УДК 547.885

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2,6-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1,4,3,5-ОКСАТИАДИАЗИН-4,4-ДИОКСИДОВ С АРОМАТИЧЕСКИМИ И НЕПРЕДЕЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

Сажина Е.Н.

ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева», Н. Новгород, e-mail: nntu@nntu.nnov.ru

С целью изучения синтетических возможностей 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадиазин-4,4диоксидов и возможного механизма реакций исследованы превращения ряда этих соединений с ароматическими и непредельными реагентами. Выявлены общие закономерности протекания превращений и свойства полученных соединений. При нагревании в бензоле с эквимолярными количествами аренов 2,6-дизамещенные 1,4,3,5-оксатиадиазин-4,4-диоксиды превращаются в N-ациларенсульфонамиды с высокими выходами. В реакции использовались бензоидные и небензоидные ароматические соединения (толуол, анизол, тиофен, Ñ,N-диметиланилин, мезитилен). Также проведены серии опытов с алкенами различного строения (циклического, ациклического - с заместителями как небольшого объема, так и с заместителями, создающими стерические затруднения) и алкином. При нагревании в бензоле эквимолярных количеств 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадиазин-4,4-диоксидов и алкенов с высокими выходами получены насыщенные 1,4,5-оксатиазин-4,4-диоксиды. В тех же условиях взаимодействие с алкином приводит к образованию ненасыщенного 1,4,5-оксатиазин-4,4-диоксида. Подтверждено протекание реакций через генерирование промежуточных реакционных частиц-сульфониламидатов, образующихся при отщеплении от исходного оксатиадиазинового гетероцикла нитрильной компоненты с наиболее электронодонорным заместителем. Исследованные превращения реализуются узкоселективно. Строение полученных продуктов доказано методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, данными элементного анализа, химическими превращениями.

Ключевые слова: гетероциклические аддукты, непредельные углеводороды, ароматические соединения, сульфониламидаты

THE REACTIONS OF 2,6-SUBSTITUTED 1,4,3,5-OXATHIADIAZIN-4,4-DIOXIDES WITH AROMATIC AND UNSATURATED REAGENTS

Sazhina E.N.

N. Novgorod State Technical University the name of R.E. Alekseev, N. Novgorod, e-mail: nntu@nntu.nnov.ru

In order to study the synthetic possibilities of 2,6-disubstituted 1,4,3,5-oxathiadiazine-4,4-dioxides and a possible reaction mechanism, transformations of a number of these compounds with aromatic and unsaturated reagents were investigated. The general regularities of transformations and the properties of the obtained compounds were revealed. During the process of heating with an equimolar amount of aromatic reagents in benzene 1,4,3,5-oxathiadiazin-4,4-dioxides are converted to N-acylarenesulfonamides in high yields. In this reaction were used benzoic and non-benzoid aromatic compounds (toluene, anisole, thiophene, N,N-dimethylaniline, mesitylene). Also, a series of experiments were carried out with alkenes of various structures (cyclic, acyclic – with small-volume substituents and substituents with steric difficults) and alkyne. With heating in benzene, equimolar amounts of 2,6-substituted 1,4,3,5-oxathiadiazine-4,4-dioxides and alkenes in high yields resulted saturated 1,4,5-oxathiazine-4,4-dioxides. In the same conditions, the interaction with alkyne leads to the formation of unsaturated 1,4,5-oxathiazine-4,4-dioxide. It was confirmed that the reactions go with the generation of intermediate reaction particles-sulfonylamidates, formed during the removal from the starting oxathiadiazine heterocycle of the nitrile component with the most electron-donating substituent. The studied transformations were realized with high selectivity. The structure of obtained products was proved by IR and NMR spectroscopy, elemental analysis data, chemical transformations.

 $Keywords:\ heterocyclic\ adducts,\ unsaturated\ hydrocarbons,\ aromatic\ compounds,\ sulfonylamidates$

Памяти профессора Александра Андреевича Мичурина

Осуществление направленных синтезов сульфонилазотсодержащих соединений непосредственным взаимодействием цианосодержащих соединений и триоксида серы затруднено вследствие низкой селективности протекающих в этой системе реакций. При использовании в синтезах связанных форм SO_3 (комплексов и аддуктов нитрилов с SO_3) удается, во-первых, значительно повысить селективность реакций, а во-вторых,

реализовать направления реагирования, не характерные для прямого взаимодействия цианосодержащих соединений и SO₃ [1, 2]. Сульфонилазотсодержащие соединения ациклического строения и гетероциклические производные обладают значительной биологической активностью. Они находят применение в качестве лекарственных препаратов [3–5], сладких синтетических веществ [6, с. 85–91, с. 106], пестицидов и фунгицидов нового поколения [7–9]. Большие потенциальные возможности в синтетическом плане 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадиазин-

4,4-диоксидов (I) и малая их изученность открывают доступ к созданию новых путей синтеза новых классов и труднодоступных циклических и ациклических сульфонилазотсодержащих соединений, обладающих полезными свойствами.

