



**ИЗБРАННЫЕ ТРУДЫ  
И. В. МАРТЫНОВА  
В ОБЛАСТИ ОРГАНИЧЕСКОЙ  
ХИМИИ**

Москва  
2020

УДК 547  
ББК 24.2  
ИЗ2

Избранные труды И. В. Мартынова в области органической химии.  
– М. : РАН. 2020. – 184 с.

ISBN 978-5-907036-89-5

# Содержание

Очерк жизни и деятельности члена-корреспондента АН СССР Ивана Васильевича Мартынова .....	6
Галоид- $\alpha$ -нитрокарбоновые кислоты. I. Производные хлорнитроуксусной кислоты .....	25
Галоид- $\alpha$ -нитрокарбоновые кислоты. IV. Производные фторхлор- $\alpha$ -нитропропионовых кислот .....	29
Галоид- $\alpha$ -нитрокарбоновые кислоты. IX. Производные фторнитроуксусной кислоты .....	32
Получение 2-галоид-п-алкил-1,3,2-оксаазафосфоланов .....	34
Фосфорилированные оксимы. IV. Реакции 1,3,2-диока- и 1,3,2-оксатиафосфоланов с $\alpha$ - галоиднитрозоалканами .....	36
Фосфорилированные оксимы. V. Взаимодействие 4-оксо-1,3,2-оксатиафосфоланов с $\alpha$ -хлорнитрозоалканами .....	40
Фосфорилированные оксимы. I. Взаимодействие галоидалкилфосфитов с $\alpha$ -хлорнитрозоалканами .....	42
Фосфорилированные оксимы. II. Взаимодействие галоидалкилфосфитов с $\alpha$ -хлорнитроалканами .....	47
Фосфорилированные оксимы. III. Взаимодействие эфиров $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитрокарбоновых кислот с триалкилфосфитами .....	50
Фосфорилированные оксимы. XI. Оксимтетрахлорфосфораны .....	54
Получение галоидзамещенных эфиров карбоновых кислот .....	57
Оценка электронодонорной и акцепторной способности некоторых активных центров в молекулах физиологически активных соединений.....	59
Нелинейная модель «гидрофобность–антиэстеразная активность» для некоторых типов фосфорорганических соединений .....	62
Антихолинэстеразное действие эфиров фторхлорнитроуксусной кислоты .....	69
Взаимодействие бисфосфорилированных метанов с эстеразами млекопитающих.....	72
Синтез, спектры ЯМР $^{13}\text{C}$ , $^{19}\text{F}$ и квантовохимические расчеты некоторых галогенонитропроизводных метана.....	79

Отставленная нейротоксичность при действии фосфорорганических пестицидов .....	84
Взаимодействие полихлорнитрозоэтанов с производными фосфористой кислоты.....	112
Взаимодействие диалкил( $\alpha$ -карбометокси- $\beta,\beta,\beta$ -трифторэтил)- фосфатов с эстеразами млекопитающих .....	116
Взаимодействие диалкилфосфитов с 1,1-дихлорнитрозоалканами .....	122
Влияние эфиров галогеннитроуксусных кислот на гидролитическую и транспортную функции $\text{Ca}^{2+}$ -активируемой, $\text{Mg}^{2+}$ -зависимой АТФазы саркоплазматического ретикула .....	124
О-алкилхлорформимино-О-алкилметилфосфонаты .....	130
Фторирование некоторых производных фосфорной кислоты .....	132
Реакция силиламинофосфитов с хлоралем и $\alpha$ -галогеннитрозо соединениями .....	135
1,1-Дихлор-1-нитрозоалканы в реакциях с хлорангидридами кислот трехвалентного фосфора .....	138
Льюисовская кислотность катионов щелочных металлов .....	143
О-силилированные оксими в реакции Дильса-Альдера .....	149
Синтез и холинэстеразный гидролиз О-ацилированных алкилхлорформоксидов .....	150
Фторирование производных кислот трех- и пентавалентного фосфора окисью перфторпропилена.....	155
Хлорангидриды О-алкилхлорформимино-О-алкилфосфорных кислот .....	159
О-алкил-О-метилхлорформинофенилфосфонаты – эффективные ингибиторы нейротоксичной эстеразы мозга кур.....	163
Роль молекулярных параметров солей четвертичного аммония в формировании их антигипербереллиновой (ретардаторной) активности.....	167
Модификация биологически активных амидов и аминов фторсодержащими гетероциклами. Сообщение 2. Пирацетам в трехкомпонентной реакции с метилтрифторпирилатом и 1,3-биснуклеофилами .....	174
Метил-2-(5-метилизоксазол-3-ил)имино-3,3,3-трифторпропионат в циклоконденсации с 1,3-биснуклеофилами .....	179



**Член-корреспондент РАН,  
Герой Социалистического труда  
Иван Васильевич Мартынов**

## ОЧЕРК ЖИЗНИ И ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЛЕНА-КОРРЕСПОНДЕНТА АН СССР ИВАНА ВАСИЛЬЕВИЧА МАРТЫНОВА

Мартынов Иван Васильевич родился 26 декабря 1919 года в крестьянской семье в деревне Тонеево недалеко от города Казани. Эта деревня была затоплена при подъёме воды после образования Куйбышевского водохранилища. Впоследствии семья Мартыновых переехала в село Лаишево. Здесь он вырос и окончил начальную школу. Рано потерял отца, Василия Яковлевича, который трагически погиб, когда мальчику было всего 10 лет. После этого воспитание и обеспечение многодетной семьи было полностью возложено на плечи матери, Варвары Харитоновны. Все эти события имели значительное влияние на характер мальчика, заставив его относиться к жизненным событиям исключительно ответственно и не по-детски серьёзно. В школе его любимыми предметами были точные науки, особенно математика.



И. В. Мартынов с матерью  
Варварой Харитоновной,  
братом Семёном Васильевичем,  
сестрой Натальей Васильевной.  
В центре брат и сестра жены  
Семёна Васильевича

Решающую роль в дальнейшей судьбе Мартынова И. В. сыграл его старший брат, Семен Васильевич. Работавший в то время в московской милиции, Семен Васильевич забрал мальчика к себе после окончания им пятого класса. Несмотря на сложные бытовые условия, поскольку приходилось ютиться в одной 8-метровой комнатке с семьей брата, Иван Васильевич успешно окончил в 1937 году среднюю школу и поступил в Московский институт кооперативной торговли. Однако совсем скоро он понял, что торговля – это не его призвание, и, не окончив даже первого курса, в 1938 году поступил в Военную академию химической защиты имени К. Е. Ворошилова.



1944 г. Белорусский фронт.  
Майор Мартынов

С началом Великой Отечественной войны после ускоренных курсов воентехник 2-го ранга Мартынов И. В. в должности начхима 238-й стрелковой дивизии участвовал в боях под Москвой. В октябре 1941 года был ранен. После госпиталя продолжил службу заместителем командира отдельной

роты химической защиты курсов младших лейтенантов Калининского фронта. Здесь он встретил свою будущую жену, Екатерину Петровну, с которой счастливо прожил более 70 лет, вплоть до её ухода из жизни в 2016 году. В 1942 году Мартынов И. В. вступил в ВКП(б)/КПСС и со временем добился возвращения на передовую. К лету 1944 года подполковник Мартынов был помощником начальника отдела военно-химического управления 1-го Белорусского фронта. За время войны был награжден орденом Отечественной войны 2-й степени, орденами Красной Звезды (дважды), многими медалями.

В августе 1944 года он был отозван на Высшие академические курсы в Москву и здесь встретил день Победы. В июне победного 1945 года, как хорошо знающий французский язык, Мартынов И. В. был определён на военно-дипломатическую службу в Отдел протокола и связи Советской военной администрации в Германии и занимался там «французским направлением». В Германии И. В. Мартынову довелось встречаться и работать с маршалами Г. К. Жуковым и В. Д. Соколовским.



1946 г. Советская делегация в Контрольном совете Германии под председательством маршала СССР Соколовского В. Д.

### ***Из воспоминаний И. В. Мартынова***

*«Когда началась война, вместо четвертого курса Академии химзащиты нас перевели на ускоренные курсы начальников химслужбы полков, бригад и дивизий, а 10 октября 41-го года в должности начхима только что сформированной бригады я уже был на фронте. Фронт проходил совсем рядом с Москвой, за Кубинкой. Вооружены мы были новыми автоматами ППШ, но люди не умели ещё по-настоящему с ними обращаться и просили привычные винтовки. Винтовок не было, не было и противотанковых средств. Когда 7 немецких танков заняли село, то сделать с ними ничего не смогли. Вдруг проявились наши зенитные установки. Стали стрелять по немецким*



танкам, но те их накрыли. Впервые мы увидели то страшное кровавое месиво, к которому привыкнуть невозможно, настолько это бесчеловечно. Вскоре меня ранило осколком мины, и я оказался в госпитале в Узбекистане.

После госпиталя служил на Калининском фронте, преподавал на курсах младших лейтенантов, потом попросился в передовые части.

Следить за противником на предмет применения им химоружия – одна из основных задач военных химиков. До боевых отравляющих веществ (зарин, зоман, табун) на этой войне, слава Богу, не дошло, но достаточно широко применялись маскировочные дымы, зажигательные составы, эпизодически – огнеметы ранцевые и фугасные. Очень опасной задачей была доставка таких средств на фронт, от малейшего попадания состав сгорал мгновенно, и всё что рядом тоже. Однако умудрялись с семью солдатами доставлять эшелоны на фронт, маскировать, разгружать. Занимал разные должности вплоть до помощника начальника оперативного отдела военно-химического управления Белорусского фронта у Рокоссовского.

Победу встретил не в Берлине, а в Москве, поскольку в августе 44-го был отозван на Высшие академические курсы. В июне 45-го года меня определили на военно-дипломатическую службу в Отдел протокола и связи Советской военной администрации в Германии. При Контрольном совете в Берлине было аккредитовано 15 дипломатических миссий. Довелось там встретиться с маршалом Жуковым. Организовывал его поездку во французскую зону для награждения орденом Почетного легиона. Работал под руководством маршала Соколовского. Принимал разные делегации, официальных лиц.



На приёме в Контрольном совете  
с супругой Екатериной Петровной

*Выписал в Берлин жену Екатерину Петровну, врача по профессии, в ленинградской блокаде побывавшую, с которой в Калинин в 42-м году познакомились, в 44-м поженились. В Берлине, в январе 46-го года родился наш первый сын Борис, ныне профессор, доктор химических наук. А в 1953-м, уже в Москве родился второй сын Владимир, также продолжатель научной династии, доктор химических наук».*

В 1947 году Мартынов И. В. вернулся в Академию химзащиты, которую не успел окончить до войны, на инженерный факультет. Учился на отлично, в течение всех лет был Сталинским стипендиатом. К 30 годам стал полковником, самым молодым в химических войсках.



Полковник Мартынов И. В.  
Выпускник Военной Академии  
химической защиты

По окончании учёбы поступил на работу в качестве старшего научного сотрудника в Управление химических войск Министерства обороны, в Научно-технический комитет. В 1957 году защитил кандидатскую диссертацию, посвященную титрованию фторолефинов окислами азота. Научным руководителем диссертанта был известный химик, академик Иван Людвигович Кнунянц. В 1958 году, прослужив в армии 20 лет, полковник Мартынов подал рапорт об увольнении в запас.

В том же 1958 году Мартынов И. В. перешел на работу в Государственный союзный научно-исследовательский институт органической химии и технологии Министерства химической промышленности СССР (ГОСНИИОХТ), где был назначен заместителем директора по научной работе. В 1961 году, в должности директора, он возглавил ГОСНИИОХТ и успешно руководил им 18 лет. В 1966 году защитил докторскую диссертацию,

а в 1968 году стал профессором. Основные его работы проводились в области синтетической органической химии. Проводил исследования по созданию новых методов синтеза и изучению свойств фтор- и фосфорорганических соединений. Разработал общие методы нитрования полигалогенолефинов и на этой основе создал способ синтеза  $\alpha$ -нитрокарбоновых кислот,  $\alpha$ -аминокислот и их производных, галогеннитроалканов и галогеннитрозоалканов. Синтезировал более 100 фосфорилированных оксимов.



На объекте



С Костандовым Л. А. и Листовым В. В.  
Костандов Леонид Аркадьевич – министр химической  
промышленности СССР (1965–1980),  
Листов Владимир Владимирович – министр химической  
промышленности СССР (1980–1986)

В 60-е–70-е годы XX в. химическое оружие наравне с ядерным составляло основу оборонного щита СССР. Постоянная работа системы предприятий по созданию щита осуществлялась координационным Советом, руководителем которого был министр химической промышленности СССР Костандов Л. А. От Политбюро ЦК КПСС ответственным лицом был В. В. Гришин. В те годы ГОСНИИОХТ, возглавляемый Мартыновым, являлся одним из ведущих в области разработки и технологий производства химического оружия. Проводились также работы по методам дегазации и получению антидотов к известным отравляющим веществам, которые производились в то время в странах НАТО. В начале 1970-х годов в институте была проведена разработка собственного промышленного метода получения и освоена технология производства нового высокотоксичного фосфорорганического вещества второго поколения – советского V-газа. За сравнительно короткое время, в установленные сроки, без нарушения техники безопасности, без несчастных случаев были выполнены задания Партии и Правительства. В 1972 году за достигнутые результаты И. В. Мартынову была присуждена Ленинская премия. В 1974 году «за выдающиеся успехи в выполнении специального задания Правительства СССР» Указом Президиума Верховного Совета СССР Мартынов И. В. был награжден орденом Ленина с присвоением звания Героя Социалистического Труда. Он также награжден орденами Октябрьской революции и Трудового Красного Знамени.

В 1978 году в Черноголовке был создан Институт физиологически активных веществ АН СССР. Директором Института назначили профессора Ивана Васильевича Мартынова, зарекомендовавшего себя крупным организатором фундаментальных и прикладных исследований и новых химических производств в системе Министерства химической промышленности СССР. Научному и административному таланту И. В. Мартынова принадлежит главная заслуга в организации ИФАВ АН СССР и его становлении.



ГОСНИИОХТ.  
Лауреаты Ленинской премии 1972 г.



ИФАВ строится



1979 г. Первые сотрудники ИФАВ АН СССР



Он организовал работу коллектива таким образом, что одновременно со строительством и освоением рабочих площадей Института создавались условия для выполнения научно-исследовательских работ в соответствии с основными направлениями научной деятельности Института.

### **Из воспоминаний И. В. Мартынова**

*«Летом 1978 г. вице-президент АН СССР Ю. А. Овчинников предложил мне возглавить новый самостоятельный институт, который было решено организовать на базе недостроенных корпусов филиала Института элементоорганических соединений АН СССР (ИНЭОС). Мне было около 60, но я взялся.*



*В сентябре этого же года приказом по АН СССР я был назначен директором Института физиологически активных веществ (ИФАВ). Фактически я пришел в институт со своей тематикой, хотел развивать направления, в которых имел наработки, видел перспективы. Я понимал, что современный институт должен вести комплексные исследования: хорошие синтетические разработки должны сопровождаться биохимическими, физиологическими, физико-химическими исследованиями.*

*Научно-методическое руководство институтом было поручено Отделению биохимии, биофизики и химии физиологически активных соединений АН СССР.*

*Решением Президиума АН СССР были определены следующие основные направления научной деятельности института:*

*— поиск, химический синтез, изучение строения и связи между химической структурой и физиологической активностью синтетических и природных физиологически активных веществ;*

*— исследование физиологической активности полученных веществ на биологических моделях и животных, изучение механизмов проявления их физиологического действия;*

*— разработка систем поиска и оценки эффективности применения ФАВ с использованием биохимических и физико-химических методов, а также рекомендаций по их практическому применению в медицине, сельском хозяйстве и др. отраслях экономики.*



Сотрудники ИФАВа на стройке корпусов института

*Сразу приступили к строительству. Гараж и склад решили строить своими силами.*

*Строительство биологического корпуса началось весной 1979 г. Договорились с военными, их прислали очень много, и работа закипела. Полностью построили корпус за полгода, за три месяца выполнили внутреннюю отделку здания.*



На субботнике

*По инициативе Ф. И. Дубовицкого меня заслушали на Совете директоров, отнеслись с пониманием, и все годы я чувствовал поддержку Совета.*

*Самым сложным оказалось собрать трудоспособный коллектив. Во-первых, нужно было сплотить числившихся в штате сотрудников, которых к тому времени было уже около 50. Искал молодежь, способную решать новые задачи. Тогда в институт пришли очень толковые ребята – три Сережи: Бачурин, Лермонтов, Ткаченко, Валера Фетисов, Володя Соколов и многие другие.*



В день вручения переходящего Красного знамени коллективу ЭЗНП.  
Дубовицкий Ф. И., Александров А. П., Кононов Б. С., Велихов Е. П., Мартынов И. В.,  
Осипьян Ю. А., Копецкий Ч. В., Аристов В. В. и другие официальные лица

*Первым заместителем по науке был Р. Г. Гафуров, заведующие лабораториями: Е. Н. Цветков, В. В. Малыгин, О. А. Раевский, ученый секретарь – В. С. Любимов.*

*Большинство тем института было создано заново, однако некоторые сотрудники пришли к нам со своими темами из других институтов, и их научные интересы вполне совпали с задачами института. Мои планы в основном удалось реализовать. Часть тематики института была связана с закрытыми исследованиями. По ним в 1989 г. был подготовлен отчет, одобренный заказчиком. При этом многие идеи трансформировались в новую тематику, связанную, в частности, с лекарственными препаратами.*

*Мне кажется, что такому быстрому созданию института способствовали единство и целеустремленность коллектива. Мы могли исследовать вещества, начиная со стадии синтеза и кончая их всесторонней оценкой. Институт был задуман как комплекс химии, медицины, биологии, математики, физики. И в этом состояла его уникальность. До сих пор в стране нет аналога нашему институту. Уже в то время мы могли комплексно решать поставленные задачи, и везде институту давалась самая высокая оценка».*





И. В. Мартынов с В. В. Малыгиным и Ю. А. Васиным



Комиссия АН СССР под председательством Героя социалистического труда  
академика-секретаря Баева А. А.

