https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-32-39 УДК 543.5



Оригинальная статья/Research article

# Изучение биологически активных твердофазных систем на основе галогензамещенных нитробензофуроксанов методом ИК-спектроскопии

# А. Н. Хузиахметова<sup>1\*</sup>, Е. Г. Горелова<sup>2</sup>, Л. М. Юсупова<sup>2</sup>, А. А. Курмаева<sup>2</sup>

- 1 ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (К(П)ФУ), 420008, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлёвская, д. 18 2 ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (КНИТУ), 420015, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68.

\*Контактное лицо: Хузиахметова Алсу Нафисовна. E-mail: alsuwkin@list.ru

ORCID: А. Н. Хузиахметова – https://orcid.org/0000-0001-6806-3604; Е. Г. Горелова – https://orcid.org/0000-0001-8911-8571; Л. М. Юсупова – https://orcid.org/0000-0002-4088-6593; А. А. Курмаева – https://orcid.org/0000-0003-1791-4813.

Статья поступила: 10.08.2020. Статья принята в печать: 02.10.2020. Статья опубликована: 24.11.2020

Введение. Биологически активные соединения 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксан (4,6-ДНДХБФО) и 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксан (5-НДХБФО) эффективно подавляют ультрарезистентные микроорганизмы: стафилококк золотистый Staphylococcus aureus, патогенные виды грибов – Aspergillius niger, Coniophora cerebella, Candida albicanas и др. Смесевые системы на основе 4,6-ДНДХБФО и 5-НДХБФО проявляют высокую потенцированную синергетическую активность в отношении Aspergillius niger. На сегодняшний день отсутствуют полноценные исследования по изучению механизма синергизма 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО в твердофазной системе. Результаты исследования ИК-спектров твердофазных систем 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО позволят установить характер взаимодействия между компонентами в бинарной смеси, приводящий к возникновению данного эффекта.

Цель. Экспериментальное изучение межмолекулярного взаимодействия 5-НДХБФО с 4,6-ДНДХБФО методом ИК-спектроскопии.

Материалы и методы. Методом ИК-спектроскопии исследовано межмолекулярное взаимодействие 5-НДХБФО с 4,6-ДНДХБФО при их различном соотношении в твердофазной системе.

Результаты и обсуждение. На основе результатов исследования выявлено физико-химическое взаимодействие 5-НДХБФО с 4,6-ДНДХБФО в твердофазных системах. Выявлены сдвиги и изменения интенсивностей характеристических частот функциональных групп, участвующих в образовании межмолекулярных связей между 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО.

Заключение. Установлен характер взаимодействия между 4,6-ДНДХБФО и 5-НДХБФО в твердофазной системе, приводящий к появлению эффекта синергии. Взаимодействие 5-НДХБФО с 4,6-ДНДХБФО в бинарной системе обусловлено образованием межмолекулярной водородной связи. Во взаимодействии принимают участие протон молекулы 5-НДХБФО, кислород фуроксановго кольца 4,6-ДНДХБФО, а также атом галогена 4,6-ДНДХБФО при эквимолярном соотношении компонентов твердофазной системы.

Ключевые слова: 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксан, 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксан, ИК-спектроскопия, межмолекулярная водородная связь, бинарные твердофазные системы, синергетический эффект.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Луиза Магдануровна Юсупова является руководителем научной школы, посвященной изучению синтеза и физикохимических свойств галогензамещенных нитробензофуроксанов. Алсу Нафисовна Хузиахметова и Курмаева Алина Альбертовна синтезировали образцы 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана и 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана, составляли смесевые композиции необходимого состава. Алсу Нафисовной Хузиахметовой и Еленой Георгиевной Гореловой обсуждены методология дальнейших исследований и проведены исследования образцов методом ИК-спектрометрии. Все авторы участвовали в обработке и интерпретации данных. Алсу Нафисовна Хузиахметова и Елена Георгиевна Горелова участвовали в написании текста статьи.

Благодарность. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета и Казанского национального исследовательского технологического университета в целях повышения их конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Для цитирования: Хузиахметова А. Н., Горелова Е. Г., Юсупова Л. М., Курмаева А. А. Изучение биологически активных твердофазных систем на основе галогензамещенных нитробензофуроксанов методом ИК-спектроскопии. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020;9(4):15-20. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-32-39

# Study of Biologically Active Solid-phase Systems Based on Halogen-substituted Nitrobenzofuroxans by the IR Spectroscopy Method

## Alsu N. Khuziakhmetova<sup>1</sup>\*, Elena G. Gorelova<sup>2</sup>, Luiza M. Yusupova<sup>2</sup>, Alina A. Kurmaeva<sup>2</sup>

- 1 Kazan Federal University, 18, Kremlyovskaya str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420008, Russia
- Kazan National Research Technological University, 68, Karl Marx str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420015, Russia

\*Corresponding author: Alsu N. Khuziakhmetova. E-mail: alsuwkin@list.ru

**ORCID:** Alsu N. Khuziakhmetova – https://orcid.org/0000-0001-6806-3604; Elena G. Gorelova – https://orcid.org/0000-0001-8911-8571; Luiza M. Yusupova - https://orcid.org/0000-0002-4088-6593; Alina A. Kurmaeva - https://orcid.org/0000-0003-1791-4813.

