

СТАТЬИ

УДК 547.491.6

ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ВВЕДЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В 1,4,3,5-ОКСАТИАДИАЗИНОВЫЙ ЦИКЛ

Сажина Е.Н.

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

Исследована возможность направленного введения пиперидинового и морфолинового заместителей, обладающих потенциальной биологической активностью, в 1,4,3,5-оксатиадiazиновый цикл. Проведена серия опытов по взаимодействию ряда 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадiazин-4,4-диоксидов с эквимолярными количествами N-цианопиперидина и N-цианоморфолина в бензоле при 60 °С. Показано, что реакция легко протекает при использовании в качестве исходных субстратов 1,4,3,5-оксатиадiazин-4,4-диоксидов, заместители в которых сильно различаются по электронным свойствам: один – сильный акцептор, а второй обладает при этом либо донорными, либо слабоакцепторными свойствами. От исходного оксатиадiazинового гетероцикла отщепляется нитрильная компонента с наиболее электронодонорным заместителем, при этом соответствующий отщепившийся нитрил удастся выделить количественно. Замещение фрагмента исходного цикла на однотипный, но с заданным заместителем, происходит с восстановлением первоначальной структуры гетероцикла. Найденная реакция является удобным и пока единственным способом получения 1,4,3,5-оксатиадiazин-4,4-диоксидов с пиперидиновым или морфолиновым заместителем в цикле. Реакция отличается высокой селективностью и практически количественным выходом целевого продукта, что обуславливает ее высокую синтетическую значимость. Строение продуктов реакции доказано методами ИК- и ЯМР ¹H-спектроскопии, а также данными элементного анализа. Приведены основные свойства полученных соединений.

Ключевые слова: гетероциклические аддукты, имин, рециклизация, N-цианопиперидин, N-цианоморфолин

THE PROMISING METHOD OF INTRODUCTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTITUENTS IN THE 1,4,3,5-OXATHIAZINE CYCLE

Sazhina E.N.

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

The possibility of the targeted introduction of piperidine and morpholine substituents with potential biological activity into the 1,4,3,5-oxathiazine cycle has been investigated. A series of experiments was carried out on the interaction of many 2,6-disubstituted 1,4,3,5-oxathiazine-4,4-dioxides with equimolar amounts of N-cyanopiperidine and N-cyanomorpholine in benzene at 60 °C. It has been demonstrated that the reaction proceeds easily when 1,4,3,5-oxathiazine-4,4-dioxides are used as initial substrates, the substituents in which differ greatly in electronic properties: one is a strong acceptor, and the second has either electron-donor or weak acceptor properties. The nitrile component with the most electron-donating substituent is cleaved from the starting oxathiazine heterocycle, and the corresponding nitrile can be quantitatively isolated. The replacement of a fragment of the initial cycle with a similar one, but with a given substituent, occurs with the restoration of the initial structure of the heterocycle. The discovered reaction is a convenient and so far the only way to obtain 1,4,3,5-oxathiazine-4,4-dioxides with a piperidine or morpholine substituent in the cycle. The reaction is distinguished by high selectivity and practically quantitative yield of the target product, which determines its high synthetic significance. The structure of the reaction products was confirmed by the data of IR and PMR spectroscopy, and the data of elemental analysis. The main properties of the obtained compounds are presented.

Keywords: heterocyclic adducts, imine, recyclization, N-cyanopiperidine, N-cyanomorpholine

Памяти профессора Александра Андреевича Мичурина

Ранее [1–3] нами было показано, что гетероциклические сульфонилазотсодержащие соединения имеют большой препаративный интерес в связи с исключительной многовариантностью путей превращения одних и тех же исходных структур в разных условиях.

Также показано, что сульфонилазотсодержащие соединения, как ациклические, так и гетероциклические, обладают высокой биологической активностью и применяются в медикаментозной практике [4, 5],

используются в качестве пестицидов и фунгицидов нового поколения [6, 7].

Однако применяемые в таких производствах способы получения высокозатратны и небезопасны в экологическом аспекте. Прямым взаимодействием триоксида серы и цианосодержащих соединений крайне трудно, а в ряде случаев невозможно осуществить направленные синтезы сульфонилазотсодержащих структур вследствие низкой селективности реакций, протекающих в таких системах. Поэтому важной проблемой современной органической химии является разработка новых, более простых и доступных путей

синтеза сульфонилазотсодержащих циклических и ациклических соединений заданной структуры.

