

Введение Лечение кожных болезней животных, вызванных паразитарным и бактериальным заражением представляет трудную задачу в силу относительно высокой токсичности наиболее активных средств, применяемых в лечебной практике, которые к тому же не обеспечивают высокий лечебный эффект в короткий срок. Кроме того, имеет место привыкание к уже известным препаратам. Поэтому современный мировой фармацевтический рынок остро нуждается в новых лекарственных препаратах, обладающих широким спектром действия и не вызывающих побочных эффектов. В связи с этим создание новых препаратов для лечения кожных заболеваний животных является актуальной задачей. Смесь 5,7-дихлор-4,6-динитробензо-фуроксана и 4,6-дихлор-5-нитробензофуроксана («Димиксан») проявляет различные виды биологической активности (антибактериальная, акарицидная, фунгицидная) на два порядка выше, чем сами индивидуальные компоненты смеси и предложена в качестве нового малотоксичного лекарственного средства для лечения кожных заболеваний животных [1,2]. Целью работы является разработка синтеза смеси 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана и 4,6-дихлор-5-нитробензофуроксана с обеспечением высокого количественного выхода субстанции. Результаты и их обсуждение Подход к разработке способа получения смеси 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана и 4,6-дихлор-5-нитробензофуроксана состоит в выборе в качестве сырья промышленно доступных исходных соединений. Практическая ценность любого нового вещества во многом обусловлена выбором сырья и простотой синтеза. Наиболее широко доступным сырьем органического синтеза является анилин, который взят за исходное сырье. На основе анилина доступными методами получен 2,4,6-трихлорнитробензол (ТХНБ) – полупродукт для синтеза смеси 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана и 4,6-дихлор-5-нитробензофуроксана по нижеприведенным схемам: 1 стадия – азидирование: 2 стадия – нитрование: 3 стадия – термоциклизация: Выбранная схема получения 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана и 4,6-дихлор-5-нитробензо-фуроксана включает реакции: моноазидирования 2,4,6-трихлорнитробензола, последующего нитрования и циклизации нитропродуктов. Путь получения бензофуроксанов циклизацией ортонитроазидопроиз-водных является важным методом синтеза. В отличие от других методов, этот метод получения бензофуроксанов позволяет получать труднодоступные полизамещенные нитробензофуроксаны, в частности, дигалогеннитропроизводные. Для реализации предложенной схемы нами проведено детальное изучение закономерностей реакции моноазидирования 2,4,6-трихлорнитробензола, последующего нитрования азидопродуктов и циклизации продуктов нитрования. Стадия азидирования Нами установлено, что стадия азидирования 2,4,6-трихлорнитробензола азидом натрия является определяющей при получении дигалогеннитропроиз-водных бензофуроксана. Детальное изучение продуктов реакции азидирования 2,4,6-трихлорнитробензола показало, что продуктами

реакции являются два изомера: 2-азидо-4,6-дихлорнитробензол и 4-азидо-2,6-дихлорнитробензол. Методом хроматографического анализа установлено, что процентное соотношение в смеси изомеров 2-азидо-4,6-дихлорнитробензола и 4-азидо-2,6-дихлорнитробензола составляет примерно 40-45% и 50-55% соответственно. Взаимодействие 2,4,6-трихлорнитробензола с азидом натрия представляет собой сложный процесс реакции нуклеофильного ароматического замещения. Согласно литературным данным, 2,4,6-трихлорнитро-бензол по своему строению является малореакционно-способным субстратом [3].

