

Г. Р. Хабибуллина (к.х.н., с.н.с.)<sup>1</sup>, Н. Ф. Галимзянова (к.б.н., в.н.с.)<sup>2</sup>,  
В. Р. Ахметова (д.х.н., проф.)<sup>1</sup>, А. Г. Ибрагимов (д.х.н., проф.)<sup>1</sup>

## N-ЗАМЕЩЕННЫЕ ДИТИАЗЕПАНЫ И ДИОКСАДИТИАЗАЦИКЛОТРИДЕКАНЫ: СИНТЕЗ И ФУНГИЦИДНЫЕ СВОЙСТВА

<sup>1</sup> Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН  
лаборатория гетероатомных соединений  
450075, г. Уфа, пр. Октября, 141, тел./факс (347) 2842750, e-mail: vnirara@mail.ru  
<sup>2</sup> Уфимский Институт биологии УФИЦ РАН,  
лаборатория прикладной микробиологии  
450054, г. Уфа, пр. Октября, 69, тел./факс (347) 2356247, e-mail: galnailya@mail.ru

G. R. Khabibullina<sup>1</sup>, N. F. Galimzyanova<sup>2</sup>, V. R. Akhmetova<sup>1</sup>, A. G. Ibragimov<sup>1</sup>

## N-SUBSTITUTED DITHIAZEPANES AND DIOXADITHIAZACYCLOTRIDECANES: SYNTHESIS AND FUNGICIDAL PROPERTIES

<sup>1</sup> Institute of Petrochemistry and Catalysis of RAS  
141, Prospekt Oktyabrya Str., 450075, Ufa, Russia, ph. (347) 2842750, e-mail: vnirara@mail.ru  
<sup>2</sup> Institute of Biology Ufa Research Centre RAS  
69, Prospekt Oktyabrya Str., 450054, Ufa, Russia, ph. (347) 2356247, e-mail: galnailya@mail.ru

Трехкомпонентной циклоконденсацией первичных аминов с формальдегидом и 1,2-этандитиолом или 3,6-диокса-1,8-октандитиолом синтезированы N-замещенные 1,5,3-дитиазепаны и 1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридеканы, для которых изучены фунгицидные свойства в отношении фитопатогенных микроскопических грибов (*Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*). Показано, что 3-пропил-, 3-фенил-, 3-(4-фтор-3-нитрофенил)-1,5,3-дитиазепаны, 3-(1-карбоксиметил)-1,5,3-дитиазепан-3-иум хлорид и 3-(4-фтор-3-нитрофенил)-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридекан подавляют развитие *Rhizoctonia solani*.

**Ключевые слова:** 1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридеканы; 3,6-диокса-1,8-октандитиол; 1,5,3-дитиазепаны; микроскопические грибы; фунгицидная активность; 1,2-этандитиол; *Rhizoctonia solani*.

**Работа выполнена в рамках проектной части государственного задания (АААА-А17-117012610060-7) и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Академии наук Республики Башкортостан (проект №17-43-020292 p\_a).**

N-Substituted 1,5,3-dithiazepanes and 1,11-dioxa-4,8-dithia-6-azacyclotridecanes was synthesized by three-component cyclocondensation of primary amines with formaldehyde and 1,2-ethanedithiol or 3,6-dioxa-1,8-octanedithiol. Fungicidal properties of synthesized heterocycles against phytopathogenic microscopic fungi (*Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*) were studied. It was shown that 3-propyl-, 3-phenyl-, 3-(4-fluoro-3-nitrophenyl)-1,5,3-dithiazepanes, 3-(1-carboxymethyl)-1,5,3-dithiazepan-3-ium chloride and 3-(4-fluoro-3-nitrophenyl)-1,11-dioxa-4,8-dithia-6-azacyclotridecan suppress the development of *Rhizoctonia solani*.

**Key words:** fungicidal activity; 1,11-dioxa-4,8-dithia-6-azacyclotridecanes; 1,5,3-dithiazepanes; microscopic fungi; *Rhizoctonia solani*.

