

Введение Диоксифункционализированные динитро-бензофуроксаны 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-c]-2,1,3-оксадиазолдиола-5,7 - (L) (рис. 1) в отличие от 4,6-динитро-1-оксобенз[6,5-c]-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÷173K. Точность определения химических сдвигов составляет ±0,5м.д. Масс-спектры матрично-активированной лазерной десорб-ции/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 приготавливался 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 13С в (L) относительно соответствующих ядер 13С в (L1). Вследствие комплексообразования наблюдается смещение сигналов от δ атомов C4, C5, C6 в сторону сильного поля в (L) относительно (L1). Таблица 1 - Значения хим. сдвигов(δ, м.д.) 13С в L1 и L атом δ, (м.д.) 13С Δδ, (м.д.) (L1) [5] (L) C4 108,67 102,78 -5,89 C4' 146,71 147,75 1,04 C5 161,65 149,66 -11,99 C6 126,02 122,79 -3,23 C7 162,98 162,01 -0,97 C7' 106,57 106,75 0,18 примечание: * - цифрами обозначены атомы углерода CHn групп (n = 0-2). Сигналы от δ атомов C4φ и C7φ смещаются в сторону слабого поля на 1,04 и 0,18 м.д., соответственно. Наибольшие изменения сигналов от δ при образовании (L) наблюдаются для C4

($\Delta\delta=5,89$ м.д.) и C5 ($\Delta\delta=11,99$ м.д.). Данный факт указывает на изменения в длинах связей C4-N(нитро) и C5-O(окси) и, следовательно, на образование связей с ионами натрия(I) посредством нитрогруппы, связанной с C4 и оксигруппы, связанной с C5. Незначительное изменение сигнала от δ атома C7 ($\Delta d=0,97$ 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 C4 и кислородом оксигруппы при C5, что подтверждено также данными ИК спектроскопии [5, 7]: валентные колебания фуроксанового цикла $\sim 1642, 1570, 1450, 1400, 1217$ см $^{-1}$; деформационные колебания фуроксанового цикла $\sim 1165, 1029, 977, 930, 760, 462, 412, 394$ см $^{-1}$; $\nu_{as}(\text{NO}_2) \sim 1597, 1265$ см $^{-1}$; $\nu_s(\text{NO}_2) \sim 1563, 1323$ см $^{-1}$; $\delta(\text{C-N})_{\text{нитро}} \sim 877, 850$ 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: $m/z=599 \rightarrow m/z=799$. 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 $[\text{Na}_2\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_5\text{O}_7+\text{H}]^{+*}$ 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: $m/z=803 \rightarrow m/z=299 + m/z=379$. 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 фуроксанового цикла. Потеря кислорода фуроксанового 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 ($-\text{NO}$) и из фуроксанового 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 фуоро-ксанового цикла с образованием промежуточного динитрозопроизводного с последующим удалением из фуроксанового 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: $m/z = 423 \rightarrow m/z = 333$ 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: $m/z = 333 \leftrightarrow m/z = 333$ 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 фуроксанового цикла с образованием промежуточного динитрозопроизводного с последующим удалением ($-2\text{N}=\text{O}$) из фуроксанового 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 $m/z = 333$: $m/z = 423 \rightarrow m/z = 276$ 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

–(N=O) [13] из бензольного цикла с последующим превращением в $[C_{12}H_{10}N_2Na_2O_3]^+*$ с 52% вероятностью, вследствие чего интенсивность пика резко падает: $m/z = 333$ $m/z = 276$ 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](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-спектроскопии лазерной десорбции установлена схема фрагментации динатриевого комплекса 4,6-динитро-1-оксо-бенз[6,5-с]-2,1,3-оксадиазолдиола-5,7 при де-сорбции с поверхности матрицы, что позволило определить состав и точную молекулярную массу; анализ спектров ЯМР¹³C позволил установить точную структуру и характер координации диоксифункци-онализированного динитробензофуроксана 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.