

УДК 547.793.2

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ АМИНИРОВАНИЯ 5-ХЛОР-6-НИТРОБЕНЗОФУРАЗАНА ЗАМЕЩЕННЫМИ АНИЛИНАМИ

*И.В. Галкина¹, Г.Л. Тахаутдинова¹, Х.Р. Хаяров¹, Л.М. Юсупова²,
О.И. Гнездилов¹, А.В. Ильясов³, В.И. Галкин¹*

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

²Казанский национальный исследовательский технологический университет,
г. Казань, 420015, Россия

³Академия наук Республики Татарстан, г. Казань, 420111, Россия

Аннотация

Разработан простой и эффективный метод синтеза продуктов нуклеофильного ароматического замещения в бензофуразановом цикле на основе реакции замещенных анилинов с 5-хлор-6-нитробензофуразаном. Полученные соединения обладают широким спектром антибактериальной и антимикотической активности. Строение продуктов подтверждено данными ИК-, ЯМР-спектроскопией, а также элементарным и рентгеноструктурным анализом. Термическая стабильность соединений изучена совмещенным методом термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГ-ДСК).

Ключевые слова: замещенные анилины, 5-хлор-6-нитробензофуразан, нуклеофильное ароматическое замещение, синтез, структура, гетероциклические соединения

Введение

Основным мотивом, побуждающим специалистов в области органического синтеза и фармацевтической химии к поиску новых методов структурной модификации хлорнитробензоксадиазолов (фуразанов), является их высокая и разнообразная биологическая активность [1–5].

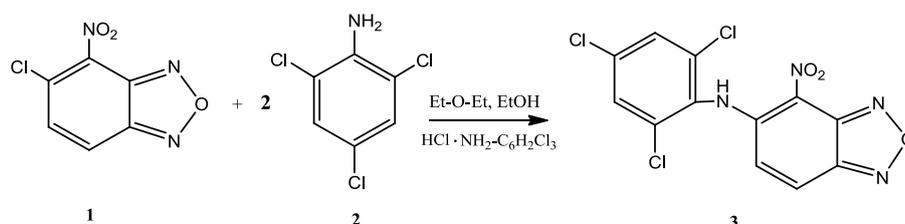
Полученные ранее результаты на основе реакций дихлординитробензофуросана и -фуразана с различными нуклеофилами в спиртово-эфирной среде однозначно показали образование продуктов только нуклеофильного замещения атомов хлора или нитрогрупп гетероцикла [6–9].

Результаты и их обсуждения

В настоящем исследовании для расширения круга биологически активных соединений на основе реакций 5-хлор-6-нитробензофуразана 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. И действительно, во всех реакциях

хлорнитробензофуразана с замещенными анилинами 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 продукта **3** – 4-нитро-N-(2,4,6-трихлорфенил)бензо[с][1,2,5]оксадиазол-5-амина в виде игольчатых кристаллов темно-оранжевого цвета с $T_{пл}$ 138.4 °С.



