УДК 547.793.2

# 5-АМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 4-НИТРОБЕНЗОФУРАЗАНА. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© И. В. Галкина,[@] Г. Л. Тахаутдинова, К. А. Ившин, Х. Р. Хаяров, Д. Р. Исламов, Ю. В. Бахтиярова, Л. Н. Ямалиева, О. Н. Катаева, В. И. Галкин

*Казанский (Приволжский) федеральный университет*
*Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: vig54@mail.ru*

*Исследованы новые реакции аминирования 5-хлор-4-нитробензофуразана различными аминами. В результате проведенных реакций хлорнитробензофуразана с 2,4,6-трихлор-, пара-ацетил- и пара-карбоксиэтиланилинами получены продукты нуклеофильного ароматического замещения атомов хлора азотистого гетероцикла, состав и строение которых установлены комплексом химических, физических и физико-химических методов исследования и данными РСА. Термическая стабильность соединений изучена совмещенным методом термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГ-ДСК). Полученные соединения обладают высокой антибактериальной и антимикотической активностью по отношению к патогенной микрофлоре человека и животных.*

**Ключевые слова:** замещенные анилины, 5-хлор-4-нитробензофуразан, нуклеофильное ароматическое замещение, гетероциклические соединения.

Электрофильно-нуклеофильные взаимодействия являются наиболее распространенными процессами в синтетической органической химии таких азотистых гетероциклов, как замещенные бензофуразаны и их оксиды [1–10]. Методы активации ароматических гетероциклов и, следовательно, вовлечения их в реакции нуклеофильного ароматического замещения хорошо известны. К наиболее применяемым подходам можно отнести введение электроноакцепторных заместителей, например, нитрогрупп в такие системы. 5-Хлор-4-нитробензофуразан представляет собой весьма реакционноспособную систему с электрофильным бензофуразановым циклом, склонным к реакциям ароматического нуклеофильного замещения в силу присутствия элентроноакцепторного заместителя – нитрогруппы. Аминирование 5-хлор-4-нитробензофуразана различными аминами проходит по механизму ароматического нуклеофильного замещения $S_NAr$ и приводит к продуктам замещения атомов хлора в шестичленном цикле с элиминированием хлороводорода.

Хорошо известно, что замещенные бензофуразаны и их оксиды обладают широким спектром биологической активности [1–5].

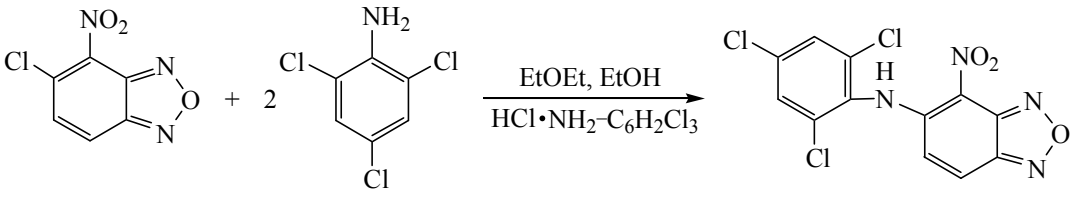
Полученные нами ранее результаты на основе реакций дихлординитробензофуроксана и -фуразана с различными фосфинами и аминами в спиртово-эфирной среде однозначно показали образование продуктов только нуклеофильного ароматического замещения атомов хлора или нитрогрупп азотистого гетероцикла [6–10].

В настоящем исследовании для расширения круга биологически активных соединений на основе реакций 5-хлор-4-нитробензо[*c*][1,2,5]оксадиазола **1** с такими замещенными анилинами, как *пара*-ацетил-, *пара*-карбоксиэтил- и 2,4,6-трихлоранилин, были предприняты попытки синтеза в эфирно-спиртовой среде соответствующих продуктов нуклеофильного замещения. Во всех реакциях хлорнитробензофуразана с замещенными анилинами были получены продукты монозамещения **3**, **5** и **7**.

