

УДК 547.793.2

**ЯМР-СПЕКТРАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
РЕАКЦИИ ФОСФОРИЛОВАНИЯ
ДИХЛОРДИНИТРОБЕНЗОФУРОКСАНА
ТРИФЕНИЛФОСФИНОМ**

*И.В. Галкина, Е.А. Бердников, О.И. Гнездилов, Е.В. Тудрий,
А.В. Ильясов, В.И. Галкин*

Аннотация

Впервые методом ЯМР ^{31}P спектроскопии на модельной реакции с химической ловушкой, в качестве которой был выбран диэтилфосфит, доказано образование нитрозилхлорида в реакции фосфорилирования 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана трифенилфосфином. Согласно реакции Михальского взаимодействие диэтилфосфита с NOCl приводит к образованию соответствующего пирофосфата, который в условиях реакции крайне неустойчив и в присутствии воды образует диэтилфосфорную кислоту. В то же время при кислотном катализе протекает гидролиз диэтилфосфита до моноэтилфосфористой кислоты. В настоящем исследовании все стадии этого процесса подтверждены спектрально.

Ключевые слова: трифенилфосфин, дихлодинитробензофуросан, фосфорилирование, оксид азота, нитрозилхлорид, диэтилфосфит, реакция Михальского, ЯМР-исследование.

Введение

Бензофуросаны – относительно малоизученный класс гетероароматических соединений, исследование нитропроизводных которого показало их значительный и практически важный потенциал как доноров оксида азота. Именно это обстоятельство вызывает в последнее время повышенный интерес фармакологов, биохимиков и химиков к этим соединениям [1].

В сравнении со многими другими донорами оксида азота бензофуросаны проявляют весьма благоприятный фармакологический профиль [2, 3], то есть медленно трансформируются и длительно действуют без развития нитратной толерантности [2]. Доводы в пользу того, что соединения фуросанов генерируют NO , основаны на взаимодействии последнего с оксигемоглобином, которое приводит к значительному снижению артериального давления. Препараты фуросанового ряда предотвращают также агрегацию тромбоцитов и увеличивают приток крови к сердцу, а это, в свою очередь, профилактика и купирование приступов стенокардии. Кроме того, они предотвращают спазмы сосудов, индуцированные норадреналином, причем по активности в этом отношении они в несколько раз превосходят нитроглицерин [3].

Авторами [4] была изучена биологическая активность и осуществлен направленный синтез замещенных бензофуросанов как потенциальных лекарств.

венных препаратов для уничтожения простейших класса жгутиковых (трипаносом, трихомонад и лямблий), разносящихся кровотоком по всем органам и тканям организма человека и животных и приводящих к опасным заболеваниям.

С химической точки зрения очень важен вопрос высвобождения оксида азота из молекул фуроксанов, происходящего в живом организме. По литературным данным для этого требуется присутствие тиолов RSH [5, 6]. Первым этапом деградации фуроксанов по этому общепринятому механизму является атака тиолят-аниона на бензофуроксанный цикл, приводящая к дезароматизации последнего, что обеспечивает возможность его раскрытия с последующим высвобождением оксида азота [6].

Другой пример тиол-зависимого высвобождения оксида азота из пиримидинового производного фуроксана подробно описан в работе [7, с. 182–183], где во взаимодействии были вовлечены такие тиолы, как N-ацетилцистеин, цистеин и глутатион.

В то же время представленные литературные данные вовсе не означают, что высвобождение NO фуроксанными системами возможно только под действием тиолятных нуклеофилов и только из фуроксанового цикла. Особенно это относится к нитрозамещенным бензофуроксанам, которые содержат помимо фуроксанового цикла и другие потенциальные источники оксида азота, в частности нитрогруппы.

В этой связи нами была осуществлена реакция фосфорилирования дихлординитробензофуроксана трифенилфосфином [8] и показано, что в результате этой необычной реакции также происходит генерирование двух молекул оксида азота с сохранением фуроксанового цикла, который в дальнейшем может также генерировать NO под действием тиолов в организме, как описано выше.