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

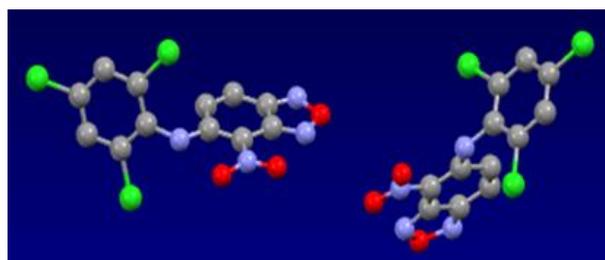


Рис. 1. Молекулярная структура продукта **3** в кристалле

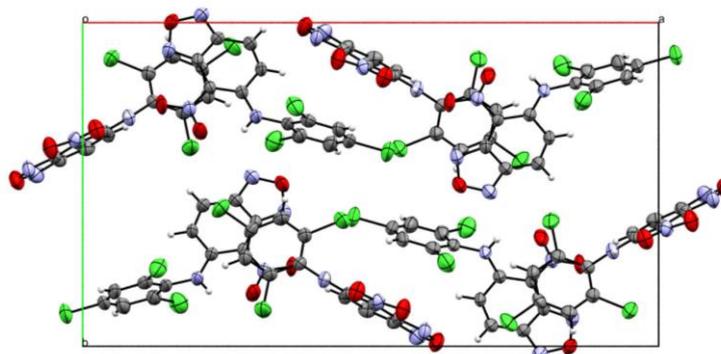
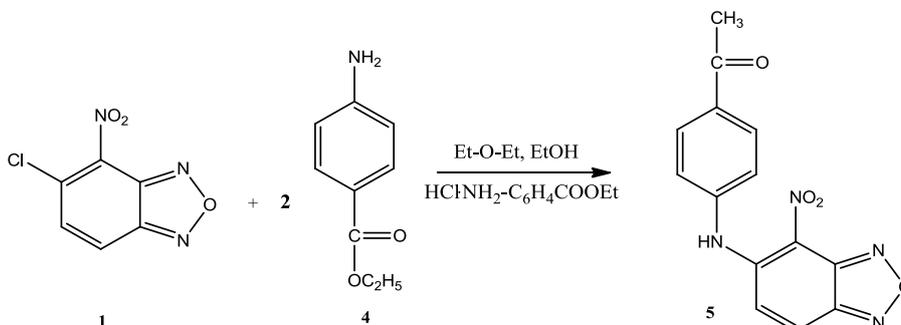


Рис. 2. Упаковка молекул соединения **3** в кристалле

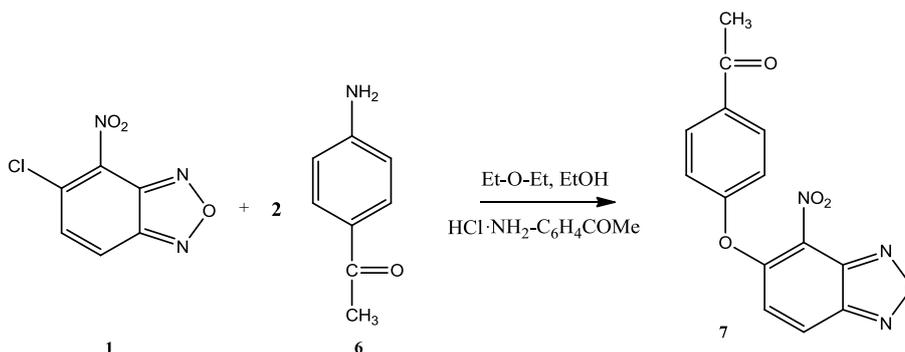
Интересные результаты получены при изучении реакции 5-хлор-6-нитробензофуразана с двумя другими замещенными анилинами, близкими по структуре.

Взаимодействие хлорнитробензофуразана **1** с этиловым эфиром *n*-аминобензойной кислоты **4** протекает легко в спирто-эфирной среде при комнатной температуре с образованием кристаллического продукта **5** оранжевого цвета с $T_{пл}$ (с разл.) 260.3 °С.



Состав и строение продукта **5** исследованы методами элементного анализа и ИК-спектроскопии. Согласно полученным результатам соединение **5** представляет собой продукт монозамещения и отвечает формуле 1-(4-((4-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-5-ил)амино)фенил)пропан-1-он. В ИК-спектре полученного вещества **5** присутствует полоса в области 3450 см^{-1} , характерная для связи N–H во вторичных аминах, полоса в области 1260 см^{-1} , свидетельствующая о наличии в соединении связи C–N (в вторичных ариламинах). Интенсивная полоса в области 1700 см^{-1} говорит о присутствии в продукте реакции связи C=O, а полосы в области 1620 см^{-1} подтверждают наличие связи C=N–O, которая характерна для бензофуразанового цикла.

Совершенно неожиданный результат получен нами в реакции хлорнитробензофуразана **1** с *n*-ацетиланилином **6**, проводимой в среде этанола и диэтилового эфира при комнатной температуре с образованием кристаллического продукта **7** оранжевого цвета с $T_{пл}$ (с разл.) 257.3 °С по данным ТГ-ДСК-анализа (рис. 3).



Анализ результатов элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектрального исследования показал (рис. 4), что полученное вещество **7** представляет собой продукт монозамещения, причем согласно данным рентгеноструктурного анализа (рис. 5 и 6) вместо ожидаемого атома азота заместитель связан с фуразановым циклом через атом кислорода.

