

СИНТЕЗ НОВЫХ БИС(АРИЛСУЛЬФАНИЛДИКЕТОНОВ) — ПЕРСПЕКТИВНЫХ СТРОИТЕЛЬНЫХ БЛОКОВ С ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

© Н. С. Ахмадиев¹, Н. Ф. Галимзянова², В. Р. Ахметова^{1,*}

¹ Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
450075, г. Уфа, пр. Октября, д. 141

² Уфимский институт биологии Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 69

* E-mail: vnirara@mail.ru

Поступила в Редакцию 13 июня 2023 г.

После доработки 5 декабря 2023 г.

Принята к публикации 5 декабря 2023 г.

*Разработан метод синтеза блок-синтонов для конструирования гетероциклов на основе бис(арилметилсульфанилдикетон) путем взаимодействия 2,4-пентандиона, 1,2-этандитиола и ароматических альдегидов в присутствии органических катализаторов (триэтиламин, пиперидин, диазабициклоундецен, морфолин). Среди синтезированных бис-сульфанилдикетон) наибольшую фунгицидную активность по отношению к фитопатогенным грибам *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum* и *Rhizoctonia solani* проявили соединения, содержащие пара-метоксифенильный и тиенильный заместители в метилсульфанильном фрагменте молекул.*

Ключевые слова: 2,4-пентандион; ароматические альдегиды; SH-кислоты; органический катализ; фунгицидная активность

DOI: 10.31857/S0044461823050110; EDN: RTTXOW

В состав некоторых лекарственных препаратов входят серосодержащие соединения.* Для их синтеза в ряде случаев используют комбинацию различных фармакофорных фрагментов, связанных между собой линкером C—S—C. Удобными строительными блоками для синтеза разнообразных серосодержащих соединений могут служить α -сульфанилдикетоны [1].

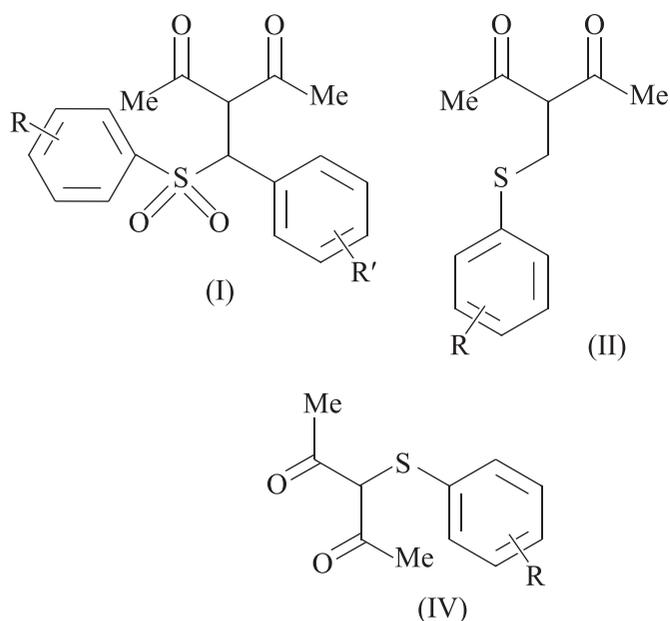
Ранее сообщалось об эффективных методах синтеза линейно связанных сульфанилметилзамещенных бис-дикетон) реакцией тиометилирования 1,3-дикетон) в условиях катализа кислотами Льюиса [2]. Попытка замены формальдегида на ароматические

альдегиды в качестве метилирующего агента в подобных условиях оказалась безуспешной [3]. В литературе известны примеры мультикомпонентного синтеза β -тиодикетон) путем конденсации 2,4-пентандиона, арилальдегидов и тиолов в водной среде [4] в условиях микроволнового облучения и катализа ацетатом аммония в воде [5] или в системе пиперидин–этанол [6]. Имеется пример кросс-дегидрирующего α -сульфенилирования 1,3-дикарбонильных соединений с тиолами, промотируемого Cs_2CO_3 [7]. Проведение данной мультикомпонентной реакции в воде или в спирте с применением органических катализаторов соответствует принципам «зеленой химии» [8].

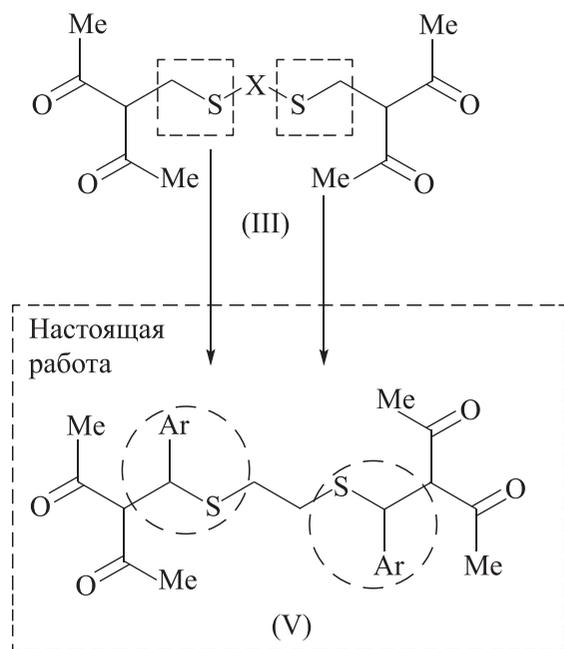
Следует отметить, что серосодержащие дикетоны обладают собственной выраженной биологической

* Государственный реестр лекарственных средств.
<https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>

активностью. Например, сульфоны моно- β -дикетонов (I) проявили противомикробную активность в отношении *Leishmania donovani* [6], фенолсульфанилпроизводное 2,4-пентандиона (II) оказывает фунгицидное действие в отношении фитопатогенных грибов *Fusarium oxysporum*, *Bipolaris sorokiniana* и



Rhizoctonia solani, а также гриба *Trichophyton terrestre* из рода *Trichophyton*, вызывающего дерматомикозы человека [9]. Линейно связанный бис-дикетон (III) подавляет рост фитопатогенного гриба *Botrytis cinerea* [3]. В литературе отсутствуют сведения о биологической активности соединения (IV).



