

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФАМИДСОДЕРЖАЩИХ КАРБОКСИЛОВЫХ ЭФИРОВ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2020 г. А. А. Махмудова*

Институт химии присадок им. А.М. Кулиева НАН Азербайджана,
1143, Республика Азербайджан, г. Баку, пр. Г. Джавида 113
*e-mail: iradam@rambler.ru; adila.mahmudova@gmail.com

Поступила в редакцию 13 августа 2019 г.

После доработки 16 декабря 2019 г.

Принята к публикации 17 декабря 2019 г.

Исследована реакция этерификации никотиновой кислоты и продуктов реакции хлорамина-Б с аллилхлоридом и акрилонитрилом. Обнаружена высокая реакционная способность атомов хлора в *N*-2-хлорсульфонамидопропанол и в *N*-2-хлорсульфамидоцианоэтаноле. Под влиянием электроноакцепторной сульфамидной группы нитрильная группа в 1-карбоксихлоридо-2-бензолсульфамидо-2-цианоэтаноле легко вступает в реакцию гетероциклизации с полярофилами, образуя производные пиррола и пиридина. Исследование антимикробных свойств синтезированных эфиров показало их высокую эффективность.

Ключевые слова: никотиновая кислота, бензолсульфамид, хлорамин-Б, аллилхлорид, акрилонитрил, бутиловый эфир акриловой кислоты, бактерицид, фунгицид, антимикробные присадки.

DOI: 10.31857/S051474922002010X

Как известно, некоторые производные никотиновой кислоты обладают высоким физиологическим действием. Они довольно широко применяются в качестве лекарственных препаратов. Так, например, во врачебной практике нашел применение хлорметилат метилового эфира никотиновой кислоты под названием «цезол» [1].

Из-за высокой биологической активности этого класса соединений были проведены исследования в области разработки доступных методов их синтеза [2, 3]. В настоящее время бутоксиэтиловый эфир никотиновой кислоты применяется для лечения 14 видов заболеваний, в том числе в терапии болезней легких и простаты. Разработан способ получения новых производных (2-пиридинкарбоксамид)-циклогексилсульфонамидов реакцией пиридинформилхлорида с 2-аминоциклогексилсульфонамидами [4]. Охарактеризована фунгицидная активность 15 соединений этого класса в отношении таких микроорганизмов, как *Botrytis cinerea* и других фитопатогенных грибов.

Исследованиями установлено, что содержание в составе, особенно в пиридиновом фрагменте,

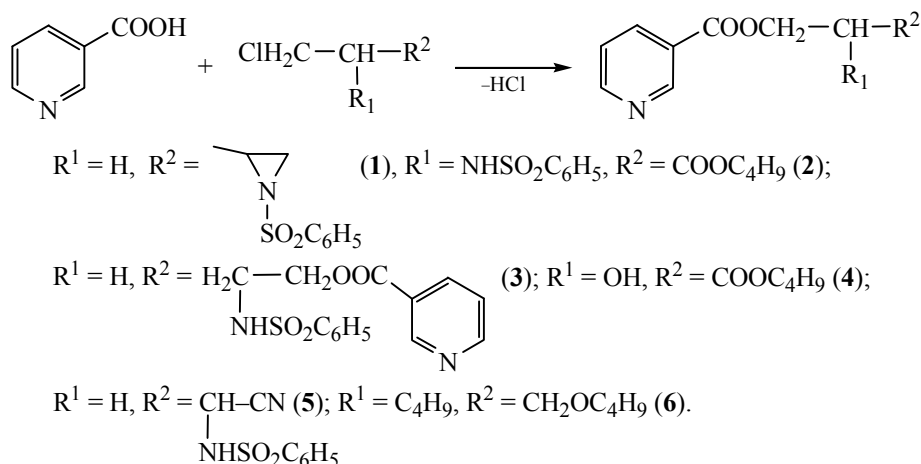
сульфамидокарбамидной группы придает эфирам никотиновой кислоты гербицидные свойства. Эти соединения обладают селективным действием и уничтожают сорняки хлопка, риса, кукурузы, пшеницы, соевых бобов и пр.

В Европейском патенте [5] указано, что пиридинсульфонилкарбамида, содержащие при карбамидном азоте замещенные пиримидины, обладают выраженными гербицидными свойствами. Это объясняется положительным влиянием пиримидиновой группы.

