

Н. А. Клюев, В. Ф. Головков, С. А. Чернов,
Е. С. Бродский, Г. М. Шуйский

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ГАЛОИДИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИБЕНЗО-*n*-ДИОКСИНА, СОДЕРЖАЩИХ ТРИФТОРМЕТИЛЬНУЮ ГРУППУ

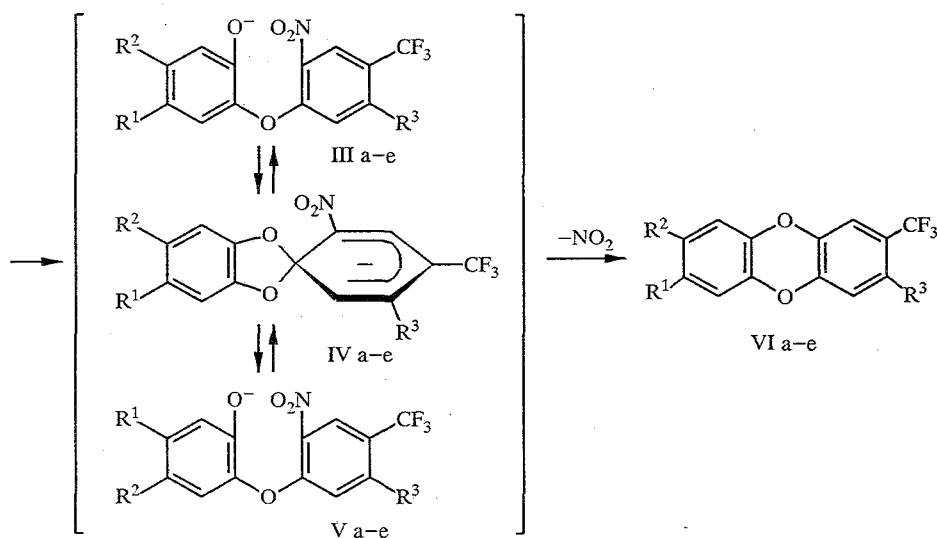
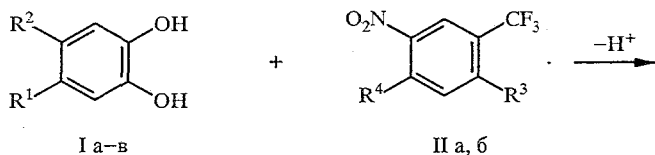
Описаны способы получения ряда полигалогенированных дибензо-*n*-диоксинов, содержащих трифторметильную группу в положении 2. Изучены физико-химические свойства этих соединений, обсуждены масс-спектры электронного удара и измерены относительные времена удерживания. Некоторые из синтезированных соединений по своим газохроматографическим и масс-спектральным характеристикам пригодны для использования в качестве внутренних стандартов при количественном определении полихлорированных дибензо-*n*-диоксинов и дибензофуранов в окружающей среде с помощью хромато-масс-спектрометрического метода.

Известно, что полигалогенированные дибензо-*n*-диоксины относятся к числу наиболее опасных загрязнителей окружающей среды [1], имеющих очень широкий спектр воздействий на биоту [2, 3], и хотя в окружающей среде обнаруживаются в основном полихлорированные дибензо-*n*-диоксины, имеются сообщения о наличии также соединений с атомами брома и нитрогруппами в качестве заместителей [4]. По-видимому, возможно обнаружение и других дибензодиоксинов, содержащих функциональные группы. Сведения о физико-химических свойствах подобных соединений весьма ограничены [5], поэтому изучение галогенированных соединений этого класса, содержащих различные функциональные группы, представляет большой интерес. Нами синтезирован ряд дибензодиоксинов, которые наряду с атомами хлора и брома содержат трифторметильную группу в положении 2, и изучены их физико-химические, газохроматографические и масс-спектральные свойства. Предложено использовать синтезированные соединения VIа—е в качестве внутренних стандартов как при пробоподготовке к хромато-масс-спектрометрическому (ХМС) анализу, так и для количественных измерений в ХМС методе [6]. Соединения, содержащие фторметильную группу, не существуют в природе в качестве ксенобиотика и не могут давать фоновые шумы в аналитических измерениях.

