

VILNIAUS UNIVERSITETAS  
CHEMIJOS FAKULTETAS  
ORGANINĖS CHEMIJOS KATEDRA

Linas Jezečikas  
Pagrindinių studijų programa Chemija – 4 kursas

**Žmogaus karboanhidrazės slopiklių – dipakeistų 2-  
brombensulfonamidų sintezė**

Bakalauro studijų baigiamasis darbas

Darbo vadovė: Dr. Edita Čapkauskaitė

Vilnius, 2015

## Turinys

Naudoti trumpiniai.....	3
Įvadas.....	4
Literatūros apžvalga .....	5
Rezultatų aptarimas .....	12
Eksperimentinė dalis .....	19
Išvados .....	36
Summary.....	37
Literatūros sąrašas .....	39
Priedai.....	40

## Naudoti trumpiniai

AcOH – acto rūgštis

*t*-BuONO –*tert*-butilo nitritas

*t*-BuOH – *tert*-butanolis

Cy – cikloheksil

DMF – *N,N*-dimetilformamidas;

hCA – žmogaus karboanhidrazė

MeOH – metanolis

Ph – fenil

SA – sulfonamidas

TBAB –*tert*butilamonio bromidas

THF – tetrahidrofuranas

Thf – 2-tetrahidrofuramil

*p*-TsOH – *p*-toluensulfonrūgštis

## Įvadas

Žmogaus karboanhidrazės (CA) yra cinko metalofermentai, kurie katalizuoja grįžtamąją anglies dioksido hidratacijos reakciją. Ši reakcija yra labai svarbi žmogaus organizme, kadangi vyksta įvairiuose fiziologiniuose procesuose: kvėpavime, anglies dioksido/hidrokarbonato pernašoje tarp plaučių ir metabolizuojančių audinių, pH ir CO<sub>2</sub> homeostazėje, elektrolitų apykaitoje daugelyje organų ir audinių. Žmogaus organizme nustatyta 12 katalitiškai aktyvių karboanhidrazių izoformų (CA I, II, III, IV, VA, VB, VI VII, IX, XII, XIII ir XIV) įvairiai pasiskirsčiusių audiniuose ir ląstelėse. Šių izoformų struktūros yra labai panašios, o jų aktyviajame centre stebimi tik nežymūs skirtumai.

Padidėjęs vienos arba kelių žmogaus karboanhidrazės izoformų aktyvumas sukelia įvairias ligas. Šiuo metu medicinoje naudojami CA slopikliai sukelia įvairius šalutinius poveikius, kadangi slopina ir su liga nesusijusias žmogaus karboanhidrazės izoformas, todėl yra svarbu sukurti atrankius slopiklius [1].

CA aktyvųjį centrą sudaro cinko katijonas, koordinuotas su trimis histidino aminorūgštimis ir vandens molekule/hidroksido jonu. Aktyvi fermento forma yra bazinė – cinko katijonas koordinuotas su hidroksido jonu. Šis stiprus nukleofilas atakuoja hidrofobinėje kišenėje prisijungusią anglies dioksido molekulę ir to pasekoje susiformuoja cinko katijono ir hidrokarbonato jono kompleksas. Šis kompleksas iširsta vandens molekulei išstūmus hidrokarbonato joną ir fermentas pereina į katalitiškai neaktyvią formą. Aktyvi bazinė forma regeneruojasi atskilus protonui [2].

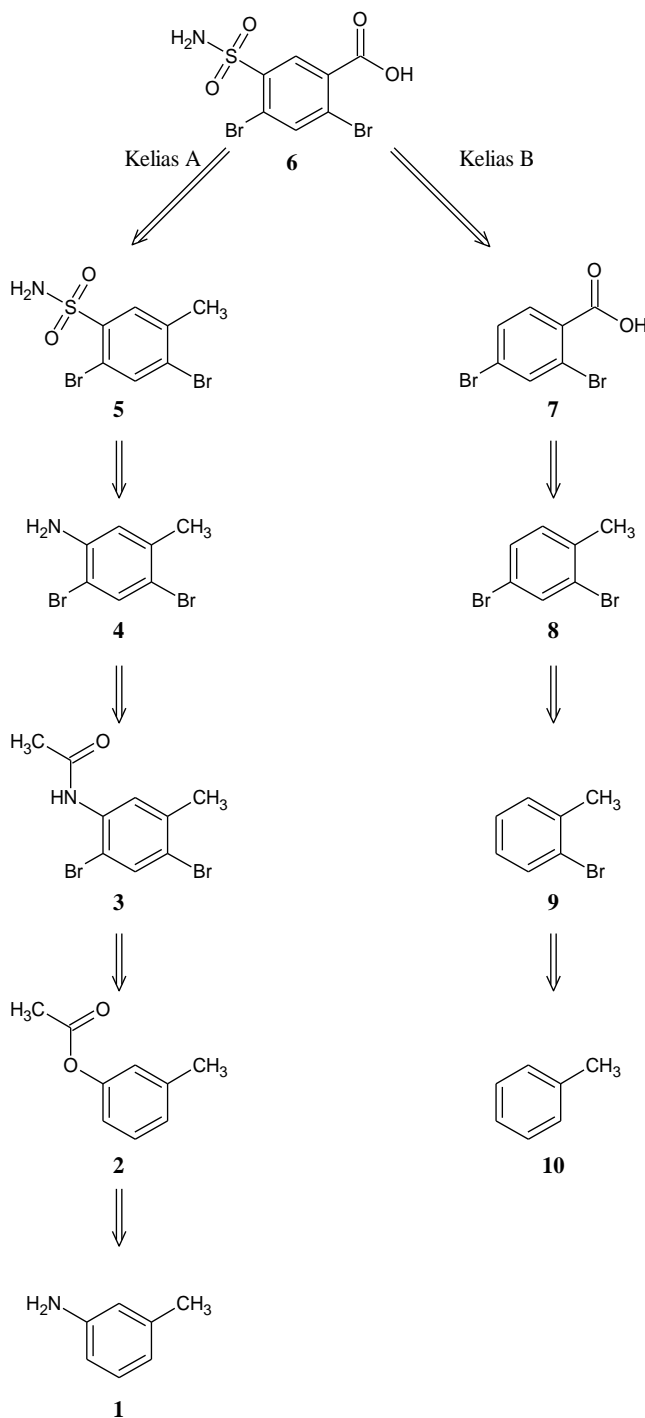
Benzensulfonamidai yra labiausiai ištirti ir efektyviausi CA inhibitoriai. Jų jungimasis priklauso nuo sulfonamidinės grupės NH<sub>2</sub> vandenilių rūgštingumo. Atskilus vienam vandenilio atomui susidaręs anijonas sudaro koordinacinį ryšį su aktyviojo centro cinko katijonu. Mažėjant šios grupės *pK<sub>a</sub>* junginio slopinančios savybės gerėja, todėl tikslinga benzeno žiede įvesti elektronų akceptorinius pakaitus. Benzensulfonamidinių slopiklių atrankumą įtakoja įvairios funkcinės grupės, prijungtos prie benzeno žiedo. Priklausomai nuo jų poliškumo ir erdvinės struktūros sulfonamidai geriau sąveikauja su viena ar su kita CA izoforma.

Šio darbo tikslas – susintetinti įvairius dipakeistus 2-brombensensulfonamidus ir nustatyti gautų junginių efektyvumą ir atrankumą slopinant žmogaus karboanhidrazes. Bromo pakaitas pasirinktas siekiant padidinti sulfonamidinės grupės rūgštingumą. Du pakaitai ir varijavimas jais pasirinktas tikintis didesnio atrankumo, nei esant vienam pakaitui.

# Literatūros apžvalga

## 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibrombenzoinės rūgšties sintezės metodai.

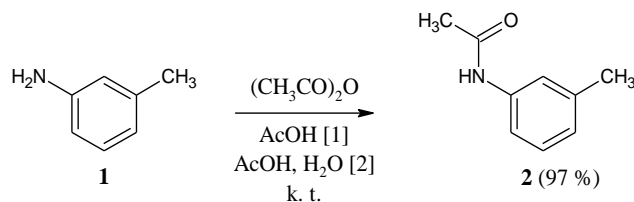
Literatūrinėje šio darbo dalyje buvo tikslinga apžvelgti pagrindinius 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibrombenzoinės rūgšties (**6**) sintezės kelius. Mano pasirinkti šios rūgšties **6** sintezės būdai apibendrinami tokia schema:



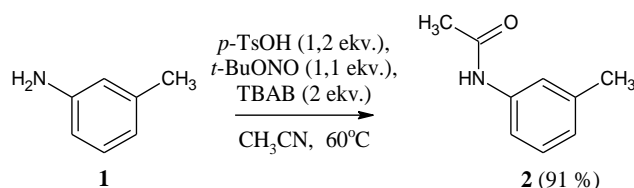
Kelio A apžvalga.

Pirmą sintezės reakciją galima atlikti keliais būdais:

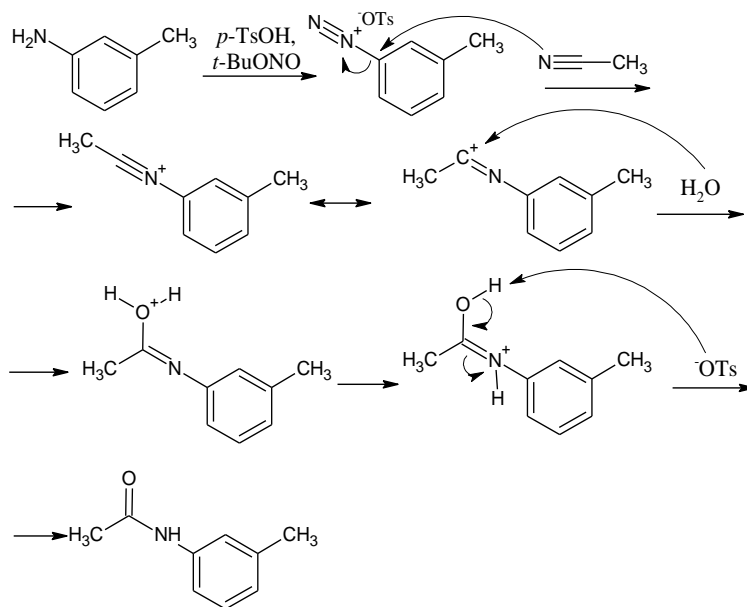
*N*-(3-metilfenil)acetamidas (**2**) gaunamas acetilinant (3-metilfenil)aminą (**1**) acto rūgšties anhidridu. Tirpiklis gali būti gryna acto rūgštis, arba jos tirpalas vandenyje [3, 4].



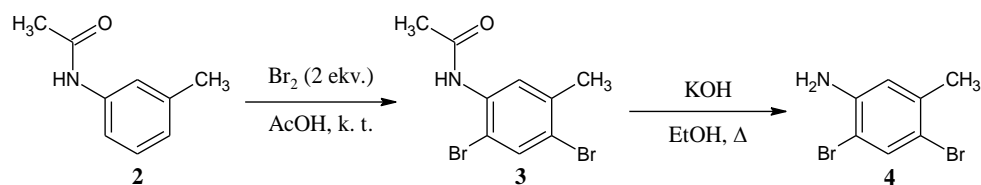
Kitu metodu sintetinant *N*-(3-metilfenil)acetamidą junginio **1** amino grupė paverčiama į *p*-toluensulfato rūgšties diazono druską, kuriai reaguojant su tirpikliu acetonitrilu susidaro produktas **2** [5].



Autoriai siūlo galimą šios reakcijos mechanizmą:

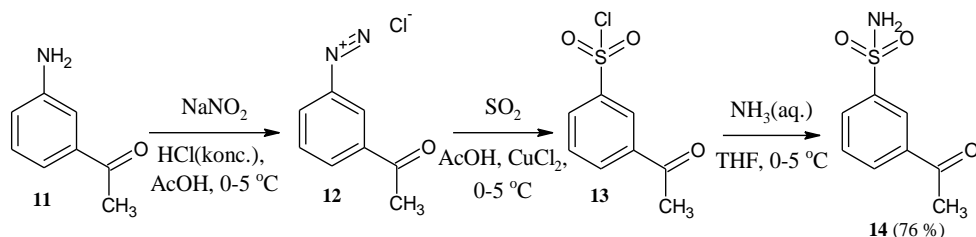


Acetilintą junginį **2** brominant acto rūgštyje gaunamas *N*-(2,4-dibrom-5-metilfenil)acetamidas (**3**), kurio acetilgrupę pašalinus gaunamas 2,4-dibrom-5-metilanilinas (**4**) [6, 7].

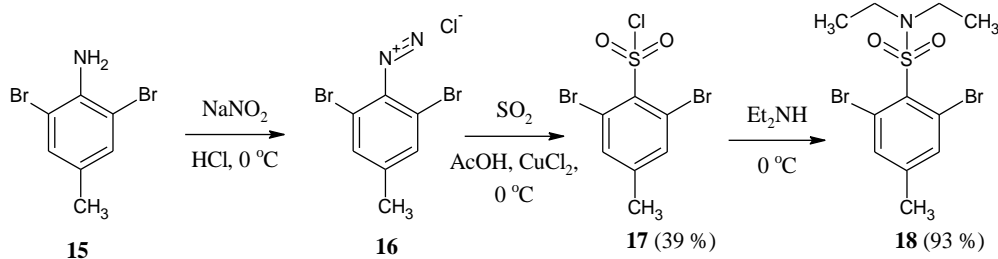


Tolimesnės sintezės stadijos literatūroje aprašytos nebuvo, todėl teko naudotis į norimus junginius panašių junginių sintezės metodikomis.