Received: 10.08.2020, Revised: 02.10.2020, Published: 24.11.2020

#### Abstract

Introduction. Biologically active compounds 4,6-dinitro-5,7-dichlorobenzofuroxan (4,6-DNDHBFO) and 5-nitro-4,6-dichlorobenzofuroxan (5-NDHBFO) effectively in-hibit ultra-resistant microorganisms: Staphylococcus aureus, pathogenic fungi – Aspergillius niger, Coniophora cerebella, Candida albicanas and other microor-ganisms. Mixed systems based on 4,6-DNDHBFO and 5-NDHBFO exhibit high potentiated synergistic activity

- © Хузиахметова А. Н., Горелова Е. Г., Юсупова Л. М., Курмаева А. А., 2020
- © Khuziakhmetova A. N., Gorelova E. G., Yusupova L. M., Kurmaeva A. A., 2020

against Aspergillius niger. Currently, there are no full-fledged studies about the mechanism of synergism of 5-NDHBFO and 4,6-DNDHBFO in a solid-phase system. The results of the study of solid-phase systems 5-NDHBFO – 4,6-DNDHBFO by IR spectroscopy will make it possible to establish the nature of the interaction between the components of the binary mix-ture.

**Aim.** Experimental study of the intermolecular interaction of 5-NDHBFO with 4,6-DNDHBFO by the IR spectroscopy method.

**Materials and methods.** The intermolecular interaction of 5-NDHBFO with 4,6-DNDHBFO at different ratios in a solid-phase system was studied by the IR spectroscopy method.

**Results and discussion.** Based on the results of the study, the physico-chemical interaction of 5-NDHBPO with 4,6-DNDHBFO in solid-phase systems was revealed. Shifts and changes in the intensities of the characteristic frequencies of functional groups involved in the formation of intermolecular bonds between 5-NDHBPO and 4,6-DNDHBPO were revealed.

**Conclusion.** The nature of the interaction between 4,6-DNDHBFO and 5-NDHBFO in the solid-phase system was established, leading to the appearance of a synergy effect. The interaction of 5-NDHBFO with 4,6-DNDHBFO in a bi-nary system is due to the formation of an intermolecular hydrogen bond. The in-teraction involves the proton of the 5-NDHBFO molecule, the oxygen of the fu-roxan ring of 4,6-DNDHBFO, as well as the halogen atom of 4,6-DNDHBFO at an equimolar ratio of the components of the solid-phase system.

**Keywords:** 4,6-dinitro-5,7-dichlorobenzofuroxan, 5-nitro-4,6-dichlorobenzofuroxan, IR spec-troscopy method, intermolecular hydrogen bond, binary solid-phase systems, synergistic effect.

Conflict of interest: no conflict of interest.

**Contribution of the authors.** Luiza M. Yusupova is the head of the scientific school dedicated to the study of the synthesis and physicochemical properties of halogenated nitrobenzofuroxans. Alsu N. Khuziakhmetova and Alina A. Kurmaeva synthesized samples of 5-nitro-4,6-dichlorobenzofuroxan and 4,6-dinitro-5,7-dichlorobenzofuroxan, made mixture compositions of the required composition. Alsu N. Khuziakhmetova and Elena G. Gorelova discussed the methodology of further research and carried out research of samples by IR-spectrometry. All authors participated in data pro-cessing and interpretation. Alsu N. Khuziakhmetova and Elena G. Gorelova par-ticipated in writing the text of the article.

**Acknowledgment.** The work was carried out at the expense of a subsidy allocated within the frame-work of state support of the Kazan (Volga Region) Federal University and the Kazan National Research Technological University in order to increase their competitiveness among the world's leading research and educational centers.

**For citation:** Khuziakhmetova A. N., Gorelova E. G., Yusupova L. M., Kurmaeva A. A. Study of biologically active solid-phase systems based on halogen-substituted nitrobenzofuroxans by the IR spectroscopy method. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(4):15–20. (In Russ.). https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-32-39

# **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время важным фармакологическим аспектом для создания лекарственных препаратов является их высокая биологическая активность, низкая токсичность и минимизация побочных действий на организм. В связи с этим широкое распространение в фармацевтической химии нашло создание эффективных лечебных средств посредством комбинаций нескольких уже известных биологически активных соединений [1–5]. Данное явление основано на эффекте синергии ингредиентов в поликомпонентных лекарственных препаратах.

