

Сульфамиды в синтезе гетероциклических соединений

Г.А.Гагиева, А.Н.Кравченко, О.В.Лебедев

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук
117913 Москва, Ленинский просп., 47, факс (095) 135 – 5328

Проведен сравнительный анализ строения и физико-химических свойств сульфамидов и мочевины. Описаны новые методы синтеза гетероциклических соединений, содержащих сульфамидный фрагмент, и их свойства.

Библиография — 112 ссылок.

Оглавление

I. Введение	239
II. Строение и физико-химические свойства сульфида	239
III. Синтез гетероциклических соединений, содержащих сульфамидный фрагмент	240
IV. Свойства циклических сульфамидов	245

I. Введение

Химии сульфамидов в литературе уделяется достаточно большое внимание. Синтез, физико-химические свойства и реакции этих соединений неоднократно рассматривались в обзорах, частично или полностью посвященных сульфамидам.^{1–13} Однако со времени опубликования последнего обзора¹³ прошло больше 10 лет; за это время накопилось много новых экспериментальных данных, требующих дальнейшего обобщения.

Постоянный интерес к сульфамидам можно объяснить тем, что линейные и циклические продукты, содержащие сульфамидные фрагменты, обладают широким спектром физиологической активности. Так, сульфамидоламины проявляют противоязвенную¹⁴ и диуретическую¹⁵ активность, 4-фенил-1,2,5-тиадиазолидин-3-он-1,1-диоксид активен против судорог,¹⁶ 5-алкил-2-фосфинилоксиметил-1,2,5-тиадиазолидин-3-он-1,1-диоксиды предлагаются для лечения ревматоидных артритов,¹⁷ а 1,2,5-тиадиазолидин-1,1-диоксиды с индольным заместителем в положении 2 — для лечения мигрени.^{18,19} 5-Алкил-2-фторметил-1,2,5-тиадиазолидин-3-он-1,1-диоксиды ингибируют ферменты — эластазу лейкоцитов человека и катепсин G.²⁰ 6,7-Дигидро-5H-циклопента[с]- и 5,6,7,8-тетрагидробензо[с]-2,1,3-тиадиазин-2,2-диоксиды являются миорелаксантами,²¹ а 3,5-диоксо-1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксиды — противовоспалительными агентами.²² Арилзамещенные 7- и 8-членные циклические сульф-

амиды ингибируют ВИЧ-1 протеазу.^{23,24} Многие сульфамиды обладают антибактериальными свойствами.^{25,26}

Сульфамиды применяют также в фотографии,²⁷ фунгицидных²⁸ и инсектицидных²⁹ смесях, в качестве детергентов.³⁰ 3,5-Диоксо- и 3,5-диимино-1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксиды используют для получения азокрасителей.³¹ 3-Амино-1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксиды проявляют фунгистатическую активность,³² а S,S-диоксиды бензотиадиазина, тиадиазина, тиатриазина и некоторые нециклические сульфамиды — гербицидную активность.^{33–35}

В 1980-е годы среди сульфамидов выявлен новый класс хиральных окисляющих агентов — 2-сульфамидоксазиридины, проявляющие высокую энантиоселективность (40–91%) в реакции асимметрического окисления сульфидов до сульфоксидов.^{36–38}

По мнению ряда авторов,^{1,7,14,39–42} повышенный интерес к производным сульфамидов обусловлен их структурным подобием мочевины. В этой связи нам показалось целесообразным провести сравнительный анализ строения и физико-химических свойств сульфида и мочевины. Однако основной целью настоящего обзора является систематизация методов синтеза гетероциклических соединений на основе сульфида. Там, где это возможно, проводится сравнительный анализ свойств циклических сульфамидов со свойствами соответствующих циклических мочевины.

II. Строение и физико-химические свойства сульфида

В то время как электронное строение карбонильной группы всесторонне изучено и подробно описано, сведения об электронном строении сульфонильной группы неоднозначны. Пока нет окончательного решения о характере S—O-связи: является ли она чисто полярной, семиполярной, ковалентной двойной или «промежуточной».

Вопрос о природе сульфонильных групп тесно связан с вопросом об участии d-орбиталей атома серы в связывании с другими элементами и с возможностью проявления серой «гипервалентности» в нарушение льюисовского правила октета.⁴³

Данные квантово-химических расчетов в базисах 3-21G* и 6-31G* (т.е. с учетом вклада d-орбиталей) для серии модельных соединений, содержащих SO- и SO₂-группы,

Г.А.Гагиева. Аспирант лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН. Телефон: (095)938 – 3579.

Область научных интересов: химия азотсодержащих гетероциклических соединений и биологически активных веществ.

А.Н.Кравченко. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (095)938 – 3579.

Область научных интересов: химия биологически активных веществ.

О.В.Лебедев. Доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (095)938 – 3579.

Область научных интересов: химия азотсодержащих гетероциклических соединений.

Дата поступления 25 ноября 1999 г.

говорят о том, что вклад d -орбиталей в образование $S-O$ связи незначителен.^{44,45} Так, авторы работы⁴⁴ пришли к выводу, что характер связи $S-O$ определяется в основном частично ионной σ -связью и $\pi-\sigma^*$ -«отрицательной гиперконъюгацией». В то же время изучение расчетными методами электронного строения сульфамидов и гетероциклических соединений, содержащих SO_2 -группу, показало, что $p_\pi-d_\pi$ -взаимодействие с участием d -орбиталей атома серы вносит определенный вклад в образование кратной связи $S-O$.^{45–50} Согласно этим работам связь $S-O$ имеет две составляющие σ - и π -типа: σ -связь между соответствующими атомными орбиталями атомов кислорода и серы и π -связь между тремя свободными электронными парами кислорода, поляризованными по направлению к атому серы, с одной стороны, и p - и d -орбиталями атома серы, с другой. Однако нельзя утверждать, что связь $S-O$ двойная, поскольку взаимодействие π -типа представляет собой $p_\pi-d_\pi$ -связывание, включающее все три электронные пары кислорода. Тем не менее, как и в работе⁴³, мы будем условно обозначать их как $O=S=O$. При этом следует помнить, что эти «двойные» связи существенно отличаются от двойных связей, образуемых элементами второго периода (например, от связей $C=O$), и характеризуются значительным вкладом ионного состояния.^{43–50}

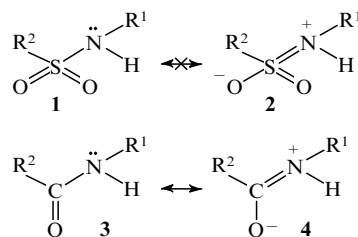
Своеобразное строение сульфогруппы сказывается как на пространственной конфигурации атомов в молекуле сульфида, так и на распределении электронной плотности. В последнее время появился ряд работ, посвященных изучению кристаллической структуры сульфида методами РСА и дифракции нейтронов (табл. 1).^{49,51,52} Согласно полученным данным атом S в молекуле сульфида имеет тетраэдрическую конфигурацию связей, а атом N — пирамидальную, тогда как в амидах и мочеvine атом азота находится в состоянии sp^2 -гибридизации и имеет плоскую конфигурацию связей.⁵² Молекула мочевины является плоской и симметричной, углы связей в ней мало отличаются от 120° (см. работу⁵³). Такое строение соответствует представлению о сопряжении между π -электронами двойной связи $C=O$ и неподеленными электронными парами атомов азота. В то же время в молекуле сульфида возможностей для подобного сопряжения нет из-за отсутствия у атома серы свободных орбиталей для участия в делокализации электронов. В работах^{45,47} показано, что d -орбитали атома серы не участвуют в связывании атомов S и N в сульфидах. Найдено

Таблица 1. Сравнительные характеристики молекул сульфида и мочевины.

Параметр	Сульфамид		Мочевина	
Длины связей, Å	S—O	1.434	C—O	1.276
	S—N	1.614	C—N	1.356
	N—H	1.034	N—H	1.046
	N—H'	1.038	N—H'	1.070
Валентные углы, град	O—S—O'	118.0	O—C—N	120.9
	O—S—N	106.2	N—C—N'	118.2
	O'—S—N	107.0	C—N—H	122.5
	N—S—N'	111.7	C—N—H'	120.5
	H—N—H'	112.5	H—N—H'	117.0
Двугранный угол, град	OSO/NSN	89.39		
Валентные колебания, cm^{-1}	N—H	3210–3372	N—H	3342–3449
	SO ₂	1315–1369, 1145–1155	C=O	1681
	SN ₂	870–955	CN	1004, 1466

Примечание. Геометрические параметры для молекулы сульфида взяты из работ^{51,52}, для мочевины — из работы⁵³, а частоты валентных колебаний — из работ^{53–56}.