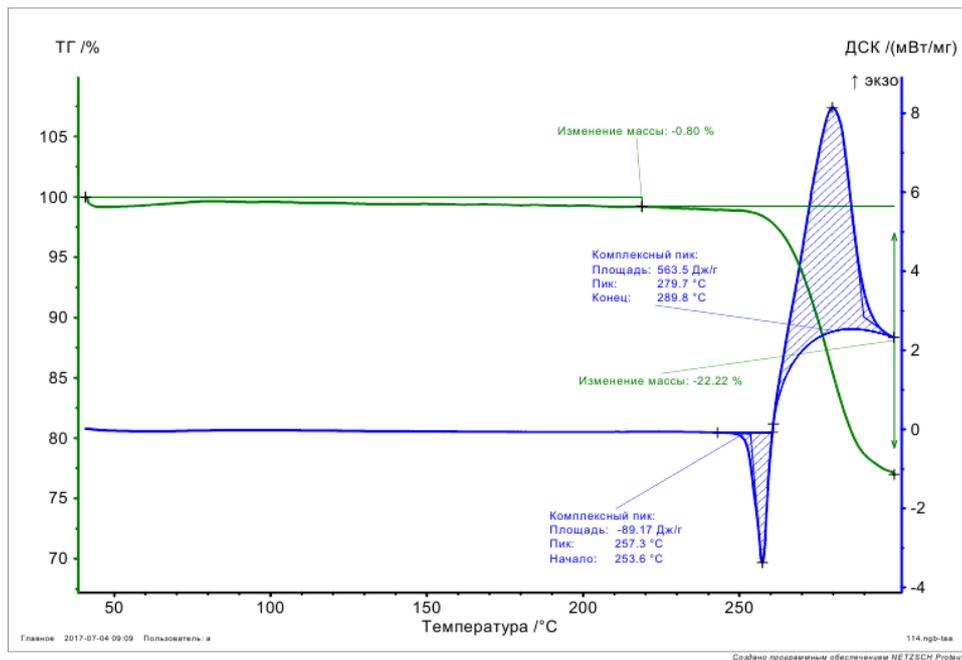


Рис. 3. Кривая совмещенного ТГ-ДСК-анализа продукта 7

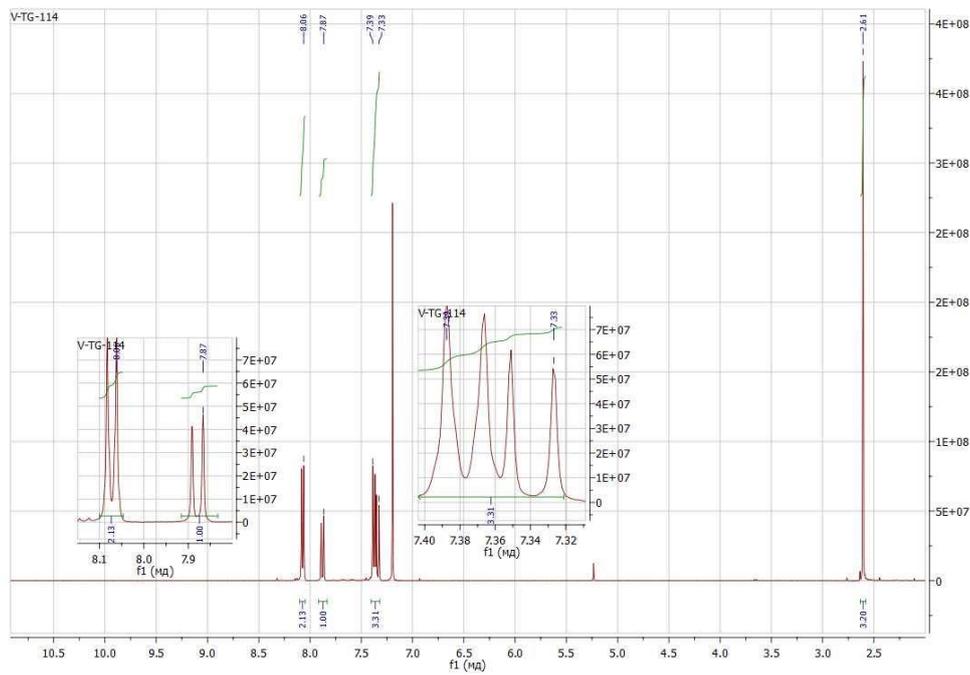
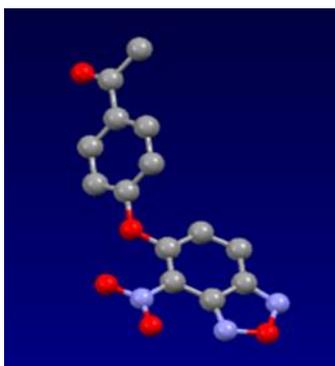
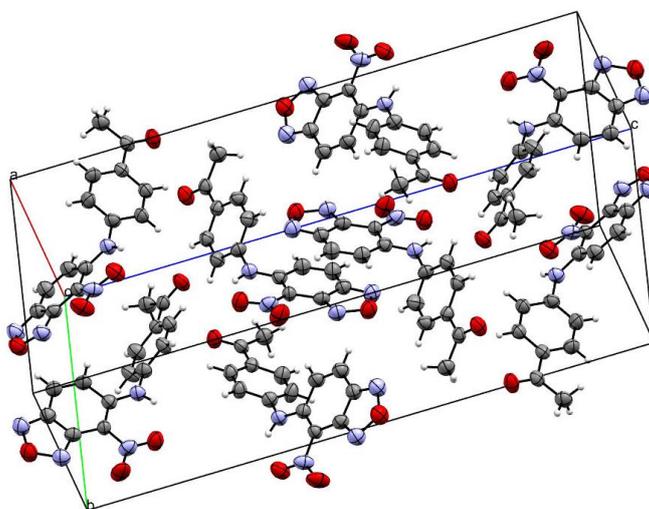


