

УДК 547.793.2

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ ФОСФОНИЯ НА ОСНОВЕ БЕНЗОФУРОКСАНОВ И БЕНЗОФУРАЗАНОВ

*И.В. Галкина, М.П. Спиридонова, Е.В. Тудрий, Л.М. Юсупова,
Ф.С. Левинсон, В.Г. Сахибуллина, О.И. Гнездилов, А.В. Ильясов,
О.Н. Катаева, Д.Б. Криволапов, В.И. Галкин*

Аннотация

Разработан простой и эффективный способ синтеза четвертичных солей фосфония (1–18) на основе реакций различных третичных фосфинов с замещенными бензофуруксанами и бензофуразаами. Полученные продукты замещения состава 1 : 1 и 1 : 2 – фосфорорганические бензофуразаны и их N-оксиды – обладают высокой антибактериальной и антимикотической активностью. Состав и строение продуктов подтверждено ИК-, ЯМР-, ЭПР-спектральными исследованиями, а также рентгеноструктурным анализом. Термическая устойчивость продуктов изучена совмещенным методом (ТГ/ДСК) термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии.

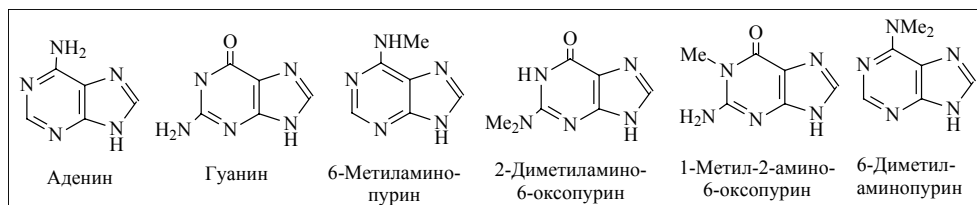
Ключевые слова: трифенилфосфин, бензофуруксан, бензофуразан, синтез, строение, гетероциклические соединения.

Введение

Одним из современных эффективных подходов к синтезу новых физиологически активных соединений является биомиметический подход. Он связан с конструированием аналогов различных биологических систем. В качестве исходного аналога для подражания можно выбрать пуриновые основания, обладающие способностью встраиваться между цепями ДНК или РНК и отвечать за связывание с различными рецепторами мембраны клетки.

В свою очередь, бензофуруксановые и бензофуразановые соединения обладают интересным и широким спектром биологической активности, а также являются донорами оксида азота и рассматриваются как пролекарства, реализующие свою биологическую активность через группу посредников внутри клетки [1–8].

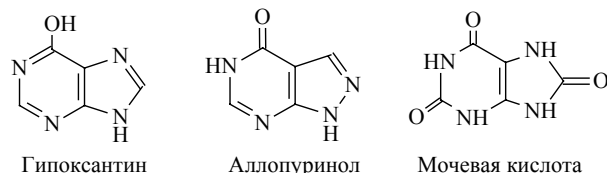
Направленный поиск биологически активных соединений в ряду производных бензофуразанов и бензофуруксанов не случаен. Важной особенностью этих гетероциклов является их структурное сходство с нуклеосо основаниями (пуриновыми основаниями) ДНК и РНК, такими как аденин, гуанин и другие:



Из пуриновых оснований в наибольшей степени в нуклеиновых кислотах содержатся аденин и гуанин, но в небольших количествах найдены и другие пурины.

Состояние двойной спирали ДНК – это состояние ожидания для считывания генетической информации – расплетания спирали для сборки комплементарной молекулы РНК. Цепи удерживаются между собой водородными связями и π - π -стэкинг-взаимодействиями между аденином и тиминном или между гуанином и цитозином (в РНК тимин заменен родственным ему урацилом). Других комбинаций не существует, и именно эта способность нуклеиновой кислоты к распознаванию своего комплементарного партнера составляет основу для работы ДНК.

Большинство простейших организмов не способно синтезировать пурины и должно получать их от организма-хозяина и иметь ферментные системы, пригодные для их переработки. Отсюда поиск соответствующих антиметаболитов – аналогов пуриновых оснований на основе производных бензофуразанов и их оксидов является – весьма актуальным в плане синтеза новых лекарственных препаратов. В качестве примера такого подхода можно привести синтез структурного аналога гипоксантина – аллопуринола:



Аллопуринол, будучи стабилен в клетках организма хозяина, в клетках бактерий превращается в рибонуклеозид под действием фосфотрансферазы и далее в аналог адениловой кислоты, включение которого в РНК паразита ведет к его гибели.

Другое применение аллопуринола как антиметаболита гипоксантина – блокада фермента ксантиноксидазы, то есть ингибирование синтеза мочевой кислоты, снижение ее содержания, и отсюда возможное лечение подагрических заболеваний, связанных с ее избытком.