Экспериментальная часть

Сульфанилдикетоны (I)–(V) перспективны в качестве строительных блоков для последующих трансформаций. Так, функционализация нуклеофильными реагентами по карбонильным группам сульфанил- β -дикетонов позволяет получить соединения различных классов гетероцилических систем: пирозолонов, проявляющих антибактериальную и противогрибковую активность [10], и изоксазолов с гепатопротекторной активностью [11]. Использование последних в качестве исходных полидентатных лигандов в реакциях комплексообразования может быть основой стратегии диверсифицировано-ориентированного синтеза металлсодержащих соединений [12]. В то же время модификация метиленсульфанильной цепочки в бис- β -дикетонах (III) ароматическими заместителями [соединения (V)] может усилить фунгицидную активность.

Цель работы — синтез новых бис(арилсульфанилдикетонов) путем тиометилирования по С(α)—Н положению 2,4-пентандиона с ароматическими альдегидами и 1,2-этандитиолом. Оценка фунгицидной активности полученных соединений по отношению к фитопатогенным грибам *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum* и *Rhizoctonia solani* с установлением зависимости структура–активность.

ИК-спектры соединений в виде суспензий в вазелиновом масле записаны на ИК-Фурье-спектрометре Bruker Vertex-70V в диапазоне 4000–400 см^{-1} . Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно) и Bruker Avance III HD 500 (500 и 125 МГц соответственно). Растворители — диметилформамид- d_7 [1,2-бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-бромфенилметилсульфанил]этан (Vд)], пиридин- d_5 [1,2-бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-толилметилсульфанил]этан (Vз)] или диметилсульфоксид- d_6 (остальные соединения), внутренний стандарт для спектров — тетраметилсилан. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на высокоэффективном жидкостном хроматомасс-спектрометре Maxis impact (Bruker) с использованием масс-анализатора с ионизацией электрораспылением при положительной полярности. Напряжение на капилляре — 3500 В, температура осушающего газа (азот) — 200°C, скорость подачи осушающего газа — 6 л·мин $^{-1}$. В качестве стационарной фазы применяли колонку Intensity Solo 3 C18 (50 × 2.1 мм) с термостатированием при 45°C, элюент А — раствор 0.1% муравьиной кислоты

в ацетонитриле, элюент В — раствор 0.1% муравьиной кислоты в воде. Насос работал в градиентном режиме: от 10% элюента А до 100% элюента В (с 3 до 25 мин). Скорость потока 0.3 мл·мин⁻¹. Объем инъекции 3 мкл. Температура плавления измерена на малогабаритном нагревательном столике Боэциуса с наблюдательным устройством РНМК 05 (VEB MLW Analytik). Контроль за ходом реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах размером 100 × 100 мм Sorbfil ПТСХ-АФ-А (ООО «Имид»), элюент — циклогексан–хлористый метилен–этилацетат (1:2:10 по объему), проявление парами иода.

Этанол (х.ч., АО «Башспирт»), циклогексан (ч.д.а.) и этилацетат (х.ч.) (оба – ЗАО «Экос-1»), метиленхлористый (ч., ООО «Компонент-Реактив») использовали в качестве органических растворителей и очищали перегонкой.* В работе использовали N,N-диметилформамид (х.ч., АО «Реахим»), ацетонитрил (ос.ч., ООО ТД «Химмед»), масло вазелиновое (мед., «Реахим») и диметилсульфоксид-d₆ (атомная доля D 99.8, ООО «Сольвекс») без очистки. 2,4-Пентандион (VI) (катал. номер P7754), 1,2-этандитиол (VII) (катал. номер 02390), ароматические альдегиды (VIIIб–к), 3-фторбензальдегид (катал. номер F5005), 4-фторбензальдегид (катал. номер 128376), 4-хлорбензальдегид (катал. номер 112216), 4-бромбензальдегид (катал. номер B57400), 4-иодбензальдегид (катал. номер 263826), 4-(трифторметил)бензальдегид (катал. номер 224944), 4-метилбензальдегид (катал. номер T35602), 2-фуральдегид (катал. номер 185914), 2-тиофенкарбоксальдегид (катал. номер T32409), морфолин (катал. номер 394467), триэтиламин (катал. номер T0886), диазабициклоундецен (катал. номер 139009), пиперидин (катал. номер 104094), иод кристаллический (катал. номер 229695), тетраметилсилан (катал. номер T24007), муравьиная кислота (катал. номер 33015), диметилформамид-d₇ (катал. номер 1.11656), пиридин-d₅ (катал. номер 532975) (все – Sigma-Aldrich) использовались без дополнительной очистки. Для обескислороживания реакционной массы использовали аргон (высш. сорт, марка 4.3, ООО «Кислород»). Бензальдегид (VIIIа) для реакции тиометилирования 2,4-пентандиона (VI) с 1,2-этандитиолом (VII) получен по стандартной методике.**

* Тутце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории. М.: Мир, 2004. С. 649–653.

** Исагулянц В. И. Синтетические душистые вещества. Ереван: АН Арм. ССР, 1946. С. 299–300.

Расчет количественного параметра атомной эффективности проведен по формуле [1]

$$\text{Атомная эффективность} = \frac{M_w(\text{продуктов реакции})}{\sum M_w(\text{реагентов реакции})} \cdot 100, \quad (1)$$

где M_w — молекулярный вес (г·моль⁻¹).

