

УДК 547.793,51.7 КС

Л. Р. Галимзянова, Е. В. Гусева, Б. З. Идиятуллин,
Р. З. Мусин, Е. Н. Васютина, Л. М. ЮсуповаИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ДИНАТРИЕВОГО КОМПЛЕКСА
4,6-ДИНИТРО-1-ОКСОБЕНЗ[6,5-С]-2,1,3-ОКСАДИАЗОЛДИОЛА-5,7
МЕТОДАМИ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ И ЯМР¹³С

Ключевые слова: диоксифункционализованные динитробензофуоксаны, динатриевый комплекс 4,6-динитро-1-оксобенз[6,5-с]-2,1,3-оксадиазолдиола-5,7, комплексообразование, фрагментация.

По данным масс-спектрологии установлена схема фрагментации динатриевого комплекса 4,6-динитро-1-оксобенз[6,5-с]-2,1,3-оксадиазолдиола-5,7 при десорбции с поверхности матрицы. Эти данные позволили определить состав и точную молекулярную массу комплекса. Анализ спектров ЯМР¹³С позволил установить точную структуру и характер координации лиганда в составе комплекса. Виртуальный скрининг биологической активности выявил высокие показатели при лечении респираторных заболеваний.

Keywords: dihydroxyfunctionalized dinitrobenzofuroxanes, disodium 4,6-dinitro-1-oxobenz[6,5-c]-2,1,3-oxadiazoldiol-5,7 complex, complexation, fragmentation.

The scheme of disodium 4,6-dinitro-1-oxobenz[6,5-c]-2,1,3-oxadiazoldiol-5,7 complex fragmentation under the desorption from a matrix surface was established with the use of mass spectroscopy analysis. These data allowed us to determine the exact composition and molecular weight of the complex. Analysis of the ¹³C NMR spectra revealed the exact structure and nature of the coordination of the ligand in the complex. Virtual screening of biological activity showed high rates under the treatment of respiratory diseases.

Введение

Диоксифункционализованные динитробензофуоксаны и комплексные соединения на их основе с s-, d-элементами обладают высокой и разнообразной биологической активностью [1-5].

Динатриевый комплекс 4,6-динитро-1-оксобенз[6,5-с]-2,1,3-оксадиазолдиола-5,7 – (L) (рис. 1) в отличие от 4,6-динитро-1-оксобенз[6,5-с]-2,1,3-оксадиазолдиола-5,7 – (L1), устойчив на воздухе и не гигроскопичен.

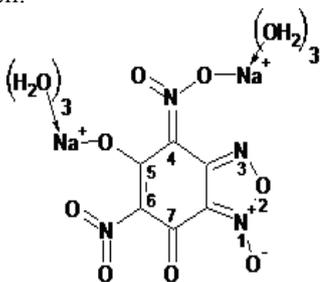


Рис. 1 - Структурная формула L

Одним из основных свойств (L), играющим немаловажную роль при комплексообразовании, является его способность к ионизации в водных растворах с образованием дианионов. Поэтому (L) является удобным базовым соединением для синтеза новых комплексов на основе (L1).

Состав и строение (L) изучены методами ИК-, электронной спектроскопии, пламенной фотометрии, рентгенофлуоресцентного, термогравиметрического анализов [5, 6]. Для более полного изучения структуры (L) были проведены исследования методами масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР¹³С.

Экспериментальная часть

В работе использовали (L), синтезированный согласно [5, 6]. Чистота (L) определялась по температуре плавления (290⁰С), а также данным ИК спектроскопии [5, 7].

Спектры ЯМР¹³С получены на импульсном спектрометре с Фурье-преобразованием высокого разрешения Bruker AC-200 с рабочей частотой протонов 200,13 МГц. Спектры ЯМР¹³С получены по одноимпульсной методике с широкополосным подавлением протонов: длительность импульса возбуждения 4 мкс с периодом следования 1 сек, число накоплений 4000-6000 сканов, внешний стандарт тетраметилсилан, растворители DMSO-d₆, CDCl₃; t=273÷173К. Точность определения химических сдвигов составляет ±0,5м.д.