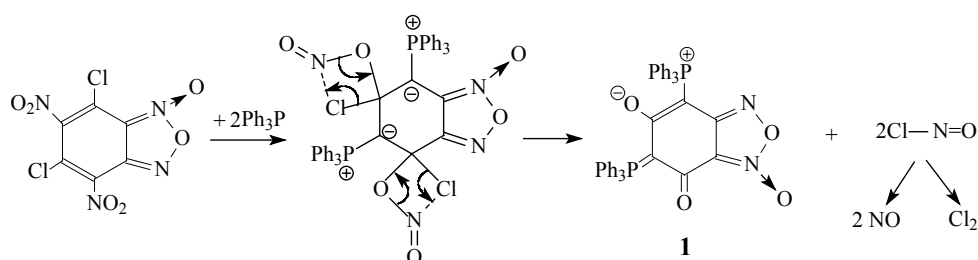
Результаты и их обсуждения

С целью поиска новых лекарственных соединений в ряду аналогов пуриновых оснований с широким спектром биологической активности были проведены реакции различных замещенных бензофуразанов и бензофуроксанов с такими фосфорными нуклеофилами, как трифенил-, трициклогексил-, дифенилциклогексил-, трис(*para*-метоксифенил)-, трис(*para*-фторфенил)- и бис-диэтиламинофенилфосфинами.

На сегодняшний день в литературе отсутствуют сведения о реакциях нуклеофильного замещения в бензофуроксановом и бензофуразановом циклах фосфорными нуклеофилами, хотя введение в его молекулу биогенных фосфорорганических заместителей безусловно является интересным как с теоретической точки зрения, так и в плане поиска соединений с потенциальной биоактивностью.

В настоящей работе было изучено взаимодействие замещенных бензофу-
роксанов с рядом третичных фосфинов. Реакции протекают при комнатной
температуре в атмосфере аргона и приводят к образованию продуктов как бис-,
так и монофосфорилирования. Все эксперименты проводили в так называемом
«физическом стекле» – в спиртово-эфирной среде (1 : 3) для удобства регист-
рации радикальных процессов методом ЭПР.

Как было показано ранее [9–11], реакция фосфорилирования дихлординит-
робензофуросана трифенилфосфином при комнатной температуре при соотно-
шении реагентов 1 : 2 проходит необычным образом с участием как бензофу-
роксановых хлор-, так и нитрогрупп в качестве реакционных центров. При этом
образуется устойчивый дифосфорилированный продукт **1** и хлористый нитрозил,
который в процессе реакции распадается на NO и молекулярный хлор:



Методом ЭПР [12] установлено образование в процессе реакции радикала
NO, а промежуточное образование NOCl доказано опытом с химической ловуш-
кой [13]. Строение конечного продукта **1** подтверждено также методами ЯМР и
РСА (см. рис. 2).

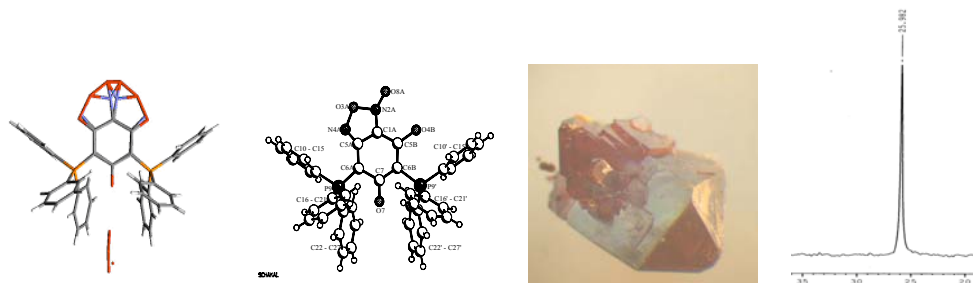
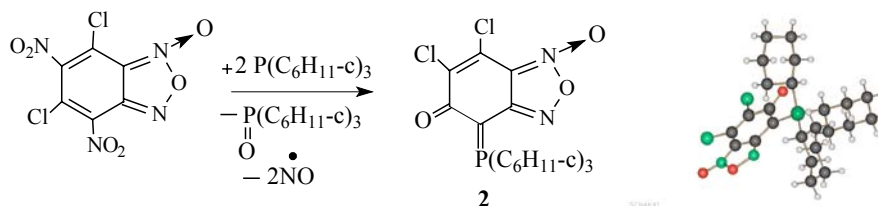
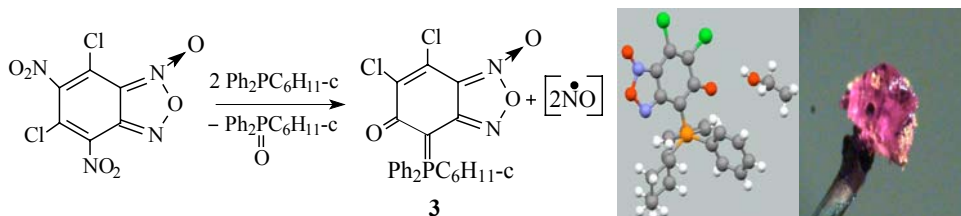


Рис. 2. Молекулярные структуры продукта **1** по данным РСА, монокристалл и данные ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -спектроскопии

Однако использование в реакции с бензофуросаном изоструктурного, но
более нуклеофильного, чем трифенилфосфин, трициклогексилфосфина меняет
течение процесса. В этом случае образуется продукт монозамещения – ирид **2**.
Реакция сопровождается окислением третичного фосфина:



Аналогичным образом с образованием такого же продукта монозамещения **3** протекает и взаимодействие 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана с дифенилциклогексилфосфином. В обоих случаях строение илидов фосфора **2** и **3** установлено методом рентгеноструктурного анализа:



Таким образом, замена даже одного фенильного радикала на алкильный приводит к образованию продукта монозамещения.