Результаты и обсуждение

В работе проведено ЯМР ^{31}P спектральное исследование описанной ранее [8] необычной реакции фосфорилирования 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана трифенилфосфином в среде растворителей этиловый спирт – диэтиловый эфир (1 : 1 по объему) при соотношении исходных реагентов 1 : 2. Показано, что взаимодействие происходит не по обычной схеме простого нуклеофильного замещения и не останавливается на стадии образования 5,7-(бис-трифенилфосфонио)-4,6-динитробензо-фуроксанилдихлорида (2), а протекает дальше с элиминированием двух молекул оксида азота и молекулы хлора с образованием в конечном итоге стабильного дифосфорилированного продукта **3** предположительно по схеме 1. При этом строение конечного продукта **3** может быть описано рядом резонансных структур от дифенолятного дифосфабетина **3a** до дикетодионида фосфора **3d**. Состав и строение продукта **3** доказаны элементарным анализом и комплексом современных физических и физико-химических методов, включая прямой метод рентгеноструктурного анализа (РСА).

Сама реакция протекает легко с характерным интенсивным изменением окраски. Реакционная смесь окрашивается от желтого через красный в темно-вишневый цвет, после чего с течением времени наблюдается выпадение кристаллов белого цвета с $T_{\text{разл}} 235\text{ }^\circ\text{C}$. Выход конечного продукта **3** после выделения и очистки составляет около 75% [8].

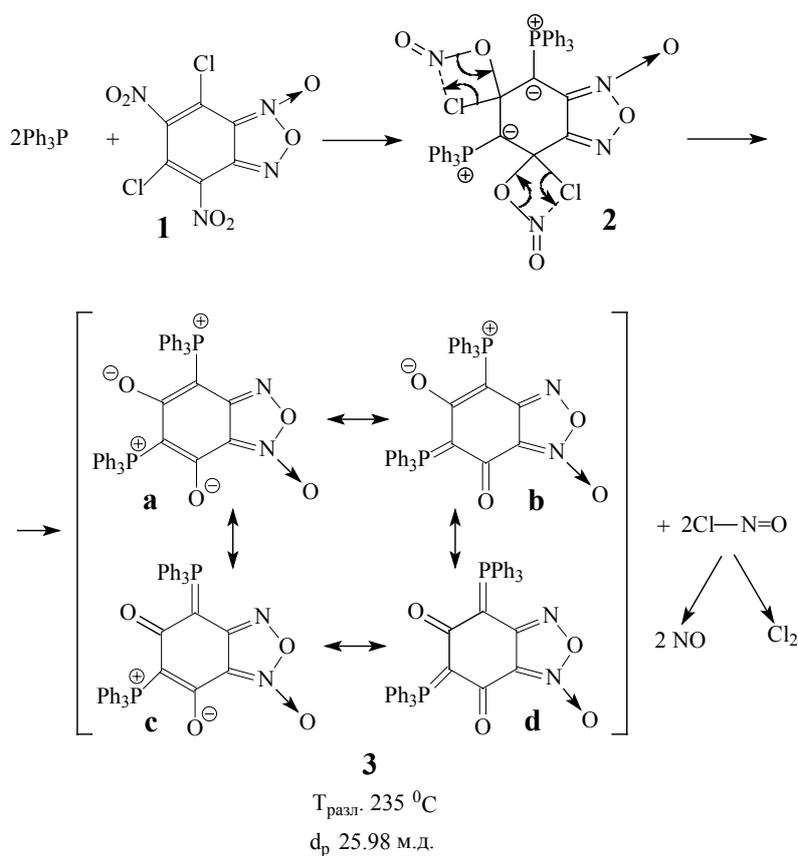


Схема 1

В спектрах ЯМР ^{31}P продукта **3** фиксируется единственный сигнал, причем химический сдвиг ядра атома фосфора δ_p весьма существенно зависит от природы растворителя, варьируя от 23.74 м.д. в ДМСО через 25–27 м.д. в спирто-эфирных смесях с различным соотношением спирта и эфира до 27.71 м.д. в чистом этаноле. Такая чувствительность величины химического сдвига к природе растворителя очень характерна именно для мезомерных соединений, способных подстраивать свою электронную структуру под конкретные сольватационные возможности растворителя. В данном конкретном случае можно с большой вероятностью предположить, что если в кристаллическом состоянии и в растворах апротонных растворителей доминирует дикетодиимидная мезомерная форма **3c**, то в протонодонорных растворителях, способных эффективно сольватировать фенолятные центры за счет прочных водородных связей, преобладающим становится вклад фенолятных фосфобетаиминовых мезомерных форм **3a** и **3b**.

