

УДК 547.481.546

СИНТЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА 4,6-ДИНИТРО-5,7-ДИХЛОР-2,1,3-ОКСАДИАЗОЛ-1-ОКСИДА

© 2022 г. И. В. Галкина^{а,*}, Л. М. Юсупова^а, Д. И. Бахтияров^а, А. В. Герасимов^а,
Д. Р. Исламов^а, И. А. Литвинов^б, Ю. В. Бахтиярова^а

^а Химический институт имени А. М. Бутлерова, Казанский (Приволжский) федеральный университет,
ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

^б Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, 420088 Россия

*e-mail: vig54@mail.ru

Поступило в редакцию 2 октября 2022 г.

После доработки 27 октября 2022 г.

Принято к печати 30 октября 2022 г.

Разработан новый удобный способ получения дихлординитро-2,1,3-оксадиазол-1-оксида (дихлординитробензофуросана), состав и строение которого установлено комплексом химических, физических и физико-химических методов исследования, а также впервые подтверждено данными рентгеноструктурного анализа. Термическая стабильность соединения изучена совмещенным методом термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии.

Ключевые слова: 4,6-динитро-5,7-дихлор-2,1,3-оксадиазол-1-оксид, 5,7-динитро-4,6-дихлор-2,1,3-оксадиазол-1-оксид, динитродихлорбензофуросан, кристаллическая структура, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0044460X22120010, **EDN:** MTJNIS

Производные бензофуразанов и бензофуросанов привлекают внимание химиков и фармацевтов необычностью химического поведения, обусловленного специфичностью электронного строения 2,1,3-оксадиазол-N-оксидного цикла, и широким спектром биологической активности. Среди производных этих соединений обнаружены ингибиторы моноаминоксидазы и ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот [1], блокаторы кальциевых каналов [2], соединения с сосудорасширяющей и кардиотропной [2–4], противоопухолевой [2, 5], бактерицидной, вирулицидной, спороцидной, акарицидной и фунгицидной активностью [2, 6–10]. Поэтому поиск новых биологически активных веществ в рядах производных этих соединений не случаен, поскольку важной особенностью этих

азотистых гетероциклов является их структурное сходство с азотистыми основаниями ДНК и РНК – аденином **1**, гуанином **2**, 6-метиламинопурином **3**, 2-диметиламино-6-оксопурином **4**, кофеином **5** и их производными (схема 1).

Вполне возможно, что высокая биологическая активность синтезированных бензофуразанов и бензофуросанов может быть обусловлена явлением интеркаляции, характерным для плоских ионизированных систем. Принятая в настоящее время интерпретация этого явления основана на том, что плоские молекулы, какими и являются производные бензофуразанов и бензофуросанов, по данным рентгеноструктурного анализа (РСА), способны «вклиниваться» между парами оснований ДНК, образуя комплекс, который стабилизи-

Схема 1.