С 1980 г. в ИФАВ АН СССР практически в полном объеме проводились исследования по наиболее актуальным направлениям органического синтеза, физической химии, фармакологии и биохимии физиологически активных веществ для нужд медицины, сельского хозяйства и промышленности с участием в общесоюзных комплексных программах и программах международного научно-технического сотрудничества в рамках работы Совета экономической взаимопомощи.



С сотрудниками лаборатории синтеза физиологически активных веществ.  
Заведующий лабораторией В. Б. Соколов

Среди крупных достижений организованной и руководимой И. В. Мартыновым лаборатории органического синтеза – создание эффективных средств защиты растений и биорегуляторов на основе продуктов деструктивного нитрования галоолефинов в жидкой фазе серноазотными смесями с использованием широкого спектра синтетических производных от этих продуктов, выявление механизма и разработка теории этой реакции. Создание уникального по физиологической активности семейства гаметоцидов, т. е. стерилизаторов мужских половых клеток растений, незаменимого инструмента в работе селекционеров при выделении новых сортов и гибридов хозяйственно полезных растений. Разработка системы корреляционных уравнений для определения поляризуемости химических соединений различных классов по показателям преломления и оценки ожидаемой реакционной способности. Синтез и исследование новых структурных рядов фторорганических соединений двухкоординационного азота и шестикоординационного фосфора на основе реакций гексафторацетона с выходом на уникальные по эффективности и избирательности пестициды.

Четыре препарата различного назначения, разработанные в лаборатории, с успехом прошли государственные регистрационные испытания и были рекомендованы Госхимкомиссией Агропрома СССР к производственному использованию в растениеводстве.



2008 г. Три директора. Мартынов И. В., Зефилов Н. С., Бачурин С. О.

В 1981 году Иван Васильевич Мартынов был избран членом-корреспондентом Академии наук СССР в Отделении биохимии, биофизики и химии физиологически активных соединений. Под руководством И. В. Мартынова в ИФАВ выросла целая плеяда известных учёных-химиков, в том числе член-корреспондент РАН С. О. Бачурин – директор ИФАВ РАН с 2006 по 2018 г., профессор В. К. Брель, профессор С. А. Лермонтов, профессор С. Е. Ткаченко, зав. ЛСФАВ В. Б. Соколов и многие другие.



Лето 2008 г. Идёт переаттестация

Под руководством И. В. Мартынова защищено более 20 кандидатских и 6 докторских диссертаций. В связи с истечением срока полномочий директора института в 1989 г. И. В. Мартынов передал руководство институтом известному советскому учёному, академику Н. С. Зефинову, оставаясь Советником дирекции. В настоящее время И. В. Мартынов является руководителем научного направления, членом Ученого совета ИФАВ РАН.



И. В. Мартынов многие годы возглавлял или был членом различных специализированных советов, в том числе в ВАКе, ИФАВ РАН, ГОСНИИ-ОХТ и других организациях. Он является автором более 400 научных работ, из которых 150 – авторские свидетельства на изобретения; некоторые из них внедрены в народное хозяйство.

И. В. Мартынов имеет 27 правительственных наград за боевые и трудовые заслуги, несколько почетных званий, в том числе Почетный химик СССР и РФ.

27 октября 2000 года «За большой вклад в развитие отечественной науки и многолетний добросовестный труд» Мартынов Иван Васильевич был награжден Грамотой Президента Российской Федерации.

*Доктор химических наук В. И. Мартынов  
член-корр. РАН С. О. Бачурин*



26 декабря 2009 года. Юбилей И. В. Мартынова



Ровесники. С академиком И. М. Халатниковым





26 декабря 2009 года. 90-летний юбилей И. В. Мартынова



С сотрудниками института. 26 декабря 2009 года. Юбилей И. В. Мартынова



Декабрь 2019-го. Поздравление со 100-летним юбилеем. Юбиляр с представителями администрации Московской области и города Черноголовка

Поздравления:



Декабрь 2019-го. Поздравление от ГОСНИИОХТа со 100-летним юбилеем



Декабрь 2019-го. Поздравление от ИПХФ РАН со 100-летним юбилеем



Декабрь 2019-го. Поздравление от ИПХФ РАН со 100-летним юбилеем



# Галоид- $\alpha$ -нитрокарбоновые кислоты.

## I. Производные хлорнитроуксусной кислоты

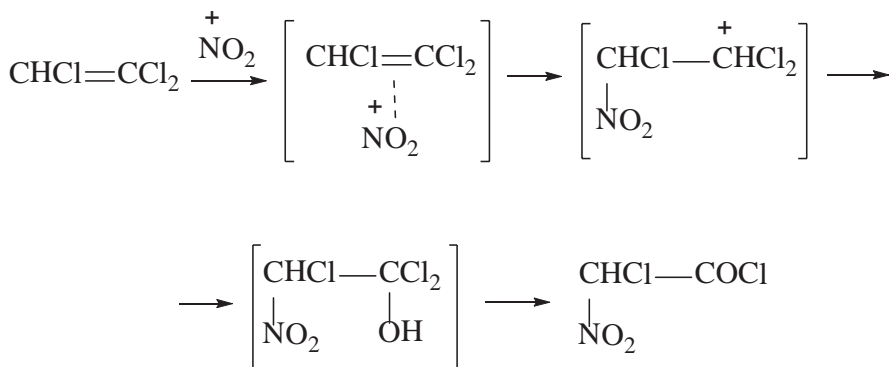
И. В. Мартынов, Ю. Л. Кругляк, С. П. Макаров

Журнал общей химии, 1963, 33, 3382–3384

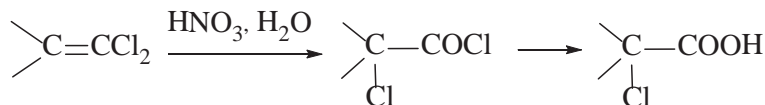
Целью настоящего исследования является изучение нитрования трихлорэтилена нитрующей смесью. Ранее было показано, что трихлорэтилен способен реагировать с азотной кислотой [1], тетраокисью азота [1], хлористым нитрилом [2] и хлористым нитрозилем [3, 4] по радикальному механизму с образованием различных нитроалканов. Не является исключением и реакция нитрогалогенирования трихлорэтилена [5] смесью тетраокси азота с хлором, в результате которой помимо нитроалканов образуются и продукты заместительного нитрования (трихлорнитроэтилен). Что касается ионного электрофильного нитрования (например, нитрующей смесью), то эта реакция, широко применяемая в ароматическом ряду, для нитрования олефинов жирного ряда оказалась непригодной из-за энергичного протекания побочных реакций окисления. Известно, однако, сообщение Безекена [6], который показал, что нитрование трихлорэтилена смесью азотной и серной кислот протекает гладко при 15°C; из продуктов реакции удалось выделить только одну фракцию (т. кип. 32°C при 36 мм рт. ст.), состав и строение которой остались неустановленными.

Нам удалось показать, что основным продуктом реакции трихлорэтилена с нитрующей смесью является хлорангидрид хлорнитроуксусной кислоты, полученный с выходом 80–85% по прореагировавшему трихлорэтилену. Побочными продуктами реакции были хлорангидрид дихлоруксусной кислоты, пентахлорэтан и хлористый нитрил.

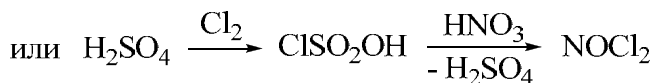
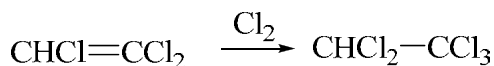
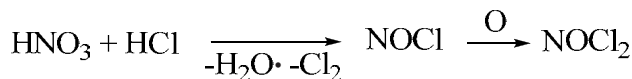
Образование хлорангидрида хлорнитроуксусной кислоты хорошо объясняется, исходя из общепринятых взглядов на механизм нитрования олефинов с помощью нитроний-катиона [7].



Присутствие хлорангидрида дихлоруксусной кислоты является следствием окисления дихлорметиленовой группы концентрированной азотной кислотой, сопровождающегося миграцией атома хлора в  $\alpha$ -положение [8,9].



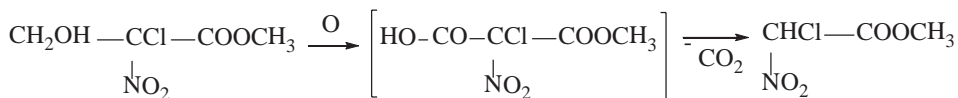
Образование других побочных продуктов может быть описано следующим образом:



Строение хлорангидрида хлорнитроуксусной кислоты доказано получением ряда сложных эфиров. Предложенный способ получения эфиров хлорнитроуксусной кислоты исходя из трихлорэтилена отличается от описанных до сих пор [10–12] доступностью реактивов, простотой оформления, высоким выходом и может быть предложен в качестве препаративного метода.

Хлорангидрид хлорнитроуксусной кислоты при омылении водой декарбоксилируется, что свидетельствует о неустойчивости самой хлорнитроуксусной кислоты.

Интересно было проверить также устойчивость хлорнитромалоновой кислоты, которая могла получиться при окислении эфиров  $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитро- $\beta$ -оксипропионовой кислоты, выделенных нами при конденсации эфиров хлорнитроуксусной кислоты с формальдегидом. Однако в результате реакции окисления получен эфир хлорнитроуксусной кислоты (в качестве окислителя применялся бихромат натрия [13]).



Таким образом, хлорнитромалоновая кислота оказалась также неустойчивой.

Соединение	Выход %	Т. кип°С (р.мм.рт.ст.)	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	M R <sub>D</sub>		Найдено %				Брутто формула	Вычислено %			
					най- дено	вычис- лено	C	H	Cl	N		C	H	Cl	N
CHCl(NO <sub>2</sub> )COCl	85	73–74(55)	1. 6080	1. 4655	27. 18	27. 09	15. 90 15. 80	1. 53 2. 00	44. 98 45. 49	8. 56 8. 98	C <sub>2</sub> HCl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	15. 20	0. 63	45. 0	8. 85
CHCl(NO <sub>2</sub> )COOCH <sub>3</sub>	64	87–88(20)	1. 4536	1. 4460	28. 16	28. 12	24. 05 24. 16	2. 77 2. 84	23. 28 23. 46	9. 91 9. 61	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> ClNO <sub>4</sub>	23. 50	2. 60	23. 2	9. 13
CHCl(NO <sub>2</sub> )COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> *	73	84–85(12)	1. 3584	1. 4403	32. 50	32. 74	28. 88 28. 69	4. 10 3. 98	-	8. 45 8. 56	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> ClNO <sub>4</sub>	28. 70	3. 58	-	8. 35
n-CHCl(NO <sub>2</sub> )COOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	77	86(7)	1. 2533	1. 4345	37. 75	37. 36	-	-	-	7. 64 7. 50	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>4</sub>	-	-	-	7. 72
i-CHCl(NO <sub>2</sub> )COOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	68	79–80(8)	1. 2562	1. 4325	37. 51	37. 36	-	-	19. 26 18. 85	6. 98 7. 01	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>4</sub>	-	-	19. 55	7. 72
CHCl(NO <sub>2</sub> )COSC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> **	68	123(15)	1. 3794	1. 5047	39. 45	39. 21	26. 04 26. 00	3. 21 3. 01	19. 30 19. 53	7. 44 7. 50	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> ClNO <sub>3</sub> S	26. 10	3. 27	19. 35	7. 63
CH <sub>2</sub> (OH)Cl(NO <sub>2</sub> )COOCH <sub>3</sub>	47	98–99(20 Т. пл. 11°С	1. 4703	1. 4620	34. 10	34. 27	26. 63 27. 04	3. 00 2. 94	18. 82 19. 20	8. 34 8. 19	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> ClNO <sub>5</sub>	26. 10	3. 27	19. 35	7. 63
CH <sub>2</sub> (OH)Cl(NO <sub>2</sub> )COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	74	126–127(6)	1. 3648	1. 4515	39. 00	38. 89	31. 09 30. 92	4. 13 4. 31	18. 98 18. 57	6. 22 6. 46	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>5</sub>	30. 3	4. 04	17. 95	7. 07

\*По литературным данным [11]: т. кип. 77°С (8 мм), n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1. 4412; \*\* Найдено %: S 17. 64, 17. 67; Вычислено %: S 17. 50

## Экспериментальная часть

**Хлорангидрид хлорнитроуксусной кислоты.** Охлажденную смесь 82 мл 90% азотной кислоты (1.75 моля) и 100 мл 93% серной кислоты в течение 1 часа при перемешивании добавляют к 198 г (1.5 моля) трихлорэтилена при 20–30°C. В процессе реакции, протекающей с выделением бурых паров хлористого нитрила, образуются два слоя. При перегонке органического слоя (250 мл) получают 172 г (1.1 моль) хлорангидрида хлорнитроуксусной кислоты, т. кип. 73–74°C при 55 мм,  $d_4^{20}$  1.608,  $n_D^{20}$  1.4655. Побочные продукты реакции: непрореагировавший трихлорэтилен (30 г), хлорангидрид дихлоруксусной кислоты (12 г) и пентахлорэтан (2 г).

**Эфиры хлорнитроуксусной кислоты** получают при взаимодействии хлорангидрида хлорнитроуксусной кислоты с соответствующими спиртами и меркаптанами при 20–50°C.

**Метилловый эфир  $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитро- $\beta$ -оксипропионовой кислоты.** При перемешивании в течение 1.5 часа 37.5 г (0.245 моля) метилового эфира хлорнитроуксусной кислоты с 21 г формалина и 0.1 г гидроокиси кальция, выдержке в течение 1 суток и перегонке получают 21 г (0.115 моля) эфира.

**Окисление метилового эфира  $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитро- $\beta$ -оксипропионовой кислоты.** 28 г (0.15 моля) метилового эфира  $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитро- $\beta$ -оксипропионовой кислоты, 23 г бихромата натрия и 15 мл воды обрабатывают при перемешивании смесью 15 мл конц.  $H_2SO_4$  и 8 мл воды. По окончании реакции (4 часа, 20–30°C) реакционная смесь выливалась в воду и экстрагировалась эфиром. При разгонке получают 20 г (0.13 моля) метилового эфира хлорнитроуксусной кислоты (86%). Константы полученных соединений представлены в таблице.

### Выводы

1. Изучено нитрование трихлорэтилена нитрующей смесью. Показано, что при этом с выходом 85% по прореагировавшему трихлорэтилену получается не описанный ранее хлорангидрид хлорнитроуксусной кислоты.
2. Образование хлорангидрида хлорнитроуксусной кислоты представлено как результат ионного электрофильного нитрования трихлорэтилена нитроний-катионом.
3. Изучены некоторые свойства хлорангидрида хлорнитроуксусной кислоты.
4. Предпринята попытка синтеза хлорнитромалоновой кислоты и установлена ее нестабильность в водной среде.

### Литература

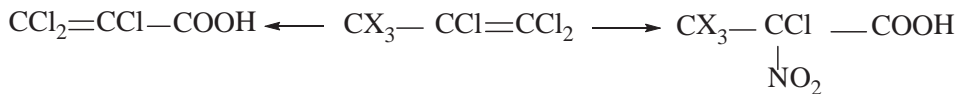
1. R. B. Barrows, L. Hunter. *J. Chem. Soc.* 1932. P. 1357.
2. W. StEinkopf, M. Kühnel. *Ber.* 1942. V. 75. P. 1323.
3. А. Я. Якубович, А. Л. Лемке. *ЖОХ.* 1949. Т. 19. С. 649.
4. R. N. Haszeldine. *J. Chem. Soc.* 1953. P. 2075.

