УДК 547.853.7

СИНТЕЗ АМИДОВ 10,10-ДИОКСОФЕНОКСАТИИН-2,8-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2019 г. Ж. В. Игнатович, А. Л. Ермолинская, В. К. Ольховик, Ю. В. Матвеенко, Е. В. Королева*

ГНУ «Институт химии новых материалов НАН Беларуси», 220141, Беларусь, г. Минск, ул. Ф.Скорины 36
**e-mail: evk@ichnm.basnet.by*

Поступила в редакцию 7 ноября 2018 г.
После доработки 11 ноября 2018 г.
Принята к публикации 28 декабря 2018 г.

Новые амиды и сульфамиды 10,10-диоксофеноксатиин-2,8-дикарбоновой кислоты, содержащие фрагменты алкил- и гетероциклических аминов, синтезированы на основе производных 2-ариламинопиримидинов, *N*-метилпиперазина, морфолина и 4-нитро-10,10-диоксо-10λ^6-феноксатиин-2,8-дикарбоновой кислоты. Феноксатииндикарбоновая кислота получена путем внутримолекулярной циклизации 4-[4-карбокси-2-(хлорсульфонил)окси]-3-нитробензойной кислоты под действием хлорсульфоновой кислоты. Обсуждается реакционноспособность хлорангидридов 10,10-диоксофеноксатиин-2,8-дикарбоновой кислоты в реакции ацилирования аминов.

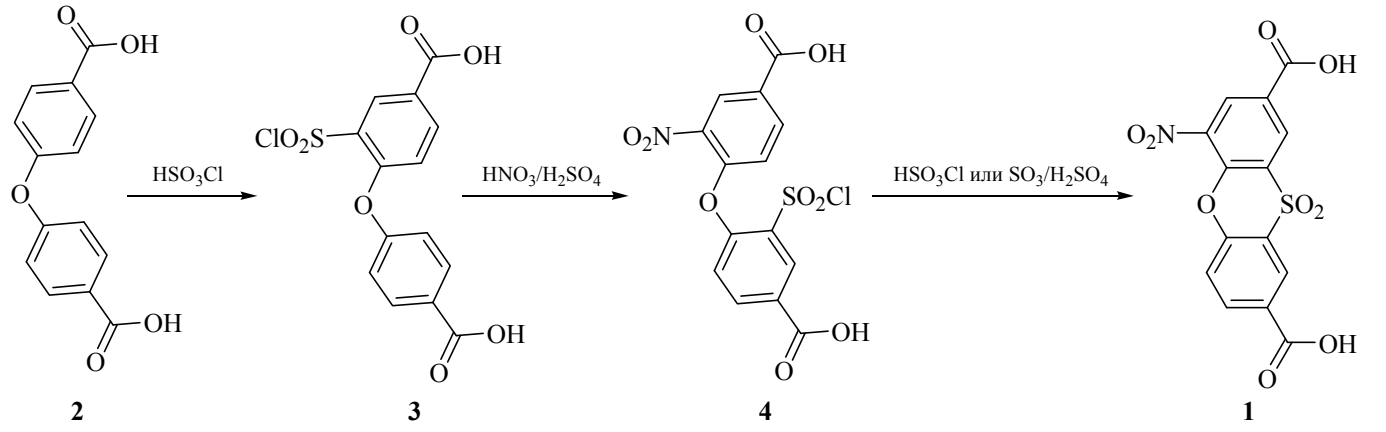
Ключевые слова: амид, сульфамид, 2-ариламинопиримидин, *N*-метилпиперазин, морфолин, феноксатииндикарбоновая кислота.
DOI: 10.1134/S0514749219040128

Достижения современной фармакологии во многом определяются синтезом биологически активных органических соединений, на основе которых создаются новые лекарства. Аминный фрагмент является ключевым элементом структуры и во многом определяет биологическое действие использующихся в лекарственной терапии природных и синтетических производных аминов. Среди многообразия азотсодержащих гетероциклических соединений значительный интерес представляют производные пиримидина. Обнаруженная у соединений пиримидинового ряда способность блокировать процессы канцерогенеза путем ингибирования протеинкиназ – ферментов, катализирующих продуцирование опухолевых клеток, обусловила постоянный интерес к развитию методов синтеза данного класса соединений и определяет практическую важность этого направления исследований. Производные 2-ариаминопиримидина, обладающие антикиназной активностью, являются действующими веществами наиболее востребованных в лечебной практике эффективных лекарственных препаратов, с которыми связаны успехи химиотерапии онкологических заболеваний последних десятилетий. Среди них ингибитор тирозинкиназы Bcr-Abl – 2-ариламинопиримидиновый амид пиперазинилбензойной кислоты, на основе которого был разработан один из первых представителей нового класса противоопухолевых препаратов иматиниб [1].

Из-за возникающей на поздних стадиях химиотерапии устойчивости к лекарственному веществу, обусловленной мутацией киназ, особое внимание уделяется созданию противоопухолевых препаратов с мультикиназным профилем активности. Воздействуя на более чем одно звено цепи опухолевого процесса, в том числе на мутированные ферменты, они могут обеспечить большую эффективность лечения. Дизайн химической структуры, в которой путем комбинации фрагментов известных соединений с разными видами фармакологической активности может быть реализован специфический профиль селективности, в настоящее время является неотъемлемым звеном цепи разработки новых биологически активных соединений [1, 2].

