

УДК 615.012.1+615.012.8

**РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА СИНТЕЗА И РАБОЧЕГО
СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА ОДНОГО ИЗ КОМПОНЕНТОВ
ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОГО ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА «ДИМИКСАН»**

Хузиахметова А.Н., Бикмухаметова З.Н.

научный руководитель д-р хим. наук, проф. Юсупова Л.М.

Казанский национальный исследовательский технологический университет

Компонентами лекарственного препарата «Димиксан» являются 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуросан (ДХДНБФО) и 4,6-дихлор-5-нитробензофуросан [1].

«Димиксан» прошел все этапы доклинических испытаний, в результате которых было установлена его безвредность (LD_{50} 5000 мг/кг живого веса, III класс опасности). Данный препарат является высокоэффективным для лечения паразитарных заболеваний [2].

Для внедрения препарата в лечебную практику необходимо было разработать научно-техническую документацию и рабочий стандартный образец с постоянным химическим составом и содержанием основного вещества не менее 99,5%, что и являлось нашей основной целью.

Для решения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Постадийное исследование синтеза ДХДНБФО. Выявление возможных побочных продуктов и примесей на каждой стадии синтеза.

2. Контроль качества сырья, промежуточных продуктов синтеза и конечного продукта - ДХДНБФО с применением высокочувствительных физико-химических методов: хроматография - тонкослойная (ТСХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), ИК-спектр, методы дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрический анализ (ТГА).

3. Разработка рабочего стандартного образца ДХДНБФО.

Были проведены ряд опытов с использованием очищенных от примесей, методом кристаллизации, начальных и промежуточных продуктов (п/п) реакции, а так же с непосредственно полученными в ходе реакций п/п синтеза. На каждом этапе контролировали выход и температуру плавления продукта реакции. Одновременно производили контроль возможных побочных продуктов и примесей методом ТСХ.

С целью получения рабочего стандартного образца первоначально необходимо было воспроизвести синтез ДХДНБФО с постадийным контролем выхода и температуры плавления, по схеме:

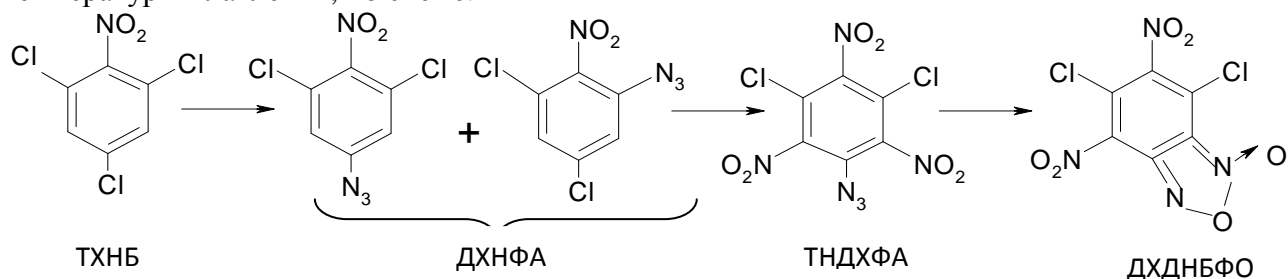


Схема 1. Синтез ДХДНБФО.

Ранее синтез ДХДНБФО осуществлялся из 2,4,6-трихлоранилина (ТХА). Но как показывают результаты данного эксперимента, конечный продукт получается загрязненным различными примесями и побочными продуктами, что крайне недопустимо в синтезе лекарственных препаратов. В связи с этим явлением, впервые нами в качестве исходного сырья для синтеза ДХДНБФО был взят 2,4,6-трихлорбензол (ТХБ).

Контроль качества исходного ТХБ осуществлялся методами ТСХ, ВЭЖХ, ИК-спектроскопия, методы ДСК-ТГА и определением температуры плавления: $T_{пл}=59-64^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр, см^{-1} : 1625(бензольное кольцо), 717,17(C-Cl), 664,85($\text{C}_{арен}\text{-H}$). ДСК-ТГА показал $T_{пл}=58,66-64,03^{\circ}\text{C}$ при «размытой» вершине пика, убыль массы на 94,05% при $95,88^{\circ}\text{C}$ -ном нагревании. Предположили, что большая убыль массы происходит из-за термической нестабильности ТХБ.