Синергетические эффекты в многокомпонентных лекарственных средствах могут быть связаны с определенным взаимодействием ингредиентов [6]. Исследование внутри- и межмолекулярных взаимодействий компонентов в таких препаратах является актуальным, поскольку такие взаимодействия определяют структурные и физико-химические свойства систем, их терапевтический эффект в живом организме.

Межмолекулярные взаимодействия, подобно химическим, характеризуются электромагнитной природой. Молекулы различных соединений могут связываться с помощью следующих типов взаимодействий: ван-дер-ваальсовые взаимодействия (дисперсионные, индукционные и ориентационные), специфические водородные связывания и псевдохимические взаимодействия (комплексообразование) [7].

В настоящее время основными методами исследования межмолекулярных взаимодействий являются термические методы, рентгенографические методы и спектрометрические методы анализа. Наиболее распространенным и доступным методом для изучения межмолекулярных взаимодействий является колебательная спектроскопия, в частности ИК-спектроскопия. Метод позволяет получить полную информацию о структурных особенностях молекул. Полосы поглощений ИК-спектров очень чувствительны даже к незначительным изменениям в структурах анализируемых проб. Кроме того, окружающая молекулу среда оказывает прямое действие на движение молекулы ближайшего окружения, что вызывает акцессорный сдвиг частот за счет межмолекулярных сил динамического характера [8].

4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксан (4,6-ДНДХБФО), 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксан (5-НДХБФО) являются биологически активными соединениями, входящими в состав ветеринарных препаратов «Нитроксан» и «Димиксан». Данные субстанции эффективны при лечении грибковых заболеваний кожи животных, в частности демодекоза, вызванного чесоточными клещами вида *Psoroptes cuniculi* [9, 10]. Препараты прошли доклинические испытания, в результате которых была установлена безопасность их применения [4 класс опасности (LD<sub>50</sub> = 3500 мг/кг)] [11].

Известно [12], что индивидуальные 4,6-ДНДХБФО и 5-НДХБФО эффективно подавляют ультрарезистентные микроорганизмы: стафилококк золотистый Staphylococcus aureus, патогенные виды грибов – Aspergillius niger, Coniophora cerebella, Candida albicanas и др. Интересным является то, что относительно Aspergillius niger экспериментальные значения фунгицидной активности индивидуальных 4,6-ДНДХБФО и 5-НДХБФО превосходят известные эталоны как минимум на два порядка, а их бинарные смеси – на три порядка (таблица 1).

На сегодняшний день отсутствуют полноценные исследования, посвященные изучению механизма синергизма смеси 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО. Вследствие того, что молекула 5-НДХБФО представляет собой димер (рисунок 1) с межмолекулярной водородной связью между атомом водорода одной молекулы и N-оксидным кислородом другой молекулы 5-НДХБФО [13], и мы предполагаем, что межмолекулярное взаимодействие 5-НДХБФО с 4,6-ДНДХБФО происходит в результате аналогичного H-связывания (рисунок 2).

В связи с тем, что физико-химическое взаимодействие молекул способно провоцировать изменения в структуре бинарной системы, это должно отразиться и на внутримолекулярных колебаниях

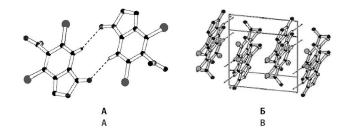


Рисунок 1. Образование димеров молекулы 5-НДХБФО в кристалле за счет С—Н...О типа взаимодействия (A) и упаков-ка молекулы 5-НДХБФО в кристалле (Б)

Figure 1. Formation of dimers of the molecule 5-NDHBFO in the crystal due to the C—H ... O type interac-tions (A) and molecular packing 5-NDHBFO in crystal (B)

связей, непосредственно участвующих во взаимодействии.

В данной статье представлены результаты исследования системы 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО методом ИК-спектроскопии. Исследования ИК-спектроскопии бинарной системы, содержащих 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО, проводятся впервые. Сведения, полученные в результате проведенного исследования, позволят определить характер взаимодействия между 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО.