Масс-спектры матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ) получены на время-пролетном масс-спектрометре DYNAMO MALDI TOF («Thermo Bioanalysis Finnigan», США). Для лазерной десорбции применялся импульсный УФ-лазер с длиной волны 337 нм. Образец приго-тавливался методом «высушенной капли»: смесь раствора матрицы p-нитроанилина (C₆H₄N₂O₂) в этаноле (1% мас.) и раствора анализируемого вещества в метаноле (0,1% мас.) наносилась на подложку и высушивалась при температуре 40⁰С.

Результаты и обсуждение

Исследования спектров ЯМР¹³С (L1) и (L) (табл. 1) указывают на изменения в структуре исходного лиганда (L1) [8-10]. Наблюдается

смещение сигналов от химических сдвигов (δ , м.д.) ядер ^{13}C в (L) относительно соответствующих ядер ^{13}C в (L1). Вследствие комплексообразования наблюдается смещение сигналов от δ атомов C^4 , C^5 , C^6 в сторону сильного поля в (L) относительно (L1).

Таблица 1 - Значения хим. сдвигов(δ , м.д.) ^{13}C в L1 и L

атом	δ , (м.д.) ^{13}C		$\Delta\delta$, (м.д.)
	(L1) [5]	(L)	
C^4	108,67	102,78	-5,89
C^4	146,71	147,75	1,04
C^5	161,65	149,66	-11,99
C^6	126,02	122,79	-3,23
C^7	162,98	162,01	-0,97
C^7	106,57	106,75	0,18

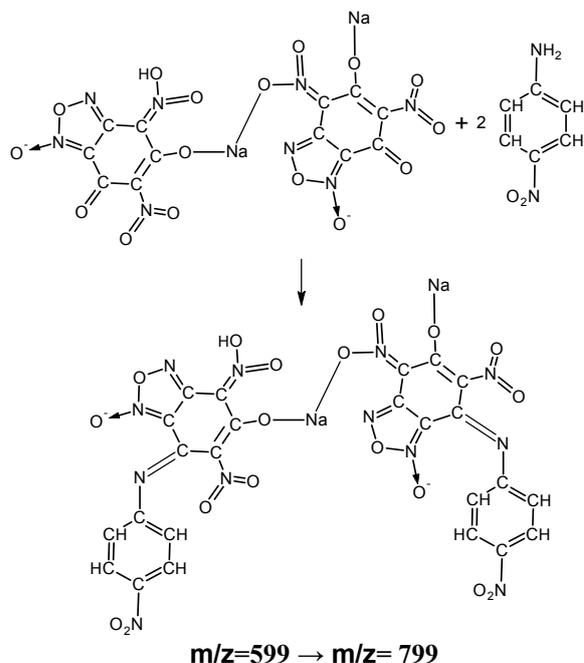
примечание: * - цифрами обозначены атомы углерода Cn групп ($n = 0-2$).

Сигналы от δ атомов C^4 и C^7 смещаются в сторону слабого поля на 1,04 и 0,18 м.д., соответственно. Наибольшие изменения сигналов от δ при образовании (L) наблюдаются для C^4 ($\Delta\delta=5,89$ м.д.) и C^5 ($\Delta\delta=11,99$ м.д.). Данный факт указывает на изменения в длинах связей $\text{C}^4\text{-N}$ (нитро) и $\text{C}^5\text{-O}$ (окси) и, следовательно, на образование связей с ионами натрия(I) посредством нитрогруппы, связанной с C^4 и оксигруппы, связанной с C^5 . Незначительное изменение сигнала от δ атома C^7 ($\Delta\delta=0,97$ м.д.) показывает, что кислород гидроксигруппы лиганда не участвует в процессе координации с ионами натрия(I).

