DOI: 10.15643/swipc-2023-11

Органо-неорганический синтез в воде N,S-гетероциклов и их биоцидные свойства

Д. К. Яппарова[1], О. В. Муфтагетдинова[2], Г. Р. Хабибуллина[2], В. Р. Ахметова[1*]

[1]Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН
Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

[2]Уфимский государственный нефтяной технический университет
Россия, Республика Башкортостан, 450062 г. Уфа, улица Космонавтов, 1.

*Email: vnirara@mail.ru

Разработана гетероциклизация в воде водорастворимых органо-неорганических реактанов (формальдегид, аминокислоты, сульфид натрия). Изучено влияние температуры на направление реакции. Для синтезированных 1,3,5-дитиазинанов и тиадиазинов изучена биоцидная активность в отношении сульфатвосстанавливающих бактерий (СВБ).

Ключевые слова: сульфид натрия, формалин, аминокислоты, гетероциклы, мультикомпонентные реакции, бактерицидные свойства, сульфатвосстанавливающие бактерии (СВБ).

В последние десятилетия в органическом синтезе уделяется большое внимание развитию методологий, не оказывающих вредоносное воздействие на окружающую среду. Так, были разработаны принципы зеленой химии, которые включают атомную эффективность реактанов, энергоэкономию, безвредный растворитель – воду и применение катализа [1, 2]. В отличие от классических многостадийных синтезов в тренде зеленых синтезов находятся мультикомпонентные реакции (МКР), в которых сокращается число стадий, соответственно энергозатраты и дополнительная обработка или очистка продуктов на каждом этапе реакции. В лаборатории гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН на протяжении многих лет активно развивались работы по МКР аминов реакциями циклотиометилирования с участием сероводорода в смеси с формальдегидом – «CH_2O-H_2S» [3–5]. Суть реакции заключается в конденсации формальдегида и сероводорода с образованием в зависимости от их соотношения промежуточных

тиоацеталей **A, B, C** с различной тиометильной цепочкой. Последующие реакции с аминами в зависимости от температуры и структуры тиоацеталей позволяют получать разнообразные N,S-гетероциклы **1–4** (схема 1). Для синтеза гетероциклов **1** и **2** предпочтительна температура 0–10°C (кинетический контроль), а для гетероциклов **3** и **4** – 60–80°C (термодинамический контроль). Гетероциклы со структурами **1–4** обладают фунгицидными свойствами и являются эффективными сорбентами драгоценных металлов [6–10].

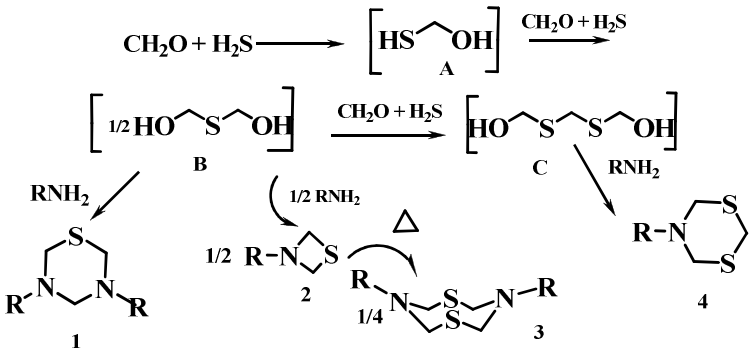

Схема 1.

Циклотиометилирование аминов легко реализуется также МКР с формальдегидом и меркаптанами «CH_2O-RSH» (схема 2). В результате, предложены методы синтеза от четырех- до восьмичленных гетероциклов, а также макроциклов в зависимости от соотношения и природы реактантов [11, 12].

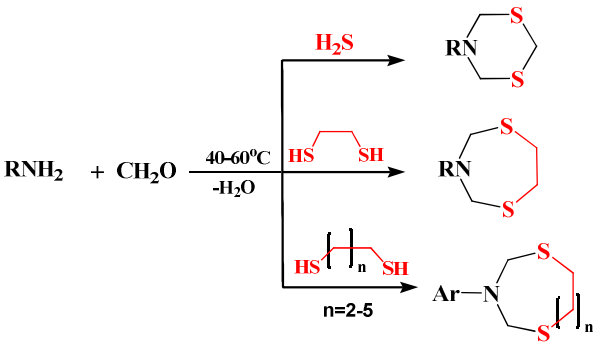

Схема 2.

