58.10; Н 3.69; N 6.77; S 7.48. С<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 57.90; Н 3.64; N 6.75; S 7.73.

**N-Метил-3-метилкарбамоил-2-хлордibenzo[с, f][1,4,5]оксаптиазепин-S,S-диоксид (8с).** Выход 91%, т. пл. 201–203 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.77 (1H, д, J = 4.6, CONHCH<sub>3</sub>); 3.30 (3H, с, SO<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>); 7.35 (1H, т. д, J = 7.5, J = 1.7, H-8); 7.43–7.50 (2H, м, H-7,9); 7.54 (1H, д. д, J = 7.9, J = 1.6, H-10); 7.76 (1H, с, H-1); 7.80 (1H, с, H-4); 8.51 (1H, с, CONH). Найдено, %: С 51.45; Н 3.75; N 8.14; S 8.94. С<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 51.07; Н 3.71; N 7.94; S 9.09.

**N-Метил-3-карбокси-2-хлордibenzo[с, f][1,4,5]оксаптиазепин-S,S-диоксид (1).** Смесь 2 ммоль метилового эфира ароматической карбоновой кислоты **8а**, 4 ммоль KOH и 10 мл воды кипятят до растворения твердого осадка, охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают механические примеси, а фильтрат подкисляют 10% раствором HCl до кислой среды, выпавший осадок отфильтровывают и высушивают в сушильном шкафу до постоянного веса. Выход кислоты **1** 95%, т. пл. 213–215 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 3.22 (3H, с, SO<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>); 7.38 (1H, т. д, J = 8.4, J = 1.4, H-8); 7.44–7.51 (2H, м, H-7,9); 7.55 (1H, д. д, J = 8.1, J = 0.8, H-10); 7.8 (1H, с, H-1); 8.21 (1H, с, H-4); 13.8 (1H, уш. с, COOH). Найдено, %: С 49.01; Н 2.86; N 4.03; S 9.21. С<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 49.49; Н 2.97; N 4.12; S 9.44.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. С. Быченков, А. В. Тарасов, П. К. Писарев, В. Н. Спиридонова, Ю. А. Москвичев, *Изв. вузов. Хим. и хим. технология*, **51**, № 4, 3 (2008).
2. А. С. Быченков, А. В. Тарасов, П. К. Писарев, В. Н. Спиридонова, Ю. А. Москвичев, *Изв. вузов. Хим. и хим. технология*, **51**, № 4, 5 (2008).

3. А. С. Быченков, А. В. Тарасов, П. К. Писарев, В. Н. Спиридонова, Ю. А. Москвичев, *Изв. вузов. Хим. и хим. технология*, **51**, № 4, 6 (2008).
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 2005, с. 108.
5. А. В. Тарасов, А. С. Быченков, П. К. Писарев, Ю. А. Москвичев, *Изв. вузов. Хим. и хим. технология*, **51**, № 8, 11 (2008).
6. Г. Н. Тимошенко, А. К. Григоричев, Ю. А. Москвичев, Г. С. Миронов, *Изв. вузов. Хим. и хим. технология*, **29**, № 5, 23 (1986).
7. Ю. А. Москвичев, А. К. Григоричев, А. В. Тарасов, Г. Н. Тимошенко, *Изв. вузов. Хим. и хим. технология*, **33**, № 12, 15 (1990).
8. П. К. Писарев, Дис. канд. хим. наук, Иваново, 2008.
9. *Feine Chemikalien*, Acros Organics, Deutschland, 2001–2002.

*Ярославский государственный  
технический университет,  
Ярославль 150023, Россия  
e-mail: bychenkovas@ystu.ru*

*Поступило 07.06.2008  
После переработки 03.03.2009*