

Л. М. Юсупова, И. В. Галкина, Л. В. Спатлова,
З. Н. Бикмухаметова

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ

5,7-ДИХЛОРО-4,6-ДИНИТРОБЕНЗОФУРОКСАНА В РЕАКЦИЯХ С АЛИФАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ

Ключевые слова: динитробензофуросан, аминопроизводные, алифатические амины, биологическая активность.

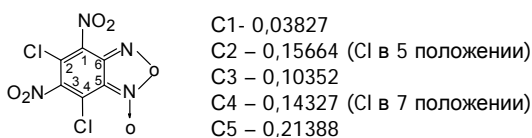
Приведены результаты взаимодействия 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросана с первичными и вторичными аминами. Показано, что реакции 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросана с алифатическими аминами различного строения протекают в среде мало полярных растворителей, образуя дизамещенные аминопроизводные 4,6-динитробензофуросана.

Keywords: dinitrobenzofuroksan, amino compounds, aliphatic amines, biological activity.

The results of the interaction of 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroksana with primary and secondary amines. It is shown that the reaction of 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroksana with an aliphatic amines of different structures occur in the environment little polar solvents, forming a di-substituted amino derivatives of 4,6-dinitrobenzofuroksana.

Известно, что производные 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросана с ароматическими аминами, обладают различной биологической активностью, низкой токсичностью [1]. Известны свойства 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросан как аналитического реагента [2]. Различные производные алифатических аминов применяют как противоопухолевые препараты. Один из них хлорэтиламин, обладает высокой токсичностью, побочными явлениями. В связи с этим поиск новых биологически активных соединений в ряду производных 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросана с алифатическими аминами является актуальным [3].

Авторами [4] был получен активный субстрат 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросан, который был изучен в химических превращениях с алифатическими аминами, с целью синтеза функционально 5,7-дизамещенных-4,6-динитробензофуросанов, потенциально новых биологически активных веществах. Исходя из анализа строения 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросана, в котором ввиду присутствия двух нитрогрупп и фуросанового кольца, атомы хлора должны быть сильно активированы. Нами были проведены теоретические исследования расчетными методами (программный пакет "GAUSSIAN") строения 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросана, представленные ниже, которые показали, что распределение электронной плотности в указанной структуре таково, что на атомах углерода, в положении 5 и 7 создается эффективный положительный заряд, способствующей легкому замещению галоидов на нуклеофил.



Таким образом в реакциях нуклеофильного замещения могут участвовать два атома хлора.

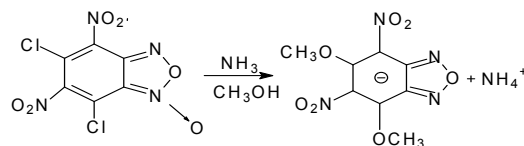
Ранее авторами [5] были проведены кинетические исследования реакции нуклеофильного замещения 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросана с ароматическим амином. Константа скорости реак-

ции 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросана с 3,5-дихлороанилином выше константы скорости пикрилхлорида с 3,5-дихлороанилином в 5,7-7,5 раз. Это свидетельствует о том, что фуросановый цикл обладает большим электроноакцепторным эффектом по сравнению с нитрогруппой.

Это позволяет сделать заключение о том, что 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросан может быть использован в качестве активного субстрата в реакциях нуклеофильного замещения с аминами разного типа.

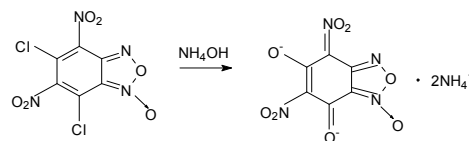
5,7-Дихлоро-4,6-динитробензофуросан был изучен в реакциях нуклеофильного замещения с аммиаком.

Результаты исследований показали, что реакции взаимодействия аммиака с 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросана в среде метанола и этанола протекают с образованием аммонийной соли метокси- или этоксипроизводного по схеме:

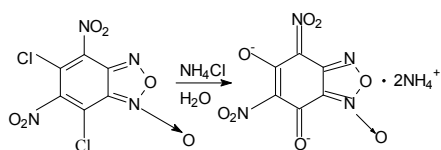


В результате обработки этих солей 80%-ной серной кислотой был получен 5,7-диокси-4,6-динитробензофуросан.