**The work was performed as part of the project part of the state task (АААА-А17-117012610060-7) and with financial support from the Russian Foundation for Basic Research and the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan (project No. 17-43-020292 p\_a).**

Дата поступления 04.10.18

Фитопатогенные грибы вызывают опасные заболевания сельскохозяйственных культур — фитофтороз, мучнистую росу, ржавчину и др. <sup>1</sup>. Из большого числа синтетических контактных фунгицидов, применяемых против этих заболеваний, как правило, наиболее активными являются серу- и азотсодержащие соединения и их соли, которые угнетают жизнедеятельность грибов <sup>2, 3</sup>.

В данной работе изучены синтез и фунгицидная активность N-замещенных 1,5,3-дителиазепанов и 1,11-диокса-4,8-дителиа-6-азациклотридеканов по отношению к патогенным микроскопическим грибам, вызывающим различные заболевания сельскохозяйственных культур.

### Экспериментальная часть

Для синтеза N-замещенных 1,5,3-дителиазепанов и 1,11-диокса-4,8-дителиа-6-азациклотридеканов использовали коммерчески доступные исходные соединения с чистотой более 97%. Масс-спектры соединений зарегистрированы на спектрометре Bruker MALDI-TOF Autoflex III, в качестве матрицы использована синапиновая кислота. Содержание серы и хлора определено по методу Шенигера <sup>4</sup>. Температуры плавления определены на приборе РНМК 80/2617 (столике Кофлера).

**Методика трехкомпонентной конденсации аминов и глицина с формальдегидом и 1,2-этандитиолом (или 3,6-диокса-1,8-октандитиолом).**

N-Замещенные 1,5,3-дителиазепаны и 1,11-диокса-4,8-дителиа-6-азациклотридеканы получены ранее разработанным нами методом <sup>5-7</sup>. В стеклянный реактор при 20 °С помещали водный раствор формальдегида (37%, 1.5 мл, 20 ммоль) и 1,2-этандитиол (0.8 мл, 10 ммоль) (или 3,6-диокса-1,8-октандитиол (1.6 мл, 10 ммоль)) и перемешивали в течение 30 мин. Затем к полученному раствору по каплям добавляли амин или глицин (10 ммоль, 4-фтор-3-нитроанилин растворяли в 5 мл  $\text{CHCl}_3$ , глицин в 5 мл воды), реакционную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре (~20 °С), экстрагировали хлороформом, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и упаривали на роторном испарителе. Продукты очищали методом колоночной хроматографии. Реакционную смесь соединения **3d** упаривали на роторном испарителе, промывали горячей водой и сушили на воздухе <sup>6</sup>.

**Синтез 3-(1-карбоксиметил)-1,5,3-дителиазепан-3-иум хлорида (4).** К раствору, содержащему 0.193 г (1 ммоль) 2-(1,5,3-дителиазепан-3-ил)этановой кислоты (**3d**) в 5 мл воды, при

непрерывном перемешивании на магнитной мешалке прибавляли 0.12 мл (1.5 ммоль)  $\text{HCl}$  (37% раствор) и перемешивали в течение 2 ч. Водный раствор оставляли испаряться при комнатной температуре, через ~3 сут выпадали белые кристаллы комплекса **4**.

**3-Пропил-1,5,3-дителиазепан (3a).** Прозрачное масло, выход 90%. Физико-химические и спектральные характеристики соединения идентичны описанному в работе <sup>5</sup>.

**3-Фенил-1,5,3-дителиазепан (3b).** Бесцветные кристаллы, выход 77%.  $R_f$  0.78 (гексан— $\text{CHCl}_3$ , 1 : 2), т. пл. 42-44 °С (гексан— $\text{CHCl}_3$ , 1 : 2). Физико-химические и спектральные характеристики соединений идентичны описанным в работе <sup>6</sup>.

**3-(4-Фтор-3-нитрофенил)-1,5,3-дителиазепан (3c).** Желтый порошок, выход 93%.  $R_f$  0.79 ( $\text{CHCl}_3$ — $\text{AcOEt}$ , 1 : 1), т. пл. 158-160 °С. Физико-химические и спектральные характеристики соединения идентичны описанному в работе <sup>6</sup>.

**2-(1,5,3-Дителиазепан-3-ил)этановая кислота (3d).** Бесцветные кристаллы, выход 98%, т.пл. 143-145 °С. Физико-химические и спектральные характеристики соединения **3d** идентичны описанному в работе <sup>7</sup>.