Однако в американском патенте [6] также отмечена высокая гербицидная активность пиридинсульфонилмочевин, не содержащей пиримидинового фрагмента.

Гербицид *N*-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-аминокарбонил]-2-(метилсульфонил)-3-пиридинсульфонамид обладает селективным действием [7]. 3-Карбоксамид пиридинсульфонилмочевин обладает мгновенным действием в борьбе с вредителем растений лисохвостом [8]. В этом патенте рекомендована синергическая смесь, включающая производные бромоксоила и 2-[4,6-

Схема 1.



диметоксипиримидин-2-ил)аминокарбонил]аминосульфонил)-*N,N*-диметил-3-пиридинкарбоксамид.

Создание новых простых и доступных методов синтеза эфиров никотиновой кислоты и исследование их свойств является весьма актуальным.

Функциональнозамещенные эфиры никотиновой кислоты в зависимости от природы и расположения функциональных групп проявляют различную эффективность. Наличие сульфамидной группы придает этим соединениям не только гербицидную, но также и противомикробную активность.

Установлено [9–11], что сульфамиды, содержащие функциональные группы и гетероциклические фрагменты, обладают выраженными бактерицидными свойствами. Их эффективность и область применения зависят от состава функциональных групп и гетероциклического фрагмента. Они эффективно уничтожают или приостанавливают развитие *Staphylococcus*, *Excherichia tipheri*, *Penicillum*, *E. coli* и др. Поэтому синтез новых эфиров никотиновой кислоты, содержащих сульфамидные группы, превращение их в различные производные и исследование их бактерицидных свойств имеет большое значение.

Эфиры никотиновой кислоты синтезированы взаимодействием 3-карбоксопиридина с продуктами реакции аллилхлорида или акрилонитрила с *N*-натрий-*N*-хлорамидом бензолсульфокислоты, полученных нами ранее (схема 1) [12, 13].

Соединение **5** – 1-(3-карбоксопиридин)-2-бензолсульфамидоацетонитрил – содержит 3 реакционноспособные группы. Поэтому оно, как 1,3-диполярное соединение, легко гетероциклизуется с диполярофилами в присутствии каталитического количества морфолина. Так, с ацетилацетоном образуется 2-пиридинкарбоксиметилен-3-амино-4-ацетил-5-метил-*N*-бензолсульфонил (схема 2).

При реакции соединения **5** с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты образуется пирролидон, обладающий амфотерными свойствами и проявляющий кето-енольную таутомерию (схема 3).

Соединение **5** с эпихлоргидрином образует пиридинпроизводное **9** (схема 4).

Спектры ЯМР ^1H соединений **5** и **8** сняты в растворе ДМСО.

На рис.1 представлен спектр ЯМР соединения **5**, δ , м.д.: 1.83–2.25 м (2H, CH_2 , 1H, CH), 5.20 д (1H, NH), 7.00–7.33 м (5H, C_6H_5), 7.34–7.95 м (4H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$).

Схема 2.

