

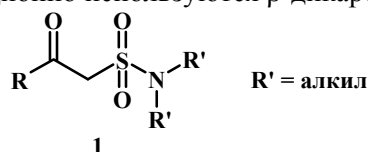
УДК 547.452.4:(542.913+543.42)

СИНТЕЗ АЦИЛМЕТАНСУЛЬФАМИДОВ ПО РЕАКЦИИ КЛЯЙЗЕНА**Е.Г. Швец, М.А. Колосов, А.В. Подворотняя, В.Д. Орлов**

Разработан метод получения ценных билдинг-блоков – N,N-дизамещенных β-кетосульфамидов – на примере конденсации N,N-дизамещенных метансульфамидов с этилбензоатом, метилциннамоатом и этилацетатом по Кляйзену. Показано, что при использовании в исследуемой реакции этилацетата образование ацетоуксусного эфира идет лишь в незначительной степени.

Ключевые слова: β-кетосульфамиды, конденсация Кляйзена, 1-(метилсульфонил)пиперидин.

β-Кетосульфамиды типа **1** являются ценными билдинг-блоками, которые могут быть в перспективе использованы в реакции Биджинелли, синтезе дигидропиридинов по Ганчу и других превращениях, в которых традиционно используются β-дикарбонильные соединения [1–5].



Отметим, что при использовании в упомянутых реакциях соединений **1** в гетероциклический фрагмент вводится сульфамидный заместитель, фармакофорные свойства которого давно известны [6–7].

Ранее [8] для синтеза соединений этого типа мы использовали последовательное литирование N,N-дизамещенного метансульфамида, действие алифатического альдегида и затем окисление полученного β-сульфоспирта (подобно [9]).

Нам представлялся весьма перспективным способ получения соединений типа **1** путем конденсации Кляйзена N,N-дизамещенных метансульфамидов и сложных эфиров, что позволило бы избежать реакций литирования при низких температурах [10] и использования производных ацетонсульфокислоты [11].

Поскольку подходы к синтезу данных соединений весьма мало изучены, исследование возможности их получения по Кляйзену является актуальной задачей.

В качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие 1-(метилсульфонил)пиперидина **2a** и этилбензоата, который принципиально не может дать продуктов самоконденсации, по стандартным методикам получения β-дикарбонильных соединений по Кляйзену [12, 13] (схема 1).

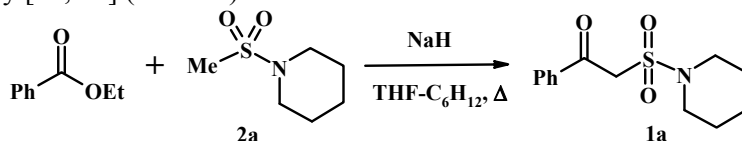


Схема 1

В ходе отработки условий реакции мы варьировали время кипячения и соотношение реагентов (таблица 1).

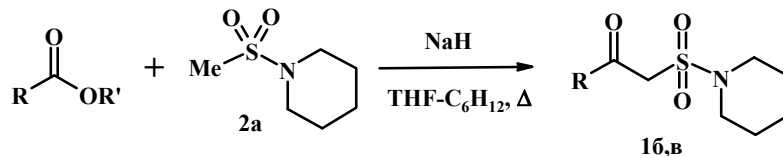
Опыт	Время кипячения, ч.	Избыток NaH относительно сульфамида, экв.	Избыток PhCOOEt относительно сульфамида, экв.	Выход продукта, %
1	3	1.2	1.5	38
2	13	1.5	1.5	48
3 ¹⁾	16	1.7	1.5	79

1) см. экспериментальную часть.

После отработки методики синтеза соединения **1a** мы применили её для получения соединений **1б,в** (схема 2), используя сложные эфиры иной природы. Время кипячения в случае мало-

активного метилциннамоата увеличили до 21 часа, а при использовании более реакционноспособного этилацетата – уменьшили до 14 часов (см. экспериментальную часть).

Стоит отметить, что использование этилацетата в качестве карбонильного компонента реакции приводит к ожидаемой примеси ацетоуксусного эфира на уровне 10-15 % (вероятно, из-за сравнимых значений pK_a этилацетата и сульфида), однако продукт реакции **1в** можно эффективно перекристаллизовать из этанола.



16: R = PhCH=CH, R' = Me (61 %)

1в: R = Me, R' = Et (48 %)

Схема 2

В качестве примера на рис. 1 приведен ^1H ЯМР-спектр соединения **2б**, в котором наблюдаются дублеты протонов циннамоильного фрагмента при 7.72 м. д. и 7.00 м. д., соответственно, мультиплеты протонов ароматического кольца в областях 7.68–7.71 м. д. и 7.42–7.46 м. д., синглет протонов метиленовой группы при 4.50 м. д. и мультиплеты протонов пиримидинового цикла в области сильных полей (3.14–3.18 м.д. и 1.44–1.53 м.д.).