В соответствии со схемой 1 для хлорид-ионов образующейся на первой стадии дифосфониевой соли **2** необходима дальнейшая стабилизация системы. Поэтому они атакуют другие электрофильные центры по типу второй стадии реакции Арбузова. В результате относительно синхронных процессов нуклеофильной атаки хлорид-аниона на атом азота и атома кислорода нитрогруппы на углерод C–NO₂-связи электронная плотность в системе перераспределяется таким

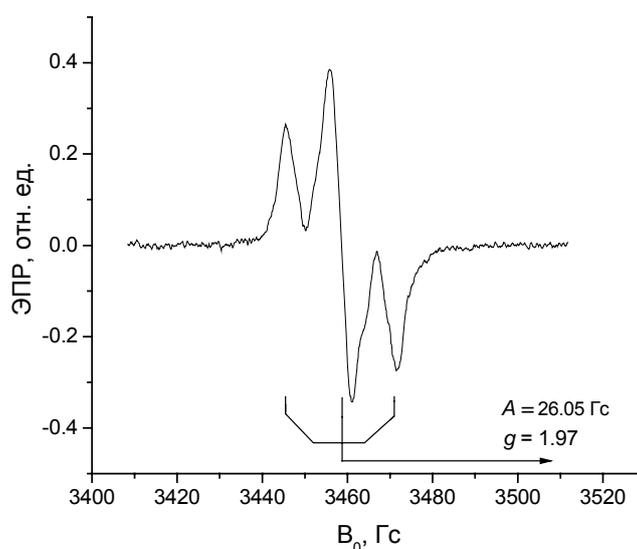


Рис. 1. ЭПР-спектр реакционной смеси трифенилфосфина с дихлординитробензофуроксаном

образом, что образуется дифенолятный дифосфатаин **3** и относительно неустойчивый нитрозилхлорид Cl-N=O . Последний в процессе реакции постепенно подвергается окислительно-восстановительному диспропорционированию с образованием молекулярного хлора Cl_2 и оксида азота NO .

Чтобы подтвердить предложенную схему 1, необходимо было зафиксировать образование в реакционной смеси оксида азота, что удалось сделать с помощью метода ЭПР [9]. Этим методом в реакционной смеси сразу же после слияния исходных реагентов был зафиксирован нитроксильный радикал [9]. Действительно, уже через 5 мин после начала реакции в спектре ЭПР появляется сигнал, характерный для нитроксильного радикала (рис. 1). С течением времени форма спектра изменяется, изменяется интенсивность сигнала, и через пять дней после начала эксперимента присутствие NO уже не обнаруживается.

Из анализа спектра ЭПР определены константа сверхтонкого расщепления и g -фактор. Полученные значения $g = 1.97$ (рис. 1) позволяют сделать однозначный вывод о том, что регистрируемый сигнал ЭПР принадлежит радикалу NO [10].

Однако, зафиксировав экспериментально образование нитроксильного радикала с соответствующим характерным g -фактором 1.97, необходимо было доказать, что он действительно образуется из неустойчивого темно-красного нитрозилхлорида NOCl ($T_{\text{кип}} = -5.8^\circ\text{C}$, $T_{\text{пл}} = -59.6^\circ\text{C}$) в соответствии со схемой 1. Хотя уже сама отмеченная выше интенсивная красно-вишневая окраска реакционной смеси является косвенным аргументом в пользу именно такого механизма протекания реакции.

Для этого был использован метод ЯМР ^{31}P для контроля течения реакции в опыте с химической ловушкой на NOCl , в качестве которой был выбран диэтилфосфит. С целью эффективного перехвата образующегося в реакции нитрозилхлорида диэтилфосфит брался в большом избытке по отношению к остальным компонентам реакции. При этом он являлся не только реагентом,

но и фактически сорастворителем. Процесс проводился непосредственно в ампуле, помещенной в ЯМР-спектрометр, и регистрировался во времени. С самого начала реакции наряду с образованием целевого продукта **3** в спектрах наблюдалось появление и рост сигналов фосфорсодержащих продуктов, обусловленных взаимодействием нитрозилхлорида с диэтилфосфитом (схема 2).