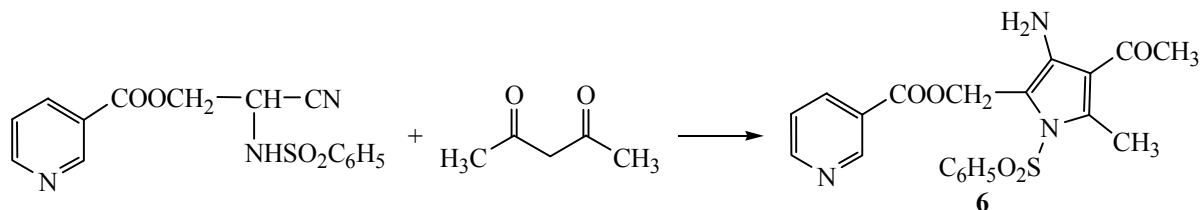
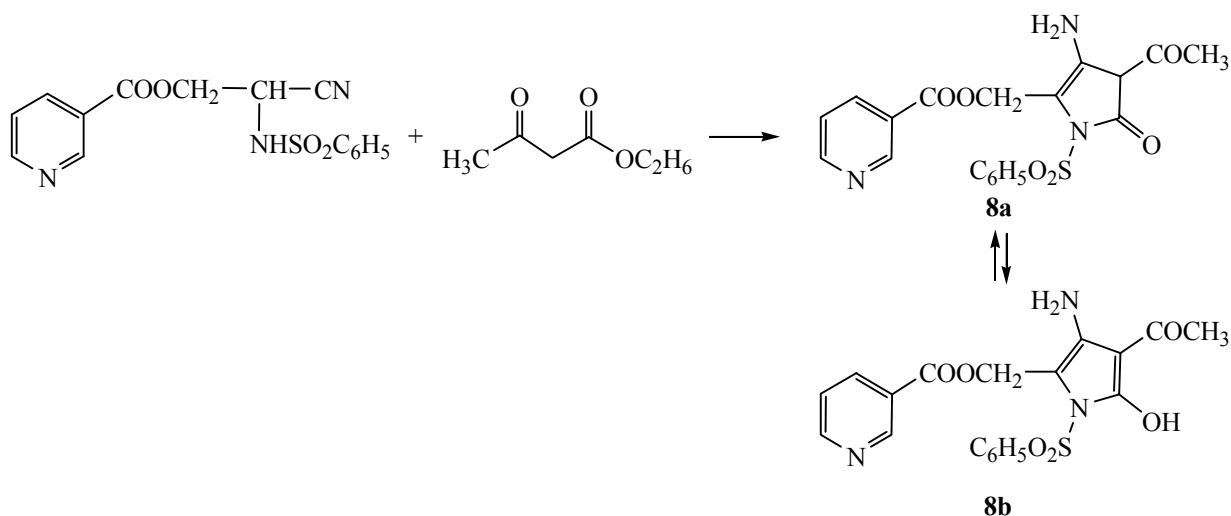


Схема 3.



На рис. 2 представлен спектр ЯМР соединения **8**, δ , м.д.: 0.85 м (3H, CH₃), 1.5 д (1H, OH), 5.4 д (1H, NH), 7.1–7.33 м (5H, C₆H₅), 7.34–7.85 м (4H, C₅H₄N).

Как видно из спектров соединений **5** и **8**, химические сдвиги соответствуют предложенным формулам, а их интегральные интенсивности – количеству протонов в молекуле.

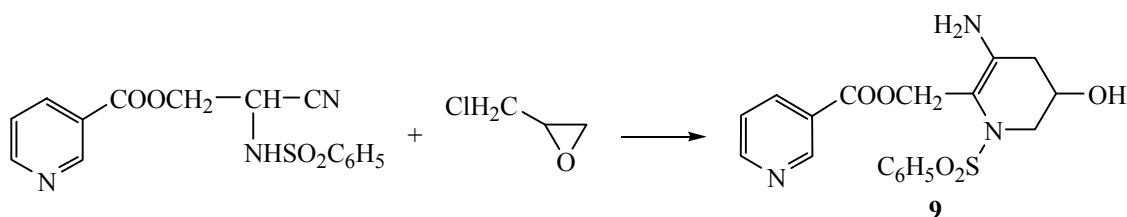
Были изучены противомикробные свойства синтезированных соединений. Они определялись серийными последовательными разведениями в стерильной дистиллированной воде в отношении грамположительных (золотистый стафилококк, *S. aureus*) и грамотрицательных бактерий (кишечная и синегнойная палочки, *P. aeruginosa*, *E. coli*), а также в отношении грибов (*Candida*, *Candida albicans*). Разведение начинали с 500 мкг/мл. Посев проводили через 10, 20, 40 и 60 мин. Длительность инкубации в термостате для бактерий при температуре 37°C составила 24 ч, для грибов – 48 ч при температуре 28°C. Полученные данные приведены в табл. 1. Как видно из таблицы, никотиновые эфиры, содержащие сульфамидные группы, обладают высокой бактериостатической

активностью. При отсутствии сульфамидного фрагмента синтезированные вещества обладают фунгицидными свойствами.

Минимальная подавляющая концентрация (МПК) составляет для *S. aureus* 23.6–39.5 мкг/мл, для *C. albicans* – 26.8–29.5 мкг/мл.

Весьма актуальным является рассмотрение синтезированных эфиров никотиновой кислоты в качестве антимикробных присадок против биоповреждений органических материалов. Они были исследованы в качестве антимикробных присадок к смазочно-охлаждающим жидкостям (СОЖ). С целью изучения возможности применения синтезированных соединений в качестве присадок к СОЖ были исследованы их биоцидные свойства с использованием смеси аэробных и анаэробных бактерий и смеси плесневых грибов, наиболее часто повреждающих СОЖ. В качестве смеси бактерий были взяты следующие микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa* и *Mycobacterium*, а в качестве смеси грибов – *Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum*, *Scopulariosis brevicanlis* и *Penicillium cyclopiumwestling*. Полученные данные приведены в табл. 2.