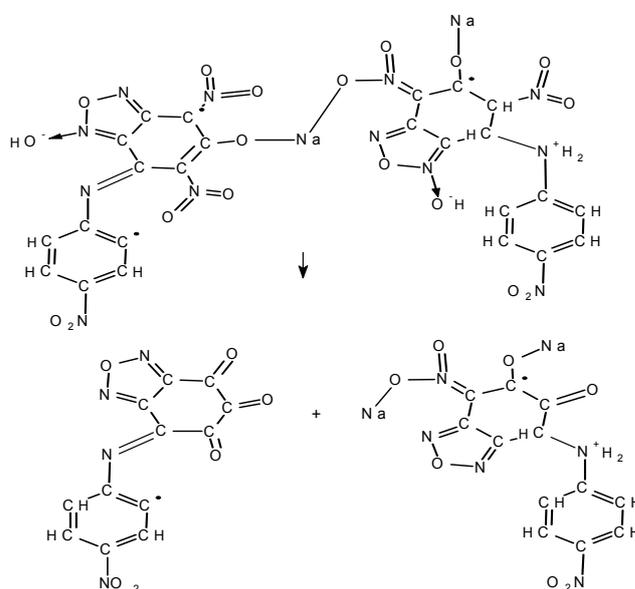
Таким образом, диоксидинитробензофуроксан в (L) координируется ионами натрия(I) через атом кислорода нитрогруппы при C^4 и кислородом оксигруппы при C^5 , что подтверждено также данными ИК спектроскопии [5, 7]: валентные колебания фуроксанового цикла $\sim 1642, 1570, 1450, 1400, 1217 \text{ см}^{-1}$; деформационные колебания фуроксанового цикла $\sim 1165, 1029, 977, 930, 760, 462, 412, 394 \text{ см}^{-1}$; $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2) \sim 1597, 1265 \text{ см}^{-1}$; $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2) \sim 1563, 1323 \text{ см}^{-1}$; $\delta(\text{C-N})_{\text{нитро}} \sim 877, 850 \text{ см}^{-1}$.

Метод МАЛДИ используется для установления точной молекулярной массы соединения. Спектры после каждого лазерного импульса суммируются для получения информации о молекулярной массе.

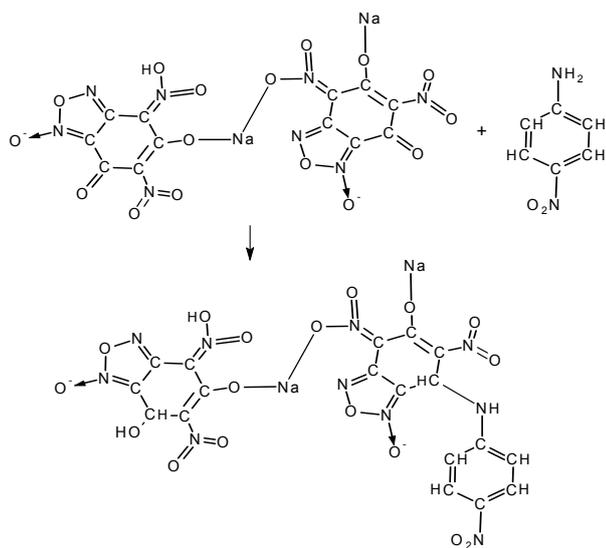
Первоначально в полученных масс-спектрах МАЛДИ мы наблюдаем интенсивные пики с $m/z=379$, 333 и 276, связанные с мономерной структурой (L) [5]. При последующем направлении импульса в новую точку образца кроме вышеперечисленных пиков осколочных ионов в масс-спектрах удалось выявить более тяжелый пик с $m/z=639$ (38 %), вероятно связанный с димерной структурой (L), и два сопутствующих интенсивных пика с $m/z=379$ (100 %) и $m/z=299$ (62%). По-видимому, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$, используемый в качестве матрицы, не является инертным веществом по отношению к (L) [11]. Поэтому при нанесении на избыток матрицы капли раствора (L) в ДМСО, последний взаимодействует с $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$ в виде димерного иона по реакции:



Однако в полученных масс-спектрах МАЛДИ мы не наблюдаем пика молекулярного иона с $m/z = 799$ и состава $[\text{Na}_2\text{C}_{24}\text{H}_9\text{N}_{12}\text{O}_{18}+\text{H}]^+$, что, по-видимому, связано с его частичной фрагментацией. Следовательно, протонированный димерный ион состава $[\text{Na}_2\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{N}_{12}\text{O}_{18}+\text{H}]^+$ распался на легкие осколочные ионы $[\text{Na}_2\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_7+\text{H}]^+$ с $m/z = 379$ (100%) и $[\text{C}_{12}\text{H}_2\text{N}_4\text{O}_6+\text{H}]^+$ с $m/z = 299$ (29%), соответствующие потере из бензольного цикла трех (-3NO) и из фуроксанового цикла (-2O) по реакции:

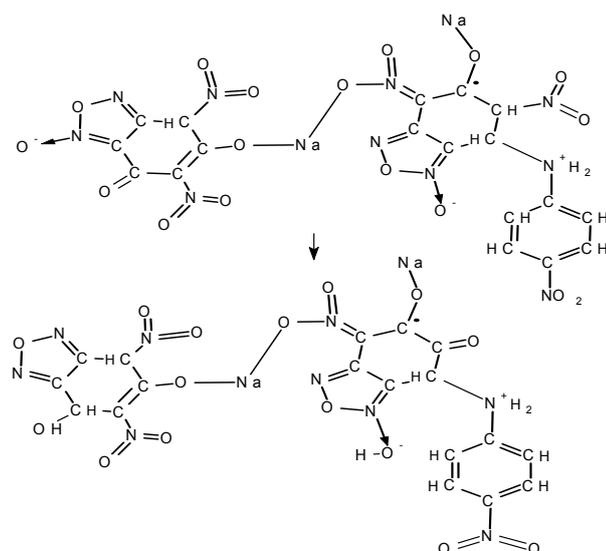


Кроме того, в случае взаимодействия между лигандом и матрицей в соотношении 1:1, возможно взаимодействие фрагмента исследуемого соединения с матрицей по реакции:



$m/z = 559 \rightarrow m/z = 683$

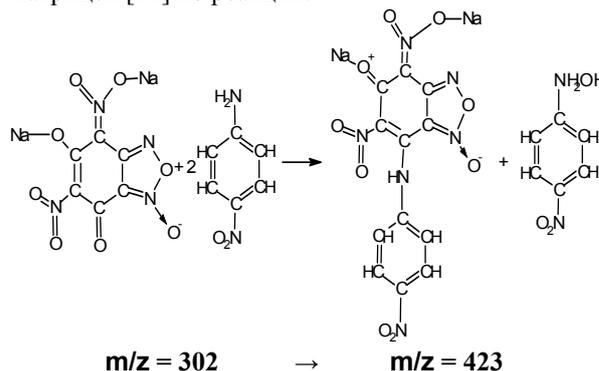
В полученных масс-спектрах мы не наблюдаем пика, связанного с ионом состава $[\text{Na}_2\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_{10}\text{O}_{17}+\text{H}]^{++}$ с $m/z = 683$, что связано с его частичной фрагментацией - удалением из бензофуроксана (NO) и (-O):



$m/z = 683 \rightarrow m/z = 639$

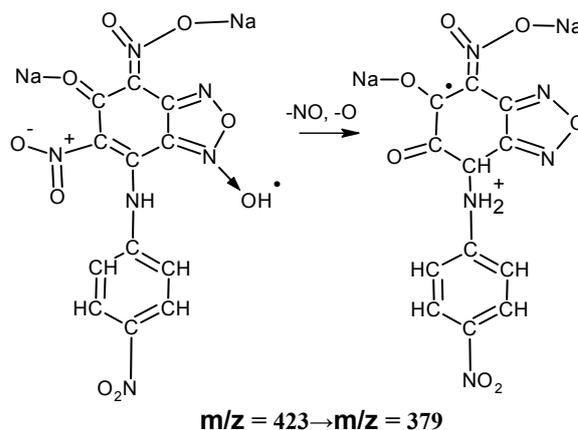
Вместо него появляется другой малоинтенсивный пик с $m/z = 639$, который мы связываем с формированием осколочного иона $[\text{Na}_2\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_9\text{O}_{15}+\text{H}]^{++}$ и соответствующий потере (-NO) из свободной NO_2 бензольного цикла и (-O) из фуросанового цикла. Потеря кислорода фуросанового цикла характерна при фрагментации бензофуроксанов и их производных. При фрагментации нитросоединений происходит превращение группы $-\text{NO}_2$ в группу $=\text{O}$, которое сопровождается элиминированием NO [12]. Из-за малой интенсивности пика мы полагаем, что вероятность формирования осколочного иона с данной структурой очень мала. Поэтому наблюдение только интенсивных пиков с $m/z = 379, 333, 276$, по-видимому, связано с распадом димерной структуры (L)

и далее взаимодействием фрагмента структуры (L) с матрицей [11] по реакции:



$m/z = 302 \rightarrow m/z = 423$

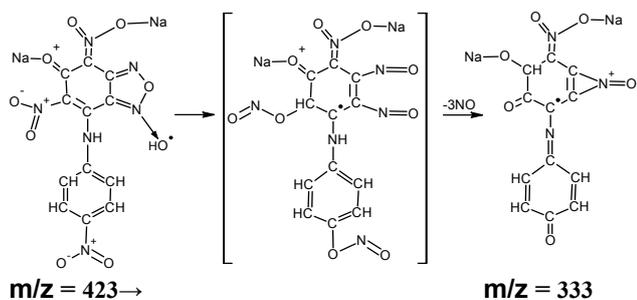
В полученных масс-спектрах МАЛДИ мы также не наблюдаем пика молекулярного иона состава $[\text{Na}_2\text{C}_{12}\text{H}_4\text{N}_6\text{O}_9+\text{H}]^{++}$ с $m/z = 423$, что также связано с его частичной фрагментацией. Вместо этого появляются другие пики с $m/z = 379, 333$ и 276 . Наиболее интенсивный пик $m/z = 379$ (100%), который мы наблюдали выше при распаде димерной структуры иона, мы связываем с фрагментацией иона $[\text{Na}_2\text{C}_{12}\text{H}_5\text{N}_6\text{O}_9+\text{H}]^{++}$ и формированием его осколочного иона $[\text{Na}_2\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_5\text{O}_7+\text{H}]^{++}$, соответствующего потере из свободной нитрогруппы бензольного цикла (-NO) и из фуросанового цикла ($=\text{O}$):



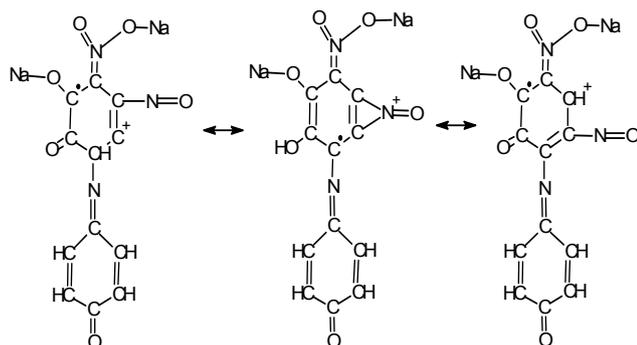
$m/z = 423 \rightarrow m/z = 379$

Получение аналогичного иона мы наблюдали выше при распаде молекулярного иона состава $[\text{Na}_2\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{N}_{12}\text{O}_{18}+\text{H}]^{++}$.

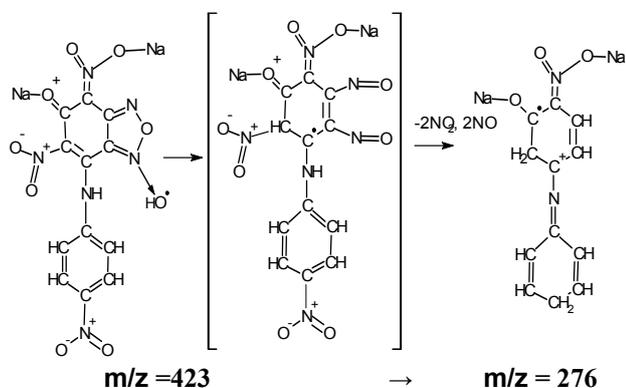
Последующий наименее интенсивный пик с $m/z = 333$ (29%), который не наблюдается при распаде димерного иона, также связан с фрагментацией исходного молекулярного иона $[\text{Na}_2\text{C}_{12}\text{H}_5\text{N}_6\text{O}_9+\text{H}]^{++}$ и формированием другого осколочного иона общей формулы $[\text{C}_{12}\text{H}_5\text{N}_3\text{Na}_2\text{O}_6]^{++}$. По-видимому, при лазерной ионизации происходит раскрытие фуросанового цикла с образованием промежуточного динитрозопроизводного с последующим удалением из фуросанового цикла ($\text{N}=\text{O}$) и далее его замыканием [13]. Одновременно происходит потеря NO через перегруппировку $-\text{N}^+(\text{=O})-\text{O}^-$ в $-\text{O}-\text{N}=\text{O}$ из *p*-положения $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$ и свободной нитрогруппы бензольного цикла:



