

СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ 6-МЕТИЛУРАЦИЛ-5-СУЛЬФОХЛОРДА И АЛКИЛАМИНОВ

Абдо-Аллах М., Шипидченко М. В., Кулыгина З. П., Исак А. Д., Попов Е. В.

1. Введение

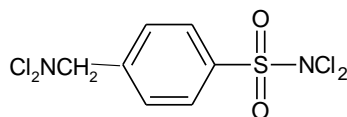
Сульфаниламидные препараты – это группа химически синтезированных соединений, используемых для лечения инфекционных болезней, главным образом бактериального происхождения [1, 2]. Сульфаниламиды стали первыми лекарственными средствами, позволившими проводить успешную профилактику и лечение разнообразных бактериальных инфекций. В 1935 г. были обнаружены химиотерапевтические свойства одного из первых сульфонамидов – *протозила* – при лечении стрептококковых инфекций. Было отмечено действие этого препарата и при пневмококковых, гонококковых, кишечной палочки, палочки дизентерии, брюшного тифа и других инфекций. Синтезировано несколько тысяч разнообразных сульфонамидов, из которых в лечебной практике используется всего несколько десятков. Это связано с тем, что основной составной частью таких сульфонамидов является *бензол* или *анилин*, которые обладают повышенной токсичностью, что ограничивает их применение.

Сульфаниламидные препараты близки по химической структуре к парааминобензойной кислоте (ПАБК) – необходимому фактору роста микроорганизмов, при отсутствии которого они не могут размножаться. Основной механизм действия сульфаниламидных препаратов – конкуренция с ПАБК за связывание с определёнными ферментами в микробной клетке. В результате соединения сульфаниламидных препаратов с ферментами бактерии теряют способность синтезировать необходимый им витамин – фолиевую кислоту и осуществлять другие превращения веществ, которые в норме протекают с участием ПАБК. Поскольку эти ферменты обладают более высоким сродством с ПАБК, чем с сульфаниламидными препаратами, терапевтический эффект достигается при достаточно больших дозах препаратов.

Благодаря сульфамидам была создана широкая основа для решительного наступления на инфекционные заболевания, вызываемые бактериями. Открытие сульфамидов оказало огромное стимулирующее воздействие на последующие исследования в области антибиотиков.

Благодаря этим препаратам, вошедшим в медицинскую практику с 1930-х годов, удалось значительно снизить смертность от воспаления легких, заражения крови и многих других бактериальных инфекций. Их повсеместное применение во время Второй мировой войны спасло множество жизней.

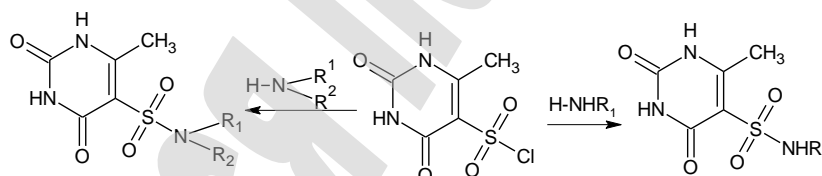
Среди амидов сульфоновых кислот найдены вещества с различной физиологической активностью [3–5]. N,N-Диметиламид-4-хлорбензолсульфоновая кислота обладает акарицидным действием и по активности он не уступает эфирам этой кислоты. Бактерицидной и фунгицидной активностью обладает N,N-дихлор-N',N'-дихлораминотетилбензолсульфонамид строения:



Широкое применение для дезинфекции находят хлорамины *T* и *B*, сильное бактерицидное действие которых основано на способности выделять активный хлор. Эти вещества получают хлорированием соответствующих аминов в водно-щелочной среде.

Препараты группы сульфаниламидов были изобретены достаточно давно, и на сегодняшний день практически утратили свою значимость, так как уступают в эффективности современным антибиотикам. Также их ограниченное применение объясняется высокой токсичностью и выработанной устойчивостью к ним некоторых бактерий. Но все же при лечении некоторых заболеваний эти средства до сих пор применяются в химиотерапии.