Синтез 1,2-бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)арилметилсульфанил]этанов (Va–к) (общая методика). Смесь 5 ммоль 2,4-пентандина, 5 ммоль соответствующего альдегида и 0.25 ммоль органического катализатора в 6 мл этанола перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 40 мин. Затем прикапывали 2.5 ммоль 1,2-этандитиола и реакционную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 5 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали образовавшийся осадок, промывали холодным этанолом и сушили на воздухе.

1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)фенилметилсульфанил]этан (Va). Выход 0.90 г (71%), белый порошок, т. пл. 148–150°C. ИК-спектр (вазелин), ν , см⁻¹: 3449, 1726, 1693, 1206, 1143, 1030, 885, 718, 618. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 1.91 с (12H, CH₃), 2.29 с (4H, CH₂), 4.40–4.53 м (2H, CH), 4.67 д.д [2H, (CH), ³J = 12.0, ³J = 8.5 Гц], 7.24–7.39 м (10 H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 30.55 и 30.64 (CH₃), 30.83 (C₂H₄), 47.83 и 47.93 (C^{7,12}), 72.19 и 72.14 (C^{19,22}), 127.83 (C^{Ar}), 128.47 (C^{Ar}), 128.85 (C^{Ar}), 140.28 (C^{1,13}), 201.29 (C=O), 201.71 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 493 [M + Na]⁺ (100). Вычислено C₂₆H₃₀NaO₄S₂ 493.1483, найдено 493.1472, 509 вычислено C₂₆H₃₀KO₄S₂ 509.1223, найдено 509.1215.

1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-3-фторфенилметилсульфанил]этан (Vб). Выход 0.92 г (73%), белый порошок, т. пл. 156–158°C. ИК-спектр (вазелин), ν , см⁻¹: 3394, 1727, 1590, 1145, 957, 868, 729, 636. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 1.96 с (12H, CH₃), 2.29 с (4H, CH₂), 4.44–4.49 м (2H, CH), 4.72 д [2H, (CH), ³J = 12.0 Гц], 7.03–7.17 м (4H, H^{Ar}), 7.21–7.33 м (4H, H^{Ar}), 8.32 с [2H, OH (енол)]. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 30.53 и 30.64 (CH₃), 30.8 и 30.82 (C₂H₄), 47.19 и 47.31 (C^{8,13}), 71.74 (C^{20,23}), 114.58 (²J_{CF} = 21.0 Гц), 115.18 (²J_{CF} = 21.9 Гц), 124.62 (³J_{CF} = 9.5 Гц), 130.69 (²J_{CF} = 8.0 Гц), 143.59 (⁴J_{CF} = 6.9 Гц), 162.43 (¹J_{CF} = 243.8 Гц), 201.18 (C=O), 201.62 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 529 [M + Na]⁺ (100). Вычислено C₂₆H₂₈F₂NaO₄S₂ 529.1295, найдено 529.1229, 545 вычислено C₂₆H₂₈F₂KO₄S₂ 545.1034, найдено 545.1029.

1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-фторфенилметилсульфанил]этан (Vв). Выход 0.90 г (71%), белый порошок, т. пл. 146–148°C. ИК-спектр (ва-

зелин), ν , см^{-1} : 3401, 1731, 1699, 1231, 1150, 1036, 890, 724, 623. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.91 с (12H, CH_3), 2.29 с (4H, CH_2), 4.44–4.49 м (2H, CH), 4.62 д.д [2H, (CH), $^3J = 12.0$, $^3J = 4.5$ Гц], 7.08–7.12 м (4H, H^{Ar}), 7.35–7.38 м (4H, H^{Ar}), 9.99 с [2H, OH (енол)]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.55 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 30.81 ($\underline{\text{C}}_2\text{H}_4$), 47.07 и 47.19 ($\text{C}^{8,13}$), 72.31 и 72.28 ($\text{C}^{20,23}$), 115.64 ($^2J_{\text{CF}} = 21.1$ Гц), 130.46 ($^3J_{\text{CF}} = 7.8$ Гц), 136.63 ($^4J_{\text{CF}} = 2.9$ Гц), 161.61 ($^1J_{\text{CF}} = 244.0$ Гц), 201.24 ($\text{C}=\text{O}$), 201.63 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 529 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (100). Вычислено $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$ 529.1295, найдено 529.1273, 545 вычислено $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{KO}_4\text{S}_2$ 545.1034, найдено 545.1015.

1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-хлорфенилметилсульфанил]этан (Vг). Выход 0.82 г (61%), белый порошок, т. пл. 152–154°C. ИК-спектр (вазелин), ν , см^{-1} : 3464, 1733, 1697, 1213, 1145, 1180, 1014, 834, 750, 619. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.94 с (12H, CH_3), 2.29 с (4H, CH_2), 4.46 д.д [2H, (CH), $^3J = 12.0$, $^3J = 7.2$ Гц], 4.64 д.д [2H, (CH), $^3J = 12.0$, $^3J = 8.0$ Гц], 7.35 уш.с (8H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.67 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 30.83 ($\underline{\text{C}}_2\text{H}_4$), 47.09 и 47.15 ($\text{C}^{8,13}$), 72.00 и 72.08 ($\text{C}^{20,23}$), 128.78 (C^{Ar}), 130.33 (C^{Ar}), 132.28 ($\text{C}^{4,14}$), 139.63 ($\text{C}^{1,17}$), 201.16 ($\text{C}=\text{O}$), 201.57 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 561 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (100). Вычислено $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$ 561.0704, найдено 561.0705, 577 вычислено $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{KO}_4\text{S}_2$ 577.0443, найдено 577.0448.

