

УДК 547.793.2

## 5,7-ДИХЛОР-4,6-ДИНИТРОБЕНЗОФУРОКСАН В РЕАКЦИЯХ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ С СУЛЬФАНИЛАМИДАМИ

*И.В. Галкина, Е.В. Тудрий, Л.М. Юсупова, Р.З. Мусин, А.В. Герасимов,  
В.Г. Сахибуллина, О.И. Гнездилов, А.В. Ильясов, В.И. Галкин*

### Аннотация

Разработан простой и эффективный способ функционализации 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана производными сульфаниламидного ряда. Получены продукты замещения состава 1 : 2. Методами квантовой химии оценены факторы, определяющие реакционную способность дихлординитробензофураксана в этих реакциях. Замещенные бензофураксаны обладают высокой антибактериальной и антимикотической активностью. Состав и строение продуктов подтверждено ИК-, ЯМР-, масс-спектральными исследованиями и элементным анализом. Термическая стабильность продуктов оценена методами термогравиметрии (ТГ) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

**Ключевые слова:** дихлординитробензофураксан, сульфаниламиды, нуклеофильное замещение, перегруппировка Боултона-Катрицкого, биологическая активность, оксид азота.

### Введение

Одним из современных эффективных подходов к синтезу новых биологически активных соединений является функционализация заведомо биоактивной каретки-носителя различными фармакофорными группами.

В настоящем исследовании в качестве такой исходной каретки выбран 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксан, обладающий выраженной биологической активностью и содержащий одновременно как нуклеофильные, так и электрофильные реакционные центры, по которым можно проводить эффективную функционализацию потенциальными фармакофорами.

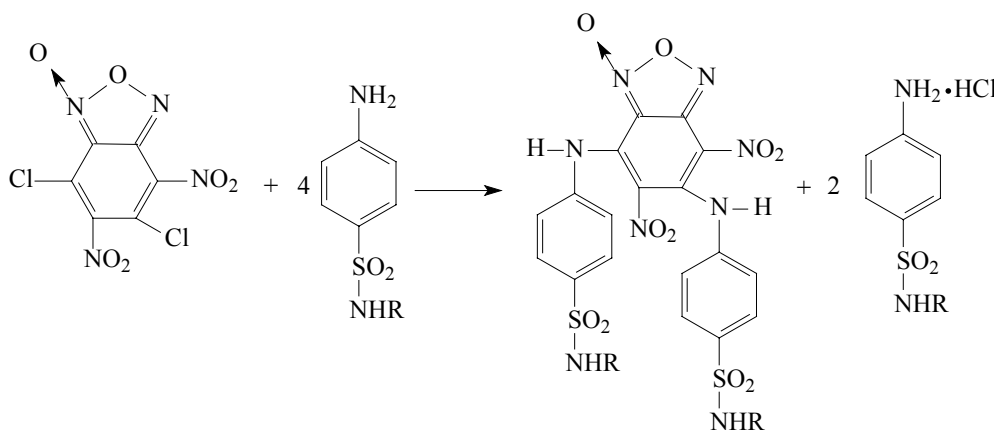
В качестве фармакофоров был выбран ряд сульфаниламидных препаратов с заведомо сильными антибактериальными свойствами. Сульфаниламиды обладают химиотерапевтической активностью при инфекциях, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями, нарушая в них синтез жизненно необходимой дигидрофолиевой кислоты за счет вытеснения природного субстрата – пара-аминобензойной кислоты с активного места ее специфического связывания на ферменте дигидрофолатсинтазе [1, с. 226].

Фураксановые соединения проявляют очень интересный и широкий спектр биологической активности, а также являются донорами оксида азота [2–6] и рассматриваются как пролекарства, реализующие свою биологическую активность через группу посредников внутри клетки [7].

Оксид азота (NO) – низкомолекулярное, неустойчивое и высокореакционное соединение, к тому же свободный радикал играет важную роль в регуляции тонуса кровеносного русла, ингибирует агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов, функционирует в центральной и вегетативной нервной системе, регулируя деятельность органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы [8]. Несмотря на неоспоримую практическую и теоретическую значимость предполагаемых лекарственных препаратов на основе бензофураксанов и сульфаниламидов, химия этих соединений, а главное, их биологическая активность изучены ещё явно недостаточно и отнюдь не до конца использован потенциал этих перспективных классов соединений.