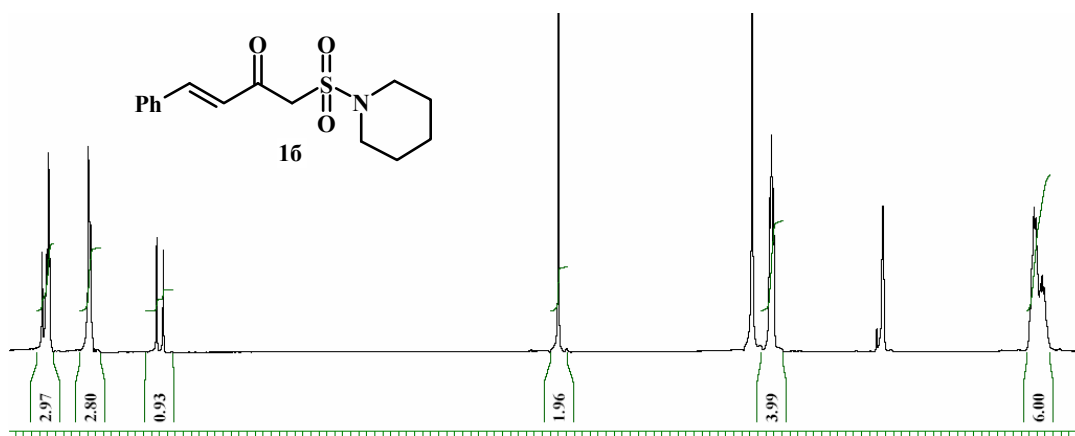


Рисунок 1. ^1H ЯМР-спектр соединения **1б**.

При введении в реакцию N,N-диметилметансульфонамида вместо 1-(метилсульфонил)пиперидина в аналогичных условиях оказалось, что процесс идет более активно, и после обработки реакционной смеси, кроме целевого β -кетосульфида **1г** и исходных соединений, в ней было обнаружено некоторое количество ацетоуксусного эфира. Разделить указанную смесь перегонкой не удалось из-за близких температур кипения ее компонентов. В то же время, снижение температуры реакции до комнатной позволило выделить целевое вещество **1г** с выходом 58 % (схема 3, см. эксп. часть).

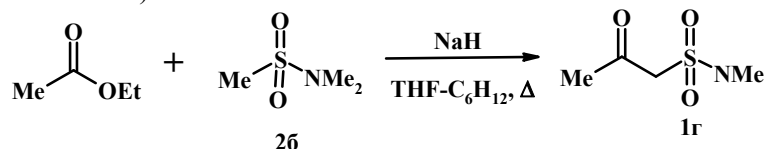


Схема 3

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H были измерены на приборе Bruker Avance 400 (400 МГц) в растворах ДМСО- d_6 . Температуры плавления определяли на столике Кюфлера. ТГФ (НПП «Укроргсинтез») абсолютизировали перегонкой над расплавленным калием непосредственно.

венно перед использованием. Этилацетат (НПП «Укроргсинтез») перегоняли и высушивали над прокаленным K_2CO_3 . Без дополнительной очистки использовали коммерчески доступные растворители и реактивы: хлористый метилен, сульфат натрия, гидрид натрия (суспензия 60% в минеральном масле), метанол, этанол, циклогексан, уксусную кислоту, серную кислоту (всё – НПП «Укроргсинтез») и метилциннамоат (Химический завод имени Войкова). Этилбензоат делали по общей методике (напр., [12]). Метансульфамиды были получены по литературной методике [14] исходя из метансульфохлаорида (Sigma-Aldich), пиперидина (НПО «Биохимреактив») и гидрохлорида диметиламина (Ангарский завод химреактивов). Соединение **1в** известно [8]. Все синтезы проводили в атмосфере аргона.

β-Кетосульфамиды (1а,б). К суспензии NaH (60 % в масле, 1.7 г, 42.8 ммоль) в 30 мл смеси ТГФ–циклогексан (1:1 об.) при перемешивании приливают раствор 1-(метилсульфонил)пиперидина **2а** (4.1 г, 25.1 ммоль) и соответствующего сложного эфира (37.7 ммоль) в 5 мл ТГФ, после чего смесь кипятят (для соединения **1а** – 16 часов, для соединения **1б** – 21 час, для соединения **1в** – 14 часов). После охлаждения реакционную смесь фильтруют, осадок натриевой соли продукта реакции промывают ТГФ (3×10 мл), после чего его растворяют в 100 мл воды, к смеси добавляют уксусную кислоту до pH 7. Водную фазу обрабатывают, как указано ниже.