также, что для сульфамидов не существует резонансной предельной структуры **2**, аналогичной структуре **4** для амидов карбоновых кислот.⁵⁷



Группа SO_2 характеризуется более сильным электроакцепторным действием, чем карбонильная, поэтому кислотность аминогрупп в сульфамиде выше, чем в мочеvine. Так, аминогруппы в мочеvine имеют слабоосновный характер, а в сульфамиде — слабокислый. Известны соли мочевины с кислотами⁵⁸ и соли сульфида с тяжелыми (например, $AgNHSO_2NHAg$) и щелочными металлами.^{1,12,59} Эти данные согласуются с приведенными индукционными константами Тафта σ_1 для электроакцепторных заместителей в диоксане (σ_1') и слабокислотных растворителях (σ_1'').⁶⁰

Группа	σ_1'	σ_1''
CONH ₂	0.11	0.21 ± 0.02
SO ₂ NH ₂	0.38	0.46 ± 0.03

Таким образом, сульфамид можно рассматривать как аналог карбамида лишь с определенными оговорками. Главная из них состоит в том, что в сульфамиде не реализуется сопряжение $N-SO_2$ по причинам электронного и пространственного характера, кроме того, в сульфидах значительно более высокая кислотность NH -связи и, соответственно, более низкая основность атома азота, чем в мочеvine.

Расчеты *ab initio*^{45–50} геометрии, дипольных моментов, атомных зарядов и порядков связей в сульфидах и гетероциклических соединениях, содержащих фрагмент NSO_2N , хорошо согласуются с экспериментальными данными.

Молекулы сульфида, как и молекулы мочевины, в кристалле связаны между собой прочными водородными связями,^{51,52,54,58} чем можно объяснить сравнительно высокие температуры плавления этих веществ. В растворах сульфамидов эти водородные связи существенно слабее и заметны только в воде, что подтверждено данными ИК- и КР-спектроскопии.⁵⁵

Для сульфида описаны также спектры ЯМР ^{15}N , ^{14}N и ^{33}S (см.^{61,62}).

III. Синтез гетероциклических соединений, содержащих сульфамидный фрагмент

Гетероциклические системы, содержащие фрагмент NSO_2N , настолько разнообразны, что классифицировать методы их синтеза нам показалось удобнее в соответствии с исходными веществами, как это сделано в работе¹², а не в соответствии с образующимися продуктами, как в работе¹³.

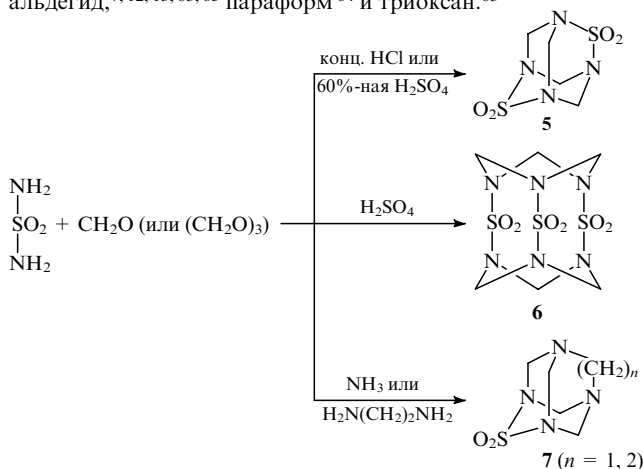
Сульфамид и мочевина не являются такими сильными нуклеофилами, как аммиак или амины, тем не менее они тоже способны реагировать с электрофильными реагентами. Ниже рассмотрены реакции сульфамидов с карбонильными соединениями, диаминами, динитрилами и другими бифункциональными реагентами.

1. Реакции сульфамидов с карбонильными соединениями

Один из наиболее общих способов синтеза гетероциклических соединений на основе сульфамидов заключается в их

конденсации с карбонильными соединениями^{39, 63–72} или их ацетальми.^{41, 42, 73}

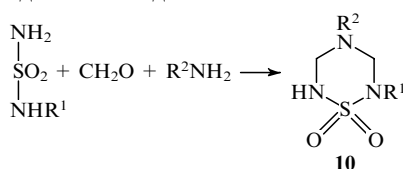
В синтезе гетероциклических соединений, содержащих метиленовые группы, наиболее широко применяются формальдегид,^{7, 12, 13, 63, 65} параформ⁶⁴ и триоксан.⁶³



Реакция алкилсульфамидов с параформом в трифторуксусной кислоте протекает через промежуточное образование 1,5-дитиа-2,4,6,8-тетраазоцин-1,1,5,5-тетраоксидов **8** и приводит к 2,6-дитиа-1,3,5,7-тетраазабицикло[3.3.1]нонан-2,2,6,6-тетраоксидам **9**.⁶⁴



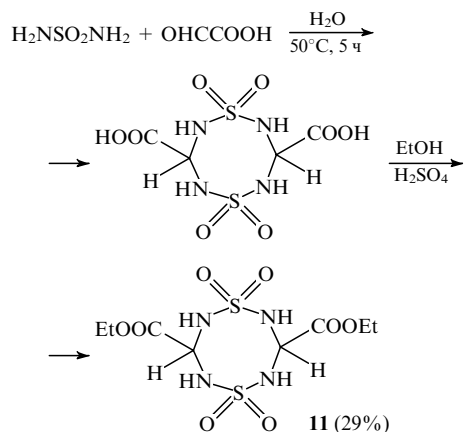
Конденсация сульфамидов с формальдегидом и первичными аминами дает тетрагидро-1,2,4,6-тиатриазин-1,1-диоксиды **10** с выходами 60–86%.⁶⁵



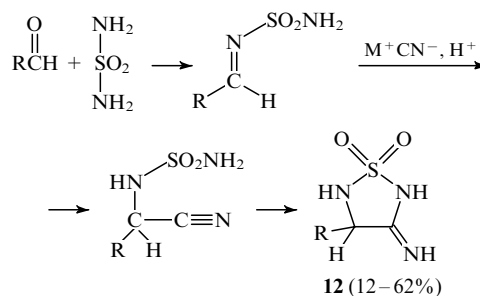
R¹ = H, OAlk, OAr; R² = Alk, Ar.

Мочевинны также реагируют с формальдегидом с образованием самых разнообразных продуктов, как полимерных, так и гетероциклических, в том числе и аналогичных соединениям **8** и **10**.^{7, 74, 75}

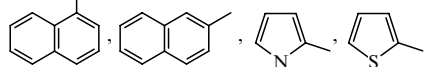
3,7-Бис(карбэтокси)пергидро-1,5-дитиа-2,4,6,8-тетразоцин-1,1,5,5-тетраоксид (**11**) получен из сульфамида и глиоксиловой кислоты с последующей этерификацией.⁶⁶



3-Имино-4-замещенные 1,2,5-тиадиазолидин-1,1-диоксиды **12** образуются при кипячении водно-этанольных растворов альдегидов, цианида натрия (или калия) и сульфамида.³⁹ Авторы полагают, что реакция протекает по следующему пути:

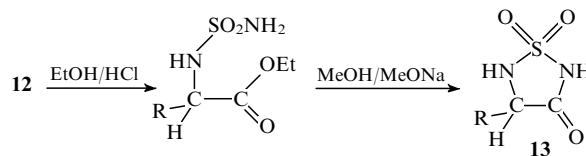


R = *n*-C₆H₁₃, PhCH₂CH₂, Ph, 4-MeOC₆H₄, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂,

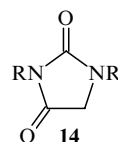


С параформом, триоксаном, ацетоном и ацетофеноном данная реакция не идет.

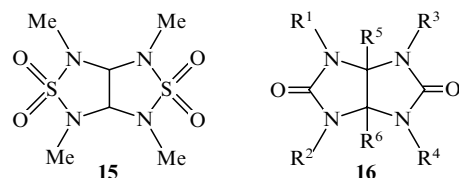
3-Оксопроизводные **13** получают из соответствующих 3-имино-1,2,5-тиадиазолин-1,1-диоксидов.



В отличие от сульфамидных производных **13**, 2,4-диоксоимидазолидины **14** легко образуются в кислой среде из мочевин и α-дикарбонильных соединений.^{7, 76}



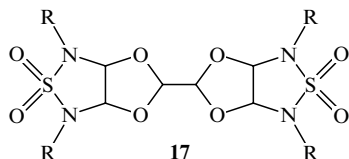
На протяжении многих лет в синтезе гетероциклических соединений широко используются реакции сульфамидов с α- и β-дикарбонильными соединениями.^{5, 12, 13, 67–71} Так, реакция *N,N'*-диметилсульфамида с глиоксалем в кислой среде (pH 3–4) привела к первому представителю бициклических биссульфамидов октанового ряда — 2,4,6,8-тетраметил-3,7-дитиа-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,3,7,7-тетраоксиду (**15**) (выход 23%).⁶⁷



Следует отметить, что подобные бициклические бисмочевинны **16** уже давно были получены из мочевин и α-дикарбонильных соединений с выходом 91%. За последнее столетие синтезированы десятки представителей этого класса соединений,^{7, 77} тогда как сульфамидные аналоги ранее не были известны.

