

И. Б. Абдрахманов (д.х.н., проф.) ^{1а}, В. М. Шарафутдинов (к.х.н., с.н.с.) ^{1б},
Д. Н. Гордеев (асп.) ^{1б}, А. Г. Мустафин (д.х.н., проф.) ^{1б, 2}

СИНТЕЗ 2,2'-ДИГИДРОКСИ-3,3',5,5'- ТЕТРАХЛОРДИФЕНИЛСУЛЬФИДА

¹ Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН,

^а лаборатория фармакофорных циклических систем,

^б лаборатория органических функциональных материалов

450054, г. Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: dmitry_grd@mail.ru

² Уфимский университет науки и технологий, кафедра физической химии и химической экологии

450076, г. Уфа, ул. З. Валиди, д. 32; e-mail agmustafin@mail.ru

I. B. Abdrakhmanov ¹, V. M. Sharafutdinov ¹, D. N. Gordeev ¹, A. G. Mustafin ^{1, 2}

SYNTHESIS OF 2,2'-DIHYDROXY-3,3',5,5'- TETRACHLORODIPHENYLSULFIDE

¹ Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the RAS

71, Prospekt Oktyabrya Str., 450054, Ufa, Russia; e-mail: dmitry_grd@mail.ru

² Ufa University of Science and Technology

32, Zaki Validi Str., 450076 Ufa, Russia; e-mail agmustafin@mail.ru

Взаимодействием 2,4-дихлорфенола с однохлористой серой S₂Cl₂ получен известный ветеринарный препарат битионол (2,2'-дигидрокси-3,3',5,5'-тетрахлордифенилсульфид) по усовершенствованному методу, основанному на выделении целевого продукта через моноватриевую соль. Реакция протекает при температуре 45–55 °С в среде органического растворителя в присутствии AlCl₃ с выходом более 70%.

Ключевые слова: ветеринарный препарат; 2,2'-дигидрокси-3,3',5,5'-тетрахлордифенилсульфид; дихлорфенол; однохлористая сера

Работа выполнена по теме госзадания УФИХ УФИЦ РАН №125020601627-6 «Разработка стратегии и методов целенаправленного синтеза практически важных веществ на основе фундаментальных исследований свойств природных соединений и продуктов органического синтеза».

Ветеринарный препарат 2,2'-дигидрокси-3,3',5,5'-тетрахлордифенилсульфид (ДГТХДФС), известный под торговым названием битионол, является высокоэффективным средством для лечения жвачных животных от парамфистоматоза ¹. Он может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с другими препаратами, при этом значительно повышается их эффективность ^{2–5}. В на-

Дата поступления 23.12.24

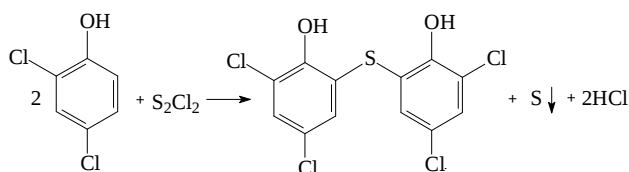
The synthesis of a veterinary drug bithionol (2,2'-dihydroxy-3,3',5,5'-tetrachlorodiphenyl sulphide) utilising an improved method involved the interaction of 2,4-dichlorophenol with sulphur monochloride S₂Cl₂ based on mono-sodium salt of the target product. The reaction proceeded at 45–55 °C in an organic solvent medium, with the addition of AlCl₃, and yielded a product in excess of 70%.

Key words: bithionol; dichlorophenol; sulphur monochloride; 2,2'-dihydroxy-3,3',5,5'-tetrachlorodiphenyl sulphide; veterinary drug

The work was carried out on topic of the state assignment no. 125020601627-6 of the Ufa Institute of Chemistry of Ufa Federal Research Centre of the RAS «Development of strategies and methods for the targeted synthesis of practically important substances based on fundamental studies of the properties of natural compounds and organic synthesis products».

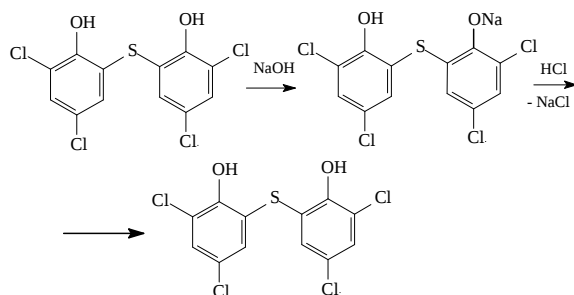
стоящее время производство данного лекарства, как и многих других, в нашей стране приостановлено. В то же время отечественное животноводство испытывает острый недостаток в антигельминтных препаратах, так как далеко не все ветеринарные средства можно приобрести по импорту по доступной цене. Поэтому разработка новых и усовершенствование уже известных лекарственных средств является актуальной задачей.