1-(1-Пиперидинилсульфонил)-2-фенилэтаналь (1а). После нейтрализации водную фазу экстрагируют CH_2Cl_2 (3×40 мл), экстракт сушат над Na_2SO_4 , осушитель фильтруют. После упаривания растворителя при пониженном давлении получают продукт реакции **1а**, который очищают перекристаллизацией из EtOH. Выход 5.31 г (79 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 92–95 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.01 (2H, д, Ar, $J = 7.2$); 7.66 (1H, т, Ar); 7.53 (2H, т, Ar); 4.83 (2H, с, SCH_2); 3.12–3.20 (4H, м, $N(CH_2)_2$); 1.42–1.55 (6H, м, $(CH_2)_3$).

4-(1-Пиперидинилсульфонил)-1-фенилбут-1-ен-3-он (1б). В водной фазе выпадает осадок, который фильтруют, промывают водой, высушивают на воздухе, после чего перекристаллизовывают из MeOH. Выход 4.50 г (61 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 87–90 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.72 (1H, д, $CH=CH$, $J = 12.0$); 7.68–7.71 (2H, м, ArH); 7.42–4.46 (3H, м, ArH); 7.00 (1H, д, $CH=CH$, $J = 16.4$); 4.50 (2H, с, SCH_2); 3.14–3.18 (4H, м, $N(CH_2)_2$); 1.44–1.53 (6H, м, $(CH_2)_3$).

1-(1-Пиперидинилсульфонил)ацетон (1в). К суспензии NaH (60 % в масле, 1.7 г, 42.8 ммоль) в 30 мл смеси ТГФ–циклогексан (1:1 об.) при перемешивании приливают раствор 1-(метилсульфонил)пиперидина **2а** (4.1 г, 25.1 ммоль) в 5 мл ТГФ и перемешивают один час. После этого по каплям в течение 40 минут добавляют этилацетат (2.4 г, 27.7 ммоль), после чего реакционную смесь кипятят в течение 14 часов. После охлаждения смесь фильтруют, осадок промывают ТГФ (3×10 мл), после чего растворяют в 100 мл воды, смесь нейтрализуют добавлением уксусной кислоты. Целевое вещество экстрагируют CH_2Cl_2 (3×40 мл), экстракт сушат над Na_2SO_4 , осушитель фильтруют. После упаривания растворителя при пониженном давлении получают продукт **1в**. Перекристаллизация из этанола. Выход 2.48 г (48 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 57–59 °С (лит. 57–59 °С [8]).

Получение N,N-диметил-2-оксо-1-пропансульфонамида (1г). К суспензии NaH (60 % в масле, 2.52 г, 63.0 ммоль) в 30 мл смеси ТГФ–циклогексан (1:1 об.) при перемешивании добавляют раствор N,N-диметилметансульфонамида **2б** (3.1 г, 25.2 ммоль) в 15 мл ТГФ, смесь перемешивают один час при комнатной температуре. Далее по каплям в течение 30 минут добавляют этилацетат (4.44 г, 50.4 ммоль). Смесь перемешивают 17 часов. Затем реакционную смесь фильтруют, осадок промывают ТГФ (3×10 мл), после чего растворяют в 100 мл воды и нейтрализуют конц. серной кислотой. Водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 (3×40 мл), экстракт сушат над Na_2SO_4 , осушитель фильтруют. После упаривания растворителя при пониженном давлении получают продукт **1г**. Выход 2.45 г (59 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 40–42 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.25 (2H, с, SCH_2); 2.75 (6H, с, $N(CH_3)_2$); 2.26 (3H, с, CH_3).

Литература

1. K. Singh, K. Singh // Adv. Heterocycl. Chem. – 2012. – P. 223–308.
2. C. O. Kappe // Acc. Chem. Res. – 2000. – Vol. 33. – P. 879–888
3. A. A. Fesenko, A. D. Shutalev // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – P. 7219–7226.
4. J.-P. Wang, Y. Liu // RCS Adv. – 2012. – Vol. 2. – P. 9763–9777.
5. P. A. Hopes, A. J. Parker, I. Patel // Org. Process Res. Dev. – 2006. – Vol. 10. – P. 808–813.