В качестве примера приведем дериватограмму совмещенного ТГ/ДСК анализа соединения **3**, где фиксируется ступень одновременного плавления с разложением с экзоэффектом при 240.4 °С (рис. 3).

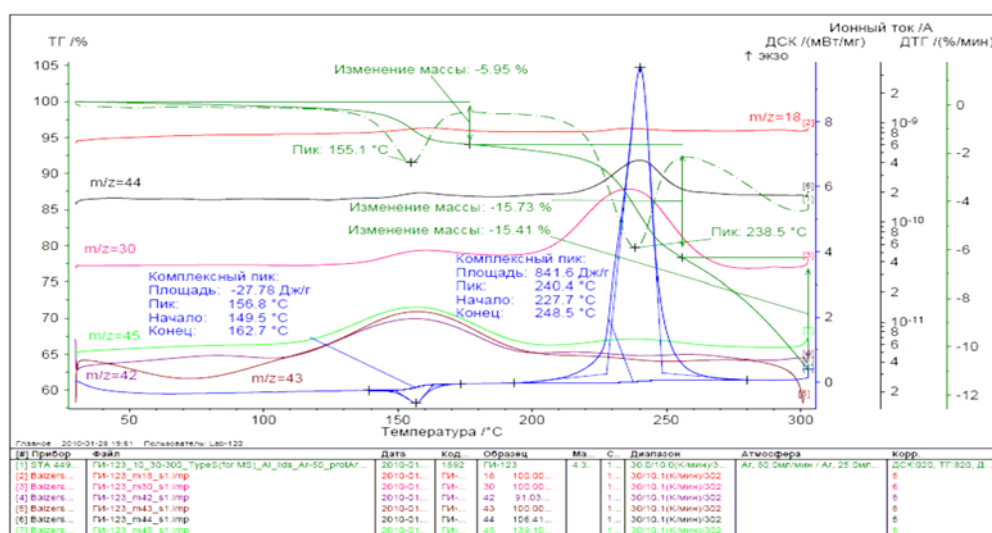
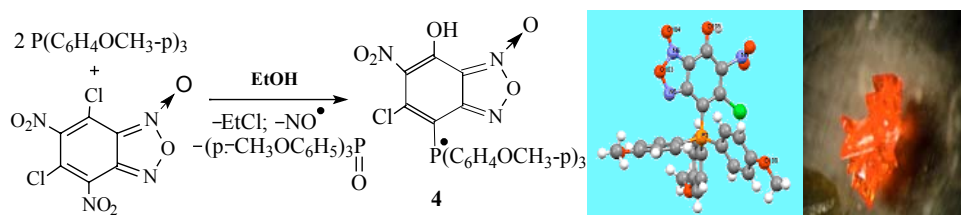
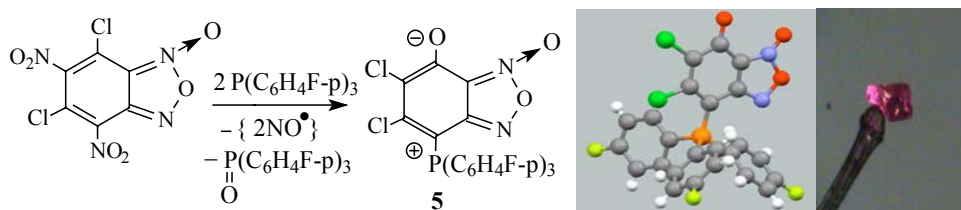


Рис. 3. Данные совмещенного ТГ/ДСК анализа продукта **3**

Разнообразие синтетических вариантов использования фосфорилирования 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана с третичными фосфинами было продемонстрировано на примере его реакций с трис-(*para*-метоксифенил)- и трис-(*para*-фторфенил)фосфинами, также приводящими к продуктам монозамещения. Однако в первом случае в реакции предположительно принимает участие растворитель – этиловый спирт. При этом атом хлора замещается на гидроксигруппу с образованием в конечном итоге свободного радикала **4**, что отличает обсуждаемую реакцию от ранее описанных:



Фторзамещенный аналог снова обнаруживает специфику свойств в химическом поведении: продукт реакции с дихлординитробензофуороксаном по данным РСА имеет структуру фенолятного фосфатаина **5**:



Однако при этом происходит значительная трансформация заместителей в бензольном фрагменте: элиминируют обе нитро-группы с сохранением в то же время двух атомов хлора, хотя один из них при этом меняет свое положение в ароматическом кольце.

В ИК-спектре (рис. 4) продукта **5** фиксируются соответствующие сигналы в области 1102, 830 ($=C-P^+$), 449, 537, 527 cm^{-1} ($=C-P-C$), подтверждающие замещение атома хлора на фосфорсодержащий фрагмент, также присутствует полоса, характерная для ($C-F$) связи углерод – фтор, проявляющаяся в области 1163 cm^{-1} . Соответствующие сигналы в области 1590, 1624, 980 ($O=C=C-$, $C=N$, $C-N-O$), 1498, 1520 cm^{-1} ($C-N$, $C=C$) характерны для бензофуороксанового цикла и свидетельствуют о его сохранении в результате данной реакции. Полоса в области 1242 cm^{-1} свидетельствует о наличии связи $C-O^-$, образующейся в процессе реакции, а наличие сигнала 830 cm^{-1} – о сохранении атомов хлора в полученном продукте.