Известные методы получения ДГТХДФС основаны на реакции 2,4-дихлорфенола с однохлористой серой S_2Cl_2 в присутствии катализаторов ^{1,6,7}:



Реакция протекает в среде хлорорганических растворителей. Катализатором процесса являются кислоты Льюиса, чаще всего хлорид алюминия. В результате реакции образуется осадок, состоящий из смеси ДГТХДФС и элементарной серы. Целевой продукт выделяют перекристаллизацией из органического растворителя, при этом его выход не превышает 50%. Именно стадия выделения продукта реакции приводит к значительным потерям и образованию высокотоксичных органических отходов.

В настоящей работе нами проведены исследования по оптимизации выделения ДГТХДФС из реакционной массы, исключаяющего стадию перекристаллизации. Для этого нами использована способность фенолов вступать в реакцию с гидроксидами щелочных металлов с образованием водорастворимых солей. Сера в этих условиях в щелочах не растворяется и остается в осадке. Дальнейшей обработкой моноватриевой соли раствором HCl выделяли целевой продукт в чистом виде:



Наиболее предпочтительным растворителем для синтеза ДГТХДФС является дихлорэтан (табл. 1). В этом случае выход целевого продукта достигает 79%. Нами также поставлено несколько опытов, где в качестве растворителя использован 1,2-дихлорпропан, являющийся крупнотоннажным отходом производства хлористого аллила, эпихлоргидрина и глицерина ⁸. Хотя в этом случае выходы ниже, чем в случае дихлорэтана и тетрахлоруглерода, но они выше, чем при использовании перекристаллизации, как метода выделения продукта.

Предполагаемый способ получения ДГТХДФС может быть осуществлен в промышленном масштабе. Элементарная сера, образующаяся в качестве побочного продукта, получается достаточно чистой и может быть реализована как товарный продукт.

Таким образом, способ получения ДГТХДФС из 2,4-дихлорфенола и S_2Cl_2 является малоотходным и удовлетворяет современным требованиям, предъявляемым ко вновь создаваемым процессам, с точки зрения ресурсосбережения и охраны окружающей среды.

Экспериментальная часть

Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «Euro-EA3000».

В работе использованы 2,4-дихлорфенол, $AlCl_3$, S_2Cl_2 , NaOH, HCl, CCl_4 , 1,2-дихлорэтан в виде реактивов марки «ч». 1,2-Дихлорпропан приобретен в Башкирской содовой компании и использован после перегонки.

Общая методика синтеза ДГТХДФС. В круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, загружали 16.3 г (0.1 моль) 2,4-дихлорфенола в 25 мл

Таблица 1

Результаты экспериментов по синтезу ДГТХДФС*

Растворитель	$AlCl_3$, г	NaOH, г	pH	Подкисление		Выход, г (%)	$T_{пл.}$, °C	$\omega(S)$, %
				pH	T , °C			
CCl_4	0.6	5.0	12.3	1.0	50	12.4 (70)	185-186	9.02
CCl_4	0.6	4.8	11.6	1.5	60	12.9 (72)	185-187	9.03
CCl_4	0.5	5.0	12.3	1.5	70	11.4 (64)	186-187	9.04
CCl_4	0.4	5.0	12.3	1.3	80	12.4 (70)	186-187	9.00
CCl_4	0.5	6.0	13.1	1.2	60	11.3 (63)	185-187	9.04
CCl_4	0.5	7.2	13.5	1.5	50	12.9 (72)	185-186	9.03
CCl_4	0.5	4.8	11.6	1.5	50	12.6 (71)	185-186	9.04
1,2-Дихлорэтан	0.6	5.0	12.1	1.5	50	14.1 (79)	185-186	9.04
1,2-Дихлорэтан	0.5	4.8	11.7	1.2	60	13.9 (78)	186-187	9.04
1,2-Дихлорэтан	0.5	5.6	13.0	1.4	70	11.7 (66)	185-187	9.02
1,2-Дихлорэтан	0.5	4.4	12.5	1.5	50	13.9 (78)	185-186	9.01
1,2-Дихлорэтан	0.5	4.8	12.6	1.2	50	14.1 (79)	186-187	9.01
1,2-Дихлорпропан	0.6	5.0	12.5	1.0	60	11.0 (62)	185-187	9.03
1,2-Дихлорпропан	0.5	5.0	12.3	1.2	60	11.4 (64)	184-186	9.03

*Масса дихлорфенола 16.3 г; масса S_2Cl_2 7.2 г.