Рис. 4. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц)

Рис. 5. Молекулярная структура продукта **7** в кристаллеРис. 6. Упаковка молекул соединения **7** в кристалле

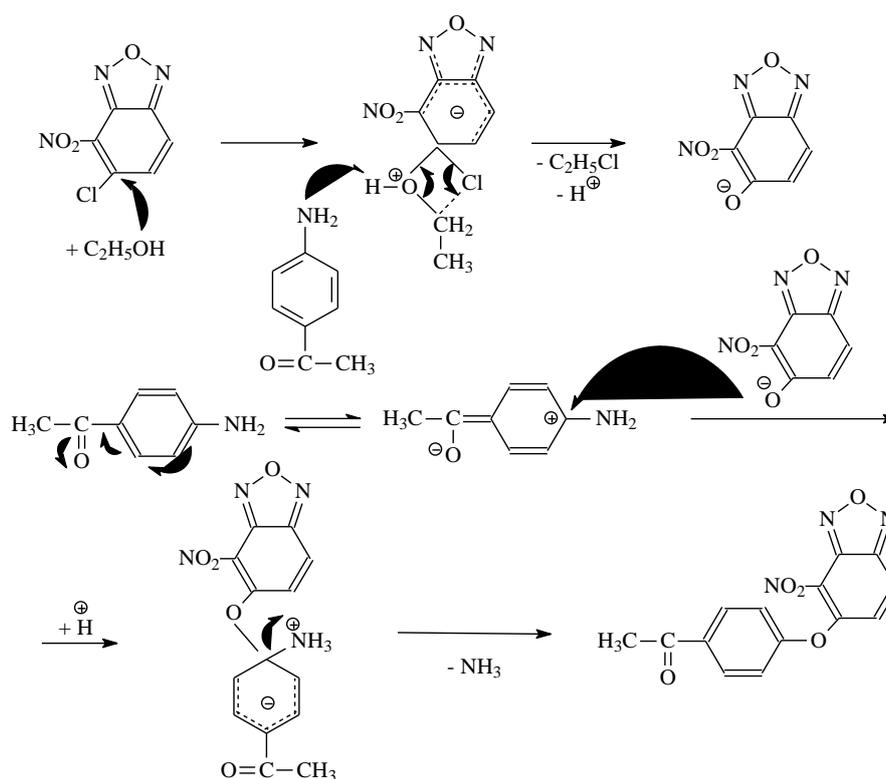
В ИК-спектре полученного вещества отсутствуют сигналы в области $3300\text{--}3500\text{ см}^{-1}$, соответствующие связям N–H в аминах. В области 1220 см^{-1} видна полоса поглощения эфирной группы C–O–C.

В ИК-спектре продукта сохраняется полоса в области 1670 см^{-1} , характерная для C=O-карбонильной группы. Полоса в области 1620 см^{-1} , характеризующая связь C=N–O в бензофуразановом цикле, отчетливо видна в спектре продукта.