Поэтому поиск новых соединений, которые бы проявляли биологическую активность и в то же время были бы менее токсичны, чем ныне существующие препараты, является весьма актуальным направлением в биоорганической химии. Такими соединениями могут быть продукты, полученные реакцией взаимодействия 6-метилурацил-5-сульфохлаорида (МУСХ) и первичных или вторичных алкиламинов. Такое превращение может быть представлено общей схемой:



2. Объект исследования и его технологический аудит

Объект исследования – 6-метилурацил-5-сульфохлаорид и синтезы на его основе моно- и дизамещённых сульфониамидов. Сульфаниламидные препараты оказывают антибактериальное действие на многие грамположительные и грамотрицательные бактерии, в частности менингококки. Антибактериальное действие сульфаниламидов обусловлено сходством их строения с *пара*-аминобензойной кислотой (ПАБК), в результате чего сульфаниламидные препараты вступают с ней в конкуренцию, блокируя обменные процессы микроорганизмов.

Одним из самых проблемных мест оказался способ сульфохлорирования метилурацила. Даже при десятикратном избытке HSO₃Cl метилурацилсульфохлаорида не превышал 25–28 %.

3. Цель и задачи исследования

Цель исследования – изучить возможность улучшенного синтеза исходного 6-метилурацил-5-сульфохлаорида (МУСХ).

Для достижения поставленной цели необходимо выполнить такие задачи:

1. Определить условия синтеза МУСХ.

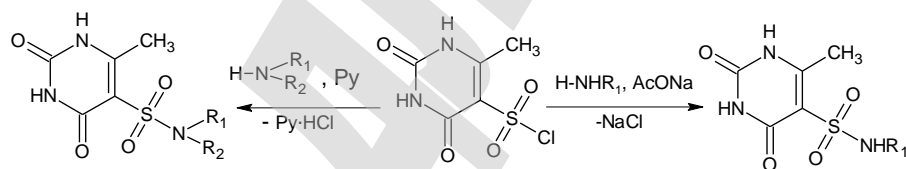
2. Определить условия повышения качества синтезированных сульфонамидов.
3. Подтвердить строение строения продуктов реакции и полученных соединений.

4. Исследование существующих решений проблемы

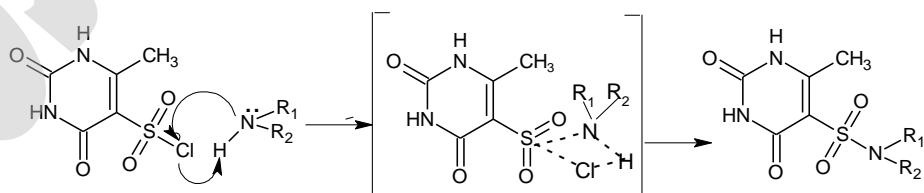
При отработке условий синтеза МУСХ с более высоким выходом [6–9] качественно МУСХ можно определить по методике [8].

Введение сульфонилхлоридной группы $-\text{SO}_2\text{Cl}$ в молекулу органического соединения широко используется в органическом синтезе как для получения сульфохлоридов ArSO_2Cl , так и для получения функциональных замещенных по сульфогруппе (сульфамиды, сульфозэфиры и другие). Сульфохлориды являются важными промежуточными продуктами в синтезе сульфаниламидных препаратов. Соединения такого типа широко используются для получения амидов, анилидов, эфиров сульфокислот, гербицидов, фунгицидов и других соединений. Среди различных сульфоновых кислот и их производных найдены соединения с высокой пестицидной активностью [10]. Фунгицидные свойства обнаружены у многих ароматических сульфонатах [11]. Но практического применения пока что не нашли, что связано с их высокой фитотоксичностью.

Гербицидными свойствами обладают соли сульфоновых кислот [12, 13]. Не исключена возможность, что среди сульфамидов. Сульфамиды обычно получают взаимодействием аминов (первичных или вторичных) с сульфохлоридами в присутствии оснований (пиридин, триэтиламин, диметиланилин, ацетат натрия):