Взаимодействие хлорнитробензофуразана **1** с 2,4,6-трихлоранилином **2** при комнатной температуре в смеси растворителей этанол–диэтиловый эфир (1:3) приводит к образованию 4-нитро-N-(2,4,6-трихлорфенил)бензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-5-амина **3** (схема 1) в виде игольчатых кристаллов темно-оранжевого цвета с т. пл. 138.4°C.

Поступило в Редакцию 23 ноября 2017 г.

**Схема 1**




**1** **2** **3**

Состав и строение полученного соединения исследованы комплексом физических и физико-химических методов, включая рентгеноструктурный анализ, результаты которого представлены на рис. 1 и 2. На рисунках видно, что введенная в ароматическое кольцо бензофуразана трихлораминобензольная группа ортогональна плоскости бензофуразанового цикла из-за стерического напряжения.

Интересные результаты получены при изучении реакции 5-хлор-4-нитробензофуразана с двумя другими замещенными анилинами, близкими по структуре. Взаимодействие хлорнитробензофуразана **1** с этиловым эфиром *п*-аминобензойной кислоты **4** протекает легко в спиртово-эфирной среде при комнатной температуре с образованием кристаллического продукта **5** (схема 2) светло-оранжевого цвета с т. пл. 260.3°С (по данным ТГ-ДСК). Реакция хлорнитробензофуразана **1** с *п*-ацетиланилином **6** протекает в среде этанола и диэтилового эфира при комнатной температуре с образованием кристаллического продукта **7** (схема 3) ярко-оранжевого цвета с т. пл. 257.3°С.

Состав и строение соединений **5** и **7** исследованы методами ЯМР и ИК спектроскопии, элементного и рентгеноструктурного анализа. Методом ТГ-ДСК анализа установлена высокая термическая стабильность полученных соединений вплоть до температуры плавления и практически без потери

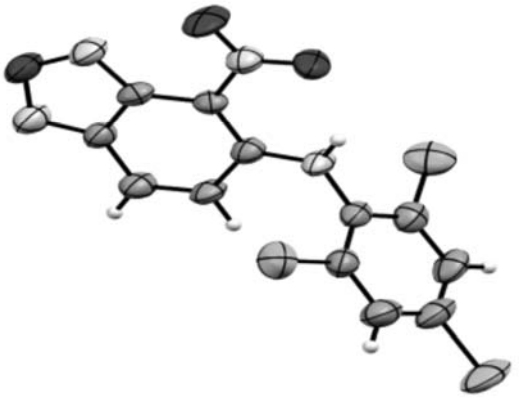


**Рис. 1.** Общий вид молекулы соединения **3** в кристалле.

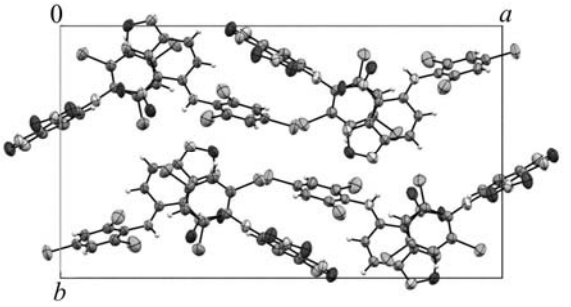
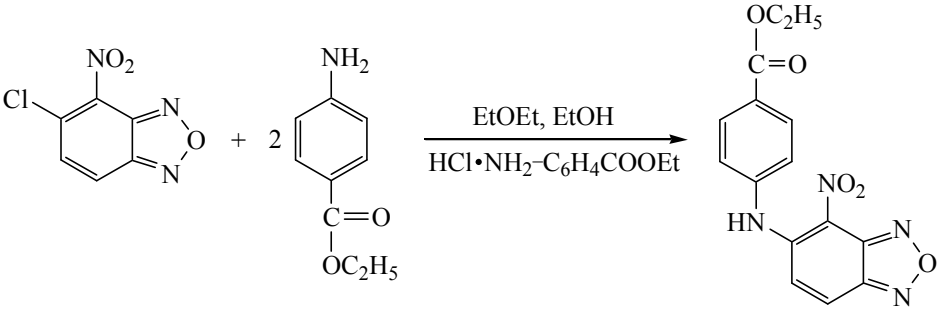