Одними из самых востребованных в качестве действующих веществ фармацевтических препаратов являются амиды, широко представленные в арсенале современных лекарственных средств. Настоящая работа посвящена синтезу

Схема 1.



новых амидов и сульфамидов на основе 4-нитро- и 4-сульфонил-10,10-диоксофеноксатиин-2,8-дикарбоновых кислот.

В ряду производных феноксатиина найдены соединения с инсектицидным, антибактериальным действием, селективные ингибиторы ферментов [3–7]. С учетом этих данных синтез новых производных феноксатиина, содержащих амидный фрагмент и остатки гетероциклических аминов, представляется актуальной и перспективной задачей.

Исходную 4-нитро-10,10-диоксо-10λ^6-феноксатиин-2,8-дикарбоновую кислоту **1** получали по описанной нами ранее методике из коммерчески доступной 4,4'-оксидибензойной кислоты **2**, формируя феноксатииновый гетероцикл путем внутримолекулярной циклизации 4-[4-карбокси-2-(хлорсульфонил)окси]-3-нитробензойной кислоты **4** под действием хлорсульфоновой кислоты или олеума при температуре 120–130°C [8] (схема 1).

Наиболее используемыми синтетическими предшественниками амидной связи являются алкиловые сложные эфиры, ангидриды (хлорангидриды), активированные эфиры карбоновых кислот. Ацилирование аминов хлорангидридами кислот является стандартной реакцией образования амидной связи. Получение амидов из метиловых (алкиловых) эфиров кислот является одним из самых простых способов, однако, в случае использованных в работе ароматических или гетероциклических аминов (3-морфолинпропиламин, 1-метилпиперазин, замещенный 2-ариламинопиримидин) целевые соединения получить не удалось.

Схема 2.

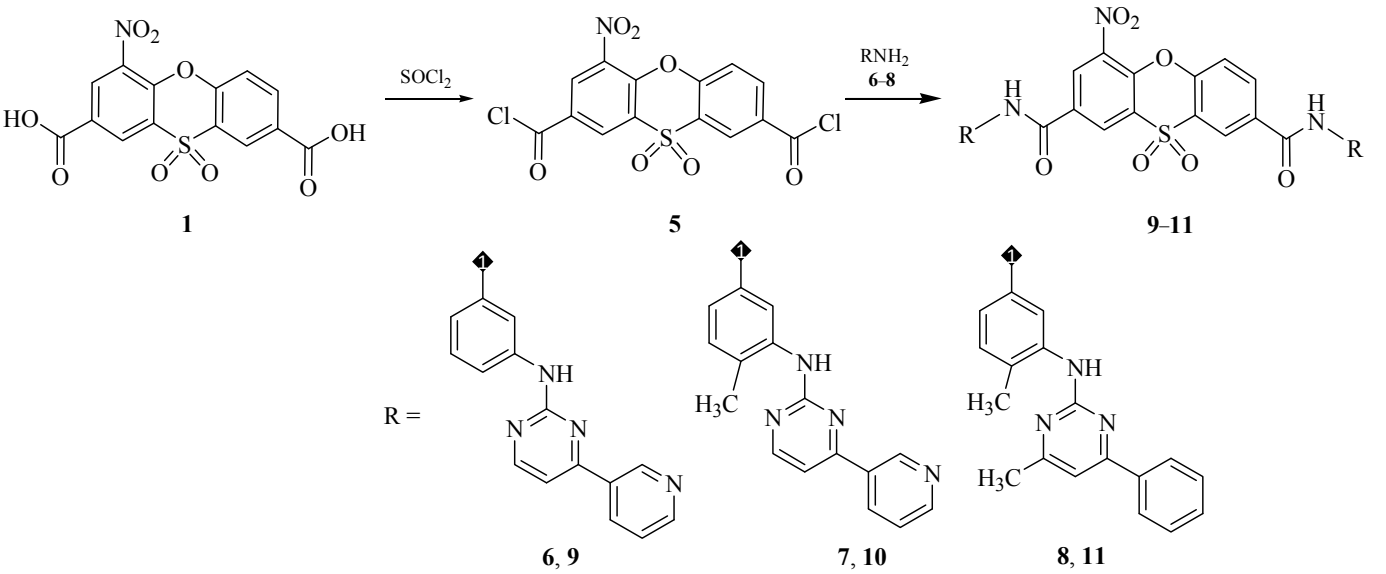
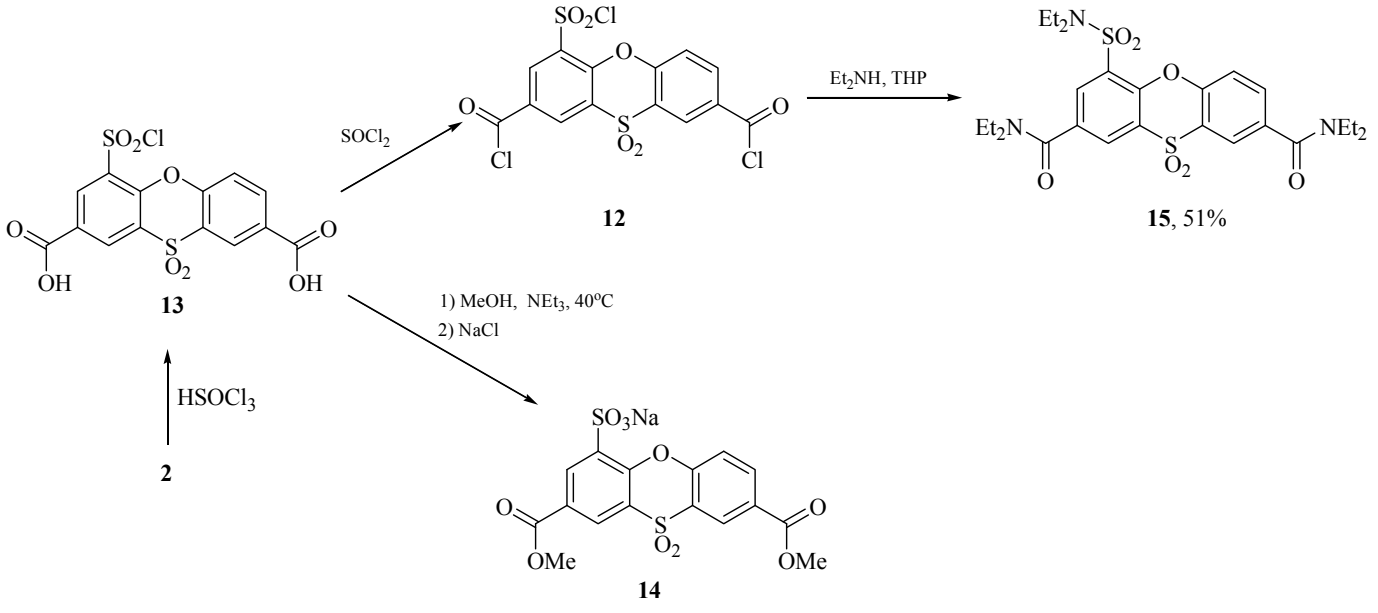