1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-бромфенилметилсульфанил]этан (Vд). Выход 0.89 г (57%), белый порошок, т. пл. 164–166°C. ИК-спектр (вазелин), ν , см^{-1} : 3405, 1733, 1699, 1266, 1149, 1077, 1018, 830, 727. Спектр ЯМР ^1H (ДМФА- d_7), δ , м. д.: 2.23 с (12H, CH_3), 2.59 с (4H, CH_2), 4.72–4.79 м (2H, CH), 4.82–4.91 м (2H, CH), 7.58–7.69 м (2H, H^{Ar}), 7.72–7.78 м (2H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.37 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 30.79 ($\underline{\text{C}}_2\text{H}_4$), 47.40 и 47.47 ($\text{C}^{8,13}$), 72.43 и 72.38 ($\text{C}^{20,23}$), 120.93 ($\text{C}^{1,17}$), 130.85 (C^{Ar}), 131.77 (C^{Ar}), 140.18 ($\text{C}^{4,14}$), 201.26 ($\text{C}=\text{O}$), 201.85 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 648 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (100). Вычислено $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$ 648.9693, найдено 648.9648, 664 вычислено $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{KO}_4\text{S}_2$ 664.9433, найдено 664.9457.

1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-иодфенилметилсульфанил]этан (Ve). Выход 1.16 г (64%), белый порошок, т. пл. 148–150°C. ИК-спектр (вазелин), ν , см^{-1} : 3343, 1733, 1585, 1262, 1140, 1004, 819, 758, 682. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.96 с (12H, CH_3), 2.33 с (4H, CH_2), 4.39–4.54 м (2H, CH), 4.61–4.73 м (2H, CH), 7.61–7.73 м (4H, H^{Ar}), 7.12–7.28 м (4H, H^{Ar}), 9.97 с [2H, OH (енол)]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.01 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 30.83 ($\underline{\text{C}}_2\text{H}_4$), 49.75

и 49.79 ($\text{C}^{8,13}$), 71.80 и 71.84 ($\text{C}^{20,23}$), 93.86 ($\text{C}^{1,17}$), 131.39 (C^{Ar}), 137.14 ($\text{C}^{4,14}$), 138.63 (C^{Ar}), 201.17 ($\text{C}=\text{O}$), 201.58 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 744 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (100). Вычислено $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{I}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$ 744.9416, найдено 744.9490, 760 вычислено $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{I}_2\text{KO}_4\text{S}_2$ 760.9155, найдено 760.9136.

1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-(трифторметил)метилсульфанил]этан (Vж). Выход 1.25 г (82%), белый порошок, т. пл. 124–126°C. ИК-спектр (вазелин), ν , см^{-1} : 3409, 1700, 1620, 602, 1265, 1136, 1018, 1072, 847, 720. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.96 с (12H, CH_3), 2.31 с (4H, CH_2), 4.56 д.д [2H, (CH), $^3J = 12.0$, $^3J = 7.5$ Гц], 4.76 д.д [2H, (CH), $^3J = 12.0$, $^3J = 20.3$ Гц], 7.55–7.58 м (4H, H^{Ar}), 7.62–7.65 м (4H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.55 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 30.78 ($\underline{\text{C}}_2\text{H}_4$), 47.15 ($\text{C}^{9,14}$), 71.63 и 71.78 ($\text{C}^{23,26}$), 125.65 ($^1J_{\text{CF}} = 271$ Гц), 126.41 ($^3J_{\text{CF}} = 3.7$ Гц), 128.19 ($^2J_{\text{CF}} = 32$ Гц), 129.19 ($^4J_{\text{CF}} = 1$ Гц), 145.67 ($J_{\text{CF}} = 10$ Гц), 201.09 ($\text{C}=\text{O}$), 201.54 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 629 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (100). Вычислено $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{NaO}_4\text{S}_2$ 629.1231, найдено 629.1217, 645 вычислено $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{KO}_4\text{S}_2$ 645.0970, найдено 645.0957.

1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-толилметилсульфанил]этан (Vз). Выход 0.95 г (76%), белый порошок, т. пл. 164–166°C. ИК-спектр (вазелин), ν , см^{-1} : 3388, 1729, 1700, 1261, 1138, 823, 729. Спектр ЯМР ^1H ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$), δ , м. д.: 1.95 с (12H, CH_3), 2.17 с (6H, CH_3), 2.39 с (4H, CH_2), 4.74 д.д [2H, (CH)], $^3J = 12.0$, $^3J = 8.0$ Гц], 4.85–4.93 м [2H, (CH)], 7.09 д [4H, (H^{Ar}), $^3J = 7.5$ Гц], 7.34 д [4H, (H^{Ar}), $^3J = 7.5$ Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.71 ($\text{Ph}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 29.54 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 29.98 ($\underline{\text{C}}_2\text{H}_4$), 48.24 и 48.30 ($\text{C}^{7,12}$), 73.76 ($\text{C}^{20,23}$), 128.43 (C^{Ar}), 128.49 (C^{Ar}), 136.99 ($\text{C}^{1,13}$), 137.37 ($\text{C}^{4,16}$), 200.80 ($\text{C}=\text{O}$), 201.11 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 521 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (100). Вычислено $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NaO}_4\text{S}_2$ 521.1796, найдено 521.1798, 537 вычислено $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{KO}_4\text{S}_2$ 537.1536, найдено 537.1539.