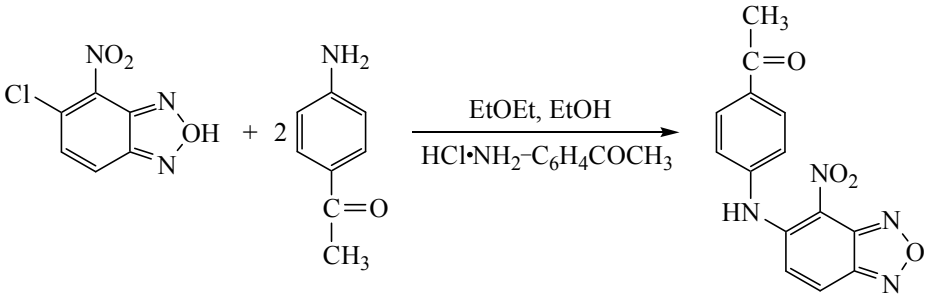

**Рис. 2.** Кристаллическая упаковка соединения **3** в кристалле.

**Схема 2**




**1** **4** **5**

**Схема 3**




массы. Согласно полученным результатам, соединения **5** и **7** представляют собой продукты монозамещения и отвечают соответственно этил{4-(4-нитробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-5-ил)амино}бензоату (**5**) и 1-{4-[(4-нитробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-5-ил)-амино]фенил}этанона (**7**). В ИК спектрах синтезированных соединений присутствуют полосы поглощения в области 3450–3500 см$^{-1}$, характерные для связи N–H во вторичных аминах, полоса в области 1260 см$^{-1}$, свидетельствующая о наличии в соединении связи C–N (во вторичных ариламинах). Интенсивная полоса в области 1700 см$^{-1}$ говорит о при-

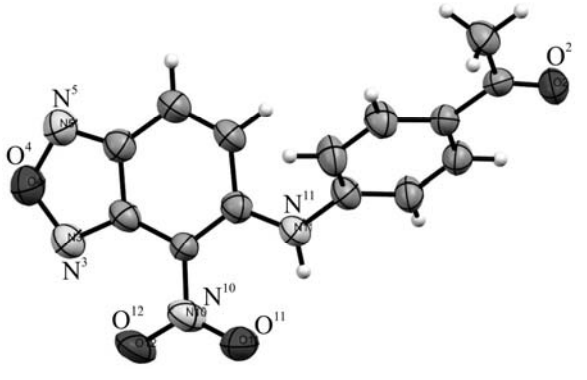



**Рис. 3.** Общий вид молекулы соединения **7** в кристалле.

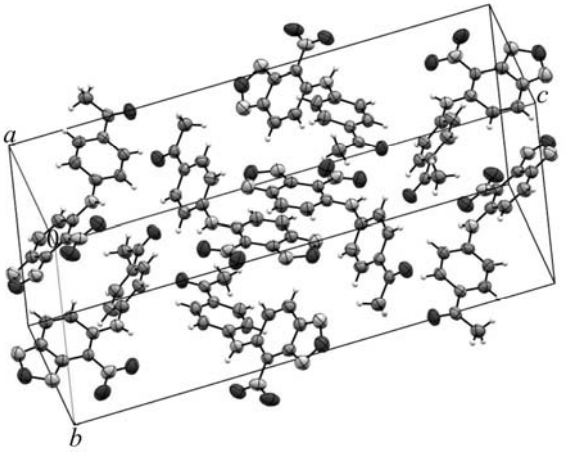



**Рис. 4.** Кристаллическая упаковка соединения **7** в кристалле.

**Таблица 1**

Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа для соединений **3**, **5** и **7**