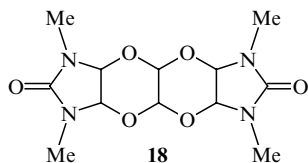
Нами с целью повышения выхода соединения **15** была проведена реакция *N,N'*-диалкилсульфамидов с моногидратом глиоксала в 36.7%-ной соляной кислоте. Однако вместо ожидаемых продуктов **15** были получены новые гетероциклические соединения — 3,3'-би(6,8-диалкил-2,4-диокса-7-

тиа-6,8-дизабикло[3.3.0]октан-7,7-диоксиды) (**17**, выход 54–85%). Строение продуктов **17** подтверждено данными РСА.

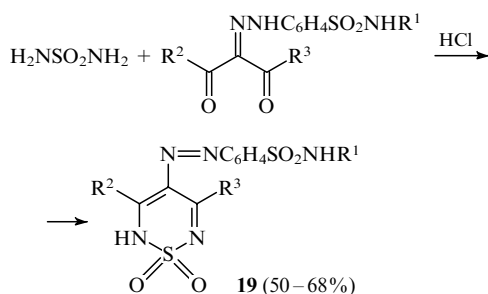


R = Me, Et, Pr, Bu.

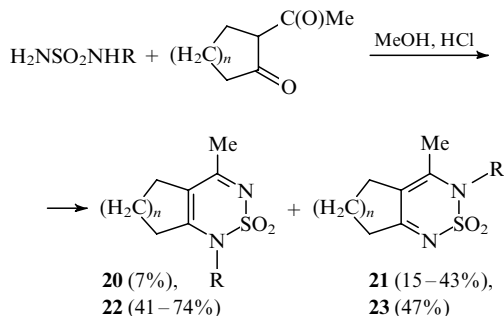
N,N'-Диметилмочевина с глиоксалем образует другой продукт — 4,6,12,14-тетраметил-2,8,10,16-тетраокса-4,6,12,14-тетраазатетрацикло[7.7.0.0^{3,7}.0^{11,15}]гексадекан-5,13-дион (**18**).⁷⁸



Реакция сульфида с β-дикетонами приводит к различным производным 1,2,6-тиадазин-1,1-диоксидов.^{70, 71}



R¹ = H, CH₂CONH₂, C(NH₂)=NH, Ar; R² = Me, Ph; R³ = Me, Ph.



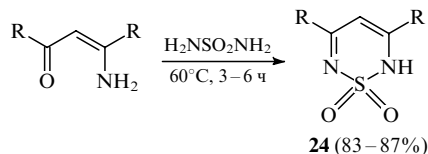
R = H, Me; n = 1 (**20**, **21**), 2 (**22**, **23**).

Использование в реакции с сульфамидом симметричных β-дикетонс приводит к продуктам одного типа (**19**, R² = R³), однако с несимметрично замещенными β-дикетонами образуется смесь таутомеров (**20–23**, R = H). Более того, с монозамещенными сульфидами несимметрично замещенные β-дикетонс дают смесь региоизомеров (**20–23**, R = Me).^{70–72}

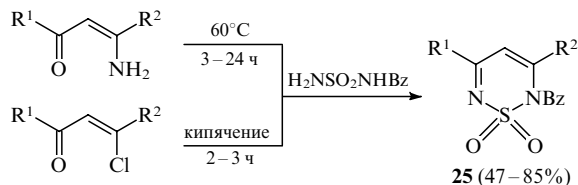
Реакционная способность β-дикетонс по отношению к сульфамиду зависит как от электронных, так и от стерических свойств заместителей в дикетоне. Так, 3,5-дифенил-2*H*-1,2,6-тиадазин-1,1-диоксид был получен с 45%-ным выходом, его 2-бутилпроизводное — с 39%-ным выходом, а 3,5-ди-*трет*-бутил-2*H*-1,2,6-тиадазин-1,1-диоксид до сих пор не синтезирован.⁷²

Показано,⁷² что β-амино- и β-хлор-α,β-ненасыщенные кетонс реагируют с сульфамидом региоспецифично и в

более мягких условиях, чем соответствующие β-дикетонс. В безводном этаноле в присутствии HCl из них получен ряд 2*H*-1,2,6-тиадазин-1,1-диоксидов **24**, **25**.

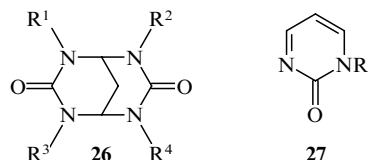


R = Me, Ph, Bu¹.

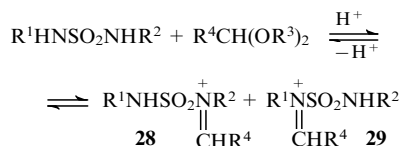


R¹ = Alk, Ar; R² = H, Me.

Мочевинс с β-дикарбонильными соединениями более склонны давать бициклические продукты **26**, а не 2-оксидогидропиримидинс **27**, тогда как с β-хлор-α,β-ненасыщенными альдегидами они образуют только производные **27**.^{7, 79}



Использование в реакциях с сульфидами вместо карбонильных соединений их ацеталей приводит к получению как 6- и 8-членных *N,S*-содержащих гетероциклических соединений, аналогичных описанным выше, так и новых неожиданных продуктов внутримолекулярного α-сульфамидоалкилирования.^{41, 42, 73} Авторы работ^{42, 73} считают, что механизм этих реакций аналогичен механизму α-уреидоалкилирования.⁷ При взаимодействии сульфамидов с ацетальми в кислой среде образуются иминиевые ионс **28** и **29**,



R¹ = H; R² = H, (CH₂)_nPh, CH₂C₆H₄OMe-3;

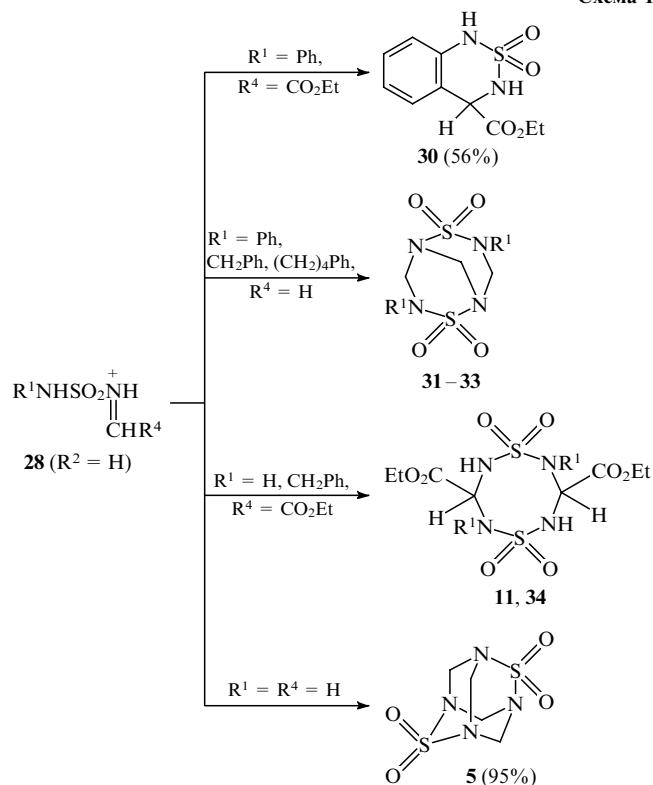
R¹ = R² = (CH₂)_nPh (n = 0–4);

R³ = Me, R⁴ = H; R³ = Et; R⁴ = H, CO₂Et, CH₂CO₂Et;

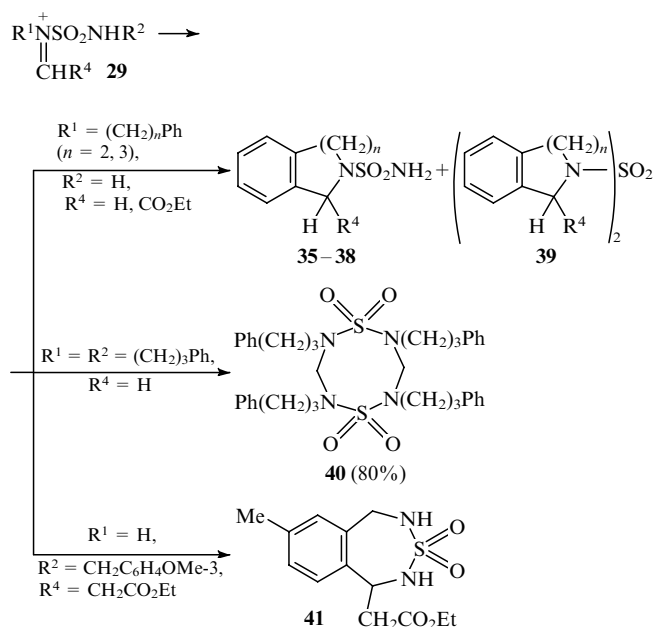
которые затем подвергаются внутри- или межмолекулярному α-сульфамидоалкилированию в зависимости от природы заместителя в сульфидах и условий реакции.