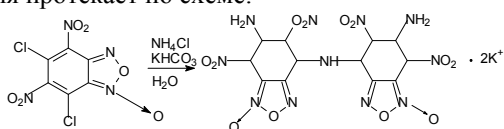
В качестве аминирующих реагентов нами были также исследованы водный аммиак и хлорид аммония. Реакция взаимодействия водного аммиака с 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуросана при температуре 50-60°C в течении 1-1,5 часа приводит к образованию диаммониевой соли 5,7-диокси-4,6-динитробензофуросана по схеме:



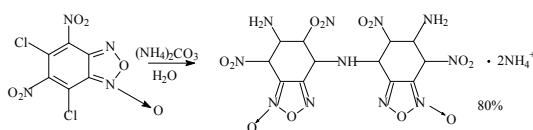
Аналогично протекает реакция 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана в водной среде и с хлоридом аммония:



В литературе известно [6], что карбонаты щелочных металлов способны промотировать образование диариламинов, т.е. являются катализаторами. В связи с этим реакцию взаимодействия 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана с аммиаком и хлорид аммония проводили в присутствии карбоната калия в мольном соотношении и получили вместо аммониевой соли 5,7-диокси-4,6-динитробензофураксана дикалиевую соль аминопроизводного. Реакция протекает по схеме:



По аналогии протекает реакция нуклеофильного замещения с карбонатом аммония, поскольку карбонат аммония сочетает в себе аминирующий агент-ион аммония и карбонат-ион, катализирующий реакцию, было получено диариламинопроизводное в виде аммонийной соли по схеме:



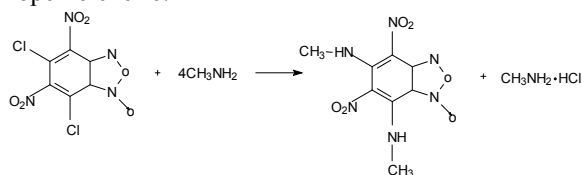
Таким образом, обобщая полученные результаты можно сказать, что в среде полярных растворителей получить 5,7-диамино-4,6-динитробензофураксан не возможно, продуктом реакции являются солевые продукты димерного строения.

Исследования показали, что для получения 5,7-диамино-4,6-динитробензофураксана с соответствующий качественным характеристикам необходимо применение мало полярных растворителей, таких как хлороформ, дихлорэтан, четыреххлористый углерод. Для получения 5,7-диамино-4,6-динитробензофураксана, 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксан растворяют в этих растворителях, охлаждают до 0°C и пропускают газообразный аммиак до исчезновения 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана (контроль методом ТСХ). 5,7-Диамино-4,6-динитробензофураксан выделяется из реакционной массы в виде аммонийной соли, которую легко разрушить концентрированной соляной кислотой. Получается 5,7-диамино-4,6-динитробензофураксан в виде желтого порошка, высокой степени чистоты $T_{пл}$ 308-309°C. Строение продукта доказывали ИК-спектроскопией и элементным анализом. ИКС, cm^{-1} : 3330, 3230(NH₂), 1620, 1570 (C=N), 1235 (N→O), 1510, 1330 (NO₂). Найдено: % C27,95; H 1,49; N

32,6; C₆H₄N₆O₆. Вычислено: % C 28,13; H 1,56; N 32,81.

С целью расширения синтеза потенциально новых биологически активных соединений нами было изучено взаимодействие 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана с первичными и вторичными аминами. Такие реакции протекают в большинстве случаев с образованием продуктов диаминирования с замещением обоих атомов хлора и образованием соответствующих 5,7-диаминопроизводных-4,6-динитробензофураксанов. В качестве аминов нами были выбраны метиламин, диэтиламин.

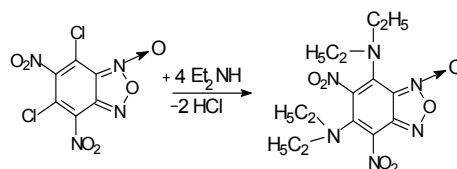
Замещение 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана с метиламином проводили в водном растворе по схеме:



Реакцию проводили при температуре 5°C в течении 30 мин. В этих условиях в 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксане атомы хлора заместились на OH-группу, т.е. был получен продукт гидролиза.