### Результаты и обсуждения

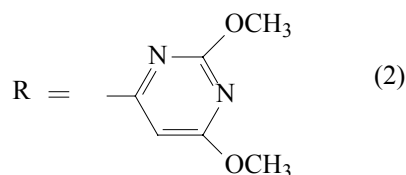
С целью поиска новых лекарственных форм с более широким спектром биологической активности, чем у исходных соединений, нами были проведены реакции 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана с рядом сульфаниламидов:



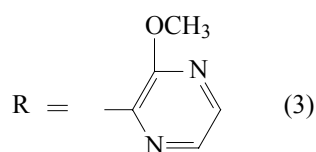
В качестве сульфаниламидов были выбраны соединения (1)–(5) общей формулы (I):



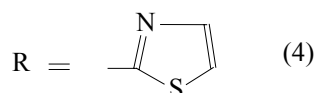
где



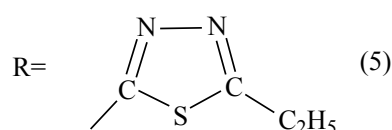
4-(пара-аминобензолсульфамидо)-2,4-диметоксипиримидин (2),



2-(пара-аминобензолсульфамидо)-3-метоксипиразин (3),



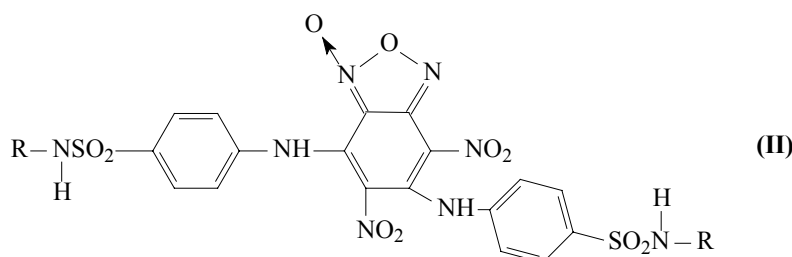
2-(пара-аминобензолсульфамидо)-тиазол (4),



2-(пара-аминобензолсульфамидо)-5-этил-1,3,4-тиадиазол (5).

Реакции проводили в смеси тщательно очищенных растворителей: диэтиловый спирт, диэтиловый эфир и вода в соотношении 5 : 3 : 2.

Независимо от соотношения реагентов были выделены только продукты состава 1 : 2 общей формулы (II):



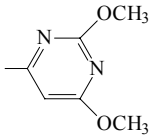
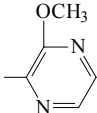

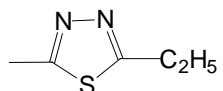
Характеристика полученных соединений (6)–(10) общей формулы (II) представлена в табл. 1.

Продукты реакции получали при добавлении раствора дихлординитробензофуруксана к раствору соответствующего сульфаниламида в указанной смеси растворителей в мольном соотношении 1 : 4. В результате реакции образуются высокоплавкие (от 187 до 200 °С) ярко окрашенные кристаллы продуктов состава 1 : 2. Два моля сульфаниламида расходуется на связывание выделяющегося хлористого водорода. Продукты получены с высоким выходом 71–93%.

Что касается механизма данных реакций (а это реакции нуклеофильного замещения), то он исследован ещё недостаточно. Необходимо отметить, что в такой условно-ароматической системе, как 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуруксан, систематических исследований реакций нуклеофильного замещения вообще не проводилось.

Табл. 1

Характеристика соединений общей формулы (II)

R	$T_{\text{разл.}}$ (°C)	ИК-спектр $\nu$ (см <sup>-1</sup> )	Выход, (%)	Найдено (%)	Вычислено, (%)
H	200 Оранж. кр.	(NH, NH <sub>2</sub> ) 3400 3350 3280 (C=N-O) 1616	74	C 35.23 H 2.83 N 18.14	C 35.85; H 3.01; N 18.59.  <b>C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>10</sub>N<sub>8</sub>S<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O</b>
	187 Малин. кр.	(NH) 3227 (C=N-O) 1600	93	C 41.38 H 2.97 N 19.34	C 41.00 H 3.44 N 19.13  <b>C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>O<sub>14</sub>N<sub>12</sub>S<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O</b>
	190 Крас. кр	(NH) 3275 (C=N-O) 1612	87	C 40.68 H 2.97 N 19.87	C 40.98 H 3.41 N 20.49  <b>C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>12</sub>N<sub>12</sub>S<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O</b>
	195 Малин. кр.	(NH) 3320 (C=N-O) 1611	83	C 37.17 H 2.53 N 18.67	C 37.50 H 2.60 N 18.23  <b>C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>O<sub>10</sub>N<sub>10</sub>S<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O</b>
	197 Крас.- оранж. кр.	(NH) 3309 (C=N-O) 1618	71	C 38.07 H 3.03 N 19.97	C 37.77 H 3.15 N 19.61  <b>C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>N<sub>12</sub>S<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O</b>