В случае α-сульфамидоалкилирования ароматического кольца в иминиевых ионс образуются продукты аннелирования **30**, **35–38**, **41** (схема 1). Если ароматический заместитель в сульфамиде значительно удален от генерируемого иминиевого иона или вовсе отсутствует, происходит межмолекулярная димеризация с образованием 8-членных гетероциклических соединений **11**, **34**, **40**. Эти продукты затем могут реагировать с ацетальми с образованием при определенных условиях продуктов **5** и **31–33**. Симметричные диарилсульфамидс с ацетальми (EtO)₂CH(CH₂)_mCOOEt (m = 0, 1) в результате внутримолекулярного α-сульфамидоалкилирования образуют новый сульфамид **39**.

Схема 1

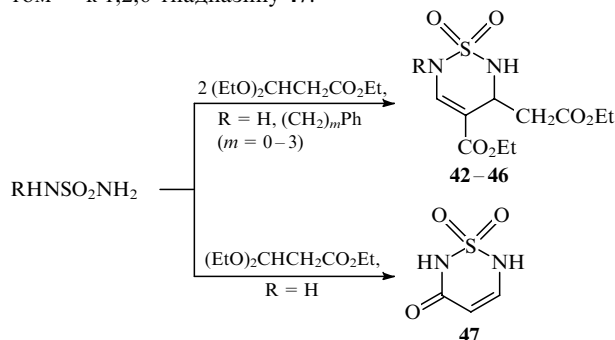


Соединение	R^1	Выход, %
31	Ph	46
32	CH_2Ph	72
33	$(CH_2)_4Ph$	56
11	H	75
34	CH_2Ph	74



Соединение	n	R^4	Выход, %
35	2	H	88
36	2	CO_2Et	80
37	3	H	85
38	3	CO_2Et	11
39	3	CO_2Et	68

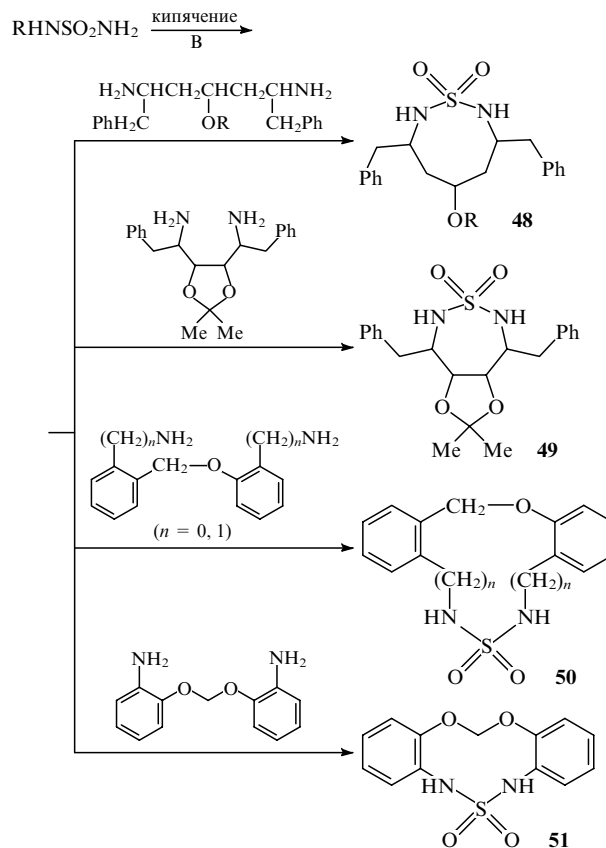
Реакция незамещенного сульфамида и арилсульфамидов с двумя эквивалентами ацетала в кислой среде ведет к образованию 1,2,6-тиадазинов **42–46**, а с одним эквивалентом — к 1,2,6-тиадазину **47**.



Соединение	R	Выход, %
42	H	38
43	Ph	42
44	CH_2Ph	68
45	$(CH_2)_2Ph$	37
46	$(CH_2)_3Ph$	79

2. Реакции сульфамидов с диаминами

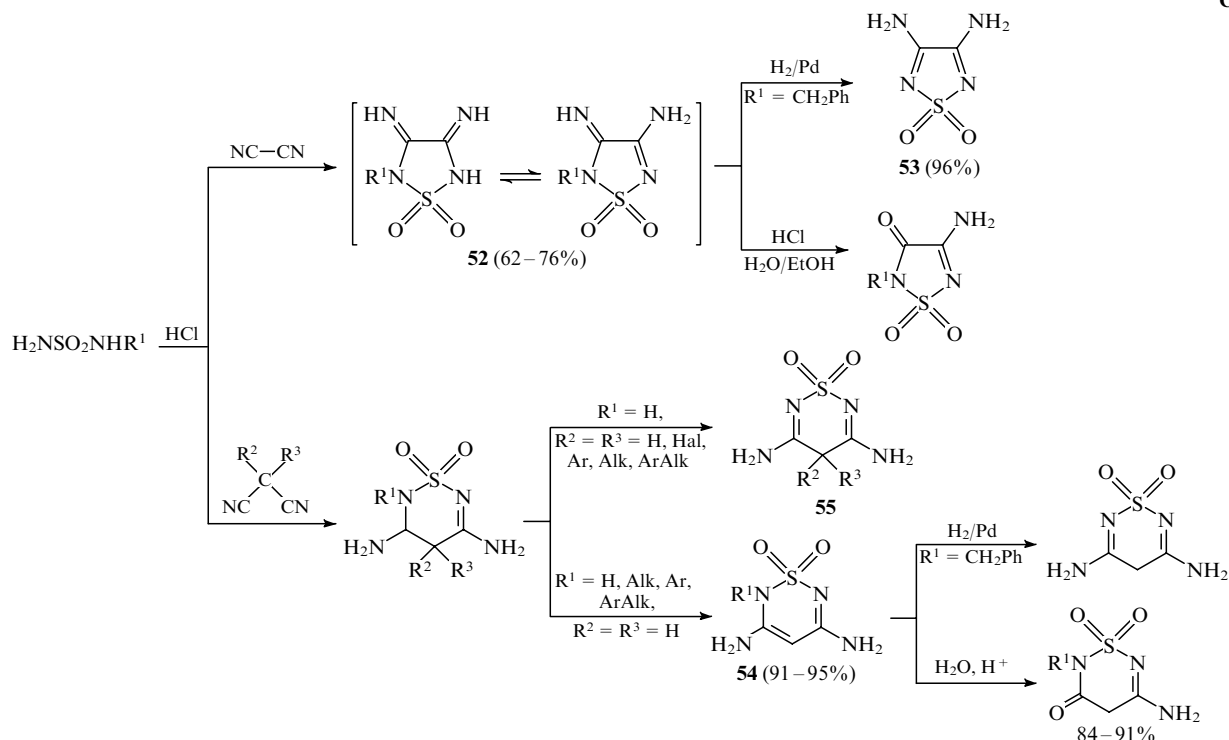
Эффективным подходом к синтезу гетероциклических соединений, содержащих сульфамидный фрагмент, является конденсация сульфамида с диаминами.^{12, 13, 23, 24, 80} Метод позволяет получать гетероциклические соединения как с пятью и шестью атомами в цикле, так и с большим количеством атомов, причем для получения последних это наиболее удобный метод.



B — органическое основание.

Нагревание мочевины с диаминами также находит применение в синтезе гетероциклических соединений.⁸¹

Схема 2



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{ArAlk}; \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{Hal}, \text{Ar}, \text{Alk}, \text{ArAlk}.$

3. Реакции сульфамидов с динитрилами

Широкое применение нашли реакции сульфамидов с дицианом и малондинитрилами.^{13, 82–86} Имеются многочисленные примеры получения диамино- и дииминопроизводных 1,2,5-тиадиазол- и 1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксидов **52–55** (схема 2).

