

УДК 547.491.6

НОВЫЕ ПУТИ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СУЛЬФОНИЛАЗОТСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

Сажина Е.Н.*ФГБОУ ВПО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева»,
Нижегород, e-mail: nntu@nntu.nnov.ru*

Исследованы реакции ряда 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадиазин-4,4-диоксидов с нуклеофильно активными реагентами – водой и аминами (пиперидин, морфолин). Найдены простые и эффективные способы получения N,N'-дизамещенных сульфониламочевин в результате гидролиза исходных субстратов и N,N'-диалкил-N'-(N'',N'''-диалкиламидино-сульфонил)мочевин – в реакциях с аминами. Гидролиз проводился в водной среде, катализировался основаниями (карбонат натрия, гидроксид натрия), причем с увеличением электроноакцепторных свойств одного из заместителей 1,4,3,5-оксатиадиазин-4,4-диоксиды гидролизировались значительно легче. Реакция с аминами показала аналогичную закономерность. Вследствие большей нуклеофильности аминов по сравнению с водой, взаимодействие с аминами протекает намного активнее, и для 1,4,3,5-оксатиадиазиновых циклов с сильным электроноакцепторным заместителем реакция должна проводиться при умеренном охлаждении. Для подавления конкурирующей реакции гидролиза все реакции с аминами проводились в токе осушенного аргона. С учетом влияния электронных свойств заместителя в исходном гетероцикле опытным путем выявлены оптимальные условия проведения описанных превращений. Реакции протекают с высокой селективностью, продукты выделены с выходами, близкими к количественным. Испытания образцов синтезированных N,N'-дизамещенных сульфониламочевин и N,N'-диалкил-N'-(N'',N'''-диалкиламидиносульфонил)мочевин показали их высокую бактерицидную активность. Кроме этого, образец замещенной амидиносульфонилмочевины обладает значительной фунгицидной активностью. Строение продуктов синтеза доказано методами ИК-спектроскопии, данными элементного анализа.

Ключевые слова: сульфониламочевины, сульфониламины, гетероциклические аддукты, биологическая активность

THE NEW WAYS OF SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SULFONYLAZOTE-CONTAINING COMPOUNDS

Sazhina E.N.*R.E. Alekseev Nizhny Novgorod State Technical University, Nizhny Novgorod, e-mail: nntu@nntu.nnov.ru*

The reactions of a number of 2,6-disubstituted 1,4,3,5-oxathiadiazine-4,4-dioxides with nucleophilic active reagents – water and amines (piperidine, morpholine) were studied. Simple and effective methods have been found for the preparation of N, N'-disubstituted sulfonylureas as a result of hydrolysis of the starting substrates and N, N'-dialkyl-N'-(N'',N'''-dialkylamidinosulfonyl) ureas in reactions with amines. The hydrolysis was carried out in water, catalyzed by bases (sodium carbonate, sodium hydroxide), and with an increase in the electron-deficient properties of one substituents of the 1,4,3,5-oxathiadiazine-4,4-dioxides are much easier to hydrolyze. A similar regularities is demonstrated by the reaction with amines. Due to the higher nucleophilicity of amines compared to water, the interaction with amines is much more active, and for 1,4,3,5-oxathiadiazine cycles with a strong electron-accepting substituent, the reaction should be carried out under moderate cooling. To suppress the competing hydrolysis reaction, all reactions with amines were carried out in a flow of dried argon. Taking into account the influence of the electronic properties of the substituent in the initial heterocycle, the optimal conditions for carrying out the described transformations have been experimentally revealed. The reactions proceed with high selectivity, the products are isolated in yields close to quantitative. Tests of samples of synthesized N,N'-disubstituted sulfonylureas and N,N'-dialkyl-N'-(N'',N'''-dialkylamidinosulfonyl) ureas showed their high bactericidal activity. Also, the substituted amidinosulfonylurea sample has significant fungicidal activity. The structure of the reaction products was proved by IR spectroscopy, elemental analysis data.

Keywords: sulfonylureas, sulfonylamidines, heterocyclic adducts, biological activity

Сульфонилазотсодержащие гетероциклы и ациклические соединения характеризуются высокой биологической активностью, широким спектром бактерицидного и фунгицидного действия, что обуславливает их применение в борьбе с патологическими микроорганизмами, болезнями растений и человека [1–3]. При этом синтезы подобных веществ сопряжены с использованием токсичных и дорогостоящих реагентов (сульфонилизоцианаты, арилсульфохлориды, замещенные сульфонилабензоаты и т.д.), неорганических и орга-

нических катализаторов (соли тяжелых металлов, циклические мостиковые амины, такие как 1,8-диазабицикло[5;4;0]-7-ундецен (DBU); 1,5-диазабицикло[4;3;0]нон-5-ен (DBN); 1,4-диазабицикло[2;2;2]октан (DBO) и др.).