Синтез трифторметильных производных дибензо-*n*-диоксина основывался на реакции конденсации дикалиевой соли пирокатехина Ia или его дихлор(дибром)производного Ib,в с соответствующими *o*-нитрогалогидзамещенными трифторметилбензолами IIа,б в ДМФА или абсолютном ацетоне. В качестве катализатора использовали краун-эфир 18-краун-6.

Характеристики синтезированных трифторметильных производных дибензо-*n*-диоксина представлены в табл. 1, условия синтеза — в табл. 2.

Образование трициклической структуры дибензо-*n*-диоксина происходит через образование промежуточного дифенилового эфира IIIа—е — продукта взаимодействия фенокси-аниона Ia—в с *o*-нитрогалогидпроизводным соединением IIа,б [7]. Образующийся эфир в результате внутримолекулярной реакции дает σ -комплекс IVа—е (спирокомплекс Мейзенгеймера). Последующая перегруппировка Смайлса [8] приводит к образованию второго эфира Va—е. Одинаковая природа R¹ и R² и симметричное их расположение относительно R³ и CF₃ исключают образование смеси галогенированных изомеров 2-трифторметилдибензо-*n*-диоксина VIа—е, что подтверждено методом хромато-масс-спектрометрии.



Ia—в a R¹=R²=H, б R¹=R²=Cl, в R¹=R²=Br; IIa, б a R³=H, R⁴=Br; б R³=R⁴=Cl; III, IV, V, VI a R¹=R²=R³=H; б R¹=R²=H, R³=Cl; в R¹=R²=Cl, R³=H; г R¹=R²=Br, R³=H; д R¹=R²=R³=Cl; e R¹=R²=Br, R³=Cl

Взаимодействием пирокатехина с 4-бром-3-нитро-1-трифторметилбензолом нами был получен 2-трифторметилдibenzo-*p*-диоксин VIa. Введение в реакцию 4,5-дихлор- или 4,5-дибромпирокатехина приводило к образованию 7,8-дихлор-2-трифторметил- VIв и 7,8-дибром-2-трифторметилдibenzo-*p*-диоксина VIг соответственно. Латерально замещенные 2-трифторметил-3,7,8-трихлор- VIд и 7,8-дибром-2-трифторметил-3-хлордibenzo-*p*-диоксины VIе были получены взаимодействием 2,4-дихлор-5-нитро-1-трифторметилбензола с 4,5-дихлор- и 4,5-дибромпирокатехином. Введением в реакцию незамещенного пирокатехина было получено монохлорпроизводное дibenzo-*p*-диоксина VIб, у которого атом галогена находится в одном ядре с группой CF₃.

Продукты галогенирования соединения VIa образуются в результате реакции электрофильного замещения, причем процесс бромирования и хлорирования протекает по-разному. Установлено, что при бромировании избытком брома в трифторуксусной кислоте происходит замещение исключительно в положениях 7,8 свободного фениленового ядра, в результате чего образуется соединение VIг. В отличие от бромирования, хлорирование затрагивает оба фениленовых ядра молекулы 2-трифторметилдibenzo-*p*-диоксина. Пропускание сухого хлора в течение 6 ч через кипящий раствор соединения VIa в уксусной кислоте приводит к образованию смеси, состоящей из 87% двух трудноразделяемых изомерных дихлорпроизводных в соотношении 95 : 5 с массами молекулярных ионов [M]⁺ — *m/z* 320 и 13% трихлорзамещенного соединения VIa ([M]⁺ — *m/z* 354). Более продолжительное хлорирование не приводило к появлению новых продуктов.