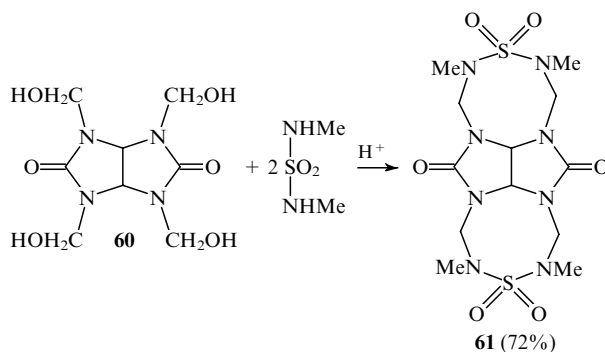
Кислотный гидролиз соединений **52** и **54** приводит к соответствующим 3-оксопроизводным.^{85, 86}

4. Конденсации сульфамидов с дигидроксисоединениями и с другими бифункциональными реагентами

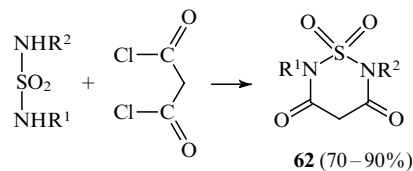
Реакции конденсации дигидроксисоединений с сульфамидами до недавнего времени не находили широкого применения, тогда как эти реакции с мочевиной известны давно⁷ и успешно применяются в синтезе, например, бицикло[3.3.0]октандионов (**16**).

Однако в последние годы были разработаны методы получения би- (**57**), три- (**59**) и тетрациклических соединений

(**61**) с сульфамидными фрагментами из сульфамидов и соответствующих дигидроксисоединений **56, 58, 60**.^{67, 87}

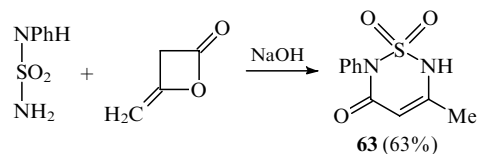


Предложен также метод синтеза тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксидов (**62**) из малонилхлорида и N -замещенных сульфамидов.^{35, 88}

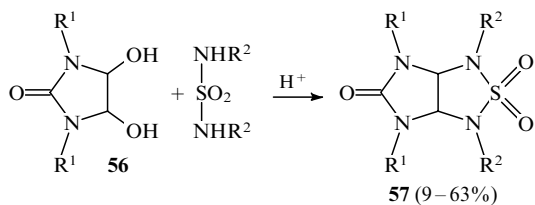


$\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ ($n = 0-2$), C_6H_{11} ; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_2\text{Ph}.$

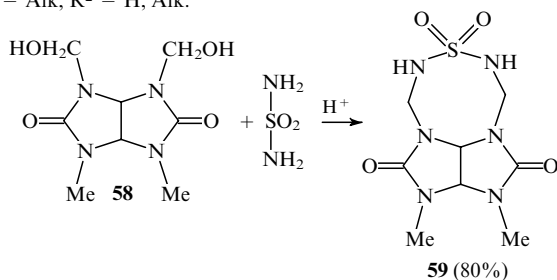
Описан интересный метод получения 3-оксо-5-метил-3,6-дигидро-2*H*-1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксида (**63**).^{89, 90}

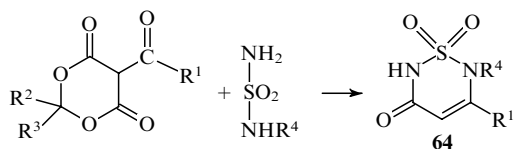


Запатентован метод получения 3-оксо-3,6-дигидро-2*H*-1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксидов (**64**) из сульфамидов и 5-алканойл-1,3-диоксан-4,6-дионон.⁹¹



$\text{R}^1 = \text{Alk}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Alk}.$

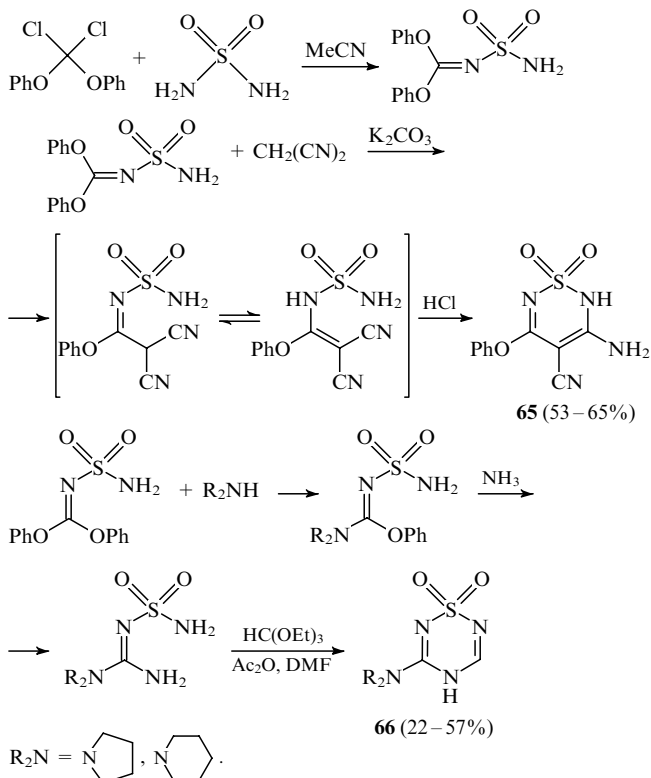




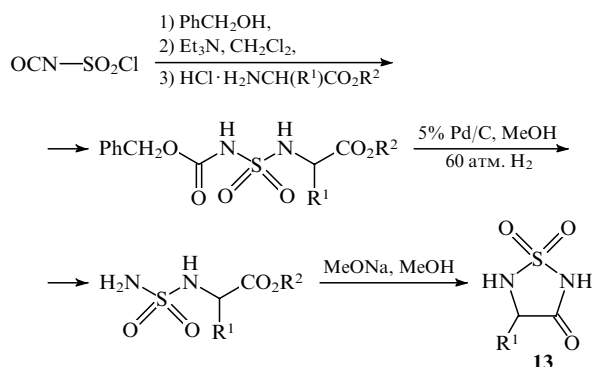
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Alk}$; $\text{R}^4 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}$.

Аналогичным образом протекают реакции производных 1,3-диоксан-4,6-дионов с мочевиной и тиомочевиной.⁹²

Применение нового синтона — дифенил-*N*-сульфамилкарбоимидата, полученного из сульфида и дифенилоксидхлорметана, — открывает новый путь к синтезу 1,2,6-тиадиазин- (65) и 1,2,4,6-тиатриазин-1,1-диоксидов (66).⁹³



Из известных в настоящее время подходов к построению циклических сульфамидов следует отметить также реакции сульфурилгалогенидов^{94–98} и хлорсульфонилизоцианата^{20,99} с аминсоединениями. Примером может служить получение 3-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-1,1-диоксидов (13) из хлорсульфонилизоцианата и аминокислот.⁹⁹

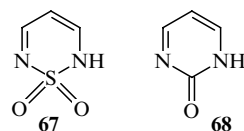


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Bu}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$.

Приведенные экспериментальные данные показывают, что аналогия в химическом поведении сульфамидов и мочевины проявляется достаточно часто и что для многих содержащих мочевиный фрагмент соединений к настоящему времени получены сульфоаналоги.

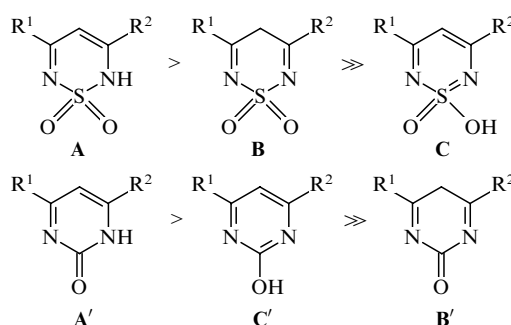
IV. Свойства циклических сульфамидов

В последние годы появилось значительное число работ, посвященных теоретическому изучению ароматичности гетероциклических соединений.^{47,49,50} Расчеты *ab initio* электронных свойств и геометрии молекул, подтвержденные данными рентгеноструктурного анализа,^{47,49,50,100,101} показывают отсутствие ароматичности в кольце 1,2,5-тиадиазол- и 1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксидов, в то время как 2-пиримидиноны ароматичны.⁴⁷ Отсутствие ароматичности обусловлено спецификой строения SO_2 -группы (см. главу II). Атом серы не может участвовать в π -делокализации, так как в тиадиазинах (67) атомы кислорода и серы лежат вне плоскости, образуемой остальными атомами.