| № | Выход, % | Т. пл., °C | ν, см$^{-1}$ | Найдено, % | | | Формула | Вычислено, % | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | C | H | N | | C | H | N |
| **3** | 61 | 138.4 | 3310 (NH), 1630 (C=N–O), 1523 ($NO_2$), 980 (N–O), 770 (C–Cl) | 40.01 | 1.02 | 16.00 | $C_{12}H_5Cl_3N_4O_3$ | 40.06 | 1.39 | 15.58 |
| **5** | 81 | 260.3 | 3450 (NH), 1700 (C=O), 1620 (C=N–O), 1523 ($NO_2$), 980 (N–O) | 54.85 | 3.53 | 17.19 | $C_{15}H_{12}N_4O_5$ | 54.88 | 3.66 | 17.07 |
| **7** | 80 | 257.3 | 3500 (NH), 1670 (C=O), 1620 (C=N–O), 1527 ($NO_2$), 980 (N–O) | 56.13 | 3.09 | 18.56 | $C_{14}H_{10}N_4O_4$ | 56.38 | 3.36 | 18.79 |

**Таблица 2**

Антимикробная активность соединений **3**, **5** и **7** и препаратов сравнения (*c* 50 мкг/мл), определяемая по зоне задержки роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры (мм)

| Соединение | *Staphylococcus aureus* | *Escherihia coli* | *Pseudomonas aeruginosa* | *Bacillus subtilis* | *Candida albicans* |
|---|---|---|---|---|---|
| **3** | 11 | 10 | 0 | 12 | 18 |
| **5** | 0 | 0 | 9 | 8 | 10 |
| **7** | 21 | 11 | 9 | 11 | 25 |
| Пенициллин | 23 | 13 | 8 | 6 | – |
| Нитрофунгин | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 |

сутствии в продуктах реакции связи C=O, а полосы в области 1620 см$^{-1}$ подтверждают наличие связи C=N–O, которая характерна для бензофуразанового цикла.

Строение 1-{4-[(4-нитробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-5-ил)окси]амино}этанона **7** подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 3, 4).

Таким образом, установлено, что в реакциях 5-хлор-6-нитробензофуразана с замещенными анилинами в спиртово-эфирной среде образуются продукты нуклеофильного замещения атома хлора фуразанового гетероцикла. Характеристики полученных соединений представлены в табл. 1.

Все синтезированные соединения **3**, **5** и **7** были испытания на биологическую активность в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры человека и животных. Среди них наибольшая биологическая активность (табл. 2) выявлена у соединений **3** и **7**. Соединение **3** целесообразно рекомендовать для дальнейшего изучения в качестве антисептика, а соединение **7** как антимикотического противовоспалительного средства.

## Экспериментальная часть

Очистку растворителей проводили по стандартным методикам [11]. Все исходные реагенты использовали свежеперегнанными и идентифицировали по константам в сравнении с литературными данными.

Индивидуальность и термическая устойчивость полученных соединений изучена совмещенным методом ТГ-ДСК на приборе NETZSCH STA 449C в интервале температур от 20 до 400°C, со скоростью нагрева образца 10 град/мин в среде аргона. ИК спектры снимали на ИК Фурье-спектрометре Thermo Avatar 360 FT-IR в диапазоне 500–3700 см$^{-1}$ в виде суспензии в вазелиновом масле и в жидкой пленке между пластинами KBr. Спектры ЯМР сняты на спектрометре Bruker Avance III 400 МГц. Рентгеноструктурное исследование проведено на дифрактометре Bruker AXS APEX-II CCD с рентгеновским излучением Mo$K_\alpha$ (λ 0.71073 Å) при 293(2) K с использованием программ APEX2 [12] и SAINT [13]. Учет поглощения проводили по программе SADABS версии 2.10 [14]. Расшифровку и уточнение структуры методом наименьших квадратов осуществляли с помощью программ SHELXS97 [15] и SHELXL-2014 [16].