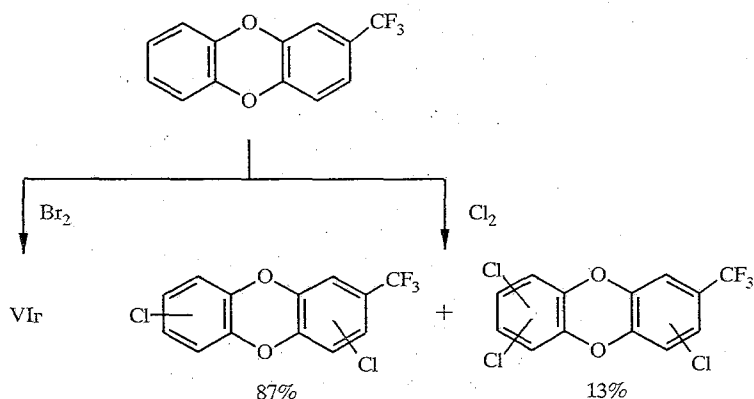
Физико-химические характеристики соединений VIa—e

Соединение	R ¹	R ²	R ³	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	ИК спектр, см ⁻¹	Спектр ПМР, δ, м. д. (J, Гц)
VIa	H	H	H	C ₁₃ H ₇ F ₃ O ₂	107...108	3050 (C—H), 1595, 1500 (C=C), 1330 (C—O—C), 1110 (C—F)	6,99 (4H, м, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H); 7,10 (1H, д. кв, 4-H, J _{3,4} =8,1); 7,22 (1H, д. кв, 1-H, J _{1,3} = 1,9); 7,29 (1H, д. кв, 3-H)
VIб	H	H	Cl	C ₁₃ H ₆ ClF ₃ O ₂	130...132	3030 (C—H), 1585, 1495 (C=C), 1330 (C—O—C), 1105 (C—F), 750 (C—Cl)	7,01 (4H, м, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H); 7,21 (1H, дд, 4-H, J _{1,4} = =0,3); 7,32 (1H, кв, 1-H)
VIв	Cl	Cl	H	C ₁₃ H ₅ Cl ₂ F ₃ O ₂	103...104	3060 (C—H), 1580, 1485 (C=C), 1330 (C—O—C), 1110 (C—F)	7,13 (1H, д. кв, 4-H, J _{3,4} = 8,4); 7,19, 7,21 (2H, д, 6-H, 9-H, J _{6,9} = 0,3); 7,25 (1H, д. кв, 1-H, J _{1,3} = =2,1); 7,38 (1H, д. кв, 3-H)
VIг	Br	Br	H	C ₁₃ H ₅ Br ₂ F ₃ O ₂	99...100	3040 (C—H), 1575, 1475 (C=C), 1320 (C—O—C), 1115 (C—F), 725 (C—Br)	7,14 (1H, д. кв, 4-H, J _{3,4} = 8,4); 7,26 (1H, д. кв, 1-H, J _{1,3} = =1,6); 7,32, 7,33 (2H, д, 6-H, 9-H, J _{6,9} = 0,2); 7,39 (1H, д. кв, 3-H)
VIд	Cl	Cl	Cl	C ₁₃ H ₄ Cl ₃ F ₃ O ₂	180...182	3080 (C—H), 1570, 1465 (C=C), 1325 (C—O—C), 1135 (C—F)	7,23, 7,25 (2H, д, 6-H, 9-H, J _{6,9} = 0,3); 7,28 (1H, дд, 4-H, J _{1,4} = 0,6); 7,30 (1H, дд, дд, 1-H)
VIe	Br	Br	Cl	C ₁₃ H ₄ Br ₂ ClF ₃ O ₂	204...206	3080 (C—H), 1570, 1470 (C=C), 1310 (C—O—C), 1140 (C—F)	7,27 (1H, дд, 4-H); 7,35 (1H, дд, 1-H); 7,37 (2H, дд, 6-H, 9-H, J _{6,9} = 0,6)