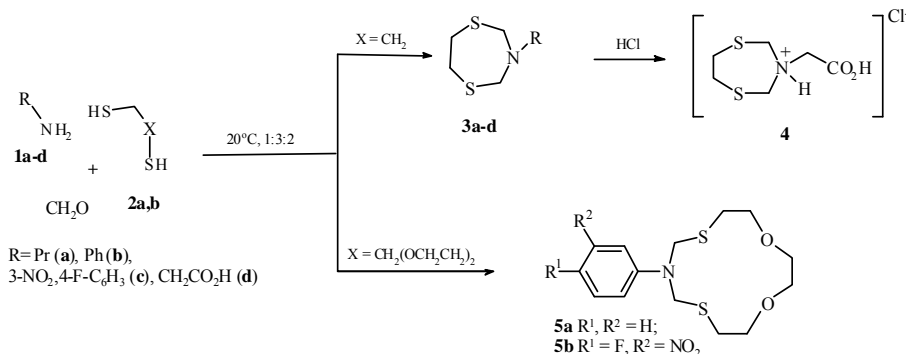
**3-(1-Карбоксиметил)-1,5,3-дителиазепан-3-иум хлорид (4).** Белые кристаллы, выход 45%, т.пл. 131-133 °С (из воды). Масс-спектр (Maldi-TOF):  $m/z$  вычислено  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{ClNS}_2$  [ $\text{M}-\text{H}$ ]<sup>+</sup> 227.9920, найдено 228.0759. Найдено: S 30.3, Cl 14.56;  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ClNS}_2$ . Вычислено: S 27.91, Cl 15.43.

**6-Фенил-1,11-диокса-4,8-дителиа-6-азациклотридекан (5a).** Бесцветные кристаллы, выход 70%.  $R_f$  0.48 (*cycle*- $\text{C}_6\text{H}_{12}$ — $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1 : 1), т. пл. 102-104 °С (*cycle*- $\text{C}_6\text{H}_{12}$  — 1 : 1). Физико-химические и спектральные характеристики соединения **3d** идентичны описанному в работе <sup>6</sup>.

**3-(4-Фтор-3-нитрофенил)-1,11-диокса-4,8-дителиа-6-азациклотридекан (5b).** Желтый порошок, выход 74%.  $R_f$  0.76 (бензол— $\text{AcOEt}$ , 1 : 2), т. пл. 114-117 °С. Физико-химические и спектральные характеристики соединения **5b** идентичны описанному в работе <sup>6</sup>.

**Методика тестирования фунгицидной активности синтезированных соединений на микроскопических грибах.**

Оценку фунгицидной активности <sup>8</sup> проводили методом диффузирования в агар <sup>9</sup>. В качестве тест-культур использовали микроскопические грибы из коллекции лаборатории прикладной микробиологии УИБ УФИЦ РАН. Поверхность питательной среды (картофельно-глюкозный агар), разлитой по 20–25 мл в стандартные чашки Петри ( $d=90$  мм), засеивали суспензией спор тест-культур грибов.



## Схема

Затем в среде сверлом диаметром 10 мм вырезали 4 лунки, в которые помещали по 100 мкл испытываемых растворов. Фунгицидную активность оценивали по диаметру зоны подавления роста микромицетов, а также наблюдая за развитием тест культур с использованием светового микроскопа. Контролем служило развитие грибов на питательной среде. Время инкубации 7 сут при 28 °С. Повторность экспериментов трехкратная. Тестируемые соединения оценивали в дозировке 0.5 мг/100 мл ДМФА (соединения **3a-c**, **5a,b**) или в воде (для соединений **3d**, **4**).