Не исключено формирование различных форм [13] осколочного иона $[\text{Na}_2\text{C}_{12}\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_6+\text{H}]^+$ в процессе десорбции лазером с поверхности:

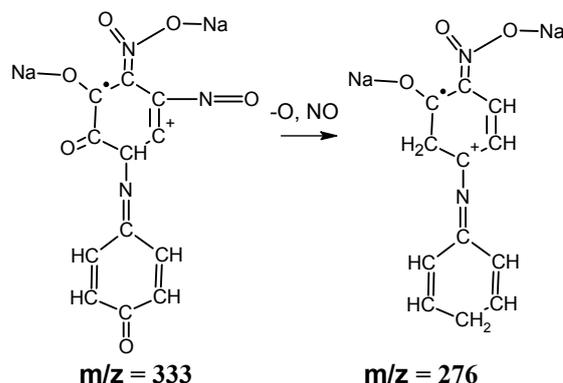


Малоинтенсивный пик с $m/z = 276$ (15%) относительно исходного иона $[\text{Na}_2\text{C}_{12}\text{H}_5\text{N}_6\text{O}_9+\text{H}]^+$ связан также с его фрагментацией и формированием иного осколочного иона общей формулы $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_3]^+$. Малая интенсивность пика обусловлена тем, что в процессе облучения лазером уход (-2NO_2) групп полностью наименее вероятен, чем их превращение в $=\text{O}$, сопровождающееся элиминированием NO [12]. Кроме того, раскрытие фуруксанового цикла с образованием промежуточного динитропроизводного с последующим удалением ($-2\text{N}=\text{O}$) из фуруксанового цикла происходит, вероятно, сложнее [14], чем в случае образования осколочного иона $[\text{Na}_2\text{C}_{12}\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_6+\text{H}]^+$ с $m/z = 333$:



Не исключено, что в процессе десорбции лазером происходят взаимопревращения через образование одного из промежуточных осколочных ионов $[\text{Na}_2\text{C}_{12}\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_6+\text{H}]^+$ ($m/z = 333$), от которого возможен отрыв двух кислородных групп ($=\text{O}$) и нитро-

группы $-(\text{N}=\text{O})$ [13] из бензольного цикла с последующим превращением в $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_3]^+$ с 52% вероятностью, вследствие чего интенсивность пика резко падает:



Следовательно, по данным расшифровок масс-спектрометрии наиболее вероятной становится формирование осколочного иона димерной структуры (рис. 2); однако не исключена возможность получения иона, состоящего из мономерного звена (рис. 3).

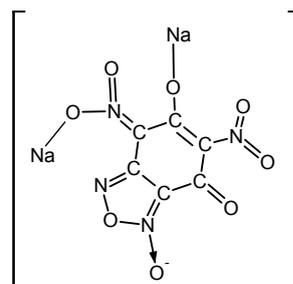


Рис. 2 - Структурная мономерная формула L без учета ионов воды (МАЛДИ)

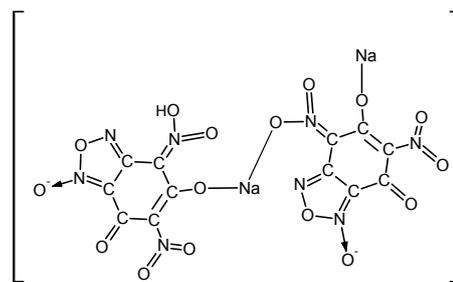


Рис. 3 - Структурная димерная формула L без учета ионов воды (МАЛДИ)

С целью поиска путей возможного практического применения синтезированного соединения был осуществлен виртуальный скрининг с помощью программы В.В. Поройкова PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance, <http://www.ibmc.msk.ru/PASS>) [14, 15.]. Согласно расчетам у (L) с высокой вероятностью ($P_a = 0,84$) прогнозируется проявление антибактериальных свойств против возбудителей ангины (Antianginal). Кроме того, динатриевый комплекс может выступать в организме в качестве донора оксида азота ($P_a = 0,62$) (Nitric oxide donor), что играет не

последнюю роль в регуляции функций организма, и может использоваться при лечении респираторных заболеваний (Respiratory distress syndrome treatment) [16].

