

УДК 547.022:547.551.2 + 547.541.513

## РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ИМИДА 2-СУЛЬФОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ И БЕНЗОЛСУЛЬФОАМИДА В АРЕНСУЛЬФОНИЛИРОВАНИИ

© 2019 г. Т. П. Кустова\*, М. А. Агафонов, А. А. Круглякова, Л. Б. Кочетова

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», 1530250, Россия, г. Иваново, ул. Ермака 39

\*e-mail: kustova\_t@mail.ru

Поступила в редакцию 20 октября 2017 г.

После доработки 1 марта 2019 г.

Принята к публикации 15 марта 2019 г.

На основе экспериментального изучения кинетики взаимодействия имида 2-сульфобензойной кислоты (сахарина) и бензолсульфонамида с 3-нитробензолсульфонилхлоридом в смеси вода (20 масс. %)–1,4-диоксан при 298–318 К установлено, что оба соединения обладают низкой реакционной способностью ( $k_{298}$   $1.66 \times 10^{-4}$  и  $3.37 \times 10^{-3}$  л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>). Активационные барьеры реакций превышают 50 кДж/моль. Водный диоксан может быть рекомендован для синтеза сульфонилированного бензолсульфонамида с выходом продукта до 87%.

**Ключевые слова:** кинетика, аренсульфонилирование, имид 2-сульфобензойной кислоты, бензолсульфонамид, 3-нитробензолсульфонилхлорид, 1,4-диоксан.

**DOI:** 10.1134/S0514749219060089

Среди многообразия органических соединений особый интерес представляют сульфонилазамещенные азотсодержащие системы, которые относятся к «привилегированным структурам» в ряду объектов QSAR. В настоящее время активно создаются и тестируются на биоактивность комбинаторные библиотеки сульфонамидов, насчитывающие сотни тысяч лекарственных кандидатов. Активно изучается ингибирующее действие соединений этого класса на целый ряд важных ферментов: карбоангидразы (участвует в образовании раковых опухолей), бета-секретазы (катализирует формирование амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера), деацетилазы гистонов и др. [1].

Нашей группой на протяжении ряда лет ведутся систематические исследования кинетики и механизма сульфонилирования аминсоединений [2]: алифатических, ароматических, смешанных аминов,  $\alpha$ -аминокислот и дипептидов, а также гидразидов ароматических карбоновых и сульфоновых кислот. Созданные нами на основе экспериментальных кинетических данных и дескрипторов разных уровней QSPR-модели обладают

хорошими прогностическими свойствами и позволяют предсказывать константы скорости широкого круга реакций ацильного переноса с участием производных ароматических сульфоновых кислот. Это существенно облегчает построение комбинаторных библиотек сульфонамидов, т.к. позволяет проводить процессы в оптимальных условиях (температура, растворитель), снижая финансовые и временные затраты. Среди перспективных для сульфонилирования аминсоединений практически неизученными остаются амиды и имида ароматических карбоновых и сульфоновых кислот, реакционная способность которых в ацилировании невысока в связи с наличием вблизи аминогруппы электрофильных центров (СО и SO<sub>2</sub>). Известно [3, 4], что функциональные производные имида 2-сульфобензойной кислоты (сахарина) и бензолсульфонамида используются в качестве фунгицидов, гербицидов, антибактериальных лекарственных веществ, катализаторов, мономеров в поликонденсационных процессах, в связи с чем исследование их реакционной способности в сульфонилировании представляется нам актуальным.

Схема 1.

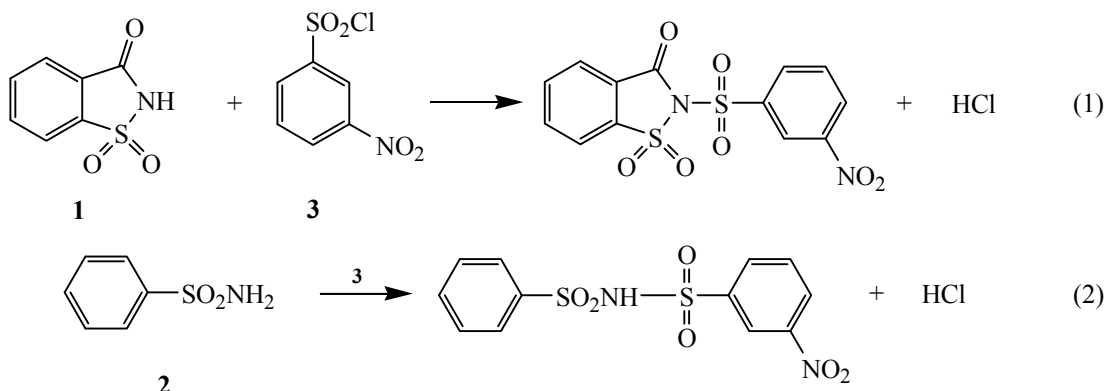
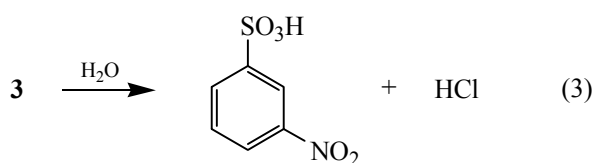


Схема 2.