6. A. Vandi, Th. Moeller, L. F. Audrieth // *J. Org. Chem.* – 1961. – Vol. 26. – P. 1136–1138.
7. R. J. Henry // *Bacteriol. Rev.* – 1943. – Vol. 7, № 4. – P. 175–262.
8. М. А. Колосов, М. Д. К. Ал-Огаили, О. Г. Кулык, В. Д. Орлов // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2015. – 51, № 7 – С. 691–694.
9. E. J. Corey, M. Chaykovsky // *J. Am. Chem. Soc.* – 1965. – Vol. 87. – P. 1345–1353.
10. M. Leclercq, M.-J. Brienne // *Tetrahedron. Lett.* – 1990. – Vol. 31. – P. 3875–3878.
11. F. Ogura, T. Otsubo, T. Sakamoto, H. Yamaguchi // *Bull. Chem. Soc. Jap.* – 1984. – Vol. 57. – P. 1691–1692.
12. *Органикум: в 2 т. Пер. с нем. 4-е изд. / [Х. Беккер, Р. Беккерт, В. Бергер, К. Гевальд и др.] – М.: Мир, 2008. – Т. 2 – 488 с.*
13. *Методы эксперимента в органической химии. Пер. с нем. 3-е изд. / [Вейганд-Хильгетаг] – М.: Химия, 1968. – 944 с.*
14. G. Zhou, P. Ting, R. Aslanian, J. Piwinski // *J. Org. Lett.* – 2008. – 10, № 12. P. 2517–2520.

References

1. K. Singh, K. Singh // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 2012. – P. 223–308.
2. C. O. Kappe // *Acc. Chem. Res.* – 2000. – Vol. 33. – P. 879–888
3. A. A. Fesenko, A. D. Shutalev // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66. – P. 7219–7226.
4. J.-P. Wang, Y. Liu // *RCS Adv.* – 2012. – Vol. 2. – P. 9763–9777.
5. P. A. Hopes, A. J. Parker, I. Patel // *Org. Process Res. Dev.* – 2006. – Vol. 10. – P. 808–813.
6. A. Vandi, Th. Moeller, L. F. Audrieth // *J. Org. Chem.* – 1961. – Vol. 26. – P. 1136–1138.
7. R. J. Henry // *Bacteriol. Rev.* – 1943. – Vol. 7, № 4. – P. 175–262.
8. М. А. Колосов, М. Д. К. Ал-Огаили, О. Г. Кулык, В. Д. Орлов // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – Vol. 51. – P. 691–694.
9. E. J. Corey, M. Chaykovsky // *J. Am. Chem. Soc.* – 1965. – Vol. 87. – P. 1345–1353.
10. M. Leclercq, M.-J. Brienne // *Tetrahedron. Lett.* – 1990. – Vol. 31. – P. 3875–3878.
11. F. Ogura, T. Otsubo, T. Sakamoto, H. Yamaguchi // *Bull. Chem. Soc. Jap.* – 1984. – Vol. 57. – P. 1691–1692.
12. *Organikum: Organisch-chemisches Grundpraktikum. 22. Aufl. / [H. G. O. Becker et al.] – Weinheim: Wiley-VCH, 2004. – 874 s.*
13. *Organisch-chemische experimentierkunst. 3. Aufl. / [C.Weygand, G. Hilgetag] – Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1964. – 1142 s.*
14. G. Zhou, P. Ting, R. Aslanian, J. Piwinski // *J. Org. Lett.* – 2008. – 10, № 12. P. 2517–2520.

Поступила до редакції 8 жовтня 2016 р.

М.О. Колосов, О.Г. Швець, А.В. Підворотняя, В.Д. Орлов. Синтез ацилметансульфамідів за реакцією Кляйзена.

Розроблено метод отримання цінних білдинг-блоків – N,N-дизаміщених β-кетосулфамідів – на прикладі конденсації N,N-дизаміщених метансульфамідів з етилбензоатом, метилциннамоатом та етилацетатом за Кляйзеном. Показано, що при використанні у досліджуваній реакції етилацетату утворення ацетооцтового ефіру відбувається лише в незначній мірі.

Ключові слова: β-кетосулфаміди, конденсація Кляйзена, 1-(метилсульфоніл)піперидин.

M.A. Kolosov, E.H. Shvets, A.V. Podvorotnyaya, V.D. Orlov. Synthesis of acylmethanesulfonamides by Claisen reaction.

A method of valuable building-blocks – N,N-disubstituted β-ketosulfonamides – synthesis was developed on the example of condensation of N,N-disubstituted methanesulfonamides with ethyl benzoate, methyl cinnamate and ethyl acetate by Claisen. It was shown, that when ethylacetate is used in investigated reaction the formation of ethyl acetoacetate occurs only in small amounts.

Keywords: β-ketosulfonamides, Claisen condensation, 1-(methylsulfonyl)piperidine.