

Р. Э. Тимашева, Е. А. Чугунова, Э. М. Гибадуллина,
А. Р. Бурилов, С. В. Бухаров

ПРОИЗВОДНЫЕ БИС(4-АМИНОФЕНИЛОВОГО) ЭФИРА, СОДЕРЖАЩИЕ БЕНЗОФУРОКСАНОВЫЕ ФРАГМЕНТЫ

Ключевые слова: 4,6-дихлоро-5-нитробензофуроксан, бис(4-аминофениловый) эфир.

Среди соединений, обладающих высокой акарицидной, бактерицидной и фунгицидной активностью, важное место занимают бензофуроксаны. С целью синтеза новых производных бензофуроксанов мы осуществили взаимодействие 4,6-дихлоро-5-нитробензофуроксана с бис(-4-аминофениловым) эфиром. Варьируя условия протекания реакции и соотношения реагентов, мы разработали методы получения соединений, содержащих в своём составе один или два бензофуроксановых фрагмента.

Keywords: 4,6-dichloro-5-nitrobenzofuroxan, bis(4-aminophenyl) ether.

Benzofuroxans occupy an important place in the variety of compounds with high acaricidal, fungicidal and bactericidal activities. In order to synthesize new derivatives of benzofuroxans we have carried out the interaction of 4,6-dichloro-5-nitrobenzofuroxan with bis(4-aminophenyl) ether. By varying of the conditions of the reactions and the ratio of reactants, we have developed methods of preparation of compounds containing in its composition one or two fragments of benzofuroxan.

Введение

Синтез новых биологически активных веществ и создание на их основе новых лекарственных средств с комплексом ценных свойств для лечения и профилактики различных заболеваний является одной из важнейших задач современной органической, биоорганической и медицинской химии. В ряду соединений, обладающих высокой биологической активностью, важное место занимают бензофуроксаны. Бензофуроксаны зарекомендовали себя как биологически активные вещества различного спектра действия (бактерициды, фунгициды, акарициды и т.д.), которые могут найти применение в ветеринарии и сельском хозяйстве [1, 2] как противопаразитарные, противогрибковые, антибактериальные лекарственные препараты. Значительный интерес фармакологов, биохимиков и химиков вызывают представители бензофуроксанов в качестве доноров оксида азота. Их рассматривают как пролекарства, лечебный эффект которых связан со стимулирующей активностью растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) в результате взаимодействия оксида азота, образующегося при их биотрансформации, с атомом железа гема, входящего в состав фермента, и образования комплекса нитрозил-гема [3].

Удобной платформой для синтеза разнообразных органических соединений с потенциальной биологической активностью являются динитро- и нитробензофуроксаны. На основе этих соединений был разработан ряд высокоэффективных лекарственных препаратов: «Нитроксан», «Димиксан», которые прошли широкие производственные испытания и в настоящее время применяются в ветеринарной практике [4, 5]. Поэтому дальнейшее развитие методов синтеза новых органических продуктов на платформе этих соединений является задачей важной и актуальной.

В качестве объектов исследования в данной работе был выбран 4,6-дихлоро-5-нитробензофуроксан, обладающий выраженной фунгицидной, акарицидной и бактерицидной активностью и являющийся суперэлектрофилом по отношению к различным N-нуклеофильным реагентам [6].

Особый интерес с точки зрения химического поведения бензофуроксанов представляет взаимодействие с диаминами. Наличие двух аминогрупп в молекуле может приводить к образованию продуктов состава 1:2 или 1:1 [7].

Целью настоящей работы является синтез новых ароматических аминосоединений, содержащих в своём составе один или два бензофуроксановых фрагмента.

1. Экспериментальная часть

ЯМР ^1H спектры записаны на приборе AVANCE-600 с рабочей частотой 600 МГц относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (ацетон- d_6 , ДМСО- d_6). ИК-спектры записаны на Фурье-спектрометре Vector 22 фирмы Bruker в интервале 400-4000 cm^{-1} . Кристаллические образцы исследовались в виде эмульсии в вазелиновом масле. Элементные анализы были выполнены на элементном анализаторе Карло-Эрба (Carlo-Erba) марки EA 1108.