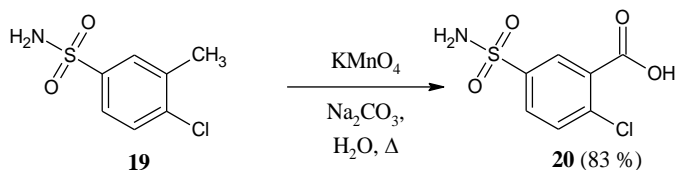
Sulfonamidas **14** susintetintas diazotinant aminą **11**, gautą diazonio druską **12** veikiant sieros dioksidu esant vario (II) chlorido ir susidariusį sulfochloridą **13** veikiant vandeniniu amoniako tirpalu pagal literatūroje nurodytą metodiką [8]:



Benzeno žiede du bromo pakaitus turintis sulfonamidas (**18**) sintetinamas pagal panašią metodiką [9]:

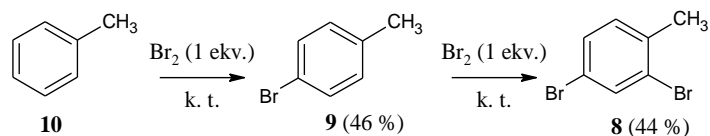


Norint susintetinti junginį **6**, reikia oksiduoti junginio **5** metilo grupę. Literatūros šaltiniuose pateiktoje metodikoje junginio **19** oksidacijai naudojamas kalio permanganato tirpalas su natrio karbonatu [10].

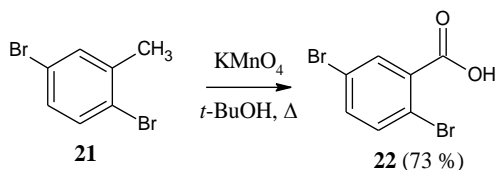


Kelio B apžvalga:

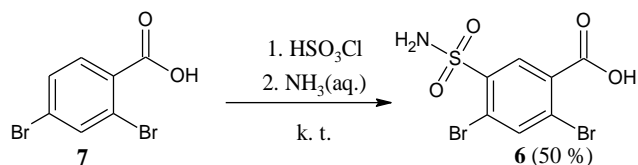
Tolueno brominamas atliekamas dvejomis stadijomis. Pirmiausia susintetinamas ir išskiriamas *p*-bromtoluenas, po to įvedamas antras bromo atomas. Reakcija atliekama kambario temperatūroje, izoliuotuoje nuo šviesos aplinkoje. Reakcija vyksta ilgai: pirma stadija – 16 dienų, antra – 10 dienų [11]:



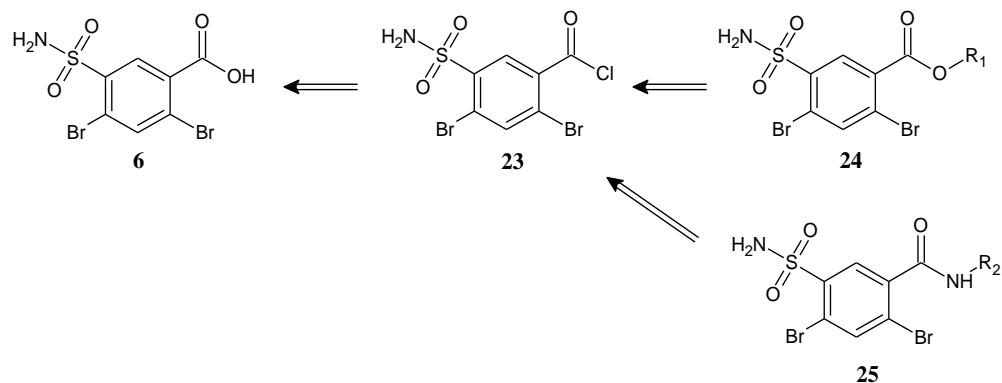
Junginio 8 oksidacija atliekama pagal literatūros šaltinyje pateiktą šio junginio izomero oksidacijos metodiką [12]:



Sulfonamidinės grupės įvedimo reakcija atliekama dvejomis pakopomis: junginys 7 chlorosulfoninamas ir gautas sulfonilchloridas, kuris veikiamas vandeniniu amoniako tirpalu - išskiriamas sulfonamidas 6 [13].



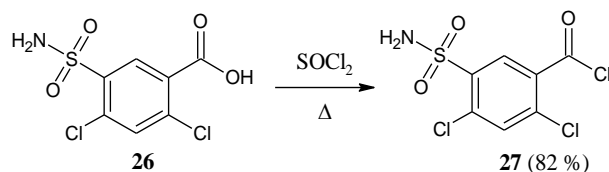
### 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibromobenzoic acid (6) esterification and amidation



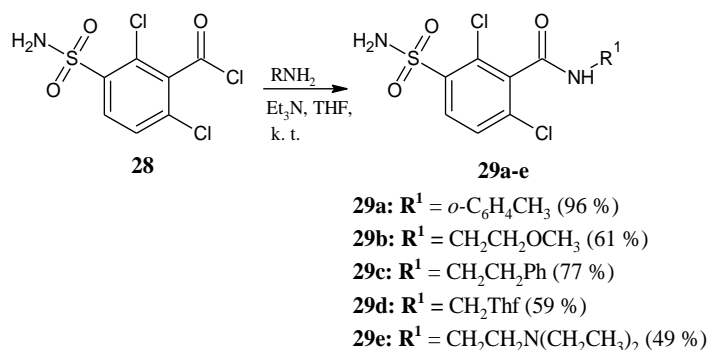


Literatūroje nėra duomenų apie 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibrombenzoinės rūgšties (**6**) esterifikaciją ir amidinimą. Šios reakcijos sėkmingai atliekamos su panašiais dihalogenjunginiais.

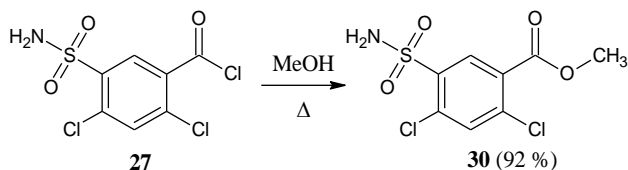
Chloranhidridas **27** amidų ir esterių sintezei gaunamas veikiant 5-(aminosulfonyl)-2,4-dichlorbenzoinę rūgštį (**26**) tionilo chloridu [14]:



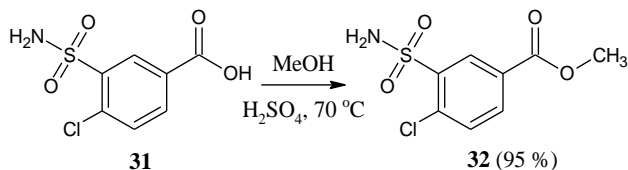
3-(aminosulfonyl)-2,6-dichlorbenzamidai **29** gaunami chloranhidridą **28** veikiant įvairiais aminais esant bazės [15]:



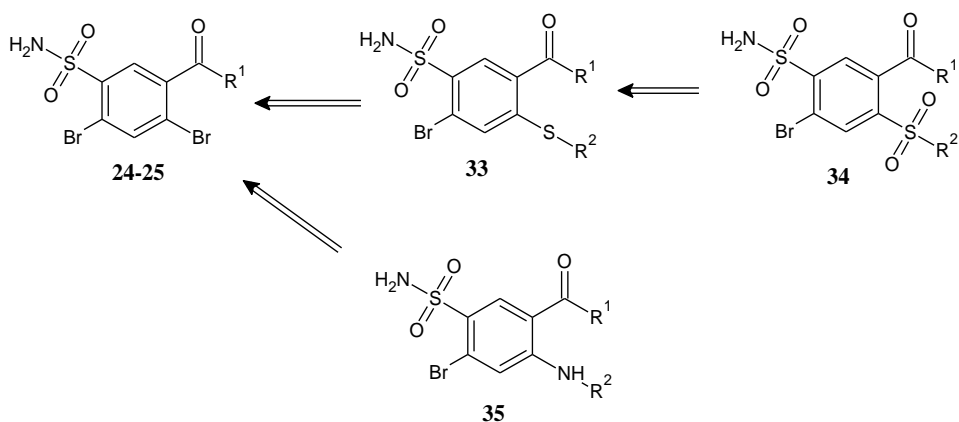
5-(aminosulfonyl)-2,4-dichlorbenzoinės rūgšties metilo esteris **30** gaunamas chloranhidridą **27** veikiant alkoholiu [16]:



Esteris **32** gaunamas ir kitu metodu-esterifikuojant 3-(aminosulfonyl)-4-chlorbenzoinę rūgštį (**31**) [17]:

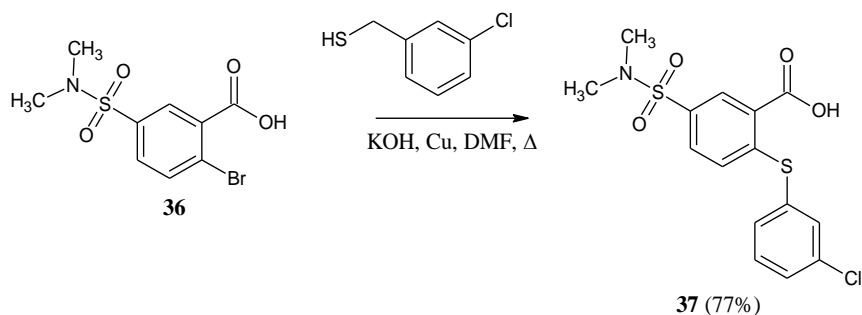


**5-(aminosulfonyl)-2,4-dibrombenzoinės rūgšties (24-25) darinių nukleofilinis bromo pakeitimas įvairiais aminorais bei alkil/arilsulfanildariniais ir gautų alkil/arilsulfanildarinių oksidacija**

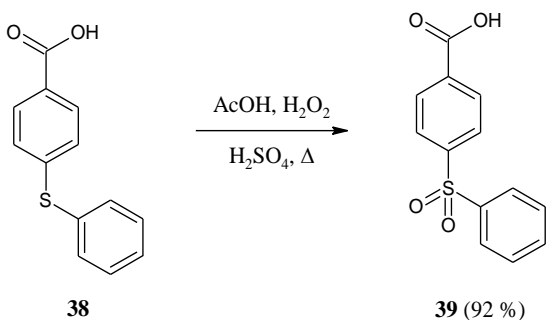


Junginių **33-35** sintezė nėra aprašyta literatūroje, todėl buvo tikslinga apžvelgti į juos panašių junginių sintezės metodikas.

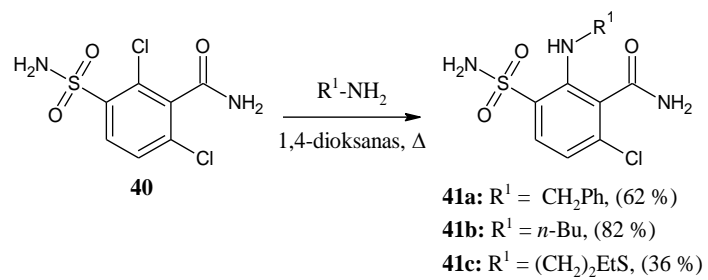
Atlikus 2-brom-5-[(dimetilamino)sulfonyl]benzoinės rūgšties (**36**) nukleofilinį bromo pakeitimą sulfanildariniu gaunamas junginys **37** [18]:



Alkil/arilsulfanildarinių oksidaciją galima iliustruoti 4-[(4'-feniltio)metil]benzoinės rūgšties (**38**) oksidacijos metodika [19]:



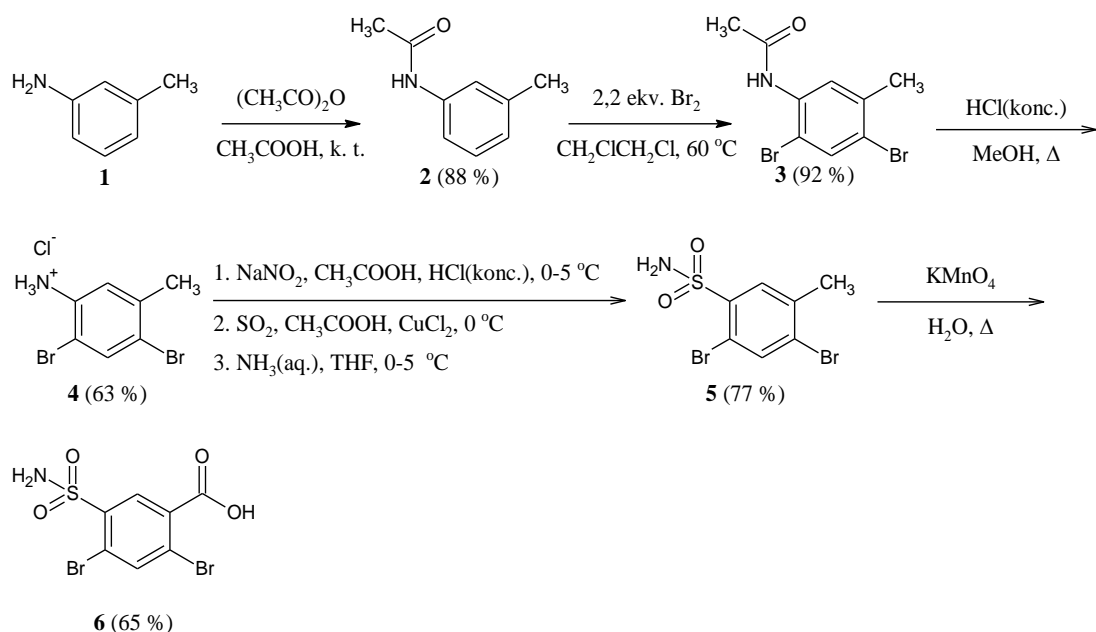
2-aminopakeisti-6-chlor-3-sulfonaminobenzamidai (**41**) gaunami vykstant nukleofiliniam chloro pakeitimui įvairiais aminorais [16]:



## Rezultatų aptarimas

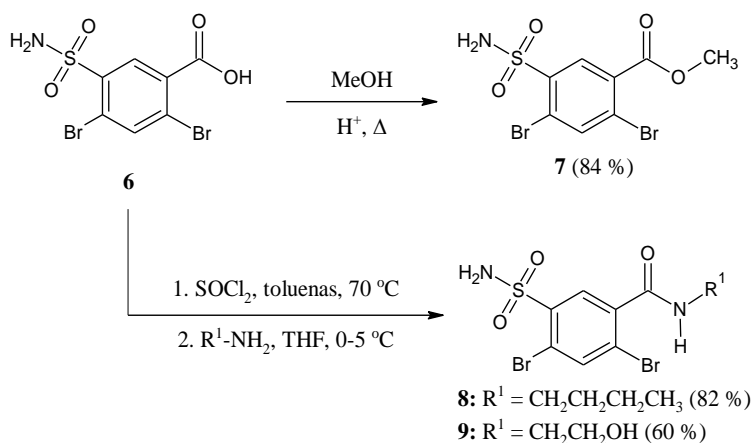
### Sintezė

Dipakeistų 2-brombenzensulfonamidų sintezei pasirinkta 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibrombenzoinė rūgštis (**6**) kuri gauta pagal literatūrinėje dalyje aprašytą sintezės kelią **A** iš (3-metilfenil)amino (**1**). Jį veikiant acto rūgšties anhidridu gaunamas acilintas darinys **2**, kurį brominant gaunamas *N*-(2,4-dibrom-5-metilfenil)acetamidas (**3**). Pastarąjį junginį deacetylant rūgštinėje terpėje gaunamas 2,4-dibrom-5-metilbenzenamino chloridas (**4**). Junginiui **4** dalyvaujant diazotavimo reakcijoje gaunama diazonio druska, kurią veikiant sieros dioksidu esant vario (II) chlorido susidaro sulfochloridas. Pastarąjį veikiant vandeniniu amoniako tirpalu gaunamas 2,4-dibrom-5-metilbenzensulfonamidas (**5**). Junginį **5** oksiduojant gaunama 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibrombenzoinė rūgštis (**6**) (1 schema).