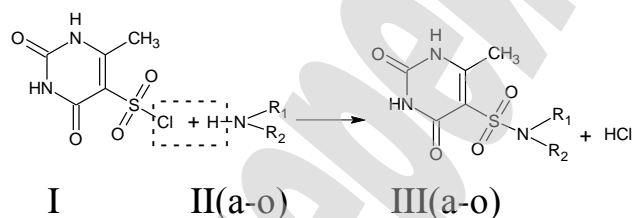
Эту реакцию часто проводят при комнатной или при более низкой температуре. При этом обнаружено, что и в случае МУСХ соблюдаются те же закономерности, что и при аммонолизе арилсульфохлоридов. При изучении реакции МУСХ с алкиламинами, являющиеся более сильными основаниями чем вода, установлено, что аммонолиз протекает подобно гидролизу сульфохлоридов и проходит по $\text{S}_{\text{N}}2$ механизму. Однако скорость реакции в первом случае значительно меньше. Влияние природы амина на кинетику аммонолиза МУСХ показывает, что с увеличением длины алифатического радикала увеличивается основность амина и константа скорости образования сульфонамидов возрастает. При этом реакция аммонолиза может протекать через стадию образования промежуточного комплекса строения:



Отталкивание и притяжение электронов внутри молекулы наиболее целесообразно рассматривать относительно какого-либо стандарта, в качестве которого обычно выбирают водород. На основе проведенного анализа индукционный эффект водорода в данной работе принято считать равным нулю и выбран в качестве основы для сравнения с другими атомами и группами атомов.

По Ингольду индуктивный эффект считают отрицательным ($-I$ -эффект), если X в CH_3-X более электроотрицателен, чем углерод, и положительным ($+I$ -эффект), если углерод более отрицательный, чем X . С удлинением углеродной цепи и ее разветвлением сила индукционного эффекта возрастает, что, в свою очередь, приводит к повышению степени диссоциации аминов в гомологическом ряду [14, 15].

Алкиламины способны реагировать с хлорангидридами сульфокислот в присутствии оснований или в присутствии избытка соответствующего амина, необходимого для связывания выделяющегося хлороводорода:



где $R_1=H$ или *alk*; $R_2=alk$.

В качестве оснований для связывания хлороводорода чаще всего используют пиридин, который одновременно выступает и как нуклеофильный катализатор. Вместо пиридина с этой целью часто используют алифатические или ароматические третичные амины, например, триэтиламин, триэтаноламин, N,N-диметиланилин, пиридин.

5. Методы исследования

При исследовании возможности улучшенного синтеза исходного 6-метилурацил-5-сульфохлорида (МУСХ) хлорсульфовую кислоту предварительно растворяли в инертном органическом растворителе (хлороформ, четырёххлористый углерод, дихлорэтан). К полученной реакционной смеси при перемешивании небольшими порциями придавали метилурацил. Конец реакции определяли хроматографически.

Для синтеза N-алкилсульфонамидов использовали метилурацилсульфохлор, полученный по разработанной авторами технологии, предварительно очищенный перекристаллизацией из ледяной уксусной кислоты. Индивидуальность продукта определяли по температуре плавления и хроматографированием на пластинках Silufol-254 (Чехословакия). Амины очищали перегонкой в вакууме, используя среднюю фракцию с постоянной температурой кипения. Твердые амины кристаллизовали из подходящего растворителя или из нескольких растворителей до постоянной температуры плавления и хроматографической чистоты.

6. Результаты исследования

Синтез 6-метилурацил-5-сульфохлорида. В аппарат с механической мешалкой, контактнм термометром, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой загружают 50 мл дихлорэтана. При размешивании растворяют 20 мл (35,3 г, 0,30 моль) свежеперегнанной хлорсульфоновой кислоты. При интенсивном перемешивании к раствору небольшими порциями добавляют 12,6 г (0,10 моль) метилурацила, предварительно высушенного при 105–110 °С. При этом температура поднимается до 40–45 °С. Через 20–30 минут метилурацил полностью растворяется и реакционная масса становится гомогенной. Реакционную массу нагревают до температуры кипения дихлорэтана (80–85 °С) и дают выдержку 4,5–5 часов до прекращения выделения хлороводорода и отсутствия исходного метилурацила (по хроматографии на Silufol-254, система этилацетат, $R_f=0,88$).

Содержимое колбы охлаждают до комнатной температуры и осторожно, при интенсивном перемешивании выливают на 100 г мелко истолченного льда. Выпавший осадок 6-метилурацил-5-сульфохлорида фильтруют, 2–3 раза промывают изопропиловым спиртом (по 10 мл) и сушат в вакуум-эксикаторе над серной кислотой (до постоянной массы).