Цель исследования: изучение синтетических возможностей 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадиазин-4,4-диоксидов (I) с различными заместителями и возможного механизма реакций при взаимодействии их с ароматическими и непредельными соединениями.

Материалы и методы исследования

В исследовании использованы диоксиды (I), имеющие в гетероцикле один сильноакцепторный заместитель ($R^1 = CCl_3$, CBr_3) и второй – менее акцепторный или донорный ($R^2 = 2,4\text{-}Cl_2C_6H_3$, $4\text{-}ClC_6H_4$, C_6H_5 , CH_3). Ароматические реагенты представлены соединениями бензоидного и небензоидного типов (толуол, анизол, тиофен, N,N-диметиланилин, мезитилен). Непредельные реагенты –алкены различного строения: циклического, ациклического с заместителями как небольшого объёма, так и создающими стерические

затруднения (циклогексен, стирол, 3,3-диметилбутен-1), фенилацетилен.

Состав и строение полученных в настоящей работе соединений доказаны данными элементного анализа, ИК, ЯМР ¹Н спектров и химическими превращениями. ИК-спектры соединений записаны на спектрофотометре Specord 80-М в метиленхлориде. Спектры ЯМР ¹Н записаны на спектрометре Gemini 300 (рабочая частота 300 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ГМДС.

Индивидуальность полученных соединений и ход реакции контролировалась методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент – ацетон-гексан (1:1 по объему), проявление парами йода.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящей работе было показано, что взаимодействие диазинов (I) с аренами, алкенами и фенилацетиленом приводит к образованию соответственно N-ациларенсульфонамидов (III), насыщенных и ненасыщенных 1,4,5-оксатиазин-4,4-диоксидов (IV, V).

I,
$$R^1 = CCl_3$$
; $R^2 = CH_3$ (a); $R^1 = CCl_3$; $R^2 = 2.4 - Cl_2C_6H_3$ (б); $R^1 = CCl_3$; $R^2 = 4 - ClC_6H_4$ (B); $R^1 = CCl_3$; $R^2 = C_6H_5$ (г); $R_1 = CBr_3$; $R^2 = CH_3$ (д); III, $R^1 = CCl_3$; $Ar = (CH)_4S$ (a); $R^1 = CBr_3$; $Ar = 4 - CH_3OC_6H_4$ (б); $R^1 = CCl_3$; $Ar = 2.4.6 - (CH_3)_3C_6H_2$ (B); $R^1 = CCl_3$; $Ar = 4 - [(CH_3)_2N] C_6H_4$ (г); $R^1 = CCl_3$; $Ar = 4 - CH_3OC_6H_4$ (д); $R^1 = CCl_3$; $Ar = 4 - CH_3C_6H_4$ (e); IV, $R^1 = CCl_3$; $R^3 = R^6 = H$; $R^4R^5 = -(CH_2)_4$ (a); $R^1 = CCl_3$; $R^3 = R^5 = R^6 = H$; $R^4 = C_6H_5$ (б); $R^1 = CCl_3$; $R^3 = R^5 = R^6 = H$; $R^4 = (CH_3)_3C$ (B); $R^1 = CCl_3$.

Рассмотрим серию опытов с использованием ароматических реагентов. При нагревании диоксидов (Ia-г) в бензоле (50°С, 6 ч) с эквимольными количествами тиофена, N,N-диметиланилина,

мезитилена происходит введение амидосульфонильного фрагмента в ароматическое кольцо с сохранением двойной связи, приводящее к образованию N-ациларен-сульфонамидов (III a, в, г). При нагревании диоксидов (I а-д) с толуолом и анизолом (110°C, 5 часов) получены N-ациларенсульфонамиды (III б, д, е). В синтезах с толуолом и анизолом арен выступал и как реагент, и как растворитель. По истечении времени реакции растворитель отгонялся вакуумированием реакционной массы, остаток сначала нейтрализовался насыщенным водным раствором Na₂CO₃, затем переосаждался из нейтрального водного раствора соляной кислотой.

Выходы, температуры плавления, ИКспектры полученных соединений (IIIa-е) приведены в табл. 1, данные элементного анализа – в табл. 2.