хлорорганического растворителя. После полного растворения дихлорфенола вносили 0.4–0.6 г безводного AlCl_3 в качестве катализатора. При температуре $50 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 1 ч прибавляли по каплям 7.2 г (0.053 моль) S_2Cl_2 . Перемешивали еще 3 ч, затем повышали температуру до $65\text{--}70^\circ\text{C}$ и нагревали еще 1 ч. После охлаждения реакционной смеси выпавший осадок отфильтровывали, промывали растворителем. Осадок обрабатывали 10%-ным раствором гидроксида натрия, нерастворимый осадок серы отфильтровывали, фильтрат,

представляющий собой водный раствор мононатриевой соли ДГТХДФС, подкисляли раствором HCl массовой долей 15% до $\text{pH} = 1\text{--}1.5$ и выдерживали при 50°C в течение 0.5 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячей дистиллированной водой ($65 \pm 5^\circ\text{C}$) и сушили горячим воздухом. Чистоту продукта оценивали по температуре плавления и элементному анализу. Температура плавления чистого битионла $186\text{--}188^\circ\text{C}$ ¹, массовая доля серы 9.00%. Результаты экспериментов приведены в табл. 1.

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

Литература

1. Архипов И.А. Антигельминтики: фармакология и применение. – М.: 2009. – 406 с.
2. Fiege H., Voges H.W., Hamamoto T., Umemura S., Iwata T., Miki H. Phenol Derivatives. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. – Weinheim: Wiley-VCH, 2007. – 575 p.
3. Kleinboelting S., Ramos-Espiritu L., Buck H., Colis L., van den Heuvel J., Glickman J.F. Bithionol Potently Inhibits Human Soluble Adenylyl Cyclase through Binding to the Allosteric Activator Site // J. Biol. Chem. – 2016. – V. 291, №18. – Pp. 9776-9784.
4. Патент №2280445 РФ. Антигельминтное средство / Мусаев М.Б., Архипов И.А. // Оpubл. 27.07.2006.
5. Патент №2645112 РФ. Антигельминтное средство бентонит-гранулят для лечения и профилактики парамфистомоза крупного рогатого скота / Биттиров А.М., Кабардиев С.Ш., Карпущенко К.А., Газимагомедов М.Г., Бегиева С.А., Биттирова А.А., Бегиев С.Ж., Алиева Ж.Р., Абдулмагомедов С.Ш. // Оpubл. 15.02.2018.
6. Денисова Л.И., Батыкина В.А. Карбонилирование в реакции Фриделя-Крафтса. Синтез 1',3',4-трихлорбензо-1,3-оксатиол-2-она // ЖОрХ. – 1968. – Т.4, №5. – С.869-872.
7. Денисова Л.И., Батыкина В.А. Исследования в области ароматических сульфидов. II. Синтез и свойства замещенных дифенилсульфоксидов // Хим-фарм. журнал. – 1970. – Т.4, №8. – С.9-12.
8. Ошин Л.А. Промышленные хлорорганические продукты. – М.: Химия, 1978. – 656 с.

References

1. Arhipov I.A. *Antigel'mintiki, farmakologiya, primeneniye* [Anthelmintics, pharmacology, application], Moscow Publ., 2009, 406 p.
2. Fiege H., Voges H.W., Hamamoto T., Umemura S., Iwata T., Miki H. [Phenol Derivatives. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry]. Weinheim, Wiley-VCH, 2007, 575 p.
3. Kleinboelting S., Ramos-Espiritu L., Buck H., Colis L., van den Heuvel J., Glickman J.F. [Bithionol Potently Inhibits Human Soluble Adenylyl Cyclase through Binding to the Allosteric Activator Site]. *J. Biol. Chem.*, 2016, vol.291, no.18, pp. 9776-9784.
4. Musaev M.B., Arhipov I.A. *Antigel'mintnoe sredstvo* [Anthelmintic agent]. Patent RF no.2280445, 2006.
5. Bittirov A.M., Kabardiev S.Sh., Karpushchenko K.A., Gazimagomedov M.G., Begieva S.A., Bittirova A.A., Begiev S.Zh., Alieva Zh.R., Abdulmagomedov S.Sh. *Antigel'mintnoe sredstvo bentonit-granulyat dlya lecheniya i profilaktiki paramfistomoza krupnogo rogatogo skota* [Anthelmintic agent bentonite-granulate for treatment and prevention of bovine paramphistomiasis]. Patent RF no.2645112, 2018.
6. Denisova L.I., Batyakina V.A. *Karbonilirovanie v reakcii Fridelya-Kraftsa. Sintez 1',3',4-trihlorbenzo-1,3-oksatiol-2-ona* [Carbonylation in the Friedel-Crafts reaction. Synthesis of 1',3',4-trichlorobenzo-1,3-oxathiol-2-one]. *Zhurnal organicheskoy khimii* [Rus. J. Org. Chem.], 1968, vol.4, no.5, pp.869-872.
7. Denisova L.I., Batyakina V.A. [Studies in the aromatic sulfides field. II. Synthesis and properties of substituted diphenylsulfoxides]. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1970, vol.4, no.8, pp.430-432.
8. Oshin L.A. *Promyshlennyye khlororganicheskiye produkty* [Industrial organochlorine products], Moscow, Khimiya Publ., 1978, 656 p.