В настоящей работе с целью модификации данной реакции в концепции зеленого синтеза в воде вместо сероводорода изучена реакция с удобным и доступным

реагентом нефтехимического синтеза – сульфидом натрия, который в отличие от сероводорода хорошо растворяется в воде, тогда как у сероводорода растворимость в воде гораздо ниже, чем в спиртах. В то же время сульфид натрия является более удобным реагентом, т.к. надежнее хранится и транспортируется. С учетом этого для разработки МКР в воде более перспективным является Na_2S.

На примере глицина **5** изучено влияние температуры на ход реакции гетероциклизации в воде системой «CH_2O – Na_2S» в соотношении 3:2 (схема 3).

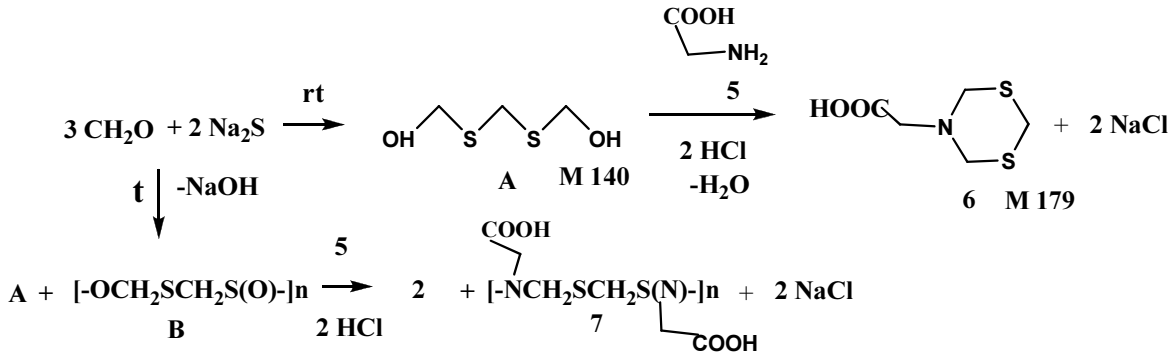

Схема 3.

На основе данных масс-спектроскопии в случае реакции при комнатной температуре наблюдалось селективное образование интермедиата А, который далее подвергался действию аминокислоты 5 (3–5 часов, pH 7). После подкисления реакционной массы соляной кислотой до pH 3 выпадал белый осадок – целевая 2-(1,3,5-дитиазинил-5)уксусная кислота 6. При проведении данной МКР при 60–70°С наряду с интермедиатом А образуются олигомерные тио(окси)метильные интермедиаты В (n=2,3) и, как следствие, дальнейшее взаимодействие с глицином 5 с последующим подкислением дает преимущественно олигомерный продукт 7 в виде пластичной белой массы. В качестве побочного продукта в МКР образуется экологически безопасный NaCl.

Таким образом, селективная гетероциклизация глицина с CH_2O и Na_2S в воде реализуется при комнатной температуре, в отличие от реакции с H_2S в спирте при 60°С. В разработанных условиях с коммерчески доступными аминокислотами (глицин, аланин, валин, лейцин, фенилаланин, аспаригиновая и 2-аминоглутаровая кислота) были получены различные дитиазинилкрбоновые кислоты. Установлено, что среди синтезированных соединений 2-(1,3,5-дитиазинанил)уксусная и 2-(1,3,5-дитиазинил)глутаровая кислоты подавляют рост СВБ, начиная с 0.1% концентрации. Остальные продукты не оказывали вляние на рост СВБ.

Работа выполнена в рамках госзадания FMRS-2022-0079.