Теоретически видится целесообразным конструирование сульфонилазотсодержащих структур путем непосредственного взаимодействия SO₃ и соединений, содержащих цианогруппу (нитрилов, тиоцианатов, цианоамидов). Однако известно, что таким способом направленные синтезы

сульфонилазотсодержащих продуктов заданного строения и состава осуществить затруднительно из-за низкой селективности реакций. В силу практической значимости сульфонилазотсодержащих препаратов поиск простых и эффективных путей их синтеза является актуальной задачей органической химии.

Исследования доказали, что связывание триоксида серы в комплексы и гетероциклические аддукты с нитрилами позволяет расширить синтетические возможности системы и избирательность превращений [4, 5].

Высокая биологическая активность, обусловленная специфическим действием отдельных структурных фрагментов природных и синтетических веществ, всегда представляет интерес для направленных путей синтеза соединений с заданными свойствами. Многообещающими структурами оказались в этом отношении 2,6-дизамещенные 1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксиды (I). Ранее были показаны разнообразные и неожиданные пути их реагирования [4].

Поскольку бактерицидный эффект сульфониламидной, сульфониламидиновой групп неоднократно подтверждался [1–3], представляется интересным получение этих структур с заместителями, также обладающими потенциальной биологической активностью. Наиболее часто в природных и синтетических биологически активных соединениях встречается пиперидиновый, морфолиновый, пиперазиновый циклы, этим был обусловлен выбор реагентов для направленно получаемых веществ.

Цель исследования – изучение синтетических возможностей 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксидов (I) с целью получения биологически активных сульфонилазотсодержащих структур простым и удобным способом.

Материалы и методы исследования

В роли субстратов рассмотрен ряд 1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксидов, имеющих пиперидиновый или морфолиновый заместитель в гетероцикле ($R^1 = C_6F_5, CCl_3, CBr_3; NR_2 = N(CH_2)_5, N(CH_2)_4O$). В качестве реагентов для получения сульфонилмочевин и сульфониламидинов рассмотрены нуклеофилы – вода и амины (пиперидин, морфолин).

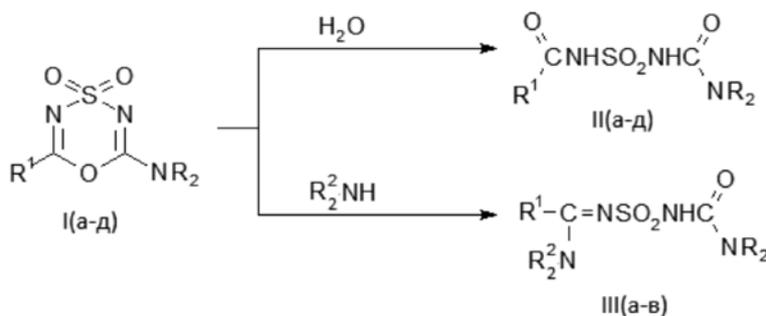
Индивидуальность полученных соединений и контроль степени протекания реакции контролировались методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254, элюент – ацетон-гексан, 1:1 (об.), проявление – парами йода.

Строение и состав полученных в работе соединений установлены с помощью ИК-спектроскопии и элементного анализа. ИК-спектры продуктов записаны на спектрофотометре Specord 80-M в масле.

Результаты исследования и их обсуждение

Дефицит электронной плотности при атоме углерода, связанном с электроноакцепторным заместителем R^1 в 1,4,3,5-оксатиадазиновом цикле (I), делает возможным его превращения в реакциях с нуклеофильными реагентами.

Взаимодействие асимметричных диоксидов (I, а-д) с сильноакцепторным заместителем R^1 ($R^1 = CCl_3, CBr_3, C_6F_5$) и пиперидиновым или морфолиновым заместителем R^2 ($R^2 = N(CH_2)_5, N(CH_2)_4O$) с водой и аминами протекает с раскрытием 1,4,3,5-оксатиадазинового цикла исходного субстрата и образованием N, N'-дизамещенных сульфонилмочевин (II, а-д) и N, N'-диалкил-N''-(N'', N''-диалкиламидиносурфонил)мочевин (III, а-в), соответственно.