Выделяют 22,10 г (96,1% от теоретического). $T_{пл.}=243–243,5$ °С (из уксусной кислоты). В литературе указано 235 °С (с разрушением) [8, 9].

Найдено, %: С – 26,58, 26,65; Н – 2,28, 2,33; Cl – 15,88, 16,05; S – 14,02, 14,16.

$C_5H_5ClN_2O_4S$. Вычислено, %: С – 26,72; Н – 2,22; Cl – 15,81; S – 14,25.

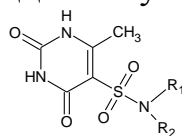
6-Метилурацил-5-сульфонамид. В 5 мл воды растворили 1,5 мл концентрированного аммиака. К полученному раствору при размешивании придали хорошо растертого в порошок 2,25 г (0,01 моль) метилурацилсульфохлорида. Реакционную массу размешивали до отсутствия исходного МУСХ по хроматограмме. После окончания выдержки реакционную массу подкислили, осадок отфильтровали, промыли, высушили. Выделено 1,87 г. Физико-химические свойства полученных соединений и их элементный анализ приведены в табл. 1.

N-Этил-6-метилурацил-5-сульфонамид. В 10 мл ледяной уксусной кислоты растворили 2,25 г (0,01 моль) метилурацилсульфохлорида. К полученному раствору придали 0,45 г (0,0125 моль) этиламина. Реакционную массу нагрели до 80–85 °С и дали выдержку при этой температуре 2,5–3 часа до отсутствия МУСХ.

После окончания выдержки содержимое колбы разбавили трехкратным количеством воды. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, спиртом. Выделено 2,34 г. Физико-химические свойства приведены в табл. 1.

Таблица 1

Физико-химические свойства и элементный анализ N-алкилзамещенных
6-метилурацил-5-сульфонамида



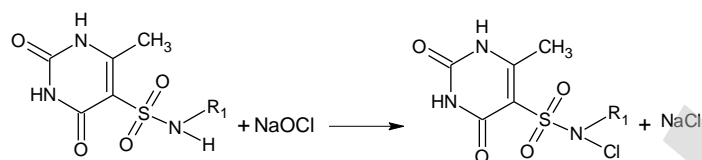
№ соединения	Радикал – NR ₁ R ₂	Выход, %	T _{пл.} , °C	Вычислено, %				Брутто-формула	Найдено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
III-а	NH ₂	91,4	289-00	29,57	2,46	20,68	15,63	C ₅ H ₇ N ₃ O ₄ S	29,32	2,41	20,77	15,54
III-б	NHCH ₃	93,4	220-22	32,87	4,14	19,17	16,62	C ₆ H ₉ N ₃ O ₄ S	32,96	4,15	19,26	16,71
III-в	N(CH ₃) ₂	91,7	281-82	36,05	4,75	18,02	13,75	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₄ S	36,00	4,78	18,20	13,83
III-г	NHC ₂ H ₅	96,3	280-01	36,05	4,75	18,02	13,75	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₄ S	36,15	4,82	17,94	13,87
III-д	NHCH ₂ CH ₂ OH	72,6	276-77	33,65	4,44	16,82	12,83	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₅ S	33,59	4,48	16,91	12,95
III-е	N(C ₂ H ₅) ₂	91,4	278-79	41,33	5,78	16,08	12,27	C ₉ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	41,26	5,83	16,00	12,33
III-ж	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	77,6	301-02	36,86	5,15	14,33	10,93	C ₉ H ₁₅ N ₃ O ₆ S	36,94	5,10	14,26	11,03
III-з	N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	84,1	291-93	32,74	3,97	12,73	9,71	C ₉ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ S	32,68	4,00	12,63	9,87
III-и	N(CH ₂ CH ₂ Br) ₂	91,0	199-02	25,77	3,12	10,08	7,64	C ₉ H ₁₃ Br ₂ N ₃ O ₄ S	25,67	3,10	9,92	7,73
III-й	NHCH ₂ COOH	81,7	315-17	31,94	3,45	15,96	12,18	C ₇ H ₉ N ₃ O ₆ S	31,83	3,49	16,03	12,24
III-к	NHCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	79,3	325-27	34,60	4,00	15,16	11,56	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₆ S	34,71	3,94	15,24	11,43
III-л	NH(CH ₂) ₃ N(Et) ₂	88,6	222-24	45,10	6,94	17,53	10,03	C ₁₂ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	45,01	6,91	17,65	10,15
III-м	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	90,7	293-94	39,27	4,76	15,26	11,65	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₅ S	39,16	4,70	15,18	11,76
III-н	N(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂	94,5	278-79	43,95	5,53	15,37	11,73	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	43,86	5,56	15,44	11,63
III-о	NH-циклогексил	90,8	181-02	45,98	5,96	14,62	11,16	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	45,88	6,02	14,70	11,04