Схема 3.



Синтез новых арил(гетарил)замещенных амидов **9–11**, содержащих в структуре феноксатииновый фрагмент, осуществлен путем ацилирования арилпиримидиновых аминов **6–8** дихлорангидридом **5** 4-нитро-10,10-диоксо-10λ^6-феноксатиин-2,8-дикарбоновой кислоты **1**. Соответствующие амиды **9–11** получены с выходами 45–50% (схема 2).

С целью синтеза новых пиримидиновых амидов нами также исследована реакция ацилирования аминов **6**, **16–18** трихлорангидридом **12** 4-хлорсульфонил-10,10-диоксофеноксатиин-2,8-дикарбоновой кислоты **13**. Кислоту **13** получали по разработанному ранее методу нагреванием 4,4'-оксидибензойной кислоты **2** с хлорсульфоновой кислотой [8].

Различие в ацилирующей способности хлорангидридных и сульфонилхлоридных групп соединения **12** проявилось в реакциях со спиртами и аминами. Ранее при взаимодействии сульфохлорида **13** с первичными и вторичными аминами был выделен только растворимый в воде продукт – соответствующая сульфокислота, а в реакции с метанолом в присутствии триэтиламина получен диэфир сульфокислоты **14**, выделенный в виде натриевой соли. Ацилирование диэтиламина трихлорангидридом **12**, полученным реакцией сульфохлорида **13** с тионилхлоридом, проходило с образованием триамида **15** [8] (схема 3).