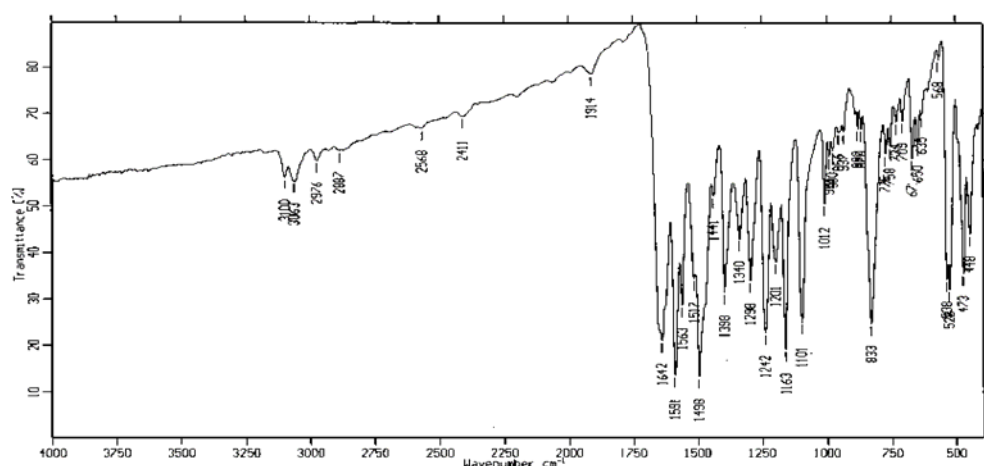
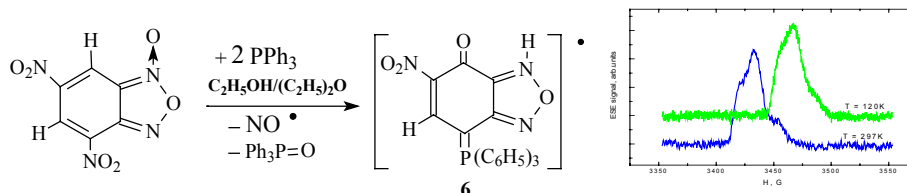


Рис. 4. ИК-спектр продукта **5** (прессованные таблетки с KBr)

Особого внимания заслуживает реакция трифенилфосфина с 5,7-динитробензофураксаном, у которого отсутствуют два атома хлора в бензольном кольце гетероцикла. По данным ЭПР продукт монофосфорилирования – 6-нитро-7-оксо-4-(трифенилфосфоранилиден)-4,7-дигидро-2,1,3-бензодиазол-1-иумил (**6**) – представляет собой стабильный NH-радикал и открывает новый класс ранее неописанных соединений:



Через две недели из реакционной массы выкристаллизовываются друзы игольчатых кристаллов темно-красного цвета, которые по данным РСА имеют структуру сложного фосфоирида **6**, представляющего собой стабильный свободный радикал (см. рис. 5).



Рис. 5. Друзы кристаллов, монокристалл и данные РСА продукта **6**

Методом ИК-микроскопии, позволяющим записывать ИК-спектры непосредственно с полученных монокристаллов, зарегистрирована характеристическая полоса поглощения NH-группы в области 3266 см^{-1} (рис. 6).

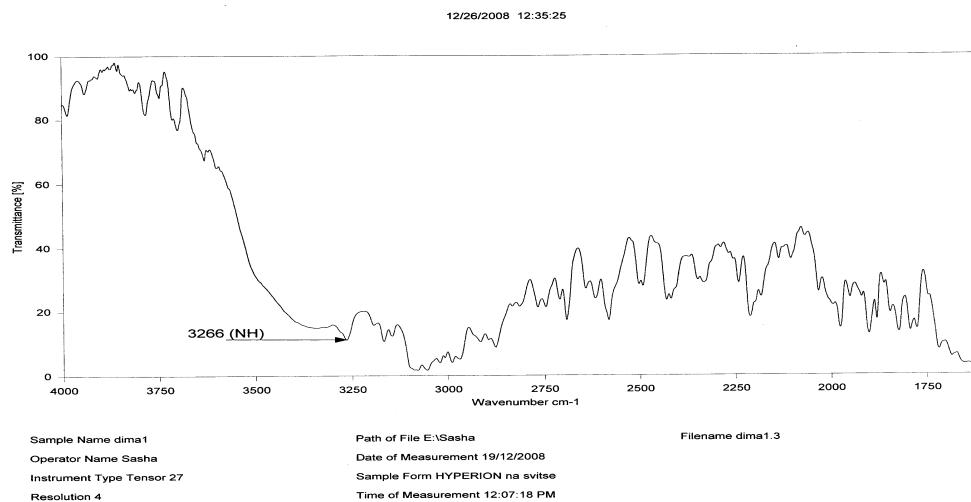
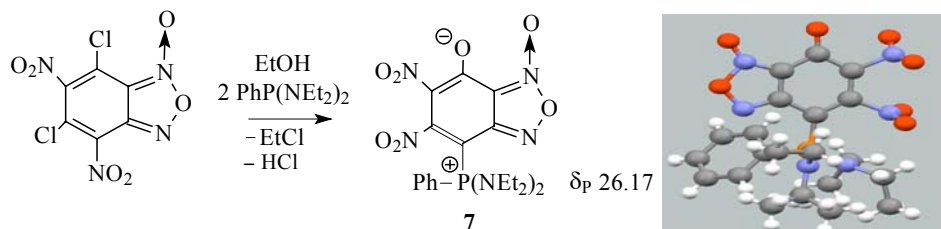