Окончательно строение продукта **7** – 1-(4-((4-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-5-ил)окси)фенил)этанона – подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 5, 6).

В данном случае, очевидно, имеет место предварительный алкоголиз исходного бензофуразана молекулой растворителя (этилового спирта) с замещением атома хлора на кислород с последующей его атакой на молекулу *n*-ацетиланилина **6** с образованием соответствующего продукта **7**.

Ниже в качестве примера представлена возможная схема реакции хлорнитробензофуразана с *n*-ацетиланилином, приводящей к продукту **7**.



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

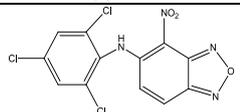
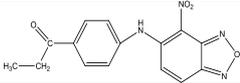
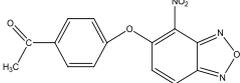
Табл. 1

Характеристика соединений 3, 5 и 7

№ соеди- единения	Элементный анализ Найдено, %: Вычислено, %:	ИК, ν , cm^{-1}	$T_{\text{пл}}$, °C	Выход, %
3	C 40.01 C 40.06 H 1.02 H 1.39 N 16.00 N 15.58 C₁₂H₅N₄O₃Cl₃	3310 (NH) 1630 (C=N-O) 1523 (NO ₂) 980 (N-O) 770 (C-Cl)	138.4	61
5	C 57.85 C 57.69 H 3.53 H 3.85 N 17.99 N 17.95 C₁₅H₁₂N₄O₄	3450 (NH) 1700 (C=O) 1620 (C=N-O) 1523 (NO ₂) 980 (N-O)	260.3	81
7	C 56.13 C 56.19 H 3.09 H 3.01 N 14.56 N 14.05 C₁₄H₉N₃O₅	1670 (C=O) 1620 (C=N-O) 1523 (NO ₂) 1220 (C-O-C) 980 (NO)	257.3	80

Табл. 2

Антимикробная активность соединений **3**, **5** и **7**, определяемая по зоне задержки роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры, мм. Концентрация испытуемых соединений: 1%-ные водные растворы. Тест-объекты: грибы *Candida albicans* и бактерии: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacillus subtilis*

№	Соединение	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>
3		11	10	0	12	18
5		0	0	9	8	10
7		0	0	0	11	15
	Penicillin	23	13	8	6	–
	Nitrofungine	0	0	0	0	11

Все синтезированные соединения **3**, **5** и **7** прошли испытания на биологическую активность в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры человека и животных. Среди них наибольшая биологическая активность (табл. 1) выявлена у соединений **3** и **7**. Соединение **3** целесообразно рекомендовать для дальнейшего изучения в качестве антисептического, а соединение **7** – как антимикотического противовоспалительного средства.

Антимикотическую и антибактериальную активность замещенных бензофуранозанов **5**, **6** и **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 МакФарланду ($1.5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл). Заражение питательных сред осуществляли тампоном, смоченным в отстандартизованной культурой. 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 °С 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.

Экспериментальная часть

При смешении реагентов в соотношении 1 : 2 хлорнитробензофуранозан с замещенными анилинами в спиртово-эфирной смеси при комнатной температуре и интенсивном перемешивании наблюдали быстрое окрашивание реакционной смеси. Для полного прохождения реакции реакционную смесь выдерживали в интервале от двух часов до двух недель, очищали и проводили специальные

операции для выращивания монокристаллов. Очистку растворителей проводили по стандартным методикам [10]. Все исходные реагенты использовались свежеперегнанными и идентифицировались 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 °С до 400 °С, со скоростью нагрева образца 10 °С в минуту в среде аргона. Рентгеноструктурные исследования выполнены на диффрактометре Nonius Карра CCD, оборудованном вращающимся анодным генератором Nonius FR591. 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. ЯМР-спектры сняты на спектрометре Bruker Avance III 400 МГц.