На основании данных из табл. 1 можно констатировать, что приведенный элементный анализ вновь синтезированных соединений практически совпадает с расчетным содержанием этих элементов в приведенных соединениях. Это является одним из подтверждений химического строения приведенных структур.

7. SWOT-анализ результатов исследований

Strengths. Большая часть приведенных соединений, полученных взаимодействием метилурацилсульфохлорида с низшими первичными и вторичными аминами, в литературе не описана. Использование низших алкиламинов, обладающих большей нуклеофильностью по сравнению с ариламинами, способствует более быстрому протеканию реакции нуклеофильного замещения атома хлора в сульфохлориде на аминогруппу. Более быстрое протекание реакции обмена между SO₂Cl и алкиламином значительно сокращает время проведения реакции, а образование чистого продукта избавляет исследователя от сложных приемов очистки продукта реакции.

При взаимодействии синтезированных N-алкил-6-метилурацил-5-сульфонамидов с раствором гипохлорита натрия или калия выделено ряд совершенно новых соединений, не описанных в литературе. Синтез осуществлен по следующей схеме:



Weaknesses. Сульфохлориды представляют собой соединения с повышенной реакционной способностью. Легко вступают в реакции нуклеофильного замещения со спиртами, фенолами, аминами, особенно – алифатическими. Алифатические амины, в свою очередь, также относятся к соединениям с повышенной реакционной способностью и легко замещают атом хлора и сульфонилхлоридной группе. Поэтому слабая сторона этого процесса практически отсутствует.

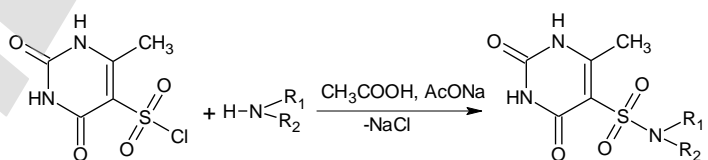
Opportunities. Проведенный предварительный скрининг с применением программы PASS [16–19] для большинства полученных соединений показал их высокую биологическую активность. Поэтому не исключена возможность, что среди синтезированных соединений найдутся такие, которые в будущем найдут практическое применение.

Threats. Метилурацил используется в медицинской практике как стимулятор энергии, а также входит в состав нуклеиновых кислот, поэтому не представляет угрозы для объектов исследования. Аналогов, посвященных синтезу продуктов на основе метилурацилсульфохлорида и алкиламинов, в литературе не обнаружено.

8. Выводы

1. В ходе проведенных исследований было обнаружено, что повышение выхода и улучшения качества метилурацилсульфохлорида в значительной степени зависит от условий проведения реакции сульфохлорирования. Этого можно достичь, если реакцию метилурацила с хлорсульфоновой кислотой проводить в среде инертных органических растворителей (хлороформ, тетрахлорметан, дихлорэтан), при этом часть хлорсульфоновой кислоты заменив на тионилхлорид.

2. Показано, что для повышения качества синтезированных сульфонамидов и упрощения синтеза исходные амины использовали в виде водных растворов в инертных органических растворителях (диоксан, ацетон, уксусная кислота) в присутствии оснований:



3. А также, что реакция взаимодействия МУСХ с водорастворимыми алкиламинами с другими аминами легко проходит в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия или в пиридине.

4. Для подтверждения строения полученных соединения определяли элементный анализ продуктов реакции, а также частично использовали ЯМР- и ИК-спектроскопию для подтверждения строения продуктов реакции. С использованием программы PASS определена предварительная биологическая активность синтезированных алкилсульфонамидов и возможность их использования в качестве химиотерапевтических препаратов.