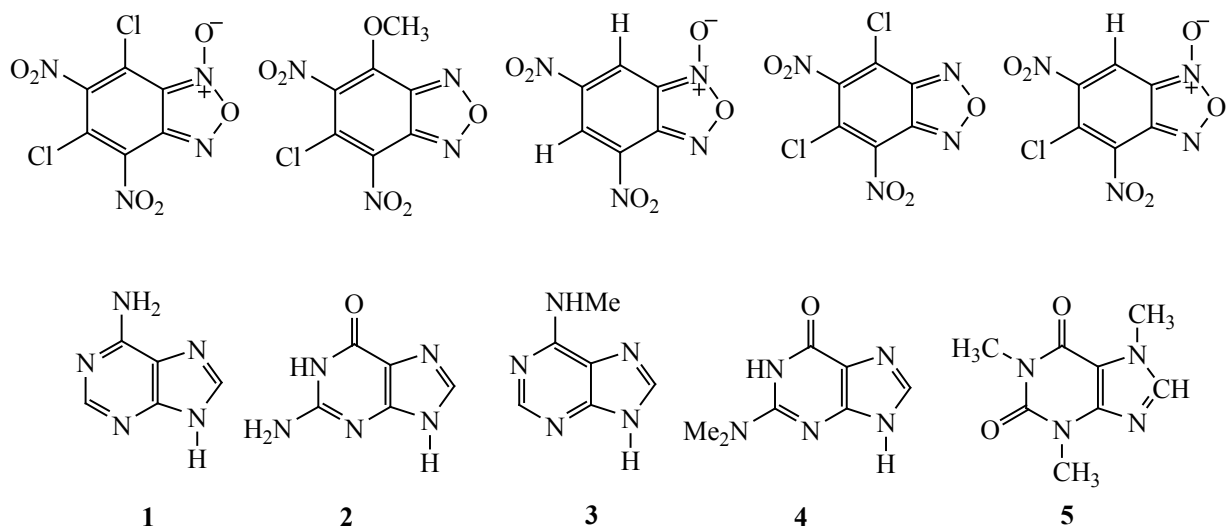
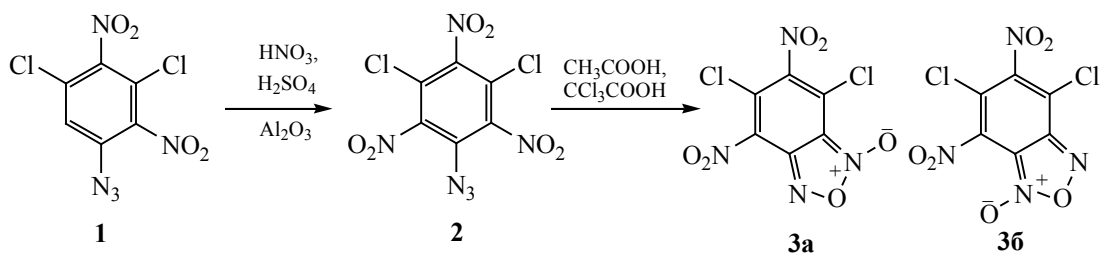


Схема 2.



руется силами Ван-дер-Ваальса и ионными связями между заряженными группами, как ДНК, так и изучаемых нами гетероциклов. Поэтому затрудняется или ингибируется возможность расплетения двойной спирали, нарушается синтез бактериальных ДНК и РНК с участием полимераз.

В настоящем исследовании для расширения круга биологически активных соединений были предприняты очередные попытки синтеза 4,6-динитро-5,7-дихлор-2,1,3-оксадиазол-1-оксида (4,6-динитро-5,7-дихлорбензофураксана) по новой улучшенной методике.

Разнообразие синтетических вариантов синтеза 4,6-динитро-5,7-дихлор-бензофураксана многократно продемонстрировано многими авторами [11, 12], однако получить чистое вещество авторам так и не удалось (т. пл. 130–131°C). По-видимому,

это было связано с присутствием примесей в промежуточных продуктах реакций. Важно отметить, что до настоящего исследования не было надежных подтверждений и строения этого уникального суперэлектрофила, в частности методом РСА.

После многолетних и многократных попыток нам удалось разработать новый метод синтеза и вырастить кристаллы 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофураксана, пригодные для РСА. Это была большая удача, так как более 30 лет никому не удавалось этого сделать, поэтому мало, кто верил в существование этого уникального азотистого гетероцикла.

4,6-Динитро-5,7-дихлорбензофураксан получали в два этапа из 1,3-динитро-2,6-дихлор-4-азидобензола (схема 2).

На первом этапе получали 1-азидо-2,4,6-тринитро-3,5-дихлорбензол **2** нитрованием 1-азидо-2,4-динитро-3,5-дихлорбензола **1**, синтезированного по известной методике [13], в среде азотной и серной кислот в присутствии катализатора – оксида алюминия. Последующая циклизация 1-азидо-2,4,6-тринитро-3,5-дихлорбензола **2** в среде уксусной и трихлоруксусной кислот приводила к образованию динитродихлорбензофуоксана **3** без примесей, который после однократной перекристаллизации из смеси хлороформ–гексан образует кристаллический целевой продукт ярко желтого цвета с т. пл. 141.9°C (по данным ТГ-ДСК). Новый метод синтеза был запатентован [8].

В ИК спектре синтезированного 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуоксана **3** присутствуют полосы поглощения NO₂-групп в области 1542 и 1353 см⁻¹, а также полоса в области 1632 см⁻¹, которая подтверждает наличие связи C=N–O бензофуоксанового цикла.