Целью настоящей работы является исследование кинетики взаимодействия сахарина **1** и бензолсульфонамида **2** с 3-нитробензолсульфонилхлоридом **3** в среде водного 1,4-диоксана в интервале температур 298–318 К [схема 1, уравнения (1) и (2)].

В качестве ацилирующего агента выбран хлорангидрид 3-нитробензолсульфоновой кислоты **3**, отличающийся высокой реакционной способностью в сульфониловании по сравнению с другими галогенангидридами [5]. Ранее мы установили, что сульфонилование аминсоединений в полярных средах (органических и водно-органических) протекает количественно с образованием *N*-сульфонильных производных, а скорости этих процессов описываются кинетическим уравнением реакции второго порядка [5]. В качестве побочного процесса в водном 1,4-диоксане протекает гидролиз **3** [схема 2, уравнение (3)], скорость которого учитывалась при расчете констант скорости реакций (1) и (2).

Кинетика реакций (1)–(3) описывается уравнением (4):

$$-dc_{\text{сх}}/dt = k_{\text{ац}}cc_{\text{сх}} + k_{\text{г}}c_{\text{сх}}. \quad (4)$$

Здесь  $c$  и  $c_{\text{сх}}$  – текущие концентрации **1** (или **2**) и **3** соответственно,  $t$  – время (с),  $k_{\text{ац}}$  – константа скорости реакции второго порядка ( $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ),  $k_{\text{г}}$  – константа скорости гидролиза хлорангидрида ( $\text{с}^{-1}$ ). Уравнение для расчета константы скорости ацилирования **1** и **2** с учетом гидролитического потока реакции и при условии  $c^0 = 2c_{\text{сх}}^0$  имеет вид (5):

$$k_{\text{ац}} = (k_{\text{г}}[e^{k_{\text{г}}t}(c_{\text{сх}}^0 - x) - c_{\text{сх}}^0] / [2c_{\text{сх}}^0(c_{\text{сх}}^0 - x)(1 - e^{k_{\text{г}}t})]), \quad (5)$$

$$(c_{\text{сх}}^0 - x) = c_{\text{сх}}^0 (c_{\infty} - c_t) / (c_{\infty} - c_0). \quad (6)$$

В уравнении (6)  $c_0$ ,  $c_t$ ,  $c_{\infty}$  – электропроводности реакционной смеси в начальный момент времени  $t_0$ , в момент времени  $t$  и после окончания реакции соответственно;  $c_{\text{сх}}^0$  – начальная концентрация **3**;  $x$  – изменение концентрации **3** к моменту времени  $t$ . Константа скорости гидролиза **3** ( $k_{\text{г}}$ ) была взята из экспериментальных данных [6].

Экспериментально определённые кинетические характеристики реакций (1)–(3) сведены в табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют о том, что скорость сульфонилования **1** крайне мала и на порядок ниже скорости реакции (2), что является закономерным с учётом электронных эффектов, которые оказывают две электрофильные группы (карбонильная и сульфонильная) на нуклеофильные свойства иминного азота.

Температурные зависимости констант скорости реакций (1) и (2) подчиняются уравнению Аррениуса (табл. 2).

Сопоставление значений активационных параметров реакций (1) и (2) позволяет предположить, что ключевую роль в понижении реакционной способности **1** по сравнению с **2** играет повышение активационного барьера реакции (почти на 10 кДж/моль), в то время как изменение энтропии активации, характеризующее степень упорядоченности активированного комп-

**Таблица 1.** Значения констант скорости сульфонилирования (1) и (2) и констант скорости гидролиза 3 в растворителе вода – 1,4-диоксан;  $\omega_{\text{H}_2\text{O}} = 20$  масс. %.

$T, \text{K}$	$k_{\text{acc}} \times 10^3, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$		$k_{\text{r}} \times 10^4, \text{с}^{-1}$ [6]
	1	2	
298	$0.166 \pm 0.008$	$3.37 \pm 0.17$	$1.70 \pm 0.04$
303	$0.348 \pm 0.017$	$4.71 \pm 0.24$	$2.29 \pm 0.03$
308	$0.574 \pm 0.028$	$7.19 \pm 0.36$	$3.11 \pm 0.03$
313	$0.643 \pm 0.032$	$9.95 \pm 0.50$	$4.16 \pm 0.02$
318	$0.908 \pm 0.045$	$13.35 \pm 0.67$	$5.53 \pm 0.03$

**Таблица 2.** Активационные параметры сульфонилирования 1 и 2 в среде водного 1,4-диоксана.

Реакция	$\Delta H_{298}^\ddagger,$ кДж/моль	$-\Delta S_{298}^\ddagger,$ Дж·моль <sup>-1</sup> ·К <sup>-1</sup>	$\Delta T, \text{K}$	$n$	$r$
(1)	$61 \pm 2$	$110 \pm 7$	20	5	0.966
(2)	$52 \pm 2$	$115 \pm 7$	20	5	0.995

лекса, практически не изменяется в пределах ошибки определения этой величины.