Литература

1. Mashkovskiy M. D. Lekarstvennye sredstva. Moscow: Novaya Volna, 2005. 1200 p.
2. Mashkovskiy M. D. Lekarstvennye sredstva. Vol. 2. Kharkiv: Torsing, 1997. 592 p.
3. Mel'nikov N. N. Pestitsidy. Khimiya, tekhnologiya i primeneniye. Moscow: Khimiya, 1987. 712 p.
4. Mel'nikov N. N. Sovremennyye napravleniya razvitiya proizvodstva i primeneniya pestitsidov. Moscow: VINITI, 1987. 140 p.
5. Mel'nikov N. N., Novozhilov K. V., Belan S. R. Pestitsidy i regulatory rosta rasteniy: handbook. Moscow: Khimiya, 1995. 576 p.
6. Sposib otrymannia 6-metyluratsyl-5-sulfokhlorydu: pat. 106558 UA. MPK A01N 25/00, C07C 307/00, A61K 31/08 / Masud A.-A., Shypidchenko M. V., Ysak A. D. No. u 201511581; declared: 23.11.2015; published: 25.04.2016. Bul. No. 8. URL: <http://uapatents.com/5-106558-sposib-otrimannya-6-metiluracil-5-sulfokhlorydu.html>
7. Pogorelova I. P., Orlov V. D., Isak A. D. Synthesis of 6-methyluracil-5-sulfonyl chloride // Russian Journal of Applied Chemistry. 2006. Vol. 79, No. 4. P. 631–633. doi: <http://doi.org/10.1134/s1070427206040240>
8. Sposob polucheniya 6-metiluratsil-5-sul'fokhlorida: pat. 2087471 RU. MPK: C07D239/54 / Makarov V. V. et al. No. 93013886/04; declared: 17.03.1993; published: 20.08.1997. URL: <http://ru-patent.info/20/85-89/2087471.html>
9. Sposob identifikatsii 5-sul'fokhlord-6-metiluratsila: pat. 1154597 SU. MPK: G01N 21/78 / Litvinenko A. V., Samatova N. A., Garaeva G. Z., Nuzhnova N. I. No. 3671358; declared: 08.12.1983; published: 07.05.1985. URL: <http://patents.su/2-1154597-sposob-identifikatsii-5-sulfokhlord-6-metiluratsila.html>
10. Halo-Substituted Cyanomethyl Benzenesulfonates: pat. US3873591A / Smith H. Q., Toukan S. S. Published: 25.03.1975. URL: <https://patents.google.com/patent/US3873591A/en>
11. Fungicidal Compositions and processes using azonaphthol sulphonic acid derivatives: pat. GB1427516A. Published: 10.03.1976. URL: <https://patents.google.com/patent/GB1427516A/en>
12. Double salt of copper alkyl phenolsulphonate and basic calcium – useful as agricultural germicide: pat. DE2533102A1. Published: 27.01.1977. URL: <https://patents.google.com/patent/DE2533102A1/en>
13. Fridinger T. L. Perfluoroalkanesulfonate ester Herbicides: pat. US3954828A. Published: 04.05.1976. URL: <https://patents.google.com/patent/US3954828A/en>
14. Ingold C. K. Structure and Mechanism in Organic Chemistry. CBS Publishers & Distributors, 2000. 828 p.
15. Dneprovskiy A. S., Temnikova T. I. Teoreticheskie osnovy organicheskoy khimii. Leningrad: Khimiya, 1991. 560 p.
16. Discriminating between Drugs and Nondrugs by Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) / Anzali S. et al. // Journal of Medicinal Chemistry. 2001. Vol. 44,

No. 15. P. 2432–2437. doi: <http://doi.org/10.1021/jm0010670>

17. Lagunin A. A., Filimonov D. A., Poroykov V. V. Komp'yuternyy poisk potentsial'nykh antigipertenzivnykh soedineniy kombinirovannogo deystviya // Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal. 2001. Vol. 35, No. 7. P. 28–34.

18. Komp'yuternaya programma Prediction of Activity spectra for Substances. URL: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>

19. Poroykov V. V., Filimonov D. A. Komp'yuternyy prognoz biologicheskoy aktivnosti khimicheskikh soedineniy kak osnova dlya poiska i optimizatsii bazovykh struktur novykh lekarstv // Azotistye geterotsiky i alkaloidy. 2001. Vol. 1. P. 123–129.

ТОЛЬКО ДЛЯ ЧТЕНИЯ