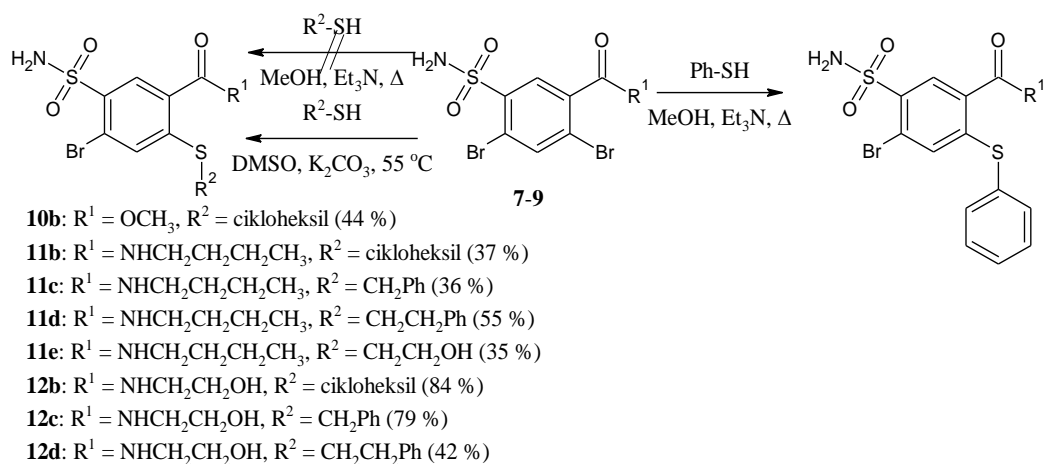
1 schema

Siekiant susintetinti dipakeistus 2-brombenzensulfonamidus (**10a-b**, **11a-e** ir **12a-d**) buvo nuspręsta pirmiausia amidinti arba esterinti karboksirūgšties funkcinę grupę, o tik po to atlikti ketvirtoje padėtyje esančio bromo atomo pakeitimo reakcijas. Metilo esteris **7** buvo gautas rūgštį **6** virinant su metanoliu rūgštinėje terpėje, o atitinkami amidai **8** ir **9** buvo susintetinti rūgštį **6** veikiant tionilo chloridu ir gautam chloranhidridui reaguojant su atitinkamu aminu (2 schema).



**2 schema**

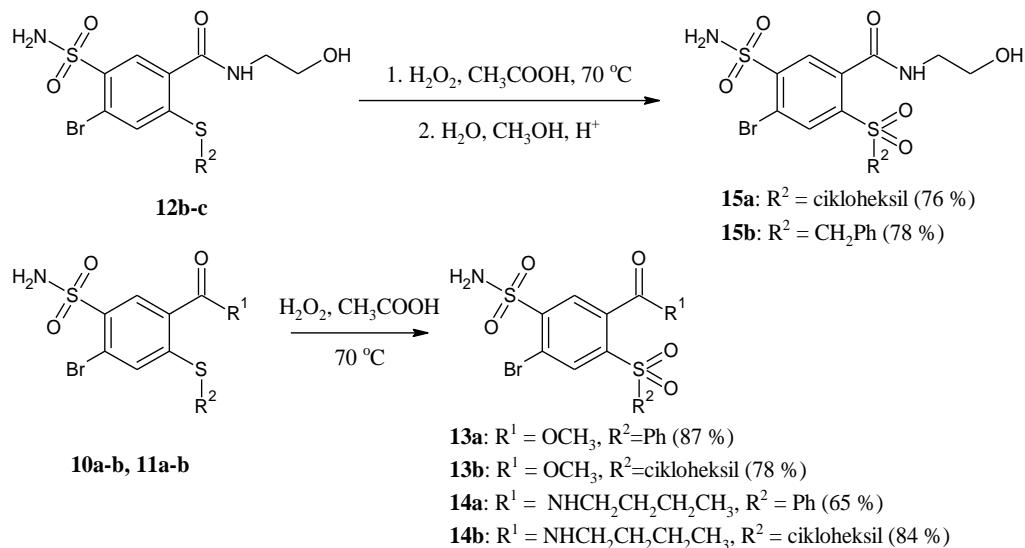
Atliekant bromo pakeitimo tioliais reakcijas, iš pradžių tirpikliu buvo pasirinktas metanolis, vandenilio bromidą surišančia baze - trietilaminas ir reakcijos mišinys virinamas, tačiau šiomis sąlygomis junginių **7**, **8** ir **9** reakcija vyko iki galo tik su tiofenoliu. Chromatografiškai stebint reakcijas su cikloheksantioliu, benziltioliumi, 2-feniletiltioliumi ir 2-tioetanoliumi buvo pastebėta, kad susidarius mažam kiekiui produkto reakcija sustoja. Junginiai su šiais tioliais buvo gauti pakeitus reakcijos sąlygas, vietoje metanolio tirpikliu pasirinktas dimetilsulfoksidas, o vandenilio bromidą surišančia baze - bevandenis kalio karbonatas. Reakcija atlikta 55 °C temperatūroje. Vykdamas reakcijas šiose sąlygose, gauti norimi produktai (**10b**, **11b-e** ir **12b-d**) (3 schema).



**3 schema**

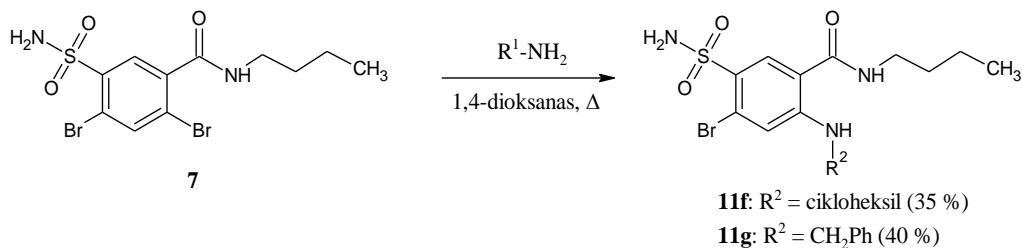
Dalis susintetintų dipakeistų 2-brombenzensulfonamidų buvo oksiduojami peroksiacto rūgštimi, pagamintoje *in situ* iš vandenilio peroksido ir acto rūgšties. Hidroksigrupę turinčių junginių **15a** ir **15b**

sintezės metu susidaranti priemaiša – esterifikacijos produktas, buvo suhidrolizuota iki alkoholių (**15a** ir **15b**) (4 schema).



4 schema

Buvo atliktas junginio **8** bromo atomo pakeitimas atitinkamais aminais ir gauti junginiai **11f** ir **11g**. Reakcijos vyko ilgiau (7 paras), nei literatūroje aprašytos panašios amininimo reakcijos (6 val.) [16] (5 schema).

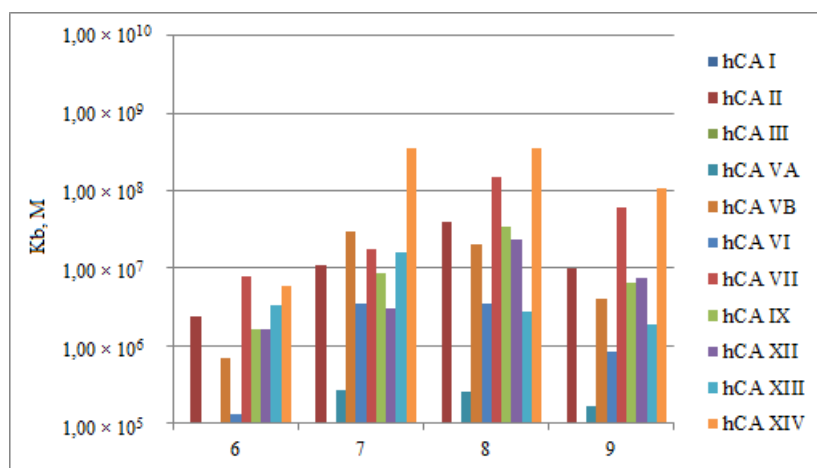


5 schema

## Susintetintų junginių CA slopinančio aktyvumo analizė.

VU Biotechnologijos institute, Biotermodinamikos ir vaistų tyrimo skyriuje, naudojant terminio poslinkio analizės (TSA) metodą, buvo išmatuotos susintetintų junginių jungimosi su hCA I, II, III, VA, VB, VI, VII, IX, XII, XIII ir XIV konstantos (Kb). Matavimus atliko doktorantė Vaida Morkūnaitė. Matavimų duomenys pateikti 1 priede.

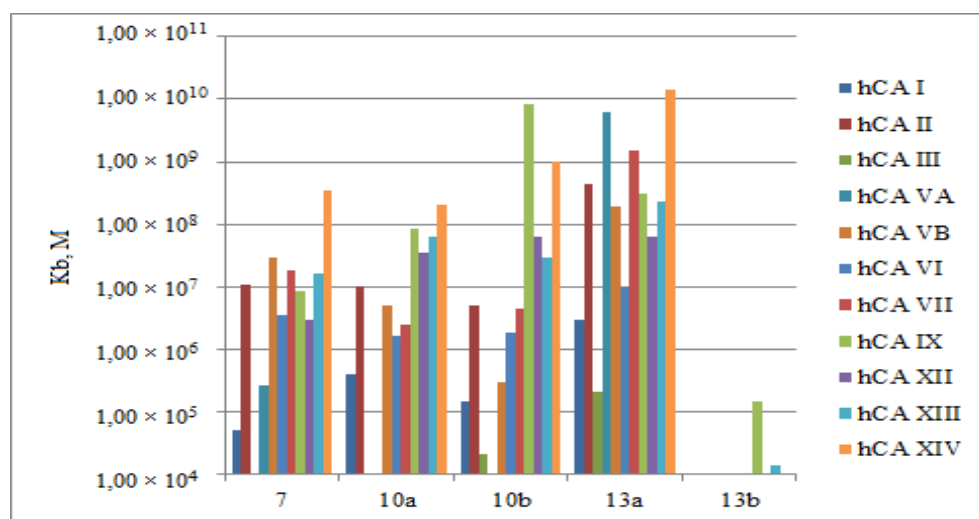
Analizuojant gautus matavimų duomenis buvo pastebėta, kad modifikavus 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibrombenzoinės rūgšties (**6**) karboksigrupę, gauti junginiai **7**, **8** ir **9** geriau slopina hCA. Taip pat pastebėtas didesnis slopiklių atrankumas: esteris **7** stipriausiai sąveikauja su hCA XIV, o amidai **8** ir **9** atrankesni hCA VII ir XIV (1 pav.).



1 pav. Sulfonamidų **6-9** jungimosi su hCA I, II, III, VA, VB, VI, VII, IX, XII, XIII ir XIV konstantų (Kb) palyginimas

Įvedus antrą pakaitą (nukleofiliškai pakeičiant bromo atomą ketvirtoje benzeno žiedo padėtyje), junginiai, kad būtų paprasčiau analizuoti hCA slopinančias savybes, suskirstyti į tris grupes pagal pirmąjį pakaitą: 2-pakeisti-metil-5-(aminosulfonyl)-4-brombenzoatai (**10a-b**, **13a-b**), 2-pakeisti-5-(aminosulfonyl)-4-brom-*N*-butil-*N*-metilbenzamidai (**11a-g**, **14a-b**) ir 2-pakeisti-5-(aminosulfonyl)-4-brom-*N*-(2-hidroksietil)benzamidai(**12a-d**, **15a-b**).