Таблица 2

Условия получения соединений VIa—e

Соединение	Растворитель, мл	Соотношение исходных компонентов, мольн.				Растворитель для перекристаллизации	Выход, %
		Иа—в	Иа,б	поташ	18-краун-6		
VIa	DMFA, 50	0,02	0,02	0,1	0,002	Метанол—вода (85 : 15)	92
VIб	Ацетон, 100	0,027	0,027	0,134	0,0024	Гептан, двукратно	26
VIв	DMFA, 55	0,016	0,016	0,08	0,0015	Гептан, уксусная кислота—вода (1 : 1) с активированным углем	86
VIг	DMFA, 55	0,012	0,012	0,061	0,0012	Гексан, уксусная кислота—вода (1 : 1) с активированным углем	30
VIд	Ацетон, 70	0,016	0,016	0,08	0,0015	Декан	41
VIe	Ацетон, 70	0,012	0,012	0,057	0,0011	Декан	60



При изучении физико-химических свойств представленных соединений установлено, что наличие группы CF_3 в молекуле галогенированного дибензо-*n*-диоксина существенно повышает их растворимость в органических растворителях по сравнению с 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-*n*-диоксином (табл. 3).

Из синтезированных соединений только соединение VIg оказалось относительно малотоксичным (LD_{50} для белых мышей более 10 мг/кг). Соединения VIд,е проявляют достаточно высокую токсичность, сравнимую с токсичностью тетрачлордibenzo-*n*-диоксина.

С целью проверки чистоты синтезированных соединений VIа—е и для получения масс-спектрометрических и хроматографических характеристик, а также для сопоставления их с известными полихлордibenzo-*n*-диоксинами было использовано сочетание газовой хроматографии и масс-спектрометрии. Основные ионы в масс-спектрах индивидуальных веществ VIа—е, их относительные времена удерживания и коэффициенты чувствительности приведены по отношению к тетрачлорпроизводному, как наиболее токсичному ксенобиотику (табл. 4).

Известно [9], что $[\text{M}]^+$ незамещенного дибензо-*n*-диоксина обладает максимальной интенсивностью и дает малоинтенсивные (менее 2%) пики осколочных ионов $[\text{M}-\text{O}]^+$ — m/z 168 и $[\text{M}-\text{CO}]^+$ — m/z 156. Заметными являются ионы $[\text{M}-2\text{CO}]^+$ — m/z 128 (22%) и $[\text{M}]^{2+}$ — m/z 92 (14%). Как видно из табл. 4, при введении в цикл атомов галогена и трифторметильной группы пик молекулярного иона $[\text{M}]^+$ по-прежнему остается максимальным. Ионы $[\text{M}-\text{CO}]^+$ и $[\text{M}-2\text{CO}]^+$ наблюдаются лишь в масс-спектре соединения VIа. После элиминирования галогена и образования ионов $[\text{M}-\text{R}^3]^+$ или $[\text{M}-\text{R}^1$ или $(\text{R}^2)]^+$ (ион А) происходит выброс нейтральных частиц CO с образованием ионов $[\text{A}-\text{CO}]^+$ (Б) и $[\text{B}-\text{CO}]^+$ (специфично для соединений VIб—е). Характерным направлением распада является отщепление частиц галогена от ионов $[\text{M}]^+$; $[\text{A}]^+$; $[\text{B}]^+$; $[\text{B}-\text{CO}]^+$; $[\text{B}-\text{R}^2]^+$, причем происходит последовательное отщепление всех атомов галогена, присоединенных к ароматическим циклам. Наличие трифторметильной

Таблица 3

Растворимость соединений VIд по сравнению с 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-*n*-диоксином (ТХДД)

Соединение	Растворимость (г/л) при 205 °С в растворителях				
	ДМСО	<i>o</i> -ксилол	хлороформ	1,4-диоксан	бензол
VIд	1,2	28,4	32,1	14,2	28,2
VIе	1,1	29,1	23,0	13,2	30,9
2,3,7,8-ТХДД	0,2	—	0,6	1,5	0,5

группы в соединениях VIa—e проявляется в специфической реакции отщепления атома F от молекулярного иона $[M]^+$. Пики всех осколочных ионов, включая двухзарядные, малоинтенсивны.