5. G. B. Bachman, T. I. Logan, K. R. Hill, N. W. Standish. *J. Org. Chem.* 1960. V. 25. P. 1312
6. M. I. Boëseken. *Rec. Trav. Chim.* 1913. V. 32. P. 17.
7. А. Н. Барышникова, А. И. Тумов. ДАН СССР. 1953. Т. 91. С. 1099.
8. Л. И. Захаркин. Изв. АН СССР, ОХН. 1957. С. 1064.
9. Е. И. Васильева, Р. Х. Фрейдлина. АН СССР, ОХН. 1960. С. 1215.
10. A. K. Macbeth, D. Trail. *J. Chem. Soc.* 1925. P. 1118.
11. L. W. Kissinger, H. Ungnade. *J. Org. Chem.* 1958. V. 23. P. 1517.
12. L. W. Kissinger, H. Ungnade. *J. Org. Chem.* 1959. V. 24. P. 1244.
13. N. Levy, C. W. Scaife. *J. Chem. Soc.* 1946. 1103.

## Галоид-α-нитрокарбоновые кислоты. IV. Производные фторхлор-α- нитропропионовых кислот

И. В. Мартынов, Ю. Л. Кругляк, С. П. Макаров, В. Г. Ткачев  
Журнал общей химии, 1963, 33, 3388–3391

При обработке пергалоидпропиленов типа  $CX_3-CCl=CCl_2$  (где X=F или Cl) нитрующей смесью [1] в зависимости от строения пропилена возможны два направления реакции:



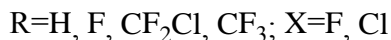
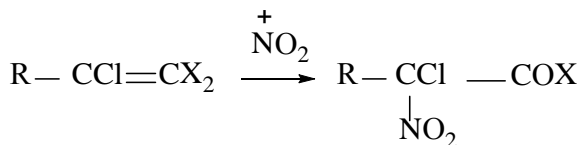
Показано, что при нитровании перхлорпропилена нитрующей смесью при 35–40°C основными продуктами реакции являются хлорангидрид трихлоракриловой кислоты и в меньшем количестве – сама трихлоракриловая кислота. Омыление  $CCl_3$ -группы сильными кислотами описано в работе [2], и такое течение реакции является закономерным.

Можно было ожидать, что замена хлора на фтор в трихлорметильной группе перхлорпропилена затруднит омыление и реакция пойдет в сторону образования α-нитрокарбоновых кислот.

Действительно, при нитровании монофторпентахлорпропилена  $CFCl_2=CCl_2$  омыление еще наблюдается и образуется, как и в случае перхлорпропилена, трихлоракриловая кислота. При нитровании же  $CF_2ClCCl=CCl_2$  уже образуется хлорангидрид β,β'-дифтор-α,β-дихлор-α-нитропропионовой кислоты,  $CF_2ClCCl(NO_2)COCl$ , при взаимодействии которого со спиртами получен ряд эфиров этой кислоты (см. таблицу). Этим же методом при нитровании  $CF_3CCl=CCl_2$  выделены хлорангидрид и эфиры трифторхлор-нитропропионовой кислоты. Все соединения синтезированы впервые.

Хлорангидриды фторхлор-α-нитропропионовых кислот при взаимодействии с водой выделяют углекислоту, что свидетельствует о неустойчивости кислот в водных растворах.

Реакция образования фторхлор- $\alpha$ -нитропропионовых кислот при нитровании в жидкой фазе соответствующих олефинов нитрующей смесью является, очевидно, частным случаем общего метода получения галоид- $\alpha$ -нитропропионовых кислот.



**Нитрование монофторпентахлорпропилена.** 50 г (0.215 моля) монофторпентахлорпропилена по каплям при перемешивании в течение 1 часа добавляют к смеси 120 г дымящей азотной кислоты и 120 г концентрированной серной кислоты при 50°C. После отделения органического слоя (37 г) и разгонки получают 30 г хлорангидрида трихлоракриловой кислоты (т. кип. 49–53°C при 3 мм) и 2 г кристаллов. Из хлорангидрида и спирта выделяют этиловый эфир трихлоракриловой кислоты.

Т. кип. 65–66°C при 1 мм,  $d_4^{20}$  1.4010,  $n_D^{20}$  1.4850. Литературные данные [3]: т. кип. 192–194°C;  $d_4^{20}$  1.3740,  $n_D^{20}$  1.4839. Найдено %: Cl 51.67, 51.92.  $\text{C}_3\text{H}_5\text{Cl}_3\text{O}_2$ . Вычислено %: Cl 52.30.

Кристаллы, т. пл. 74–76°C (из эфира), представляют собой трихлоракриловую кислоту. Литературные данные [3]: т. пл. 76°C. Найдено %: Cl 59.75, 59.90.  $\text{C}_3\text{HCl}_3\text{O}_2$ . Вычислено %: Cl 60.80.

**Хлорангидрид и эфиры  $\beta, \beta'$ -дифтор- $\alpha, \beta$ -дихлор- $\alpha$ -нитропропионовой кислоты.** 50 г (0.23 моля) 1,4-дифтортетрахлорпропилена по каплям при 60°C и перемешивании добавляют в течение 1 часа в смесь 120 г 90% азотной кислоты и 120 г 93% серной кислоты и выдерживают при этой температуре при перемешивании 15 минут. Органический слой (44 г) отделяют и перегоняют в вакууме. Выделяют 20 г (35.6%) хлорангидрида  $\beta, \beta'$ -дифтор- $\alpha, \beta$ -дихлор- $\alpha$ -нитропропионовой кислоты (т. кип. 60–61°C при 40 мм) и 10 г непрореагировавшего пропилена. При взаимодействии хлорангидрида с соответствующими спиртами и этилмеркаптаном с выходом 70–95% получены эфиры дифтордихлор- $\alpha$ -нитропропионовой кислоты (таблица).

№	Соединение	Выход %	Т. кип °С (р, мм.рт.ст)	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	M R <sub>D</sub>	
						найдено	вычислено
1	CF <sub>2</sub> ClCCl(NO <sub>2</sub> )COCl	36	60–61(40)	1.697	1.4282	36. 85	36. 72
2	CF <sub>2</sub> ClCCl(NO <sub>2</sub> )COOCH <sub>3</sub>	82	60–61(1)	1.583	1.4155	37. 69	37. 57
3	CF <sub>2</sub> ClCCl(NO <sub>2</sub> )COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	92	70–71(1)	1.479	1.4110	42. 30	42. 19
4	i-CF <sub>2</sub> ClCCl(NO <sub>2</sub> )COOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	75	73–75(5)	1.398	1.4117	47. 32	46. 91
5	CF <sub>2</sub> ClCCl(NO <sub>2</sub> )COSC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> *	71	84–86(1)	1.523	1.4723	49. 31	48. 50
6	CF <sub>3</sub> CCl(NO <sub>2</sub> )COCl	32	60–61(160)	1.654	1.3878	32. 22	31. 90
7	CF <sub>3</sub> CCl(NO <sub>2</sub> )COOCH <sub>3</sub>	49	59–60(20)	1.529	1.3813	33. 64	32. 87
8	CF <sub>3</sub> CCl(NO <sub>2</sub> )COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	64	65–66(18)	1.432	1.3826	38. 32	37. 52
9	i-CF <sub>3</sub> CCl(NO <sub>2</sub> )COOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	43	66–67(18)	1.367	1.3830	42. 85	42. 46
10	CF <sub>3</sub> CCl(NO <sub>2</sub> )COSC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> **	75	51–53(1)	1.470	1.4390	44. 99	44. 36

\* Найдено %: S 11.60, 11.51. Вычислено %: S 11.92.

\*\* Найдено %: S 12.52, 12.77. Вычислено %: S 12.72.

**Хлорангидрид и эфиры трифтор- $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитропропионовой кислоты.** 20 г (0.1 моля) 1,1,1-трифтортрихлорпропилена по каплям в течение 0.5 часа добавляют к перемешиваемой смеси 20 мл 90% азотной кислоты и 30 мл 93% серной кислоты при 60 °С и выдерживают в этих условиях еще 1.5 часа. Органический слой (15 г) отделяют и перегоняют в вакууме. Выделяют 7.20 г (32%) хлорангидрида трифтортрихлорнитропропионовой кислоты, т. кип. 60–61 °С при 160 мм. При обработке хлорангидрида спиртами и этилмеркаптаном с выходом 70–95% получены трифтортрихлорнитропропионовой кислоты (таблица).

№	Найдено %					Брутто-формула	Вычислено %				
	C	H	Cl	F	N		C	H	Cl	F	N
1	-	-	44.51 44.62	16.00 15.83	5.76 5.69	C <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	-	-	43.90	15.68	5.77
2	20.93 21.20	0.72 0.78	29.14 29.24	15.57 15.46	5.48 5.51	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>4</sub>	20.18	1.26	29.90	15.95	5.88
3	23.63 23.86	1.56 1.72	28.73 28.71	14.75 14.76	5.50 5.52	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>4</sub>	23.80	1.98	28.20	15.07	5.56
4	27.78 27.77	2.52 2.41	26.54 26.72	13.62 13.73	5.54 5.92	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>4</sub>	27.10	2.63	26.70	14.30	5.27
5	-	-	25.50 25.34	13.60 13.73	4.96 5.02	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> S	-	-	25.60	14.20	5.23
6	16.46 16.54	-	29.30 29.53	23.75 23.60	5.52 5.58	C <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	15.93	-	31.41	25.20	6.19
7	21.76 22.20	2.63	15.45 15.91	25.49 26.10	6.18 6.24	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>4</sub>	21.62	1.35	16.05	25.60	6.34
8	26.27 26.48	2.80	15.49 15.38	23.66 23.76	5.83 6.02	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>4</sub>	25.60	2.13	15.13	24.25	5.97
9	28.72 28.83	2.45 2.46	-	23.29 23.11	-	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>4</sub>	28.90	2.82	-	22.86	-
10	-	-	14.12 14.30	22.88 22.68	6.04 5.88	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> S	-	-	14.06	22.62	5.56

## Выводы

Изучено нитрование нитрующей смесью пергалоидпропиленов строения  $R-CCl=CCl_2$ , где  $R = CCl_3, CCl_2F, CClF_2$  и  $CF_3$ . Получены хлорангидриды и эфиры  $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитро- и  $\alpha,\beta$ -дихлор- $\alpha$ -нитроперфторпропионовых кислот.

## Литература

1. И. В. Мартынов, Ю. Л. Кругляк, С. П. Макаров. ЖОХ. 1963. Т. 33. С. 3384
2. Е. И. Васильева, Р. Х. Фрейдлина. АН СССР, ОХН. 1958. С. 35.
3. Словарь органических соединений. 1949. Т. 3. С. 813.

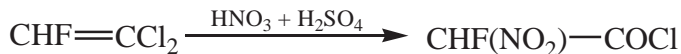
# Галоид- $\alpha$ -нитрокарбоновые кислоты. IX. Производные фторнитроуксусной кислоты

И. В. Мартынов, Ю. Л. Кругляк

Журнал общей химии, 1965 Т. 35 (6) 967–969

Фторированные  $\alpha$ -нитрокислоты стали доступны только недавно. В настоящее время опубликованы сообщения о синтезе производных дифторнитроуксусной [1], фторхлорнитроуксусной [2],  $\alpha$ -нитро- $\alpha$ -хлортрифторпропионовой и  $\alpha$ -нитро- $\alpha,\beta$ -дихлордифторпропионовой [3] кислот, обсуждены возможности получения  $\alpha$ -нитроперфторпропионовой [4] и  $\alpha$ -нитроперфторизомазляной кислот [5].

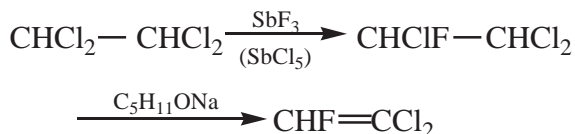
Настоящая работа посвящена поискам синтеза фторнитроуксусной кислоты – первого представителя еще не изученных фторированных  $\alpha$ -гидро- $\alpha$ -нитрокарбоновых кислот. В качестве исходного соединения для получения фторнитроуксусной кислоты нами был выбран 1-фтор-2,2-дихлорэтилен. Показано, что нитрование этого олефина нитрующей смесью при 20–25° приводит к образованию хлорангидрида фторнитроуксусной кислоты, выделяемому с выходом 15–17%.



Указанный метод получения хлорангидрида фторнитроуксусной кислоты является, очевидно, частным случаем общего метода получения галоид- $\alpha$ -нитрокарбоновых кислот, предложенного нами ранее [6].

Следует отметить, что исходный 1-фтор-2,2-дихлорэтилен может быть получен по двустадийному методу Свартса [7], усовершенствованному Якубовичем, Шпанским и Лемке [8].





Недостатком этого способа является низкий выход трихлорфторэтана (до 25%). Нами найдено, что если фторирование тетрахлорэтана вести в условиях, когда получающийся трихлорфторэтан по мере образования удаляется из реакционной смеси, то выход повышается до 55–60%. Это достигается заменой обратного холодильника на нисходящий, проведением фторирования при 130–140° при температуре отходящих газов 95–110° и применением небольшого избытка трехфтористой сурьмы (25%). Наряду с монофторидом в этих условиях образуется 12–15% дифтордихлорэтана.

Хлорангидрид фторнитроуксусной кислоты в чистом виде является устойчивым соединением. В водной среде вещество разлагается с выделением углекислоты. Из хлорангидрида обычными методами были получены не описанные до сих пор эфиры фторнитроуксусной кислоты (см. таблицу). Естественно, что хлорангидрид фторнитроуксусной кислоты может явиться исходным соединением для синтеза и ряда других производных этой кислоты.

Эфиры фторнитроуксусной кислоты  $\text{CHF}(\text{NO}_2)-\text{COOR}$

R	Выход (в %)	Т.кип. (р в мм)	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MR <sub>D</sub>		Найдено %		Формула	Вычислено %	
					най- дено	вы- чис- лено	F	N		F	N
CH <sub>3</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> н-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	45	85°(30)	1.4228	1.4070	23.61	23.14	12.97, 13.06	9.54, 9.62	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> FNO <sub>4</sub> C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> FNO <sub>4</sub> C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> FNO <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> FNO <sub>4</sub>	13.89	10.42
	21	74(12)	1.3426	1.4170	28.29	27.84	13.57, 13.50	10.00, 9.62			
	28	72(9)	1.2355	1.4165	33.57	32.56	11.25, 8.01,	8.01, 8.31			
	30	92(3)	1.1823	1.4148	37.85	37.00	11.37, 10.15, 10.20	8.31, 7.06, 7.15			

Примечание. Атомная рефракция фтора принята равной 0.997.

## Экспериментальная часть

**1-Фтор-2,2-дихлорэтилен.** Смесь 900 г симметричного тетрахлорэтана, 400 г трехфтористой сурьмы и 30 мл пятихлористой сурьмы нагревают при перемешивании до 130–140° в круглодонной колбе, снабженной насадкой Вюрца. Продукты фторирования по мере образования отгоняются (температура газов на выходе 95–110°). Их промывают соляной кислотой, водой и сушат. При разгонке выделяют 105 г (14,5%) дифтордихлорэтана, т. кип. 60–62° и 450 г (55,5%) 1-фтор-1,2,2-трихлорэтана, т. кип. 100–105°.

При обработке 280 г 1-фтор-1,2,2-трихлорэтана спиртовым раствором этилата натрия получается 151 г (71%) 1-фтор-2,2-дихлорэтилена, т. кип. 37–39°.

**Хлорангидрид фторнитроуксусной кислоты.** Смесь 12 мл 90% азотной кислоты и 15 мл конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при перемешивании по каплям в течение

1.5 часа при 20–25° добавляют к 24 г 1-фтор-2,2-дихлорэтилена. Реакция протекает экзотермично. По окончании добавления нитрирующей смеси органический слой отделяют. После 2-кратной разгонки выделяют 4,8 г (16,2%) хлорангидрида фторнитроуксусной кислоты, т. кип. 65° (70 мм),  $d_4^{20}$  1.6167,  $n_D^{20}$  1.4427,  $M_{R_D}$  23.18; выч. 22.19. Найдено %: Cl 25.59, 25.33; F 13.34, 13.47; N 9.68, 9.73.  $C_2HClFNO_3$ . Вычислено %: Cl 25.10; F 13.42; N 9.88.

Эфиры фторнитроуксусной кислоты получают при взаимодействии хлорангидрида фторнитроуксусной кислоты со спиртами при 20–50° и выделяют перегонкой (см. таблицу).