- I, $R^1 = CCl_3; NR_2 = N(CH_2)_5$ (а); $R^1 = CCl_3; NR_2 = N(CH_2)_4O$ (б); $R^1 = CBr_3; NR_2 = N(CH_2)_5$ (в); $R^1 = CBr_3; NR_2 = N(CH_2)_4O$ (г); $R^1 = C_6F_5; NR_2 = N(CH_2)_5$ (д);
 II, $R^1 = CCl_3; NR_2 = N(CH_2)_5$ (а); $R^1 = CCl_3; NR_2 = N(CH_2)_4O$ (б); $R^1 = CBr_3; NR_2 = N(CH_2)_5$ (в); $R^1 = CBr_3; NR_2 = N(CH_2)_4O$ (г); $R^1 = C_6F_5; NR_2 = N(CH_2)_5$ (д);
 III, $R^1 = CCl_3; NR_2 = N(CH_2)_5; NR^2 = N(CH_2)_5$ (а); $R^1 = CBr_3; NR_2 = N(CH_2)_5; NR^2 = N(CH_2)_5$ (б); $R^1 = CCl_3; NR_2 = N(CH_2)_4O; NR^2 = N(CH_2)_4O$ (в).

Гидролиз катализировался основаниями, причем диоксиды (Ia) и (Iб), имеющие более акцепторный заместитель R¹, гидролизировались легче, в более мягких условиях. Гидролитическое раскрытие указанных гетероциклов количественно протекает при комнатной температуре (20 °С) в 10%-ном водном растворе Na₂CO₃. Образовавшиеся сульфонилмочевины переводились в Н-форму и высаживались из водного раствора серной кислотой. Осадок отделялся фильтрованием и обрабатывался водой до нейтральной реакции.

Снижение акцепторных свойств заместителя R¹ в гетероцикле (I) требует более жестких условий для его раскрытия. Так, полный гидролиз диоксидов (Iв) и (Iг) до соответствующих N, N'-дизамещенных сульфонилмочевин (IIв) и (IIг) возможен при кратковременном нагревании до 50–60 °С в 30%-ном водном растворе NaOH. Диоксид (Iд) вследствие некоторого донорного мезомерного эффекта заместителя R¹ = C₆F₅ удалось гидролизовать, повысив концентрацию водного раствора NaOH до 40% и нагревая реакцию массу до 60 °С.

Выделение сульфонилмочевин (II, в-д) проводилось аналогично высаживанием из водного раствора серной кислотой, отделением продукта на фильтре с промыванием водой до нейтральной реакции.

Вследствие прикладного интереса к сульфониламидинным структурам следующей частью работы выбрано взаимодействие диоксидов (I) с аминами. Сообразно поставленной цели исследования – введение в структуру фрагментов, характеризующихся биологической активностью – в качестве аминных реагентов выбраны пиперидин и морфолин.

Нуклеофильные свойства пиперидина и морфолина значительно выше в сравнении с нуклеофильностью молекул воды, поэтому аминолиз 1,4,3,5-оксатиадиазино-

вого цикла успешно проходит в интервале температур -20–20 °С с количественными выходами N, N'-диалкил-N''-(N'', N''-диалкиламидиносульфонил)мочевин (III). Реакционная способность диоксидов (I) в реакциях с аминами проявлялась аналогично гидролизу: диоксиды с более акцепторным заместителем R¹ = CCl₃ участвовали в аминолизе очень активно и для контролируемого проведения реакции требовалось охлаждение реакционной массы (-20–15 °С). Более стабильные диоксиды (Iв-д) реагировали с пиперидином и морфолином при комнатной температуре (20 °С).

Аминные реагенты брались для реакции в диоксидами (I) в эквимольных количествах и добавлялись к раствору диоксидов (I) в CH₂Cl₂ постепенным прикапыванием в атмосфере осушенного аргона для исключения побочного гидролитического разложения исходных гетероциклов. Продолжительность реакции, проводимой при охлаждении, составляла 60–65 минут и 30–35 минут – при комнатной температуре. По истечении реакции растворитель отгонялся, остаток обрабатывался гексаном.

Проведенные в ОБИ ННГУ (г. Нижний Новгород) предварительные испытания биологической активности образца N, N'-пентаметилен-N''-трихлорацетамидосульфониломочевины (IIIа) выявили ее высокую бактерицидную активность.

Там же испытывался образец N, N'-пентаметилен-N''-(N'', N''-пентаметилен-трибром-ацетамидиносульфонил)мочевины (IIIб). Показано, что образец проявляет высокую бактерицидную и фунгицидную активность, эффективно подавляет развитие возбудителей мучнистой росы, фитофтороза томатов и серой гнили бобовых культур.

Характеристики полученных соединений (II, а-д) и (III, а-в) приведены в табл. 1, данные элементного анализа – в табл. 2.