Можно отметить уменьшение коэффициента чувствительности при замещении 2-трифторметилдibenzo-*n*-диоксида атомами хлора (табл. 4), при этом коэффициент чувствительности практически не зависит от числа и положения атомов хлора. Однако при замещении 2-трифторметилпроизводного двумя атомами брома (соединение VIг) уменьшение коэффициента чувствительности гораздо больше, чем при замещении атомами хлора (соединение VIв). При смешанном замещении атомами хлора и брома коэффициенты чувствительности те же, что и для хлорзамещенных соединений. По временам удерживания некоторые из этих соединений (VIa,в,е) близки к тетрахлордibenzo-*n*-диоксину, их молекулярные массы находятся в интервале молекулярных масс полихлорированных дибензодиоксинов с разной степенью хлорирования. Благодаря этим свойствам

Таблица 4

Масс-спектры электронного удара, относительные времена удерживания (RRT) и относительные коэффициенты чувствительности (К) соединений VIa—e

Ионы, RRT, К	Соединение; <i>m/z</i> (I, %)					
	VIa	VIб	VIв	VIг	VIд	VIе
	<i>m/z</i> , I	<i>m/z</i> , I	<i>m/z</i> , I	<i>m/z</i> , J	<i>m/z</i> , I	<i>m/z</i> , I
$[M+6]^+$	—	—	—	—	—	448, 14
$[M+5]^+$	—	—	—	—	—	447, 9
$[M+4]^+$	—	—	324, 10	412, 50	358, 31	446, 69
$[M+3]^+$	—	—	323, 8	411, 14	357, 13	445, 14
$[M+2]^+$	—	288, 30	322, 64	410, 100	356, 94	444, 100
$[M+1]^+$	253, 14	287, 13	321, 13	469, 7	355, 14	443, 7
$[M]^+$	252, 100	286, 100	320, 100	408, 51	354, 100	442, 43
$[M-F]^+$	233, 5	267, 4	301, 4	391, 4 389, 2	337, 3 335, 3	425, 4 423, 2
$[M-R^3]^- [A]^+$	—	251, 5	—	—	—	409, 4 407, 3
$[M-R^1]^+ [A]^+$	—	—	285, 3	331, 4 329, 4	321, 3 319, 6	365, 5 363, 3
$[M-CO]^+$	224, 3	—	—	—	—	—
$[M-2CO]^+$	196, 4	—	—	—	—	—
$[A-CO]+[B]^+$	—	223, 6	259, 7 257, 22	303, 8 301, 8	293, 13 291, 22	337, 8 335, 6
$[B-CO]^+$	—	195, 8	229, 5	275, 3 273, 3	265, 3 263, 4	309, 3 307, 2
$[B-R^2]^+$	—	—	222, 3	222, 2	256, 3	—
$[A-R^2]^+$	—	—	—	—	—	286, 8 284, 25
$[B-CO-HF]^+$	—	175, 5	209, 3	—	—	—
$[(A-R^2)-R^3]^+$	—	—	—	—	—	249, 4
$[(B-CO)-R^2]+[B]^+$	—	—	194, 5	194, 12	228, 5	230, 3 228, 8
$[B-R^3]^+$	—	—	—	—	193, 6	193, 10
$[M+4]^{2+}$	—	—	—	206, 3	179, 2	223, 4
$[M+2]^{2+}$	—	—	161, 3	205, 5	178, 6	222, 7
$[M]^{2+}$	126, 2	143, 5	160, 6	204, 3	177, 5	221, 3
RRT	0,528	0,665	0,765	0,883	0,889	1,005
К	1,72	1,28	1,25	0,71	1,25	1,27