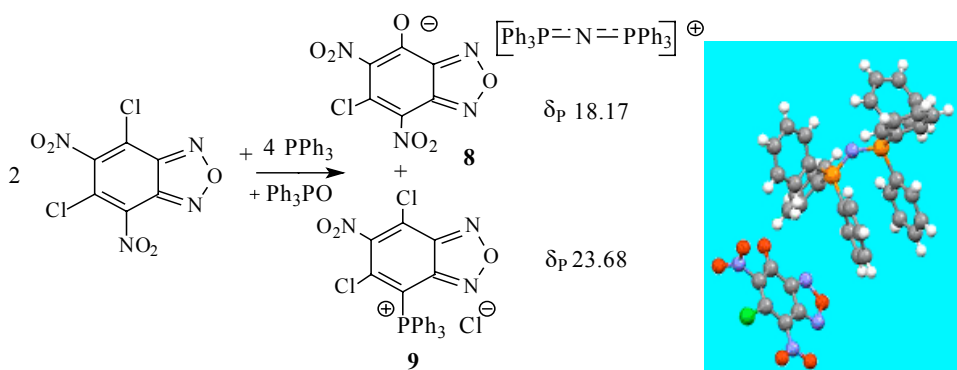
Рис. 6. ИК-спектр монокристалла продукта **6**

Реакция дихлординитробензофуроксана со значительно более сильным нуклеофилом бис-(диэтил-амино)фенилфосфином сопровождается элиминированием двух атомов хлора. При этом обе нитро-группы сохраняются (7):

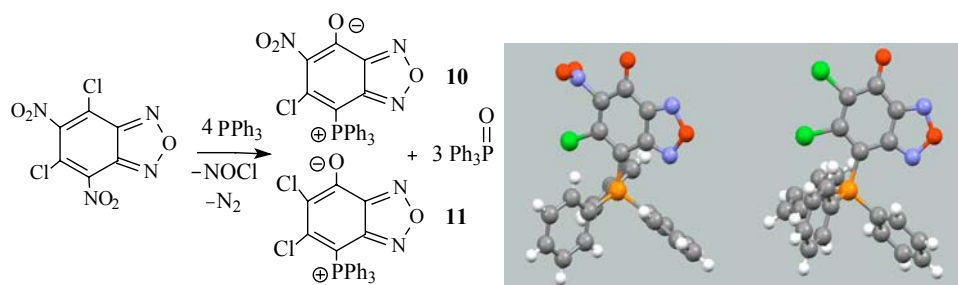


Полученные результаты свидетельствуют о том, что дихлординитробензофуроксан является крайне лабильной системой, легко подстраивающейся даже под незначительные изменения строения фосфорного нуклеофила. Этим и объясняется большое разнообразие полученных продуктов и своеобразие реакций с каждым из третичных фосфинов. Вместе с тем все из исследованных реакций могут быть интерпретированы в рамках соответствующих схем, не противоречащих уже известным реакциям нуклеофильного замещения в ароматических системах. Атака исходных и промежуточно образующихся в этих реакциях нуклеофильных частиц направляется либо на атом углерода, связанный с хлором (C–Cl), либо на атом углерода, связанный с нитрогруппой (C–NO₂) бензофуроксанового цикла с образованием в конечном итоге наиболее термодинамически стабильного продукта.

С целью расширения арсенала синтетических методов, приводящих к потенциально биоактивным фосфорилированным гетероциклам, изучены были также реакции фосфорилирования третичными фосфинами ближайших без кислородных аналогов бензофуоксанов – бензофуразанов. Реакция 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуразана с трифенилфосфином в соотношении 1 : 2 протекает с образованием двух продуктов **8** и **9** (по данным ЯМР ³¹P-спектров). Структура продукта **8** подтверждена методом РСА:

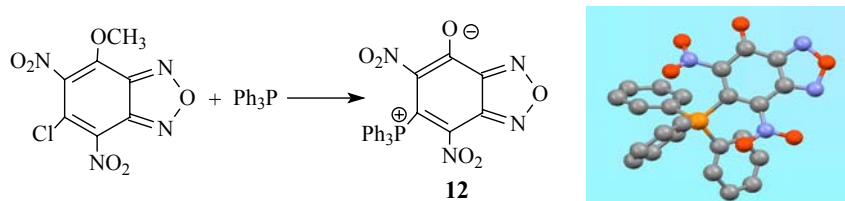


При четырехкратном избытке фосфина реакция приводит к двум монофосфорилированным бензофуразанам **10** и **11**, совместно кристаллизующимся в одной кристаллической ячейке:

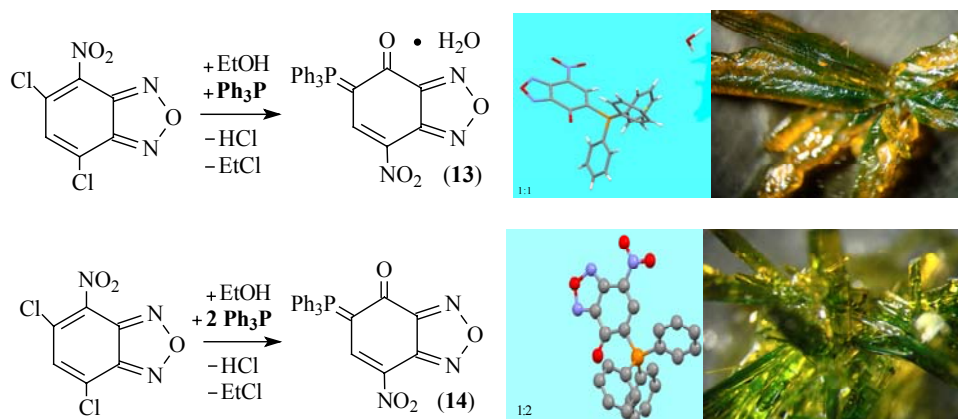


Таким образом, направление реакции зависит и от соотношения исходных реагентов.

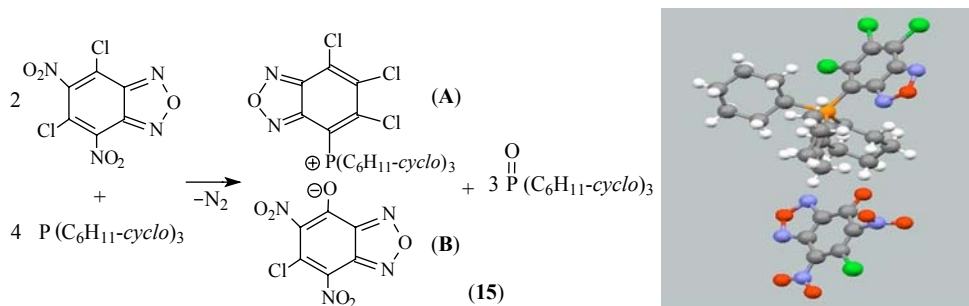
Замена одного из атомов хлора в гетероциклическом реагенте на метокси-группу снова меняет ход процесса фосфорилирования: реакция 4-метокси-6-хлор-5,7-дinitробензофуразана с трифенилфосфином сопровождается не только ароматическим нуклеофильным замещением хлора на атом фосфора, но и деметилированием метокси-заместителя, так что конечный фосфониевый продукт имеет структуру бетаина **12**, что однозначно следует из данных РСА:



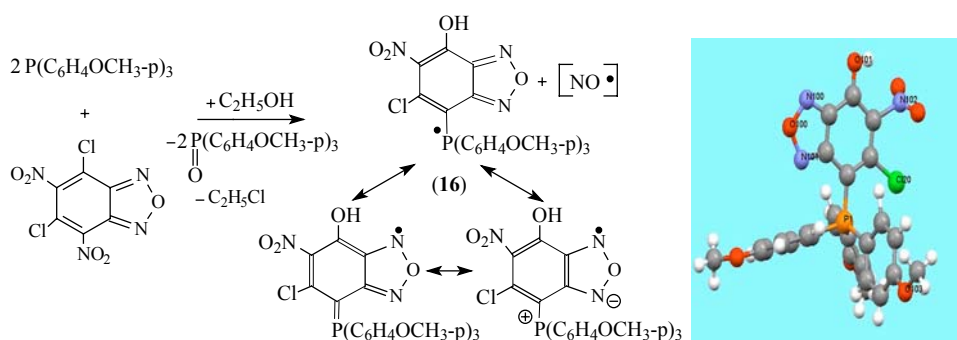
Переход к дихлормононитропроизводному сопровождается изменением синтетического результата. В этом случае реакция 4-нитро-5,7-дихлорбензофуразана с трифенилфосфином при соотношении реагентов 1 : 1 и 1 : 2 проводилась в предположении, что будет происходить замещение одного или двух атомов хлора. Однако полученные результаты свидетельствуют о том, что направление реакции не зависит от соотношения исходных веществ и в обоих случаях получены одинаковые илиды **13** и **14**, отличающиеся лишь тем, что при соотношении исходных 1 : 1 в кристаллической ячейке присутствует одна молекула воды (илид **13**). Структура продуктов фосфорилирования подтверждена методом РСА, а вид кристаллов представлен на фотографиях:



Трициклогексилфосфин реагирует с 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуразаном в соотношении 1 : 2 с образованием необычной фосфониевой соли **15**, в которой фосфониевому катиону **A** соответствует фуразановый анион **B**, что установлено методом РСА:

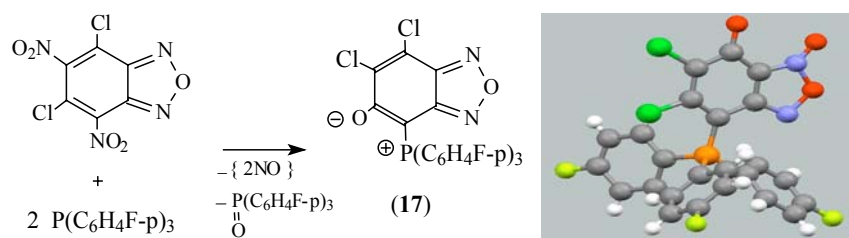


Реакция гетероциклического электрофильного реагента дихлорди-нитробензофуразана с трис-(*para*-метоксифенил)-фосфином (1 : 2) идет по гомолитическому пути. Структура продукта, установленное методом РСА, характеризует его как стабильный свободный радикал **16**:



Следует отметить, что аналогичный свободный радикал **4** был получен и в реакции трис-(*para*-метоксифенил)фосфина с аналогичным фуроксаном. Вероятно, способность стабилизировать свободные радикалы является отличительным свойством именно *para*-метоксифенильных заместителей у атома фосфора.