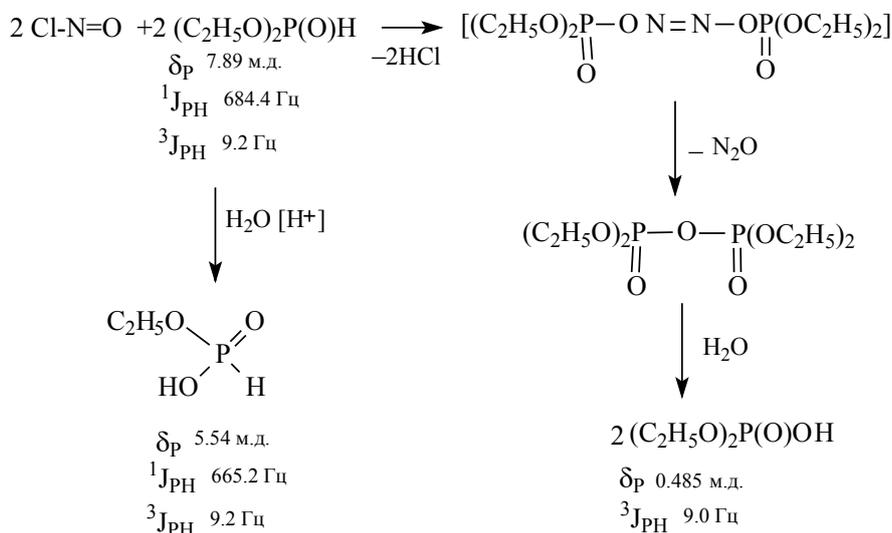


Схема 2. Схема ЯМР ^{31}P спектрального доказательства образования NOCl в реакции дихлординитробензофуросана с трифенилфосфином в опыте с химической ловушкой

Согласно реакции Михальского [11] взаимодействие диэтилфосфита с нитрозилхлоридом приводит к образованию соответствующего пирофосфата, который, однако, в условиях реакции крайне неустойчив и в присутствии воды либо просто влаги воздуха образует диэтилфосфорную кислоту (δ_{P} 0.485 м.д., квинтет, ${}^3\text{J}_{\text{PH}}$ 9.0 Гц). Кроме того, протекает катализируемый кислотой гидролиз [12] диэтилфосфита до моноэтилфосфористой кислоты (δ_{P} 5.54 м. д., дублет триплетов, ${}^1\text{J}_{\text{PH}}$ 665.2 Гц, ${}^3\text{J}_{\text{PH}}$ 9.2 Гц), что и было подтверждено в проведенном спектральном эксперименте.

Спектр ЯМР ^{31}P конечной реакционной смеси после завершения реакции и его отдельные фрагменты представлены на рис. 2 и 3.

При отнесении сигнала в спектрах ЯМР ^{31}P для самого продукта **3** интересно отметить, что в спектре двойного резонанса (ДЯМР) с развязкой от протонов он всегда проявляется в виде синглета (рис. 4), хотя в соответствии с установленной прямым методом РСА структурой продукта **3** [8] два атома фосфора имеют (хотя и незначительно) различное окружение, то есть химически неэквивалентны. Поэтому логично было ожидать, что они проявятся в виде близких, но все-таки двух сигналов. Тем не менее и сейчас и ранее независимо от выбранного растворителя и температуры (в условиях низкотемпературных съемок) ядра обоих атомов фосфора резонируют в виде синглета, то есть являются эквивалентными.