Присутствие нитрогруппы обеспечивает определенную подвижность атома галогена в первую очередь в орто-положение. Образование 4-азидо-изомера обеспечивается, вероятно, вследствие эффекта прямого полярного сопряжения нитрогруппы с пара-положением бензольного кольца. Установлено, что на стадии азидирования в найденных условиях целевой моноазид, выделенный в виде двух изомеров, является единственным продуктом реакции. Степень конверсии 2,4,6-трихлорнитробензола в этой реакции зависит от ряда факторов. Из числа изученных параметров наиболее важными являются такие, как избыток реагента - азиды натрия, взятого выше эквимольного соотношения, растворитель, солевая добавка и температура реакции. Установлено, что реакция с наибольшей скоростью протекает в смеси диметилформамида с водой. Также было показано, что солевая добавка является необходимым компонентом, регулирующим соотношение изомерных азидопродуктов. Выбрав количественный выход азидопродукта как критерий оптимизации, нами проведена оптимизация процесса азидирования 2,4,6-трихлорнитробензола. В качестве факторов интенсификации технологического процесса были выбраны следующие параметры: соотношение диметилформамида (ДМФА) и воды, количество избытка азиды натрия, модуль реакции, количество солевой добавки, температура и время выдержки реакции. Для нахождения эффективных значений факторов исследовано влияние каждого параметра на выход. Образование азидопродуктов контролировалось методом ИК-спектроскопии. Было установлено, что для получения продукта моноазидирования избыток азиды натрия свыше эквимольного соотношения допускается в пределах в пересчете на проценты от 15 до 30% избытка, выше которого идет реакция диазидирования (рис. 1). Максимальный выход моноазидопродукта при этом составляет 88%. Рис. 1 - Зависимость выхода азидопродуктов (С, моль/л) от избытка азиды натрия. Исходные данные:  $[ТХНБ]_0 = 0,45$  моль/л, ДМФА:Н<sub>2</sub>О = 10:1, Т = 85°С, τ = 1 час. Наибольший выход азидопродуктов получен при введении в качестве солевой добавки перхлоратов цезия и лития (рис. 2). Рис. 2 - Зависимость выхода азидопродукта от природы соли. Исходные данные:  $[ТХНБ]_0 = 0,45$  моль/л, ДМФА:Н<sub>2</sub>О = 10:1, Т = 85°С, τ = 1 час. Как более доступный и дешевый нами выбрана соль перхлората лития, взятой при соотношении 2,4,6-трихлорнитробензол : перхлорат лития 1 моль:0,1 молей. Оптимальным является,

когда на одну массовую часть 2,4,6-трихлорнитробензола берется от пяти до десяти массовых частей ДМФА (рис. 3). Наибольший выход наблюдается в интервале 10:1 – 10:2 соотношения ДМФА-вода (рис. 4). Оптимальной температурой реакции является 85-95°C, выше начинают протекать побочные реакции, которые снижают выход целевого продукта. Реакция азидирования при 85°C полностью завершается в течение 60 минут, а при 95°C время реакции сокращается до 50 мин. Увеличение времени выдержки приводит к уменьшению выхода азидопродукта. Рис. 3 - Зависимость выхода от соотношения ТХНБ:ДМФА. Исходные данные: [ТХНБ]<sub>0</sub>=0,45моль/л, ДМФА:H<sub>2</sub>O=10:1, T=85°C, τ=1час Рис. 4 - Зависимость выхода от соотношения ДМФА и воды. Исходные данные: [ТХНБ]<sub>0</sub>=0,45моль/л, T= 85°C, τ=1час

Время превращения 2,4,6-трихлорнитробензола в азидопродукт составляет 45-50 минут. При дальнейшем увеличении времени выдержки выход азидопродукта уменьшается. Уменьшение выхода с увеличением времени выдержки, возможно, связано с разложением образовавшегося азидопродукта. Стадия нитрования

Из литературных данных известно, что на ход процесса нитрования хлорсодержащих нитрофенилазидов влияют следующие факторы: температура реакции, время реакции, соотношение кислот HNO<sub>3</sub> и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в нитрующей смеси [4]. Исследовали влияние температуры и соотношение кислот в нитрующей смеси на процесс нитрования. Для этого реакцию нитрования смеси 2-азидо-4,6-дихлорнитробензола и 4-азидо-2,6-дихлорнитробензола проводили при разных температурах – 20, 30, 40°C и при разных соотношениях кислот (в объемных единицах) - 1:0,1; 1:0,2; 1:0,3; 1:1. Было выявлено, что соотношение кислот и температура влияют на выход конечного продукта. Кроме того, установлено, что на выход конечного продукта – смеси 2-азидо-1,3,5-тринитро-4,6-дихлорбензола и 4-азидо-1,3-динитро-2,6-дихлорбензола на стадии нитрования также оказывает влияние время реакции. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Зависимость выхода смеси 2-азидо-1,3,5-тринитро-4,6-дихлорбензола и 4-азидо-1,3-динитро-2,6-дихлорбензола от соотношения кислот и температуры при постоянном времени реакции 2, 3 и 4 часа