Метод предварительного перевода SO_3 в связанные формы – аддукты и комплексы SO_3 с нитрилами – значительно повышает избирательность их превращений и позволяет реализовать пути реагирования, абсолютно не характерные для непосредственного взаимодействия SO_3 с цианосодержащими соединениями [1, 2].

В этом отношении перспективными субстратами показали себя 2,6-дизамещенные 1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксиды (I). Наличие нескольких реакционных центров в молекуле определяет многообразные как уже подтвержденные, так и потенциально возможные пути их реагирования.

В продолжение проводимых ранее исследований интересным представляется изучение направленного введения в 1,4,3,5-оксатиадазиновый цикл пиперидиновых и морфолиновых заместителей. Пиперидиновый цикл является одним из наиболее часто встречающихся фрагментов в природных и синтетических биологически активных веществах. Этим обусловлен интерес к химии самого пиперидина и его N-замещенных производных. Имеются сведения [8], что сульфонилазотсодержащие соединения именно с морфолиновым фрагментом успешно используются как лекарственные средства анальгетического действия.

Цель исследования – изучение возможности направленного введения в цикл 1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксидов (I) заместителей, имеющих потенциальную биологическую активность.

Материалы и методы исследования

В исследовании рассмотрены 1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксиды с различными за-

местителями в гетероцикле, электронные свойства которых варьировались от сильно акцепторных до донорных ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{F}_5$, CCl_3 , CBr_3 ; $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, CH_3 , 4- ClC_6H_4 , 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$). В роли цианосодержащих реагентов, включающихся в гетероциклы субстратов как новые иминные фрагменты с заданными заместителями, в работе рассмотрены N-цианопиперидин и N-цианоморфолин.

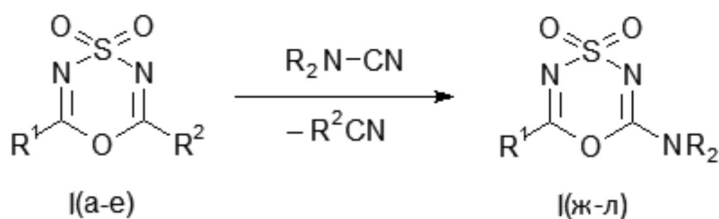
Индивидуальность полученных соединений и степень протекания реакции контролировалась методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254, элюент – ацетон-гексан, 1:1 по объему, проявление осуществлялось парами йода.

Состав и строение синтезированных в работе соединений установлены с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H спектров. ИК-спектры соединений сняты на спектрофотометре Specord 80-M в метиленхлориде. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Gemini 300 (рабочая частота 300 МГц) в $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, внутренний стандарт – ТМС.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами было установлено, что процесс направленного замещения исходного иминного фрагмента цикла на иминный фрагмент с пиперидиновым или морфолиновым заместителем характерен только для асимметричных диоксидов (I), обязательно имеющих сильноакцепторные группы R^1 ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{F}_5$, CCl_3 , CBr_3), в то время как второй заместитель R^2 является электронодонором или слабым акцептором ($\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, CH_3 , 4- ClC_6H_4 , 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$).

Эта перециклизация реализуется при взаимодействии указанных диоксидов (I) с выбранными цианосодержащими реагентами, имеющими сильно нуклеофильные цианогруппы, и идет по схеме:



I, $\text{R}^1 = \text{CCl}_3$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (а); $\text{R}_1 = \text{CBr}_3$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (б); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{F}_5$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (в);

$\text{R}^1 = \text{CCl}_3$; $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (г); $\text{R}^1 = \text{CCl}_3$; $\text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (д); $\text{R}^1 = \text{CCl}_3$; $\text{R}^2 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (е);

I ($\text{R}^2 = \text{NR}_2$), $\text{R}^1 = \text{CCl}_3$; $\text{NR}_2 = \text{N}(\text{CH}_2)_5$ (ж); $\text{R}_1 = \text{CBr}_3$; $\text{NR}_2 = \text{N}(\text{CH}_2)_5$ (з); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{F}_5$; $\text{NR}_2 = \text{N}(\text{CH}_2)_5$ (и);

$\text{R}^1 = \text{CCl}_3$; $\text{NR}_2 = \text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$ (к); $\text{R}_1 = \text{CBr}_3$; $\text{NR}_2 = \text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$ (л).

Цианогруппы реагентов (N-цианопиперидин, N-цианоморфолин) обладают очень высокой нуклеофильностью, поэтому можно предположить, что рассматриваемая реакция протекает по типу замещения, через координирование атома азота цианогруппы реагента и атома серы в субстрате (I).