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

Литература

1. *Kessel D., Belton J.G.* Effects of 4-nitrobenzofurazans and their N-oxides on synthesis of protein and nucleic acid by murine leukemia cells // *Cancer Res.* – 1975. – V. 35, No 12. – P. 3735–3740.
2. *Граник В.Г., Григорьев И.Б.* Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. – М.: Вуз. кн., 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.* Синтез и биологическая активность замещенных бензодифуранов // *Хим.-фарм. журн.* – 2003. – Т. 37, № 10. – С. 12–15.
4. *Macphree D.G., Robert G.P., Ternai B., Ghosh P., Stephens R.* Mutagenesis of 4-nitrobenzofurazans and furoxans // *Chem. Biol. Interact.* – 1977. – V. 19, No 1. – P. 77–90.
5. *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.* Синтез, строение и антибактериальная активность аминобензофуросана и -бензофурана // *Журн. орг. химии.* – 2013. – Т. 49, Вып. 4. – С. 607–613.
6. *Галкина И.В., Тахаутдинова Г.Л., Тудрий Е.В., Юсупова Л.М., Криволапов Д.Б., Литвинов И.А., Черкасов Р.А., Галкин В.И.* Синтез и строение комплексов Майзенгеймера в реакциях ароматического нуклеофильного аминирования 4,6-динитробензофуросана // *Журн. орг. химии.* – 2013. – Т. 49, Вып. 4. – С. 614–618.
7. *Galkina I.V., Tudriy E.V., Kataeva O.N., Usupova L.M., Luftmann H., Galkin V.I.* An unusual reaction of triphenylphosphine with dichlorodinitrobenzofuroxan // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2009. – V. 184, No 4. – P. 987–991. – doi: 10.1080/10426500902719636.
8. *Galkina I.V., Tudriy E.V., Berdnikov E.A., Yusupova L.M., Levinson F.S., Krivolapov D.B., Litvinov L.A., Cherkasov R.A., Galkin V.I.* Reactions of 5,7-Dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxane and -fuzane with Triphenylphosphine // *Russ. J. Org. Chem.* – 2012. – V. 48, No 5. – P. 721–727. – doi: 10.1134/S1070428012050156.

9. Галкина И.В., Тахаутдинова Г.Л., Тудрий Е.В., Юсупова Л.М., Сахибуллина В.Г., Криволапов Д.Б. Галкин В.И. Реакции 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана и 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуразана с вторичными аминами// Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2013. – Т. 155, кн. 1. – С. 61–77.
10. Armagero W.L.F., Chai C.L.L. Purification of Laboratory Chemicals. – Burlington-Butterworth-Heinemann: Elsevier, 2009. – 743 p.

Поступила в редакцию
19.07.17

Галкина Ирина Васильевна, доктор химических наук, профессор кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: vig54@mail.ru

Тахаутдинова Гульнара Линаровна, аспирант кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

Хаяров Хасан Рафаэлевич, аспирант кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

Юсупова Луиза Магдануровна, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии органических соединений азота

Казанский национальный исследовательский технологический университет
ул. Карла Маркса, д. 68, г. Казань, 420015, Россия

Гнездилов Олег Иванович, кандидат физико-математических наук, старший инженер проекта ФЦКП ФХИ

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

Ильясов Ахат Вахитович, доктор физико-математических наук, профессор, советник президента Академии наук Республики Татарстан

Академия наук Республики Татарстан
ул. Баумана, д. 20, г. Казань, 420111, Россия

Галкин Владимир Иванович, доктор химических наук, профессор, директор Химического института им. А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

**Synthesis, Structure, and Antimicrobial Activity
of Aminated 5-Chloro-6-Nitrobenzofurazan with Substituted Anilines**

I.V. Galkina^{a*}, G.L. Takhautdinova^a, Kh.R. Khayarov^a, L.M. Yusupova^b,
O.I. Gnezdilov^a, A.V. Ilyasov^c, V.I. Galkin^a

^aKazan Federal University, Kazan, 420008 Russia

^bKazan National Research Technological University, Kazan, 420015 Russia

^cTatarstan Academy of Sciences, Kazan, 420111 Russia

E-mail: *vig54@mail.ru

Received July 19, 2017

Abstract

A simple and efficient procedure for synthesis of nucleophilic aromatic substitution products in benzofurazan cycle on the basis of reactions of substituted anilines with 5-chloro-6-nitrobenzofurazan has been elaborated. The obtained products have a broad spectrum of antibacterial and antimycotic activity. The structure of compounds has been confirmed by IR-, NMR-spectroscopy and also by single-crystal X-ray analysis. Thermal stability of the products has been studied by the combined method of thermogravimetry and differential scanning calorimetry (TG-DSC).

Keywords: substituted anilines, 5-chloro-6-nitrobenzofurazan, nucleophilic aromatic substitution, synthesis, structure, heterocyclic compounds

Acknowledgments. This study was funded by the subsidy allocated to Kazan Federal University as part of the state program for increasing its competitiveness among the world's leading centers of science and education (project no. 4.5888.2017/8.9).