Окончательно строение 5,7-дихлор-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида **3** подтверждено методом РСА. Следует отметить, что начиная с 90-х годов нами предпринимались попытки рентгеноструктурного исследования и расшифровки структуры этого соединения. Эксперименты проводились на приборе с точечным детектором Enraf-Nonius CAD-4. При расшифровке получали сильно разупорядоченную структуру (рис. 1).

Поскольку экспериментальный массив отражений в то время был относительно бедным, и существующие программы расшифровки и уточнения не позволили нам разобраться с типом разупорядоченности структуры и получить надежный результат для опубликования в открытой печати. С появлением новых современных приборов с координатным детектором и новых программ расшифровки и уточнения структур удалось снять эксперимент с большим массивом данных, расшифровать и уточнить структуру соединения **3**. Оказалось, что в этих кристаллах наблюдается редкий случай разупорядоченности структуры: молекула в кристалле находится в частном положении на оси 2, проходящей через атомы Cl¹, C² и C⁸, что приводит к разупорядоченности фуразанового кольца, атомов Cl¹² и O¹⁸. Кроме того, семиполярный атом

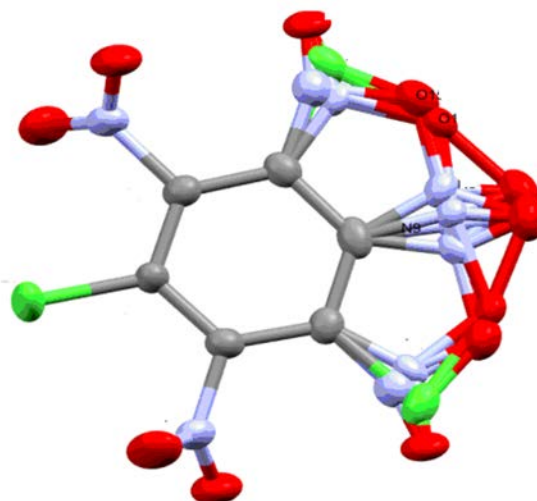


Рис. 1. Геометрия разупорядоченной молекулы дихлординитробензофуоксана **3** в кристалле. Эллипсоиды анизотропных смещений показаны с вероятностью 50%.

кислорода O¹⁶ разупорядочен между двумя атомами азота фуразанового кольца, т. е. соединение **3** присутствует в виде двух изомеров: с атомом кислорода O¹⁶ при атоме N^{17A} (по одну сторону с атомом Cl¹²) и при атоме N¹⁴ (по одну сторону с нитрогруппой при атоме C³). Следует отметить, что все разупорядоченные атомы выявлены объективно из разностных рядов электронной плотности. Таким образом, соединение **3** присутствует в кристалле в виде смеси 5,7-динитро-4,6-дихлорбензофуоксана **3a** и 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуоксана **3б**. На рис. 2 показана геометрия молекулы 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуоксана с удаленными разупорядоченными фрагментами.

Вследствие разупорядоченности структуры, основные геометрические параметры молекулы установлены с низкой точностью. Тем не менее, можно сделать заключение, что бензофуоксановый фрагмент молекулы **3** имеет обычную геометрию, он плоский, атомы хлора и семиполярный атом кислорода находятся в плоскости бициклической системы. Нитрогруппы при атомах C³ развернуты из плоскости бициклической системы из-за стерических затруднений с атомами хлора в *орто*-положении к ним. Как было указано выше, длины связей и валентные углы в молекуле в пре-