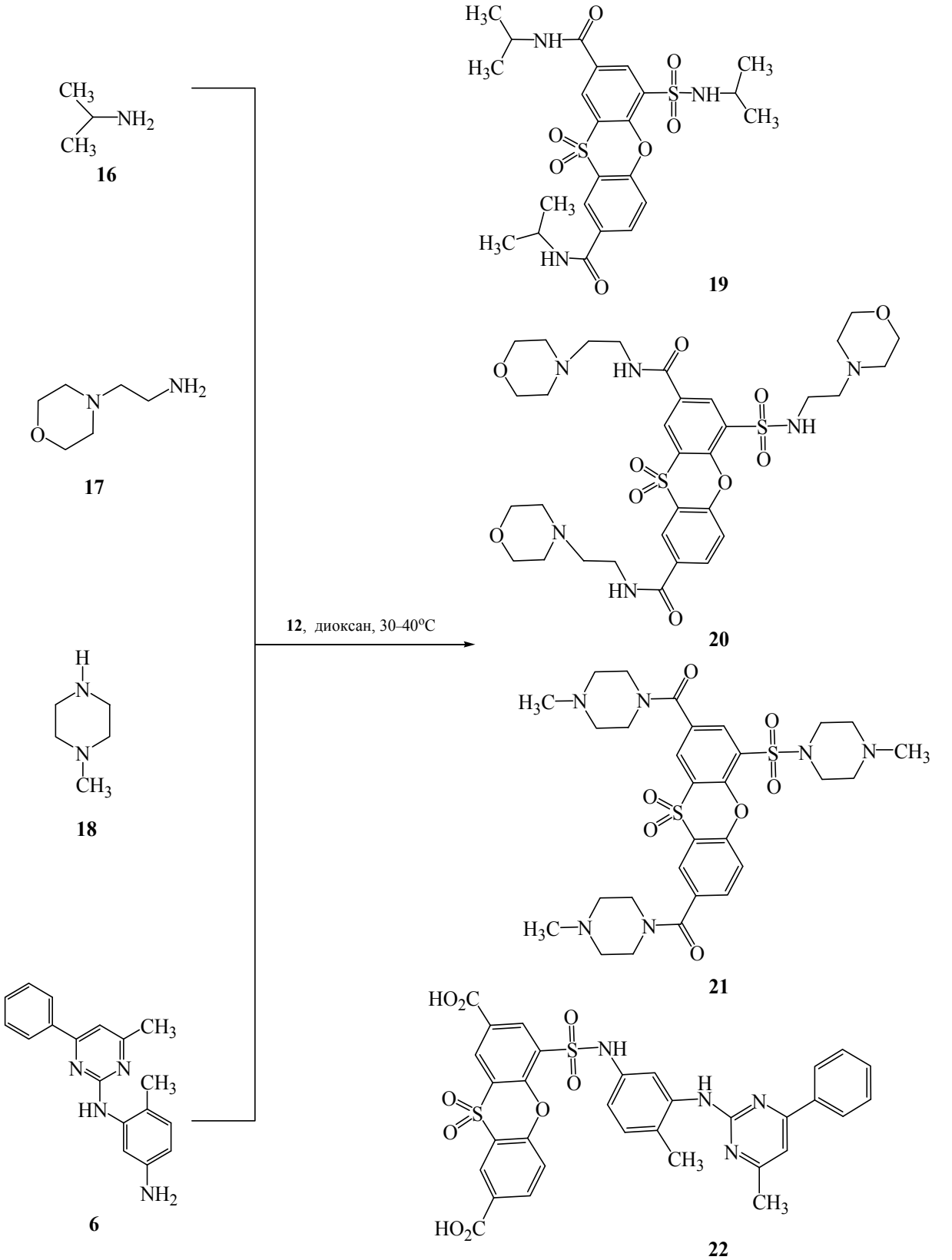
Ацилированием диизопропиламина **16**, 2-морфолиноэтан-1-амина **17** и 1-метилпиперазина **18** трихлорангидридом **12** получены соответствующие триамиды: N^2,N^8–диизопропил-3-(*N*-изопропилсульфамоил)-10,10-феноксатиин-2,8-дикарбоксамид-10,10-диоксид (**19**), N^2,N^8-бис(2-морфолиноэтил)-3-(*N*-(2-морфолиноэтил)-сульфамид-10,10-феноксатиин-2,8-дикарбоновой кислоты (**20**), {3-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]-10,10-диоксофеноксатин-2,8-диил}бис[(4-метилпиперазин-1-ил)метанон] (**21**) (схема 4).

В реакции ацилирования пиримидиновых аминов хлорангидридные группы соединения **12** были инертны, вследствие чего в реакции ацилирования амина **6** выделен только сульфамид **22**.

Строение синтезированных амидов подтверждено данными элементного анализа, спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C, ИК и масс-спектров. Наличием пика молекулярного иона $[M]^+$ ($I_{отн}$, 2–39%) в масс-спектрах подтвержден брутто-состав продуктов. В ИК спектрах амидов присутствуют полосы валентных колебаний групп NH в области 3380–3460 см$^{-1}$, связи C=O амидного фрагмента в интервале 1670–1686 см$^{-1}$ и полосы деформационных колебаний связанной с ней группы NH в области 1580–1583см$^{-1}$.

В спектрах ЯМР ^{1}H сигналы атомов водорода групп NH проявляются в виде синглетов в области 6.10–8.8 м.д. (NH), в области 8.60–10.90 м.д. (HN-C=O, HN-SO_2). Протоны ароматических протонов феноксатиинового, арильного и пиримидинового циклов дают сигналы в области 6.20–9.80 м.д.

Схема 4.



Спектры соединений **10**, **11**, **19**, **21**, **22** содержат также один или два синглета протонов метильных групп в области 2.24–2.26 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C сигнал в области 165.00–161.00 м.д., отсутствующий в dept-спектре, подтверждает наличие карбонильной группы. В области 16.0–21.0 м.д. находятся сигналы атомов углерода метильных заместителей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали 4,4'-оксидибензойную кислоту (ОДБК) производства «Chemicalpoint» Германия; хлорсульфоновую кислоту фирмы «Sigma-Aldrich». Для нитрования использовалась азотная кислота (56%) с содержанием HNO_3 12.484 ммоль/мл. Контроль за протеканием реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck Cromatofolios AL TLC 20×20 см Silica gel 60 F_{254}, элюент этанол либо системы этанол–этилацетат или толуол–этилацетат от 5:1 до 1:5, проявление УФ светом с частотой 365 нм. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance-500 в DMSO-d_6, $CDCl_3$, D_2SO_4 внутренний стандарт – ТМС, рабочая частота 500 МГц для ^{1}H и 125 МГц для ^{13}C. Константы спин-спинового взаимодействия приведены в герцах (Гц), значения химических сдвигов приведены в миллионных долях (м.д.) по шкале δ от ТМС (0 м.д.), ДМСО (2.50 м.д.), $CDCl_3$ (7.26 м.д.), в ЯМР ^{1}H и от DMSO (39.43 м.д.) – в спектрах ЯМР ^{13}C. Запись масс-спектров соединений производились на приборах Accela-LCQ Fleet (в режиме ионизации APCI или ESI) и Hewlett-Packard HP 6850/5973. ИК спектры получены на ИК Фурье спектрометре фирмы «Bruker Tensor 27» (в таблетках KBr) в диапазоне 4000–400 см$^{-1}$. Температуру плавления измеряли на блоке Кофлера с электронным термометром Hanna HI 93530. Элементный анализ выполняли на элементном анализаторе «Vario Micro».