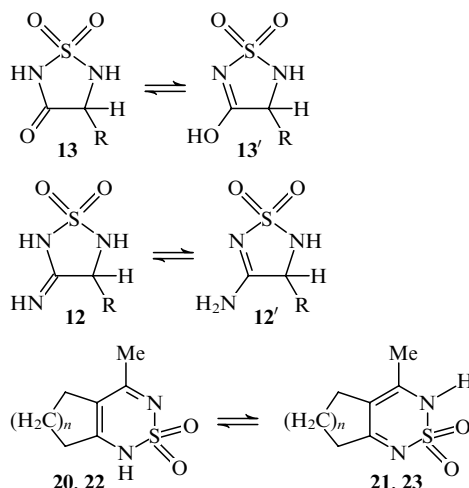


Большой интерес вызывает таутомерия^{39,47,71} и вращательная изомерия^{40,102} циклических сульфамидов. Различие в стабильности таутомеров 1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксида (67) и 2-пиримидинона (68) вытекает из ароматичности соединения 68 и ее отсутствия в соединении 67.⁴⁷

Согласно данным РСА и ЯМР в растворе для 3,5-диалкил- и 3,5-диарилзамещенных 1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксидов преобладающим является изомер А, в то время как для 3(5)-гидрокси- и 3(5)-аминозамещенных производных более стабильным будет таутомер В.⁴⁷ Таутомер С никогда не наблюдался экспериментально. В случае замещенных 2-пиримидинов стабильность таутомеров А'–С' иная.



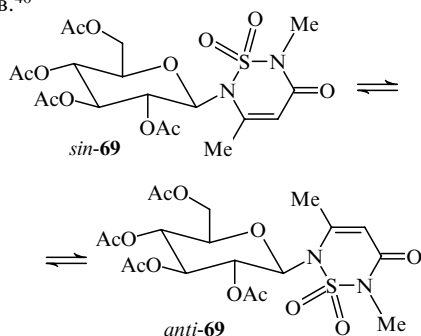
Исследованы таутомерные формы 3-оксо- (13) и 3-имино-1,2,5-тиадиазолидин-1,1-диоксидов (12),³⁹ а также 6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]- (20, 21) и 5,6,7,8-тетрагидробензо[с]-2,1,3-тиадиазин-2,2-диоксидов (22, 23).⁷¹



$n = 1, 2$.

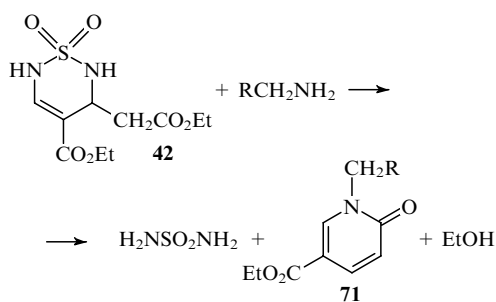
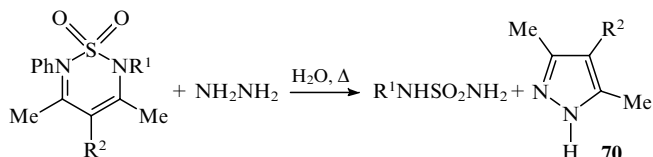
3-Оксо- и 3-имино-1,2,5-тиадиазолы в растворе присутствуют в виде равновесной смеси таутомеров **12**, **13** и **12'**, **13'**, тогда как 6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]-2,1,3-тиадиазин-2,2-диоксид существует в растворе преимущественно в форме **21**, а 5,6,7,8-тетрагидробензо[с]-2,1,3-тиадиазин-2,2-диоксид — в форме **22**.

Методом ЯМР исследована вращательная изомерия гликозилированных производных 1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксидов по N-гликозидной связи. Так, 6-β-D-глюкопиранозил-2-метил-3-оксо-3,6-дигидро-2*H*-1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксиды (**69**) существуют в растворе в виде смеси *син*- и *анти*-ротамеров.⁴⁰

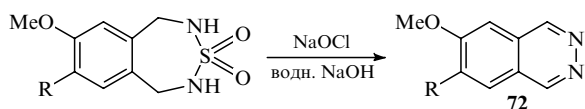


Установлено, что для гликозилированных производных тиадиазин-1,1-диоксидов энергетический барьер вращения вокруг гликозидной связи ниже, чем для соответствующих урацилов и птеридинов.^{40, 102} Это объясняется тем фактом, что SO₂-группа лежит вне плоскости гетероцикла и в меньшей степени затрудняет движение вокруг С—N-связи.

Шести- и семичленные циклические сульфамиды под действием различных реагентов трансформируются с выделением фрагментов NSO₂N,^{103, 104} SO₂ (см.¹⁰⁵) или CO.⁸⁸ Так, под действием нуклеофилов производные 1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксидов трансформируются в пиразолы **70**¹⁰³ и 2-пиридоны **71**.¹⁰⁴

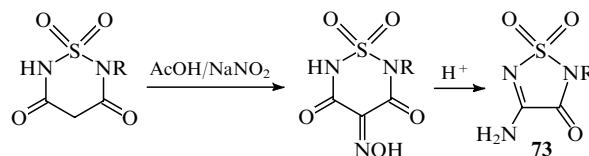


Незамещенные по атомам азота семичленные циклические сульфамиды под действием окислителя превращаются в производные пиридазина **72** с выделением SO₂.¹⁰⁵



а N-замещенные тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,6-тиадиазин-1,1-диоксиды при нитрозировании и подкислении превращаются

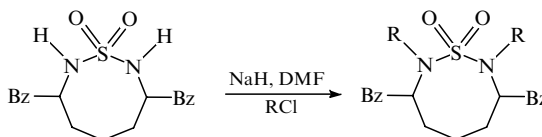
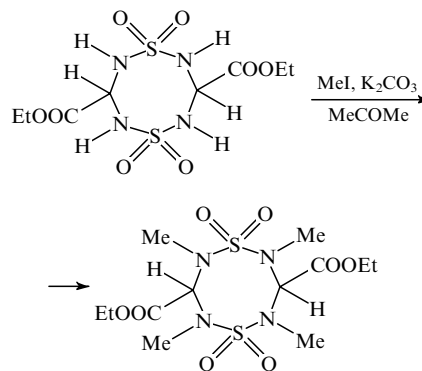
в 2-замещенные 4-амино-2,3-дигидро-3-оксо-1,2,5-тиадиазол-1,1-диоксиды (**73**) с выделением CO.⁸⁸



R = Ar, cyclo-C₆H₁₁.

Для циклических сульфамидов характерны реакции замещения по атомам азота. В ряде работ показано, что гетероциклические сульфамиды алкилируются,^{20, 24, 41, 69, 73, 93, 106, 107} ацилируются,⁶⁹ нитруются,⁹⁴ гидроксиметилируются,²⁰ силилируются^{40, 41, 102} и гликозилируются.^{40, 41, 102}

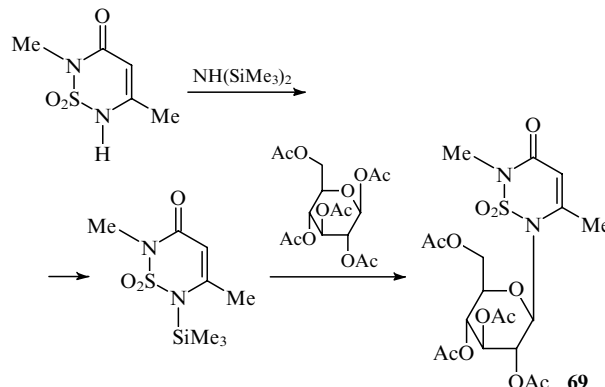
В качестве алкилирующих агентов используются диазо-метан,¹⁰⁶ диметилсульфат,¹⁰⁷ алкил- и арилгалогениды.^{20, 24, 41, 69, 73, 93, 107} Наиболее распространены методы алкилирования метилиодидом в ацетоне в присутствии K₂CO₃ и бензилхлоридами или -бромиды в присутствии гидроксида натрия.

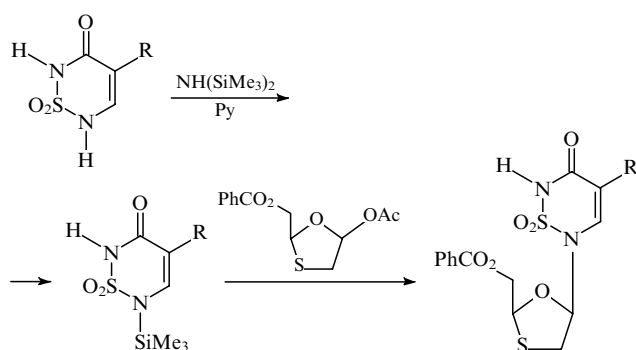


R = 4-MeOC₆H₄CH₂.