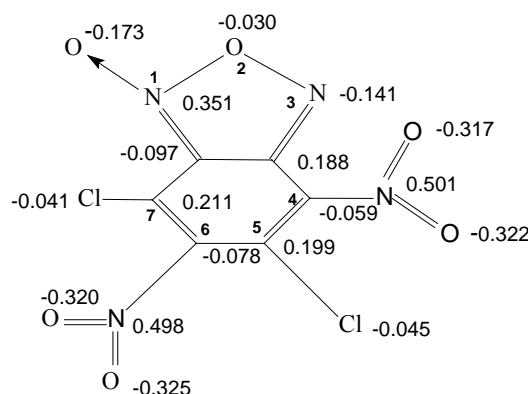
В случае изучаемых нами реакций с участием 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксана, по-видимому, имеет место активация бензофураксановой системы сразу несколькими акцепторами: двумя нитрогруппами в бензольном кольце и двумя скрытыми нитрогруппами в фураксановом. Таким образом, мы имеем дело с электронодефицитным гетероциклом или суперэлектрофильной системой.

В результате проведенных исследований было установлено, что в 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксане замещаются оба атома хлора. Продукт монозамещения получить не удастся. Это можно объяснить также на основе результатов проведенных нами квантовохимических расчетов.

В результате проведенного квантовохимического исследования выполнен расчет с полной оптимизацией геометрии самого дихлординитрофураксана неэмпирическим методом Abinitio (в базисе 6–31G) и современными полуэмпирическими методами (PM3, AM1). Показано, что результаты расчетов методом PM3 практически полностью согласуются с данными неэмпирического расчета. Поэтому метод PM3 был выбран в качестве основного в дальнейших расчетах геометрии молекул. Расчеты зарядов на атомах для уже установленной геометрии

рии молекул проводились методом CNDO, который дает в этом случае наиболее адекватные результаты.

Было показано, что распределение электронной плотности в бензофуороксановой системе таково, что на атомах углерода, связанных с хлором в положении 5 и 7, имеются эффективные положительные заряды (с небольшим преимуществом на 0.012 ед. заряда электрона в положении 7), способствующие сравнительно быстрому замещению этих атомов хлора соответствующими нуклеофилами (аминогруппами сульфаниламидов):



С целью селективного замещения одного атома хлора в положении 7 (как более положительного) в 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуороксане был проведен поиск условий для протекания этих реакций и изучена зависимость направления реакции от температуры, растворителей, соотношения реагентов и порядка их смешения.

Однако ни в одном случае не удалось выделить продукт монозамещения. Во всех реакциях независимо от соотношения реагентов были выделены только продукты дизамещения, как было показано выше.

Такое поведение бензофуороксановой системы в данных реакциях объясняется тем, что медленной стадией процесса является замещение первого атома хлора в положении 7 аминогруппой сульфаниламида, после чего происходит активация второго атома хлора за счет перегруппировки Боултона – Катрицкого [9], приводящей второй атом хлора, находившийся ранее в положении 5, опять в положение 7, что влечет за собой увеличение электрофильности связанного с ним углеродного атома:

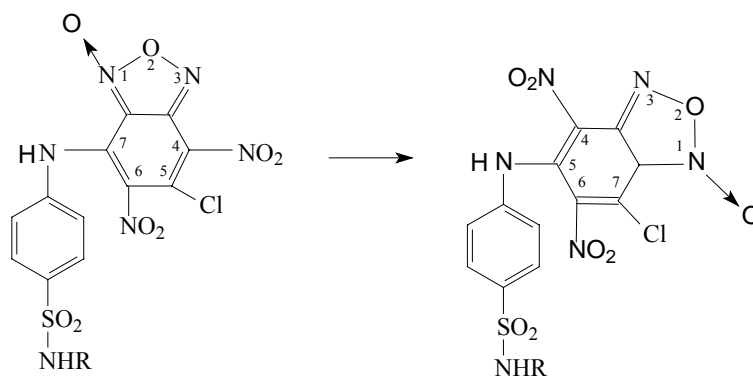


Табл. 2

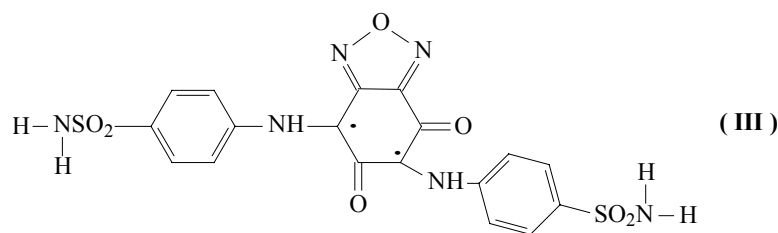
Энергии реакций образования продуктов из исходных соединений (ккал/моль)

Исходный сульфаниламид	Продукт дизамен-щения	Продукт монозамещения в положении 7	Продукт монозамещения в положении 5
<i>para</i> -аминобензол-сульфамид (1)	-17.88	-11.70	-9.62
4-( <i>para</i> -аминобензолсульф-амидо)-2,4-диметокси-пиримидин (2)	-14.18	-11.10	-9.08
2-( <i>para</i> -аминобензолсульф-амидо)-3-метоксипиразин (3)	-15.70	-12.05	-10.54
2-( <i>para</i> -аминобензолсульф-амидо)-тиазол (4)	-20.55	-14.34	-9.12
2-( <i>para</i> -аминобензолсульф-амидо)-5-этил-1,3,4-тиадиазол (5)	-20.80	-14.28	-9.32

Это полностью подтверждается результатами квантовохимических расчетов, свидетельствующими как о резком увеличении активности второй С–Cl-связи после замещения по первой, так и о существенной термодинамической предпочтительности (3–6 ккал/моль) дизаменщенного продукта по сравнению с монозамещенным (табл. 2).

Литературные данные также находятся в полном соответствии с высказанными суждениями. Так, в реакциях 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана с серией алифатических и ароматических аминов образуются только дизаменщенные продукты [10].

Для более полного подтверждения строения полученных продуктов было проведено масс-спектрометрическое исследование продукта реакции 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана с *para*-аминобензолсульфамидом. В полученных масс-спектрах МАЛДИ наблюдается интенсивный пик  $m/z$  491 (85%) иона  $[M+H]^+$  частично фрагментированного продукта дизаменщения, которому можно приписать строение (III):



Эта структура была предложена на основании полученных ранее результатов [11], где также были зафиксированы как элиминирование фуросанового кислорода, связанного с атомом азота семиполярной донорно-акцепторной связью, так и выделение NO, который был надежно зарегистрирован методом ЭПР-спектроскопии. Таким образом, было установлено, что замещенные нитробензофуросаны способны восстанавливаться до фуразанов и при этом быть донорами NO.

ЯМР  $^1H$  спектральные исследования осложняются тем, что полностью замещенный бензофуросан не содержит протонов. Поэтому спектральные наблюдения можно проводить только по протонам сульфаниламидных групп.

Положение и характер сигналов этих протонов в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах исходных сульфаниламидов и продуктов замещения различаются и отвечают соответствующим структурам.

Проведенные на примере продукта (6) ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектральные исследования полностью подтвердили его строение. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $\text{D}_6$ ) сигналы неэквивалентных углеродов бензофуросанового скелета проявились в виде 6-ти синглетов в области 141.6–147.6 м.д., сигналы атомов углерода бензольного кольца сульфаниламидных фрагментов в виде 2-х синглетов при 122.0 и 123.2 м.д. (орто- и мета- углеродные атомы по отношению к сульфаниламидной группе) и 2-х синглетов при 127.0 и 127.5 м.д., соответствующих пара- и ипсо- по отношению к сульфаниламидной группе углеродным атомам.