Таблица 1. Сравнительные данные по фунгицидной активности комбинированных смесей 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО [12]

Table 1. Comparative data on the fungicidal activity of the combined mixtures 5-NDHBFO - 4,6-DNDHBFO [12]

<b>Тест-объект</b> Test object	Соотношение компонентов в смеси, % Mixing ratio, %		Концентрация состава 50 % ингибирование ро Composition concentra 50 % inhibition of fung	Коэффициент синергизма		
rest object	<b>5-НДХБФО 4,6-ДХДНБФО 5-NDHBFO 4,6-DNDHBFO</b>		Индивидуальные компоненты Individual components	Смеси Mixes	Synergy coefficient	
1	2	3	4	5	6	
Aspergillius niger	100	0	0,0013	-	-	
	90	10		0,0002	19,54	
	80	20		0,0005	6,3	
	70	30		0,0007	3,86	
	60	40		0,0007	3,75	
	50	50		0,00064	3,21	
	40	60	]	0,0056	1,42	
	30	70	]	0,0012	1,156	
	20	80	]	0,0013	0,93	
	10	90		0,0015	0,90	
	0	100	0,05	-	-	
	100	0	0,0126	-	-	
	90	10		0,0017	0,65	
Coniophora cerebella	80	20	]	0,0014	0,88	
	70	30	]	0,0013	1,07	
	60	40	]	0,00056	2,85	
	50	50	]	0,0006	3,08	
	40	60	]	0,00064	3,41	
	30	70	]	0,00058	4,83	
	20	80		0,00058	6,55	
	10	90	]	0,00062	9,35	
	0	100	0,001	_	-	

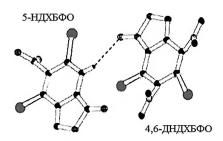


Рисунок 2. Предполагаемая схема взаимодействия 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО

Figure 2. Proposed interaction scheme 5-NDHBFO and 4,6-DNDHBFO

*Целью данной работы* является экспериментальное изучение межмолекулярного взаимодействия 5-НДХБФО с 4,6-ДНДХБФО методом ИК-спектроскопии.

# **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В качестве объекта исследования рассматривали двухкомпонентную систему «5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО» переменного состава. Индивидуальные соединения 4,6-ДНДХБФО и 5-НДХБФО были синтезированы по известным методикам [14]. Степень чистоты установлена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, по данным которого содержание основного вещества в соединениях составило не менее 99,5 (%, вес.)

Системы готовили из индивидуальных компонентов 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО, которые взвешивали на аналитических весах высокого класса точности

по ГОСТ 24104-2001 (точность взвешивания  $\pm 0,0001$  г). Смеси для ИК-спектроскопии готовили путем мокрого смешивания, предварительно рассчитанных количеств индивидуальных компонентов в фарфоровых ступках в среде четыреххлористого углерода («ч.д.а.» ГОСТ 20288-74). Масса смесей после испарения растворителя составила 0,5000 г. Исследования ИК-спектров были проведены для смесей 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО состава 90:10, 50:50 и 10:90 (%, вес.) соответственно. ИК-спектры аналитических образцов в области 4000-400 см-1 регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Bruker Vector-22 (Германия) при комнатной температуре в виде суспензии в вазелиновом масле (CAS 8012-95-1, Panreac). Интерпретацию полученных ИК-спектров проводили с применением данных [15, 16].

# РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что характеристическими полосами 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО являются полосы поглощения в области 1600–1640 см $^{-1}$  (фуроксановый цикл), 1300 см $^{-1}$  (N  $\rightarrow$  O), 1500–1570 см $^{-1}$  и 1300–1370 см $^{-1}$  (С $_{\rm ap}$ —NO $_{\rm 2}$ ), 600–800 см $^{-1}$  (С $_{\rm ap}$ —CI) и 3100 см $^{-1}$  (Сар—H) – для 5-НДХБФО [15].

На рисунке 3–5 представлен совмещенные ИК-спектры 4,6-ДНДХБФО, 5-НДХБФО и модельных систем 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО состава 90:10, 50:50 и 10:90 (%, вес.).

Из данных, представленных на рисунках 3–5, видно, что по форме все ИК-спектры схожи между собой. Схожесть полученных спектров смесей 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО со спектрами индивидуальных компонентов свидетельствует о том, что композиции

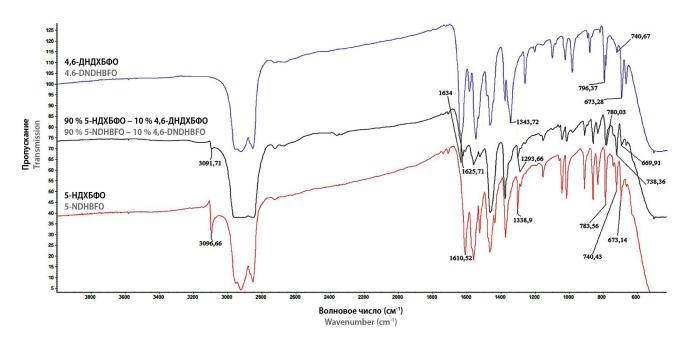


Рисунок 3. ИК-спектр 5-НДХБФО, 4,6-ДНДХБФО и их композиции состава 90:10 (%, вес.)