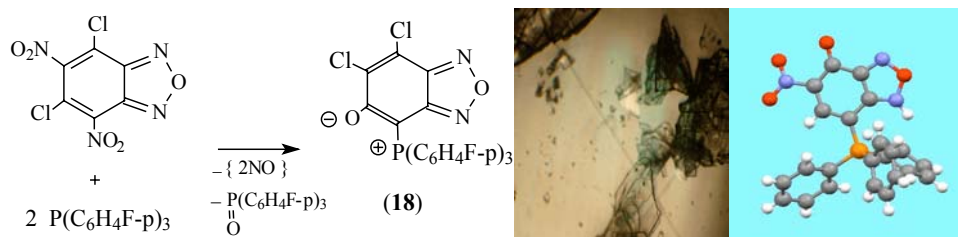
Трис-(*para*-фторфенил)-фосфин в реакции с дихлординитробензо-фуразаном также дает продукт монозамещения, который по данным РСА имеет структуру фенолятного фосфабетаина **17**:



Примечательно, что и в этом случае структура дихлорзамещенного фенолятного фосфабетаина **17** весьма напоминает структуру продукта **5**, полученного

в реакции фторированного фосфина с дихлординитробензо-фуроксаном, за естественным, исключением фуроксанового атома кислорода и лишь с той разницей, что фосфониевый и фенолятный центры в продукте **17** находятся в *орто*-, а в продукте **5** – в *пара*-положении.

Одним из наиболее интересных продуктов в ряду замещенных бензофуразанов явился продукт фосфорилирования 4-хлор-5-нитробензофуразана трифенилфосфином – 5-нитро-4-оксо-7-(трифенил-фосфоранилиден)-4,7-дигидро-2,1,3-бензоксазол-1-иумил,



который по данным ЭПР представляет собой стабильный NH-радикал **18** (рис. 3).

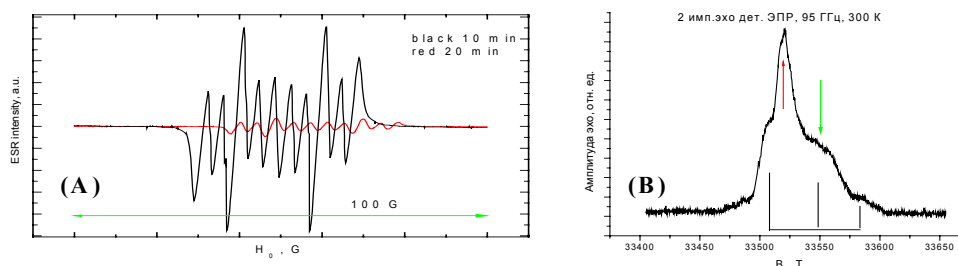


Рис. 3. Спектр ЭПР реакционной смеси (а) и конечного продукта **18** (б) в реакции трифенилфосфина с 4-хлор-5-нитробензофуразаном

Таким образом, в результате фосфорилирования хлорнитрозамещенных бензофуразанов различными третичными фосфинами, как и в случае фосфорилирования аналогичных бензофуоксанов, направление реакции определяется структурой как третичного фосфина, так и конкретного гетероцикла, причем даже незначительные изменения в строении реагентов могут кардинальным образом сказываться на направлении реакций.

Полученные соли фосфония были проверены на наличие биологической активности на некоторых образцах патогенной микрофлоры человека и животных: *Candida Albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*. Все соединения проявили высокую антибактериальную и антимикотическую активность.

Экспериментальная часть

При смешении реагентов в различных соотношениях бензофуоксанового и бензофуразанового ряда с различными фосфинами в смеси растворителей этиловый спирт и диэтиловый эфир (1 : 3) при комнатной температуре и интенсивном перемешивании наблюдали быстрое окрашивание реакционной смеси.

Для полного прохождения реакции исходную смесь выдерживали в течение двух недель, очищали и проводили специальные операции для выращивания монокристаллов.

Индивидуальность и термическая устойчивость полученных соединений были изучены совмещенным методом ТГ/ДСК на приборе NETZSCH STA 449C в интервале температур от 20 °С до 400 °С, со скоростью нагрева образца 10 °С в минуту в среде аргона. ЯМР-спектры сняты на спектрометре Alans 400 МГц. Рентгеноструктурные исследования выполнены на диффрактометре Nonius Карра CCD, оборудованном вращающимся анодным генератором Nonius FR591. ЭПР-исследования проведены на спектрометре Varian E-12 и BRUKER ELEXYS 680. Частота СВЧ 9.7 ГГц. В работе использовалась смесь абсолютных растворителей этиловый спирт – диэтиловый эфир (1 : 3). ИК-спектры снимали на приборе Specord M-80, Specord 25IR и на ИК-Фурье-спектрометре Thermo Avatar 360 FT-IR в диапазоне 500–3700 см⁻¹ в виде прессованных таблеток KBr, в виде суспензии в вазелиновом масле и в жидкой пленке между пластинами KBr.