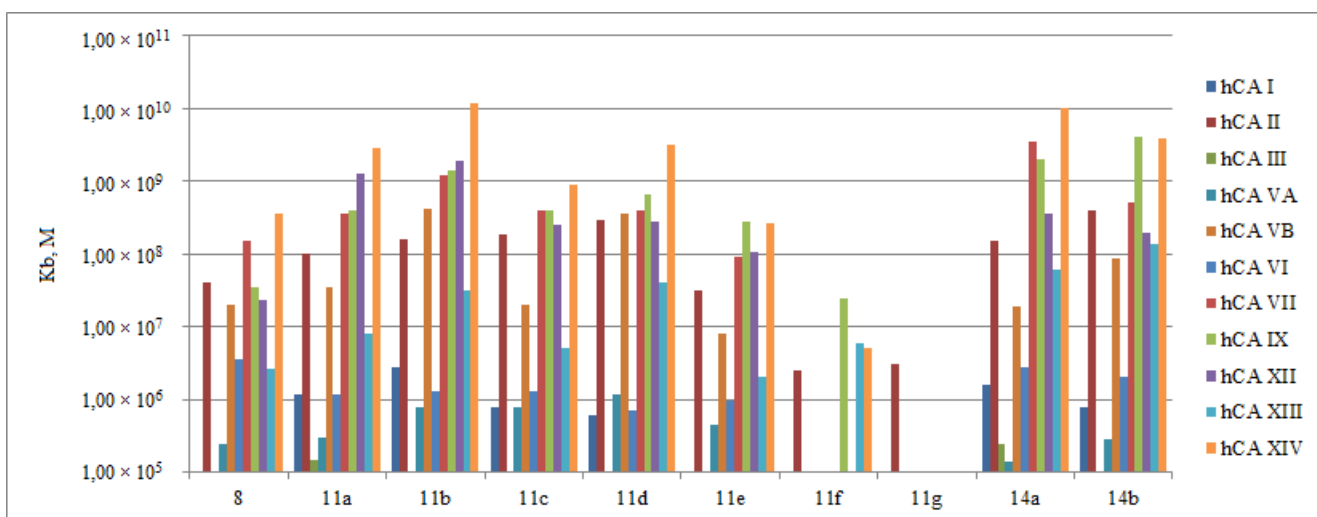
2-pakeistų-metil-5-(aminosulfonyl)-4-brombenzoatų (**10a-b**, **13a-b**), bei metil-5-(aminosulfonyl)-2,4-dibrombenzoato (**7**) jungimosi su hCA izoformomis matavimų duomenys pavaizduoti 2 pav. Fenilsulfanilpakeisto darinio **10a** Kb nėra patikimos dėl mažo šio junginio tirpumo.



**2 pav.** Sulfonamidų **7**, **10a-b**, **13a-b** jungimosi su hCA I , II, III, VA, VB, VI, VII, IX, XII, XIII ir XIV konstantų (Kb) palyginimas. **10a** Kb nėra patikimos dėl prasto junginio tirpumo.

Iš 2 pav. duomenų matyti, jog cikloheksilsulfanilpakaitas (junginys **10b**) pagerina junginio atrankumą hCA IX ( $K_b = 8,50 \times 10^9$  M), o pakaitą oksidavus gautas cikloheksilsulfonildarinys **13b** su hCA izoformomis nesijungia ( $K_b < 1,00 \times 10^5$  M) arba jungiasi prastai (hCA IX  $K_b = 1,50 \times 10^5$  M). Tuo tarpu fenilsulfonilpakaitą turintis junginys **13a** su hCA izoformomis jungiasi geriau, nei nepakeistas junginys **7**, tačiau prarandamas atrankumas – junginys gerai ( $K_b > 1,00 \times 10^8$  M) jungiasi su daugeliu hCA izoformų.

Gausiausios sintetintų junginių grupės – 2-pakeistų-5-(aminosulfonil)-4-brom-*N*-butil-*N*-metilbenzamidų (**11a-g**, **14a-b**), bei nepakeisto 5-(aminosulfonil)-2,4-dibrom-*N*-butil-*N*-metilbenzamido (**8**) jungimosi su hCA izoformomis matavimų duomenys pavaizduoti 3 pav.



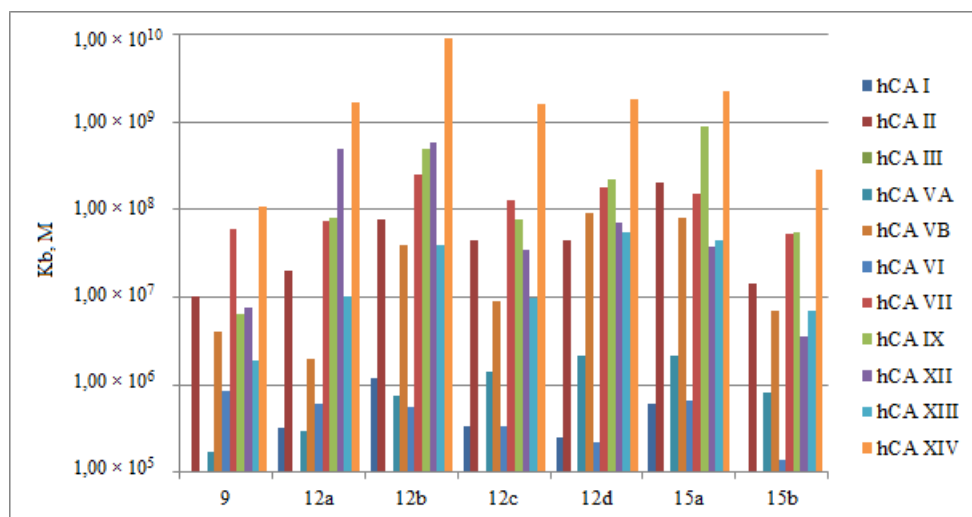
**3 pav.** Sulfonamidų **8**, **11a-g**, **14a-b** jungimosi su hCA I , II, III, VA, VB, VI, VII, IX, XII, XIII ir XIV konstantų (Kb) palyginimas



Iš pav. 3 duomenų matyti, jog aromatinį arba alifatinį žiedą turintys sulfanilpakaitai (junginiai **11a-d**) pagerina jungimąsi su hCA II, IX, XII ir XIV. Galima išskirti cikloheksilsulfanil- ir (2-feniletil)sulfanilpakaitus turinčius junginius **11b** ir **11d**, kurių sąveika su hCA VB ir XIII taip pat sustiprėjusi. Žiedo struktūros neturintis (2-hidroksietil)sulfanilpakaitas (junginys **11e**) jungimuisi didelės įtakos neturi, stebimas tik nežymus sąveikos su hCA IX ir XII sustiprėjimas. Oksiduojant junginių **11a** ir **11b** sulfanilgrupes iki sulfonilgrupių gauti junginiai **14a** ir **14b** pasižymėjo stipresne sąveika su hCA XIII, lyginant su neoksiduotais pradiniais junginiais.

Aminų pakaitus turintys junginiai **11f** ir **11g** nepasižymi itin stipriomis slopinančiomis savybėmis, tačiau išsiskiria atrankumu. Junginys **11f** atrankus hCA IX ( $K_b = 2,50 \times 10^7$  M), o junginys **11g** atrankus hCA II ( $K_b = 3,00 \times 10^6$  M).

2-pakeistų-5-(aminosulfonil)-4-brom-*N*-(2-hidroksietil)benzamidų (**12a-d**, **15a-b**), bei 5-(aminosulfonil)-2,4-dibrom-*N*-(2-hidroksietil)benzamido (**9**) jungimosi su hCA izoformomis matavimų duomenys pavaizduoti 4 pav.



**4 pav.** Sulfonamidų **9**, **12a-d**, **15a-b** jungimosi su hCA I, II, III, VA, VB, VI, VII, IX, XII, XIII ir XIV konstantų ( $K_b$ ) palyginimas.

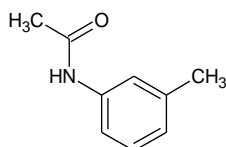
Iš pav. 4 duomenų matyti, jog sulfanilpakaitų įtaka junginių **12a-d** jungimuisi su hCA izoformomis analogiška junginių **11a-d** sulfanilpakaitų įtakai, tačiau stebimas sumažėjęs sąveikų stiprumas dėl pirmojo pakaito įtakos. Taip pat tirti cikloheksilsulfonil- ir benzilsulfonilpakeisti dariniai **15a** ir **15b**. Šių junginių slopinančios savybės susilpnėja lyginant su atitinkamais sulfanildariniais **12b** ir **12c**. Atrankumo atžvilgiu skirtumas stebimas tik tarp **12b** ir **15a**. Šis sulfonildarinys (**15a**) geriau jungiasi su hCA IX ( $K_b = 9,00 \times 10^8$  M, bet prasčiau su hCA XII ( $K_b = 3,80 \times 10^7$  M), lyginant su sulfanildariniu **12b** ( $K_b = 5,00 \times 10^8$  M ir  $5,80 \times 10^8$  M atitinkamai).

Apibendrinčius darbe susintetintų junginių jungimosi prie hCA rezultatus, matyti, kad daugeliu atveju viena geriausiai slopinamų hCA izoformų – XIV, taip pat IX, XII ir VII. HCA IX ir XII dalyvauja vėžėjimo procese, o hCA VII randama smegenyse ir kartu su XIV priskiriamos prie galimų taikinių gydant epilepsiją. Silpnai slopinamos (arba neslopinamos) hCA I, III ir VA. Verta paminėti, kad hCA I yra plačiai paplitusi žmogaus organizme ir jos slopinimas nėra pageidautinas.

## Eksperimentinė dalis

$^1\text{H}$ -BMR ir  $^{13}\text{C}$ -BMR spektrai užrašyti spektrometru Bruker (400 ir 100 MHz, atitinkamai) dimetilsulfoksido- $d_6$  vidiniu standartu naudojant likutinius tirpiklių signalus. Junginių IR spektrai užrašyti kalio bromide Perkin-Elmer FT-IR spektrofotometru Spectrum BX II. Junginių lydymosi temperatūros nustatytos Thermo Scientific 9100 Series prietaisu. Aukštos skiriamosios gebos masės spektrai (ASMS) užrašyti Dual-ESI K-TOF 6520 masės spektrometru (Agilent Technologies). Susintetintų medžiagų grynumas ir reakcijų eiga buvo kontroliuojami plonasluoksnės chromatografijos metodu, naudojant silica gel 60 F<sub>254</sub> plokšteles (Merck). Chromatografiniam gryninimui naudotas silica gel 60 (0,04 – 0,063mm, (Merck)) silikagelis.

### ***N*-(3-metilfenil)acetamidas (2)**

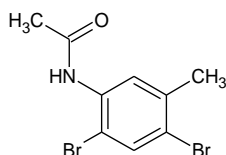


Į maišomą acto rūgšties anhidrido (55,4 g, 0,543 mol) tirpalą acto rūgštyje (475 ml) sulašinamas (3-metilfenil)aminas (**1**) (52,9 g, 0,494 mol). Lašinant reakcijos mišinio temperatūra pakyla iki 30 °C. Praėjus 15 min po (3-metilfenil)amino sulašinimo gautas produkto tirpalas koncentruojamas sumažintame slėgyje. Gautas likutis ekstrahuojamas etilacetatu, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu. Etilacetatas pašalinamas sumažintame slėgyje ir gauta liekana kristalinama.

Išeiga: 64,9 g (88 %). Lyd.t.: 65-67 °C (iš vandens ir metanolio mišinio (3:1)).

Lit. duomenys [3]: išeiga (97 %); Lyd.t.: 64-66 °C (nekrystalinta).

### ***N*-(2,4-dibrom-5-metilfenil)acetamidas (3)**



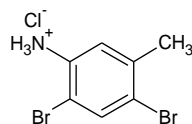
*N*-(3-metilfenil)acetamidas (**2**) (61,2 g, 0,41 mol) ištirpinamas 1,2-dichloretane (250 ml). Į gautą tirpalą lašinamas bromas (46,5 ml, 0,90 mol). Sulašinus ~25 ml bromo iškrenta monobrominto darinio nuosėdos. Pilama dar 200 ml 1,2-dichloretano, temperatūra pakeliama iki 60-70 °C ir tęsiamas bromo

lašinimas. Sulašinus visą bromą, 60-70 °C temperatūroje maišoma 15 val., reakcijos mišinys atšaldomas ledo vonioje ir plaunamas 10 % natrio sulfito tirpalu (2x250 ml). Iškritusios nuosėdos, bei organinis sluoksnis plaunami šaltu vandeniu. Organinis tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje ir gautas produktas kristalinamas.

Išeiga: 116 g (92 %). Lyd.t.: 168-169 °C (iš vandens ir metanolio mišinio (3:1)).

Lit. duomenys [11]: išeiga (95 %); Lyd.t.: 168-170 °C (iš etanolio).

### 2,4-dibrom-5-metilbenzenamino hidrochloridas (4)



Paruošiama *N*-(2,4-dibrom-5-metilfenil)acetamido (**3**) (116 g, 0,378 mol) suspensija, metanolio (1150 ml) ir koncentruotos druskos rūgšties (320 ml) mišinyje. Reakcijos mišinys virinamas 10 val., tirpikliai pašalinami sumažintame slėgyje ir gauti kristalai plaunami karštu toluenu.

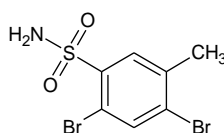
Išeiga: 71,9 g (63 %). Lyd.t.: 165-167 °C (skyla).

<sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 2,20 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 6,81 (3H, pl. s, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 6,91 (1H, s, C<sub>6</sub>-H), 7,57 (1H, s, C<sub>3</sub>-H).

<sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 22,5, 106,9, 111,7, 118,9, 134,7, 137,6, 143,7.

ASMS apsk. (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>ClN): [(M+H)<sup>+</sup>] = 301,8763 (100 %), rasta 301,8759 (100 %).