Полученные дериватограммы на основе совмещенного метода ТГ (термогравиметрия) и ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия) позволили как уточнить строение продуктов, так и изучить их термическую устойчивость в пределах температур от 20 до 350 °С. Так, на дериватограмме дизамещенного продукта (6), полученного по реакции дихлординитрофуросана с пара-аминобензолсульфамидом (рис. 1), отчетливо виден плавный эндоэффект с максимумом при 96.9 °С, сопровождающийся потерей массы 5.66%, что в точности соответствует испарению двух молекул кристаллизационной воды. А при температуре 200 °С фиксируется резкий экзоэффект с практически высокой потерей массы (71.86%), однозначно свидетельствующий о разложении этого соединения. Ранее в обычных экспериментах по определению температуры плавления мы принимали эту температуру именно за температуру плавления.

Аналогичные по виду дериватограммы получены и для продуктов (7)–(10).

Согласно этим дериватограммам можно предположить, что полученные продукты содержат кристаллизационную воду (2 молекулы воды на 1 молекулу продукта), на что указывает 5.66%-ная потеря массы в районе 100 °С, и разлагаются при плавлении с 78.87%-ной потерей массы в очень узком интервале температур (в точке разложения). Таким образом, синтезированные соединения оказались достаточно термостабильными, вплоть до температуры плавления, совпадающей в большинстве случаев с температурой разложения.

Полученные соединения были проверены на наличие биологической активности на некоторых образцах патогенной микрофлоры человека и животных: *Candida Albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*.

Все соединения проявили высокую антимикотическую активность, некоторые из них в той или иной мере продемонстрировали антимикробное действие в концентрациях 0.8 и 0.08 мг/мл.

### Экспериментальная часть

При смешении реагентов (5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана и соответствующего сульфаниламида в соотношении 1 : 4) в смеси растворителей диэтиловый спирт, диэтиловый эфир и вода (5 : 3 : 2) при комнатной температуре и интенсивном перемешивании наблюдали быстрое окрашивание реакционной смеси в красный цвет. Для полного прохождения реакции исходную смесь выдерживали в течение 2 ч на водяной бане при 60 °С.