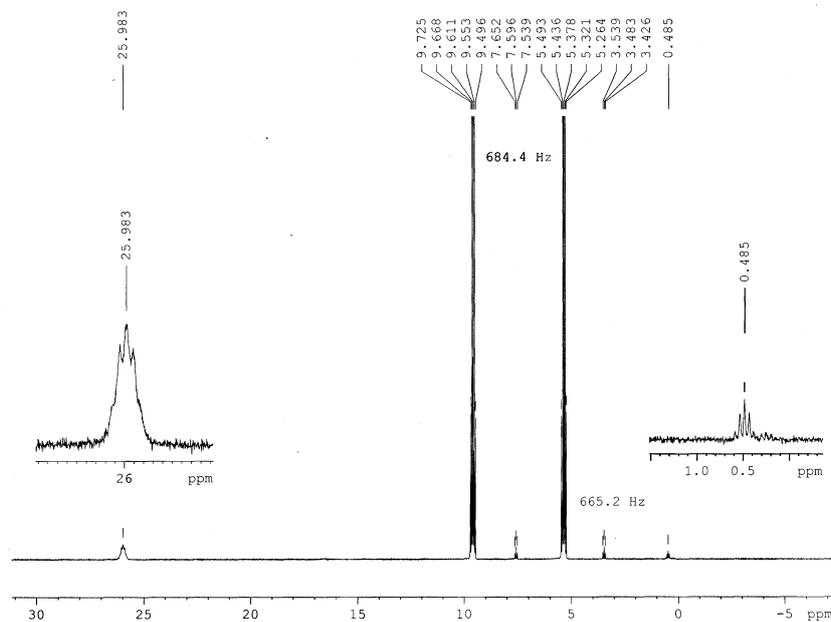


Рис. 2. Спектр ЯМР ^{31}P (этанол – диэтиловый эфир – диэтилфосфит, 161.68 МГц) конечной реакционной смеси в опыте с химической ловушкой на NOCl

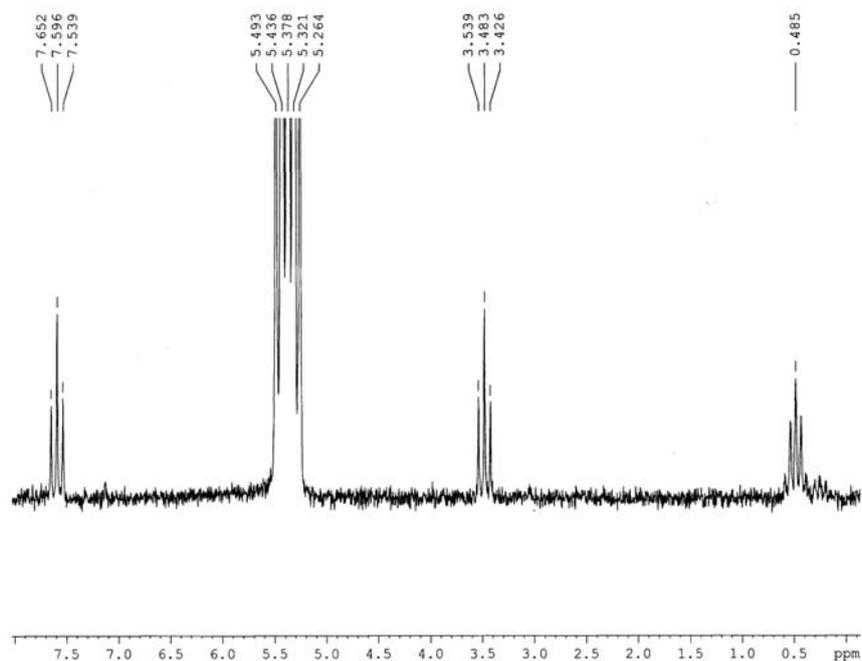


Рис. 3. Фрагмент спектра ЯМР ^{31}P (этанол – диэтиловый эфир – диэтилфосфит, 161.68 МГц) конечной реакционной смеси в опыте с химической ловушкой на NOCl

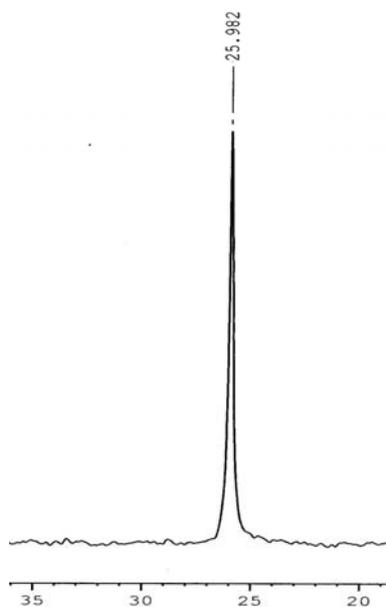


Рис. 4. Фрагмент спектра ДЯМР $^{31}\text{P} - \{^1\text{H}\}$ (этанол – диэтиловый эфир – диэтилфосфит, 161.68 МГц) конечной реакционной смеси (продукт **3**) с развязкой от протонов