### 2,4-dibrom-5-metilbenzensulfonamidas (5)



2,4-dibrom-5-metilbenzenamino chloridas (**4**) (71,1 g, 0,268 mol) suspenduojamas acto rūgšties (350 ml) ir koncentruotos druskos rūgšties (135 ml) mišinyje. Gauta suspensija ledo vonioje atšaldoma iki 0-5 °C. Į mišinį sulašinamas natrio nitrito (27,7 g, 0,401 mol) tirpalas vandenyje (70 ml) ir maišoma 1 val. palaikant 0-5 °C temperatūrą. Į gautą reakcijos mišinį pilamas iki -15 °C atšaldytas sieros dioksido (80,6 g, 1,26 mol) tirpalas acto rūgštyje (200 ml) sumaišytas su vario (II) chlorido dihidratu (13,4 g, 0,0786 mol) ir paliekama maišytis ~0 °C temperatūroje 24 val. Reakcijai pasibaigus mišinys išpilamas į kolbutę su ledu, skiedžiamas vandeniu (350 ml) ir ekstrahuojamas toluenu (3x300 ml). Gautas tirpalas toluene plaunamas vandeniu (3x100 ml) ir džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu. Toluenas pašalinamas sumažintame slėgyje, liekana tirpinama tetrahidrofurane (265 ml) ir gautas

tirpalas atšaldomas iki 0-5 °C. Į šaltą tirpalą per 1 val. sulašinamas 25 % amoniako tirpalas (525 ml) palaikant 0-5 °C temperatūrą. Reakcijos mišinys maišomas 24 val. kambario temperatūroje. Tirpikliai pašalinami sumažintame slėgyje, liekana suspenduojama vandenyje, gautos nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos vandeniu, džiovinamos ir kristalinamos.

Išeiga: 59,8 g (77 %). Lyd.t.: 219-221 °C (iš vandens ir metanolio mišinio (1:1)).

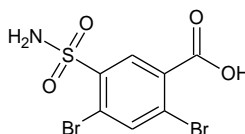
<sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 2,38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7,64 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 7,96 (1H, s, C<sub>6</sub>-H), 8,08 (1H, s, C<sub>3</sub>-H).

<sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 22,4, 116, 9, 128,6, 131,2, 137,6, 138,2, 142,4.

IR, cm<sup>-1</sup>: 3341, 3241 (NH<sub>2</sub>).

ASMS apsk. (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S): [(M+H)<sup>+</sup>] = 329,8616 (100 %), rasta 329,8619 (100 %).

### 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibrombenzoinė rūgštis (6)



2,4-dibrom-5-metilbenzensulfonamidas (**5**) (22.1 g, 67,2 mmol) suspenduojamas vandenyje (600 ml) ir pašildomas iki 95 °C. Į reakcijos mišinį per 5 val. sulašinamas kalio permanganato (47.4 g, 0,300 mol) tirpalas vandenyje (800 ml). Reakcijos mišinys maišomas dar 12 val. 95 °C temperatūroje, ataušinamas, susidariusios mangano dioksido nuosėdos nufiltruojamos ir plaunamos 10 % natrio karbonato tirpalu (200 ml). Filtratai sujungiami ir į juos lašinamas koncentruotas oksalo rūgšties tirpalas kol pranyksta rožinė spalva. Į bespalvį tirpalą lašinama koncentruota druskos rūgštis iki pH = 1. Išskritusios produkto nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos vandeniu, džiovinamos ir kristalinamos.

Išeiga: 15,7 g (65 %). Lyd.t.: 237 - 239 °C (iš vandens ir metanolio mišinio (4:1)).

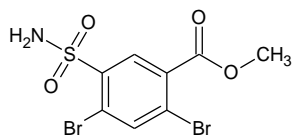
<sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 7,83 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 8,27 (1H, s, C<sub>6</sub>-H), 8,33 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 13,96 (1H, pl. s, COOH).

<sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 122,9, 125,0, 131,1, 133,0, 140,0, 142,7, 166,1.

IR, cm<sup>-1</sup>: 3365, 3261 (NH<sub>2</sub>), 1699 (CO).

ASMS apsk. (C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S): [(M+H)<sup>+</sup>] = 359,8358 (100 %), rasta 359,8360 (100 %).

### Metil-5-(aminosulfonil)-2,4-dibrombenzoatas (7)



5-(aminosulfonil)-2,4-dibrombenzoinė rūgštis (**6**) (1,44 g, 4,01 mmol) ištirpinama metanolyje (35 ml) ir į gautą tirpalą įpilama koncentruotos sieros rūgšties (0,3 ml). Reakcijos mišinys virinamas 20 val. Tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje ir gautos nuosėdos kristalinamos.

Išeiga: 1,26 g (84 %). Lyd.t.: 201 – 203 °C (iš metanolio).

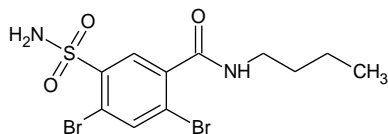
$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 3,90 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7,84 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 8,33 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 8,35 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 53,6, 123,6, 125,2, 131,3, 131,6, 140,2, 142,8, 164,9.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3358, 3260 ( $\text{NH}_2$ ), 1719 (CO).

ASMS apsk. ( $\text{C}_8\text{H}_7\text{Br}_2\text{NO}_4\text{S}$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  = 373,8515 (100 %), rasta 373,8514 (100 %).

### 5-(aminosulfonil)-2,4-dibrom-N-butil-N-metilbenzamidaz (8)



Į 5-(aminosulfonil)-2,4-dibrombenzoinės rūgšties (**6**) (4,50 g, 0,0125 mol) tirpalą toluene (50 ml) supilamas tionilo chloridas (4,5 ml, 7,4 g, 0,062 mol). Reakcijos mišinys šildomas 70 °C temperatūroje 3,5 val. Tirpikliai pašalinami sumažintame slėgyje ir gauta liekana ištirpinama tetrahidrofurane (20 ml). Tirpalas atšaldomas iki 0 °C, į jį sulašinamas 1-butilamino (2,7 ml, 3,7 g, 0,050 mol) tirpalas tetrahidrofurane (20 ml) palaikant 0-5 °C temperatūrą ir maišomas 15 val. 5 °C temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje, gauta liekana užpilama vandeniu (50 ml) ir ekstrahuojama etilacetatu (3x50 ml). Medžiagos tirpalas etilacetate plaunamas 5 % druskos rūgšties tirpalu (25 ml) ir džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu. Tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje ir gautas produktas kristalinamas.

Išeiga: 4,19 g (82 %). Lyd.t.: 218 – 220 °C (iš vandens ir metanolio mišinio (1:1)).

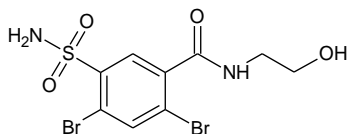
$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 0,91 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,36 (2H, sekstetas,  $J = 7,2$  Hz,  $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$ ), 1,50 (2H, kvintetas,  $J = 7,2$  Hz,  $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,23 (2H, k,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{NH}\underline{\text{CH}_2}$ ), 7,79 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 7,86 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 8,20 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 8,61 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 14,1, 20,0, 31,4, 39,2, 120,3, 123,5, 128,8, 138,5, 139,3, 142,6, 165,9.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3387, 3291 ( $\text{NH}_2$ ), 3080 (NH), 1649 (CO).

ASMS apsk. ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+] = 428,9301$  (100 %), rasta 428,9297 (100 %).

### 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibrom-*N*-(2-hidroksietil)benzamidai (9)



5-(aminosulfonyl)-2,4-dibrombenzoinė rūgštis (6) (5,50 g, 0,0153 mol) ištirpinama toluene (60 ml) ir į gautą tirpalą supilamas tionilo chloridas (5,5 ml, 9,0 g, 0,076 mol). Reakcijos mišinys šildomas 70 °C temperatūroje 3,5 val. Tirpikliai pašalinami sumažintame slėgyje ir liekana ištirpinama tetrahidrofurane (25 ml). Tirpalas atšaldomas iki 0 °C, į jį sulašinamas 2-aminoetanolio (3,7 ml, 3,7 g, 0,061 mol) tirpalas tetrahidrofurane (25 ml) palaikant 0-5 °C temperatūrą ir maišomas 15 val. 5 °C temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje ir liekana kristalinama.

Išėiga: 3,72 (60 %). Lyd.t.: 196 – 198 °C (iš metanolio).

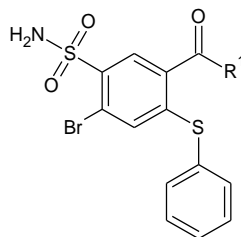
$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 3,30 (2H, k,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,51 (2H, pl. s,  $\text{HOCH}_2$ ), 4,77 (1H, s, OH), 7,74 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 7,91 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 8,19 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 8,64 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz, NH)

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 42,5, 59,9, 120,4, 123,6, 129,0, 138,5, 139,1, 142,5, 166,2.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3406 (OH), 3324, 3220 ( $\text{NH}_2$ ), 3081 (NH), 1634 (CO).

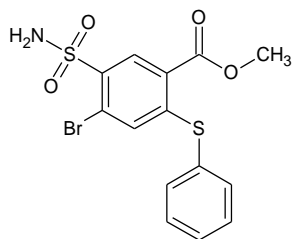
ASMS apsk. ( $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+] = 402,8780$  (100 %), rasta 402,8782 (100 %).

### 2-fenilsulfanildarinių sintezė



Atitinkamo amido (5-(aminosulfonyl)-2,4-dibrom-*N*-butil-*N*-metilbenzamido (8) arba 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibrom-*N*-(2-hidroksietil)benzamido (9)) arba esterio (metil-5-(aminosulfonyl)-2,4-dibrombenzoato (7)) (1,07 mmol), tiofenolio (0,120 ml, 0,130 g, 1,18 mmol) ir trietilamino (0,179 ml, 0,130 g, 1,29 mmol) mišinys metanolyje (7 ml) virinamas 4,5-11 val. argono atmosferoje. Tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje ir liekana gryninama chromatografiškai.

### Metil-5-(aminosulfonil)-4-brom-2-(fenilsulfanil)benzoatas (10a)



Reakcijos laikas: 11 val. Nešiklis: etilacetatas:trichlormetanas (1:15),  $R_f = 0,20$ . Grynus produktas gautas perkristalinus.

Išeiga: 155 mg (36 %). Lyd.t.: 202 – 204 °C (iš tolueno).

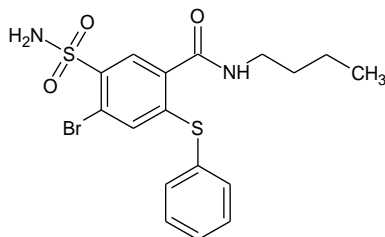
$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 3,93 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 6,89 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7,58-7,63 (5H, m, Ph-H) 7,71 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 8,52 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 25,6, 25,7, 32,4, 44,5, 53,2, 125,1, 127,5, 131,0, 133,6, 140,1, 142,5 165,0.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3358, 3260 ( $\text{NH}_2$ ), 1716 (CO).

ASMS apsk. ( $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4\text{S}$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+] = 403,9443$  (100 %), rasta 403,9437 (100 %).

### 5-(aminosulfonil)-4-brom-N-butil-2-(fenilsulfanil)benzamid (11a)



Reakcijos laikas: 4,5 val. Nešiklis: etilacetatas:trichlormetanas (1:4),  $R_f = 0,28$ .

Išeiga: 261 mg (55 %). Lyd.t.: 184 – 186 °C.

$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 0,91 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,37 (2H, sekstetas,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,52 (2H, kvintetas,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,25 (2H, k,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 6,99 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7,53-7,58 (5H, m, Ph-H), 7,62 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 7,99 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 8,72 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz, NH).

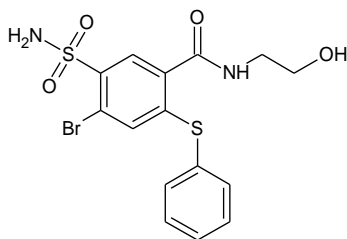
$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 14,2, 20,1, 31,5, 39,3, 120,8, 128,6, 130,3, 130,8, 131,5, 133,1, 134,6, 135,1, 139,7, 144,1, 166,0.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3376, 3281 ( $\text{NH}_2$ ), 3078 (NH), 1637 (CO).

ASMS apsk. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}_2$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+] = 445,0073$  (100 %), rasta 445,0071 (100 %).



## 5-(aminosulfonil)-4-brom-*N*-(2-hidroksietil)-2-(fenilsulfanil)benzamid (12a)



Reakcijos laikas: 5 val. Nešiklis: etilacetatas,  $R_f = 0,43$ .

Išeiga: 351 mg (76 %). Lyd.t.: 191 - 193 °C.

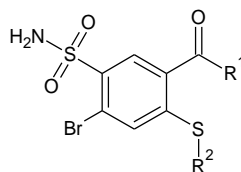
$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 3,32 (2H, k,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,54 (2H, k,  $J = 5,6$  Hz,  $\text{HOCH}_2$ ), 4,80 (1H, t,  $J = 5,2$  Hz, OH), 6,79 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7,55 (5H, pl. s, Ph-H), 7,61 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 8,05 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 8,74 (1H, pl. s, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 42,6, 60,0, 121,0, 128,8, 130,4, 130,8, 131,5, 132,9, 134,0, 135,2, 139,5, 144,5, 166,2.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3496 (OH), 3339, 3196 ( $\text{NH}_2$ ), 3092 (NH), 1638 (CO).

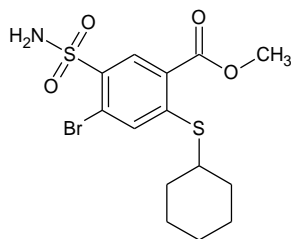
ASMS apsk. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+] = 432,9709$  (100 %), rasta 432,9713 (100 %).

## 2-(pakeistų)sulfanildarinių sintezė



Atitinkamo amido (5-(aminosulfonil)-2,4-dibrom-*N*-butil-*N*-metilbenzamido (**8**) arba 5-(aminosulfonil)-2,4-dibrom-*N*-(2-hidroksietil)benzamido (**9**)) arba esterio (metil-5-(aminosulfonil)-2,4-dibrombenzoato (**7**)) (1,07 mmol), atitinkamo tiolio (cikloheksantiolio, beziltiolio, 2-feniletiltiolio arba 2-tioetanolio) (1,18 mmol) ir bevandenio kalio karbonato (0,592 g, 4,29 mmol) mišinys dimetilsulfoksido (1 ml) kaitinamas 4,5-6 val. 55 °C temperatūroje argono atmosferoje. Į iki kambario temperatūros atvėsintą reakcijos mišinį įpilama sotaus natrio chlorido tirpalo (2 ml) ir produktas ekstrahuojamas etilacetatu (3x10 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu. Etilacetatas pašalinamas sumažintame slėgyje ir liekana gryninama chromatografiškai.