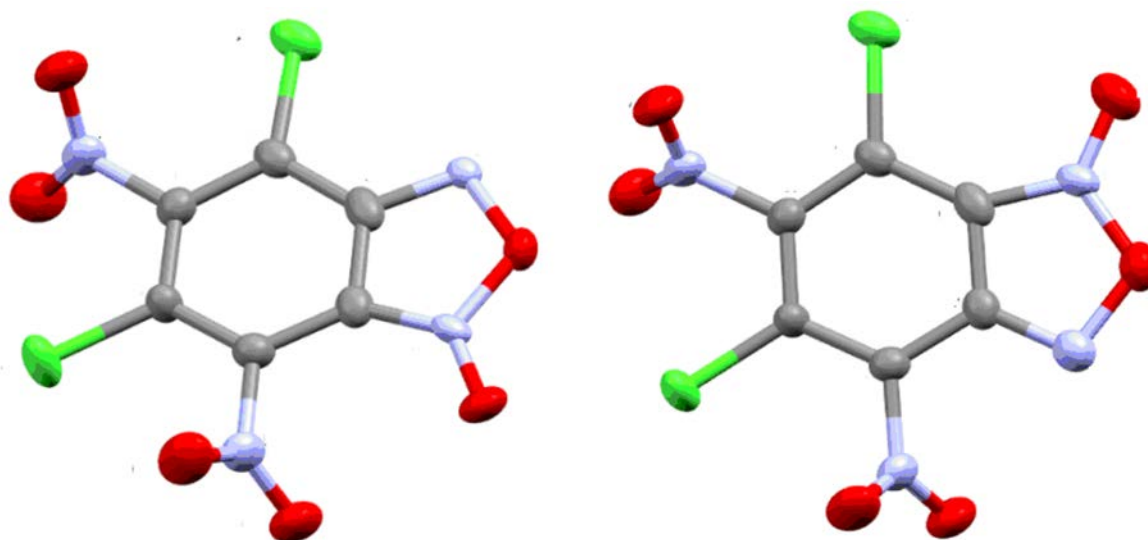


Рис. 2. Геометрия молекулы 5,7-динитро-4,6-дихлорбензофуросана **3a** и 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуросана **3b** в кристалле. Разупорядоченные атомы удалены для ясности. Эллипсоиды анизотропных смещений приведены с вероятностью 50%.

делах экспериментальных погрешностей совпадают с наблюдаемыми значениями в исследованных ранее производных бензофуросанов [14].

Антимикотическую и антибактериальную активность динитродихлорбензофураза **3** исследовали на тест-культурах патогенной и условно-патогенной микрофлоры: *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Bacillus cereus* (B-12401), *Shigella* (ATCC 25931), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Bacillus subtilis* (B-10641) и *Candida albicans* (ATCC 885-653). Полученные результаты представлены в табл. 1. Соединение **3** показывает среднюю антибактериальную и очень высокую фунгицидную активность в отношении гриба *Candida albicans*, что делает его перспективным для дальнейшего изучения в качестве антимикотического средства.

Таким образом, разработан новый способ получения динитродихлорбензофуросана высокой чистоты, установлена молекулярная и кристаллическая структура, а также высокая антимикробная активность, что делает возможным его широкое применение в медицине и ветеринарии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Очистку растворителей проводили по стандартным методикам [15]. Все исходные реагенты использовали свежеперегнанными и идентифицировали по константам в сравнении с литературными данными. Индивидуальность и термическая устойчивость соединения **3** 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

Таблица 1. Антимикробная активность соединения **3** и препаратов сравнения (с 50 мкг/мл)

Соединение	Зона задержки роста, мм						
	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. cereus</i>	<i>Shigella</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>
3	23	14	21	15	13	12	43
Цефатоксим	23	17	0	0	13	6	–
Нитрофунгин	0	0	0	0	0	0	15

аргона. ИК спектры регистрировали на приборе PerkinElmer UATR Two (4000–450 cm^{-1}).

1-Азидо-2,4,6-тринитро-3,5-дихлорбензол (2). К смеси 13,29 г-моль (708 мл) серной кислоты (d 1.84 г/см^3) и 13.21 г-моль (551 мл) азотной кислоты (d 1.51 г/см^3) при перемешивании при 30°C добавляли 0.414 г-моль (115 г) 1-азидо-2,4-динитро-3,5-дихлорбензола **1**. Реакционную смесь перемешивали до полного растворения и добавляли 0.1 г-моль (10.33 г) оксида алюминия. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После окончания реакции смесь при интенсивном перемешивании охлаждали до 0°C, помещали в ледяную воду (2150 мл смеси воды со льдом, 50:50 мас.) для интенсивного образования осадка 1-азидо-2,4,6-тринитро-3,5-дихлорбензола **2**. Продукт отфильтровывали и промывали 2000 мл холодной воды, сушили в роторном испарителе и быстро использовали на втором этапе синтеза. Выход 138.32 г (89.43%), т. пл. 106–107°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2163 и 1089 (N_3), 1520 ($\text{C}-\text{NO}_2$), 670 (Cl). Найдено, %: С 22.67; N 26.55. $\text{C}_6\text{N}_6\text{O}_6\text{Cl}_2$. Вычислено, %: С 22.31; N 26.02.