Синтез замещенных 2-фениламинопиримидинов **6–8** описан в работе [9].

4-[4-Карбокси-2-(хлорсульфонил)окси]-3-нитробензойная кислота (4). Смесь 3.00 г (8.40 ммоль) сульфохлорида **3** [8] и 35 мл H_2SO_4 перемешивали при комнатной температуре до полного растворения, охлаждали до 0°C и прикапывали нитрующую смесь (5 мл конц. H_2SO_4 и 0.7 мл 56% HNO_3) при температуре реакционной среды не выше 2°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали в эксикаторе над $CaCl_2$. Выход 2.67 г (79%) белый порошок, т.пл. > 224°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 1703 (C=O), 1597 (C–C$_{аром}$), 1539 (N–O), 1485 (C–C$_{аром}$), 1423, 1378 (SO_2Cl), 1262 (Ar–O–Ar), 1183. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 6.87 д (1H, *J* 8.5, H$_{аром}$), 7.20 д (1H, *J* 8.5, H$_{аром}$), 7.98 д.д (1H, *J* 8.5, 2.0, H$_{аром}$), 8.08 д (1H, *J* 8.5, 2.0, H$_{аром}$), 8.42 д (1H, *J* 2.0, H$_{аром}$), 8.44 д (1H, *J* 2.0, H$_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ, м.д.: 120.55, 122.86, 125.64, 126.86, 128.19, 131.20, 132.69, 135.62, 140.29, 140.72, 140.77, 154.69, 165.87, 166.90. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 382 [*M* – H]$^-$ (сульфокислота). Найдено, %: C 41.58; H 2.09; N 3.48; S 8.16. $C_{14}H_8ClNO_9S$. Вычислено, %: C 41.86; H 2.01; N 3.49; S 7.98.

4-Нитро-10,10-диоксо-10,λ^6-феноксатиин-2,8-дикарбоновая кислота (1). Смешивали 1.00 г (2.50 ммоль) нитропроизводного **4**, 30 мл (20% SO_3) олеума (или 30 мл HSO_3Cl). Смесь нагревали при 120°C в течение 2 ч (или при 150°C в течение 4 ч) и выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали H_2O до нейтральной среды и высушивали в эксикаторе над $CaCl_2$. Выход 0.72 г (79%), белый кристаллический порошок, т.пл. 321–323°C. ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 1710 (C=O), 1602 (C–C$_{аром}$), 1544 (N–O), 1308 (S=O), 1272 (Ar–O–Ar), 1161. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.79 д (1H, *J* 9.0, H^6), 8.35 д.д (1H, *J* 9.0, 1.5, H^7), 8.50 д (1H, *J* 1.5, H$_{аром}$), 8.68 д (1H, *J* 1.5, H$_{аром}$), 8.82 д (1H, *J* 1.5, H$_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ, м.д.: 120.55, 124.05, 124.15, 126.52, 126.63, 127.97, 129.26, 130.58, 135.98, 139.07, 146.68, 152.84, 163.67, 164.81. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 364 [*M* – H]$^-$. Найдено, %: C 41.58; H 2.09; N 3.48; S 8.16. $C_{14}H_8ClNO_9S$. Вычислено, %: C 41.86; H 2.01; N 3.49; S 7.98.

10,10-Диоксо-4-нитро-10λ^6-феноксатиин-2,8-дикарбонил]дихлорид (5) и [4-хлорсульфонил-10,10-диоксо-10-λ^6-феноксатиин-2,8-дикарбонил] дихлорид (12). Смесь 1.00 г 4-нитро- **1** или 4-хлорсульфонил- **13** 10,10-диоксо-10λ^6-феноксатиин-2,8-дикарбоновой кислоты, 30 мл $SOCl_2$ и 2 капли ДМФА перемешивали при 75°C в течение 1.5 ч до полного растворения кислоты. Затем упаривали $SOCl_2$ на роторном испарителе, полученный осадок промывали гексаном

(2×10 мл). Выход 55–60%. Соединение **5**. ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 1758 (C=O), 1540 (NO_2), 1376 (SO_2Cl), 1319 (S=O), 1214 (Ar–O–Ar), 1170. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.85 д (1H, *J* 9.0, H^6), 8.54 д (1H, *J* 2.6, H$_{аром}$), 8.66 д (1H, *J* 2.6, H$_{аром}$), 8.77 д.д (1H, *J* 9.0, 2.6, H^7), 8.84 д (1H, *J* 2.6, H$_{аром}$). Соединение **12**. ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 1758 (C=O), 1376 (SO_2Cl), 1319 (S=O), 1214 (Ar–O–Ar), 1170. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, DMSO-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.67 д (1H, *J* 9.0, H^6), 8.37 д.д (1H, *J* 9.0, 2.5, H^7), 8.44 д (1H, *J* 2.5, H$_{аром}$), 8.48 д (1H, *J* 2.5, H$_{аром}$), 8.64 д (1H, *J* 2.5, H$_{аром}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 455.9 [*M* – H]$^-$. Найдено, %: C 36.85; H 1.15; Cl 23.43; O 24.55; S 14.15. $C_{14}H_5Cl_3O_7S_2$. Вычислено, %: C 36.90; H 1.11; Cl 23.34; O 24.58; S 14.07.