**Metil-5-(aminosulfonil)-4-brom-2-(cikloheksansulfanil)benzoatas (10b)**



Reakcijos laikas: 4,5 val. Nešiklis: trichlormetanas:etilacetatas (15:1), Rf = 0,29.

Išeiga: 192 mg (44 %). Lyd.t.: 123 – 125 °C.

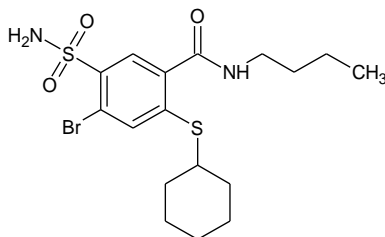
<sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 1,24-1,31 (1H, m, Cy-H), 1,38-1,50 (4H, m, Cy-H), 1,60-1,63 (1H, m, Cy-H), 1,70-1,75 (2H, m, Cy-H), 1,95-1,97 (2H, m, Cy-H), 3,69-3,74 (1H, m, Cy-H), 3,88 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7,54 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 7,85 (1H, s, C<sub>6</sub>-H), 8,27 (1H, s, C<sub>3</sub>-H).

<sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 25,6, 25,7, 32,4, 44,5, 53,2, 125,1, 127,5, 131,0, 133,6, 140,1, 142,5 165,0.

IR, cm<sup>-1</sup>: 3384, 3260 (NH<sub>2</sub>), 1721 (CO).

ASMS apsk. (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub>S): [(M+H)<sup>+</sup>] = 409,9913 (100 %), rasta 409,9915 (100 %).

**5-(aminosulfonil)-4-brom-N-butil-2-(cikloheksilsulfanil)benzamidai (11b)**



Reakcijos laikas: 6 val. Nešiklis: etilacetatas:trichlormetanas (1:4), Rf = 0,31.

Išeiga: 178 mg (37 %). Lyd.t.: 127 – 129 °C.

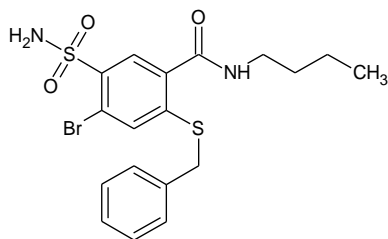
<sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 0,90 (3H, t, J = 7,2, Hz, CH<sub>3</sub>), 1,21-1,40 (7H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, Cy-H), 1,43-1,52 (2H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,57-1,60 (1H, m, Cy-H) 1,68-1,72 (2H, m, Cy-H), 1,89-1,92 (2H, m, Cy-H) 3,20 (2H, k, J = 6,4 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,52-3,57 (1H, m, Cy-H), 7,62 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 7,78 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 7,82 (1H, s, C<sub>6</sub>-H), 8,48 (1H, t, J = 5,6 Hz, NH).

<sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 14,1, 20,0, 25,5, 25,7, 31,5, 32,7, 39,1, 44,4, 120,1, 128,2, 134,2, 137,7, 139,7, 140,9, 166,4.

IR, cm<sup>-1</sup>: 3364, 3252 (NH<sub>2</sub>), 3083 (NH), 1630 (CO).

ASMS apsk. (C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [(M+H)<sup>+</sup>] = 451,0542 (100 %), rasta 451,0546 (100 %).

**5-(aminosulfonil)-2-(benzilsulfanil)-4-brom-*N*-butilbenzamidās (11c)**



Reakcijos laikas: 6 val. Nešiklis: etilacetatas:trichlormetanas (1:4), Rf = 0,24.

Išeiga: 178 mg (36 %). Lyd.t.: 155 – 157 °C.

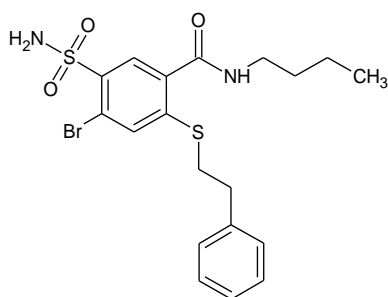
$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 0,89 (3H, t,  $J = 7,2$ , Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,34 (2H, sekstetas,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,48 (2H, kvintetas,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,20 (2H, k,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 4,36 (2H, s,  $\text{SCH}_2$ ) 7,25-7,43 (5H, m, Ph-H), 7,57 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 7,78 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7,87 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 8,54 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 14,1, 20,0, 31,4, 36,2, 39,2, 120,7, 127,8, 128,1, 129,0, 129,5, 132,3, 135,1 136,7, 139,0, 143,0, 166,2.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3405, 3283 ( $\text{NH}_2$ ), 3068 (NH), 1642 (CO).

ASMS apsk. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}_2$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+] = 459,0230$  (100 %), rasta 459,0231 (100 %).

**5-(aminosulfonil)-4-brom-*N*-butil-2-[(2-feniletil)sulfanil].benzamidās (11d)**



Reakcijos laikas: 6val. Nešiklis: etilacetatas:trichlormetanas (1:4), Rf = 0,28.

Išeiga: 276 mg (55 %). Lyd.t.: 157 – 159 °C.

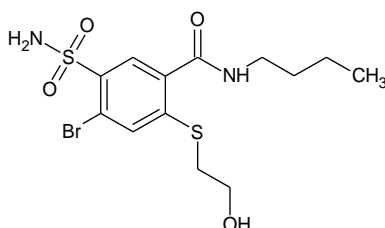
$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 0,91 (3H, t,  $J = 7,2$ , Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,35 (2H, sekstetas,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,49 (2H, kvintetas,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,90 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ) 3,21 (2H, k,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,33 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{SCH}_2$ ) 7,21-7,33 (5H, m, Ph-H), 7,53 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 7,74 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7,87 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 8,44 (1H, t,  $J = 5,2$  Hz, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 14,1, 20,0, 31,5, 33,3, 34,4, 39,2, 120,7, 126,9, 128,2, 128,8, 129,0, 132,1  
135,9, 139,0 140,1, 142,8, 166,3.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3394, 3266 ( $\text{NH}_2$ ), 3058 (NH), 1663 (CO).

ASMS apsk. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}_2$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  = 473,0386 (100 %), 473,0385 (100 %).

**5-(aminosulfonil)-4-brom-*N*-butil-2-[(2-hidroksietil)sulfanil].benzamidās (11e)**



Reakcijas laiks: 6 val. Nešiklis: etilacetats:trichlormetanas (3:1),  $R_f$  = 0,32.

Išga: 155 mg (35 %). Lyd.t.: 153 – 155 °C.

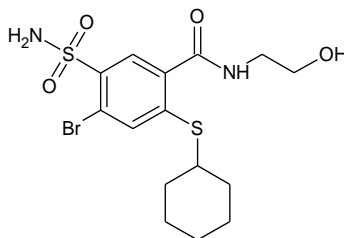
$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 0,91 (3H, t,  $J$  = 7,2, Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,35 (2H, sekstetas,  $J$  = 7,2 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,49 (2H, kvintetas,  $J$  = 7,2 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,13 (2H, t,  $J$  = 6,4 Hz,  $\text{SCH}_2$ ), 3,21 (2H, k,  $J$  = 6,8 Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,61 (2H, k,  $J$  = 6,0 Hz,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 5,05 (1H, t,  $J$  = 5,6 Hz, OH), 7,58 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 7,77 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7,84 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 8,51 (1H, t,  $J$  = 5,6 Hz, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 18,9, 24,8, 36,2, 39,8, 43,9, 64,7, 125,4, 132,9, 136,8, 140,6, 143,7, 147,8, 171,1.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3404 (OH), 3347, 3296 ( $\text{NH}_2$ ), 3072 (NH), 1643 (CO).

ASMS apsk. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  = 413,0022 (100 %), rasta 413,0019 (100 %).

**5-(aminosulfonil)-4-brom-2-(cikloheksilthio)-*N*-(2-hidroksietil)benzamidās (12b)**



Reakcijas laiks: 4,5 val. Nešiklis: etilacetats,  $R_f$  = 0,46.

Išga: 394 mg (84 %). Lyd.t.: 118 – 120 °C.

$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 1,23-1,44 (5H, m, Cy-H), 1,57-1,60 (1H, m, Cy-H), 1,69-1,72 (2H, m, Cy-H), 1,89-1,92 (2H, m, Cy-H), 3,29 (2H, k,  $J$  = 6,4 Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,48-3,56 (3H, m,  $\text{HOCH}_2$ , Cy-H), 4,72

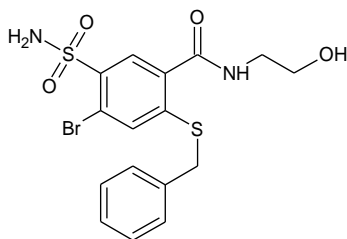
(1H, t,  $J = 5,6$  Hz, OH), 7,60 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 7,77 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 7,88 (1H, s, C<sub>6</sub>-H), 8,48 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz, NH).

<sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 25,6, 25,7, 32,8, 42,4, 44,4, 60,1, 120,3, 128,4, 134,1, 137,2, 139,5, 141,2, 166,6.

IR, cm<sup>-1</sup>: 3453 (OH), 3351, 3192 (NH<sub>2</sub>), 3080 (NH), 1645 (CO).

ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [(M+H)<sup>+</sup>] = 439,0178 (100 %), rasta 439,0177 (100 %).

#### 5-(aminosulfonil)-2-(benzilsulfanil)-4-brom-*N*-(2-hidroksietil)benzamidās (12c)



Reakcijas laiks: 6,5 val. Nešiklis: etilacetatas, Rf = 0,50.

Išega: 376 mg (79 %). Lyd.t.: 147 – 149 °C.

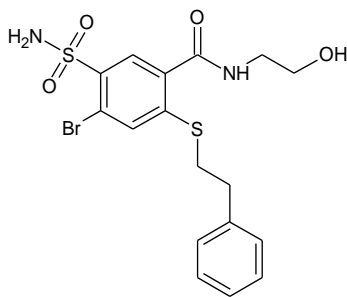
<sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 3,28 (2H, k,  $J = 6,0$  Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3,50 (2H, k,  $J = 6,4$  Hz, HOCH<sub>2</sub>), 4,35 (2H, s, SCH<sub>2</sub>) 4,74 (1H, t,  $J = 5,2$  Hz, OH), 7,26-7,45 (5H, m, Ph-H), 7,56 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 7,77 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 7,94 (1H, s, C<sub>6</sub>-H), 8,55 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz, NH).

<sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 36,2, 42,5, 60,0, 120,9, 127,9, 128,3, 129,0, 129,5, 132,2, 134,6, 136,6, 138,9, 143,4, 166,4.

IR, cm<sup>-1</sup>: 3453 (OH), 3335, 3196 (NH<sub>2</sub>), 3092 (NH), 1638 (CO).

ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [(M+H)<sup>+</sup>] = 446,9865 (100 %), rasta 446,9870 (100 %).

#### 5-(aminosulfonil)-4-brom-*N*-(2-hidroksietil)-2-[(2-feniletil)sulfanil].benzamidās (12d)



Reakcijas laiks: 6,5 val. Nešiklis: etilacetatas, Rf = 0,42.

Išega: 207 mg (42 %). Lyd.t.: 154 – 156 °C.

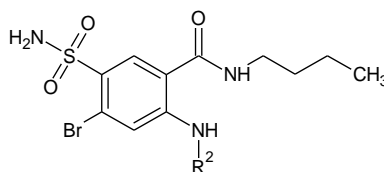
$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 2,89 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 3,26-3,32 (4H, m,  $\text{NHCH}_2$ ,  $\text{SCH}_2$ ), 3,50 (2H, k,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{HOCH}_2$ ), 4,74 (1H, t,  $J = 5,2$  Hz, OH), 7,21-7,34 (5H, m, Ph-H), 7,58 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 7,74 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7,92 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 8,53 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 33,3, 34,3, 42,5, 60,1, 120,9, 126,9, 128,3, 128,9, 129,0, 132,1, 135,3, 138,9, 140,2, 143,1, 166,5.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3460 (OH), 3373, 3287 ( $\text{NH}_2$ ), 3078 (NH), 1644 (CO).

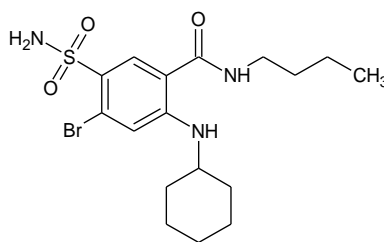
ASMS apsk. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+] = 461,0022$  (100 %), rasta 461,0020 (100 %).

## 2-(pakeistų)aminodarinių sintezė



5-(aminosulfonyl)-2,4-dibrom-*N*-butil-*N*-metilbenzamidai (**8**) (0,200 g, 0,483 mmol) ir atitinkamo amino (cikloheksilamino arba benzilamino) (1,21 mmol) mišinys 1,4-dioksane (2 ml) virinamas 7 paras. Tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje ir gauta liekana suspenduojama 6 % druskos rūgštyje (2 ml). Kristalai nufiltruojami, džiovinami ir gautas produktas gryninamas chromatografiškai.

## 5-(aminosulfonyl)-4-brom-*N*-butil-2-(cikloheksilamino)benzamidai (11f)



Nešiklis: etilacetatas:trichlormetanas (5:1),  $R_f = 0,30$ .

Išeiga: 73 mg (35 %). Lyd.t.: 203 – 205 °C.