Динитродихлорбензофуроксан (3). Смесь 550 мл (583 г) уксусной кислоты и 445.0 г трихлоруксусной кислоты перемешивали при 35°C, затем к полученной смеси кислот добавляли раствор 0.427 г-моль (138 г) 1-азидо-2,4,6-тринитро-3,5-дихлорбензола **2** в хлороформе (400 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C, хлороформ отгоняли, далее реакционную массу нагревали до 130°C и перемешивали в течение 2 ч. Полученный раствор динитродихлорбензофуроксана **3** в смеси уксусной и трихлоруксусной кислот охлаждали до комнатной температуры, затем при перемешивании разбавляли холодной водой (2700 мл) до 15°C. Выпавший осадок отфильтровывали в течение 30 мин после начала осаждения, промывали холодной водой (700 мл), сушили и перекристаллизовывали из смеси 125 мл хлороформа и 500 мл гексана. Выход 123.5 г (98%), т. пл. 141.9°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1632 ($\text{C}=\text{N}-\text{O}$), 1542, 1353 (NO_2). Найдено, %: С 24.97; N 18.57. $\text{C}_6\text{N}_4\text{O}_6\text{Cl}_2$. Вычислено, %: С 24.43; N 18.99.

Рентгеноструктурный анализ кристалла динитродихлорбензофуроксана **3** был проведен на четырехкружном дифрактометре Rigaku XtaLAB

Synergy S с детектором HyPix и микрофокусной рентгеновской трубкой PhotonJet с использованием излучения Cu/K_α (1.54184 Å) при 100(2) К. Полученные данные были проиндексированы и интегрированы с помощью пакета программ CrysAlisPro. Учет поглощения проведен с использованием модуля ABSPACK. Модуль GRAL использовался для анализа систематических затуханий и определения пространственной группы симметрии. Структура была решена прямым методом по программе SHELXT [16] и уточнена методом наименьших квадратов по программе SHELXL [17]. Разупорядоченные атомы были выявлены из разностных рядов электронной плотности. Все неводородные атомы были уточнены анизотропно. Атомы водорода в молекуле отсутствуют. Рисунки сгенерированы с помощью программы Mercury 4.1 [18]. Кристаллы были получены методом медленного испарения.

Кристаллографические данные и параметры уточнения структуры **3**: $\text{C}_6\text{N}_4\text{O}_6\text{Cl}_2$ (M 295.00 г/моль), ромбическая сингония, пространственная группа $Pbcn$ (no. 60), a 9.6611(2) Å, b 13.7798(3) Å, c 7.45439(17) Å, V 992.39(4) Å³, Z 4, $\mu(\text{Cu}K_\alpha)$ 6.262 мм^{-1} , $d_{\text{выч}}$ 1.974 г/см^3 , 10936 отражений измерено ($11.186^\circ \leq 2\theta \leq 152.66^\circ$), 1036 независимых отражений (R_{int} 0.0469, R_{sigma} 0.0210), 1011 наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$. Окончательные значения факторов расходимости: R_1 0.0547, wR 0.1221 [$I > 2\sigma(I)$], и R_1 0.0554, wR_2 0.1223 по всем отражениям, параметр подгонки 1.267. Кристаллографические данные структуры депонированы в Кембриджском банке кристаллоструктурных данных (CCDC 2207808).