Figure 3. IR spectrum of 5-NDHBFO, 4,6-DNDHBFO and their composition 90:10 (%, wt)

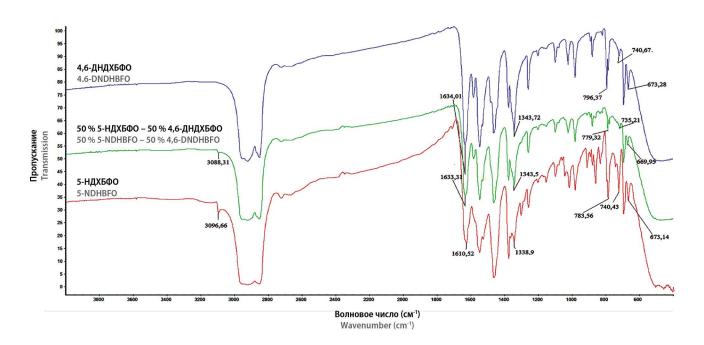


Рисунок 4. ИК-спектр 5-НДХБФО, 4,6-ДНДХБФО и их смеси состава 50:50 (%, вес.)

Figure 4. IR spectrum of 5-NDHBFO, 4,6-DNDHBFO and their composition 50:50 (%, wt.)

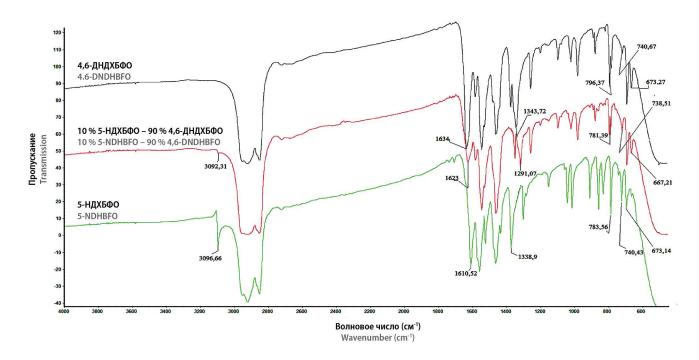


Рисунок 5. ИК-спектр 5-НДХБФО, 4,6-ДНДХБФО и их композиции состава 10:90 (%, вес.)

Figure 5. IR spectrum of 5-NDHBFO, 4,6-DNDHBFO and their composition 10:90 (%, wt.)

5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО не являются новыми структурами с химическим типом взаимодействия.

Экспериментально полученные частоты ИК-спектров 5-НДХБФО, 4,6-ДНДХБФО и композиций на их основе структурированы в таблице 2.

Из данных, представленных на рисунках 3-5 и в таблице 2, видно, что ИК-спектры анализируемых смесевых композиций содержат характеристические группы: валентные колебания групп — $C_{ap}$ —H, —C=N,

 $N \to O, -C_{ap} -CI$  и  $-C_{ap} -NO_2$ . ИК-спектр системы 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО состава 90:10 (%, вес.), представленный на рисунке 3, демонстрирует изменения в области колебаний характеристических групп — $C_{ap}$ —H, —C=N, N o O по сравнению со спектрами индивидуальных компонентов. Основные изменения, наблюдаемые в спект-

Таблица 2. Данные характеристических полос поглощения 4,6-ДНДХБФО, 5-НДХБФО и их бинарных смесей (снятые в вазелиновом масле)

Table 2. Data of the characteristic absorption bands of 4,6-DNDHBFO, 5-NDHBFO and their binary mixtures (taken in vaseline oil)

Соединения	Колебания связей, частота, ∨, см <sup>-1</sup> Fluctuation, wave frequency, ∨, cm <sup>-1</sup>						
Molecular entity	—С <sub>ар</sub> —Н	—C=N	$N \rightarrow O$	—c—cl			
<b>4,6-ДНДХБФО</b> 4,6-DNDHBFO	-	1634	1343,72	796,37	740,67	673,28	
5-НДХБФО 5-NDHBFO	3096,66	1610,52	1338,9	783,56	740,43	673,14	
5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО (90:10 %) 5-NDHBFO – 4,6-DNDHBFO (90:10 %)	3091,71	1625,7	1293,66	780,03	738,36	669,91	
5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО (10:90 %) 5-NDHBFO – 4,6-DNDHBFO (10:90 %)	3092,31	1623,60	1291,07	781,39	738,51	667,21	
5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО (50:50 %) 5-NDHBFO – 4,6-DNDHBFO (50:50 %)	3088,31	1633,31	1343,5	779,32	735,21	669,95	

рах системы 5-НДХБФО – ДНДХБФО состава 90:10 (%, вес.), связаны с уменьшением интенсивности и смещением пиков по сравнению с ИК-спектром индивидуальных ингредиентов системы. В спектре анализируемой композиции наблюдается низкочастотное смещение и уширение пика, характеризующее колебание связи —  $C_{ap}$ —Н на 4,59 см $^{-1}$ , высокочастотное смещение пика, характеризующее колебания связи O—N=C на 15 см $^{-1}$  и смещение полосы колебания группы  $N \to O$  на 45 см $^{-1}$ . Такое явление может быть связано с тем, что N-оксидный кислород молекулы 4,6-ДНДХБФО предоставляет свою неподеленную электронную пару H-акцептору молекулы 5-НДХБФО, в связи с чем 5-НДХБФО взаимодействует с 4,6-ДНДХБФО по типу межмолекулярной водородной связи.