**Общая методика синтеза соединений 3, 5, 7.** Смесь хлорнитробензофуразана и соответствующего замещенного анилина в соотношении 1:2 в спиртово-эфирной смеси перемешивали при комнатной температуре от 2 ч до 2 нед. Полученную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 2 нед. Наблюдалось образование прозрачных кристаллов, которые отделяли, промывали диэтиловым эфиром и сушили. Выход продуктов реакции, спектральные характеристики и данные элементного анализа приведены в табл. 1.

**Кристаллы соединения 3** ромбические, $C_{12}H_5Cl_3N_4O_3$, размер кристалла 0.090×0.272×0.886 мм$^3$, *M* 359.55 г/моль, пространственная группа *Pna*2$_1$, *Z* 8, *a* 24.850(8), *b* 14.148(4), *c* 7.959(3) Å, *V* 2798.2(16) Å$^3$, $d_{выч}$ 1.707 г/см$^3$, μ 0.672 мм$^{-1}$, собрано отражений 25410 ($-32 \le h \le 33$, $-18 \le k \le 18$, $-10 \le l \le 10$), в пределах θ от 1.64 до 28.43°, 6944 независимых ($R_{int}$ 0.0605) и 4509 наблюдаемых отражений [$I \ge 2\sigma(I)$], 398 параметра уточнения, $R_1$ 0.0478, $wR_2$ 0.0834, максимальная остаточная электронная плотность 0.249 (–0.232) *e*/Å$^3$. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк рентгеноструктурных данных (CCDC 1563496).

**Кристаллы соединения 7** ромбические, размер кристалла 0.220×0.241×0.491 мм$^3$, *M* 298.26 г/моль, пространственная группа *Pbca*, *Z* 8, *a* 7.407(15), *b* 13.45(3), *c* 25.80(5) Å, *V* 2570.(9) Å$^3$, $d_{выч}$ 1.541 г/см$^3$, μ 0.117 мм$^{-1}$, собрано отражений 20273 ($-9 \le h \le 9$, $-17 \le k \le 17$, $-34 \le l \le 33$), в пределах θ от 3.03 до 28.27°, 3135 независимых ($R_{int}$ 0.1284) и 1407 наблюдаемых отражений [$I \ge 2\sigma(I)$], 204 параметра уточнения, $R_1$ 0.0621, $wR_2$ 0.1517, максимальная остаточная электронная плотность 0.325 (–0.410) *e*/Å$^3$. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк рентгеноструктурных данных (CCDC 1563495).

Антимикотическую и антибактериальную активность замещенных бензофуразанов **5–7** исследовали на тест-культурах патогенной и условно-патогенной микрофлоры: *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Bacillus subtilis* (B-10641) и *Candida albicans* (ATCC 885-653). Суточные культуры микроорганизмов смывали физиологическим раствором со скошенных мясопептонных агаров, отстандартизовывали по стандарту мутности до 0.5 по Мак-Фарланду ($1.5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл). Заражение питательных сред осуществляли тампоном, смоченным в отстандартизованной культуре, затем в зараженном питательном агаре просекали лунки и вносили в них исследуемые препараты и два препарата сравнения – пенициллин и нитрофунгин. В качестве питательных сред использовали среду Сабуро для дрожжеподобных грибов рода *Candida* и среду Мюллера–Хинтона для условно-патогенной микрофлоры. Чашки инкубировали при 35°C в течение 24–48 ч, затем оценивали величину зоны задержки роста микроорганизмов, измеряя ее с точностью до 0.1 мм. Результаты представлены в табл. 2.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (№ 4.5888.2017/8.9).