Схема 4.



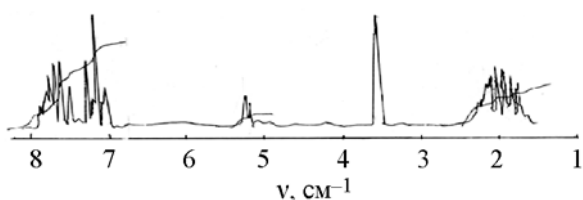


Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H 1-(3-карбокспиридил)-2-фенилсульфамидо-3-цианоэтана (5).

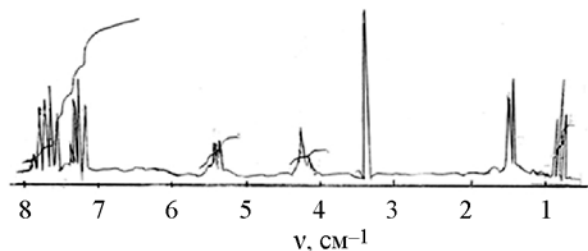


Рис. 2. Спектр ЯМР ^1H 1-(3-карбокспиридилметил)-2-амино-3-ацетил-5-фенилсульфамидопирролидона-4 (8).

Как видно из данных табл. 2, при изучении связи между химическим строением и антимикробным действием выявлены следующие закономерности: наличие сульфамидной группы придает соединениям бактерицидные свойства; в ее отсутствие эфиры никотиновой кислоты проявляют высокую фунгицидную активность. Наличие дополнительной сложноэфирной группы (соединение 5) также усиливает фунгицидные свойства соединения. Присутствие азиридинового цикла (соединение 1) уменьшает эффективность эфира.

В эфирах, содержащих гетероциклический фрагмент, антибактериальное и фунгицидное действие усиливается. Среди гетероциклических эфиров соединение 8 обладает более высокой эффективностью как в отношении бактерий в составе СОЖ, так и в отношении других бактерий (табл. 2). Следовательно, оно обладает широким спектром антимикробного действия. Соединение 8 также проявляет высокую эффективность в отношении грибов. Высокую антимикробную эффективность этого соединения можно объяснить наличием кето-енольной таутомерии.

По антимикробным свойствам синтезированные соединения в несколько раз превосходят промышленные присадки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H полученных соединений регистрировали на спектрофотометре «Bruker-250», ИК спектры – на спектрометре «Nicolet IS-10». Температуру плавления определяли на приборе «Melting Point M-565», элементный анализ проводился на анализаторе «Euro EA3028 HT».

N-2-(3-Карбоксиметилпиридил)фенилсульфонилазирин (1). Растворили 7.4 г (0.06 моль) 3-карбокспиридина в 20 мл этанола. К раствору добавляли 3 г (0.08 моль) NaOH. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при температуре 50–60°C. Затем при этой температуре при интенсивном перемешивании по каплям добавляли раствор 13.9 г (0.06 моль) N-2-хлорметилфенилсульфонилазиридина в 30 мл этанола. После окончания подачи смесь кипятили 2.5–3 ч. Раствор охлаждали и добавляли воду до осаждения кри-

Таблица 1. МПК эфиров никотиновой кислоты в мкг/мл.

Соединение	<i>S. aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. acvicans</i>
1	68.9	200	350	40.5
2	67.5	150	250	45.3
3	96.5	250	300	41.2
4	48.3	150	100	26.5
5	62.5	100	200	29.5
6	39.3	50.0	150	39.5
7	44.5	200	100	28.1
8	23.6	36.5	50.0	28.6
9	66.5	150	100	80.5

Таблица 2. Антимикробные свойства эфиров никотиновой кислоты 1–9 в составе СОЖ.