### Выводы

1. Описан метод получения хлорангидрида фторнитроуксусной кислоты, заключающийся в нитровании 1-фтор-2,2-дихлорэтилена нитрующей смесью.
2. Улучшен способ получения 1-фтор-2,2-дихлорэтилена из тетрахлорэтана.

### Литература

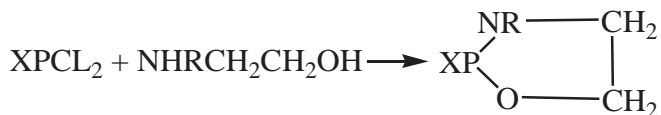
1. И. Л. Кнунянц, А. В. Фокин, Изв. АН СССР, ОХН, 1957, 1439; E. R. Rissell, J. Org. Ch., 26, 5100 (1961).
2. И. В. Мартынов, Ю. Л. Кругляк, С. П. Макаров, ЖОХ, 33, 3384 (1963).
3. И. В. Мартынов, Ю. Л. Кругляк, С. П. Макаров, ЖОХ, 33, 3388 (1963).
4. И. Л. Кнунянц, А. Ф. Фокин, В. А. Комаров, ЖВХО им. Менделеева, 7, 709 (1962).
5. И. Л. Кнунянц, А. В. Фокин, Б. Л. Дяткин, В. А. Комаров, ЖВХО им. Менделеева, 8, 239 (1963).
6. И. В. Мартынов, Ю. Л. Кругляк, ЖВХО им. Менделеева, 8, 237 (1963).
7. F. Swarts, Mem. acad. roy. Belg., 61, 94 (1901); Bull. acad. roy. Belg., 1903, 438.
8. А. Я. Якубович, В. А. Шпанский, А. Л. Лемке, ЖОХ, 24, 2257 (1954).

## Получение 2-галогид-*n*-алкил-1,3,2-оксаазафосфоланов

И. В. Мартынов, Ю. Л. Кругляк, С. И. Малекин  
Журнал общей химии, 1968 Т. 38 (10) 2343–2344

Среди ряда недавно описанных 2-замещенных *N*-алкил-1,3,2-оксаазафосфоланов имеются соединения, содержащие в качестве заместителя алкильные [1], арильные [2], алкоксильные [3], диалкиламинные [4] группировки, но отсутствуют 2-галогензамещенные соединения.

Оказалось, что 2-хлор- и 2-фтор-*N*-алкил-1,3,2-оксаазафосфоланы могут быть синтезированы по реакции 2-*N*-алкиламиноэтанола с  $PCl_3$  и  $PFCl_2$  соответственно.



X=Cl, (II) X=F.

При проведении реакций в бензоле при 10–15° в присутствии 2 молей триэтиламина выход соединений составляет 40–60%. Строение продуктов подтверждено взаимодействием *N*-метильного производного (Ia, R = CH<sub>3</sub>) со спиртом: при этом образуется 2-этокси-*N*-алкил-1,3,2-оксаазафосфолан, синтезированный ранее независимым способом [3].

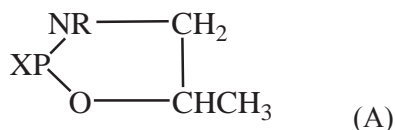
2-Хлор-3-метил-1,3,2-оксаазафосфолан (Ia), т. кип. 57–58° (2 мм),  $d_4^{20}$  1.2549,  $n_D^{20}$  1.5068,  $MR_D$  33.06; выч. 32.44. Найдено %: Cl 24.87, 25.01; N 9.87, 10.08; P 21.05, 21.19. C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>ClNOP. Вычислено %: Cl 25.41; N 10.05; P 22.20.

2-Фтор-3-метил-1,3,2-оксаазафосфолан (IIa, R = CH<sub>3</sub>), т. кип. 52–53° (50 мм),  $d_4^{20}$  1.1750,  $n_D^{20}$  1.4275,  $MR_D$  26.89; выч. 27.47. Найдено %: F 14.55, 14.85; N 11.73, 11.38; P 24.53, 24.66. C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>FNOP. Вычислено %: F 15.45; N 11.40; P 25.20.

Другим способом получения соединений (II) является обработка хлоридов (I) трехфтористой сурьмой. Реакция проводится в эфире при комнатной температуре; выход 30–50%.

2-Фтор-3-этил-1,3,2-оксаазафосфолан (IIб, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), т. кип. 70–71° (50 мм),  $d_4^{20}$  1.1400,  $n_D^{20}$  1.4330,  $MR_D$  31.24; выч. 32.09. Найдено %: N 10.34, 10.07. C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>FNOP. Вычислено %: N 10.20.

В аналогичные реакции вступают и другие β-аминоспирты. Для соединений с формулой (A),



полученных на основе 2-*N*-алкиламинопропанола, перечисляются X, R, т. кип., давление (в мм),  $d_4^{20}$ ,  $n_D^{20}$ : Cl, CH<sub>3</sub>, 62–62°, 1, 1.1777, 1.4957; Cl, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 55–57°, 0.02, 1.1555, 1.4920; F, CH<sub>3</sub>, 57–58°, 50, 1.1099, 1.4240; F, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 89–91°, 50, 1.0742, 1.4305.

### Литература

1. Э. Е. Нифантьев, А. П. Тусеев, В. В. Тарасов, ЖОХ, 36, 1124 (1966).
2. T. Mukaiyama, J. Jokota, Bull. Chem. Soc. Japan, 38, 858 (1965).
3. T. Mukaiyama, J. Kodaira, Bull. Chem. Soc. Japan, 39, 1297 (1966).
4. J. Kodaira, T. Mukaiyama, J. Org. Ch., 31, 2903 (1966).

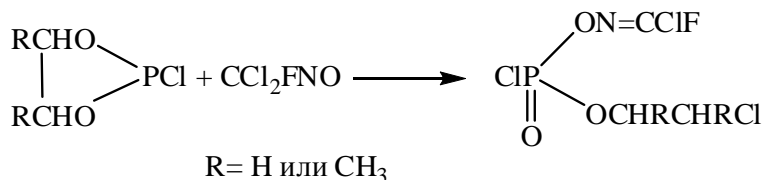
## Фосфорилированные оксимы.

### IV. Реакции 1,3,2-диокса- и 1,3,2-оксатиафосфоланов с $\alpha$ -галонитрозоалканами

И. В. Мартынов, Ю. Л. Кругляк, Г. А. Лейбовская,  
З. И. Хромова, О. Г. Струков  
Журнал общей химии. 1969. Т. 39 (5). С. 996.

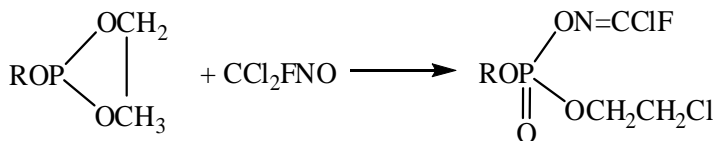
Реакции фосфитов с  $\alpha$ -галонитрозокарбонильными и  $\alpha$ -галонитрозо-соединениями подчиняются ряду общих закономерностей. Известно, что О-алкилэтиленгликольфосфиты (2-алкокси-1,3,3-диоксафосфоланы) реагируют с галонитрозокарбонильными соединениями с образованием виниловых эфиров кислот фосфора. Реакции протекают либо с отщеплением галонитрозного алкила, либо с раскрытием цикла [1], причем чаще наблюдается второе направление. Взаимодействие 1,3,2-диоксафосфоланов с  $\alpha$ -галонитрозо-соединениями не изучалось.

Возможность раскрытия фосфоланового цикла  $\alpha$ -хлорнитрозо-соединениями продемонстрирована нами на примере реакции фтордихлорнитрозо-метана с 2-хлор-1,3,2-диоксафосфоланом и 2-хлор-4,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоланом.



Реакции характеризуются высокими выходами конечных соединений (55–85%).

В случае 2-алкокси-1,3,2-диоксафосфоланов возникает возможность протекания реакций в двух направлениях, однако удается выделить только продукты, образующиеся при расщеплении цикла.

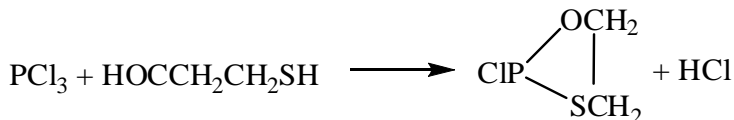


Выход соединений 40%. Направление реакции остается неизменным как при использовании 2-метокси-, так и 2-изобутокси-1,3,3-диоксафосфоланов.

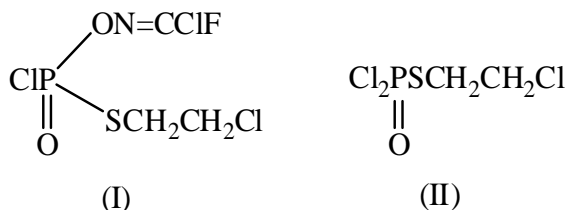
Диоксафосфолановое кольцо расщепляется аналогично и другими  $\alpha$ -хлорнитрозоалканами, в частности, 2-хлор-2-нитропропаном.

Представлялось интересным выяснить, как размыкается 1,3,2-оксатиафосфолановый цикл. Среди соединений трехвалентного фосфора описан

лишь один фосфолан этого типа, 2-хлор-1,3,2-оксатиафосфолан, получающийся при действии  $\text{PCl}_3$  на монотиоэтиленгликоль при  $5^\circ$  в присутствии пиридина. Авторы отмечали при этом, что попытки получения этого соединения в отсутствие оснований оказались неудачными [3]. Нам удалось показать, что реакция успешно может быть осуществлена в отсутствие основания при быстром удалении образующегося хлористого водорода из реакционной смеси, что достигается проведением реакции при более высокой температуре. Найдено, что при  $35^\circ$  (в хлористом метиле) и при  $60^\circ$  (в четыреххлористом углероде) выход соединения составляет 50–60%.



При взаимодействии 2-хлор-1,3,2-оксатиафосфолана с фтордихлорнитрозометаном уже при  $0$ – $10^\circ$  образуется с хорошим выходом (85%) О-фторхлорформимин-S- $\beta$ -хлорэтилхлорфосфат (I).



Особенностью реакции является расщепление кислород-углеродной связи при сохранении связи углерода с серой. В ИК-спектре соединения наблюдаются полосы, соответствующие фосфорильной группе ( $1250\text{ см}^{-1}$ ) и сере в тионильном положении ( $538\text{ см}^{-1}$ ) и отсутствует поглощение в области тионной серы ( $590$ – $700\text{ см}^{-1}$ ). Такое отнесение полос, характерных для связи фосфора с серой, согласуется с данными Читтенден и Томаса [2], связывающих наличие связей  $\text{P-S}$  и  $\text{P=S}$  в эфирах метилтиолфосфоновых кислот с появлением в ИК-спектрах полос поглощения в области  $520$ – $538$  и  $595$ – $650\text{ см}^{-1}$  соответственно.

Сохранение связи фосфор-сера свойственно некоторым другим реакциям оксатиафосфоланов, например, реакции хлорирования 2-хлор-1,3,2-оксатиафосфолана. При взаимодействии полученного соединения (II) со спиртом выделен S- $\beta$ -хлорэтилдиетилфосфат, в ИК-спектре которого наблюдались полосы поглощения в областях  $1265\text{ см}^{-1}$  ( $\text{P=O}$ ) и  $565\text{ см}^{-1}$  ( $\text{P-S}$ ).

Следует отметить, что при взаимодействии 2-алкокси-1,3,2-оксатиафосфолана с  $\alpha$ -хлорнитрозоалканами, так же, как и в случае 2-алкокси-1,3,2-диоксафосфоланов, галоидный алкил не выделяется, а расщепляется фосфолановое кольцо. Связь  $\text{P-S}$ , как и в предыдущих случаях, сохраняется.

## Экспериментальная часть

**2-Хлор-1,3,2-оксатиафосфолан.** 30 г монотиоэтиленгликоля добавляют по каплям при 30–35° в течение 1.5 часа к 53 г треххлористого фосфора в 100 мл безводного хлористого метилена. После выдержки в течение 1.5 часа реакционную массу перегоняют. Выделено 31 г продукта, т. кип. 78–79° (10 мм),  $d_4^{20}$  1.4807,  $n_D^{20}$  1.5940. Литературные данные [4]: т. кип. 84–85° (12 мм),  $d_4^{20}$  1.4781,  $n_D^{20}$  1.5870. Найдено %: Cl 25.41; 25.60; P 20.85, 21.08; S 21.56, 21.58.  $C_2H_4ClOPS$ . Вычислено %: Cl 24.90; P 21.75; S 22.40.

При проведении реакции в  $CCl_4$  при 60° выход составляет 60%.

Реакция 1,3,2-диокса- и оксатиафосфоланов с  $\alpha$ -хлорнитрозоалканами. Опыты проводят по однотипной методике. 0.04 г-мол. нитрозоалкана (дихлорфторнитрозометана или 2-хлор-2-нитрозопропана) барботируют при 0–10° в эфирный раствор 0.04 г-мол. соответствующего фосфолана, реакционную смесь перегоняют. Синтезированные соединения приведены в таблице.

**Взаимодействие 2-хлор-1,3,2-оксатиафосфолана с хлором.** Газообразный хлор пропускают до проскока через раствор 6.9 г фосфолана в 20 мл эфира при 15°. При перегонке выделяют 5.7 г (55.5%) S- $\beta$ -хлорэтилдихлорфосфата (II), т. кип. 91–92° (0.02 мм),  $d_4^{20}$  1.552,  $n_D^{20}$  1.5405,  $M_R$  43.10; выч. 43.68. Найдено %: Cl 48.54; 48.70; P 14.23, 14.41; S 15.83, 15.49.  $C_2H_4Cl_3OPS$ . Вычислено %: Cl 49.87; P 14.52; S 15.0.

При взаимодействии соединения (II) со спиртом в присутствии триэтиламина выделяют S- $\beta$ -хлорэтилдиэтилфосфат, выход 37%, т. кип. 88° (0.1 мм),  $d_4^{20}$  1.2260,  $n_D^{20}$  1.4825. ИК-спектр ( $I_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 1265с (P=O), 565ср (P–S), 1030с (P–OC). По литературным данным: т. кип. 68° (0.06 мм), 120° (4 мм),  $d_4^{20}$  1.2276,  $n_D^{20}$  1.4785.

## Выводы

1. Взаимодействие 2-хлор или 2-алкокси-1,3,2-диоксафосфоланов с  $\alpha$ -хлорнитрозоалканами приводит к расщеплению 1,3,2-диоксафосфоланового кольца с образованием соответствующих О-имин-О- $\beta$ -хлорэтилхлор (или О-алкил) фосфатов.
2. 1,3,2-Оксатиафосфолановый цикл под действием  $\alpha$ -хлорнитрозоалканов или хлора расщепляется с сохранением связи фосфор-сера и образованием соответствующих фосфорильных соединений.

## Литература

1. И. Л. Владимирова, А. Ф. Грапов, В. И. Ломакина. Реакции и методы исследования орг. соединений, 16, 7, изд. «Химия», М. (1966).
2. R. A Chittenden, Z. Thomas, Spectrochim. Acta, 20, 1679 (1964).
3. Н. А. Разумова, А. А. Петров, ЖОХ, 34, 356 (1964); Н. А. Разумова, Л. С. Ковалев, А. А. Петров, ЖОХ, 38, 126 (1968).
4. К. А. Петров, Г. А. Сокольский, Б. М. Полеес, ЖОХ, 26, 3381 (1956).

№ п. п.	Соединение	Выход (в %)	Т. кип. (р в мм)	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MR <sub>D</sub>	
						найдено	вычислено
1		54	73–75° (0.01)	1.5980	1.4600	44.20	44.58
2		84	84–85° (0.3)	1.4811	1.4552	52.50	53.42
3		40	98° (0.007)	1.4520	1.4430	46.30	45.80
4		40	108–111° (0.007)	1.3182	1.4410	59.30	59.24
5		30	120–125° (0.02)	1.1339	1.4460	63.80	63.34
6		84	101–105 (0.01)	1.6760	1.5190	49.70	51.78
7		50	-	1.2810	1.5065	60.30	61.90

\* Найдено %: S 11.42, 11.50. Вычислено %: S 11.60.

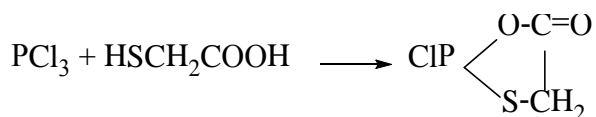
\*\* Найдено %: S 11.46, 11.68. Вычислено %: S 12.32.

## Фосфорилированные оксимы. V. Взаимодействие 4-оксо-1,3,2- оксатиафосфоланов с α-хлорнитрозоалканами

Ю. Л. Кругляк, Г. А. Лейбовская, О. Г. Струков, И. В. Мартынов.