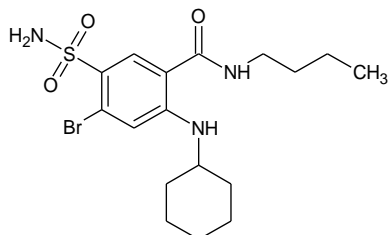
$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 0,90 (3H, t,  $J = 7,2$ , Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,16-1,57 (10H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ , Cy-H), 1,64-1,67 (2H, m, Cy-H), 1,86-1,88 (2H, m, Cy-H) 3,20 (2H, k,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,49-3,51 (1H, m, Cy-H), 7,02 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7,13 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 8,11 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 8,41 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ) 8,61 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 14,2, 20,1, 24,2, 25,7, 31,5, 32,4, 39,1, 49,8, 113,1, 116,6, 123,8, 127,4, 130,6, 151,0, 168,3.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3377, 3268 ( $\text{NH}_2$ ), 3080, 2934 (NH), 1632 (CO).

ASMS apsk. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  = 434,0932 (100 %), rasta 434,0933 (100 %).

### 5-(aminosulfonyl)-2-(benzilamino)-4-brom-N-butylbenzamid (11g)



Nešiklis: etilacetatas:trichlormetanas (1:4),  $R_f$  = 0,34.

Išėiga: 84 mg (40 %). Lyd.t.: 207 – 209 °C.

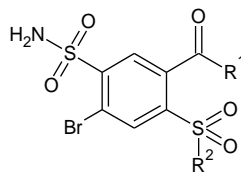
$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 0,90 (3H, t,  $J$  = 7,2, Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,32 (2H, sekstetas,  $J$  = 7,2 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,50 (2H, kvintetas,  $J$  = 7,2 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,21 (2H, k,  $J$  = 6,8 Hz,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 4,48 (2H, d,  $J$  = 5,6 Hz,  $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ), 6,95 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7,15 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 7,26-7,39 (5H, m, Ph-H), 8,11 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 8,64-8,66 (2H, m,  $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 14,2, 20,1, 31,5, 39,1, 46,2, 114,2, 117,0, 123,5, 127,5, 127,6, 128,2, 129,1, 130,3, 138,9, 151,6, 168,0.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3388, 3253 ( $\text{NH}_2$ ), 3088 2960 (NH), 1640 (CO).

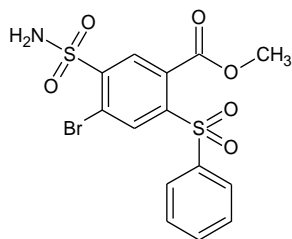
ASMS apsk. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  = 442,0619 (100 %), rasta 442,0623 (100 %).

### 2-(pakeistų)sulfonildarinių sintezė



Į atitinkamo amido (5-(aminosulfonyl)-4-brom-N-butyl-2-(fenilsulfanil)benzamido (**11a**) arba 5-(aminosulfonyl)-4-brom-N-butyl-2-(cikloheksilsulfanil)benzamido (**11b**)) arba atitinkamo esterio (metil-5-(aminosulfonyl)-4-brom-2-(fenilsulfanil)benzoato (**10a**) arba metil-5-(aminosulfonyl)-4-brom-2-(cikloheksansulfanil)benzoato (**10b**)) (0,186 mmol) tirpalą acto rūgštyje (1 ml) supilamas 30 % vandenilio peroksido tirpalas (0,0555 ml, 63,0 mg, 0,556 mmol) 70 °C temperatūroje ir toliau maišoma 3,5-7 val. kaitinant iki 70 °C. Tirpikliai pašalinami sumažintame slėgyje, liekana suspenduojama vandenyje (5 ml), filtruojama, gauti kristalai plaunami vandeniu ir džiovunami.

### Metil-5-(aminosulfonil)-4-brom-2-(fenilsulfonil)benzoatas (13a)



Reakcijos laikas: 7 val.

Išeiga: 70 mg (87 %). Lyd.t.: 191 – 193 °C.

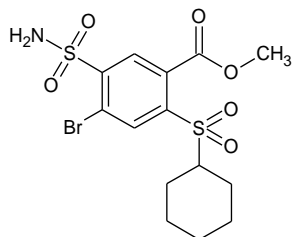
$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 3,86 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7,67-7,79 (3H, m, Ph-H) 7,98 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 8,04-8,07 (2H, m, Ph-H) 8,22 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 8,62 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 53,8, 122,7, 128,5, 130,1, 130,2, 132,2, 134,9, 136,7, 140,0, 141,9, 147,8, 165,8.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3368, 3277 ( $\text{NH}_2$ ), 1736 (CO).

ASMS apsk. ( $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_6\text{S}$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  = 435,9342 (100 %), rasta 435,9345 (100 %).

### Metil-5-(aminosulfonil)-4-brom-2-(cikloheksilsulfonil)benzoatas (13b)



Reakcijos laikas: 4,5 val.

Išeiga: 64 mg (78 %). Lyd.t.: 217 – 219 °C.

$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 1,16-1,24 (3H, m, Cy-H), 1,42-1,50 (2H, m, Cy-H), 1,57-1,63 (1H, m, Cy-H), 1,79-1,86 (4H, m, Cy-H), 3,89-3,92 (1H, m, Cy-H), 3,95 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7,47 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 8,25 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 8,50 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ).

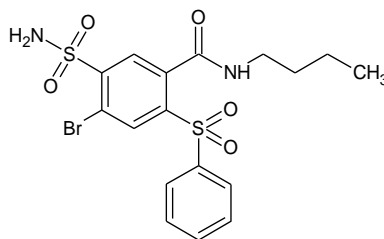
$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 21,5, 24,9, 25,1, 53,9, 62,2, 125,3, 132,8, 137,7, 138,1, 138,4, 142,6, 164,6.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3361, 3243 ( $\text{NH}_2$ ), 1602 (CO).

ASMS apsk. ( $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_6\text{S}_2$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  = 441,9811 (100 %), rasta 441,9806 (100 %).



### 5-(aminosulfonil)-4-brom-*N*-butil-2-(fenilsulfonil)benzamidās (14a)



Reakcijas laiks: 3,5 val.

Išega: 57 mg (65 %). Lyd.t.: 212 – 124 °C.

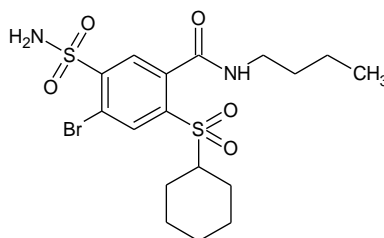
$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 0,93 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,39 (2H, sekstetas,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,53 (2H, kvintetas,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,25 (2H, k,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 7,62-7,75 (3H, m, Ph-H), 7,90 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 7,93 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 8,08-8,10 (2H, m, Ph-H) 8,45 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 8,66 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 14,2, 20,0, 31,1, 39,5, 120,3, 128,9, 129,7, 129,8, 134,7, 135,9, 137,5, 140,4, 141,7, 147,3, 165,7.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3381, 3263 ( $\text{NH}_2$ ), 3085 (NH), 1632 (CO).

ASMS apsk. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}_2$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+] = 476,9971$  (100 %), rasta 476,9972 (100 %).

### 5-(aminosulfonil)-4-brom-*N*-butil-2-(cikloheksilsulfonil)benzamidās (14b)



Reakcijas laiks: 4,5 val.

Išega: 75 mg (84 %). Lyd.t.: 222 – 224 °C.

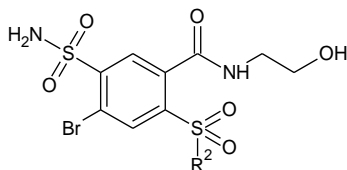
$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 0,91 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,16-1,24 (3H, m, Cy-H) 1,32-1,53 (2H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ , 2H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$  ir 2H, m, Cy-H), 1,63 (1H, m, Cy-H), 1,80-1,82 (4H, m, Cy-H) 3,23 (2H, k,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,75-3,81 (1H, m, Cy-H), 7,96 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 8,02 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 8,14 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 8,78 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 14,1, 20,0, 24,8, 24,9, 25,2, 31,2, 39,4, 63,0, 120,0, 130,0, 136,8, 138,2, 139,0, 147,3, 166,0.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3338, 3207 ( $\text{NH}_2$ ), 3087 (NH), 1663 (CO).

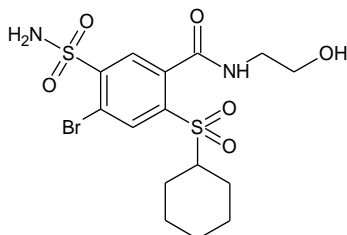
ASMS apsk. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}_2$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+] = 483,0441$  (100 %), rasta 483,0435 (100 %).

### 2-(pakeistų)sulfonildarinių sintezė



Į atitinkamo amido (5-(aminosulfonil)-4-brom-2-(cikloheksilsulfanil)-*N*-(2-hidroksietil)benzamido (**12b**) arba 5-(aminosulfonil)-2-(benzilsulfanil)-4-brom-*N*-(2-hidroksietil)benzamido (**12c**)) (0,229 mmol) tirpalą acto rūgštyje (1 ml) supilamas 30 % vandenilio peroksido tirpalas (67,6  $\mu\text{l}$ , 23,3 mg, 0,685 mmol) 70 °C temperatūroje ir toliau maišoma 2,5-3,5 val. kaitinant iki 70 °C. Tirpikliai pašalinami sumažintame slėgyje, sausa liekana ištirpinama metanolio (4 ml) ir vandens (1 ml) mišinyje į kurį įlašinus 8 lašus koncentruotos druskos rūgšties virinama 1 val. Tirpikliai pašalinami sumažintame slėgyje, gauti kristalai plaunami vandeniu, filtruojami ir džiovinami.

### 5-(aminosulfonil)-4-brom-2-(cikloheksilsulfonil)-*N*-(2-hidroksietil)benzamidą (**15a**)



Reakcijos laikas: 2,5 val.

Išėiga: 82 mg (76 %). Lyd.t.: 235 – 237 °C.

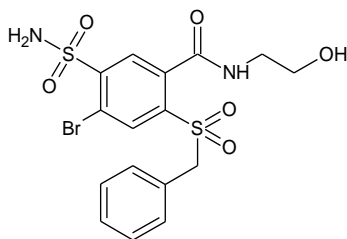
$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 1,16-1,24 (3H, m, Cy-H), 1,37-1,45 (2H, m, Cy-H), 1,60-1,65 (1H, m, Cy-H), 1,80-1,82 (4H, m, Cy-H), 3,30 (2H, k,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,52 (2H, k,  $J = 5,6$  Hz,  $\text{HOCH}_2$ ), 3,75-3,81 (1H, m, Cy-H), 4,70 (1H, t,  $J = 5,2$  Hz, OH), 7,94 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), 8,07 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 8,13 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 8,81 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 24,8, 24,9, 25,2, 42,6, 59,8, 63,0, 120,1, 130,0, 136,8, 138,1, 139,0, 147,3, 166,3.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3474 (OH), 3344, 31682 ( $\text{NH}_2$ ), 3079 (NH), 1653 (CO).

ASMS apsk. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{S}_2$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+] = 471,0077$  (100 %), rasta 471,0080 (100 %).

**5-(aminosulfonyl)-2-(benzilsulfonyl)-4-brom-N-(2-hidroksietil)benzamid (15b)**



Reakcijos laikas: 3,5 val.

Išga: 85 mg (78 %). Lyd.t.: 139 - 141°C.

$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 3,36-3,42 (2H, m,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,56-3,59 (2H, m,  $\text{HOCH}_2$ ), 4,77 (1H, pl. s, OH), 4,98 (2H, s,  $\text{SCH}_2$ ), 7,23-7,36 (5H, m, Ph-H), 7,75 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 7,96 (2H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) 8,09 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 8,94 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 42,7, 59,9, 62,2, 119,9, 128,2, 129,0, 129,2, 129,7, 131,5, 136,7, 137,7, 139,7, 147,3, 166,6.

IR,  $\text{cm}^{-1}$ : 3547 (OH), 3368, 3267 ( $\text{NH}_2$ ), 3083 (NH), 1655 (CO).

ASMS apsk. ( $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{S}_2$ ):  $[(\text{M}+\text{H})^+] = 478,9764$  (100 %), rasta 478,9765 (100 %).

## Išvados

1. Iširtas dipakeistų 2-brombenzensulfonamidų sintezės kelias, iš *m*-toluidino sintetinant 5-(aminosulfonil)-2,4-dibrombenzoinę rūgštį, jos karboksigrupę modifikavus įvedant pirmąjį pakaitą, o tada nukleofiliškai pakeitus bromo atomą ketvirtoje benzeno žiedo padėtyje įvedant antrąjį pakaitą.
2. Susintetinti 25 nauji dipakeisti 2-brombenzensulfonamidai ir aprašytos jų sintezės metodikos
3. Išanalizuoti susintetintų sulfonamidų jungimosi su žmogaus karboanhidrazės I, II, III, VA, VB, VI, VII, IX, XII, XIII ir XIV izoformomis matavimų rezultatai.
4. Dauguma sintetintų dipakeistų 2-brombenzensulfonamidų pasižymi ypatingai geru jungimusi su hCA XIV, taip pat su hCA IX, XII ir VII, bei prastu jungimusi su hCA I, III ir VA.
5. Iš gerai besijungiančių slopiklių didžiausiu atrankumu pasižymėjo cikloheksilsulfanil- ir cikloheksilsulfonildariniai atrankūs hCA IX ir XIV:  
metil-5-(aminosulfonil)-4-brom-2-(cikloheksansulfanil)benzoatas ( $K_b = 8,50 \times 10^9$  M ir  $K_b = 1,00 \times 10^9$  M atitinkamai),  
5-(aminosulfonil)-4-brom-*N*-butil-2-(cikloheksilsulfonil)benzamidai ( $K_b = 4,00 \times 10^9$  M ir  $K_b = 3,80 \times 10^9$  M atitinkamai),  
5-(aminosulfonil)-4-brom-2-(cikloheksilsulfonil)-*N*-(2-hidroksietil)benzamidai ( $K_b = 9,00 \times 10^8$  M ir  $K_b = 2,30 \times 10^9$  M atitinkamai).
6. Aminopakaitai benzeno žiede daro neigiamą įtaką dipakeistų 2-brombenzensulfonamidų slopinančioms savybėms, tačiau didina atrankumą.