Работа выполнена при финансовой поддержке совместной российско-американской Программы «Фундаментальные исследования и высшее образование» (BRNE, грант BR4M07) и Академии наук Республики Татарстан.

Summary

I.V. Galkina, M.P. Spiridonova, E.V. Tudrii, L.M. Yusupova, F.S. Levinson, V.G. Sakhibullina, O.I. Gnezdilov, A.V. Ilyasov, O.N. Kataeva, D.B. Krivolapov, V.I. Galkin. Synthesis and Structure of Quaternary Phosphonium Based on Benzofuroxans and Benzofurazans.

A simple and efficient procedure for the synthesis of quaternary phosphonium salts (1–18) on the basis of reactions of different triphenylphosphines with substituted benzofuroxans and benzofurazans has been obtained for the first time. The substitution products with the content ratios of the reagents of 1 : 1 and 1 : 2 (organophosphorus benzofurazans and their N-oxides) have a broad spectrum of antibacterial and fungistatic activity and relatively low toxicity and thus are of great interest in medical practice. The structure of the obtained products has been determined by IR-, EPR- and NMR-spectroscopy, and also by single-crystal X-ray analysis. Stability of the compounds has been studied by TG and DSC methods.

Key words: triphenylphosphine, benzofuroxan, benzofurazan, synthesis, structure, heterocyclic compounds.

Литература

1. Граник В.Г. Лекарства, фармакологический, биохимический и химический аспекты. – М.: Вуз. кн., 2001. – 408 с.
2. Граник В.Г., Рябова С.Ю., Григорьев Н.Б. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы его образования (химический аспект) // Усп. химии. – 1977. – Т. 66, № 8. – С. 792–807.
3. Бусыгина О.Г., Пятакова Н.В., Храпов Ю.В., Овчинников И.В., Махова Н.Н., Северина И.С. Бензодифуроксан как NO-зависимый активатор растворимой гуанилатциклазы и новый высокоэффективный ингибитор агрегации тромбоцитов // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 540–546.

4. *Bohn H., Brendel J., Martorana P.A., Schonafinger K.* Cardiovascular actions of the furoxan CAS 1609, a novel nitric oxide donor // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – V. 114, No 8. – P. 1605–1612.
5. *Medana C., Ermondi G., Di Stilo A., Ferretti F., Gasco A.* Furoxans as nitric oxide donors. 4-Phenyl-3-furoxan carbonitrile: thiol-mediated nitric oxide release and biological evaluation // *J. Med. Chem.* – 1994. – V. 37, No 25. – P. 4412–4416.
6. *Mu L., 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.
7. *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.
8. *Граник В.Г., Григорьев Н.Б.* Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. – М.: Вуз. кн., 2004. – 360 с.
9. *Галкина И.В., Тудрий Е.В., Катаева О.Н., Гнездилов О.И., Ильясов А.В., Орлинский С.Б., Розенцвайг Ю.К., Тагиров М.С., Юсупова Л.М., Галкин В.И.* Реакция фосфорилирования 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана трифенилфосфином – источник NO // *Вестн. КГТУ.* – 2008. – № 4. – С. 44–50.
10. *Galkina I.V., Tudriy E.V., Kataeva O.N., Usupova L.M., Luftmann H., Galkin V.I.* An unusual reaction of triphenylphosphine with dichlorodinitrobenzo-furoxan // *Phosphorus Sulfur. Silicon Relat. Elem.* – 2009. – V. 184, No 4. – P. 987–991.
11. *Галкина И.В., Тудрий Е.В., Юсупова Л.М., Катаева О.Н., Люфтманн Г., Галкин В.И.* Необычная реакция фосфорилирования дихлординитробензофуросана трифенилфосфином // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки.* – 2008. – Т. 150, кн. 1. – С. 22–29.
12. *Галкина И.В., Тудрий Е.В., Орлинский С.Б., Тагиров М.С., Галкин В.И.* Исследование методом ЭПР генерации NO в реакции фосфорилирования дихлординитробензо-фуросана трифенилфосфином // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки.* – 2009. – Т. 151, кн. 1. – С. 23–32.
13. *Галкина И.В., Бердников Е.А., Гнездилов О.И., Тудрий Е.В., Ильясов А.В., Галкин В.И.* ЯМР-спектральное исследование реакции фосфорилирования дихлординитробензофуросана трифенилфосфином // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки.* – 2009. – Т. 151, кн. 3. – С. 36–45.

Поступила в редакцию
27.09.11

Галкина Ирина Васильевна – доктор химических наук, профессор кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: vig54@mail.ru

Спиридонова Маргарита Павловна – аспирант кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

Тудрий Елена Вадимовна – ассистент кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

Юсупова Луиза Магдануровна – доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии органических соединений азота Казанского национального исследовательского технологического университета.

Левинсон Феликс Семенович – кандидат химических наук, доцент кафедры химии и технологии органических соединений азота Казанского национального исследовательского технологического университета.

Сахибуллина Виктория Григорьевна – кандидат химических наук, научный сотрудник отдела стереохимии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

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

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

Катаева Ольга Николаевна – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Криволапов Дмитрий Борисович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Галкин Владимир Иванович – доктор химических наук, профессор, директор Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.