Таблица 1

Выходы, температуры плавления и ИК-спектры N,N'-дизамещенных сульфонилмочевин (II, а-д) и N, N'-диалкил-N''-(N'', N''-диалкиламидиносульфонил)мочевин (III, а-в)

№ соединения	Выход, %	Т. пл., °С	ИК-спектр, ν, см ⁻¹			
			SO ₂	C=N	C=O	N-H
IIIа	98	121	1185, 1395	–	1690, 1750	3040, 3315
IIIб	96	147	1185, 1390	–	1695, 1760	3035, 3290
IIIв	96	124	1165, 1375	–	1695, 1750	3095, 3225
IIIг	97	129	1190, 1370	–	1700, 1760	3100, 3300
IIIд	99	126	1175, 1375	–	1700, 1755	3070, 3285
IIIа	99	67	1145, 1370	1625	1695	3200
IIIб	99	65	1135, 1360	1615	1685	3185
IIIв	99	141	1150, 1380	1630	1695	3225

Таблица 2

Данные элементного анализа N,N'-дизамещенных сульфонилмочевин (II, а-д) и N, N'-диалкил-N''-(N'', N'''-диалкиламидиноссульфонил)мочевин (III, а-в)

№ соединения	Найдено/вычислено, %						Формула
	Эквивалент нейтрализации	C	H	Hlg	N	S	
IIa	349,7	27,30	4,49	30,20	11,80	9,09	C ₈ H ₁₂ Cl ₃ N ₃ O ₄ S
	352,5	27,26	3,43	30,17	11,91	9,10	
IIб	355,5	23,75	2,80	29,91	11,74	9,02	C ₇ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ O ₅ S
	354,5	23,79	2,84	29,98	11,85	9,05	
IIв	487,5	19,74	2,45	49,39	8,63	6,31	C ₈ H ₁₂ Br ₃ N ₃ O ₄ S
	485,8	19,78	2,49	49,35	8,65	6,60	
IIг	488,75	17,29	2,12	49,20	8,53	6,59	C ₇ H ₁₀ Br ₃ N ₃ O ₅ S
	487,7	17,24	2,07	49,15	8,62	6,57	
IIд	403,0	38,96	3,05	23,65	10,44	7,97	C ₁₃ H ₁₂ F ₅ N ₃ O ₄ S
	402,0	38,93	3,02	23,69	10,48	8,00	
IIIa	–	37,11	5,09	25,29	13,18	7,66	C ₁₃ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ O ₃ S
	–	37,22	5,05	25,35	13,36	7,64	
IIIб	–	28,28	3,88	43,30	10,19	5,77	C ₁₃ H ₂₁ Br ₃ N ₄ O ₃ S
	–	28,25	3,83	43,37	10,14	5,80	
IIIв	–	31,17	4,10	25,19	13,20	7,59	C ₁₁ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O ₅ S
	–	31,20	4,05	25,11	13,23	7,57	

Заключение

Работа является продолжением изучения синтетических возможностей 2,6-дизамещенных 1,4,3,5-оксатиадазин-4,4-диоксидов с целью получения биологически активных продуктов. Исследованы реакции диоксидов (I), содержащих пиперидиновый или морфолиновый заместитель в гетероцикле, с нуклеофильными реагентами – водой и аминами (пиперидин, морфолин). Найдены простые и эффективные пути синтеза N, N'-дизамещенных сульфонилмочевин (II) и N, N'-диалкил-N''-(N'', N'''-диалкиламидиноссульфонил)мочевин (III).

Установлено, что с повышением акцепторных свойств одного из заместителей (R¹) в исходном диоксиде (I) гидролиз протекает существенно легче, а аминолиз – даже бурно, что требует проведения синтеза при умеренном охлаждении. С учетом влияния электронных свойств заместителя R¹ в работе опытным путем выявлены оптимальные условия проведения описанных превращений для серии диоксидов (I).

Синтетическая значимость разработанных методов получения сульфонилмочевин и амидиносульфонилмочевин с пиперидиновыми и морфолиновыми заместителями, кроме простоты проведения процессов синтеза и очистки полученных соединений, увеличивается вследствие высокой избирательности реакций. Про-

дукты выделены с выходами, близкими к количественным.

Предварительные исследования образцов N, N'-пентаметилен-N''-трихлорацетамид осульфонилмочевин и N, N'-пентаметилен-N''-(N'', N'''-пентаметилен трибромацетамид иносульфонил)мочевин показали высокую бактерицидную активность первого соединения и бактерицидную, а также высокую фунгицидную активность второй структуры. Полученные результаты представляют практическую значимость и являются основанием для продолжения работ в выбранном направлении.

Список литературы

1. Гулий О.И., Бунин В.Д., Ларионова О.С., Потемкина Е.Г., Игнатов О.В. Определения чувствительности микробных клеток к сульфаниламидным препаратам методом электрооптического анализа // Антибиотики и химиотерапия. 2015. Т. 60. № 3–4. С. 14–19.
2. Торопова Е.Ю., Казакова О.А., Пискарев В.В., Порсев И.Н., Христов Ю.А. Роль сортов и фунгицидов в контроле септориоза яровой пшеницы // Агрехимия. 2019. № 5. С. 66–75.
3. Thiadiazolyloxyphenylamidines and use thereof as fungicides // Патент 8334235 США. 2012.
4. 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.
5. 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.