1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-метоксиметилсульфанил]этан (Vi). Выход 0.89 г (67%), белый порошок, т. пл. 172–174°C. ИК-спектр (вазелин), ν , см^{-1} : 3390, 1729, 1612, 1267, 1179, 1030, 833, 764. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.90 с (12H, CH_3), 2.27 с (4H, CH_2), 3.74 с (6H, OCH_3), 4.40 д.д [2H, (CH), $^3J = 11.5$, $^3J = 7.3$ Гц], 4.54 д.д [2H, (CH), $^3J = 12.0$, $^3J = 5.0$ Гц], 6.83–6.86 м (4H, H^{Ar}), 7.22–7.26 м (4H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.52 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 30.80 ($\underline{\text{C}}_2\text{H}_4$), 47.39 и 47.48 ($\text{C}^{9,14}$), 55.44 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 72.56 и 72.61 ($\text{C}^{21,24}$), 114.15 (C^{Ar}), 129.70 (C^{Ar}), 131.84 и 131.90 ($\text{C}^{4,15}$), 158.79 ($\text{C}^{1,18}$), 201.39 ($\text{C}=\text{O}$), 201.79 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 553 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (100). Вычислено $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NaO}_6\text{S}_2$ 553.1694,

найденно 553.1656, 569 вычислено $C_{28}H_{34}KO_6S_2$ 569.1434, найденно 569.1486.

1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)(фуран-2-ил)метиленсульфанил]этан (Vй). Выход 0.95 г (84%), белый порошок, т. пл. 144–146°C. ИК-спектр (вазелин), ν , cm^{-1} : 3398, 1691, 1196, 1143, 1014, 745. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.07 с (12H, CH_3), 2.27 с (4H, CH_2), 4.60–4.62 м (2H, CH), 4.65–4.68 м (2H, CH), 6.34–6.36 м (2H, CH), 6.37–6.39 м (2H, CH), 7.57–7.60 м (2H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.43 ($\underline{C}H_3$), 30.65 (\underline{C}_2H_4), 40.66 и 40.69 ($C^{6,11}$), 70.03 ($C^{17,20}$), 108.10 ($C^{3,15}$), 113.71 ($C^{4,16}$), 143.11 ($C^{2,14}$), 152.16 ($C^{5,12}$), 201.22 ($C=O$), 201.25 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 473 [$M + Na$] $^+$ (100). Вычислено $C_{22}H_{26}NaO_6S_2$ 473.1068, найденно 473.1089, 489 вычислено $C_{22}H_{26}KO_6S_2$ 489.0808, найденно 489.0832.

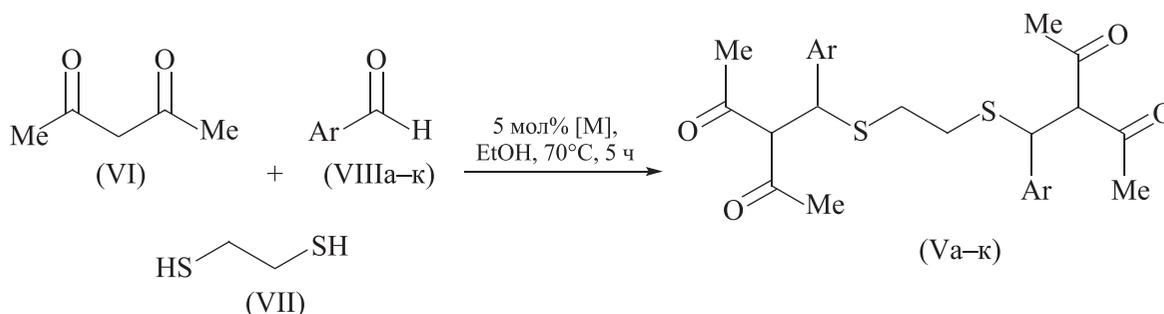
1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)(тиофен-2-ил)метиленсульфанил]этан (Vк). Выход 0.91 г (72%), белый порошок, т. пл. 150–152°C. ИК-спектр (вазелин), ν , cm^{-1} : 3351, 1690, 1280, 1195, 1143, 1080, 969, 852, 703, 620. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.02 с (12H, CH_3), 2.27 с (4H, CH_2), 4.53 д.д [2H, (CH), $^3J = 11.6$, $^3J = 7.5$ Гц], 4.81–4.88 м (2H, CH), 6.89–6.92 м (2H, CH), 7.01 т [2H, (CH), $^3J = 4.0$ Гц], 7.44–7.46 м (2H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.42 ($\underline{C}H_3$), 30.78 (\underline{C}_2H_4), 43.06 и 43.69 ($C^{6,11}$), 73.28 и 73.33 ($C^{17,20}$), 126.39 ($C^{3,15}$), 127.04 ($C^{2,14}$), 128.86 ($C^{4,16}$), 144.05 ($C^{5,12}$), 201.12 ($C=O$), 201.24 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 505 [$M + Na$] $^+$ (100). Вычислено $C_{22}H_{26}NaO_4S_4$ 505.0612, найденно 505.0688, 521 вычислено $C_{22}H_{26}KO_4S_4$ 521.0351, найденно 521.0331.

Исследование противогрибковой активности. В качестве тест-культур использованы микроскопические грибы *Bipolaris sorokiniana* (UIB F-9), *Fusarium oxysporum* (UIB F-15, ВКМ F-137) и *Rhizoctonia solani* (UIB F-38, ВКМ F-895) (коллекция микроорганизмов Уфимского Института биологии УФИЦ РАН). Оценка фунгицидной активности в отношении тест-культур проведена методом диффузии в картофельно-глюкоз-

ный агар (приготовлен из порошка Potato Dextrose Agar, HiMedia Laboratories) [13]. В качестве стандарта использован раствор флуконазола [Дифлюкан®, раствор для инфузий, Pfizer Ink., состав на 1 мл: 2.0 мг 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-пропанола, 9.0 мг NaCl, вода для инъекций до 1 мл]. Испытываемые вещества и раствор флуконазола добавляли в лунки по 100 мкл. Результаты испытаний оценивали по диаметру зоны угнетения роста фитопатогенных грибов после инкубации в течение 7 сут при 22°C. Измерения выполняли в двух взаимно перпендикулярных направлениях и рассчитывали диаметр зоны подавления как среднее арифметическое полученных значений. Статистическую обработку результатов проводили, используя t-критерий Стьюдента, критический уровень значимости $p = 0.05\%$. Образцы были предварительно растворены в диметилформамиде с рабочей 0.5%-ной концентрацией, сам растворитель, как было показано нами ранее, не оказывал влияние на развитие тест-культур [14].