## Результаты и их обсуждение

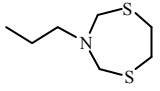
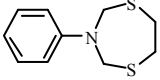
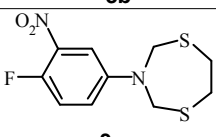
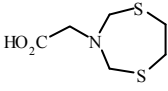
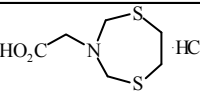
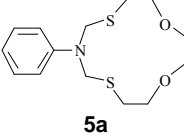
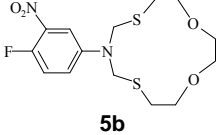
Синтез перспективных для практического применения серу- и азотсодержащих соединений был реализован однореакторным методом трехкомпонентной конденсации аминов и глицина с формальдегидом и 1,2-этандитиолом или 3,6-диокса-1,8-октандитиолом в ранее разработанных условиях (20 °С, растворители хлороформ для **1b-c** или вода для **1d**, 3-4 ч) <sup>5-7</sup> (схема). Синтезирована серия N-замещенных 1,5,3-дитиазепанов **3a-d** и 1,4-диокса-7,11-дифтиа-9-азациклотридеканов **5a,b**, а также четвертичная соль на основе соединения **3d** – гидрохлорид N-карбоксиметил-1,5,3-дитиазепан **4**. Строение целевых продуктов подтверждено данными масс-спектрометрии, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C-спектроскопии.

Изучены фунгицидные свойства синтезированных N-алкил- (**3a**), N-арил- (**3b**, **3c**, **5a**, **5b**) и N-карбоксиметилзамещенных (**3d** и **4**) гетероциклов. Оценка фунгицидной активности осуществлена с использованием фитопатогенных микроскопических грибов *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*, которые вызывают корневые гнили зерновых культур и сельскохозяйственных растений <sup>8</sup>. Результаты испытаний приведены в таблице. Оценку фунгицидной активности проводили методом диффузирования в агар <sup>9</sup>. Для испытаний ис-

пользовали растворы соединений (0.5%-ный раствор) в ДМФА (соединения **3a-c**, **5a,b**) или в воде (соединения **3d**, **4**). Оценка влияния растворителя ДМФА на тест-культуры грибов показала отсутствие негативного воздействия на развитие фитопатогенных микроскопических грибов (табл.).

Таблица

**Оценка влияния N-замещенных дитиазепанов и диоксациклотридеканов на развитие тест-культур грибов (зона подавления, мм)**

Соединение	<i>Bipolaris sorokiniana</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>
 <b>3a</b>	Нет зоны действия	Нет зоны действия	22.7±2,7
 <b>3b</b>	15.5±2,6	Нет зоны действия	26.3±1,5*
 <b>3c</b>	Нет зоны действия	Нет зоны действия	29.6±0,9
 <b>3d</b>	Нет зоны действия	Нет зоны действия	Нет зоны действия
 <b>4</b>	Нет зоны действия	Нет зоны действия	19.8±2,9
 <b>5a</b>	Нет зоны действия	Нет зоны действия	Нет зоны действия
 <b>5b</b>	Нет зоны действия	Нет зоны действия	23.8±2,2
Флуконазол	20.7±1,2	Нет зоны действия	25.8±2,09

Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения **3a-c**, **4** и **5b** подавляют развитие *Rhizoctonia solani* в степени, сопоставимой с препаратом сравнения Флуконазолом. Соединение **3b** проявляет фунгицидную активность также и по отношению к *Bipolaris*

*sorokiniana* (зона подавления роста меньше, чем у стандарта). Соединения **3d** и **5a** не проявляют фунгицидной активности к испытанным тест-объектам. Ни одно из испытанных соединений не проявляет фунгицидной активности по отношению к *Fusarium oxysporum*.