| Соотношение кислот HNO <sub>3</sub> и H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | Температура, °C | Выход продукта, % при постоянном времени реакции 2 часа | Выход продукта, % при постоянном времени реакции 3 часа | Выход продукта, % при постоянном времени реакции 4 часа |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1:0,1                                                                | 20              | 88                                                      | 89                                                      | 90                                                      |
| 1:0,2                                                                | 20              | 89                                                      | 91                                                      | 92                                                      |
| 1:0,3                                                                | 20              | 90                                                      | 92                                                      | 93                                                      |
| 1:1                                                                  | 20              | 89                                                      | 91                                                      | 92                                                      |
| 1:0,1                                                                | 30              | 89                                                      | 91                                                      | 92                                                      |
| 1:0,2                                                                | 30              | 90                                                      | 92                                                      | 93                                                      |
| 1:0,3                                                                | 30              | 91                                                      | 93                                                      | 94                                                      |
| 1:1                                                                  | 30              | 90                                                      | 92                                                      | 93                                                      |
| 1:0,1                                                                | 40              | 87                                                      | 89                                                      | 90                                                      |
| 1:0,2                                                                | 40              | 88                                                      | 90                                                      | 91                                                      |
| 1:0,3                                                                | 40              | 89                                                      | 91                                                      | 92                                                      |
| 1:1                                                                  | 40              | 88                                                      | 90                                                      | 91                                                      |

Стадия циклизации

Была также подробно изучена третья стадия – циклизация смеси 2-азидо-1,3,5-тринитро-4,6-дихлорбензола и 4-азидо-1,3-динитро-2,6-дихлорбензола. Принимая во внимание литературные данные о том, что на циклизацию нитроазидопроизводных бензола до фуроксановых соединений в значительной

степени оказывает природа растворителя и температура [5], мы изучили влияние этих факторов. Установлено, что для проведения циклизации смеси предпочтительными являются органические кислоты: уксусная, пропионовая или их смеси. Нами изучено протекание реакции в смеси уксусной и пропионовой кислот. При термоциклизации в чистой уксусной кислоте при 118-120°C в течение двух часов было обнаружено, что реакция идет не конца. Анализ продукта реакции термоциклизации методом ТСХ показал наличие непрореагировавшего 2-азидо-1,3,5-тринитро-4,6-дихлор-бензола. Отсюда следует, что, если для циклизации 4-азидо-1,3-динитро-2,6-дихлорбензола достаточна температура 120°C, тогда как для циклизации 2-азидо-1,3,5-тринитро-4,6-дихлорбензола требуется температура 130-135°C. Поэтому для полноты реакции циклизации смеси 2-азидо-1,3,5-тринитро-4,6-дихлорбензола и 4-азидо-1,3-динитро-2,6-ди-хлорбензола выбрана смесь уксусной кислоты и пропионовой кислоты (1:1) и процесс циклизации проводили при 130°C. Экспериментальная часть 2,4,6-Трихлороанилин синтезирован по методикам, описанным в работе [6], твердое вещество серого цвета,  $T_{пл}=78^{\circ}\text{C}$ . 2,4,6-трихлоронитрозобензол получали по методике [7], кристаллическое вещество светло-сиреневого цвета,  $T_{пл}=147-148^{\circ}\text{C}$ , 2,4,6-трихлоронитробензол – по методике [8], твердое вещество светло-коричневого цвета,  $T_{пл}=69^{\circ}\text{C}$ . Инфракрасные спектры веществ снимались на спектрометре CARLZEISS ZENA (Германия) в виде суспензий в вазелиновом масле. Контроль полноты протекания реакций и чистоты синтезированных соединений проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах «Silufol» (элюент: гексан-хлороформ, 10:3). Детектирование проводили под светом ультрафиолетовой лампы. Продукты реакции идентифицировали по значению  $R_f$ . Азидирование 2,4,6-трихлорнитробензола. В трехгорлой колбе, снабженной механической мешалкой и термометром, смешивали при комнатной температуре 3 г (0,0135 моля) трихлорнитробензола в 30 мл ДМФА и раствор 3,15 г (0,048 моля) азидата натрия в 3 мл воды. Затем дозировали 0,15 г соль перхлората лития (0,00135 моль). Реакционную смесь нагревали до 85 - 90°C и выдерживали при этой температуре 1 час. Реакционная масса за время реакции меняла цвет от желтого до темно-коричневого. По окончании взаимодействия реакционную массу охлаждали до 15°C и прикапывали по каплям 40 мл водный 1% раствор уксусной кислоты. Выделившийся азидопродукт отфильтровывали, тщательно промывали водой, сушили на воздухе до постоянной массы. Продукт – порошок светло-коричневого цвета. С помощью ТСХ идентифицировали 2 продукта: 2-азидо-4,6-дихлорнитробензол ( $R_f=0,45$ ) и 4-азидо-2,6-дихлорнитробензол ( $R_f=0,48$ ) с общим выходом 2,76 г (92%),  $T_{пл}=70-75^{\circ}\text{C}$ . ИКС,  $\nu_{см-1}$ : 2130 (N3),  $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ . Нитрование смеси 2-азидо-4,6-дихлор-нитробензола и 4-азидо-2,6-дихлорнитробензола. К смеси 15 мл  $\text{HNO}_3$  и 3 мл  $\text{H}_2\text{SO}_4$  медленно при охлаждении присыпали 3 г смеси 2-азидо-4,6-дихлорнитробензола и 4-азидо-2,6-