Обсуждение результатов

Нами изучен синтез бис(арилсульфанилдикетон) реакцией по $C(\alpha)-H$ положению ацетилацетона (VI) с 1,2-этандитиолом (VII) и ароматическими альдегидами (VIIIа-к) в присутствии органических катализаторов. На примере модельной трехкомпонентной реакции тиометилирования 2,4-пентандиона, 1,2-этандитиола и 4-фторбенальдегида (VIIIв) подобраны условия синтеза целевого блок-синтона 1,2-бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-фторфенилметиленсульфанил]этана (Vв). Реакция реализуется при молярном соотношении реагентов 2:1:2 в среде этилового спирта при температуре 70°C в течение 5 ч в присутствии 5 мол% органических катализаторов (табл. 1).



где Ar = C_6H_5 (а), 3-F- C_6H_4 (б), 4-F- C_6H_4 (в), 4-Cl- C_6H_4 (г), 4-Br- C_6H_4 (д), 4-I- C_6H_4 (е), 4-CF $_3$ - C_6H_4

(ж), 4-CH $_3$ - C_6H_4 (з), 4-OCH $_3$ - C_6H_4 (и), Furyl (й), Thienyl (к).

Таблица 1

Зависимость выхода 1,2-бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-фторфенилметилсульфанил]этана от условий реакции тиометилирования

Катализатор [М]	Растворитель	Выход 1,2-бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-фторфенилметилсульфанил]этана,* %
Без катализатора	C ₂ H ₅ ОН	0
Триэтиламин	C ₂ H ₅ ОН	67
Пиперидин	C ₂ H ₅ ОН	71
Диазабициклоундецэн	C ₂ H ₅ ОН	53
Морфолин	C ₂ H ₅ ОН	35
Пиперидин	H ₂ O	57
Пиперидин	CH ₃ CN	38

* Указан препаративный выход.

Из серии испытанных органических катализаторов в мультикомпонентной реакции наибольшую каталитическую активность проявил пиперидин с выходом 71% целевого продукта (Vв) (табл. 1). Отметим, что способ конденсации 1,3-дикарбониллов, ароматических альдегидов и моноиолов с использованием в качестве катализатора 10 мол% пиперидина был описан ранее [6]. Выбор этилового спирта в качестве растворителя определяется хорошей растворимостью исходных реактантов, доступностью и низкой токсичностью. Реакции в других полярных растворителях привели к снижению выхода продукта (Vв). В результате проведения пиперидин-катализируемой реакции тиометилирования дикетона (VI) с участием различных ароматических альдегидов (VIIIа–к) получена серия целевых блок-синтонов (V). Продукты реакции (Va–к) из-за ограниченной растворимости в этаноле выпадали в осадок. Выход бис-дикетонов (V) варьировался от 57 до 84% в зависимости от исходного альдегида (VIIIа–к).

Структура полученных соединений (Va–к) установлена на основании данных ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H является отсутствие сигнала кислого протона в слабопольной области при δ_H ~ 16 м. д., наличие которого отмечалось для описанных ранее α,ω-бис(пентан-2,4-дион-3-илметилсульфанил)алканов [3]. Например, только для соединений (Vв,е) имеется синглетный сигнал в области δ_H ~ 9 м. д. и для (Vб) — в области δ_H ~ 8.32 м. д., соответствующие гидроксильной группе енольной формы 2,4-пентандионового фрагмента. По данным спектров ЯМР ¹H и ¹³C продукты (Va–к) образуются в виде смеси диастереомеров, о чем свидетельствует характерное расщепление сигналов атомов водо-

рода и углерода двух хиральных центров SCHPh. Например, для соединения (Vг) в спектре ЯМР ¹H сигналы протонов метиновой группы проявляются в виде дублета дублетов с величиной химического сдвига δ_H 4.46 м. д. (³J = 12.0, ³J = 7.2 Гц), а в спектре ЯМР ¹³C неэквивалентные атомы углерода имеют значения химических сдвигов δ_C 47.09 и 47.15 м. д. В ИК-спектрах продуктов реакции имеется интенсивная полоса поглощения в области 1700 см⁻¹, относящиеся к валентным колебаниям C=O-группы, что также подтверждает преобладание кето-формы у данных соединений как в растворе, так и в твердом виде. Масс-спектры высокого разрешения бис-дикетонов (Va–к), зарегистрированные в режиме ионизации электрораспылением, содержали интенсивные пики ионов [M + Na]⁺ и [M + K]⁺.

Отметим, что разработанная методология синтеза бис(арилсульфанилдикетонов) (V) соответствует таким принципам «зеленой химии», как атом-экономичность (параметр АЭ = 94%), отсутствие опасных побочных продуктов, использование органических катализаторов и нетоксичного растворителя [1].