## Список литературы


1. *Kessel D., Belton J.G.* // Cancer Res. 1975. Vol. 35. P. 3735.
2. *Граник В.Г., Григорьев И.Б.* Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. М.: Вузовская книга, 2004. 360 с.
3. *Левинсон Ф.С., Евгеньев М.И., Ермолаева Е.А., Ефимов С.И., Фаляхов И.Ф., Гарипов Т.В., Каримова Р.Г.* // Хим.-фарм. ж. 2003. Т. 37. С. 12; *Levinson F.S., Evgen'ev M.I., Ermolaeva E.A., Efimov S.I., Falyakhov I.F. // Garipov T.V., Karimova R.G.* // Pharm. Chem. J. 2003. Vol. 37. N 10. P. 522. doi 10.1023/B:PHAC.0000014855.66913.83.
4. *Macphee D.G., Robert G.P., Ternai B., Ghosh P., Stephens R.* // Chem. Biol. Inter. 1977. Vol. 19. P. 77. doi 10.1016/0009-2797(77)90043-6.
5. *Ghosh P., Ternai B., Whitehouse M.* // Med. Res. Rev. 1981. Vol. 1. P. 159. doi 10.1002/med.2610010203.
6. *Галкина И.В., Тахаутдинова Г.Л., Тудрий Е.В., Юсупова Л.М., Фаляхов И.Ф., Поздеев О.К., Шулаева М.П., Кипенская Л.В., Сахибуллина В.Г., Криволапов Д.Б., Литвинов И.А., Галкин В.И., Черкасов Р.А.* // ЖОрХ. 2013. Т. 49. Вып. 4. С. 607; *Galkina I.V., Takhautdinova G.L., Tudriy E.V., Yusupova L.M., Falyakhov I.F., Pozdeev O.K., Shulaeva M.P., Kipenskaya L.V., Sakhibullina V.G., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Galkin V.I., Cherkasov R.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49. N 4. P. 591. doi 10.1134/S1070428013040167.
7. *Галкина И.В., Тахаутдинова Г.Л., Тудрий Е.В., Юсупова Л.М., Криволапов Д.Б., Литвинов И.А., Черкасов Р.А., Галкин В.И.* // ЖОрХ. 2013. Т. 49. Вып. 4. С. 614; *Galkina I.V., Takhautdinova G.L., Tudriy E.V., Yusupova L.M., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Cherkasov R.A., Galkin V.I.* // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49. N 4. P. 598. doi 10.1134/S107428013040179.
8. *Galkina I.V., Tudriy E.V., Kataeva O.N., Usupova L.M., Luftmann H., Galkin V.I.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2009. Vol. 184. N 4. P. 987. doi 10.1080/10426500902719636.
9. *Галкина И.В., Тудрий Е.В., Бердников Е.А., Юсупова Л.М., Левинсон Ф.С., Криволапов Д.Б., Литвинов И.А., Черкасов Р.А., Галкин В.И.* // ЖОрХ. 2012. Т. 48. Вып. 5. С. 722; *Galkina I.V., Tudriy E.V., Berdnikov E.A., Usupova L.M., Levinson F.S., Krivolapov D.B., Litvinov L.A., Cherkasov R.A., Galkin V.I.* // Russ. J. Org. Chem. 2012. Vol. 48. N 5. P. 72. doi 10.1134/S1070428012050156.
10. *Галкина И.В., Тахаутдинова Г.Л., Тудрий Е.В., Юсупова Л.М., Сахибуллина В.Г., Криволапов Д.Б., Галкин В.И.* // Уч. зап. Казанск. унив. Сер. Естеств. науки. 2013. Т. 155. Кн. 1. С. 61.
11. *Armagero W.L.F.* Purification of Laboratory Chemicals. Burlington: Butterworth-Heinemann, 2009. 743 p.
12. Bruker. APEX2 Software Suite for Crystallographic Programs, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA, 2009.
13. Bruker. Area detector control and integration software. Version 5.x. SMART and SAINT. Madison, Wisconsin (USA), Bruker Analytical X-ray Instruments Inc., 1996.
14. *Sheldrick G.M.* SADABS. Program for absorption corrections University of Goettingen, Germany, 1996.
15. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930.
16. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218.