дихлорнитро-бензола с такой скоростью, чтобы температура не превышала 25°C. Затем реакционную смесь нагревали до 30°C и при этой температуре выдерживали 3 часа. По окончании реакции смесь выливали на толченый лед. Выпавший осадок смеси 2-азидо-1,3,5-тринитро-4,6-дихлорбензола и 4-азидо-1,3-динитро-2,6-дихлорбензола отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции и сушили. С помощью ТСХ идентифицировали 2 продукта: 2-азидо-1,3,5-тринитро-4,6-дихлорбензол ( $R_f=0,3$ ) и 4-азидо-1,3-динитро-2,6-дихлорбензол ( $R_f=0,35$ ) с общим выходом 3,4 г (95%), ИКС,  $\nu_{\text{см-1}}$ : 2130 (N<sub>3</sub>),  $\text{C}_6\text{N}_5\text{O}_6\text{Cl}_2$ .  $T_{\text{пл}} = 98-104^\circ\text{C}$ . Термоциклизация смеси 2-азидо-1,3,5-три-нитро-4,6-дихлорбензола и 4-азидо-1,3-динитро-2,6-дихлорбензола. В нитратор, снабженный механической мешалкой, термометром, обратным холодильником и гидрозатвором загружали 3 г нитропродукта. Добавляли заранее приготовленную смесь 30 мл уксусной и пропионовой кислот (1:1) и нагревали до 130°C на масляной бане, при перемешивании давали выдержку при этой температуре 1-1,5 часа. По окончании реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Из полученного раствора медленно по каплям высаживали небольшим количеством воды продукт реакции. Выпавший продукт отфильтровывали, промывали тщательно водой и сушили на воздухе до постоянной массы. Получение бензофуроксанового соединения контролировали по исчезновению на ИК-спектре пика, характерного для азидной группы - 2130  $\text{см-1}$  и присутствию фуроксанового цикла в области 1560 ( $\text{C}=\text{N}^+\text{O}$ ) и 1340 ( $\text{NO}_2$ ), 1250 ( $\text{N}^+\text{O}$ ), 1630 ( $\text{C}=\text{N}$ ) и 800-600 ( $\text{C-Cl}$ ). Целевой продукт выделяется в виде смеси 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана и 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с общим выходом 88%,  $T_{\text{пл}} = 120-125^\circ\text{C}$ . Соотношение в смеси 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана и 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана устанавливали методом количественной ТСХ, что составило 30% : 70% соответственно.