# Synthesis of Inhibitors of Human Carbonic Anhydrase - Disubstituted 2-Bromobenzenesulfonamides

Linas Jezepčikas

Graduation thesis for bachelor degree  
Research supervisor: Dr. Edita Čapkauskaitė

## Summary

*m*-toluidine was chosen as starting material for synthesis of disubstituted 2-bromobenzenesulfonamides. It was acylated by acetic acid anhydride using acetic acid as a solvent and then brominated with bromine in 1,2-dichloroethane. Acidic hydrolysis was performed in order to obtain amine chloride salt which was treated with sodium nitrite and mixture sulphur (IV) oxide with copper (II) chloride dihydrate in acetic acid to obtain 2,4-dibromo-5-methylbenzenesulfonyl chloride. 2,4-dibromo-5-methylbenzenesulfonamide was synthesized by treating 2,4-dibromo-5-methylbenzenesulfonyl chloride with 25% ammonia solution. 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibromobenzoic acid was synthesized by oxidation of 2,4-dibromo-5-methylbenzenesulfonamide with aqueous solution of potassium permanganate. Methyl 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibromobenzoate was synthesized by boiling 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibromobenzoic acid in methanol under acidic conditions. 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibromo-*N*-butyl-*N*-methylbenzamide and 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibromo-*N*-(2-hydroxyethyl)benzamide were synthesized by treating 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibromobenzoic acid with thionyl chloride in toluene and a corresponding amine in tetrahydrofuran.

Various sulfanyl groups were added to benzene ring by substituting 4-bromo atom in two types of conditions. Phenylsulfanyl groups were added by boiling corresponding ester or amide in methanol with thiophenol and triethylamine. Other sulfanyl groups were added by a reaction of corresponding ester or amide and corresponding thiol in dimethylsulfoxide with potassium carbonate. Some sulfonyl derivatives were synthesized by oxidation of sulfanyl derivatives with hydrogen peroxide and acetic acid.

5-(aminosulfonyl)-4-bromo-*N*-butyl-2-(cyclohexylamino)benzamide and 5-(aminosulfonyl)-2-(benzylamino)-4-bromo-*N*-butylbenzamide were synthesized by boiling 5-(aminosulfonyl)-2,4-dibromo-*N*-butyl-*N*-methylbenzamide with corresponding amine in 1,4 dioksane.

Binding constants of synthesized disubstituted 2-bromo benzenesulfonamides with hCA I, II, III, VA, VB, VI, VII, IX, XII, XIII and XIV has been analyzed.

## Literatūros sąrašas

1. C. T. Supuran, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **2008**, 7(2), p. 168 – 181.
2. C. T. Supuran, A. Scozzafava, J. Conway, Carbonic Anhydrase. Its Inhibitors and Activators. USA: CRC Press LLC, **2004**, p. 1 – 25.
3. Patentas US 5,068,392 A1, 1991.
4. Patentas US 5,136,868 A1, 1992.
5. Y. M. Lee, M. E. Moon, V. Vajpayee, V. D. Filimonov, K. W. Chi, *Tetrahedron*, **2010**, 66, p. 7418 – 7422.
6. R. C. Huston, J. A. Hutchinson, *J. Chem. Soc.*, **1932**, 54, p. 1504 – 1506.
7. G. D. Parkes, E. d'A. Burney, *J. Chem. Soc.*, **1935**, p. 1619 – 1621.
8. T. Fujikura, K. Niigata, S. Hashimoto, K. Imai, T. Takenaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1982**, 30(11), p. 4092 – 4101.
9. F. M. Stoyanovich, Y. L. Gol'dfarb, M. A. Marakatkina, R. G. Karpenko, *R. Chem. Bull.*, **1980**, 29(1), p. 129 – 135.
10. Patentas: WO2010/100139 A1, 2010.
11. J. B. Cohen, P. K. Dutt, *J. Chem. Soc. Trans.*, **1914**, 105, p. 501 – 521.
12. W. E. Parham, R. M. Piccirilli, *J. Org. Chem.*, **1977**, 2, p. 257 – 260.
13. K. Sturm, W. Siedel, R. Weyer, H. Ruschig, *Chem. Ber.*, **1966**, 99, p. 328 – 344.
14. M. L. Hoefle, L. T. Blouin, H. A. De Wald, A. Holmes, D. Williams, *J. Med. Chem.*, **1968**, 11, p. 970 – 973.
15. H. Asakawa, M. Matano, *Chem. Pharm. Bull.*, **1979**, 27(6), p. 1287 – 1298.
16. J. Slawinski, A. Pogorzelska, B. Zolnowska, K. Brozewicz, D. Vullo, C. T. Supuran, *E. J. Med. Chem.*, **2014**, 82, p. 47 – 55.
17. Patentas WO2005/82890 A1, 2005.
18. J. G. Lombardino, E. H. Wiseman, *J. Med. Chem.*, **1970**, 2, p. 206 – 210.
19. A. A. Kassem, A. A. El-Bardan, E. M. E. Mansour, *J. Chem. Eng. Data*, **1987**, 32, p. 483 – 485.

## Priedai

hCA \ SA	I	II	III	VA	VB	VI	VII	IX	XII	XIII	XIV
5	1,00 $\times 10^6$	1,60 $\times 10^6$	1,00 $\times 10^2$	2,90 $\times 10^5$	4,50 $\times 10^6$	2,00 $\times 10^5$	6,50 $\times 10^5$	1,35 $\times 10^6$	4,00 $\times 10^5$	4,20 $\times 10^6$	1,20 $\times 10^7$
6	5,50 $\times 10^4$	2,40 $\times 10^6$	7,20 $\times 10^4$	3,70 $\times 10^4$	7,00 $\times 10^5$	1,30 $\times 10^5$	8,00 $\times 10^6$	1,60 $\times 10^6$	1,60 $\times 10^6$	3,35 $\times 10^6$	6,00 $\times 10^6$
7	5,00 $\times 10^4$	1,10 $\times 10^7$	1,00 $\times 10^2$	2,70 $\times 10^5$	3,00 $\times 10^7$	3,50 $\times 10^6$	1,80 $\times 10^7$	8,60 $\times 10^6$	3,00 $\times 10^6$	1,60 $\times 10^7$	3,50 $\times 10^8$
8	9,00 $\times 10^3$	4,00 $\times 10^7$	8,00 $\times 10^4$	2,50 $\times 10^5$	2,00 $\times 10^7$	3,50 $\times 10^6$	1,50 $\times 10^8$	3,50 $\times 10^7$	2,30 $\times 10^7$	2,70 $\times 10^6$	3,50 $\times 10^8$
9	1,00 $\times 10^2$	1,00 $\times 10^7$	6,00 $\times 10^4$	1,70 $\times 10^5$	4,00 $\times 10^6$	8,50 $\times 10^5$	6,00 $\times 10^7$	6,50 $\times 10^6$	7,50 $\times 10^6$	1,90 $\times 10^6$	1,10 $\times 10^8$
10a	4,00 $\times 10^5$	1,00 $\times 10^7$	1,00 $\times 10^2$	1,00 $\times 10^2$	5,00 $\times 10^6$	1,60 $\times 10^6$	2,50 $\times 10^6$	8,50 $\times 10^7$	3,50 $\times 10^7$	6,20 $\times 10^7$	2,00 $\times 10^8$
10b	1,50 $\times 10^5$	5,00 $\times 10^6$	2,10 $\times 10^4$	1,00 $\times 10^2$	3,00 $\times 10^5$	1,80 $\times 10^6$	4,50 $\times 10^6$	8,50 $\times 10^9$	6,20 $\times 10^7$	3,00 $\times 10^7$	1,00 $\times 10^9$
11a	1,20 $\times 10^6$	1,00 $\times 10^8$	1,50 $\times 10^5$	3,00 $\times 10^5$	3,50 $\times 10^7$	1,20 $\times 10^6$	3,50 $\times 10^8$	4,00 $\times 10^8$	1,25 $\times 10^9$	8,00 $\times 10^6$	2,80 $\times 10^9$
11b	2,80 $\times 10^6$	1,60 $\times 10^8$	4,50 $\times 10^4$	8,00 $\times 10^5$	4,20 $\times 10^8$	1,30 $\times 10^6$	1,20 $\times 10^9$	1,40 $\times 10^9$	1,90 $\times 10^9$	3,20 $\times 10^7$	1,20 $\times 10^{10}$
11c	8,00 $\times 10^5$	1,90 $\times 10^8$	1,00 $\times 10^2$	8,00 $\times 10^5$	2,00 $\times 10^7$	1,30 $\times 10^6$	4,00 $\times 10^8$	4,00 $\times 10^8$	2,50 $\times 10^8$	5,00 $\times 10^6$	9,00 $\times 10^8$
11d	6,00 $\times 10^5$	3,00 $\times 10^8$	4,50 $\times 10^4$	1,20 $\times 10^6$	3,50 $\times 10^8$	7,20 $\times 10^5$	4,00 $\times 10^8$	6,50 $\times 10^8$	2,80 $\times 10^8$	4,00 $\times 10^7$	3,20 $\times 10^9$
11e	3,00 $\times 10^4$	3,20 $\times 10^7$	7,50 $\times 10^4$	4,50 $\times 10^5$	8,00 $\times 10^6$	9,50 $\times 10^5$	9,00 $\times 10^7$	2,80 $\times 10^8$	1,05 $\times 10^8$	2,00 $\times 10^6$	2,60 $\times 10^8$

1 Priedas. Susintetintų junginių jungimosi su hCA I, II, III, VA, VB, VI, VII, IX, XII, XIII ir XIV konstantos (Kb, M). Matavimus atliko doktorantė Vaida Morkūnaitė, VU Biotechnologijos institute, Biotermodinamikos ir vaistų tyrimo skyriuje, naudojant terminio poslinkio analizės (TSA) metodą.



hCA	I	II	III	VA	VB	VI	VII	IX	XII	XIII	XIV
SA											
11f	2,00 $\times 10^2$	2,50 $\times 10^6$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,50 $\times 10^7$	2,00 $\times 10^2$	6,00 $\times 10^6$	5,00 $\times 10^6$
11g	2,00 $\times 10^2$	3,00 $\times 10^6$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$
12a	3,20 $\times 10^5$	2,00 $\times 10^7$	4,50 $\times 10^4$	2,90 $\times 10^5$	2,00 $\times 10^6$	6,00 $\times 10^5$	7,50 $\times 10^7$	8,00 $\times 10^7$	5,00 $\times 10^8$	1,00 $\times 10^7$	1,70 $\times 10^9$
12b	1,20 $\times 10^6$	7,80 $\times 10^7$	2,60 $\times 10^4$	7,50 $\times 10^5$	4,00 $\times 10^7$	5,50 $\times 10^5$	2,50 $\times 10^8$	5,00 $\times 10^8$	5,80 $\times 10^8$	4,00 $\times 10^7$	9,00 $\times 10^9$
12c	3,40 $\times 10^5$	4,50 $\times 10^7$	1,50 $\times 10^4$	1,40 $\times 10^6$	9,00 $\times 10^6$	3,30 $\times 10^5$	1,30 $\times 10^8$	7,80 $\times 10^7$	3,50 $\times 10^7$	9,90 $\times 10^6$	1,60 $\times 10^9$
12d	2,50 $\times 10^5$	4,50 $\times 10^7$	2,50 $\times 10^4$	2,10 $\times 10^6$	9,00 $\times 10^7$	2,20 $\times 10^5$	1,80 $\times 10^8$	2,20 $\times 10^8$	7,00 $\times 10^7$	5,50 $\times 10^7$	1,80 $\times 10^9$
13a	3,00 $\times 10^6$	4,40 $\times 10^8$	2,10 $\times 10^5$	6,20 $\times 10^9$	1,90 $\times 10^8$	9,50 $\times 10^6$	1,50 $\times 10^9$	3,00 $\times 10^8$	6,30 $\times 10^7$	2,30 $\times 10^8$	1,40 $\times 10^{10}$
13b	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	2,00 $\times 10^2$	1,50 $\times 10^5$	2,00 $\times 10^2$	1,40 $\times 10^4$	2,00 $\times 10^2$
14a	1,60 $\times 10^6$	1,50 $\times 10^8$	2,40 $\times 10^5$	1,40 $\times 10^5$	1,90 $\times 10^7$	2,80 $\times 10^6$	3,50 $\times 10^9$	2,00 $\times 10^9$	3,50 $\times 10^8$	6,00 $\times 10^7$	1,00 $\times 10^{10}$
14b	8,00 $\times 10^5$	4,00 $\times 10^8$	2,70 $\times 10^4$	2,80 $\times 10^5$	8,50 $\times 10^7$	2,00 $\times 10^6$	5,00 $\times 10^8$	4,00 $\times 10^9$	2,00 $\times 10^8$	1,40 $\times 10^8$	3,80 $\times 10^9$
15a	6,00 $\times 10^5$	2,00 $\times 10^8$	2,60 $\times 10^4$	2,10 $\times 10^6$	8,00 $\times 10^7$	6,50 $\times 10^5$	1,50 $\times 10^8$	9,00 $\times 10^8$	3,80 $\times 10^7$	4,50 $\times 10^7$	2,30 $\times 10^9$
15b	8,00 $\times 10^4$	1,40 $\times 10^7$	2,60 $\times 10^4$	8,00 $\times 10^5$	7,00 $\times 10^6$	1,40 $\times 10^5$	5,20 $\times 10^7$	5,50 $\times 10^7$	3,50 $\times 10^6$	7,00 $\times 10^6$	2,80 $\times 10^8$

1 Priedas (tęsinys). Susintetintų junginių jungimosi su hCA I, II, III, VA, VB, VI, VII, IX, XII, XIII ir XIV konstantos (Kb, M). Matavimus atliko doktorantė Vaida Morkūnaitė. VU Biotechnologijos institute, Biotermodinamikos ir vaistų tyrimo skyriuje, naudojant terminio poslinkio analizės (TSA) metodą.