С целью получения аминопроизводного замещения проводили с газообразным метиламином. В растворе хлороформа при температуре 5°C пропускали газообразный метиламин, при этом раствор окрашивался в темно-бордовый цвет и выпадал осадок оранжевого цвета, который очищали в уксусной кислоте. В результате был получен кристаллический продукт желтого цвета 5,7-бис-(диметиламино)-4,6-динитробензофураксан с $T_{пл}$ 199-200°C. Строение продукта доказывали ИК-спектроскопией и элементным анализом. ИКС, cm^{-1} 3350 (NH), 1620, 1590 (C=N), 1230 (N→O), 1530, 1340 (NO₂). Найдено: % C 33,62; H 2,78; N 29,69; C₈H₈N₆O₆. Вычислено: % C33,8; H 2,82; N 29,58.

Реакция дихлординитробензофураксана с диэтиламином в среде смеси растворителей этанол-диэтиловый эфир (20-80%) протекает легко при комнатной температуре с образованием кристаллического продукта красного цвета с $T_{пл.}$ (с разл.) 186.2°C. По данным элементного анализа и результатам ИК-спектрального исследования полученное вещество представляет собой продукт дизамещения 5,7-бис-(диэтиламино)-4,6-динитробензофураксан.



В ИК спектре продукта (рис. 1) отсутствуют полосы поглощения в области 3300 cm^{-1} , характерные для N-H связей в аминах, что доказывает наличие третичного атома азота в полученном продукте. При этом фураксановый цикл сохраняется, что видно по наличию полос в области 1620 cm^{-1} (C=N) и в области 980 cm^{-1} (N-O), а также отсутствуют полосы

в области $750-800\text{ см}^{-1}$ (C-Cl), что подтверждает образование продукта дизамещения:

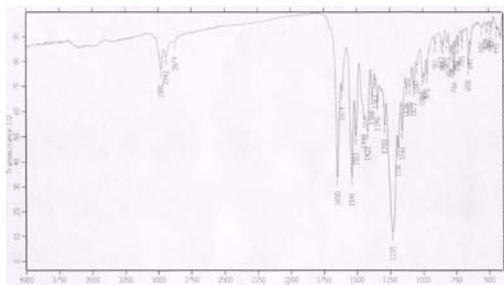


Рис. 1 - ИК спектр продукта 5,7-бис-(диэтиламино)-4,6-динитробензофуоксан (таблетки KBr)

Индивидуальность полученного вещества подтверждена методом совмещённого ТГ/ДСК анализа (рис. 2).

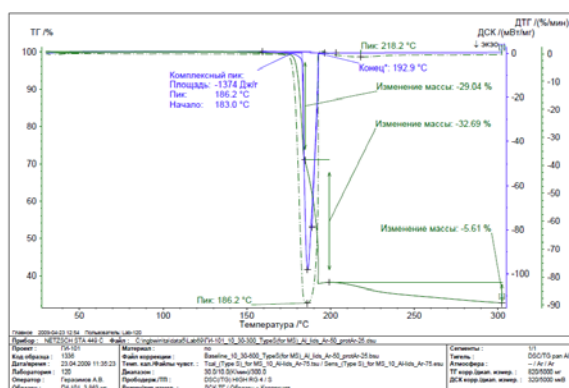


Рис. 2 - Дериватограмма совмещённого ТГ/ДСК анализа продукта 5,7-бис-(диэтиламино)-4,6-динитробензофуоксан

Строение полученного продукта дизамещения также было подтверждено методом ЯМР ^{13}C в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (рис.3).

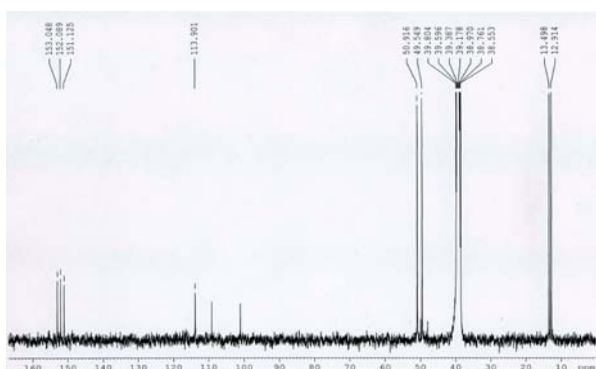
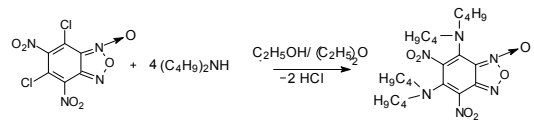