В ИК-спектре композиции 10 % 5-НДХБФО – 90 % 4,6-ДНДХБФО (рисунок 4) наблюдается аналогичная картина: изменение интенсивностей и низкочастотное смещение пиков, характеризующих колебания связей — $C_{ap}$ —H, O—N=C и N  $\rightarrow$  O.

ИК-спектр смеси 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО состава 50:50 (%, вес.) (рисунок 5) не показал значительных изменений в области колебания связи фуроксанового кольца относительно ИК-спектра компонентов сис-

темы. Однако наблюдаются изменения в областях колебания пиков — Сар—Н и — Сар—СІ. Следовательно можно предположить, что в системе 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО состава 50:50 %, возможно, возникает межмолекулярная связь между атомом хлора молекулы 4,6-ДНДХБФО и атомом водорода 5-НДХБФО.

О взаимодействии между 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО и образовании межмолекулярных водородсвязанных систем свидетельствует зависимость изменения интенсивностей пиков от состава анализируемых композиций (таблица 3, рисунок 6).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Совокупность спектральных данных позволяет предположить, что в исследуемых системах с содержанием 4,6-ДНДХБФО ниже эквимолярного первоначально происходит образование молекулярного комплекса 4,6-ДНДХБФО с димером 5-НДХБФО, что сопровождается разрывом одной водородной связи между группой  $C_{ap}$ —Н бензольного кольца одной молекулы 5-НДХБФО и  $N \to O$  фуроксанового цикла другой молекулы 5-НДХБФО. Происходит превращение циклического димера 5-НДХБФО в линейный с по-

Таблица 3. Интенсивность пиков в ИК- спектрах 4,6-ДНДХБФО, 5-НДХБФО и бинарных смесей на их основе

Table 3. Intensity of peaks in the IR spectra of 4,6-DNDHBFO, 5-NDHBFO and binary mixtures based on them

Область спектра, см <sup>-1</sup> Spectrum region, cm <sup>-1</sup>	<b>С</b> вязь Communication	<b>4,6-ДНДХБФО</b> 4,6-DNDHBFO	<b>5-НДХБФО</b> 5-NDHBFO	Смесь 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО состава (% вес.) A mixture of 5-NDCBFO – 4,6-DNDCBFO composition (wt. %)		
				90:10	50:50	10:90
3088-3096	—C <sub>ap</sub> —H	ı	20	7	2	5
1610–1635	—C=N	55	54	25	49	33
1291–1343	$N \rightarrow O$	25	19	8	18	10
773–793		25	30	20	10	20
735–740	—C—CI	9	16	12	3	14
667–673		25	22	15	4	13

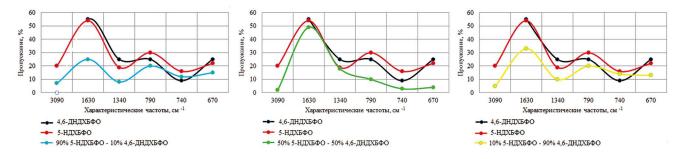


Рисунок 6. Сравнение интенсивностей частот характеристических полос изучаемых систем

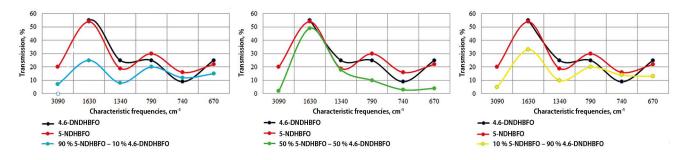


Figure 6. Comparison of the frequency intensities of the characteristic bands of the studied systems

следующим присоединением молекулы 4,6-ДНДХБФО. Увеличение содержания 4,6-ДНДХБФО в системе до эквимолярного сопровождается уменьшением интенсивностей и низкочастотным смещением пиков, характеризующие колебания связей  $C_{ap}$ —Н и  $C_{ap}$ —СІ. Это указывает на присутствие в системе комплексов с межмолекулярной водородной связью, которая возникает между группами  $C_{ap}$ —Н молекулы 5-НДХБФО и  $C_{ap}$ —СІ молекулы 4,6-ДНДХБФО. Доля данных «комплексов» будет снижаться в образцах с содержанием 4,6-ДНДХБФО и 5-НДХБФО выше эквимолярного.