Методом *in vitro* проведен первичный скрининг полученных новых сульфаниларил бис-дикетонов на фунгицидную активность в отношении фитопатогенных грибов *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum* и *Rhizoctonia solani*. Фунгистатическим эффектом в отношении всех трех микроскопических грибов обладает соединение (Vв), содержащее атом фтора в *para*-положении бензольного кольца, а также соединения (Vг) и (Vд) в отношении *Bipolaris sorokiniana* и *Rhizoctonia solani* с атомами хлора и брома в *para*-положении фенильного кольца (табл. 2). Наименее чувствительным по отношению к серо-содержащим соединениям оказались микромицеты *Fusarium oxysporum*, при этом практически все

Таблица 2

Биологическая активность сульфаниларилзамещенных бис-дикетонов в отношении микроскопических грибов

Соединение	Диаметр зоны ингибирования роста фитопатогенных грибов в зоне действия вещества, мм		
	<i>Bipolaris sorokiniana</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>
1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)фенилметилсульфанил]этан (Va)	Спорообразование	Спорообразование	Отдельные депигментированные колонии*
1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-3-фторфенилметилсульфанил]этан (Vб)	21.6 ± 8.1	Спорообразование	Нет развития гриба
1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-фторфенилметилсульфанил]этан (Vв)	16.3 ± 1.2	17.5 ± 0.7	14.0 ± 1.2
1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-хлорфенилметилсульфанил]этан (Vг)	16.0 ± 2.5	Спорообразование	33.8 ± 4.7
1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-бромфенилметилсульфанил]этан (Vд)	17.5 ± 1.2	Спорообразование	29.0 ± 3.7
1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-иодфенилметилсульфанил]этан (Ve)	Отдельные депигментированные колонии *	Спорообразование	Отдельные депигментированные колонии*
1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-(трифторметил)метилсульфанил]этан (Vж)	Спорообразование	Спорообразование	Нет развития гриба
1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-толилметилсульфанил]этан (Vз)	34.6 ± 8.3	Спорообразование	Нет развития гриба
1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)-4-метоксиметилсульфанил]этан (Vi)	Нет развития гриба	23.0 ± 8.1	Нет развития гриба
1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)(фуран-2-ил)метилсульфанил]этан (Vй)	Спорообразование	Спорообразование	Нет развития гриба
1,2-Бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)(тиофен-2-ил)метилсульфанил]этан (Vк)	Нет развития гриба	27.9 ± 4.4	Нет развития гриба
Флуконазол	20.7 ± 1.2	Спорообразование	25.8 ± 2.1
Контроль (развитие грибов на картофельно-глюкозном агаре в отсутствие добавок)	Спорообразование	Спорообразование	Образование хламидоспор

* Фунгистатическое действие.

синтезированные соединения активны в отношении *Rhizoctonia solani*. Примечательно, что из серии галогензамещенных производных (3-F—C₆H₄, 4-F—C₆H₄, 4-Cl—C₆H₄, 4-Br—C₆H₄, 4-I—C₆H₄, 4-CF₃—C₆H₄) соединение (Vв), имеющее атом фтора в *para*-положении молекулы, в большей степени подавляет рост трех тест-культур. Наибольшей фунгицидной активностью, превышающей активность препарата сравнения, проявляют соединения (Vi) и (Vк), содержащие *para*-метоксифенильную группу и тиенильный фрагмент. Следует отметить, что фунгицидная активность данных соединений превышает активность 1,2-бис[(пентан-2,4-дион-3-ил)метилсульфанил]-

этана (III) и незначительно уступает ранее описанному 3-[(фенилсульфанил)метил]пентантан-2,4-диону (II) [3, 9].

Таким образом, на основании полученных результатов можно сказать, что на фунгицидную активность синтезированных бис(арилсульфанилдикетонов) (Va–к) оказывает влияние природа заместителя в ароматическом кольце.

Выводы

Показано, что в отличие от катализа кислотами Льюиса синтез арилзамещенных β-сульфа-

нил-2,4-пентандионов реализуется в присутствии органических катализаторов — триэтиламина, пиперидина, диазабициклоундецена и морфолина. Разработан пиперидин-катализируемый метод синтеза бис(арилсульфанилдикетонов) с выходом от 60 до 80%, основанный на мультикомпонентной сборке молекул 2,4-пентандиона, 1,2-этандитиола и ароматических альдегидов. Данный синтез согласуется с принципами «зеленой химии»: 94%-ная атомная эффективность, органический катализ, побочный продукт — вода и экологичный растворитель — этанол. Установлено, что арилсульфанил бис-1,3-дикетоны проявляют более выраженную фунгицидную активность по отношению к фитопатогенным грибам *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum* и *Rhizoctonia solani* по сравнению с метилсульфанил бис-1,3-дикетоном и препаратом сравнения флуканазолом. Полученные бис(арилметилсульфанилдикетоны), как строительные блоки, могут быть использованы для трансформаций по 1,3-дикарбонильным группам под действием различных бинуклеофильных реагентов.

Финансирование работы

Междисциплинарная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Института нефтехимии и катализа — обособленного структурного подразделения Уфимского федерального исследовательского центра РАН (FMRS-2022-0074 и FMRS-2022-0079), а также в рамках государственного задания Минобрнауки России № 075-03-2021-607 по теме № 122031100163-4 с использованием оборудования центра коллективного пользования УФИЦ РАН «Агидель».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация о вкладе авторов

Н. С. Ахмадиев — выполнение экспериментов по синтезу, выделению, идентификации целевых бис(арилсульфанилдикетонов); Н. Ф. Галимзянова — проведение экспериментов по первичному скринингу серии синтезированных соединений на фунгицидную активность; В. Р. Ахметова — постановка задачи и обсуждение результатов исследования.