Рис. 3 - Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ продукта 5,7-бис-(диэтил-амино)-4,6-динитробензофуоксан в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

В спектре отчётливо фиксируются сигналы с $\delta = 153$ м.д., 152 м.д., 151 м.д., 113 м.д., 109 м.д., 102 м.д., характеризующие атомы углерода бензофуоксанового цикла. Также, присутствуют две пары линий, подтверждающие наличие в продукте четырёх неэквивалентных атомов углерода от диэтиламино-групп $(\text{Et}_2\text{N})_2$.

В качестве амина нами был выбран дибутиламин. Реакция дихлординитробензофуоксана с дибутиламином протекает легко при комнатной температуре в среде смеси растворителей этанол-диэтиловый эфир с образованием кристаллического продукта красного цвета с $T_{\text{пл.}}$ (с разл.) = $166,6^\circ\text{C}$. По данным элементного анализа и результатам ИК-спектрального исследования полученное вещество представляет собой продукт дизамещения 5,7-бис-(дибутиламино)-4,6-динитробензофуоксана (1):



1

В ИК спектре полученного продукта отсутствуют полосы поглощения в области 3300 см^{-1} , характерные для N-H связей в аминах, что доказывает наличие в нем третичного атома азота. При этом фуоксановый цикл сохраняется, что видно по наличию полос в области 1620 см^{-1} (C=N) и 980 см^{-1} (N-O).

Индивидуальность полученного вещества подтверждена методом совмещённого ТГ/ДСК анализа. Строение полученного продукта дизамещения 1 было окончательно подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 4).

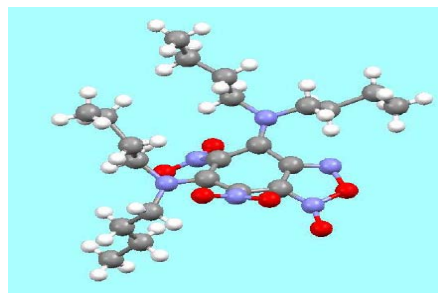


Рис. 4 - Геометрия продукта 1 в кристалле

Как видно из рисунка, геометрия бензольного ядра в диаминированном динитробензофуоксане существенно искажена, а атомы азота нитро-групп заметно отклоняются от плоскости бензофуоксанового цикла, что совершенно нехарактерно как для незамещенного, так и различных замещенных бензофуоксанов и связано, очевидно, с сильным стерическим взаимодействием двух дибутиламиногрупп.

Результаты исследований показали, что третичные амины при комнатной температуре в спиртово-эфирной среде не вступают во взаимодействие с указанными субстратами – видимо, в силу их существенно меньшей нуклеофильности.

Таким образом, для взаимодействия 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофуоксана алифатическими аминами различного строения необходимо применение мало полярных растворителей. При применение полярных растворителей, таких как этанол, изопропанол, метанол, образуются продукты гидролиза.

Литература

1. Л.И. Хмельницкий, Химия фуруксанов: Реакции и применение. Наука, М., 1996,384 с.
2. Бакеева Р.Ф.,С.Ю. Гармонов Вестник КГТУ, № 5, 48-54 (2010).
3. Л.В. Спатлова. Дис. канд. хим. наук, КГТУ, Казань, 2003. 124 с.
4. Л.В. Спатлова, Л.М. Юсупова Вестник КГТУ, №19, 29 (2011).

5. Л.М. Юсупова, Л.В. Спатлова Вестник КГТУ, № 19, 49 (2011).
6. Пат. США, 4209463 (1977).

© **Л. М. Юсупова** – д-р хим. наук, проф. каф. химии и технологии органических соединений азота КНИТУ; **И. В. Галкина** – д-р хим. наук, проф. каф. высокомолекулярных и элементоорганических соединений К(П)ФУ; **Л. В. Спатлова** – канд. хим. наук, доцент каф. оборудование химических заводов КНИТУ, lidanet@inbox.ru; **З. Н. Бикмухаметова** – студ. гр. 1101-52 каф. химии и технологии органических соединений азота КНИТУ.