Журнал общей химии, 1969, 39, с. 999–1001

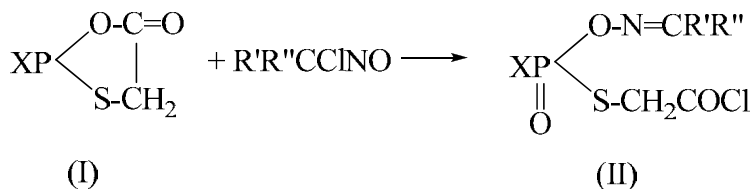
В предыдущей работе сообщалось, что 2-хлор- или 2-алкокси-1,3,2-оксатиафосфоланы реагируют с α-хлорнитрозоалканами с образованием О-имин-S-β-хлорэтилхлор (или алкил) фосфатов. Представлялось интересным изучить поведение в этой реакции соединений, содержащих 2-хлор-4-оксо-1,3,2-оксатиафосфолан [2], полученный из  $\text{PCl}_3$  и тиогликолевой кислоты.



Выход вещества авторами не указан; по нашим данным он составляет 35%. В ИК-спектре соединения содержатся интенсивные полосы поглощения в областях, характерных для колебания связей  $\text{P}=\text{Cl}$  ( $475 \text{ см}^{-1}$ ) и  $\text{C}=\text{O}$  ( $1815 \text{ см}^{-1}$ ). Высокую частоту поглощения карбоксильной группы можно объяснить тем, что она включена в 5-членный цикл [3].

При реакции 2-хлор-4-оксо-1,3,2-оксатиафосфолана с 2 молями диэтиламина с выходом 40% выделен 2-диэтиламино-4-оксо-1,3,2-оксатиафосфолан.

Взаимодействие как 2-хлор-, так и 2-бутоксид-4-оксо-1,3,2-оксатиафосфоланов с α-хлорнитрозоалканами протекает энергично и сопровождается расщеплением фосфоланового цикла по связи  $\text{C}-\text{O}$ . Образуются соответствующие фосфорильные соединения, содержащие серу в тиольном положении:



а)  $\text{X}=\text{Cl}$ ,  $\text{R}'=\text{Cl}$ ,  $\text{R}''=\text{F}$

б)  $\text{X}=i\text{-OC}_4\text{H}_9$ ,  $\text{R}'=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}''=\text{C}_2\text{H}_5$

Например, взаимодействие 2-хлор-4-оксо-1,3,2-оксатиафосфолана с дихлорфторнитрозометаном протекает в растворе диэтилового эфира при  $-10 \div 0^\circ\text{C}$ . В ИК-спектре образующегося О-фторхлорформимин-S-хлорацетилхлорфосфата наблюдаются полосы поглощения в областях  $1250$  ( $\text{P}=\text{O}$ ),



1650 ( $\text{N}=\text{C}$ ) и  $1818\text{ см}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ). В этом случае высокая частота поглощения  $\text{C}=\text{O}$ , по-видимому, объясняется присутствием соседнего хлора. По аналогичной схеме протекает взаимодействие изобутоксид-4-оксо-1,3,2-оксатиафосфолана с 2-хлор-2-нитрозобутаном.

## Экспериментальная часть

**2-Хлор-4-оксо-1,3,2-оксатиафосфолан (Ia).** 30 г  $\text{PCl}_3$  по каплям прибавляют в кипящий раствор 20 г тиогликолевой кислоты в 120 мл хлороформа. Реакционную смесь кипятят 6 часов до полного выделения  $\text{HCl}$ . Выделено 11.6 г (Ia), т. кип.  $78-80^\circ\text{C}$  (5 мм),  $d_4^{20}$  1.627,  $n_D^{20}$  1.600,  $M_{\text{R}_D}$  32.91; выч. 33.11. Литературные данные [2]: т. кип.  $93^\circ\text{C}$  (13 мм). Найдено %: Cl 22.90; 23.08; P 19.19; 19.29; S 19.52; 19.31.  $\text{C}_2\text{H}_2\text{ClO}_2\text{PS}$ . Вычислено %: Cl 22.70; P 19.80; S 20.41.

**2-Диэтиламино-4-оксо-1,3,2-оксатиафосфолан** получен при реакции (Ia) с 2 молями диэтиламина в абсолютном эфире. Выход 40%. Жидкость, разлагающаяся при перегонке в вакууме (0.01 мм);  $d_4^{20}$  1.2240,  $n_D^{20}$  1.5465,  $M_{\text{R}_D}$  49.96; выч. 50.64. Найдено %: N 7.50; 7.57; P 16.00; 15.94; S 16.74; 16.92.  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{PS}$ . Вычислено %: N 7.25; P 16.10; S 16.60.

**2-Изобутоксид-4-оксо-1,3,2-оксатиафосфолан (Iб)** получен при реакции (Ia) с изобутиловым спиртом в присутствии пиридина в растворе эфира. Выход 45%. Т. кип.  $76-78^\circ\text{C}$  (0.006 мм),  $d_4^{20}$  1.194,  $n_D^{20}$  1.5025,  $M_{\text{R}_D}$  47.97; выч. 48.03. Найдено %: P 15.51; 15.58; S 15.92; 16.06.  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3\text{PS}$ . Вычислено %: P 15.95; S 16.50.

Реакция 2-хлор-4-оксо-1,3,2-оксатиафосфолана с фтордихлорнитрозометаном. 6.9 г фтордихлорнитрозометана пропускают при  $-10\div 0^\circ\text{C}$  в раствор 8.15 г (Ia) в 50 мл абсолютного эфира. Упаривают растворитель и реакционную массу перегоняют. Выделяют 6 г (40%) О-фторхлорформимин-*S*-хлор-ацетилхлорфосфата (IIa). Т. кип.  $93-95^\circ\text{C}$  (0.004 мм),  $d_4^{20}$  1.6830,  $n_D^{20}$  1.5220,  $M_{\text{R}_D}$  52.29; выч. 51.89. Найдено %: N 4.96; 4.98; P 10.05; 10.26.  $\text{C}_3\text{H}_2\text{Cl}_3\text{FNO}_3\text{PS}$ . Вычислено %: N 4.85; P 10.75.

Реакция 2-изобутоксид-4-оксо-1,3,2-оксатиафосфолана с 2-хлор-2-нитрозобутаном. К 6 г (Iб) в 30 мл абсолютного эфира добавляют по каплям 4 г 2-хлор-2-нитрозобутана при  $-10\div 0^\circ\text{C}$ . Выделяют 9.2 г (90%) О-метилэтилформимин-*S*-хлор-ацетил-О-изобутилфосфата (IIб),  $d_4^{20}$  1.1830,  $n_D^{20}$  1.4850,  $M_{\text{R}_D}$  76.40; выч. 75.25. Найдено %: Cl 11.54, 11.78; N 4.72, 4.89; P 10.51, 10.70.  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4\text{PS}$ . Вычислено %: Cl 11.25; N 4.45; P 9.85.

## Выводы

1. При взаимодействии 2-замещенных 4-оксо-1,3,2-оксатиафосфоланов с  $\alpha$ -хлорнитрозоалканами происходит расщепление фосфоланового цикла по связи  $\text{C}-\text{O}$  с образованием соответствующих фосфорильных соединений.
2. Синтезированы некоторые 2-диалкиламино- и 2-алкокси-4-оксо-1,3,2-оксатиафосфоланы.

## Литература

1. И. В. Мартынов, Ю. Л. Кругляк, Г. А. Лейбовская, З. И. Хромова, О. Г. Струков. ЖОХ. 1969. Т. 39. С. 996.
2. F. Arndt, N. Bekir. Ber. 1930. V. 63B. P. 2390.
3. J. F. Grove, H. A. Willis. J. Chem. Soc. 1951. P. 877.
4. R. S. Rasmussen, R. R. Brattain. J. Am. Chem. Soc. 1949. V. 71. P. 1073.

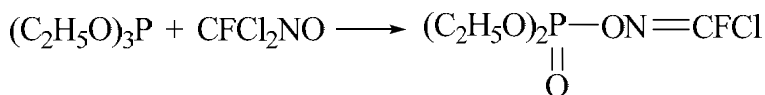
## Фосфорилированные оксимы. I. Взаимодействие галоидалкилфосфитов с $\alpha$ -хлорнитрозоалканами

И. В. Мартынов, Ю. Л. Кругляк, Н. Ф. Привезенцева

Журнал общей химии, 1967, 37, 1125–1130

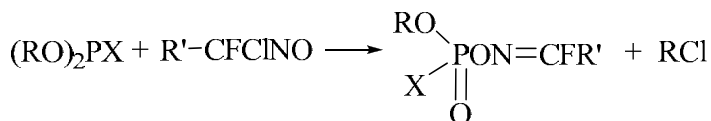
Реакция эфиров фосфористой кислоты с  $\alpha$ -хлорнитрозоалканами, приводящая к образованию О-фосфорилированных оксимов, впервые изучена Алленом [1]. Недавно было показано [2], что она может быть распространена и на ряд  $\alpha$ -хлорперфторнитрозоалканов:  $\text{CF}_3\text{CFCINO}$ ,  $\text{CF}_3\text{Cl}_2\text{NO}$ ,  $\text{CF}_2(\text{NO}_2)\text{CFCINO}$ ,  $(\text{CF}_3)_2\text{CCINO}$ .

В реакцию вступают и другие фторированные  $\alpha$ -хлорнитрозоалканы. Например, нами установлено, что триэтилфосфит легко реагирует с дихлорфторнитрозометаном, образуя диэтилфосфат фторхлорформоксима.



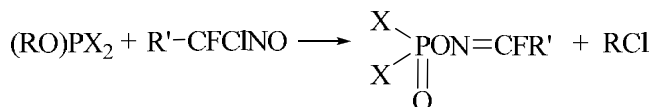
Реакция проводится в среде  $\text{CCl}_4$ ; в отсутствие растворителя она протекает со взрывом. Столь энергичное течение реакции позволило предположить, что  $\alpha$ -хлорнитрозоалканы будут реагировать и с соединениями трехвалентного фосфора, менее нуклеофильными, чем триалкилфосфиты, например, с галоидалкилфосфитами.

Взаимодействие галоидалкилфосфитов с  $\alpha$ -хлорнитрозо соединениями до настоящего времени не изучалось. На примере реакций  $\text{CF}_2\text{ClNO}$ ,  $\text{CFCl}_2\text{NO}$ ,  $\text{CF}_2(\text{NO}_2)\text{CFCINO}$  с диалкилхлор- и диалкилфторфосфитами нам удалось показать, что оно протекает в мягких условиях с удовлетворительными выходами по схеме:



R= алкил, R'= Cl, F, CF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>; X=Cl, F

Аналогично протекают реакции и с алкилдихлор- и алкилдибромфосфитами.



R'= Cl, F, CF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>; X=Cl, Br

Константы синтезированных соединений, выходы и результаты элементного анализа представлены в таблицах 1 и 2.

Таким образом, взаимодействие галоидалкилфосфитов с α-хлорнитрозоалканами позволяет получить ряд О-фосфорилированных оксимоов, содержащих при фосфоре подвижные атомы галогенов. Замещение этих атомов на другие функциональные группы, по-видимому, значительно расширит возможности синтеза фосфорилированных оксимоов.

## Экспериментальная часть

### Получение диалкилфосфатов замещенных формоксимоов

**Диэтилфосфат хлорформоксимоа.** 6.5 г фторхлорнитрозометана растворяют в 50 мл безводного четыреххлористого углерода и в эту смесь добавляют при перемешивании в течение 1 часа при температуре от –5 до 0°С 9 г триэтилфосфита. В процессе реакции наблюдается постепенное ослабление синей окраски реакционной массы. В дальнейшем реакционную смесь выдерживают еще 1.5 часа при комнатной температуре и 30 минут при 50°С. Проскок фтордихлорнитрозометана в ловушку, охлажденную до –80°С, составляет 0.5 г. При перегонке реакционной массы красно-бурого цвета получают 7 г (61%) диэтилфосфата фторхлорформоксимоа (см. таблицы, соединение 3).

**Диметилфосфат фтор(дифторнитрометил)формоксимоа.** В раствор 8.0 г 1-нитро-2-хлор-2-нитрозотрифторэтана в 10 мл четыреххлористого углерода постепенно при комнатной температуре по каплям добавляют 5.5 г триметилфосфита в 10 мл четыреххлористого углерода. После разгонки выделяют 6.5 г (59%) диметилфосфата фтор(дифторнитрометил)формоксимоа (см. таблицы, соединение 2).

### Получение дигалоидфосфатов замещенных формоксимоов

**Дихлорфосфат фторхлорформоксимоа.** 7.4 г этилдихлорфосфита добавляют при 0°С по каплям при перемешивании к раствору 6.6 г фтордихлорнитрозометана в 20 мл четыреххлористого углерода, затем реакционную смесь

выдерживают 1 час при 50°C и при перегонке выделяют 5.5 г (51%) дихлорфосфата фторхлорформоксима (см. таблицы, соединение 4).

**Дибромфосфат фторхлорформоксима.** 5.6 г фтордихлорнитрозометана пропускают при 10°C в 10.0 г этилдибромфосфита. При перегонке выделяют 3.0 г (24%) дибромфосфата фторхлорформоксима (см. таблицы, соединение 7).

#### **Получение алкилгалоидфосфатов замещенных формоксимов**

**Изопропилхлорфосфат дифторхлорформоксима.** 2.0 г дифторхлорнитрозометана пропускают при охлаждении через 3.2 г диизопропилфосфита, затем смесь нагревают в течение получаса при 50°C. При перегонке выделяют 0.5 г (12%) изопропилхлорфосфата дифторхлорформоксима (см. таблицы, соединение 14).

**Метилфторфосфат фтор(дифторнитрометил)формоксима.** 2.9 г диметилфторфосфита по каплям при 0°C добавляют к 4.7 г 1-нитро-2-хлор-2-нитрозотрифторэтана. При перегонке выделяют 4.1 г (66%) метилфторфосфата(дифторнитрометил)формоксима (см. таблицы, соединение 22).

**Этилбромфосфат фторхлорформоксима.** 3.1 г фтордихлорнитрозометана при 0–10°C пропускают в 4.7 г диэтилбромфосфата. При перегонке выделяют 2.0 г (32%) этилбромфосфата фторхлорформоксима (см. таблицы, соединение 17).

Таблица 1. Фосфаты замещенных оксидов.

№	Соединение	Выход %	Т. кип °C (р, мм.рт.ст)	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	$MR_D$	
						Найдено	Вычислено
1	$(CH_3O)_2P(O)ON=CFCI$	15	71(3)	1.3920	1.4145	36.72	35.60
2	$(CH_3O)_2P(O)ON=CFCF_2NO_2$	59	84(3)	1.5160	1.3963	42.11	41.36
3	$(C_2H_5O)_2P(O)ON=CFCI$	61	89(3)	1.3090	1.4240	45.53	44.84
4	$Cl_2P(O)ON=CFCI$	51	61–62 (6)	1.7080	1.4565	34.14	33.56
5	$Cl_2P(O)ON=CF_2$	45	65(20)	1.6360	1.4231	30.71	29.10
6	$Cl_2P(O)ON=CFCF_2NO_2$	60	65(3)	1.7470	1.4245	40.20	40.26
7	$Br_2P(O)ON=CFCI$	24	60(0.1)	2.2030	1.5093	41.00	39.38
8	$\begin{array}{c} CH_3O \\   \\ Cl-P(O)ON=CFCI \end{array}$	20	95(6)	1.5790	1.4390	34.98	34.82
9	$\begin{array}{c} C_2H_5O \\   \\ Cl-P(O)ON=CFCI \end{array}$	47	77–79(3)	1.4490	1.4369	40.48	39.20
10	$\begin{array}{c} i-C_3H_7O \\   \\ Cl-P(O)ON=CFCI \end{array}$	59	64–66(2)	1.3690	1.4300	44.92	44.19
11	$\begin{array}{c} n-C_3H_7O \\   \\ Cl-P(O)ON=CFCI \end{array}$	25	100(10)	1.3480	1.4310	45.54	44.22
12	$\begin{array}{c} CH_3O \\   \\ Cl-P(O)ON=CF_2 \end{array}$	75	59(2)	1.5490	1.4036	30.25	29.76
13	$\begin{array}{c} C_2H_5O \\   \\ Cl-P(O)ON=CF_2 \end{array}$	50	65(2)	1.4050	1.4062	36.10	34.72
14	$\begin{array}{c} i-C_3H_7O \\   \\ Cl-P(O)ON=CF_2 \end{array}$	12	61(2)	1.3720	1.4079	39.59	39.00
15	$\begin{array}{c} CH_3O \\   \\ Cl-P(O)ON=CFCF_2NO_2 \end{array}$	39	86(3)	1.6270	1.4045	40.59	40.41
16	$\begin{array}{c} C_2H_5O \\   \\ Cl-P(O)ON=CFCF_2NO_2 \end{array}$	57	73(0.1)	1.5140	1.4110	46.50	45.88
17	$\begin{array}{c} C_2H_5O \\   \\ Br-P(O)ON=CFCI \end{array}$	32	101(1)	1.6970	1.4564	43.01	42.46
18	$\begin{array}{c} CH_3O \\   \\ F-P(O)ON=CFCI \end{array}$	40	70(2)	1.5070	1.3910	30.25	29.76
19	$\begin{array}{c} C_2H_5O \\   \\ F-P(O)ON=CFCI \end{array}$	45	75(4)	1.4450	1.3940	34.30	34.58
20	$\begin{array}{c} CH_3O \\   \\ Cl-P(O)ON=CF_2 \end{array}$	75	58(20)	1.4240	1.3575	27.20	25.52
21	$\begin{array}{c} C_2H_5O \\   \\ Cl-P(O)ON=CF_2 \end{array}$	45	54(5)	1.3950	1.3600	30.21	30.14
22	$\begin{array}{c} CH_3O \\   \\ F-P(O)ON=CFCF_2NO_2 \end{array}$	66	76(3)	1.6390	1.3781	35.63	35.83
23	$\begin{array}{c} C_2H_5O \\   \\ F-P(O)ON=CFCF_2NO_2 \end{array}$	30	81(5)	1.5060	1.3742	40.60	40.46

Таблица 2. Результаты элементного анализа соединений 1–23.