Для доказательства состава и строения полученных соединений (III) кроме методов ИК-спектроскопии и данных элементного анализа проведено химическое превращение. Так, при выдерживании раствора N-трихлорацетил-2-тиофенсульфонамида (IIIa) в $\mathrm{CH_2Cl_2}$ над увлажненным водой γ - $\mathrm{Al_2O_3}$ (48 ч, 15 °C) из раствора выделен 2-тиофенсульфонамид (99 %), т. пл. 142 °C. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3335 (N-H);

1590 (C=O); 1360,1170 (SO₂). Отделенный фильтрованием оксид алюминия обработан аммиачной водой, после упаривания воды получен трихлорацетат аммония (99%). Использование $\mathrm{Al_2O_3}$ как носителя воды и катализатора гидролиза позволило провести реакцию гидролитического расщепления сульфонамида (III а) в мягких условиях с количественными выходами указанных продуктов.

Для дальнейшего выявления синтетического потенциала 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадиазин-4,4-диоксидов в настоящей работе было исследовано их взаимодействие с непредельными соединениями. В реакциях эквимолярных количеств диоксидов (І а-г) с алкенами и алкином (циклогексен, стирол, 3,3-диметилбутен-1, фенилацетилен) при нагревании (60-65°C, 7часов) в бензоле получены насыщенные (IV а-в) и ненасыщенный (V) 1,4,5-оксатиазин-4,4-диоксиды. Для выделения соединений (IV а-в, V) из реакционной массы растворитель отгонялся в токе воздуха, остаток обрабатывался смесью гексан: диэтиловый эфир (2:1).

Таблица 1 Выходы, температуры плавления и ИК-спектры N-ациларенсульфонамидов (III a-e)

№ соединения	Выход, %	Т. пл., °С	ИК-спектр, <i>v</i> , см ⁻¹			
			SO ₂	C=O	N-H	
III a	98	154	1150, 1360	1745	3310	
Шб	93	153	1150, 1380	1750	3390	
III B	96	127	1135, 1410	1750	3390	
Шг	85	230 (разл.)	1135, 1360	1730	3280	
III д	92	168	1175, 1385	1785	3390	
III e	89	141	1185,1400	1755	3390	

Таблица 2 Данные элементного анализа N-ациларенсульфонамидов (III a-e)

Мо осодиналия	Найдено/вычисле	— Формула	
№ соединения	Эквивалент нейтрализации N		
III a	306.40 306.80	4.43 4.54	$C_6H_4Cl_3NO_3S_2$
III б	465.51 465.70	3.03 3.01	$C_9H_8Br_3NO_4S$
III в	345.20 344.50	4.12 4.07	$C_{14}H_{12}Cl_3NO_3S$
Шг	348.06 348.67	8.02 8.10	$\mathrm{C_{10}H_{11}Cl_{3}N_{2}O_{3}S}$
III д	334.31 332.50	4.30 4.21	C ₉ H ₈ Cl ₃ NO ₄ S
III e	315.80 316.50	4.39 4.43	C ₉ H ₈ Cl ₃ NO ₃ S

Выходы, температуры плавления, ИК и ЯМР 1 Н спектры 1,4,5-оксатиазин-4,4-диоксидов (IVa-в) и (V)

№ соединения	Выход,%	Т. пл., °С	ИК-спектр, <i>v</i> , см ⁻¹			Спектр ЯМР ¹ Н,
			SO_2	C=C	C=N	δ, м. д.
IVa	94	129–130	1170, 1370	_	1710	1,00–1,85 м (8H, CH ₂); 2,62 д (1H, OCH); 4,65 с (1H, SCH)
IVő	88	142	1175, 1375	-	1730	3,03–3,76 м (2H, CH ₂); 5,64–6,26 м (1H, CH); 6,50–8,00 м (5H, C ₆ H ₅)
IVв	92	183	1175, 1350	_	1695	1,09 c (9H, (CH,),C); 3,27 т (1H, CH); 3,59 кв (1H, CH); 4,74 кв (1H, CH)
V	95	148	1175, 1370	1530, 1620	1740	6,69 с (1H, С); 7,37–7,81 м (5H, С ₆ H ₅)

Выходы, температуры плавления, ИКспектры и спектры ЯМР ¹Н полученных соединений (IV а-в) и (V) приведены в табл. 3.

Ранее была показана возможность замещения иминного фрагмента в диоксидах (I), имеющих сильноакцепторные группы R^1 и слабоакцепторные или донорные группы R^2 , при их взаимодействии с цианосодержащими соединениями, имеющими более нуклеофильно активные цианогруппы [2].

В настоящей работе при взаимодействии диоксидов (I) с ароматическими реагентами иминный фрагмент замещался на соответствующий ароматический с раскрытием исходного гетероцикла, а в реакциях с ненасыщенными реагентами – на этиленовый, с сохранением в продукте гетероциклической структуры. Следует отметить, что во всех сериях опытов с ароматическими и непредельными соединениями уходящей из гетероцикла (I) является нитрильная компонента с заместителем R^2 , более электронодонорным, чем заместитель R^1 .