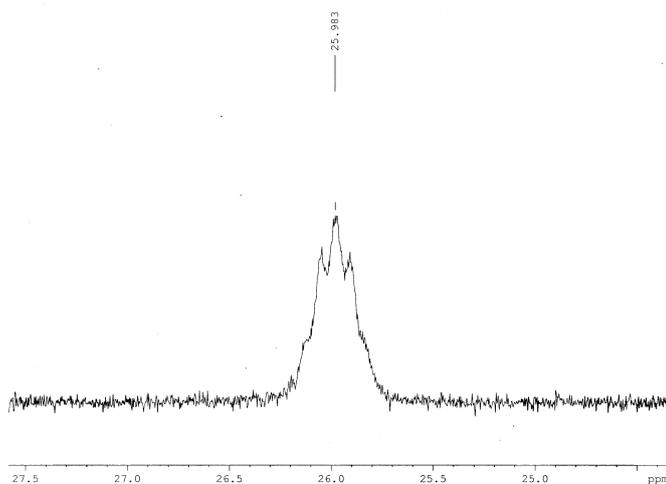


Рис. 5. Фрагмент спектра ЯМР ^{31}P (этанол – диэтиловый эфир – диэтилфосфит, 161.68 МГц) конечной реакционной смеси (продукт **3**) без развязки от протонов

В спектре ЯМР ^{31}P без развязки от протонов (рис. 2 и 5) сигнал имеет выраженную мультиплетную структуру, очевидно, из-за спин-спинового взаимодействия с протонами ароматических колец при атоме фосфора. Скорее всего, этот сигнал следует интерпретировать как осложненный септет за счет спин-спинового взаимодействия с шестью *орто*-протонами соседних фенильных заместителей, недостаточно разрешенный из-за дополнительного спин-спинового взаимодействия еще с шестью *мета*- и тремя *пара*-протонами.

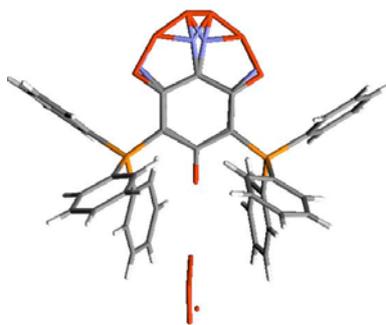


Рис. 6. Надмолекулярная структура продукта 3

Эквивалентность двух атомов фосфора можно объяснить установленной методом рентгеноструктурного анализа надмолекулярной структурой продукта 3, в соответствии с которой упаковка молекул в кристалле (рис. 6) настолько симметрична, что делает оба атома фосфора эквивалентными. А поскольку их эквивалентность наблюдается экспериментально и в растворе, о чем свидетельствуют спектры ЯМР, остается предположить, что по крайней мере димерная и полностью симметричная ассоциация молекул продукта 3 сохраняется и в растворе.

Экспериментальная часть

ЯМР ^{31}P спектральные исследования проводили на приборе AVANCE-400 фирмы Bruker.

ЭПР-исследования проведены на спектрометре Varian E-12 и BRUKER ELEXYS 680. Частота СВЧ 9.7 ГГц. Использовали смесь абсолютированных растворителей этиловый спирт – диэтиловый эфир (1 : 3).

Заключение

ЯМР ^{31}P исследование новой необычной реакции фосфорилирования дихлординитробензофуоксана трифенилфосфином с применением химической ловушки показало, что однозначно доказано образование в качестве одного из промежуточных продуктов образуется нитрозилхлорид, что подтверждает предложенный ранее механизм этой уникальной реакции.

Работа выполнена при финансовой поддержке совместной Российско-американской Программы «Фундаментальные исследования и высшее образование» (BRHE, грант ВР4М07) и Академии наук Республики Татарстан.

Summary

I.V. Galkina, E.A. Berdnikov, O.I. Gnezdilov, E.V. Tudriy, A.V. Ilyasov, V.I. Galkin.
NMR Spectral Investigation of the Reaction of Phosphorylation of Dichlorodinitrobenzofuroxan by Triphenylphosphine.