Заключение

Таким образом, по данным масс-спектрологии лазерной десорбции установлена схема фрагментации динатриевого комплекса 4,6-динитро-1-оксо-бенз[6,5-с]-2,1,3-оксадиазолдиола-5,7 при десорбции с поверхности матрицы, что позволило определить состав и точную молекулярную массу; анализ спектров ЯМР¹³С позволил установить точную структуру и характер координации диоксифункционализированного динитробензофураксана в составе динатриевой соли 4,6-динитро-1-оксо-бенз[6,5-с]-2,1,3-оксадиазол-диола-5,7. Виртуальный скрининг биологической активности выявил высокие показатели при лечении респираторных заболеваний.

Литература

1. С.М. Silva, D.L. Silva, L.V. Modolo, R.B. Alves, M.A. Resende, C.V.B. Martins, A. Fatima, *Journal of Advanced Research*, **2**, 1-8 (2011).
2. В.Г. Граник, С.Ю. Рябова, Н.Б. Григорьев, *Усп. Химии*, **66**, 8, 792-807 (1977).
3. M. Li, S.S. Feng, M.L. Go, *Chem. Pharm. Bull*, **48**, 6, 808-816 (2000).
4. Л.М. Юсупова, И.Ф. Фаляхов, *ЖНХ*, **48**, 6, 937-946 (2003).
5. Е.И. Газизова. Дисс. канд. хим. наук, Казанский государственный технологический университет, Казань, 2008. 131с.
6. Е.И. Газизова, Р.А. Юсупов, Л.М. Юсупова, *Вестник Казанского Технологического Универси-тета*, 3-4, 12-17 (2007)
7. E.V. Guseva, L.R. Galimzyanova, A.M. Sai-futdinov, T.E. Busygina, L.M. Yusupova, *Butlerov Com.*, **27**, 12-20 (2011)
8. Р. Сильверстейн, Г. Басслер, Т. Моррил, *Спектрометрическая идентификация органических соединений*. Мир, Москва, 1977. 590с.
9. Х. Гюнтер, *Введение в курс спектроскопии ЯМР*. Мир, Москва, 1984. 462с.
10. Л.А. Казицина, Н.Б. Куплетская, *Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии*. Мир, Высш. Школа, 1971. 264с.
11. И.В. Галкина, Е.В. Тудрий, О.Н. Катаева, Л.М. Юсупова, В.И. Галкин. Необычная реакция фосфорилирования дихлординитробензофураксана трифенилфосфином // Тез. докл. XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – М., 2007. – Т. 1. – С. 168.
12. V.C.J. Bhasu, M.M. Chaudri, J. Housden, *J. Materials Science*, **26**, 2199-2207 (1991).
13. I.M. Takakis, G.G. Tsantali, G.W. Haas, D. Giblin, M. L. Gross, *J. Mass Spectrom.*, **34**, 1137-1153 (1999).
14. Т.А. Глориезова, Д.А. Филимонов, А.А. Лагунин, В.В. Поройков, *Хим.-фарм. журнал*, **32**, 12, 33-39 (1998).
15. А.В. Садым, А.А. Лагунин, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков, *Хим.-фарм. журнал*, **36**, 10, 21-26 (2002).
16. Е.И. Газизова, Л.М. Юсупова, О.Н. Катаева *Вестник Казанского Технологического Универси-тета*, 6, 31-36 (2007).

© Л. Р. Галимзянова – асп. каф. неорганической химии КНИТУ, lgalimzynova@list.ru; Е. В. Гусева - канд. хим. наук, доцент каф. неорганической химии КНИТУ, leylaha@mail.ru; Б. З. Идиятуллин - канд. биол. наук, науч. сотр. Института биохимии и биофизики КазНЦ РАН, bidiyatullin@mail.knc.ru; Р. З. Мусин - канд. хим. наук, науч. сотр. Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, musin@iorg.ru; Е. Н. Васютина - канд. хим. наук, ас. каф. химии и технологии органических соединений азота КНИТУ, himiya05@inbox.ru; Л. М. Юсупова - д-р хим. наук, проф. каф. химии и технологии органических соединений азота КНИТУ, luizamagdanurovna@yandex.ru.