Благодарности. *Авторы благодарят Яныбина В. М. за масс-спектральный анализ продуктов реакции, а также сотрудника УфИБ УФИЦ РАН доц., к.б.н. Галимзянову Н. Ф. за скрининг биоцидной активности.*

Литература

1. https://bigenc.ru/c/zelionaia-khimiia-91655e. Обращение 2023.1019.
2. Noyori R. Pursuing practical elegance in chemical synthesis // Chemical Communications. 2005. 14. 1807–1811.
3. Akhmetova V. R., Khabibullina G. R., Vagapov R. A., Niatshina Z. T., Khairullina R. R., Rakhimova E. B., Murzakova N. N. Multi-Component Reactions in Heterocyclic Chemistry // MCR 2009, Advances in Experimental medicine and Biology, 2011, V. 699, 31–73.
4. В. Р. Ахметова, Г. Р. Хабибуллина, Р. В. Кунакова. Сероводород. Перспективы применения в синтезе гетероциклов. Уфа: Гилем, 2016. 148с.
5. Кунакова Р. В., Ахметова В. Р. Металлокомплексный катализ и мультикомпонентные реакции в химии органических соединений серы. – Уфа: Гилем, 2015. – 248 с.
6. В. Р. Ахметова, Н. Н. Мурзакова, Г. Р. Хабибуллина, Н. Ф. Галимзянова // Журнал прикладной химии, 2011. 84. №2. С. 229–233.
7. Ахметова В. Р., Хабибуллина Г. Р., Галимзянова Н. Ф., Ибрагимов А. Г. // Журнал прикладной химии. 2014. Т. 87. Вып. 3. 328–332.
8. Г. Р. Анпилогова, Н. С. Ахмадиев, Г. Р. Хабибуллина, В. Р. Ахметова // Журнал прикладной химии, 2011. 84. №5. С. 756–7603.
9. Ахметова В. Р., Анпилогова Г. Р., Хабибуллина Г. Р., Ахмадиева Н. С., Ибрагимова А. Г. Однореакторный синтез бис-1,5,3-дитиазепанов и их сорбционные свойства по отношению к серебру(I) и палладию(II) // Журнал прикладной химии. 2014. Т. 87. Вып. 5. 595–600.
10. V. R. Akhmetova, E. B. Rakhimova, N. F. Galimzyanova, A. G. Ibragimov. Synthesis and biological activity of five-, six- and seven-membered S,N-containing saturated heterocycles. // In book «Bioactive Heterocycles: Synthesis and Biological Evaluation» (Chapter 5). Ed. By K. L. Ameta, R. P. Pawar and A. J. Domb. Nova Science Publishers, Inc., USA, 2013. 97–115.
11. В. Р. Ахметова, Е. Б. Рахимова. Однореакторное циклотиометилирование аминов – эффективный метод синтеза пяти-, шести-, семи- и восьмичленных насыщенных S,N-гетероциклов // Журнал органической химии. 2014. Т. 50. Вып. 12. 1727–1749.
12. Khabibullina G. R., Akhmetova V. R., Abdullin M. F., Tyumkina T. V., Khalilov L. M.,a Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. Multicomponent reactions of amino alcohols with CH2O and dithiols in the synthesis of 1,3,5-dithiazepanes and macroheterocycles // Tetrahedron. 2014. Volume 70. 3502–3509.

Organic-inorganic synthesis of N,S-heterocycles in water and their biocidal properties

D. K. Yapparova[1], O. V. Muftagetdinova[2], G. R. Khabibullina[2], V. R. Akhmetova[1]*

[1]Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan,Russia.

[2]Ufa State Petroleum Technical University
1 Kosmonavtov street, 450062 Ufa, Republic of Bashkortostan,Russia.

*Email: vnirara@mail.ru

Heterocyclization in water of water-soluble organic-inorganic reagents (formaldehyde, amino acids, sodium sulfide) has been developed. The influence of temperature on the direction of the reaction was studied. The biocidal activity against sulfate-reducing bacteria (SRB) was studied for the synthesized 1,3,5-dithiazinans and thiadiazines.

Keywords: sodium sulfide, formalin, amino acids, heterocycles, multicomponent reactions, bactericidal properties, sulfate-reducing bacteria (SRB).