By the method of NMR ^{31}P spectroscopy on the model reaction with diethylphosphite as chemical capture, the formation of nitrosyl chloride in the reaction of phosphorylation of 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxan by triphenylphosphine has been proved for the first time. According to Michalski reaction, the interaction of diethylphosphite with NOCl leads to for-

mation of a corresponding pyrophosphate that is unstable under reaction conditions and in presence of water forms diethylphosphoric acid. At the same time, in conditions of acid catalysis the hydrolysis of diethylphosphite to monoethylphosphorous acid is proceeding. In present investigation all stages of this process have been proved spectrally.

Key words: triphenylphosphine, dichlorodinitrobenzofuroxan, phosphorylation, nitrogen oxide, nitrosyl chloride, diethylphosphite, Michalski reaction, NMR investigation.

Литература

1. Граник В.Г., Рябова С.Ю., Григорьев Н.Б. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы его образования (химический аспект) // Усп. химии. – 1997. – Т. 66, № 8. – С. 792–807.
2. Bohn H., Brendel J., Martorana P.A., Schonafinger K. Cardiovascular actions of the furoxan CAS 1609, a novel nitric oxide donor // Brit. J. Pharmacol. – 1995. – V. 114. – P. 1605–1612.
3. Mu Li., Feng S-S., Go M.L. Study of synthesis and cardiovascular activity of some furoxan derivatives as potential NO-donors // Chem. Pharm. Bull. – 2000. – V. 48, No 6. – P. 808–816.
4. Cerecetto H., Di Maio R., Gonzalez M., Risso M., Saenz P., Seoane G., Denicola A., Pelluffo G., Quijano C., Olea-Azar C. 1,2,5-oxadiazole N-oxide derivatives and related compounds as a potential antitrypanosomal drugs: Structure-activity relationships // J. Med. Chem. – 1999. – V. 42, No 11 – P. 1941–1950.
5. Feelish M., Schonafinger K., Noak E. Thiol-mediated generation of nitric oxide accounts for the vasodilator action of furoxans // Biochem. Pharmacol. – 1992. – V. 44, No 6. – P. 1149–1157.
6. Medana C., Ermondi G., Fruttero R., Di Stilo A., Ferretti A., Gasco A. Furoxanes as Nitric Oxide release and biological evaluation // J. Med. Chem. – 1994. – V. 37, No 25. – P. 4412–4416.
7. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. – М.: Вузовская книга, 2004. – 360 с.
8. Галкина И.В., Тудрий Е.В., Юсупова Л.М., Катаева О.Н., Люфтман Г., Галкин В.И. Новая необычная реакция фосфорилирования дихлордinitробензофуроксана трифенилфосфином // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2008. – Т. 150, кн. 1. – С. 22–29.
9. Галкина И.В., Тудрий Е.В., Орлинский С.Б., Тагиров М.С., Галкин В.И. Исследование методом ЭПР генерации NO в реакции фосфорилирования дихлордinitробензофуроксана трифенилфосфином // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2009. – Т. 151, кн. 1. – С. 23–31.
10. Вертц Дж., Болтон Дж. Теория и практические приложения метода ЭПР / Пер. с англ. – М.: Мир, 1975. – 550 с.
11. Samuel D, Silver B. The Mechanism of the Reaction of Nitrosyl Chloride with Dialkyl Phosphonates (The Michalski-Zwierzak Reaction) // J. Amer. Chem. Soc. – 1963. – V. 85. – P. 3582–3589.
12. Собанов А.А., Золотухин А.В., Мостовая О.А., Галкин В.И., Черкасов Р.А., Пудовик А.Н. Гидролиз и каталитические процессы в реакции диалкилфосфитов с бензальанилином // Журн. общ. химии. – 2003. – Т. 73, Вып. 6. – С. 921–926.

Поступила в редакцию
21.04.09

Галкина Ирина Васильевна – кандидат химических наук, доцент кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: *vig54@mail.ru*

Бердников Евгений Александрович – доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

Гнездилов Олег Иванович – старший научный сотрудник лаборатории молекулярной фотохимии Казанского Физико-технического Института КазНЦ РАН.

Тудрий Елена Владимовна – аспирант кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

Ильясов Ахат Вахитович – доктор физико-математических наук, профессор, академик АН РТ, главный научный сотрудник лаборатории радиоспектроскопии Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Галкин Владимир Иванович – доктор химических наук, профессор, член-корреспондент АН РТ, директор Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.