Контроль полноты протекания реакций и чистоты синтезированных соединений проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах «Silufol UV-254», проявитель - УФ-облучение, пары йода.

4,4'-((оксибис(4,1-фенилен))бис(амино-диил))бис(6-хлор-5-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол 1-оксид) (2).

В раствор 0,125 г (0,5 ммоль) 4,6-дихлоро-5-нитробензофуроксана 1 в 5 мл диметилсульфоксида (ДМСО) при комнатной температуре при

перемешивании добавили раствор 0,150 г (0,75 ммоль) бис(4-аминофенилового) эфира в 5 мл ДМСО. Реакционную смесь выдерживали 30 мин, высаживали в дистиллированную воду, выпавший осадок отделяли, промывали водой и высушивали в вакууме (0,06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы. Получили 0,11 г (71 %) порошкообразного соединения 2. $T_{пл} = 150$ °С. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1249 (O), 1563 (NO_2), 1627 (фуроксановое кольцо), 3325 (NH). Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6) δ , м.д. (J, Гц): 7,04 д (4H, H_a , $^3J_{HH}$ 8,83); 7,12 с (2H, H_c); 7,41 д (4H, H_b , $^3J_{HH}$ 8,83); 9,22 с (2H, NH). Найдено, %: С 45,35; Н 2,08; Cl 11,75; N 17,37. $C_{24}H_{12}Cl_2N_8O_9$. Вычислено, %: С 45,95; Н 1,93; Cl 11,30; N 17,86.

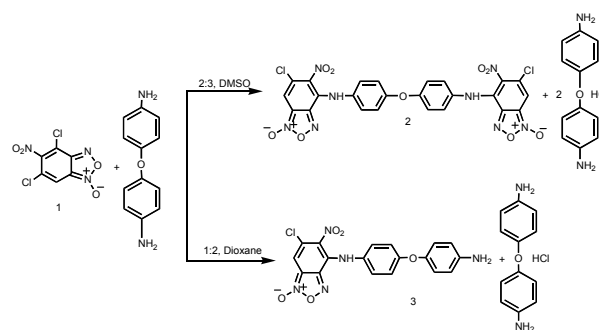
4-((4-(4-аминофеноксифенил)амино)-6-хлор-5-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол 1-оксид (3). В раствор 0,125 г (0,5 ммоль) 4,6-дихлоро-5-нитробензофураксана 1 в 5 мл диоксана медленно добавили при постоянном перемешивании раствор 0,20 г (1,0 ммоль) бис(4-аминофенилового) эфира в 5 мл диоксана при комнатной температуре. Выдерживали реакционную массу в течение 30 минут. Удалили растворитель в вакууме водоструйного насоса, получили кристаллический порошок бордового цвета, промыли водой. Сушили в вакууме (0,06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы. Получили 0,16 г (79 %) соединения 3. $T_{пл} = 135$ °С. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1257 (O), 1570 (NO_2), 1626 (фуроксановое кольцо), 3343 (NH_2), 3413 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6) δ , м.д. (J, Гц): 3,56 с (2H, NH_2), 6,88-6,98 м (6H, H_{ap}); 7,20 д (2H, H_a , $^3J_{HH}$ 8,55); 7,32 с (1H, H_b); 9,91 с (1H, NH). Найдено, %: С 52,79; Н 3,02; Cl 8,30; N 16,47. $C_{18}H_{12}ClN_5O_5$. Вычислено, %: С 52,25; Н 2,92; Cl 8,57; N 16,93.