ТХБ (кристаллизация из этилового спирта): $T_{пл}=63,5-64,5^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр, см^{-1} : 1640(бензольное кольцо), 749,86(C-Cl), 661,58($\text{C}_{арен}\text{-H}$); на хроматограмме 1 пик. $T_{пл}=64,05-64,15^{\circ}\text{C}$ по ДСК с острой вершиной пика, убыль массы при $92,17^{\circ}\text{C}$ на 91,92% по ТГА.

Исследование нитрования ТХБ до 2,4,6-трихлорнитробензола (ТХНБ) показало, что образование п/п не наблюдается, в качестве примеси методом ТСХ был идентифицирован недонитрованный исходный ТХБ. Выход 56%. ТХНБ-сырец очищали кристаллизацией из изопропилового спирта. После однократной перекристаллизации достигали $T_{пл}=69,5-70,5^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр, см^{-1} (рис.3): 1640(бензольное кольцо), 723,71(C-Cl), 680($\text{C}_{арен}\text{-H}$), 1541,14(NO_2); на хроматограмме 1 пик. ДСК определил $T_{пл}=68,73-68,95^{\circ}\text{C}$ с острой вершиной пика, по ТГА убыль массы на 49,25% при $128,85^{\circ}\text{C}$.

После оптимизации реакции нитрования ТХБ присутствие в целевом продукте исходного продукта не обнаружили. ТХНБ: $T_{пл}=69,5-70,5^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр, см^{-1} (рис.4): 1670 (бензольное кольцо), 723,71(C-Cl), 640($\text{C}_{арен}\text{-H}$), 1530(NO_2); на хроматограмме 1 пик. ДСК-ТГА выявил $T_{пл}=69,81-69,96^{\circ}\text{C}$, острая вершина пика, убыль массы на 48,17% при $128,53^{\circ}\text{C}$ -ном нагревании. Выход 90%.

Стадия азидирование ТХНБ - взаимодействие ТХНБ с азидом натрия в присутствии растворителя диметилформамида - является одной из важной стадии в синтезе ДХДНБФО. Выход азидодихлоронитробензолов (дихлорнитрофенилазиды ДХНФА) – 2-азидо-4,6-дихлоро- и 4-азидо-2,6-дихлоронитробензолов и появление возможных примесей зависит от количества взятой для реакции азиды натрия: возможно присутствие в продукте реакции исходного ТХНБ при недостатке азиды, а при 10%-ом избытке азиды натрия образуется побочный продукт – диазидодихлоронитробензол. При 5%-ом избытке азиды побочные продукты не образуются. ДХНФА: $T_{пл}=68-69^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр, см^{-1} : 1640(бензольное кольцо), 717,17(C-Cl), 680($\text{C}_{арен}\text{-H}$), 1565(NO_2) 2126,43(N_3); на хроматограмме было обнаружено 3 пика – один пик был идентифицирован как исходный ТХНБ, а остальные как два изомера: 2-азидо-4,6-дихлоро- и 4-азидо-2,6-дихлоронитробензол. ДСК-ТГА выявил $T_{пл}=65,3-68,06^{\circ}\text{C}$, при котором наблюдается «размытость» пика; убыль массы при нагревании в $130,74^{\circ}\text{C}$ на 21,8%. Выход 74%. После однократной перекристаллизации ДХНФА из этанола: $T_{пл}=69-70^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр, см^{-1} : 1600 (бензольное кольцо), 2126,43(N_3); 723,71(C-Cl), 675($\text{C}_{арен}\text{-H}$), 1534(NO_2) на хроматограмме 1 пик. Анализ ДТА показал $T_{пл}=69,06-69,92^{\circ}\text{C}$ с выраженной остротой пика. По ТГА выявили убыль массы при $T=129,79^{\circ}\text{C}$ на 30,48%. Скорее всего, убыль массы происходит вследствие разложения или циклизации одного из изомеров, а именно 2-азидо-4,6-дихлоронитробензола. Выход 60%.

Результирующей стадией является стадия нитрования ДХНФА до 4,6-дихлоро-1,3,5-тринитрофенилазида (ТНДХФА). Анализ литературы показал, что совместно с целевым продуктом 4,6-дихлоро-1,3,5-тринитрофенилазидом возможно образование 4,6-дихлоро-1,3-динитрофенилазид, что так же нежелательно в нашем синтезе.