Информация об авторах

Ахмадиев Наиль Салаватович, к.х.н., н.с. лаборатории молекулярного дизайна и биологического скрининга веществ-кандидатов для фарминдустрии ИНК УФИЦ РАН

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8625-4674>

Галимзянова Наилья Фауатовна, к.б.н., в.н.с. лаборатории прикладной микробиологии УИБ УФИЦ РАН

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6137-6472>

Ахметова Внира Рахимовна, д.х.н., проф., заведующая лабораторией гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-7046>

Список литературы

- [1] *Margalef J., Samec J. S. M.* Assessing methodologies to synthesize α -sulfenylated carbonyl compounds by green chemistry metrics // *ChemSusChem*. 2021. V. 14. N 3. P. 808–823. <https://doi.org/10.1002/cssc.202002409>
- [2] *Akhmetova V. R., Akhmadiev N. S., Starikova Z. A., Tulyabaev A. R., Mescheryakova E. S., Ibragimov A. G.* Catalytic multicomponent thiomethylation of aliphatic 1,3-diketones as efficient one-pot synthesis of novel bis(1,3-diketone-2-ylmethylsulphonyl)alkanes // *Tetrahedron*. 2015. V. 71. N 40. P. 7722–7728. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.07.055>
- [3] *Ахметова В. Р., Ахмадиев Н. С., Мещерякова Е. С., Халилов Л. М., Ибрагимов А. Г.* Многокомпонентный синтез и биологическая активность (сульфанилалкил)замещенных азагетероциклов // *Химия гетероцикл. соединений*. 2014. № 5. С. 806–815. <https://www.elibrary.ru/yhjyir> [*Akhmetova V. R., Akhmadiev N. S., Meshcheryakova E. S., Khalilov L. M., Ibragimov A. G.* Multicomponent synthesis and biological activity of (sulfanylalkyl)-substituted azaheterocycles // *Chem. Heterocycl. Compd*. 2014. V. 50. P. 742–751. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1529-9>].
- [4] *Li L., Bokai L., Qi W., Xianfu L.* Catalyst-free multicomponent synthesis of β -mercapto diketones in water // *Chin. J. Chem*. 2011. V. 29. N 9. P. 1856–1862. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201180324>
- [5] *Ma X., Zhang M., Wang B., Min F.* Microwave-assisted synthesis of β -thiodiketone compounds by multicomponent reaction // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem*. 2015. V. 190. P. 1108–1114. <https://doi.org/10.1080/10426507.2014.974091>
- [6] *Dar A. A., Enjamuri N., Shadab Md., Ali N., Khan A. T.* Synthesis of unsymmetrical sulfides and their oxidation to sulfones to discover potent antileishmanial agents // *ACS Comb. Sci*. 2015. V. 17. N 11. P. 671–681. <https://doi.org/10.1021/acscombsci.5b00044>

- [7] *Chen Q., Wang X., Wen C., Huang Y., Yan X., Zeng J.* Cs₂CO₃-promoted cross-dehydrogenative coupling of thiophenols with active methylene compounds // *RSC Adv.* 2017. V. 7. P. 39758–39761. <https://doi.org/10.1039/C7RA06904A>
- [8] *Jimeno C.* Water in asymmetric organocatalytic systems: A global perspective // *Org. Biomol. Chem.* 2016. V. 14. P. 6147–6164. <https://doi.org/10.1039/C6OB00783J>
- [9] *Ахмадиев Н. С., Ахметова В. Р., Бойко Т. Ф., Ибрагимов А. Г.* Катализируемая никелем многокомпонентная гетероциклизация 2,4-пентандиона в сульфанилметил-1*H*-пиразолы // *Химия гетероцикл. соединений.* 2018. Т. 54. № 3. С. 344–350. <https://www.elibrary.ru/vbogra> [*Akhmadiev N. S., Akhmetova V. R., Boiko T. F., Ibragimov A. G.* Nickel-catalyzed multicomponent heterocyclization of 2,4-pentanedione to sulfanylmethyl-1*H*-pyrazoles // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2018. V. 54. P. 344–350. <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2271-5>].
- [10] *Ragavan R. V., Vijayakumar V., Kumari N. S.* Synthesis of some novel bioactive 4-oxy/thio substituted-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-ones via efficient cross-Claisen condensation // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. V. 44. P. 3852–3857. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.04.010>
- [11] *Akhmetova V. R., Galimova R. A., Akhmadiev N. S., Galimova A. M., Khisamutdinov R. A., Nurtdinova G. M., Agletdinov E. F., Kataev V. A.* Synthesis of bis(isoxazol-4-ylmethylsulfanyl)alkanes and some metal complexes as a hepatoprotective agents // *Adv. Pharm. Bull.* 2018. V. 8. N 2. P. 267–275. <https://doi.org/10.15171/apb.2018.031>
- [12] *Diversity-oriented synthesis: Basics and applications in organic synthesis, drug discovery, and chemical biology* / Ed. by A. Trabocchi. John Wiley & Sons, 2013. P. 1–26.
- [13] *Bonev B., Hooper J., Parisot J.* Principles of assessing bacterial susceptibility to antibiotics using the agar diffusion method // *Antimicrob. Chemother.* 2008. V. 61. N 6. P. 1295–1301. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn090>
- [14] *Баева Л. А., Бикташева Л. Ф., Фатыхов А. А., Галимзянова Н. Ф.* Синтез и исследование фунгицидной активности 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметилизоксазолов // *ЖПХ.* 2022. Т. 95. № 7. С. 938–944. <https://www.elibrary.ru/docrow> [*Baeva L. A., Biktasheva L. F., Fatykhov A. A., Galimzyanova N. F.* Synthesis and fungicidal activity of 4-[(alkylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethylisoxazoles // *Russ. J. Appl. Chem.* 2022. V. 95. P. 1030–1035. <https://doi.org/10.1134/S1070427222070151>].
-