Возможность образования такого типа соединений предполагалась ранее, но ни одно подобное соединение выделено не было. Таким образом, найденная реакция имеет высокую практическую значимость как удобный и единственный способ синтеза подобного типа 2,6-дизамещенных-1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксидов с пиперидиновым или морфолиновым заместителями в гетероцикле (I, R² = NR₂).

Предложенный метод направленного введения в 1,4,3,5-оксатиадазиновый цикл фрагмента с заданным заместителем возможно оптимизировать в плане снижения затрат и эффективности очистки получаемых продуктов. Поскольку обязательное условие протекания описываемого процесса – асимметричность гетероцикла в отношении электронных свойств двух его заместителей, и при этом реакция протекает однотипно в широком ряду исследованных субстратов (I, а-е), легко подобрать наиболее доступные диоксиды (I), способные к вовлечению в реакцию замещения иминного фрагмента.

В этом отношении видится целесообразным в качестве исходных структур использование диоксидов (I, а-в) с ацетонитрильным фрагментом в цикле. Кроме того, что ацетонитрил – это многотоннажный продукт и поэтому вполне доступен, он легко отделяется от синтезируемых диоксидов (I, R² = NR₂), что очень существенно для выделения и очистки последних.

В настоящей работе взаимодействием N-цианопиперидина и N-цианоморфолина

с диоксидами (I, а-е) в соотношении, близком к эквимолярному, получена серия новых диоксидов (I, ж-л), в структуру которых направленно введены пиперидиновый или морфолиновый заместители.

Превращения проводились при 60 °С, в качестве растворителя использовался бензол. Оптимальная температура подбиралась опытным путем. Как показало наблюдение за ходом реакции методом тонкослойной хроматографии, понижение температуры кинетически тормозит реакцию и время превращения увеличивается, что экономически и технологически нецелесообразно. При повышении температуры на 5–7 °С не наблюдалось выраженного ускорения реакции, однако дальнейшее повышение температуры синтеза до 75–80 °С вызвало существенное нарастание цветности реакционной массы и образование неидентифицированных побочных продуктов, что регистрировалось хроматографически.

Продолжительность выдерживания реакционной массы при оптимальной температуре 60 °С варьировалась от 6 до 12 ч, при этом выходы продуктов приближались к количественным.

По истечении реакции, ход которой контролировался хроматографически, растворитель отгонялся вакуумированием реакционной массы, остаток после вакуумирования далее несколько раз обрабатывался промывкой гексаном и перекристаллизовывался из смеси растворителей метиленхлорид : гексан = 1 : 1. Из гексанового экстракта после отдувки растворителя количественно выделены соответствующие нитрилы R²CN, что также является одним из доказательств состава полученных диоксидов (I, ж-л).

Характеристики полученных диоксидов (I, ж-л) приведены в табл. 1.

Таблица 1

Продолжительность реакции, выходы, температуры плавления и ИК-спектры диоксидов (I, ж-л)

№ соединения	Время, ч (60 °С, C ₆ H ₆)	Выход, %	Т. пл. (разл.), °С	ИК-спектр, ν, см ⁻¹	
				SO ₂	C=N
Иж*	12	99	144	1175, 1385	1685, 1745
Из	6	94	152	1165, 1375	1670, 1730
Ии	8	93	138	1180, 1350	1665, 1730
Ик**	7	82	173	1190, 1380	1665, 1730
Ил	7	93	178	1185, 1360	1650, 1720

Примечания:

*Соединение (Иж) было получено по аналогичной методике взаимодействием N-цианопиперидина с диоксидом (Иг) с выходом 97%, диоксидом (Ид) с выходом 98% и диоксидом (Ие) с выходом 98%.

**Соединение (Ик) получено по аналогичной методике взаимодействием N-цианоморфолина с диоксидом (Ие) с выходом 80%.

Таблица 2

Данные элементного анализа диоксидов (I, ж-л)

№ соединения	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. ($\text{DMCO}-d_6$)	Найдено/вычислено, %					Формула
		C	H	Hlg	N	S	
Иж	1.48-1.83 м [$6\text{H}, \text{CH}_2$], 3.44-3.82 т [$4\text{H}, (\text{CH}_2)_2\text{N}$]	29.02 28.76	3.04 3.01	29.63 31.71	12.44 12.57	9.71 9.59	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$
Из	1.75-1.99 м [$6\text{H}, \text{CH}_2$], 3.50-3.81 т [$4\text{H}, (\text{CH}_2)_2\text{N}$]	20.74 20.53	2.17 2.15	51.13 51.22	8.81 8.97	6.81 6.85	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$
Ии	1.56-1.70 м [$6\text{H}, \text{CH}_2$], 3.50-3.65 т [$4\text{H}, (\text{CH}_2)_2\text{N}$]	40.80 40.74	2.60 2.63	24.72 24.78	10.75 10.96	8.32 8.36	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$
Ик	3.40-3.63 м [$8\text{H}, \text{CH}_2$]	25.01 24.98	2.47 2.39	31.72 31.60	12.53 12.49	9.58 9.53	$\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$
Ил	3.52-3.64 м [$8\text{H}, \text{CH}_2$]	17.95 17.90	1.70 1.72	51.10 51.04	8.98 8.94	6.79 6.83	$\text{C}_7\text{H}_8\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

