

Л. М. Юсупова, А. М. Мухаметшина, А. Н. Хузиахметова,
Е. Г. Горелова

РАЗРАБОТКА ПУТЕЙ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ СУБСТАНЦИИ «ДИМИКСАН»

Ключевые слова: субстанция «Димиксан», смесь 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана и 4,6-дихлор-5-нитробензофураксана, антибактериальная и фунгицидная активность, ветеринария.

Научно обоснованы и экспериментально изучены этапы синтеза дигалогеннитропроизводных бензофураксанов. Исследованы закономерности реакции моноазидирования 2,4,6-трихлорнитробензола азидом натрия. Исследованы закономерности реакции нитрования смеси 2-азидо-4,6-дихлорнитробензола и 4-азидо-2,6-дихлорнитробензола. Установлена возможность последовательного введения одной или двух нитрогрупп в зависимости от условий нитрования.

Keywords: the substance "Dimiksan", a mixture of 5,7-dichlor-4,6-dinitrobenzofuroksan and 4,6-dichlor-5-nitrobenzofuroksan, antibacterial and fungicidal activity, veterinary.

Stages of synthesis digalogennitroproduzny benzofuroksan are scientifically proved and experimentally studied. Regularities of reaction of a monoazidirovaniye 2,4,6-trikhlornitrobenzol are investigated by sodium azid. Regularities of reaction of nitration of a mix 2-azido-4,6-dikhlornitrobenzol and 4-azido-2,6-dikhlornitrobenzol are investigated. Possibility of consecutive introduction of one or two nitrogroups depending on nitration conditions is established.

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-динитробензофураксана и 4,6-дихлор-5-нитробензофураксана («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].

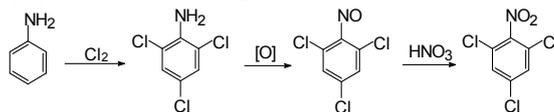
Целью работы является разработка синтеза смеси 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана и 4,6-дихлор-5-нитробензофураксана с обеспечением высокого количественного выхода субстанции.

Результаты и их обсуждение

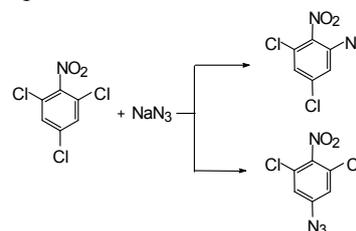
Подход к разработке способа получения смеси 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана и 4,6-дихлор-5-нитробензофураксана состоит в выборе в качестве сырья промышленно доступных исходных соединений. Практическая ценность любого нового вещества во многом обусловлена выбором сырья и простотой синтеза.

Наиболее широко доступным сырьем органического синтеза является анилин, который взят за исходное сырье. На основе анилина доступными

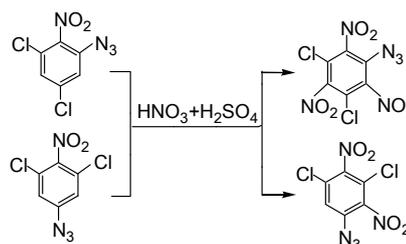
методами получен 2,4,6-трихлорнитробензол (ТХНБ) – полупродукт для синтеза смеси 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана и 4,6-дихлор-5-нитробензофураксана по нижеприведенным схемам:



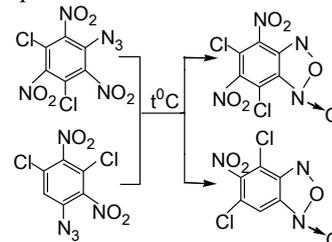
1 стадия – азидирование:



2 стадия – нитрование:



3 стадия – термоциклизация:



Выбранная схема получения 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана и 4,6-дихлор-5-нитробензофураксана включает реакции: моноазидирования 2,4,6-трихлорнитробензола, последующего нитрования и

циклизации нитропродуктов. Путь получения бензофуоксанов циклизацией ортонитроазидопродуктов является важным методом синтеза. В отличие от других методов, этот метод получения бензофуоксанов позволяет получать труднодоступные полизамещенные нитробензофуоксаны, 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 дигалогеннитропроизводных бензофуоксана. 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-трихлорнитробензол по своему строению является малореакционноспособным 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 - азид натрия, взятого выше эквимолярного 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 азид 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 азид натрия свыше эквимолярного 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%.