### Литература

1. Фундаментальная фитопатология / Под ред. Ю.Т. Дьякова.— М.: Красанд, 2012.— 512 с.
2. Ахметова В.Р., Мурзакова Н.Н., Хабибуллина Г.Р., Галимзянова Н.Ф. Синтез N- и N,N'-координированных производных 3,7-дитиа-1,5-дизабцикло[3.3.0]октанов и их фунгицидная активность // ЖПХ.— 2011.— Т.84, №2.— С.229-233.
3. Ахметова В.Р., Зайнуллин Р.А., Хайруллина Р.Р., Хабибуллина Г.Р., Кунакова Р.В. Однореакторный синтез и ростостимулирующая активность в отношении *Saccharomyces cerevisiae* насыщенных N,S-гетероциклов // Баш. хим. ж.— 2014.— Т.21, №4.— С.143-149.
4. Анализ полимеризационных пластмасс / Под ред. В.Д. Безуглого.— М.-Л.: Химия, 1965.— С.152.
5. Хабибуллина Г.Р., Ахметова В.Р., Федотова Е.С., Нигматуллин В.Р., Нигматуллин Р.Г., Ибрагимов А.Г. Противовозносные и противозадирные свойства N-замещенных дитиазациклоалканов в минеральных маслах // Нефтехимия.— 2016.— Т.56, №6.— С.662-665.
6. Хабибуллина Г.Р., Федотова Е.С., Мещерякова Е.С., Буслаева Т.М., Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г. Синтез дитиаза- и диоксадитиазациклоалканов циклодимиетилированием ариламинов формальдегидом и  $\alpha,\omega$ -дитиолами // Химия гетероциклических соединений.— 2016.— Т.52, №10.— С.840-848.
7. Khabibullina G.R., Fedotova E.S., Akhmetova V.R., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G. A green synthesis in water of novel (1,5,3-dithiazepan-3-yl)alkanoic acids by the multicomponent reaction of amino acids, CH<sub>2</sub>O and 1,2-ethanedithiol // Mol. Divers.— 2010.— V.20, №2.— Pp.557-565.
8. Билай В.И. Микроорганизмы - возбудители болезней растений.— Киев: Наук. думка, 1988.— 552 с.
9. Bonev B., Hooper J., Parisot J. Principles of assessing bacterial susceptibility to antibiotics using the agar diffusion method // J. Antimicrobial Chemotherapy.— 2008.— V.61.— Pp.1295-1301.

### References

1. *Fundamental'naya fitopatologiya* [Fundamental Phytopathology]. Ed. Yu.T. Dyakov. Moscow: Krasand Publ., 2012, 512 p.
2. Akhmetova V.R., Murzakova N.N., Khabibullina G.R., Galimzyanova N.F. [Synthesis of N- and N,N'-coordinated derivatives of 3,7-dithia-1,5-diazabicyclo[3.3.0]octanes and their fungicidal activity]. *Russ. J. Appl. Chem.*, 2011, vol.84, no.2, pp.225-229.
3. Akhmetova V.R., Zaynullin R.A., Khairullina R.R., Khabibullina G.R., Kunakova R.V. *Odnoreaktornyy sintez i rostostimuliruyushchaya aktivnost' v otnoshenii Saccharomyces cerevisiae насыщенных N,S-гетероциклов* [One-pot synthesis of saturated N,S-heterocycles and their growth-promoting activity in respect of *Saccharomyces cerevisiae*]. *Bashkirskii Khimicheskii Zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2014, vol.21, no.4, pp.143-149.
4. *Analiz polimerizatsionnykh plastmass* [Analysis of polymerization plastic]. Ed. Bezuglyi V.D. Moscow, Khimiya Publ., 1965, p.152.
5. Khabibullina G.R., Akhmetova V.R., Fedotova E.S., Nigmatullin V.R., Nigmatullin R.G., Ibragimov A.G. [Antiwear and Extreme Pressure Properties of N-Substituted Dithiazacycloalkanes in Mineral Oils]. *Petroleum Chemistry*, 2016, vol.56, no.9, pp.897-882.
6. Khabibullina G.R., Fedotova E.S., Meshcheryakova E.S., Buslaeva T.M., Akhmetova V.R., Ibragimov A.G. [Synthesis of dithiaza- and dioxadithiazacycloalkanes by cyclohiomethylation of arylamines with formaldehyde and  $\alpha,\omega$ -dithiols]. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2016, vol.52, no.10, pp.840-848.
7. Khabibullina G.R., Fedotova E.S., Akhmetova V.R., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G. [A green synthesis in water of novel (1,5,3-dithiazepan-3-yl)alkanoic acids by the multicomponent reaction of amino acids, CH<sub>2</sub>O and 1,2-ethanedithiol]. *Mol. Divers.*, 2010, vol.20, no.2, pp.557-565.
8. Bilay V.I. *Mikroorganizmy — vobuditeli bolezney rasteniy* [Microorganisms are pathogens of plant diseases]. Kiev, Naukova dumka Publ., 1988, 552 p.
9. Bonev B., Hooper J., Parisot J. [Principles of assessing bacterial susceptibility to antibiotics using the agar diffusion method]. *J. Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, vol.61, pp.1295-1301.