Таким образом, по результатам настоящего исследования можно предположить следующие структуры межмолекулярного взаимодействия 5-НДХБФО и 4,6-ДНДХБФО (рисунок 7).

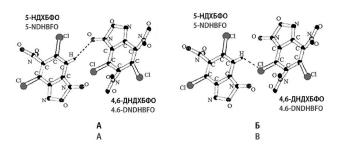


Рисунок 7. Предполагаемая структура системы 5-НДХБФО – 4,6-ДНДХБФО состава

A – 90:10 и 10:90 (%, вес.); Б – 50:50 (%, вес.) с межмолекулярной водородной связью

Figure 7. The proposed structure of the 5-NDHBFO – 4,6-DNDHBFO system composition

A – 90:10 and 10:90 (%, wt.); B – 50:50 (%, wt) with intermolecular hydrogen bond

### **ЛИТЕРАТУРА**

- Зефиров О. Н., Зефиров Н. С. Медицинская химия (Medicinal Chemistry). Методологические основы создания лекарственных препаратов. Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. 2000:41(2):103–108.
- 2. Алексеева А. А., Торшхоева Р. М., Вишнева Е. А., Левина Ю. Г., Волков К. С. Применение комбинированных препаратов в комплексной терапии кашля у детей. *Педиатрическая фарма-кология*. 2011;8(5):98–100.
- Новиков В. Е., Илюхин С. А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013;76(4):32–35.
- 4. Пожилова Е. В., Новиков В. Е., Новикова А. В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2013;12(3):56–66.
- Bryndal I., Ledoux-Rak I., Lis T. Search for molecular crystals with NLO properties: 5-Sulfosalicylic acid with nicotinamide and isonicotinamide. J. Mol. Struct. 2014;1068(1):77–83.
- 6. Вагнер X., Ульрих-Мерцених Г. Исследование синергии: создание нового поколения фитопрепаратов. *РМЖ «Медицинское обозрение».* 2016;3:183–189.
- Магеррамов А. М., Махмудов К. Т., Копылович М. Н., Помбейро А. Дж. Л. Нековалентные взаимодействия в дизайне и синтезе новых соединений. М.: Техносфера, 2016. 624 с.
- Фадеев Ю. А., Салтанова Е. В. Изучение межмолекулярного взаимодействия полярных молекул в твердых растворах с неупорядоченной микроструктурой. Ползуновский вестник. 2006;2: 49–52.
- Юсупова Л. М., Гармонов С. Ю., Захаров И. М., Зыкова И. Е., Фаляхов И. Ф., Гарипов Т. В. Мухаметшина А. М. Биологическая активность хлорпроизводных нитробензофуроксана. Вопросы биологии, медицины, фармацевтической науки. 2005;4: 45-48
- Бузыкин Б. И., Гарипов Т. В., Гарипова К. Г., Давлетшин А. Н., Королев Б. А., Молодых Ж. В., Фаляхов И. Ф., Юсупова Л. М. Акарицидный состав для лечения чесотки домашних животных. Патент РФ № 20678963. Заявл. 25.05.1994. Опубл. 20.10.1996.

- Юсупова Л. М., Гармонов С. Ю., Захаров И. М. и др. Фунгицидные и токсикологические свойства функционально замещенных нитробензофуроксанов. Химико-фармацевтический журнал. 2008;42(4):27–28.
- 12. Юсупова Л. М., Гармонов С. Ю., Захаров И. М., Быков А. Р., Гарипов Т. В., Фаляхов И. Ф. Средства биологической защиты многоцелевого назначения на основе хлорпроизводных нитробензофуроксана. Вестник Казанского технологического университета. 2004;1:103–111.
- Бузыкин Б. И. Губайдуллин А. Т., Литвинов И. А., Юсупова Л. М. Молекулярная и кристаллическая структура 4,6-дихлор-5нитробенз-2,1,3-оксодиазол-1-оксида. Бутлеровские сообщения. 2005;6(2):29–32.
- 14. Юсупова Л. М., Бузыкин Б. И., Молодых Ж. В., Фаляхов И. Ф., Абдрахманов И. Ш., Хисамутдинов Г. Х., Беляев П. Г., Угрюмова В. С., Равилов А. З., Юсупова Г. Р., Шарнин Г. П., Булидоров В. В., Свиридов С. И., Анисимова Н. Н. Способ получения смеси 4-нитрои 6-нитро-5,7-дихлорбензофуроксанов и смесь 4-нитро- и 6-нитро-5,7-дихлорбензофуроксанов обладающая бактерицидной, вирулицидной и спороцидной активность. Патент РФ № 2051913. Заявл. 22.04.1992. Опубл. 10.01.1996.
- Хмельницкий Л. И., Новиков С. С., Годовикова Т. И. Химия фуроксанов: Строение и синтез. М.: Наука, 1996. 383 с.
- Тарасевич Б. Н. ИК спектры основных классов органических соединений. Москва: МГУ имени М. В. Ломоносова, 2012. 54 с.