ТНДХФА-сырец имеет $T_{пл}=92-93^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр, см^{-1} : 1650 (бензольное кольцо), 726,98(C-Cl), 1544,41(NO_2), 2152,59(N_3); на хроматограмме 2 пика, один из которых идентифицирован как недонитрованный исходный ДХНФА. Элементный состав

вычислено: C=24,74%, N=19,24%; найдено: C=24,77%, N=19,3%, а так же указывает на наличие атомов водорода (H=0,78%) в полученном соединении, что говорит о наличии примеси в конечном продукте реакции. Характерным для ИК-спектрограммы ТНДХФА должно являться полное отсутствие пиков атомов водорода, чего мы не наблюдаем. Выход составил количественно 89%. Анализ ДСК-ТГА- $T_{пл}=90,08-94,95^{\circ}\text{C}$, пик «размытый»; убыль массы составила 6,64% при нагревании в $133,75^{\circ}\text{C}$. Выход 89%.

После однократной перекристаллизации ТНДХФА (из изопропило-вого спирта): $T_{пл}=103-104^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр, cm^{-1} : 1630(бензольное кольцо), 730(C-Cl), 1544,41(NO_2), 2155,86(N_3), на хроматограмме 2 пика. Двукратная перекристаллизация позволила получить ТНДХФА с: $T_{пл}=105-106^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр, cm^{-1} : 1620(бензольное кольцо), 730,25(C-Cl), 1530(NO_2), 2142,78(N_3); на хроматограмме 1 пик. $T_{пл}=104,97-105,84^{\circ}\text{C}$ с острым пиком (ДСК), по анализу ТГА наблюдается убыль массы на 5,95% при $132,36^{\circ}\text{C}$ -ном нагревании. Это объясняется потерей азота при нагревании за счет циклизации ТНДХФА и образования ДХДНБФО, который при дальнейшем нагревании плавится.

Циклизация ТНДХФА до ДХДНБФО протекает количественно с выходом 95%. ДХДНБФО-сырец имеет: $T_{пл}=125-127^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр, cm^{-1} : 1630 (C=N \rightarrow O), 730,25(C-Cl), 1550,95(NO_2), 1132,43(N \rightarrow O); на хроматограмме 1 пика. После двукратной перекристаллизации ДХДНБФО (кристаллизация из гексана и хлороформа в соотношении 1:6 соответственно): $T_{пл}=130-131,5^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр, cm^{-1} : 1630(C=N \rightarrow O), 740(C-Cl), 1556(NO_2), 1201,09(N \rightarrow O), на хроматограмме 1 пик. Анализ ДСК (ТГА, ДТА) определил $T_{пл}=127-127,85^{\circ}\text{C}$, пик острый; увеличение массы на 3,18% при нагревании в $53,66^{\circ}\text{C}$, а при достижении $134,02^{\circ}\text{C}$ наблюдается убыль массы на 2,087%.

Перекристаллизацию ДХДНБФО осуществили в смеси двух растворителей: хлороформа и гексана. $T_{пл}=130-131,5^{\circ}\text{C}$; ИК-спектр, cm^{-1} : 1630(C=N \rightarrow O), 740(C-Cl), 1556(NO_2), 1201,09(N \rightarrow O), на хроматограмме 1 пик. Вычисленный элементный анализ полностью соответствует найденному. Анализ ДСК-ТГА- $T_{пл}=130,08-130,96^{\circ}\text{C}$ (пик острый); при $59,3^{\circ}\text{C}$ -увеличение массы на 3,8%, при достижении температуры в $134,84^{\circ}\text{C}$ -убыль массы на 0,69% в следствие улетучивания растворителя.

Рабочие стандартные образцы получали методом двукратной перекристаллизацией в среде растворителей – этилового спирта, изопропанового спирта и в смеси растворителей хлороформ и гексан.

Таким образом, очистка начального сырца и промежуточных продуктов, а так же соблюдение оптимальных условий синтеза обеспечивает получение ДХДНБФО высокой степени чистоты, что является крайне необходимым требованием для разработки рабочих стандартных образцов и соответственно для разработки проекта фармстатьи на одну из субстанцию данного высокоэффективного ветеринарного препарата «Димиксан».

Список литературы:

1. Горелова Е.Г. Нитропроизводные дихлорбензофуороксанов и их акари-цидные составы в водных средах: Автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. хим. наук. - Казань, 2009г. -2с.

2. Юсупова Л.М., Гармонов С.Ю., Захаров И.М. Средства биологической защиты многоцелевого назначения на основе хлорпроизводных нитробензофуороксана // Вестник Казанского технологического университета.- 2005.- №1.– С.103-111.

3. Спатлова Л.В. Синтез и свойства 5,7-дизамещенных-4,6-динитробензофуороксана: Автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. хим. наук. - Казань, 2003г. –с. 7-100.