Общая методика получения амидов феноксатиин-2,8-дикарбоновой кислоты 9–11, 19–22. К 1.8 ммоль амина **6–8** и **16–18** в 8 мл диоксана в течение 30 мин прибавляли 0.5 ммоль дихлорангидрида **5** или **12**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Образовавшийся осадок ярко-оранжевого цвета отфильтровывали, промывали этилацетатом и высушивали.

4-Нитро-*N*^{2},*N*^{8}-бис{3-[(4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино]фенил}-10,10-диоксофеноксатиин-2,8-дикарбоксиамид (9). Выход 79% кристаллы желтого цвета, т.пл. 186–188°C. ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 3387, 3265, 2600, 1686 (C=O), 1579, 1540, 1489, 1449, 1305, 1265, 1190. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 6.19 д (1H, *J* 7.2), 6.90 с (1H), 6.92 м (2H), 7.04 с (1H), 7.33 с (2H), 7.40 д (1H, *J* 5.1), 7.51–7.49 м (2H), 7.54 м (2H), 8.48–8.47 м (2H), 8.52 д (1H, *J* 5.1), 8.60–8.59 м (4H), 8.69 м (2H), 9.29 д (1H, *J* 1.9), 9.36 д (2H, *J* 2.2), 9.40 с (1H), 9.83 с (1H), 9.85 с (1H), 10.65 с (1H), 10.81 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 104.57, 107.15, 107.31, 107.79, 107.89, 111.44, 114.06, 119.80, 123.54, 128.28, 128.36, 131.77, 131.89, 134.28, 134.72, 140.33, 140.49, 147.78, 147.86, 147.94, 148.44, 151.02, 151.12, 158.84, 159.03, 159.81, 159.96, 161.09, 161.25. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 855.2 (24) [*M*]$^+$. Найдено, %: C 61.64; H 3.48; N 18.10; O 13.12; S 3.71 $C_{44}H_{29}N_{11}O_7S$. Вычислено, %: C 61.75; H 3.42; N 18.00; O 13.09; S 3.75.

***N*^{2},*N*^{8}-Бис{4-метил-3-[(4-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]аминофенил}-4-нитро-10,10-диоксофеноксатиин-2,8-дикарбоксамид (10).** Выход 68%, кристаллы желтого цвета, т.пл. 180–182°C. ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 3425, 3041, 2613, 1680 (C=O), 1580, 1532, 1450, 1406, 1310, 1260, 1200, 1163. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.21 с (3H), 2.24 д (3H, *J* 4.5), 6.85 д.д (1H, *J* 8.0, 1.8), 7.20 д (1H, *J* 8.1), 7.25 т (1H, *J* 8.8), 7.46–7.47 м (3H), 7.51–7.57 м (3H), 7.84 д (1H, *J* 8.8), 8.45 ш.с (1H), 8.52–8.47 м (3H), 8.53 м (2H), 8.68 д (1H, *J* 4.5), 8.70 д (1H, *J* 3.3), 8.82 д (1H, *J* 2.1), 8.97 с (1H), 9.02 д (1H, *J* 4.3), 9.05 д (1H, *J* 2.2), 9.08 д (1H, *J* 2.1), 9.27 д (1H, *J* 1.7), 9.29 с (1H), 10.63 с (1H), 10.80 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 17.20, 108.12, 108.17, 108.47, 116.75, 116.80, 117.40, 117.81, 124.37, 124.47, 130.66, 131.49, 130.74, 132.63, 132.73, 135.11, 138.39, 139.05, 146.44, 148.53, 151.73, 151.80, 152.58, 159.97, 161.33, 161.61, 162.07, 162.12. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 883.2 [*M* – H]$^-$. Найдено, %: C 62.59; H 3.70; N 17.39; O 12.71; S 3.71 $C_{46}H_{33}N_{11}O_7S$. Вычислено, %: C 62.51; H 3.76; N 17.43; O 12.67; S 3.63.

***N*^{2},*N*^{8}-Бис{4-метил-3-[(4-метил-6-фенилпиримидин-2-ил)амино]фенил}-4-нитро-10,10-диоксофеноксатиин-2,8-дикарбоксиамид (11).** Выход 70%, кристаллы желтого цвета, т.пл. 210–212°C. ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 3420, 2613, 1685 (C=O), 1579, 1530, 1467, 1412, 1314, 1265, 1210, 1150. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.26 с (6H), 2.43 с (6H), 7.25 т (2H, *J* 1.8), 7.37 с (2H), 7.48 м (9H), 8.12 м (1H), 8.15 м (4H), 8.26 с (2H), 8.49 д.д (1H, *J* 8.7, 1.8), 8.82 д (1H, *J* 1.8), 9.04 ш.с (1H), 9.08 с (2H), 10.69 с (1H), 10.87 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 17.36, 23.10, 22.75, 107.53, 108.05, 117.41, 118.62, 120.67, 123.16, 124.49, 126.90, 127.61, 127.72, 128.29, 129.37, 130.36, 130.65, 130.72, 131.53, 131.71, 133.30, 135.53, 136.91, 137.19, 138.21, 139.35, 146.44, 152.58, 161.25, 162.77, 164.01, 167.21. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 881.2 [*M* – H]$^-$. Найдено, %: C 65.40; H 3.98; N 14.31; O 12.71; S 3.71 $C_{48}H_{35}N_9O_7S$. Вычислено, %: C 65.37; H 4.00; N 14.29; O 12.70; S 3.64.