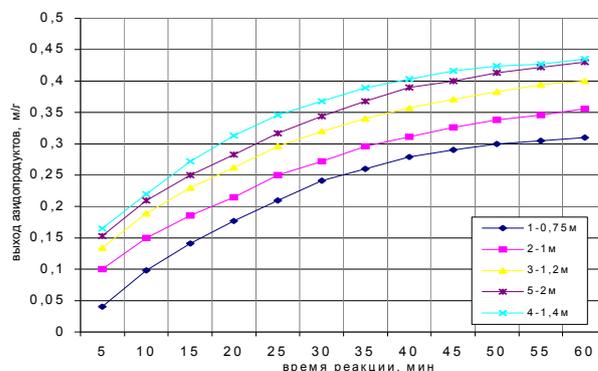


Рис. 1 - Зависимость выхода азидопродуктов (С, моль/л) от избытка азид натрия. Исходные данные: $[ТХНБ]_0=0,45$ моль/л, ДМФА:Н₂О=10:1, Т= 85°С, τ=1 час

Наибольший выход азидопродуктов получен при введении в качестве солевой добавки перхлоратов цезия и лития (рис. 2).

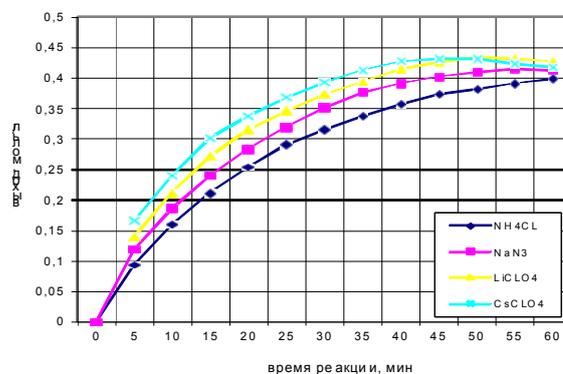


Рис. 2 - Зависимость выхода азидопродукта от природы соли. Исходные данные: $[ТХНБ]_0=0,45$ моль/л, ДМФА:Н₂О=10:1, Т= 85°С, τ=1 час

Как более доступный и дешевый нами выбрана соль перхлората лития, взятой при соотношении 2,4,6-трихлорнитробензол : перхлорат лития 1 моль:0,1 моль.

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°С, выше начинают протекать побочные реакции, которые снижают выход целевого продукта. Реакция азидирования при 85°С

полностью завершается в течение 60 минут, а при 95°C время реакции сокращается до 50 мин. Увеличение времени выдержки приводит к уменьшению выхода азидопродукта.

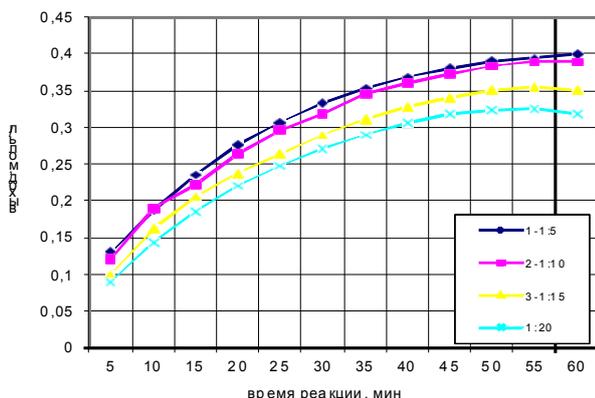


Рис. 3 - Зависимость выхода от соотношения ТХНБ:ДМФА. Исходные данные: [ТХНБ]₀=0,45моль/л, ДМФА:Н₂О=10:1, Т=85°C, τ=1час

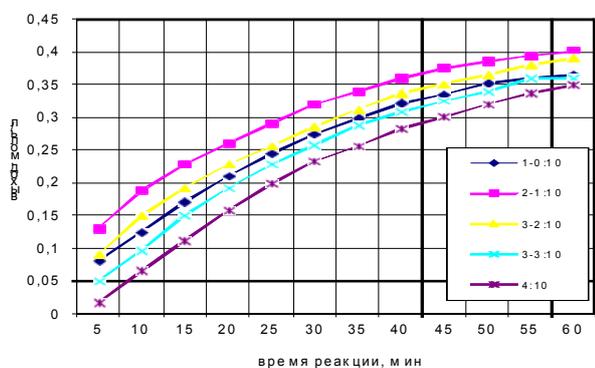


Рис. 4 - Зависимость выхода от соотношения ДМФА и воды. Исходные данные: [ТХНБ]₀=0,45моль/л, Т= 85°C, τ=1час