Антимикотическую и антибактериальную активность динитродихлорбензофураксана **3** исследовали на тест-культурах патогенной и условно-патогенной микрофлоры: *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Bacillus cereus* (B-12401), *Shigella* (ATCC 25931), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Bacillus subtilis* (B-10641) и *Candida albicans* (ATCC 885653). Суточные культуры микроорганизмов смывали физиологическим раствором со скошенных мясопептонных агаров, отстандартизовывали по стандарту мутности до 0.5 по МакФарланду (1.5×10^8 КОЕ/мл). Заражение питательных сред

осуществляли тампоном, смоченным в отстандартизованной культуре. Затем в зараженном питательном агаре просекали лунки и вносили в них исследуемый препарат **3** и два препарата сравнения – цефатоксим 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.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Галкина Ирина Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7899-555X>

Бахтияров Дмитрий Ильгизарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0214-6770>

Герасимов Александр Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-9724>

Исламов Даут Ринатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5988-1012>

Бахтиярова Юлия Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1865-274X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-26-00096).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хмельницкий Л.И., Новиков С.С., Годовикова Т.И. Химия фуруксанов. Реакции и применение. М.: Наука, 1983, 312 с.
2. Граник В.Г., Григорьев И.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. М.: Вузовская книга, 2004. 360 с.
3. Gasco A.M., Ermondi G., Frutteero R., Gasco A. // Eur. J. Med. Chem. 1996. Vol. 31. N 1. P. 3. doi 10.1016/S0223-5234(96)80001-8
4. Пат. 2222532 (2004) РФ // Б. И. № 04. С. 38.
5. Grosh P.B., Whitehouse M.W. // J. Med. Chem. 1968. Vol. 11. N 2. P. 305. doi 10.1021/jm00308a027
6. Пат. 2465279 (2011) РФ // Б. И. №30. С. 7.
7. Пат. 2702647 (2019) РФ // Б. И. № 28. С. 11.
8. Пат. 2752080 (2020) РФ // Б. И. № 04. С. 12.
9. Пат. 2757490 (2021) РФ // Б. И. № 29. С. 3.
10. Пат. 2702647 (2019) РФ // Б. И. № 28. С. 11.
11. Пат. 4754040 (1988) США // Б. И. № 548. С. 126.
12. Юсупова Л. М., Спатлова Л. // Вестн. Казанск. технол. унив. 2011. Т. 19. С. 49.
13. Мухаметишина А.М., Юсупова Л.М., Гильманов Р.З. // Научный форум: Медицина, биология и химия: сб. ст. по материалам XVI Междунар. науч. практ. конф. № 8(16). М.: МЦНО, 2018. С. 59.
14. Бузыкин Б.И., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А., Юсупова Л.М. // Бултеровск. сообщ. 2005. Т. 6. № 2. С. 29.
15. Вайсбергер А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Тунс Э. Органические растворители. Физические свойства и методы очистки. М.: ИЛ, 1958. 520 с.
16. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
17. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. 2007. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S2053229614024218
18. Macrae C.F., Edgington P.R., McCabe P., Pidcock E., Shields G.P., Taylor R., Towler M., Van De Streek J. // J. Appl. Crystallogr. 2006. Vol. 39. P. 453. doi 10.1107/S002188980600731X

Synthesis, Molecular and Crystal Structure of 4,6-Dinitro-5,7-dichloro-2,1,3-oxadiazole-1-oxide

I. V. Galkina^{a,*}, L. M. Yusupova^a, D. I. Bakhtiyarov^a, A. V. Gerasimov^a, D. R. Islamov^a,
I. A. Litvinov^b, and Yu. V. Bakhtiyarova^a

^a Butlerov Institute of Chemistry, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420008 Russia

^b A. E. Arbusov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
Kazan, 420088 Russia

*e-mail: vig54@mail.ru

Received October 2, 2022; revised October 27, 2022; accepted October 30, 2022

A new convenient method for the preparation of dichlorodinitro-2,1,3-oxadiazole-1-oxide (dichlorodinitrobenzofuroxan) was developed. Composition and structure of the prepared dichlorodinitrobenzofuroxan were established by a complex of chemical, physical and physico-chemical research methods, and also confirmed for the first time by single crystal X-ray diffraction analysis. The thermal stability of the compound was studied by a combined method of thermogravimetry and differential scanning calorimetry.

Keywords: 4,6-dinitro-5,7-dichloro-2,1,3-oxadiazole-1-oxide, 5,7-dinitro-4,6-dichloro-2,1,3-oxadiazole-1-oxide, dinitrodichlorobenzofuroxan, crystal structure, X-ray diffraction analysis