синтезированные соединения VIa—e могут использоваться как внутренние стандарты при пробоподготовке и количественных измерениях полихлорпроизводных дибензо-*n*-диоксинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений получены на спектрофотометре Jasco A-302 в таблетках KBr. Спектры ПМР зарегистрированы на спектрофотометре WH-90 фирмы Bruker, рабочая частота — 90 МГц, растворитель — ацетон-D₆, внутренний стандарт — TMS, температура 30 °С. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре фирмы Finnigan MAT 8200 при условиях электронного удара: энергия ионизирующих электронов 70 эВ, ток эмиссии катода 1 мА, ускоряющее напряжение 3 кВ; кварцевая капиллярная колонка 25 м × 0,2 мм с неподвижной фазой SE-54, температуру программировали от 60 °С (выдержка 1 мин) до 260 °С со скоростью 10 °С/мин. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществлялся методом ГЖХ на хроматографе Chrom-5 со стеклянной колонкой 12 м × 3 мм с неподвижной фазой 5% SE-30 на Хроматоне N-AW-DMCS, газ-носитель — N₂, пламенно-ионизационный детектор.

Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Общая методика получения производных VIa—e (табл. 2).

Смесь пирокатехина, поташа, 18-краун-6 в мольном соотношении 1 : 5 : 0,1 в 50...100 мл сухого ДМФА или абсолютного ацетона продувают азотом и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. К смеси прибавляют эквимольное по отношению к пирокатехину количество *o*-нитрогалоидпроизводного трифторметилбензола и реакционную массу выдерживают 6,5 ч при температуре кипения растворителя. После охлаждения смесь выливают в 600 мл воды со льдом, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции среды и перекристаллизовывают.

Бромирование 2-трифторметилдибензо-*n*-диоксина. В кипящий раствор 2,52 г (0,01 моль) соединения VIa в 50 мл трифторуксусной кислоты при перемешивании прибавляют по каплям 32,0 г (0,2 моль) сухого брома. Реакционную смесь кипятят 6 ч, охлаждают до комнатной температуры, выливают в 500 мл 10% раствора Na₂SO₃, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают последовательно из 85% и 50% уксусной кислоты с активированным углем. Получают 3,2 г (64%) белого кристаллического вещества с *T*_{пл} 99...100 °С. Проба смешения с веществом, полученным по общей методике, не давала депрессии температуры плавления.

Хлорирование 2-трифторметилдибензо-*n*-диоксина. Через кипящий раствор 1,9 г (9,5 ммоль) соединения VIa в 40 мл ледяной уксусной кислоты пропускают сухой хлор в течение 6 ч. Реакционную массу выливают в 500 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат на воздухе. Получают 2,0 г белого кристаллического вещества, содержащего 87% смеси дихлорпроизводных соединения VIa в соотношении 95 : 5 и 13% трихлорзамещенного продукта VIa.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федоров Л. А., Мясоедов Б. Ф. // Усп. химии. — 1990. — Т. 59. — С. 1818.
2. Цырлов И. Б. Хлорированные диоксины: биологические и медицинские аспекты. — Новосибирск, 1990. — 210 с.
3. Высочин В. И. Диоксины и родственные соединения. — Новосибирск, 1989. — 153 с.
4. Eiseman G. A., Rghei H. O. // Chemosphere. — 1984. — Vol. 13. — P. 1025.
5. Romkes M., Safe S., Mason G., Pislorska-Pliszczynska J. // Chemosphere. — 1987. — Vol. 16. — P. 1710.
6. Жильников В. Г., Бродский Е. С., Клюев Н. А., Муренец Н. В., Бочаров Б. В. // ЖАХ. — 1991. — Т. 46. — С. 1838.
7. Дрозд В. Н., Князев В. Н., Климов А. А. // ЖОрХ. — 1974. — Т. 10. — С. 826.
8. Gray A. P., Sera S. P., Cantrell J. S. // Tetrah. Lett. — 1975. — N 33. — P. 2873.
9. Calder I. C., Johns R. B., Desmarchelier J. M. // Org. Mass Spectrom. — 1970. — Vol. 4. — P. 121.
10. Клюев Н. А., Бродский Е. С., Жильников В. Г., Бочаров Б. В. // ДАН — 1991. — Т. 316. — С. 1417.