Выходы в табл. 1 указаны для синтезов, в которых исходным субстратом являлся диоксид (Ia), преимущества использования которого были перечислены выше. Выходы диоксидов (I, $\text{R}^2 = \text{NR}_2$), полученных из других исходных субстратов исследуемой серии, даны в примечаниях к табл. 1.

Поскольку характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах позволяют надежно судить только о присутствии в структуре соединений групп SO_2 и $\text{C}=\text{N}$, в обязательном порядке проведен анализ спектров ЯМР ^1H , зафиксировавших резонансные сигналы входящих в состав заместителей протонов.

Данные ЯМР ^1H -спектроскопии и элементного анализа приведены в табл. 2.

Выводы

Работа является продолжением исследований синтетических возможностей 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксидов, имеющих несколько реакционных центров в молекуле. Установлена возможность направленного введения пиперидинового и морфолинового заместителей, обладающих потенциальной биологической активностью, в 1,4,3,5-оксатиадазиновый гетероцикл с сохранением его структуры.

Показано, что предложенный в работе метод легко реализуется при наличии в исходном субстрате заместителей, существенно различающихся электронными свойствами, а именно – сильного акцептора R^1 (который остается в составе исходного гетероцикла) и донорного или слабоакцепторного заместителя R^2 (который в рассмотренном процессе в составе иминного фрагмента замещается).

Метод относительно гибок в варьировании уходящего нитрильного фрагмента, и это позволяет выбрать оптимальную исходную структуру. В работе исследованы превращения целого ряда исходных диоксидов (I) для выявления границ применимости предложенного метода. По доступности и простоте отделения от продукта

оптимальным предложен диоксид с ацетонитрильным уходящим фрагментом.

Возможность существования синтезированных в работе соединений предполагалась ранее, но получены и выделены они не были. Поэтому найденная реакция имеет высокую практическую значимость не только как удобный, но на данный момент и единственный способ синтеза подобного типа 2,6-дизамещенных-1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксидов с пиперидиновым или морфолиновым заместителями в гетероцикле.

Синтетическая значимость представленного в работе метода усиливается узкой селективностью описанных превращений и возможностью получать продукты с практически количественными выходами.

Список литературы

1. Сажина Е.Н. Взаимодействие 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксидов с ароматическими и непредельными реагентами // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 11–2. С. 253–257.
2. Мичурин А.А., Захаров Л.Н., Шишулина А.В., Уткина Е.Н. Синтез 2,4,6-тризамещенных 1,2,3,5-оксатиадазин-2-оксидов // ЖОрХ. 1999. Т. 35. Вып. 1. С. 162.
3. Сажина Е.Н. Супрамолекулярные комплексы 2,6-дизамещенных 1-окса-4-тиа-3,5-дiazин-4,4-диоксидов с симметричными триазидами // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 7–6. С. 957–960.
4. Aziz-ur-Rehman, Imran Ahmad, M. Athar Abbasi, Khadija Nafeesa, Sabahat Z. Siddiqui, Ghulam Hussain, Jameel Rahman, Irshad Ahmed, Saira Afzal. Synthesis, antibacterial and lipoxigenase activities of N-[(dimethyl substituted)phenyl]-N-(4-chlorophenyl)-4-chlorobenzene-sulfonamides. Asian Journal of Chemistry. 2015. Vol. 27. No. 5. P. 1647–1650.
5. Blass B. Sulfonamide compounds as voltage gated sodium channel modulators. ACS Medicinal Chemistry Letters. 2015. Vol. 6. No. 12. P. 1168–1170.
6. 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.
7. Thiadiazolyloxyphenylamidines and use there of as fungicides // Патент 8334235 США. 2012.
8. Кожухарь В.Ю., Кузнецов А.С., Пулина Н.А., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е. Исследование анальгетической активности новых соединений, содержащих фрагменты морфолина, пиперазина и адамантана // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17523> (дата обращения: 26.04.2021).