№ соеди- не- ния	Найдено %						Брутто- формула	Вычислено %					
	C	H	Cl	F	N	P		C	H	Cl	F	N	P
1	17.62;18.12	3.45; 3.58	18.37;18.74	-	5.85; 5.73	15.43;15.50	$C_3H_6ClFNO_4P$	17.51	2.92	17.30	-	6.82	15.12
2	-	-	-	23.41;23.48	9.88; 9.52	11.91;12.01	$C_4H_6F_3NO_3P$	-	-	-	21.42	10.52	11.66
3	-	-	14.98;14.89	8.18;8.00	6.02; 5.97	13.5;13.37	$C_3H_{10}ClFNO_4P$	-	-	15.20	8.14	6.00	13.25
4	6.06;6.17	-	48.85;48.24	8.60; 8.70	6.45; 6.60	14.11;13.97	$CCl_3FNO_3P$	5.61	-	49.63	8.85	6.52	14.45
5	5.72;5.86	-	-	-	-	15.96;16.02	$CCl_3F_2NO_3P$	6.06	-	-	-	-	15.66
6	-	-	26.18;26.01	20.06;20.10	9.60; 9.84	11.47;11.56	$CCl_3F_3N_2O_4P$	-	-	25.83	20.37	10.18	11.26
7	-	-	52.22;52.24	7.90; 7.91	5.56; 5.31	11.53;11.58	$CBr_2ClFNO_2P$	-	-	52.70	7.28	4.62	10.42
8	-	-	32.80;32.71	8.51; 8.42	6.70; 6.57	13.96;13.62	$C_2H_3Cl_2FNO_3P$	-	-	33.80	9.06	6.67	14.75
9	-	-	-	7.83; 7.74	6.00; 5.95	14.08;13.88	$C_3H_3Cl_2FNO_3P$	-	-	-	8.50	6.25	13.82
10	-	-	29.01;28.48	8.13; 8.26	5.53; 5.96	13.57;13.50	$C_4H_7Cl_3FNO_3P$	-	-	29.81	7.98	5.88	13.02
11	-	-	29.29;29.33	7.63; 7.68	5.74; 5.64	12.92;13.04	$C_4H_7Cl_3FNO_3P$	-	-	29.81	7.98	5.88	13.02
12	-	-	-	19.00;18.76	7.40; 7.14	15.57;15.17	$C_3H_3ClF_2NO_3P$	-	-	-	19.72	7.24	16.06
13	-	-	17.98;17.99	18.15;18.46	6.74; 6.21	14.60;14.16	$C_3H_2ClF_2NO_3P$	-	-	17.10	18.30	6.75	14.93
14	-	-	16.56;16.08	17.90;18.18	6.55; 6.37	14.04;14.15	$C_4H_2ClF_2NO_3P$	-	-	16.08	17.15	6.33	14.00
15	-	-	13.05;13.12	21.60;21.55	10.56;10.48	11.72;11.56	$C_3H_3ClF_3NO_3P$	-	-	13.10	21.12	10.33	11.46
16	-	-	12.18;12.21	18.47;18.16	9.19;9.09	11.14;11.22	$C_4H_3ClF_3NO_3P$	-	-	12.48	20.02	9.85	10.89
17	-	-	29.44;29.40	8.11; 8.20	5.63;5.70	10.02;9.96	$C_3H_3BrClFNO_3P$	-	-	29.81	7.09	5.22	11.53
18	12.87;13.20	2.00; 2.03	18.86;18.54	-	6.98;6.52	15.61;15.45	$C_2H_3ClF_2NO_3P$	12.41	1.55	18.32	-	7.24	16.06
19	17.20;16.89	2.52; 2.40	-	17.56;17.28	6.90;6.65	14.10;14.04	$C_3H_3ClF_2NO_3P$	17.33	2.41	-	18.30	6.75	14.96
20	-	-	-	32.51;32.02	-	-	$C_2H_3F_3NO_3P$	-	-	-	32.20	-	-
21	-	-	-	-	6.63;6.46	15.54;15.51	$C_3H_3F_3NO_3P$	-	-	-	-	7.34	16.20
22	-	-	-	29.75;30.05	11.20;11.17	11.93;11.90	$C_3H_3F_4N_2O_3P$	-	-	-	29.95	12.21	12.21
23	-	-	-	27.85;27.66	10.08;9.61	13.33;13.46	$C_4H_5F_4N_2O_3P$	-	-	-	28.35	10.42	11.57





Таблица 1. Фосфаты дихлорформоксима

№	Соединение	Выход %	Т. кип°С (р.мм. рт.ст)	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	$MR_D$		Найдено %			Вычислено %		
						Найдено	Вычислено	Cl	N	P	Cl	N	P
1		53	57(2)	1.4880	1.4082	34.93	34.72	-	6.50, 6.54	14.71, 14.77	-	6.77	14.77
2		45	87(4)	1.3660	1.4100	40.60	39.35	-	5.96, 5.94	14.76, 14.86	-	6.25	13.83
3		25	82(1)	1.5830	1.4666	39.55	39.55	47.45, 47.81	6.18, 6.14	13.60, 13.72	47.20	6.19	13.70
4		16	90(2)	1.4000	1.4628	50.05	48.49	41.57, 41.54	5.25, 4.98	11.29, 11.00	41.90	5.50	12.18
5		10	75(5)	1.7360	1.5065	39.57	38.53	60.11, 60.20	12.70, 12.78	12.70, 12.78	61.50	6.05	13.43

## Экспериментальная часть

**Метилфторфосфат дихлорформоксима.** 2 г диметилфторфосфита добавляют по каплям при 20–40°C к 1.5 г трихлорнитрометана и при перегонке реакционной массы выделяют 1 г (53%) метилфторфосфат дихлорформоксима (таблица 1, соединение 1).

**Метилхлорфосфат дихлорформоксима.** 5.15 г диметилхлорфосфита добавляют при 0°C по каплям к 3.3 г трихлорнитрометана, затем реакционную смесь выдерживают полчаса при 50°C. При перегонке получают 1.0 г (25%) метилхлорфосфата дихлорформоксима (таблица 1, соединение 3).

**Дихлорфосфат дихлорформоксима.** 16 г этилдихлорфосфита добавляют к смеси 9 г трихлорнитрометана и 2 г хлористого алюминия, выдерживают при перемешивании 2 часа при 100°C и оставляют на ночь. Разгонкой выделяют 2.6 г (10.4%) дихлорфосфата дихлорформоксима (таблица 1, соединение 5).

## Выводы

При взаимодействии трихлорнитрометана с галоидалкилфосфитами образуются алкилфторфосфаты, алкилхлорфосфаты и дихлорфосфаты дихлорформоксима.

## Литература

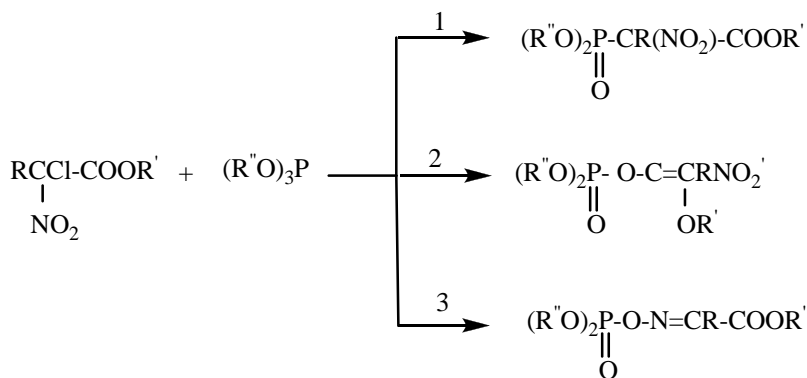
*J. F. Allen, J. Amer. Chem. Soc.* 1957. V. 79. P. 3071

## Фосфорилированные оксимы. III. Взаимодействие эфиров $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитрокарбоновых кислот с триалкилфосфитами

И. В. Мартынов, Ю. Л. Кругляк

Журнал общей химии, том XXXVII, 1967, выпуск 5, стр. 1132–1134

Ввиду полифункциональности эфиров  $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитрокарбоновых кислот можно полагать, что их реакции с триалкилфосфитами будут протекать по одному из следующих направлений:



Направление 1 (реакция Арбузова) свойственно для хлористых алкилов, направление 2 (реакция Перкова) – для эфиров некоторых галоидуксусных кислот, например, трихлоруксусной [1], направление 3 (реакция Аллена) – для  $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитроалканов [2].

Взаимодействие эфиров  $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитрокарбоновых кислот с триэтилфосфитом, как оказалось, протекает только по направлению 3. Реакцию проводили при 0–60° в течение нескольких часов. Во взаимодействие были вовлечены эфиры хлорнитроуксусной, фторхлорнитроуксусной и  $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитротрифторпропионовой кислот, причем на 1 моль эфира бралось 2 моля триэтилфосфита. Выход конечных соединений, выделяемых перегонкой, составлял 12–47%. Побочные продукты реакции – триэтилфосфат и хлористый этил.

Полученные конечные соединения являются фосфорилированными оксимами эфиров соответствующих глиоксальных кислот. Физические константы веществ приведены в таблице.

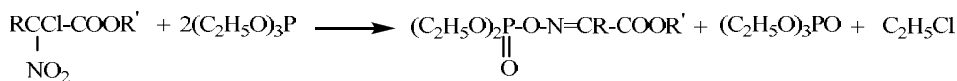
Строение соединений подтверждено данными ИК-спектров. В ИК-спектре продукта взаимодействия триэтилфосфита с этиловым эфиром хлорнитроуксусной кислоты (см. таблицу, соед. 2) наблюдаются полосы поглощения в областях 1280, 1755 и 1630  $\text{cm}^{-1}$ , характерные соответственно для  $\text{P}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{O}$  и  $\text{C}=\text{N}$  групп. Полосы поглощения, характерные для нитрогруп-

пы и двойной углерод-углеродной связи, отсутствуют. Это позволяет приписать соединению следующее строение:  $(C_2H_5O)_2P(O)-O-N=CH-COOC_2H_5$ .

В ИК-спектре специально приготовленного оксима этилового эфира глиоксалевой кислоты  $HON=CH-COOC_2H_5$  наблюдается идентичное расположение полос поглощения, характерных для  $C=O$  и  $C=N$  групп ( $1730$  и  $1630\text{ см}^{-1}$ ). Интенсивность поглощения в области  $C=N$  связи в  $O$ -фосфорилированных оксимах слабее.

При гидролизе фосфорилированных оксимов соляной кислотой количественно определяется фосфат-анион.

Таким образом, можно считать доказанным, что реакции триэтилфосфитов с эфирами  $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитрокарбоновых кислот протекают по уравнению



$R = H, F, CF_3$ ;  $R' = \text{алкил}$ .

Аналогично протекает реакция и с эфирами бромнитроуксусной кислоты. При взаимодействии триэтилфосфита с эфирами хлорнитроуксусной и бромнитроуксусной кислот образуются одни и те же соединения.

## Экспериментальная часть

**Реакция триэтилфосфита с этиловым эфиром хлорнитроуксусной кислоты.** 18 г триэтилфосфита загружают в колбу и при перемешивании в токе азота по каплям при  $0-10^\circ$  в течение 1 часа добавляют 9 г этилового эфира хлорнитроуксусной кислоты, затем реакционную смесь выдерживают 2 часа при  $50^\circ$  и оставляют на ночь. В процессе реакции выделяется 3.4 г (97.5%) хлористого этила. При перегонке получают 7 г (78%) триэтилфосфата и 2 г (14.6%) диэтилфосфата оксима этилового эфира глиоксалевой кислоты (см. таблицу, соед. 2).

Аналогичный продукт с выходом 15.5% образуется из триэтилфосфита и этилового эфира бромнитроуксусной кислоты. Найдено %: N 4.88, 5.12; P 12.52, 12.57.  $C_8H_{16}NO_6P$ . Вычислено %: N 5.54; P 12.25.

При гидролизе соединения соляной кислотой (1:1) в течение 15 часов при  $100^\circ$  количественно выделяется фосфат-ион, определяемый по выпадению осадков  $(NH_4)_3PO_4 \cdot 12MoO_3$  и  $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$ . Фосфит-ион не обнаружен (проба с сулемой).

Реакция триэтилфосфита с метиловым эфиром фторхлорнитроуксусной кислоты. 8.5 г метилового эфира фторхлорнитроуксусной кислоты по каплям при  $0-20^\circ$  добавляют к 17 г триэтилфосфита в условиях предыдущего опыта. Получают 2.3 г (18%) диэтилфосфата оксима метилового эфира фторглиоксалевой кислоты (см. таблицу, соед. 5).

Аналогично получены другие вещества, представленные в таблице.

## Выводы

Реакции триалкилфосфитов с эфирами  $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитрокарбоновых кислот протекают по механизму реакции Аллена с образованием фосфатов соответствующих оксимов.

## Литература

1. J. F. Allen, O. H. Jonhnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2871 (1955).
2. J. F. Allen, O. H. Jonhnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 3071, (1957).

№№ п. п.	Соединение	Вы- ход (в %)	Т. кип. ( <i>p</i> в мм)	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$	MR <sub>b</sub>		C	H	N	P	Формула	Вычислено %			
						най- дено	вы- чис- лено						C	H	N	P
1	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> )P(O)-O-N=CH-COOSH <sub>3</sub>	13	105– 115° (0.5)	1.2260	1.4359	50.19	50.83	34.46, 34.58	4.69, 4.79	4.33, 4.05	13.13, 12.43	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>6</sub> P	35.10	5.76	5.76	12.95
2	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> )P(O)-O-N=CH-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	15	111– 118° (0.5)	1.2220	1.4367	54.51	55.48	-	-	5.79, 5.82	12.84, 12.88	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>6</sub> P	-	-	5.54	12.25
3	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> )P(O)-O-N=CH-COOC <sub>3</sub> H <sub>7-14</sub>	13	135– 150° (0.5)	1.1720	1.4305	59.05	60.14	-	-	5.29, 5.10	11.72, 11.78	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>6</sub> P	-	-	5.25	11.69
4	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> )P(O)-O-N=CH-COOC <sub>3</sub> H <sub>7-400</sub>	12	122– 135° (0.5)	1.1430	1.4330	61.22	60.13	39.65, 39.74	6.06, 6.58	4.18, 4.42	12.26, 12.01	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>6</sub> P	40.40	6.73	5.25	11.61
5	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> )P(O)-O-N=CF-COOSH <sub>3</sub>	18	110– 120° (0.1)	1.2580	1.4300	52.76	50.98	-	7.40, 7.25	5.02, 5.18	11.79, 11.55	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> FNO <sub>6</sub> P	-	7.40	5.45	12.05
6	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> )P(O)-O-N=C(CF <sub>3</sub> )-COOSH <sub>3</sub>	47	110– 120° (1)	1.2980	1.3983	57.11	55.87	31.87, 31.71	4.63, 4.92	4.31, 4.59	9.08, 8.90	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> P	31.30	4.23	4.56	10.1
7	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> )P(O)-O-N=C(CF <sub>3</sub> )-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	47	122–12° (2)	1.2420	1.3950	61.95	60.52	34.78, 35.08	5.54, 5.78	4.35, 4.12	8.91, 8.98	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> P	33.70	4.67	4.36	9.65

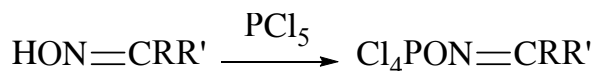


## Фосфорилированные оксимы. XI. Оксимтетрахлорфосфораны

Н. Ф. Привезенцева, Ф. Н. Челобов, Ю. Л. Кругляк, И. В. Мартынов

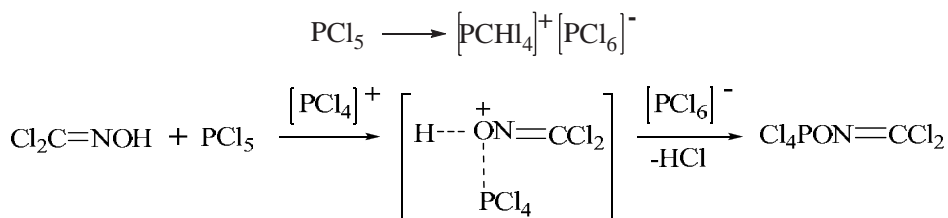
Журнал общей химии, 42(2), 1972, 305–307

Известно, что взаимодействие кетоксимов с пятихлористым фосфором сопровождается внутримолекулярной перегруппировкой Бекмана. Дюар считал [1], что начальной стадией реакции кетоксимов с пятихлористым фосфором является образование промежуточного оксимтетрахлорфосфорана, которое может быть описано следующей схемой:



Эта точка зрения используется для объяснения происходящих процессов [2,3], хотя оксимтетрахлорфосфораны до сих пор не были выделены.