Соединение	Концентрация, %	Диаметр зоны угнетения микроорганизмов, мм	
		Смесь бактерий <i>Pseudomonas aeruginosa, Mycobacterium</i>	Смесь грибов <i>Aspergillus niger, Penicillium ch.</i>
1	1.00	24	29
	0.50	18	26
	0.25	16	22
	0.10	14	16
2	1.00	27	32
	0.50	25	30
	0.25	21	28
	0.10	18	25
3	1.00	24	28
	0.50	21	26
	0.25	18	22
	0.10	15	18
4	1.00	26	34
	0.50	21	32
	0.25	17	28
	0.10	14	26
5	1.00	28	38
	0.50	20	36
	0.25	18	30
	0.10	16	28
6	1.00	28	36
	0.50	24	34
	0.25	18	25
	0.10	14	20
7	1.00	36	34
	0.50	34	30
	0.25	30	24
	0.10	25	21
8	1.00	39	36
	0.50	35	32
	0.25	28	30
	0.10	26	27
9	1.00	32	35
	0.50	29	33
	0.25	26	30
	0.10	24	29
Азерол		+	+
Сульфакцид	1.00	19	34
	0.50	14	24
	0.25	12	20
	0.10	10	14

таллов. Полученные кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из смеси бензола и гексана. Выход 14.9 г (78.2%), белые кристаллы, т.пл. 170–173°C. Найдено, %: N 8.94; S 10.29. C₁₅H₁₄N₂O₄S. Вычислено, %: N 8.81; S 10.06.

1-(3-Карбоксипиридил)-2-фенилсульфамидо-3-бутилпропионат (2) получен по аналогичной методике. Однако вместо щелочи взято 6.6 г (0.005 моль) триэтанолamina. Выход 17.5 г (71.8%), белые кристаллы, т.пл. 168–170°C. Найдено, %: N 8.62; S 9.83. C₁₉H₂₂N₂O₆S. Вычислено, %: N 8.83; S 10.07.

1,3-(Ди-3-карбоксопиридил)-2-фенилсульфамидопропан (3) получен аналогичным способом. Однако вместо азиридина брали 1,2-дихлор-3-*N*-бензолсульфамидопропан в количестве 13.95 г (0.06 моль), а никотиновой кислоты – 14.8 г (0.12 моль). Выход 15.8 г (59.7%), белые кристаллы, т.пл. 200–203°C. Найдено, %: N 9.29; S 7.41. C₂₁H₁₉N₃O₅S. Вычислено, %: N 9.54; S 7.24.

1-(3-Карбоксопиридил)-1-бутилпропионатэтан-3-ол (4) получен по аналогичной методике. Однако вместо щелочи брали 6.6 г (0.005 моль) триэтанолamina. Выход 9.8 г (61.3%), желтоватые кристаллы, т.пл. 130–132°C. Найдено: N 5.05. C₁₃H₁₇NO₅. Вычислено: N 5.26.

1-(3-Карбоксопиридил)-2-фенилсульфамидо-3-цианоэтан (5) получен аналогично соединению 4. Выход 11.02 г (59.8%), жидкое вещество. Очищено вакуумной перегонкой. Вторая фракция с т.кип. 102°C (1 мм рт.ст), n_D^{20} 1.651, d_4^{20} 1.2745. MRD 79.39, выч. 79.59. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.83–2.25 м (2H, CH₂, 1H, CH), 5.2 д (1H, NH), 7.00–7.33 м (5H, C₆H₅), 7.34–7.95 м (4H C₅H₄N). Найдено, %: N 4.31. C₁₇H₂₅NO₄. Вычислено, %: N 4.57.

1-(3-Карбоксопиридил)-2-бутоксид-3-бутилпропионат (6) получен по методике, аналогичной способу получения соединения 1. Выход 17.85 г (89.9%), белые кристаллы, т.пл. 165–167°C. Найдено, %: N 12.41; S 9.28. C₁₅H₁₃N₃O₄S. Вычислено, %: N 12.69; S 9.67.

1-(3-Карбоксопиридил)-2-амино-3-ацетил-4-метил-5-фенилсульфамидопиррол (7). Растворили 4.6 г (0.014 моль) 1-фенилсульфониламино-1-циано-2-(3-карбоксопиридин)этана (7) в 20 мл абсолютного этанола, добавляли 1.5 г (0.015 моль) ацетилацетона и 0.2 г (0.005 моль) NaOH. Кипятили при перемешивании 4 ч до полного осаждения кристаллов. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой (5–7 мл). Полученные кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 4.13 г (71.4%), белые кристаллы, т.пл. 179–181°C. Найдено, %: N 10.48; S 7.49. C₂₀H₁₉N₃O₅S. Вычислено, %: N 10.20; S 7.75.