Поскольку в системе параллельно с ацилированием амина (имида) протекает побочный процесс гидролиза 3 (3), наряду с продуктами сульфонилирования в системе всегда содержится примесь 3-нитробензолсульфоновой кислоты. Используя полученные нами кинетические данные реакций (1)–(3) (табл. 1), путём решения системы дифференциальных уравнений (7), (8) методом Рунге–Кутты 4-го порядка выполнен расчёт выходов продуктов арилсульфонилирования 1 и 2 ( $\alpha_{\text{acc}}$ ) и гидролиза 3 ( $\alpha_{\text{r}}$ ) в изученном растворителе при различных начальных концентрациях реагентов.

$$\begin{cases} d\alpha_{\text{acc}}/dt = 2k_{\text{acc}} c_{\text{сх}}^0 (1 - \alpha_{\text{acc}} - \alpha_{\text{r}})^2, & (7) \\ d\alpha_{\text{r}}/dt = k_{\text{r}} (1 - \alpha_{\text{acc}} - \alpha_{\text{r}}). & (8) \end{cases}$$

Результаты расчета выхода продуктов реакций (1)–(2) при полном их завершении приведены в табл. 3.

Из данных табл. 3 видно, что в случае сульфонилирования 1 с увеличением температуры до 308 К выход целевого продукта немного увеличивается до 44% (при начальной концентрации 3 0.5 моль/л), затем наблюдается его незначительное снижение, однако, основной процесс – ацилирование имида – во всем изученном температурном диапазоне перекрывается побочным процессом гидролиза 3. Для реакции с участием 2 увеличение

температуры целесообразно до 313 К, т.к. при этой температуре достигается максимальный выход целевого продукта 87% (при начальной концентрации соединения 3 0.5 моль/л).

Сахарин и бензолсульфонамид содержащие 99.95% основного вещества (Aldrich) были использованы в работе без дополнительной очистки. Остальные реактивы и растворитель были очищены до полного соответствия их физических параметров (температура кипения/плавления и показатель преломления) литературным данным. 3-Нитробензолсульфонилхлорид квалификации «ч» перекристаллизовывали из смеси гексан–2-пропанол (10:1). 1,4-Диоксан квалификации «хч» в течение семи дней выдерживали над гидроксидом калия, затем осуществляли его перегонку при атмосферном давлении в присутствии металлического натрия с целью удаления органических перекисей. Для приготовления бинарного растворителя использовали деионизованную воду, полученную на деионизаторе воды «ДВ-1». Рабочие растворы 1 и 2 в бинарном водно-диоксановом растворителе и рабочий раствор 3 в безводном 1,4-диоксане готовили по точной навеске и помещали в двухкамерный сосуд смешения. Начальные концентрации реагентов составляли: 0.03 моль/л для растворов 1 и 2 и 0.015 моль/л для 3. Растворы термостатировали в сосуде смешения в течение 30 мин при температуре опыта, затем, одновременно с запуском секундомера, содержимое сосуда энергично встряхивали и помещали в кювету для измерения электропро-

**Таблица 3.** Результаты расчета выходов продуктов ацилирования 1 и 2 в растворителе вода–1,4-диоксан;  $t = 18000$  с.

T, К	$c_{сх}^0$ , моль/л	$\alpha_{ан}$	
		1	2
298	0.1	0.126	0.605
	0.5	0.327	0.849
303	0.1	0.139	0.606
	0.5	0.398	0.851
308	0.1	0.152	0.628
	0.5	0.435	0.863
313	0.1	0.129	0.633
	0.5	0.396	0.866
318	0.1	0.135	0.635
	0.5	0.408	0.866