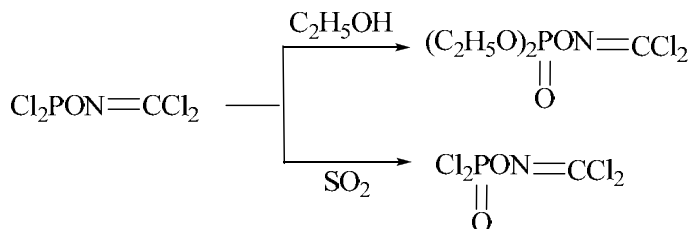
Нам удалось впервые выделить подобный фосфоран (дихлорформоксимтетрахлорфосфоран) по реакции пятихлористого фосфора с дихлорформоксимом.



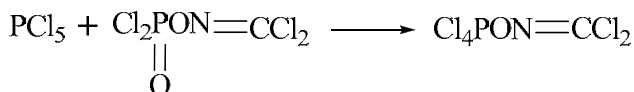
По-видимому, реакция пятихлористого фосфора с дихлорформоксимом начинается атакой катиона  $\text{PCl}_4^+$  по кислороду гидроксильной группы (с образованием фосфорана и выделением хлористого водорода). Реакция протекает в отсутствие растворителя и сопровождается понижением температуры реакционной смеси.

Образующийся дихлорформоксимтетрахлорфосфоран представляет собой бесцветную подвижную жидкость, перегоняющуюся в вакууме. Выход 75%. Строение дихлорформоксимтетрахлорфосфорана было подтверждено данными ИК-, ЯМР- и масс-спектров, а также химическими превращениями. Так, в ИК-спектре имеются полосы поглощения в области 435, 530 ( $\text{P}-\text{Cl}$ ) и  $1580 \text{ см}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{N}$ ). В спектре ЯМР  $\text{P}^{31}$  зарегистрирован единичный сигнал с химическим сдвигом  $\delta_{\text{P}}$  18 м. д. (относительно 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , что характерно для соединений пентакоординационного фосфора. Масс-спектрометрическое исследование показало, что основную часть масс-спектра составляют пики ионов, образованных при диссоциации связи кислород–азот, сопровождающейся отрывом одного или нескольких атомов хлора ( $\text{POCl}_3^+$ ,  $\text{POCl}_2^+$ ,  $\text{CNCl}^+$ ). Отмечены также и более крупные ионы, соответствующие отрыву от молекулы только атомов хлора (брутто-формулы  $\text{PONCCl}_4^+$ ,  $\text{PONCCl}_3^+$ ).

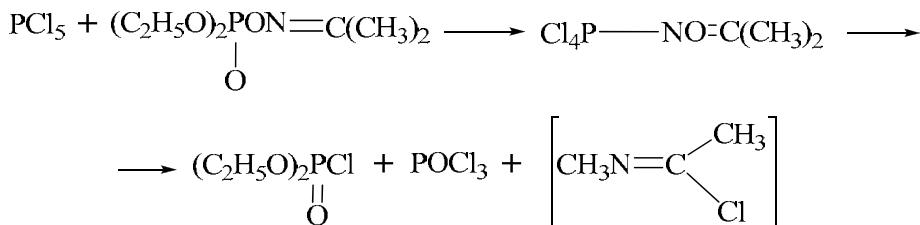
При взаимодействии дихлорформоксимтетрахлорфосфорана с этиловым спиртом образуется ранее ее описанный [4] О-дихлорформиминдиэтилфосфат; при взаимодействии с сернистым ангидридом также известный О-дихлорформиминдихлорфосфат [5]. Схемы реакций приведены ниже.



Показано, что дихлорформоксимтетрахлорфосфоран может быть получен встречным синтезом при действии пятихлористого фосфора на О-дихлорформиминдихлорфосфат при 190°C.



По-видимому, устойчивость дихлорформоксимтетрахлорфосфорана связана с невозможностью дальнейшего протекания реакции Бекмана ввиду отсутствия при атоме углерода оксима алкильных групп. Соответствующие фосфораны, образующиеся при реакции пятихлористого фосфора с кетоксимами или их фосфорилированными аналогами, неустойчивы. Например, взаимодействие О-диметилформиминдиэтилфосфата с пятихлористым фосфором бурно протекает уже при 20°C с образованием диэтилхлорфосфата и хлорокиси фосфора по следующей схеме:



## Экспериментальная часть

Дихлорформоксимтетрахлорфосфоран (из дихлорформоксима). К 15.5 г пятихлористого фосфора при комнатной температуре прибавляют по капле 8.5 г дихлорформоксима. Температура смеси снижается до 9°C. Смесь нагревают 30 минут при 50°C. Перегонкой выделено 15.4 г (72%) дихлорформоксимтетрахлорфосфорана, т. кип. 105°C (2мм),  $d_4^{20}$  1.7490,  $n_D^{20}$  1.5450,  $M_{\text{р}}$  51.70, выч. 50.15. Найдено %: Cl 74.08, 73.86; N 5.40, 5.41; P 10.28, 10.47. ССINOP. Вычислено %: Cl 74.50; N 4.95; P 10.85. ЯМР P<sup>31</sup>:  $\delta_{\text{р}}$  17.6 м. д. ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1580 (N=C), 435 и 530 (P=Cl).

Дихлорформоксимтетрахлорфосфоран (из дихлорформиминдихлорфосфата). К 8.12 г пятихлористого фосфора при комнатной температуре прибавляют по капле 9.0 г дихлорформиминдихлорфосфата, затем смесь нагревают до 190°C и выдерживают при этой температуре в течение 10–20 минут до полного удаления хлорокиси фосфора (8.7 г). Перегонкой выделено 4.5 г (40%) дихлорформоксимтетрахлорфосфорана, т. кип. 105°C (2 мм),  $d_4^{20}$  1.7530,  $n_D^{20}$  1.5440,  $M_{R_p}$  51.50, выч. 50.15. ЯМР  $P^{31}$ :  $\delta_p$  18.0 м. д.

Взаимодействие дихлорформоксимтетрахлорфосфорана с этиловым спиртом. К 7.3 г дихлорформоксимтетрахлорфосфорана при комнатной температуре прибавляют по капле 3.5 г этилового спирта. Затем смесь нагревают 30 минут при 50°C. Перегонкой выделено 1.5 г (25%) дихлорформиминдиэтилфосфата, т. кип. 88°C (0.1 мм),  $d_4^{20}$  1.3091,  $n_D^{20}$  1.4435. По литературным данным [4], т. кип. 80–85°C (0.2 мм),  $n_D^{20}$  1.4518.

Взаимодействие дихлорформоксимтетрахлорфосфорана с сернистым ангидридом. В 5.0 г дихлорформоксимтетрахлорфосфорана при комнатной температуре пропускают 1.1 г сернистого ангидрида. Перегонкой выделено 3.2 г (75%) дихлорформиминдихлорфосфата, т. кип. 76°C (3 мм),  $d_4^{20}$  1.7601,  $n_D^{20}$  1.5030. По литературным данным [5], т. кип. 75°C (5 мм),  $d_4^{20}$  1.7360,  $n_D^{20}$  1.5065.

Взаимодействие пятихлористого фосфора с диметилформиминдиэтилфосфатом. К 10.0 г пятихлористого фосфора при комнатной температуре прибавляют по капле 5.0 г диметилформиминдиэтилфосфата. Перегонкой выделено 2.2 г (54%) диэтилхлорфосфата, т. кип. 80°C (8 мм),  $d_4^{20}$  1.2100,  $n_D^{20}$  1.4220. Найдено %: Cl 20.71, 20.89; P 18.40, 18.59.  $C_4H_{10}ClO_3P$ . Вычислено %: Cl 20.57; P 17.97. По литературным данным [6], т. кип. 64°C (6 мм),  $n_D^{20}$  1.4167.

## Выводы

Реакцией пятихлористого фосфора с дихлорформоксимом или диметилформиминдихлорфосфатом выделен и охарактеризован дихлорформоксимтетрахлорфосфоран – первый представитель оксимтетрахлорфосфоранов, промежуточных продуктов реакции Бекмана.

## Литература

1. M. J. S. Dewar, The Electronic Theory of Organic Chemistry, 219 (1949).
2. К. Д. Неницеску, Органическая химия, ИЛ, 702, (1962).
3. H. Watanabe, C Mao, C. R. Hauser, J. Org. Chem., 34, 1787 (1969).
4. J. F. Allen, J. Am. Chem. Soc., 79, 3071 (1957).
5. И. В. Мартынов, Н. Ф. Привезенцева, Ю. Л. Кругляк, ЖОХ, 37, 1130 (1967).
6. G. M. StEinberg, J. Org. Chem., 15, 637 (1950).

# Получение галоидзамещенных эфиров карбоновых кислот

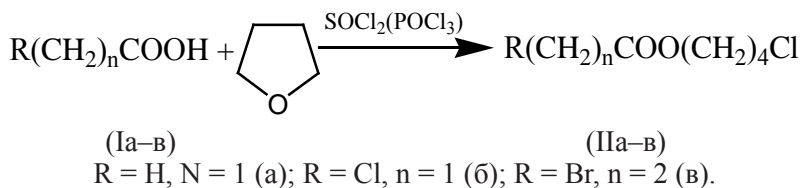
Юрганов А. И., Мартынов И. В.

Известия Академии наук. Серия химическая, 1981 (5) 1149–1150

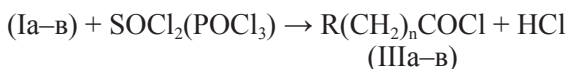
Известно, что циклические эфиры под действием галоидводородов, ангидридов и галоидангидридов карбоновых кислот расщепляются по связи C–O с образованием галоидзамещенных сложных эфиров [1–3], которые могут использоваться в качестве пластификаторов и полупродуктов в синтезе детергентов, спиртов, аминов и четвертичных солей аммония.

В [4–6] описаны способы расщепления ТГФ карбоновыми кислотами в присутствии галоидангидридов неорганических кислот и катализаторов – льюисовых кислот. Реакцию, как правило, проводят путем многочасового нагревания реакционной смеси при  $>100^\circ$ . Применение катализатора затрудняет выделение целевого продукта.

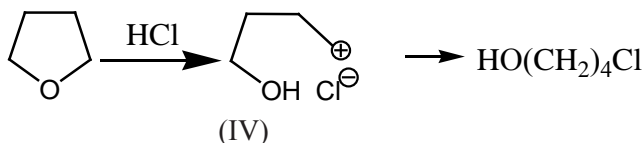
Нами получены 4-хлорбутиловые эфиры карбоновых кислот кипячением ТГФ, карбоновой кислоты и  $\text{SOCl}_2$  или  $\text{POCl}_3$  при  $65^\circ$  в течение 4–6 ч и выдержке реакционной смеси при комнатной температуре. Продукты реакции перегоняли полностью как индивидуальные вещества, за исключением 4-хлорбутилацетата, содержащего до 30% более высококипящих неидентифицированных продуктов.



$\text{SOCl}_2$  и  $\text{POCl}_3$ , видимо, сначала взаимодействуют с карбоновыми кислотами с образованием хлорангидридов (III) и HCl



HCl расщепляет ТГФ через промежуточный карбоний-катион [7] с образованием 4-хлорбутанола (IV)



Ацилирование (IV) хлорангидридом (III) приводит к эфиру (II). Расщепление кольца ТГФ протоном более вероятно, чем ацил-катионом, вслед-

ствие более быстрого и мягкого расщепления, чем в условиях, исключающих попадание в реакционную смесь галоидводородов [8].

В указанных условиях 1,4-диоксан не расщепляется после 6 ч кипячения.

## Экспериментальная часть

ТГФ перегоняли над Na,  $\text{SOCl}_2$  перегоняли с подсолнечным маслом. Остальные реагенты использовали без очистки. Однородность продуктов устанавливали с помощью ГЖХ и ТСХ. ИК-спектры записаны на приборе UR-20.

**4-Хлорбутиловый эфир  $\beta$ -бромпропионовой кислоты (Пв).** К раствору 0,05 моля  $\beta$ -бромпропионовой кислоты (Iв) в 15 мл ТГФ добавили 0,1 моля  $\text{SOCl}_2$ . Полученную смесь кипятили, выдерживали при  $\sim 20^\circ$  (продолжительность указана в таблице), упаривали в вакууме и из остатка перегонки выделено (Пв) (см. таблицу). Найдено: С 35,83; Н 5,13%.  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{BrClO}_2$ . Вычислено: С 34,52; Н 4,97%. ИК-спектр (пленка,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1732 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Аналогично получены эфиры (Па) и (Пб) (см. таблицу).

Синтез эфиров (Па–в) взаимодействием кислот (Iа–в) с ТГФ и  $\text{SOCl}_2$

Эфир	Время, ч		Выход %	Т. кип., $^\circ\text{C}$ , (р, мм рт. ст. )	$n_D^{20}$
	65°	20°			
(Па)	4	20	47	61–62 (3)	1,4348**
(Пб)	4	20	33	122–123 (12)	1,4636***
(Пб)*	6	15	50	123–124 (13)	1,4637***
(Пв)	6	48	93	138–140 (6)	1,4773

\* Вместо  $\text{SOCl}_2$  использован  $\text{POCl}_3$

\*\* Ср. [1]

\*\*\* Ср. [9]

## Выводы

Получены 4-хлорбутиловые эфиры карбоновых кислот взаимодействием карбоновых кислот с ТГФ в присутствии  $\text{SOCl}_2$  и  $\text{POCl}_3$ .

## Литература

1. Гольдфарб Я. Л., Сморгонский Л. М. Ж. общ. химии, 1938, 8, 1516.
2. Cloke I. B., Pilgrim P. I. J. Amer. Chem. Soc., 1939, 61, 2667.
3. Burwell R. L. Chem. Revs, 1954, 54, 615.
4. Пат. № 642.489 (Англия); Chem. Abstrts, 1952, 46, 132.
5. Пат. № 2.901.506 (США); РЖХим., 1961, 3Л41.
6. Пат. 547.494 (США); РЖХим., 1977, 22Н48П.
7. Фокин А. В., Коломец А. Ф., Федюшина Т. И. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1975, 670.
8. Испирян Р. М., Беленький Л. И., Гольдфарб Я. Л. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1967, 2513.
9. Пишинамаз-заде Б. Ф., Набиев Н. Н., Азерб. хим. ж., 1971, 92.

## Оценка электронодонорной и акцепторной способности некоторых активных центров в молекулах физиологически активных соединений

И. В. Мартынов, О. А. Раевский

Журнал всесоюзного химического общества им. Д. И. Менделеева,  
том XXVIII, 6, 1983, 716–717

Развитие физико-химического подхода к проблеме связи структуры вещества с проявляемым им биологическим действием обуславливает поиск простых и удобных способов характеристики электронодонорной или акцепторной способности атомов в сложных молекулах<sup>1,2</sup>. В качестве основы для такой работы можно использовать подход Иогансена, в котором энтальпия комплексообразования ( $\Delta H$ ) принимается пропорциональной произведению двух безразмерных величин: фактора  $i$ -акцептора ( $P_i$ ) и фактора  $j$ -донора ( $E_j$ ):

$$\Delta H = -\Delta H_{11} P_i E_j$$

где  $\Delta H_{11}$  – коэффициент для стандартного комплекса (диэтиловый эфир-фенол), равный 5,3 ккал/мол<sup>3</sup>.