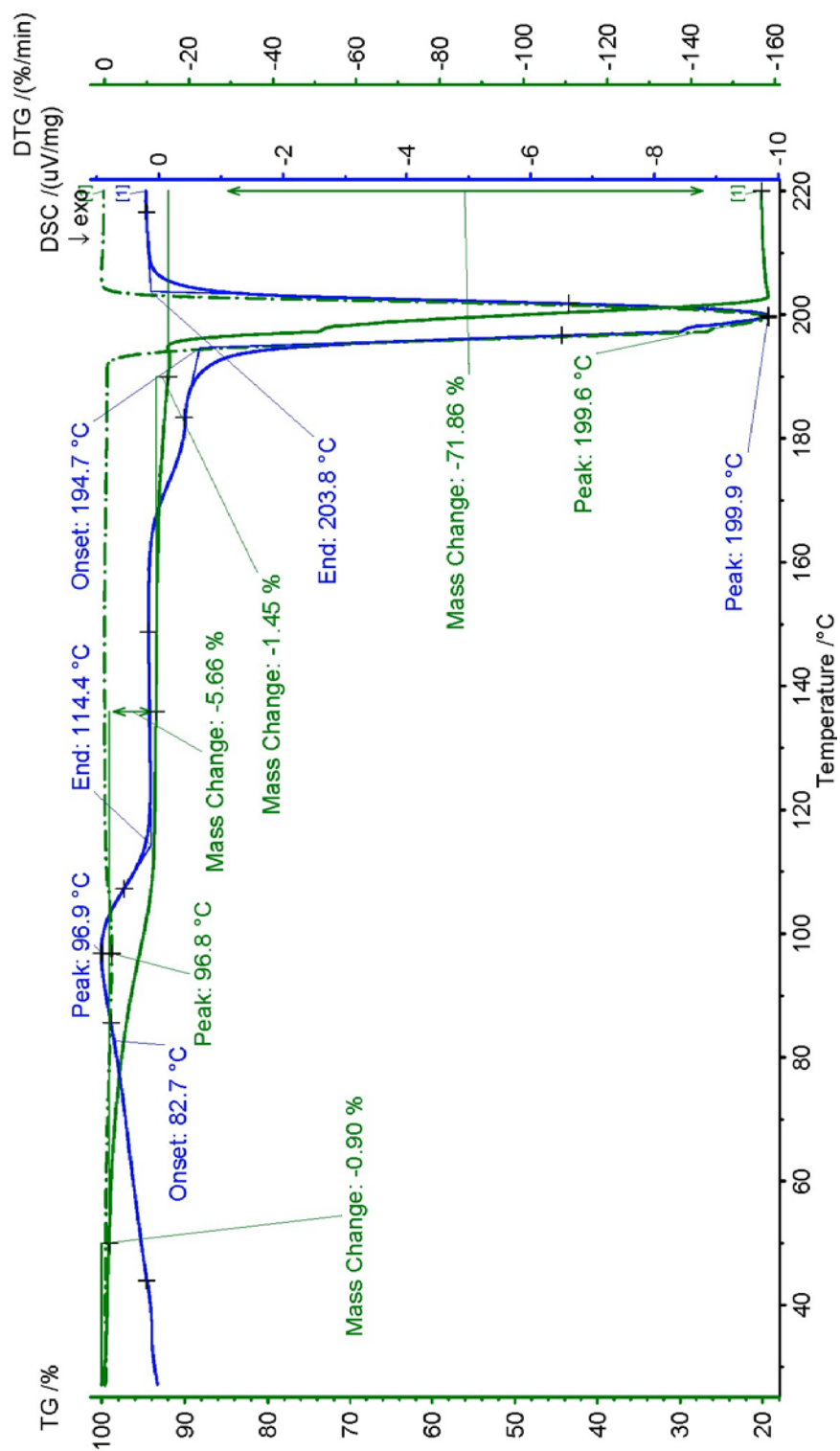


Рис. 1. Деривагограмма 4,6-динитро-5,7-ди-(*n*-аминобензолсульфамидо)-бензофуросана (6)



Через 1 сут выпавшие из реакционной смеси кристаллы выделяли и многократно отмывали от исходных соединений водой, спиртом и эфиром. Кристаллы перекристаллизовывали из смеси растворителей гексан – хлороформ. Данные ИК-спектров (KBr) полученных соединений, элементный анализ,  $T_{\text{разл}}$ , выход приведены в табл. 1.

Индивидуальность и термическая устойчивость полученных соединений была оценена совмещенным методом TG и DSC на приборе NETZSCH STA 449C в интервале температур от 20 до 400 °C со скоростью нагрева образца 10 °C в минуту в среде аргона.

ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектры записаны на ЯМР-спектрометре AVANCE-400 фирмы Bruker.

Масс-спектры матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ) получены на времяпролетном масс-спектрометре DYNAMO MALDI TOF фирмы «Thermo Bioanalysis Finnigan», США. Для лазерной десорбции применялся импульсный УФ-лазер с длиной волны 337 нм. Матрицей (путем многократного подбора) служили инертные вещества. Образец приготавливался методом «высушенной капли»: смесь раствора матрицы в этаноле (1% мас.) и раствора анализируемого вещества в метаноле (0.1% мас.) наносилась на подложку и высушивалась при температуре 40 °C.

### Заключение

Разработан простой и эффективный метод функционализации 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуороксана производными сульфаниламидного ряда. На его основе получены продукты замещения состава 1 : 2. Методами квантовой химии оценены факторы, определяющие реакционную способность дихлординитробензофуороксана в данных реакциях. Установлено, что первоначальное замещение хлора у  $\text{C}^7$ -углеродного атома является лимитирующей стадией реакции и приводит к существенной активации второй  $\text{C}-\text{Cl}$ -связи за счет перегруппировки Боултона – Катрицкого. Поэтому реакция не завершается на стадии образования монозамещенного продукта, а сопровождается быстрым замещением второго атома хлора с исключительным образованием дизамещенных продуктов. Полученные соединения обладают антимикотической и антибактериальной активностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке АН РТ (проекты № 07-7.1.1/2007 (ФП); № 07-7.1-20/2006 (Г), № 07-7.2-276 (ПЛ)/2006 (Г)).