Превращения диоксидов (I), сопровождающиеся уходом из гетероцикла нитрильной компоненты, можно представить как ступенчатый процесс, включающий образование промежуточных реакционных частиц-сульфониламидатов (II) на первой стадии и взаимодействие их с реагентом – на последующей, как показано выше на схеме. Подтверждением такого механизма реакции явилось образование N-ациларенсульфонамидов (III), насыщенных и ненасыщенных 1,4,5-оксатиазин-4,4-диоксидов (IV, V) в изученных в настоящей работе реакциях диазинов (I) с аренами, алкенами и фенилацетиленом соответственно. Образование соединений указанного класса (IV, V) было показано во взаимодействии алкенов и алкинов с системой 6-трихлорметил-1,3,2,4,5-диоксадитиазин-2,2,4,4-тетраоксид — пиридин, в которой действительно генерируются сульфониламидаты (II), строение которых доказано рентгеноструктурным анализом [10].

Однако в указанной авторами системе 1,4,5-оксатиазин-4,4-диоксиды (IV) всегда образовывались в смеси с 1,2-тиазетидин-1,1-диоксидами (в различных соотношениях и с невысокими выходами), что снижает синтетическую значимость описанных реакций. Использование же в реакциях с непредельными соединениями 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадиазин-4,4-диоксидов (I) позволяет осуществить целенаправленный синтез соединений (IV, V) с высокими выходами, как показано в настоящей работе.

Выводы

Таким образом установлено, что 2,6-дизамещенные 1,4,3,5-оксатиадиазин-4,4-диоксиды (I), имеющие несколько реакционных центров (чем определяется многовариантность возможных путей их реагирования и синтетическая значимость), перспективны и как структурные блоки в синтезах, включающих замещение нитрильной компоненты в гетероцикле на этиленовый, иминный, ароматический фрагменты с широким выбором заместителей.

Также показано, что эти реакции протекают через промежуточное образование реакционных частиц-сульфониламидатов.

Поскольку исследованные превращения реализуются узкоселективно, в большинстве случаев с практически количественными выходами продукта, они

представляет интерес для целенаправленного получения циклических и ациклических сульфонилазотсодержащих соединений заданного строения.

Список литературы

- 1. Сажина Е.Н. Супрамолекулярные комплексы 2,6-дизамещенных 1-окса-4-тиа-3,5-диазин-4,4-диоксидов с симметричными триазинами // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 7–6. С. 957–960.
- 2. Сажина Е.Н. Реакция переиминирования как путь к новым С-замещенным 1,4,3,5-оксатиадиазин-4,4-диоксидам // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 3. URL: http://www.science-education.ru/117-13025 (дата обращения: 12.09.2018).
- 3. Blass B. Sulfonamide compounds as voltage gated sodium channel modulators. ACS Medicinal Chemistry Letters. 2015. Vol. 6. No. 12. P. 1168–1170.
- 4. Colinas P. Novel sulfonamide compounds for inhibition of metastatic tumor growth. Expert opinion on therapeutic patents. 2013. Vol. 23. No. 6. P. 761–763.

- 5. Aziz-ur-Rehman, Imran Ahmad, M. Athar Abbasi, Khadija Nafeesa, Sabahat Z. Siddiqui, Ghulam Hussain, Jameel Rahman, Irshad Ahmed, Saira Afzal. Synthesis, antibacterial and lipoxygenase activities of N-[(dimethyl substituted)phenyl]-N-(4-chlorophenyl)-4-chlorobenzenesulfonamides. Asian Journal of Chemistry. 2015. Vol. 27. No. 5. P. 1647–1650.
- 6. Крутошикова А., Угер М. Природные и синтетические сладкие вещества: Пер. со словац. М.: Мир, 1988. 120 с.
- 7. Thiadiazolyloxyphenylamidines and use thereof as fungicides. Патент 8334235 США. 2012. A01C 1/06.
- 8. Абрамова Л.И., Титова О.М., Мичурин А.А., Зильберман Е.Н. Синтез водорастворимых биологически активных сополимеров на основе акриламида и сульфониламидинов (мет)акрилового ряда // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. 1994. Т. 36. № 12. С. 2048–2087.
- 9. Li Xing-hai, Qi Zhi-qiu; Zhong Chang-ji, Zhang Yang, Ji Ming-shan, Wang Ying-zi, Wang Dao-quan. The synthesis and fungicidal activity of benzoylmethanesulfonamides. Chinese Journal of Pesticide Science. 2008. Vol. 10. No. 2. P. 136–140.
- 10. Мичурин А.А., Бодриков И.В., Бельский В.К., Титова О.М., Живодеров А.В. Реакции непредельных соединений с системой 1,3,2,4,5-диоксадитиазин-2,2,4,4-тетраоксид основание // ЖОрХ. 1988. Т. 24. Вып. 9. С. 1978—1987.