водности. В связи с тем, что в ходе реакций (1)–(3) образуется сильный электролит – хлороводород, концентрация которого эквимолярна концентрации продукта сульфонилирования – электропроводность рабочего раствора возрастала. Изменение удельной электропроводности фиксировали с помощью измерителя иммитанса Е7-14, оборудованного кольцевым платиновым электродом ОК-9023 на частоте 1 кГц.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Panek D., Więckowska A., Wichur T., Bajda M., Godyń J., Jończyk J., Mika K., Janockova J., Soukup O., Knez D., Korabecny J., Gobec S., Malawska B. *J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 676. doi 10.1016/j.ejmech.2016.09.078
- Антипин И.С., Казымова М.А., Кузнецов М.А., Васильев А.В., Ищенко М.А., Кирюшкин А.А., Кузнецова Л.М., Макаренко С.В., Островский В.А., Петров М.Л., Солод О.В., Тришин Ю.Г., Яковлев И.П., Ненайденко В.Г., Белоглазкина Е.К., Белецкая И.П., Устынюк Ю.А., Соловьев П.А., Иванов И.В., Малина Е.В., Сивова Н.В., Негребетский В.В., Бауков Ю.И., Пожарская Н.А., Травень В.Ф., Щекотихин А.Е., Варламов А.В., Борисова Т.Н., Лесина Ю.А., Краснокутская Е.А., Рогожников С.И., Шуруп С.Н., Кустова Т.П., Клюев М.В., Хелевина О.Г., Стужин П.А., Федоров А.Ю., Гуцин А.В., Додонов В.А., Колобов А.В., Плахтинский В.В., Орлов В.Ю., Кривенько А.П., Федотова О.В., Пчелинцева Н.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Klimochkin Ю.Н., Klimochkina А.Ю., Курятников В.Н., Малиновская Ю.А., Левина А.С., Журавлев О.Е., Ворончихина Л.И., Фисюк А.С., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 1257. [Antipin I.S., Kazymova M.A., Kuznetsov M.A., Vasilyev A.V., Ishchenko M.A., Kiryushkin A.A., Kuznetsova L.M., Makarenko S.V., Ostrovskii V.A., Petrov M.L., Solod O.V., Trishin Yu.G., Yakovlev I.P., Nenaidenko V.G., Beloglazkina E.K., Beletskaya I.P., Ustyniuk Yu.A., Solov'ev P.A., Ivanov I.V., Malina E.V., Sivova N.V., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Pozharskaya N.A., Traven' V.F., Shchekotikhin A.E., Varlamov A.V., Borisova T.N., Lesina Yu.A., Krasnokutskaya E.A., Rogozhnikov S.I., Shurov S.N., Kustova T.P., Klyuev M.V., Khelevina O.G., Stuzhin P.A., Fedorov A.Yu., Gushchin A.V., Dodonov V.A., Kolobov A.V., Plakhtinskii V.V., Orlov V.Yu., Kriven'ko A.P., Fedotova O.V., Pchelintseva N.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Klimochkina A.Yu., Kuryatnikov V.N., Malinovskaya Yu.A., Levina A.S., Zhuravlev O.E., Voronchikhina L.I., Fisyuk A.S., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1.] doi 10.1134/S1070428017090019
- Мельников Н.Н. *Пестициды. Химия, технология и применение.* М.: Химия, **1987**.
- Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* М.: Новая Волна, **2006**.
- Курицын Л.В., Кустова Т.П., Садовников А.И., Калинина Н.В., Клюев М.В. *Кинетика реакции ацильного переноса.* Ред. Л.В. Курицын. Иваново: изд-во Иван. гос. ун-та, **2006**.
- Кустова Т.П., Смирнова Е.Г., Кочетова Л.Б., Калинина Н.В. *ЖПХ.* **2014**, *87*, 1280. [Kustova T.P., Smirnova E.G., Kochetova L.B., Kalinina N.V. *Russ. J. Appl. Chem.* **2014**, *87*, 1274.] doi 10.1134/S1070427214090146

# Reactivity of 2-Sulphobenzoic Acid Imide and Benzolsulphonamide in Arensulphonilation

T. P. Kustova\*, M. A. Agafonov, A. A. Kruglyakova, and L. B. Kochetova

*Ivanovo State university, 1530250, Russia, Ivanovo, ul. Ermaka 39*

*\*e-mail: kustova\_t@mail.ru*

Received October 20, 2017; revised March 1, 2019; accepted March 15, 2019

Based on an experimental study of the kinetics of the interaction of 2-sulphobenzoic acid imide (saccharin) and benzenesulfonamide with 3-nitrobenzenesulfonyl chloride in a mixture of water (20 wt %)-1,4-dioxane at 298–318 K, it was found that both compounds have a low reactivity ( $k_{298}$   $1.66 \times 10^{-4}$  and  $3.37 \times 10^{-3}$  L·mol<sup>-1</sup>·sec<sup>-1</sup>). Reactions activation barriers exceed 50 kJ/mol. Aqueous dioxane can be recommended for the synthesis of sulfonylated benzenesulfonamide with a yield of up to 87%.

**Keywords:** kinetics, arenesulfonylation, 2-sulphobenzoic acid imide, benzenesulfonamide, 3-nitrobenzenesulfonyl chloride, 1,4-dioxane