Figure Captions

- Fig. 1. The molecular structure of product **3** in crystal.
Fig. 2. The packing of compound **3** molecules in crystal.
Fig. 3. The curve of the combined TG-DSC analysis of product **7**.
Fig. 4. The NMR-spectrum of ¹H (CDCl₃, 400 MHz).
Fig. 5. The molecular structure of product **7** in crystal.
Fig. 6. The packing of compound **7** molecules in crystal.

References

1. Kessel D., Belton J.G. Effects of 4-nitrobenzofurazans and their N-oxides on synthesis of protein and nucleic acid by murine leukemia cells. *Cancer Res.*, 1975, vol. 35, no. 12, pp. 3735–3740.
2. Granik V.G., Grigorev N.B. Nitric Oxide (NO). A New Way to Search for Medicines. Moscow, Vuz. Kn., 2004. 360 p. (In Russian)
3. Levinson F.S., Evgen'ev M.I., Ermolaeva E.A., Efimov S.I., Falyakhov I.F., Garipov T.V., Karimova R.G. Synthesis and biological activity of substituted benzodifurazans. *Pharm. Chem. J.*, 2003, vol. 37, no. 10, pp. 522–525. doi: 10.1023/B:PHAC.0000014855.66913.83.
4. Macphee D.G., Robert G.P., Ternai B., Ghosh P., Stephens R. Mutagenesis of 4-nitro-benzofurazans and furoxans. *Chem. Biol. Interact.*, 1977, vol. 19, no. 1, pp. 77–90.

5. Galkina I.V., Takhautdinova G.L., Tudrii 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. Synthesis, structure, and antibacterial activity of aminobenzofuroxan and aminobenzofurazan. *Russ. J. Org. Chem.*, 2013, vol. 49, no. 4, pp. 591–597. doi: 10.1134/S1070428013040167.
6. Galkina I.V., Takhautdinova G.L., Tudrii E.V., Yusupova L.M., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Cherkasov R.A., Galkin V.I. Synthesis and structure of Meisenheimer adducts in nucleophilic aromatic amination of 4,6-dinitrobenzofuroxan. *Russ. J. Org. Chem.*, 2013, vol. 49, no. 4, pp. 598–602. doi: 10.1134/S1070428013040179.
7. Galkina I.V., Tudriy E.V., Kataeva O.N., Usupova L.M., Luftmann H., Galkin V.I. An unusual reaction of triphenylphosphine with dichlorodinitrobenzofuroxan. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2009, vol. 184, no. 4, pp. 987–991. doi: 10.1080/10426500902719636.
8. Galkina I.V., Tudrii E.V., Berdnikov E.A., Yusupova L.M., Levinson F.S., Krivolapov D.B., Litvinov L.A., Cherkasov R.A., Galkin V.I. Reactions of 5,7-Dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxane and -furazane with Triphenylphosphine. *Russ. J. Org. Chem.*, 2012, vol. 48, no. 5, pp. 721–727. doi: 10.1134/S1070428012050156.
9. Galkina I.V., Takhautdinova G.L., Tudriy E.V., Yusupova L.M., Sakhibullina V.G., Krivolapov D.B., Galkin V.I. Reactions of 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxan and 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofurazan with secondary amines. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2013, vol. 155, no. 1, pp. 61–77. (In Russian)
10. Armagero W.L.F., Chai C.L.L. Purification of Laboratory Chemicals. Burlington, Butterwort, Heinemann, 2009. 743 p.

Для цитирования: Галкина И.В., Тахаутдинова Г.Л., Хаяров Х.Р., Юсупова Л.М., Гнездилов О.И., Ильясов А.В., Галкин В.И. Синтез, строение и антимикробная активность продуктов аминирования 5-хлор-6-нитробензофуразана замещенными анилинами // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2017. – Т. 159, кн. 4. – С. 564–574.

For citation: Galkina I.V., Takhautdinova G.L., Khayarov Kh.R., Yusupova L.M., Gnezdilov O.I., Ilyasov A.V., Galkin V.I. Synthesis, structure, and antimicrobial activity of aminated 5-chloro-6-nitrobenzofurazan with substituted anilines. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2017, vol. 159, no. 4, pp. 564–574. (In Russian)