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 HNO₃ и H₂SO₄ 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 ₃ и H ₂ SO ₄	Температура, °C	Выход продукта, %
при постоянном времени реакции 2 часа		
1:0,1	20	88
1:0,2	20	90
1:0,3	20	89
1:1	20	89
1:0,1	30	89
1:0,2	30	91
1:0,3	30	90
1:1	30	90
1:0,1	40	87
1:0,2	40	89
1:0,3	40	88
1:1	40	88
при постоянном времени реакции 3 часа		
1:0,1	20	91
1:0,2	20	92
1:0,3	20	91
1:1	20	90
1:0,1	30	92
1:0,2	30	95
1:0,3	30	94
1:1	30	93
1:0,1	40	91
1:0,2	40	83
1:0,3	40	92
1:1	40	90
при постоянном времени реакции 4 часа		
1:0,1	20	91
1:0,2	20	93
1:0,3	20	92
1:1	20	90
1:0,1	30	92
1:0,2	30	95
1:0,3	30	94
1:1	30	93
1:0,1	40	90
1:0,2	40	92
1:0,3	40	91
1:1	40	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-дихлорбензола 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 пластинках «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 3г (0,0135 моля) трихлорнитробензола в 30мл ДМФА и раствор 3,15 г (0,048 моля) азидата натрия в 3мл 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, всм^{-1} : 2130 (N_3), $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$.

Нитрование смеси 2-азидо-4,6-дихлорнитробензола и 4-азидо-2,6-дихлорнитробензола. К смеси 15 мл HNO_3 и 3 мл H_2SO_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, всм^{-1} : 2130 (N_3), $\text{C}_6\text{N}_5\text{O}_6\text{Cl}_2$, $T_{пл}=98-104^{\circ}\text{C}$.

Термоциклизация смеси 2-азидо-1,3,5-тринитро-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 бензофуросанового соединения контролировали по исчезновению на ИК-спектре пика, характерного для азидной группы - 2130 см^{-1} и присутствию фуросанового цикла в области 1560 ($\text{C}=\text{N}\rightarrow\text{O}$) и 1340 (NO_2), 1250 ($\text{N}\rightarrow\text{O}$), 1630 ($\text{C}=\text{N}$) и 800-600 ($\text{C}-\text{Cl}$). Целевой продукт выделяется в виде смеси 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана и 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана с общим выходом 88%, $T_{пл}=120-125^{\circ}\text{C}$. Соотношение в смеси 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана и 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана устанавливали методом количественной ТСХ, что составило 30% : 70% соответственно.

Литература

1. Л.М.Юсупова, С.Ю.Гармонов, И.М. Захаров, А.Р. Быков, Т.В. Гарипов, И.Ф. Фаляхов, Вестник КГТУ, №1, 103-111 (2005).
2. Л.М.Юсупова, С.Ю. Гармонов, И.М. Захаров, И.Е.Зыкова, А.М.Мухаметшина, И.Ф. Фаляхов, Т.В.Гарипов, Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, №4, 45-48 (2005).
3. Л.В. Спатлова Дис. канд. хим. наук, КГТУ, Казань, 2003. 161 с.
4. Л.М.Юсупова, А.М. Мухаметшина, И.Ф. Фаляхов, Д.Т. Каримова, Вестник КГТУ, 5, 5-10 (2006).
5. I.C. Halle, M.I.Pouet, M.P.Simonin, E.Terri, Tetrahedron lett., 26, 1307 (1985).
6. J.Asinger, J. Prakt. Chem., 142, 299 (1933).
7. R.Holmes, R.Baver, J. Amer. Chem. Soc., 82, 3554 (1960).
8. Holleman van Halfteh, Rec. trav. chim., 40, 74 (1921).

© Л. М. Юсупова – д.х.н., проф. каф. химической технологии органических соединений азота КНИТУ, Luizamagdanurovna@yandex.ru; А. М. Мухаметшина – к.х.н., доц. той же кафедры, MMAIbina@rambler.ru; А. Н. Хузиахметова – асп. той же кафедры, alsuwkin@list.ru; Е. Г. Горелова – к.х.н., доц. той же кафедры, Lenokg@pisem.net.