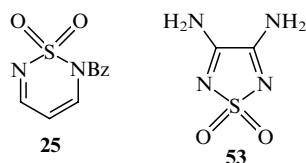
1,2,5-Тиадиазолидин-1,1-диоксиды ацилируются ацилхлоридом или диметилкарбамоилхлоридом в щелочной среде,⁶⁹ нитруются азотной кислотой,⁹⁴ гидроксиметилируются метанольным раствором формальдегида.²⁰

1,2,6-Тиадиазин-1,1-диоксиды силилируются гексаметилдисилазаном, а их силильные производные гликозилируются пента-*O*-ацетил-β-D-глюкопиранозой и 1,3-окса-тиолоном.^{40, 41, 102}

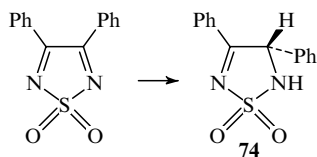




Описаны реакции галогенирования и арилирования 1,2,6-триадиазин-1,1-диоксидов **25** ($R^1 = R^2 = H$)¹⁰⁸ по атому углерода металлоорганическими реагентами и реакции аминного обмена в 3,4-диамино-1,2,5-тиадиазол-1,1-диоксидах **53**.⁸³



Сульфогруппа устойчива к действию восстановителей.^{5,43} При электровосстановлении SO_2 -группа также не затрагивается. Так, электровосстановление 3,4-дифенил-1,2,5-тиадиазол-1,1-диоксида в ацетонитриле приводит к соответствующему дигидротиадиазол-1,1-диоксиду (**74**),¹⁰⁹ т.е. восстанавливается только C=N-связь.



Все описанные выше реакции характерны и для циклических мочевины. Они алкилируются алкилгалогенидами, алкилсульфатами, ацилируются, гидроксиметилируются, нитруются и гликозилируются по атомам азота.^{7, 110–112}

* * *

Приведенные в обзоре примеры показывают, что химия циклических сульфамидов продолжает успешно развиваться. Разработаны методы получения гетероциклических соединений с различным числом атомов в кольце и различными заместителями у атомов азота и углерода. Можно ожидать дальнейшего развития этой области химии и раскрытия новых возможностей реакций сульфамидов с карбонильными соединениями с образованием би- и полициклических сульфамидов. Разнообразные полезные свойства сульфамидов предполагают развитие новых подходов к их целенаправленному синтезу.

Литература

1. L.F.Audrieth, M.Sveda, H.H.Sisler, M.J.Butler. *Chem. Rev.*, **26**, 49 (1940)
2. A.Dorlars. In *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*. Bd. XI/II. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958. S. 643
3. F.L.Scott, W.J.Spillane. *Mech. React. Sulfur Compd.*, **2**, 133 (1968)
4. W.J.Spillane, F.L.Scott. *Mech. React. Sulfur Compd.*, **5**, 59 (1970)
5. A.Lawson, R.B.Tinkler. *Chem. Rev.*, **70**, 593 (1970)
6. W.J.Spillane. *Int. J. Sulfur Chem.*, **8**, 469 (1973)
7. H.Petersen. *Synthesis*, 243 (1973)

8. E.Fluck, W.Haubold. In *Gmelin Handbuch der Anorganische Chemie. New Supp. Ser. Bd. 32*. (Eds M.Becke, H.Bitterer). Springer-Verlag, Berlin, 1977
9. R.Appel, J.Kohnke. In *Methods of Chemistry. Vol. 7. Part B*. (Ed. F.Korte). Academic Press, New York, 1978. P. 744
10. K.K.Andersen. In *Comprehensive Organic Chemistry. Vol. 3*. (Ed. J.D.Neville). Pergamon Press, Oxford, 1979. P. 363
11. G.A.Benson, W.J.Spillane. *Chem. Rev.*, **80**, 151 (1980)
12. S.D.McDermott, W.J.Spillane. *Org. Prep. Proc. Int.*, **16**, 49 (1984)
13. V.J.Aran, P.Goya, C.Ochoa. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **44**, 81 (1988)
14. Y.Yanagisawa, Y.Hirata, Y.Ishii. *J. Med. Chem.*, **30**, 1787 (1987)
15. P.Ahuja, J.Singh, M.B.Asthama, V.Sardana, N.Anand. *Indian J. Chem., Sect. B*, **28**, 1034 (1989)
16. C.-H.Lee, H.Kohn. *J. Pharm. Sci.*, **79**, 716 (1990)
17. Пат. 5541168 США; *РЖХим.*, 3 О 198П (1999)
18. Пат. 501568 Европа; *Chem. Abstr.*, **118**, 6977 (1993)
19. J.L.Castro, R.Baker, A.R.Guiblin, S.C.Hobbs, M.G.N.Russell, M.S.Beer, J.A.Stanton, K.Scholey, R.J.Hargreaves, M.I.Graham, V.G.Matassa. *J. Med. Chem.*, **37**, 3023 (1994)
20. W.C.Groutas, R.Kuang, R.Venkataraman. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **198**, 341 (1994)
21. A.Castro, A.Martinez, I.Cardelus, J.Llenas. In *The VIIIth Spanish Symposium on Therapeutic Chemistry. (Abstracts of Reports)*. Salamanca, 1993. P. 43
22. P.Goya, R.Nieves, C.Ochoa. *Rev. R. Acad. Sci.*, **78**, 373 (1984); *Chem. Abstr.*, **104**, 207234 (1986)
23. Пат. 5506355 США; *Chem. Abstr.*, **125**, 34038 (1996)
24. P.K.Jadhav, F.J.Woerner. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6383 (1995)
25. P.O.Chastenet, J.Buxeraud. *J. Lyon Pharm.*, **48**, 305 (1997)
26. V.Ordeanu, M.Ionica, A.Andries. *Farmacia*, **45** (5), 63 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 228383 (1998)
27. Пат. 62183450 Япония; *Chem. Abstr.*, **108**, 29358 (1988)
28. Пат. 1113758 Китай; *Chem. Abstr.*, **124**, 325421 (1996)
29. Пат. 10203902 Япония; *Chem. Abstr.*, **129**, 171855 (1998)
30. Пат. 5753599 США; *Chem. Abstr.*, **129**, 17272 (1998)
31. Пат. 4208535 Германия; *Chem. Abstr.*, **118**, 61519 (1993)
32. I.Alkorta, P.Goya, C.Nombela, R.Medina, C.Perez Martin. *Arzneim.-Forsch.*, **41**, 264 (1991); *Chem. Abstr.*, **115**, 8744 (1991)
33. G.Hamprecht, K.-H.König, G.Stubenrauch. *Angew. Chem.*, **93**, 151 (1981)
34. Пат. 549079 Европа; *Chem. Abstr.*, **120**, 298645 (1994)
35. Пат. 2213145 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **112**, 55921 (1990)
36. F.A.Davis, J.P.McCauley Jr., M.E.Harakal. *J. Org. Chem.*, **49**, 1465 (1984)
37. F.A.Davis, O.D.Stringer, J.P.McCauley Jr. *Tetrahedron*, **41**, 4747 (1985)
38. F.A.Davis, J.P.McCauley Jr., S.Chattopadhyay, M.E.Harakal, J.C.Towson, W.H.Watson, I.Tavanaiepour. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3370 (1987)
39. C.-H.Lee, J.D.Korp, H.Kohn. *J. Org. Chem.*, **54**, 3077 (1989)
40. P.Goya, A.Martinez, M.L.Jimeno. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 783 (1990)
41. T.Breining, A.R.Cimpoia, T.S.Mansour, N.Cammack, P.Hopewell, C.Ashman. *Heterocycles*, **41**, 87 (1995)
42. C.-H.Lee, H.Kohn. *J. Org. Chem.*, **55**, 6098 (1990)
43. Е.Н.Прилежаева. В кн. *Получение и свойства органических соединений серы*. (Под. ред. Л.И.Беленького). Химия, Москва, 1998. С. 115
44. A.E.Reed, P.von Ragué Schleyer. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1434 (1990)
45. O.Mo, J.L.G.De Paz, M.Yanez, I.Alkorta, J.Elguero, P.Goya, I.Rozas. *Can. J. Chem.*, **67**, 2227 (1989)
46. J.G.Angyan, C.Bonnelle, R.Daudel, A.Kucsman, I.G.Csizmadia. *THEOCHEM*, **42**, 273 (1988)
47. J.Elguero, P.Goya, A.Martinez, I.Rozas, O.Mo, J.L.G.De Paz, M.Yanez. *J. Phys. Org. Chem.*, **3**, 470 (1990)
48. I.Alkorta. *Theor. Chim. Acta*, **89**, 1 (1994)
49. I.Alkorta, C.Garcia-Gomez, J.A.Paez, P.Goya. *J. Phys. Org. Chem.*, **9**, 203 (1996)
50. I.Rozas. *Int. J. Quantum Chem.*, **62**, 477 (1997)
51. F.Belaj, C.Kratky, E.Nachbaur, A.Popitsch. *Monatsh. Chem.*, **118**, 427 (1987)
52. R.M.Ibberson. *J. Mol. Struct.*, **377**, 171 (1996)