1-(3-Карбоксопиридилметилден)-2-амино-3-ацетил-5-фенилсульфамидопирролидон-4 (8) получен аналогично соединению 7. Однако для его

получения брали 2.07 г (0.0145 моль) этилового эфира ацетилуксусной кислоты. Выход 3.87 г (68.9%), белые кристаллы, т.пл. 172–175°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.85 м (3H, CH₃), 1.5 д (1H, OH), 5.4 д (1H, NH), 7.1–7.33 м (5H, C₆H₅), 7.34–7.85 (4H C₅H₄N). Найдено, %: N 10.76; S 7.63. C₁₉H₁₉N₃O₅S. Вычислено, %: N 10.52; S 7.99.

1-(3-Карбоксопиридилметилден)-2-амино-4-гидрокси-5-фенилсульфамидо-4,5-дигидропиррол (9) получен аналогично соединению 7. Но для его получения брали 1.33 г (0.0145 моль) эпихлоргидрина. Выход 3.76 г (67.2%), белые кристаллы, т.пл. 145–147°C. Найдено, %: N 11.24; S 8.14. C₁₈H₁₆N₃O₅S. Вычислено, %: N 10.91; S 8.29.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гольдфарб Я.Л. А.с. 166972 (1938). СССР.
2. Чумаков Ю.И., Медников А.И., Вирник Р.И. А.с. 118584 (1959). СССР.
3. Кочетков Н.К., Гонсалес А.Р. А.с. 442516 (1952). СССР.
4. Minlong W., Shenji Q., Mingshan Ji, Zhiqiu Q. *Chin. J. Pest. Sci.* **2017**, *19*, 169–175.
5. Андреа Г.А., Лиэнг П.Х. Европ. заявка EP A-327251. **1998**.
6. Liang Paul H. Пат. 4774337 (1987). США.
7. Adams Jr., John B. Пат. 4456469 (1982). США.
8. Бернар Т. Пат. 237292 (1996). Европ.
9. Мамедов С.А., Мамедова С.И., Гусейнов И.Ш., Фарзалиев М.Ф., Кулиев Ф.А. *Azerb. хим. ж.* **2012**, *1*, 68–73. [Mamedov S.A., Mamedova S.I., Huseynov I.Sh., Farzaliev M.F., Kuliev F.A. *Azerb. Khim. J.* **2012**, *1*, 68–73.]
10. Mammadov S.A., Ladokhina N.P., Shakhegeldieva L.M., Mammadova S.I., Agayeva L.I. *J. Theor. Appl. Sci. USA.* **2016**, *38*, 1–5. doi 10.15863/TAS.2016.06.38.1
11. Мамедов С.А., Алиева Л.С., Ладохина Н.П., Новрузова З.Н., Мамедова С.И. *Azerb. хим. ж.* **2015**, *4*, 98–104. [Mamedov S.A., Alieva L.S., Ladokhina N.P., Novruzova Z.N., Mamedova S.I. *Azerb. Khim. J.* **2015**, *4*, 98–104.]
12. Zeynalova L.F., Mammadov S.A., Najafova R.A., Mammadova S.I., Ladokhina N.P. *J. Theor. Appl. Sci. USA.* **2017**, *51*, 47–54. doi 10.15863/TAS.2017.07.51.9

Synthesis and Biological Activity of Sulfamide-Containing Carboxyl Esters of Nicotinic Acid

A. A. Makhmudova*

*Institute of Chemistry of Additives named after A. Kuliyeu of the National Academy of Sciences of Azerbaijan,
1143, Republic of Azerbaijan, Baku, pr. G. Dzhavida 113*

**e-mail: iradam@rambler.ru; adila.mahmudova@gmail.com*

Received August 13, 2019; revised December 16, 2019; accepted December 17, 2019

The esterification reaction of nicotinic acid and the reaction products of chloramine-B with allyl chloride and acrylonitrile was investigated. High reactivity of chlorine atoms was found in *N*-2-chlorosulfonamidopropanol and in *N*-2-chlorosulfamidocyanoethane. Under the influence of the electron-withdrawing sulfamide group, the nitrile group in 1-carboxypyridin-2-benzenesulfamido-2-cyanoethane easily reacts to heterocyclization with polarophiles, forming pyrrole derivatives and pyridine. The study of the antimicrobial properties of the synthesized esters has shown their high efficiency

Keywords: nicotinic acid, benzenesulfamide, chloramine-B, allyl chloride, acrylonitrile, acrylic acid butyl ester, bactericide, fungicide, antimicrobial additives