## **REFERENCES**

- Zefirov O. N., Zefirov N. S. Medical chemistry (Medicinal Chemistry). Methodological foundations for creating drugs. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2. Himiya = Moscow University Bulletin. Series 2 Chemistry. 200041(2):103–108. (In Russ.).
- Alekseeva A. A., Torshkhoeva R. M., Vishneva E. A., Levina Yu. G., Volkov K. S. Combined medications in the treatment of the cough in children. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2011;8(5):98–100 (In Russ.).
- Novikov V. E., Ilukhin S. A. Influence of hypoxen on acetylsalicylic acid efficiency in acute inflammation. Experimental and Clinical Pharmacology = Experimental and Clinical Pharmacology. 2013;76(4):32– 35 (In Russ.).
- Pozhilova E. V., Novikov V. E., Novikova A. V. Pharmacodynamics and clinical applications of preparations based on hydroxypyridine. Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. 2013;12(3):56–66 (In Russ.).
- Bryndal I., Ledoux-Rak I., Lis T. Search for molecular crystals with NLO properties: 5-Sulfosalicylic acid with nicotinamide and isonicotinamide. J. Mol. Struct. 2014;1068(1):77–83.
- Vagner Kh., Ulrikh-Merzenikh G. Synergy research: creating a new generation of phytopreparations. Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie. 2016;3:183–189 (In Russ.).
- Magerramov A. M., Makhmudov K. T., Kopylovich M. N., Pombeiro A. J. L. Non-covalent interactions in the design and synthesis of new compounds. Moskow: *Tekhnosfera*, 2016. 624 p. (In Russ.).
- 8. Fadeev Yu. A, Saltanova E. V. Study of the intermolecular interaction of polar molecules in solid solutions with a disordered microstructure. *Polzunovsky vestnik*. 2006;2:49-52 (In Russ.).
- Yusupova L. M., Garmonov S. Yu., Zakharov I. M., Zykova I. E., Mukhametshina A. M., Falyakhov I. F., Garipov T. V. Biological activity of chlorine derivatives of nitrobenzofuroxan. Voprosy biologii, mediciny, farmacevticheskoj nauki = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2005;4:45–48 (In Russ.).
- Buzykin V. I., Garipov T. V., Garipova K. T., Davletshin A. N., Korolev B. A., Molodykh Zh. V., Falyakhov I. F., Yusupova L. M. Acaricidal compound for treating scabies in pets. Patent of the Russian Federation Nº 20678963. Declared 25.05.1994. Publ. 20.10.1996 (In Russ.).
- Yusupova L. M., Garmonov S. Yu., Zakharov I. M. et al. Fungicidal and toxicological properties of functionally substituted nitrobenzofuroxans. Himiko-farmacevticheskij zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal. 2008;42(4):27–28. (In Russ.).

- 12. Yusupova L. M., Garmonov S. Yu., Zakharov I. M., Bykov A. R., Garipov T. V., Falyakhov I. F. Multipurpose biological protection agents based on chlorine derivatives of nitrobenzofuroxan. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta = Bulletin of the Technological University*. 2004;1:103–111. (In Russ.).
- 13. Buzykin V. I., Gubaidullin A. T., Litvinov I. A., Yusupova L. M. Molecular and crystal structure of 4,6-dichloro-5-nitrobenz-2,1,3-oxodiazole-1-oxide. *Butlerovskie soobshcheniya = Butlerov Communications*. 2005;6(2):29–32. (In Russ.).
- 14. Yusupova L. M., Buzykin B. I., Molodykh Zh. V., Falyakhov I. F., Abdrakhmanov I. Sh., Khisamutdinov G. Kh., Belyaev P. G., Ugryumova V. S., Ravilov A. Z., Yusupova G. R., Sharnin G. P., Bulidorov V. V., Sviridov S. I., Anisimova N. N. Method of obtaining a mixture of 4-nitro-and 6-nitro-5,7-dichlorobenzofuroxanes and a mixture of 4-nitro- and 6-nitro-5,7-dichlorobenzofuroxans having bactericidal, virucidal and sporocidal activity. Patent of the Russian Federation № 2051913. Declared 22.04.1992. Publ. 10.01.1996. (In Russ.).
- Khmelnicki L. I., Novikov S. S., Godovikova T. I. Chemistry of Furoxans: Structure and Synthesis. Moskow: *Nauka*, 1996. 383 p. (In Russ.).
- Tarasevich B. N. IR spectra of the main classes of organic compounds. Moskow: Moscow State University, 2012. 54 p. (In Russ.).