53. К.С.Сулайманкулов. В кн. *Соединения карбамида с неорганическими солями*. Илим, Фрунзе, 1971. С. 7; 224
54. V.de Zea Bermudez, G.Lucazeau, L.Abello, C.Poinsignon. *J. Mol. Struct.*, **297**, 185 (1993)
55. V.de Zea Bermudez, G.Lucazeau, L.Abello, C.Poinsignon. *J. Mol. Struct.*, **301**, 7 (1993)
56. A.Popitsch. *Monatsh. Chem.*, **113**, 529 (1982)
57. J.Elguero, P.Goya, I.Rozas, J.Catalan, J.L.G.De Paz. *THEOCHEM*, **53**, 115 (1989)
58. К.Д.Неницеску. *Органическая химия. Т. 1*. Изд-во иностр. лит., Москва, 1962. С. 813
59. E.Nachbaur, A.Popitsch. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **12**, 339 (1973)
60. В.А.Пальм. *Основы количественной теории органических реакций*. Химия, Ленинград, 1967. С. 164
61. P.Goya, C.Ochoa, I.Rozas, A.Aleman, M.L.Jimeno. *Magn. Reson. Chem.*, **24**, 444 (1986)
62. P.S.Belton, J.D.Woollins. *Magn. Reson. Chem.*, **24**, 1080 (1986)
63. T.Esser, A.E.Karu, R.F.Toia, J.E.Casida. *Chem. Res. Toxicol.*, **4**, 162 (1991)
64. J.Dusemund, T.Schurreit. *Arch. Pharm.*, **319**, 826 (1986)
65. J.Dusemund, T.Schurreit. *Arch. Pharm.*, **320**, 534 (1987)
66. C.H.Lee, H.Kohn. *Heterocycles*, **27**, 2581 (1988)
67. G.A.Orehova, A.N.Kravchenko, O.V.Lebedev. In *The IXth Conference of Organic Chemistry and Biochemistry of Young Scientists. (Abstracts of Reports)*. Liblice, 1995. P. 111
68. J.Elguero, C.Ochoa, M.Stud, C.Esteban-Calderon, M.Martinez-Ripoll, J.-P.Iayet, M.C.Vertut. *J. Org. Chem.*, **47**, 536 (1982)
69. J.B.Wright. *J. Org. Chem.*, **29**, 1905 (1964)
70. R.N.Goyal, S.Bhargava. *Curr. Sci.*, **58**, 287 (1989)
71. A.Castro, A.Martinez. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1561 (1994)
72. A.Alberola, J.M.Andres, A.Gonzalez, R.Pedrosa, M.Vicente. *Synthesis*, 355 (1991)
73. C.-H.Lee, H.Kohn. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 2107 (1990)
74. P.Christjanson, K.Siimer, A.Laht, H.Oja. *Tallinna Tehnikaülik. Toim*, **731**, 10 (1992); *Chem. Abstr.*, **120**, 299913 (1994)
75. K.Siimer, H.Oja, P.Christjanson, A.Laht. *VTT Symp.*, **133**, 332 (1992); *Chem. Abstr.*, **118**, 170890 (1993)
76. G.Schwenker, H.Guo. *Arch. Pharm.*, **326**, 45 (1993)
77. А.А.Бакибаев, Р.Р.Ахмеджанов, А.Ю.Яговкин, Т.П.Новожеева, В.Д.Филимонов, А.С.Саратыков. *Хим.-фармацевт. журн.*, **27** (6), 29 (1993)
78. R.H.Barker, S.L.Vail, G.B.Barcelo. *J. Heterocycl. Chem.*, **3**, 354 (1966)
79. F.M.Abd El Latif. *Asian J. Chem.*, **5**, 184 (1993); *Chem. Abstr.*, **118**, 124488 (1993)
80. R.Glinka, K.Walczyński, M.I.Grabowski, A.Stepien. *Pol. J. Chem.*, **65**, 2053 (1991)
81. Пат. 5206362 США; *Chem. Abstr.*, **119**, 160330 (1993)
82. Пат. 545696 Испания; *Chem. Abstr.*, **107**, 39870 (1987)
83. V.J.Aran, J.R.Ruiz, E.Davila, I.Alkorta, M.Stud. *Liebigs Ann. Chem.*, 337 (1988)
84. Пат. 547443 Испания; *Chem. Abstr.*, **108**, 6031 (1988)
85. I.Alkorta, V.J.Aran, A.G.Bielsa, M.Stud. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1271 (1988)
86. I.Alkorta, V.J.Aran, E.Davila, J.R.Ruiz, M.Stud. *Liebigs Ann. Chem.*, 1135 (1989)
87. G.A.Gazieva, A.N.Kravchenko, K.Yu.Chegaev, Yu.A.Strelenko, O.V.Lebedev. *Mendeleev Commun.*, 28 (2000)
88. V.J.Aran, A.G.Bielsa, J.R.Ruiz, M.Stud. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 643 (1986)
89. Пат. 553863 Испания; *Chem. Abstr.*, **109**, 129066 (1988)
90. J.Elguero, P.Goya, R.Nieves, C.Ochoa, C.Rodellas, M.Martinez-Ripoll, S.Garcia-Blanco. *J. Chem. Res. (S)*, 94, (1988)
91. Пат. 6242978 Япония; *Chem. Abstr.*, **107**, 39852 (1987)
92. Пат. 6242975 Япония; *Chem. Abstr.*, **107**, 39853 (1987)
93. M.Naake, B.Schümmelfelder. *Synthesis*, 753 (1991)
94. О.В.Аникин, Л.Г.Гареева, И.Е.Членов, В.А.Тартаковский, Ю.Т.Стручков, В.С.Кузьмин, Ю.Н.Бурцев. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1812 (1989)
95. G.A.Hanewacker, Z.Mester, B.Unterhalt. *Arch. Pharm.*, **326**, 497 (1993)
96. M.Knollmüller, R.Fauß. *Monatsh. Chem.*, **116**, 1027 (1985)
97. M.Knollmüller, P.Kosma. *Monatsh. Chem.*, **116**, 1141 (1985)
98. M.Knollmüller, P.Kosma. *Monatsh. Chem.*, **116**, 1321 (1985)
99. G.W.Muller, G.E.DuBois. *J. Org. Chem.*, **54**, 4471 (1989)
100. P.Goya, A.Martinez, C.Ochoa, M.Stud, M.L.Jimeno, C.Foces-Foces, F.H.Cano, M.Martinez-Ripoll. *Tetrahedron*, **41**, 3105 (1985)
101. A.Herrero, C.Ochoa, M.Stud, F.Florencio, I.Hernandes-Fuentes, C.Abradelo, J.L.G.De Paz. *J. Org. Chem.*, **54**, 5025 (1989)
102. P.Goya, A.Martinez, M.L.Jimeno, W.Pfleiderer. *Liebigs Ann. Chem.*, 961 (1987)
103. J.Elguero, P.Goya, A.Martinez. *Heterocycles*, **29**, 245 (1989)
104. C.H.Lee, Y.S.Chung, B.Y.Chung. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **14**, 592 (1993); *Chem. Abstr.*, **120**, 163925 (1994)
105. C.S.Lee, S.H.Kim, C.-H.Lee. *J. Korean Chem. Soc.*, **41**, 677 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 88869 (1998)
106. G.Faleschini, E.Nachbaur, F.Belaj. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **65**, 147 (1992)
107. I.Alkorta, P.Goya, A.J.Paez. *Heterocycles*, **32**, 279 (1991)
108. L.R.R.Wang, T.Benneche, K.Undheim. *Acta Chem. Scand.*, **44**, 726 (1990)
109. M.V.Mirifico, J.A.Caram, E.J.Vasini. *Electrochim. Acta*, **36**, 167 (1991)
110. Л.И.Суворова, В.А.Ересько, Л.В.Епишина, О.В.Лебедев, Л.И.Хмельницкий, С.С.Новиков, М.В.Повстаной, В.Д.Крылов, Г.В.Короткова, Л.В.Лапшина, А.Ф.Кулик. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1306 (1979)
111. А.С.Ермаков, С.А.Серков, В.А.Тартаковский, Т.С.Новикова, Л.И.Хмельницкий. *Химия гетероцикл. соединений*, 1129 (1994)
112. В.А.Тимошук. *Успехи химии*, **63**, 730 (1994)

SULFAMIDES IN THE SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS

G.A.Gazieva, A.N.Kravchenko, O.V.Lebedev

N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences

47, Leninsky prosp., 117913 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135-5328

Comparative analysis of the structures and physicochemical properties of sulfamides and ureas is given. New methods for the synthesis and properties of heterocyclic compounds containing a sulfamide fragment are described.

Bibliography — 112 references.

Received 25th November 1999