***N*^{2},*N*^{8}–Диизопропил-3-(*N*-изопропилсульфамидо)-10,10-феноксатиин-2,8-дикарбоксамид 10,10-диоксид (19).** Выход 45%, кристаллы желтого цвета, т.пл. 193–194°C. ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 3383, 2975, 1644 (C=O), 1596, 1450, 1443, 1368, 1262, 1158, 1137, 1066, 1014. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.98 д (6H, *J* 6.5), 1.19 два д (12H, *J* 6.7), 3.40 септ. (1H, *J* 6.5), 4.14 два септ. (2H, *J* 6.7), 7.48 с (1H), 8.18 д (1H, *J* 7.7), 8.28 с (1H), 8.38 д (1H, *J* 2.2), 8.40 д (1H, *J* 2.1), 8.66 д (1H, *J* 2.2), 8.70 д (1H, *J* 7.7), 8.73 д (1H, *J* 2.2), 8.89

д (1H, *J* 2.2), 8.90 д (1H, *J* 7.7). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 21.77 (CH_3), 21.83 (CH_3), 22.89 (CH_3), 41.08 (CH), 41.29 (CH), 45.07 (CH), 119.89 (CH), 121.53 (CH), 123.59 (CH), 125.26 (CH), 125.61 (CH), 130.66, 131.02, 132.08, 133.47, 134.15, 148.51, 151.54, 161.12, 162.04. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 568.1 [*M* – H]$^-$. Найдено, %: C 48.50; H 4.98; N 9.80; O 25.29; S 11.25 $C_{23}H_{28}N_4O_9S_2$. Вычислено, %: C 48.58; H 4.96; N 9.85; O 25.32; S 11.28.

N^2,N^8–Бис(2-морфолиноэтил)-3-(*N*-2-морфолиноэтил)сульфамид-10,10-диоксофеноксатиин-2,8-дикарбоновой кислоты (20). Выход 21%, кристаллы белого цвета, т.пл. 140–142°C. ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 3471, 3080, 2953, 1649 (C=O), 1599, 1546, 1444, 1314, 1266, 1209, 1116, 1068. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.30 м (4H), 2.47 т (2H, *J* 4.7), 2.60 м (8H), 2.71 кв (4H), 3.17 т (2H, *J* 4.7), 3.45 м (4H), 3.65–3.66 м (4H), 3.77–3.79 м (8H), 7.46 т (1H, *J* 1.9), 7.62 д (1H, *J* 8.7), 8.18 д.д (2H, *J* 8.7, 1.9), 8.42 д (1H, *J* 1.9), 7.31 т (2H, *J* 1.9), 8.65 д (1H, *J* 2.0), 8.68 д (1H, *J* 2.0). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 36.21 (CH_2), 39.10 (CH_2), 36.35 (CH_2), 52.69 (CH_2), 53.07 (CH_2), 55.96 (CH_2), 56.56 (CH_2), 56.61 (CH_2), 66.39 (CH_2), 66.53 (CH_2), 119.21 (CH), 122.29 (CH), 124.54 (CH), 126.25 (CH), 126.68 (CH), 129.84, 131.55, 132.73, 133.25, 133.71, 149.37, 152.12, 163.21, 163.99. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 781.2 [*M* – H]$^-$. Найдено, %: C 49.20; H 5.49; N 12.59; O 24.61; S 8.25 $C_{32}H_{43}N_7O_{12}S_2$. Вычислено, %: C 49.16; H 5.54; N 12.54; O 24.56; S 8.20.

{3-[(4-Метилпиперазин-1-ил)сульфонил]-10,10-диоксофеноксатин-2,8-диил}бис[(4-метилпиперазин-1-ил)метанон] (21). Выход 70% кристаллы желтого цвета, т.пл. 245–246°C. ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 3425, 2956, 1640 (C=O), 1580, 1432, 1311, 1265, 1156, 1102. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.48–2.52 м (8H). 2.75–2.76 м (16H), 7.62 д (1H, *J* 8.7), 7.99 д.д (1H, *J* 8.7, 1.9), 8.20 д (1H, *J* 1.9), 8.30 д (1H, *J* 2.2), 8.57 д (1H, *J* 1.9). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 41.66 (CH_3), 48.93 (CH_3), 49.81 (CH_2), 51.17 (CH_2), 51.24 (CH_2), 51.52 (CH_2), 119.59 (CH), 121.84, 121.94 (CH), 123.90, 125.83, 127.11, 127.44 (CH), 131.82, 132.99 (CH), 134.02 (CH), 148.16, 150.39, 165.02, 166.10. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 691.2 [*M* – H]$^-$. Найдено, %: C 50.31; H 5.45; N 14.24, O 20.79, S 9.25 $C_{29}H_{37}N_7O_9S_2$. Вычислено, %: C 50.35; H 5.39; N 14.17, O 20.82; S 9.27.