2. Результаты и обсуждение

Взаимодействие 4,6-дихлоро-5-нитробензофураксана с бис(4-аминофениловым) эфиром, приводит, в зависимости от природы растворителя и соотношения реагентов, к образованию продуктов состава 1:1 и 1:2. Проведение этих реакций в среде органических растворителей, таких как диоксан, ДМСО при различных соотношениях реагентов сопровождается образованием смеси продуктов состава 1:1 и 1:2. Однако точное соблюдение соотношения реагентов и выбор более предпочтительного растворителя позволяет выделять продукты реакции в индивидуальном виде. Так, проведение реакции в ДМСО при соотношении реагентов 2:3 позволяет получать продукт реакции 2 состава 1:2, а проведение этой реакции в диоксане при соотношении 1:2 приводит к образованию соединения 3 состава 1:1.

Строение соединений 2, 3 подтверждено данными ЯМР 1H , ИК-спектроскопии, состав доказан данными элементного анализа. В спектрах ЯМР 1H соединения 3 имеется сигнал в области 3,56 м.д.,

характерный для первичной аминогруппы, в спектре соединения 2 этот сигнал отсутствует.



Таким образом, в результате изучения реакций 4,6-дихлоро-5-нитробензофураксана с бис(4-аминофениловым) эфиром, варьируя условия протекания реакций и соотношения реагентов, нами получены соединения, содержащие в своём составе один или два бензофураксановых фрагмента.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 12-03-97041) и ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (ГК №П837).

Литература

1. Cerecetto, H. Pharmacological Properties of Furoxans and Benzofuroxans: Recent Developments / H. Cerecetto, W. Porcal // Mini-Rev. Med. Chem. – 2005. – Vol. 5. – P. 57-71.
2. Jorge, S. D. Design, synthesis, antimicrobial activity and molecular modeling studies of novel benzofuroxan derivatives against Staphylococcus aureus / S. D. Jorge, A. Masunari, C. O. Rangel-Yagui, K. F. M. Pasqualotoa, L. C. Tavares // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – Vol. 17. – P. 3028-3036.
3. Medana, C. NO Donor and Biological Properties of Different Benzofuroxans / C. Medana, A. Di Stilo, S. Visentin, R. Fruttero, A. Gasco, D. Ghigo, A. Bosia // Pharm. Res. – 1999. – Vol. 16. – Iss. 16. – P. 956-960.
4. Пат. 2067863 Российская Федерация, МПК⁷ А 61 К 31/34, А 61 К 31/00. Акарицидный состав для лечения чесотки домашних животных / И. Ф. Фаяльков, Л. М. Юсупова, Б. И. Бузыкин, Т. В. Гарипов, Ж. В. Молодых; заявитель и патентообладатель Каз. гос. техн. ун-т, учебно-научно-производственный центр «Азот». – № 94019075/15; заявл. 25.05.1994; опубл. 20.10.1996. – 12 с.
5. Юсупова, Л. М. Средства биологической защиты многоцелевого назначения на основе хлорпроизводных нитробензофураксана / Л. М. Юсупова и др. // Вестник Казан. технол. ун-та. – 2004. – №1. – С. 103-111.
6. Чугунова, Е. А., Бензофураксаны. Синтез, химические свойства и биологическая активность / Е. А. Чугунова, А. Р. Бурилов, М. А. Сазыкина. - LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co KG, 2011. - 112 с.
7. Чугунова, Е. А. Новые производные 5,7-дихлоро-4,6-динитробензофураксана и 4,6-дихлоро-5-нитробензофураксана. Синтез и свойства / Е. А. Чугунова. – Казань, 2010. – 145 с.

© Р. Э. Тимашева – асп. каф. ТООНС КНИТУ, rezadat89@mail.ru; Е. А. Чугунова – канд. хим. наук, асс. каф. ХТОСА КНИТУ; Э. М. Гибадуллина – канд. хим. наук, асс. той же кафедры; А. Р. Бурилов – д-р хим. наук, проф. каф. ТООНС КНИТУ, burilov_2004@mail.ru; С. В. Бухаров – д-р хим. наук, проф. той же кафедры svbukharov@mail.ru.