### Summary

*I.V. Galkina, E.V. Tudriy, R.Z. Mysin, A.V. Gerasimov, L.M. Usupova, V.G. Sakhibulina, O.I. Gnezdilov, A.V. Ilyasov, V.I. Galkin. 5,7-Dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxan in Reactions of Nucleophilic Substitution with Sulfanilamides.*

A simple and efficient procedure for the synthesis of bisulfanilamidated 4,6-dinitrobenzofuroxans is elaborated for the first time. The structure of all obtained compounds has been calculated by semi-empirical quantum-chemical method PM3. Substituted benzofuroxans are of great interest in medical practice and have very broad spectrum of antibacterial and fungistatic activity and relatively low toxicity. The structure of the products obtained has been

determined by IR and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy, and mass-spectrometry. TG and DSC methods have been used to study the stability of the compounds.

**Key words:** dichlorodinitrobenzofuroxan, sulfanilamides, nucleophilic substitution, Boulton – Katritzky rearrangement, bioactivity, nitrogen oxide.

### Литература

1. Граник В.Г. Лекарства, фармакологический, биохимический и химический аспекты. – М.: Вузовская книга, 2001. – 407 с.
2. Граник В.Г., Рябова С.Ю., Григорьев Н.Б. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы его образования (химический аспект) // Усп. химии. – 1977. – Т. 66, № 8. – С. 792–807.
3. Bussygina O.G., Pyatakova N.V., Khropov U.V., Ovchinnikov I.V., Makhova N.N., Severina I.S. Benzodifuroxan as an NO-dependent activator of soluble Guanylate Cyclase and a novel highly effective inhibitor of platelet aggregation // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 540–546.
4. Bohn H., Brendel J., Martorana P.A., Schonafinger K. Cardiovascular actions of the furoxan CAS 1609, a novel nitric oxide donor // Brit. J. Pharmacol. – 1995. – V. 114. – P. 1605–1612.
5. Medana C., Ermondi G., Di Stilo A., Ferretti F., Gasco A. Furoxanes as Nitric Oxides Donors. 4-phenyl-3-furoxan carbonitrile: thiol-mediated Nitric Oxide release and biological evaluation // J. Med. Chem. – 1994. – V. 37, No 25. – P. 4412–4416.
6. Mu Li, Feng S-s., Go M.L. Study of synthesis and cardiovascular activity of some furoxan derivatives as potential NO-donors // Chem. Pharm. Bull. – 2000. – V. 48, No 6. – P. 808–816.
7. Feilish M., Schonafinger K., Noak E. Thiol-mediated generation of nitric oxide accounts for the vasodilator action of furoxans // Biochem. Pharmacol. – 1992. – V. 44, No 6. – P. 1149–1157.
8. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. – М.: Вузовская книга, 2004. – 360 с.
9. Boulton A.J., Katritzky A.R. N-Oxides and related compounds. Part XXII. The rearrangement of 4-nitrobenzofuroxans to 7-nitrobenzofuroxans // Revue Roumaine de Chimie. – 1962. – V. 7. – P. 691.
10. Канчурина Э.Э., Юсупова Л.М., Сопин В.Ф., Галкина И.В., Галкин В.И. Реакции 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана с гетероциклическими аминами пиридинового ряда // Вестн. Казан. гос. технол. ун-та. – 2006. – № 4. – С. 31–36.
11. Галкина И.В., Тудрий Е.В., Катаева О.Н., Юсупова Л.М., Галкин В.И. Необычная реакция фосфорилирования дихлординитробензофуроксана трифенилфосфином // Тез. докл. XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – М., 2007. – Т. 1. – С. 168.

Поступила в редакцию  
26.02.08

---

**Галкина Ирина Васильевна** – кандидат химических наук, доцент кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: vig54@mail.ru

**Тудрий Елена Вадимовна** – аспирант кафедры высокомолекулярных и элементо-органических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

**Юсупова Луиза Магдануровна** – доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии органических соединений азота Казанского государственного технологического университета.

**Мусин Рашид Загитович** – кандидат химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории физико-химического анализа Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

**Герасимов Александр Владимирович** – аспирант кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

**Сахибуллина Виктория Григорьевна** – кандидат химических наук, научный сотрудник отдела стереохимии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

**Гнездилов Олег Иванович** – старший научный сотрудник лаборатории молекулярной фотохимии Казанского Физико-технического института КазНЦ РАН.

**Ильясов Ахат Вахитович** – доктор физико-математических наук, профессор, академик АН РТ, главный научный сотрудник, лаборатории радиоспектроскопии Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

**Галкин Владимир Иванович** – доктор химических наук, профессор, директор Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: [vig54@mail.ru](mailto:vig54@mail.ru)