3-{*N*-[4-Метил-3-[(4-метил-6-фенилпиримидин-2-ил)амино]фенил]сульфамидо}-10,10-диоксофеноксатиин-2,8-дикарбоновая кислота (22). Для выделения продукта ацилирования реакционную смесь упаривали, к остатку приливали 10 мл насыщенного раствора до pH 9, перемешивали в течение 1 ч и отфильтровывали выпавший осадок продукта. Полученный твердый осадок сульфамида кристаллизовали из смеси тетрагидрофуран–диэтиловый эфир. Выход 57%, кристаллы желтого цвета, т.пл. 200–201°C. ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 3422, 3060, 1664, 1581, 1534, 1485, 1446, 1416, 1379, 1348, 1320, 1250, 1200, 1158. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.24 с (3H), 2.39 с (3H), 7.23 д.д. (1H, *J* 8.4, 1.7), 7.27 с (1H), 7.47 м (5H), 8.12 д.т (2H, *J* 5.1, 2.1), 8.21 с (1H), 8.76 д.д (2H, *J* 5.5, 2.4), 10.59 с (1H, HNCO), 10.70 с (1H, HNCO). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 17.36, 23.46, 106.42 (CH), 116.03 (CH), 116.53 (CH), 119.62 (CH), 122.60 (CH), 122.14, 123.81, 124.52, 126.37 (CH), 127.06, 128.25 (CH), 129.61 (CH), 130.12 (CH), 130.57 (CH), 131.71 (CH), 132.39 (CH), 134.36 (CH), 136.26, 136.30, 136.47, 137.86,149.25, 152.43, 160.45, 162.09, 162.13, 162.98, 168.18. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 717.1 [*M* – H]$^-$. Найдено, %: C 53.57; H 3.29; N 9.81; O 24.55; S 8.89 $C_{32}H_{23}N_5O_{11}S_2$. Вычислено, %: C 53.55; H 3.23; N 9.76; O 24.52; S 8.94.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Королева Е.В., Игнатович Ж.И., Синютич Ю.В., Гусак К.Н. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 159. [Koroleva E.V., Ignatovich Zh.I., SinyutichYu.V., Gusak K.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 139.] doi 10.1134/S1070428016020019
2. Huggins D.J., Sherman W., Tidor B. *J. Med. Chem*. **2012**, *55*, 1424. doi 10.1021/jm2010332
3. Aly A.A., Wasfy A.A.F. *Indian J. Chem.* **2004**, *43B*, 629.
4. Aly A.A., Wasfy A.A.F. *Chem. Papers*. **2004**, *58*, 126.
5. Supuran C.T., Scozzafava A., Briganti F., Loloiu G, Maior O. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 821.
6. Behalo M.S. *J. Sulfur Chem.* **2010**, *31*, 287. doi 10.1080/17415993.2010.497537
7. Harfenist M., McGee D.P.C., Reeves M.D., and White H.L. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2118. doi 10.1021/jm970862j
8. Ященко В. С., Пап А. А., Калечиц Г.В., Макей А.В., Ольховик В.К. *ХГС*. **2014**, *50*, 1596. [Yashchenko V.S.,

Pap A.A., Kalechits G.V., Makey A.V., Ol'khovik V.K. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2015**. *50*, 1471.] doi 10.1007/s10593-014-1612-2

9. Королева Е.В., Игнатович Ж.В., Ермолинская А.Л., Синютич Ю.В., Барановский А.В., Махнач С.А. *Изв. НАН Беларуси, Сер. хим. наук.* **2013**, 79.

Synthesis of Amides of 10,10-Dioxofenoxathiine-2,8-dicarboxylic Acid

Zh. V. Ignatovich, A. L. Ermolinskaya, V. K. Olhovik, Yu. V. Matveenko, and E. V. Koroleva*

Institute of Chemistry of New Materials, NAS of Belarus, 220141, Republic of Belarus, Minsk, ul. F. Skoriny 36
**e-mail: evk@ichnm.basnet.by*

Received November 7, 2018
Revised November 11, 2018
Accepted December 28, 2018

New amides and sulfonylamides of 10,10-dioxofenoxathiine-2,8-dicarboxylic acid, containing fragments of alkyl- and heterocyclic amines, were synthesized on the basis of derivatives of 2-arylaminopyrimidines, *N*-methylpiperazine, morpholine and и 4-nitro-10,10-dioxo-10λ^6-fenoxathiine-2,8-dicarboxylic acid. Fenoxathiine-2,8-dicarboxylic acid was obtained by intramolecular cyclization 4-[4-carboxy-2-(clorosulfonyl)oxy]-3-nitrobenzoic acid under the action of chlorosulfonic acid. The reactivity of 10,10-dioxofenoxathiin-2,8-dicarboxylic acid chlorides in the amine acylation reaction is discussed.

Keywords: amide, sulfamide, 2-arylaminopyrimidine, *N*-methylpiperazine, morpholine, phenoxathiindicarboxylic acid