В развитие подхода Иогансена предложено<sup>1</sup> энтальпию комплексообразования представлять в следующем виде:

$$\Delta H_{ij} = \Delta H_{11} E_i E_j$$

где  $\Delta H_{11}$  – абсолютное значение энтальпии стандартного комплекса;  $E_i$  – электроноакцепторный фактор (отрицательное число);  $E_j$  – электронодонорный фактор (положительное число). Следующим важным этапом исследований по указанной проблеме следует считать нахождение способа расчета значений  $E_i$  и  $E_j$ . В качестве первого шага в этом направлении можно использовать методы регрессионного анализа взаимосвязи величин  $E_i$  и  $E_j$  с константами заместителей, отражающих внутримолекулярные взаимодействия.

При межмолекулярных взаимодействиях органических молекул в качестве электронодонорных центров может выступать целый ряд атомов и групп. Чаще всего это атомы кислорода, азота и серы с различным окружением. В работе<sup>4</sup> нами представлена система уравнений, связывающая величины электронодонорных факторов атомов кислорода в различных типах связей с константами Тафта  $\delta^*$  и  $\delta^0_R$ , описывающих индукционное влияние и сопряжение. В настоящем сообщении аналогичная работа проведена и для электронодонорных центров, содержащих атомы серы и азота. Кроме того, рассмотрена электроноакцепторная способность водорода в некоторых производных.

В случае сульфидов был использован материал двух публикаций<sup>5,6</sup>. Несмотря на применение различных акцепторов, сходимость оцененных из

этих данных  $E_j$  для одинаковых сульфидов оказалась в пределах 0,02. Для этой группы соединений эффект сопряжения практически не ощущается, а влияние индукционного эффекта можно выразить следующей формулой:

$$E_j(-S-) = 0,56 - 0,25\Sigma\sigma^*$$

Соотношение справедливо для диалкил-, алкил-, арил-, диарилсульфидов. Формула (1) пригодна и для вычисления  $E_j$  циклических сульфидов. Для дисульфидов влияние индукционного эффекта становится несколько меньшим:

$$E_j(R-S-S-R') = 0,56 - 0,15\Sigma\sigma^*$$

В случае участия атома серы и образовании двойной связи влияние электронных эффектов заместителей на формирование электронодонорных свойств можно, согласно имеющимся данным<sup>7-13</sup>, отобразить следующим образом:

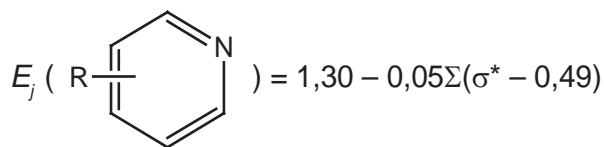
$$\begin{aligned} E_j(C=S) &= 0,92 - 0,08\Sigma\sigma^* \\ E_j(P=S) &= 1,05 - 0,07\Sigma\sigma^* \\ E_j(As=S) &= 1,08 - 0,40\Sigma\sigma^* - 0,60\Sigma\sigma_R^0 \end{aligned}$$

Среди физиологически активных веществ повсеместно встречаются различные азотные производные. В литературе имеется довольно много публикаций по оценке энтальпии Н-комплексов самых разнообразных видов, держащих электронодонорные азотные центры. Так, анализ материала<sup>14,15</sup> показывает, что электронодонорная способность атома азота в моно-, ди- и триалкиламинах является практически одинаковой ( $E_j(NR_3) = 1,54 \pm 0,05$ ). Такие же значения характерны для пиперидина ( $E_j = 1,58$ ) и N-Ме-пиперидина, т. е. соединений, в которых атом азота включен в насыщенный ненапряженный цикл.

Уже одно бензольное кольцо, присоединенное к азоту, приводит к значительному снижению электронодонорной способности этого атома. Так, в случае производных анилина зависимость  $E_j$  от констант заместителей можно представить следующим образом:

$$E_j(ArNH) = 1,11 - 0,05\Sigma(\sigma^* - 0,49) - 0,15\Sigma\sigma_R^0$$

В ряду производных пиридина электронодонорная способность атома азота становится малочувствительной к сопряжению:



В случае нитрильных соединений значения  $E_j$  зависят от внутримолекулярных эффектов таким образом:



$$E_j(\text{RC}^\circ\text{N}) = 0,74 - 0,105\sigma^* - 0,25\sigma^0_{\text{R}}$$

При межмолекулярных взаимодействиях органических молекул в качестве электронодонорных центров может выступать целый ряд атомов и групп. В качестве же партнера по взаимодействию, т. е. электроноакцепторного центра, обычно фигурирует какая-либо группировка с атомом водорода. Способность атома водорода к такому взаимодействию меняется в очень широких пределах в зависимости от природы атомов и групп, образующих с ним химическую связь. В литературе имеются довольно однородные и обширные данные по энтальпии Н-связывания спиртов, фенолов и карбоновых кислот<sup>3,16-18</sup>. Использование этого материала привело к следующим уравнениям:

$$\begin{aligned}E_j(\text{ROH}) &= -0,45\sigma^*_{\text{OR}} \\E_j(\text{ArOH}) &= -1,00 - 0,05\Sigma(\sigma^* - 0,49) - 0,20\Sigma\sigma^0_{\text{R}} \\E_j(\text{RCOOH}) &= -1,20 - 0,04\sigma^*\end{aligned}$$

Безусловно, электронодонорная и акцепторная способность физиологически активных молекул не исчерпывается участием в комплексообразовании только группировок, обсужденных в данной работе. К сожалению, для других фрагментов судить о внутримолекулярных факторах, влияющих на формирование их донорных или акцепторных свойств, затруднительно ввиду недостаточного массива достоверных данных. Накопление и систематизация такого материала являются актуальными как с позиции теоретической органической химии, так и конкретной оценки способности физиологически активных веществ взаимодействовать с биологическими рецепторами.

Авторы считают необходимым отметить, что все приведенные уравнения следует рассматривать как предварительные, дающие возможность примерно оценить величины  $E_i$  и  $E_j$ . С накоплением достоверного литературного и собственного материала значения коэффициентов будут уточнены в соответствии с результатами статистической обработки данных.

## Литература

1. О. А. Раевский, В. П. Новиков. Хим. -фармацевт. ж., 1982, 583.
2. О. А. Раевский, В. В. Авидон, В. П. Новиков. Там же, 1982, 968.
3. А. В. Иогансен. Теор. и эксперим. химия, 7, 302 (1971).
4. И. В. Мартынов, О. А. Раевский. Докл. АН СССР, 265, 664 (1982).
5. E. M. Arnett, L. L. Mitchell, T. S. Murty. J. Amer. Chem. Soc., 96, 3875 (1974).
6. I. M. Varakat. e. a., Trans. Faraday Soc., 65, 41 (1969).
7. Е. Н. Гурьянова, И. П. Гольдштейн, И. П. Ронн. Донорно-акцепторная связь. М., Химия, 1973.
8. Р. Р. Шагидуллин, И. П. Липатова, Л. И. Вачугова, С. А. Самарцева. Докл. АН СССР, 202, 617 (1972).
9. Ю. А. Боровиков, Ю. П. Егоров, В. Л. Семений. Ж. орг. химии, 46, 2608 (1976).
10. В. К. Позорель. Успехи химии, 46, 602 (1977).
11. Е. Г. Амарский, А. А. Швец, О. А. Осипов, В. А. Лиходивов. Коорд. химия, 1, 1326 (1975).

12. Л. А. Гончарова, А. А. Швец, О. А. Осипов. Ж. орг. химии, 51, 1450 (1981).
13. И. П. Гольдштейн, Ю. Г. Галитчетдинов, Е. Н. Гурьянова, А. С. Гельфонд, Б. Д. Чернокальский. Докл. АН СССР, 226, 1076 (1976).
14. И. А. Коппель, А. И. Паю. Реакц. способность орган. соедин., 11, №1, 121 (1974).
15. В. А. Терентьев. В сб. : Термодинамика донорно-акцепторной связи. Саратов, изд-во Саратовского университета, 1981, с. 65.
16. А. В. Иогансен. Ж. прикл. спектроскопии, 33, 460 (1980).
17. C. Vøged, R. S. Drago. J. Amer. Chem. Soc., 92, 5347 (1970).
18. H. Hadzi. J. Chem. Soc. Faraday Trans. Part II, 1973, 151.

## Нелинейная модель «гидрофобность– антиэстеразная активность» для некоторых типов фосфорорганических соединений

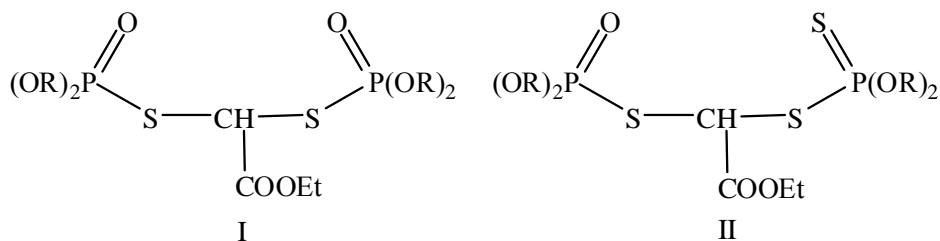
Фетисов В. И., Махаева Г. Ф., Лошадкин Н. А.,  
Мартынов И. В., Хаскин Б. А.

Биоорганическая химия. Том 10, № 10, 1984, с. 1353–1358

Рассмотрены зависимости антиэстеразной активности от структуры для карбэтоксис(диалкоксифосфорилтио)метанов (I) и карбэтоксидиалкокситиофосфорилоксиалкоксифосфорилтиометанов (II). Построены нелинейные регрессивные уравнения (параболические и билинейные), связывающие антиэстеразную активность соединений типа (I) и (II) с их гидрофобностью. Изучены зависимости индивидуальных констант от гидрофобности и предложены детальные механизмы взаимодействия соединений типа (I) и (II) с активными центрами эстераз, основанные на предположении о различных типах сорбции I и II в активных центрах ферментов.

Применимость билинейных моделей типа модели Кубиньи для изучения связи структура–антиферментативная активность проиллюстрирована несколькими уравнениями, построенными исходя из литературных данных по ингибированию эстераз различными фосфорорганическими соединениями.

Ранее нами изучалась зависимость антиэстеразной активности карбэтоксис(диалкоксифосфорилтио)метанов (I) и карбэтоксидиалкокситиофосфорилоксиалкоксифосфорилтиометанов (II) от их строения по отношению к трем эстеразам: ацетилхолилэстеразе сыворотки эритроцитов человека (КФ 3.1.1.7), бутирилхолилэстеразе сыворотки крови лошади (КФ 3.1.1.8) и карбоксилэстеразе печени крысы (КФ 3.1.1.1) [1].



где R = Et, Pr, Pr<sup>i</sup>, Bu, Bu<sup>i</sup>.

Было отмечено наличие нелинейной зависимости антиэстеразной активности от гидрофобности соединений [1]. Подобные нелинейные зависимости известны (например [2–4]) и для других структурных типов ингибиторов эстераз, причем сколько-нибудь приемлемого объяснения существования таких «физических уродцев» (по выражению К. Хэнча) до последнего времени не было, за исключением работы Франке [5], который предложил относить это явление за счет различия в участках сорбции на активном центре фермента для соединений с сильно различающейся гидрофобностью.

В настоящей работе мы предлагаем использовать для моделирования связи «структура–антиэстеразная активность» билинейную модель Кубиньи [6], рассматривающую зависимость биоактивности соединений от их гидрофобности путем учета распределения вещества в двух фазах: гидрофобной (рецепторной) и водной. Биоответ в этой модели пропорционален вероятности достижения веществом биомишени, причем вероятность в данном случае определяется на основе кинетической схемы перераспределения вещества между двумя фазами. Основное уравнение модели Кубиньи соответствует хорошо известному уравнению абсорбции вещества, растворенного в воде растворителем, не смешивающимся с водой:

$$\lg \text{BO} = a \lg P - b \lg(\beta P + 1) + c \quad (1)$$

где БО – биоответ, P – коэффициент распределения вещества между водной и гидрофобной (например, 1-октанол) фазами, a, b, c,  $\beta$  – параметры модели, определяемые из экспериментальных данных, причем отношение b/a характеризует количество фаз, а  $\beta$  – соотношения объемов гидрофобной и водной фаз.

Поскольку в двух предельных случаях ( $P \rightarrow 0$ ,  $P \rightarrow \infty$ ) это уравнение превращается в уравнение прямой линии с коэффициентами при  $\lg P$  a и (a-b) соответственно, модель называется билинейной.

Следует отметить, что существенным преимуществом модели Кубиньи по сравнению с параболической моделью Хэнча является возможность сущностной трактовки параметров модели.

Оказалось, что зависимость антиэстеразной активности соединений типа I и II ( $\lg k^{\text{II}}$ , где  $k^{\text{II}}$  – константа скорости ингибирования второго порядка) от их гидрофобности ( $\Sigma \pi$  – сумма констант гидрофобности заместителей

по Хэнчу) для каждого из ферментов (ацетилхолинэстеразы, бутирилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы) укладывается на одну плавную кривую при смещении кривых для соединений типа I ( $P=O$ ,  $P=O$ ) влево по оси абсцисс на 4,4 единицы гидрофобности. В случае ацетилхолинэстеразы кривую для соединений типа II необходимо дополнительно сместить вверх по оси ординат на 0,82 единицы активности ( $lgk^II$ ).

Такой прием, учитывающий различие в гидрофобности и активности двух изомеров, позволил нам построить параболические уравнения (2)–(4) по Хэнчу для соединений с неразветвленными заместителями. При моделировании использовалась суммарная константа гидрофобности только для заместителей с учетом поправки, т. е.  $\Sigma\pi^* = \Sigma\pi - 4,4$ , где  $\Sigma\pi^*$  – сумма констант гидрофобности заместителей по Хэнчу для соединений типа I, а  $\Sigma\pi$  – для соединений типа II (например, для этильных производных соединений типа I и II получены значения  $\Sigma\pi^* = -0,4$  и  $\Sigma\pi = 4,0$  соответственно).

$$lgk_A^{II} = 4,667 + 0,482\Sigma\pi^* - 0,032(\Sigma\pi^*)^2 \quad (2)$$

$r=0,979 \qquad s=0,206 \qquad F=34,8$

$$lgk_B^{II} = 6,888 + 0,466\Sigma\pi^* - 0,047(\Sigma\pi^*)^2 \quad (3)$$

$r=0,994 \qquad s=0,069 \qquad F=133,2$

$$lgk_K^{II} = 4,820 + 0,294\Sigma\pi^* - 0,019(\Sigma\pi^*)^2 \quad (4)$$

$r=0,968 \qquad s=0,162 \qquad F=22,2$

Константы с индексом А, В и К соответствуют значениям, полученным для ацетилхолинэстеразы, бутирилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы; n, r, s, F – соответственно количество точек, коэффициент множественной корреляции, стандартное отклонение, критерий Фишера.

При построении уравнения использовали величины, которые связаны с  $k^II$ . Рассчитанными по методу [7] следующим уравнением: ( $n=17$ ,  $r=0,997$ ) [1].

На основании уравнений (2)–(4) мы построили модели типа Кубиньи (5)–(7):

$$lgk_A^{II} = 4,777 + 0,301\Sigma\pi^* - 0,610 \lg[(1 + 10)^{\Sigma\pi^* - 7}] \quad (5)$$

$r=0,951 \qquad s=0,313 \qquad F=14,2$

$$lgk_B^{II} = 6,901 + 0,290\Sigma\pi^* - 0,545[(1 + 10)^{\Sigma\pi^* - 5}] \quad (6)$$

$r=0,934 \qquad s=0,118 \qquad F=44,4$

$$lgk_K^{II} = 4,841 + 0,208\Sigma\pi^* - 0,548[(1 + 10)^{\Sigma\pi^* - 7}] \quad (7)$$

$r=0,977 \qquad s=0,139 \qquad F=30,9$

Хорошие статистические показатели моделей свидетельствуют о применимости модели Кубиньи для анализа связи «структура–активность» в данном случае. Рассматриваемый нами пример не является единственным. Для иллюстрации ниже приведены уравнения, полученные с использованием литературных данных по взаимодействию фосфорорганических соединений с холинэстеразами: применялась модель Хэнча и в случае достаточного

количества точек – модель Кубиньи.

Для О-этил-п-нитрифенилалкилфосфонатов типа  $C_2H_5O(R)P(O)OC_6H_4NO_2$ -n (данные из [3]) с нормальными заместителями:

$$lgk_A^{II} = 6,848 + 0,45\pi - 0,281\pi^2 \quad (8)$$

$$n=6 \quad r=0,950 \quad s=0,226 \quad F=13,9$$

$$lgk_A^{II} = 6,571 + 1,595\pi - 2,571lg[(1 + 10)^{\pi-0,8}] \quad (9)$$

$$n=6 \quad r=0,976 \quad s=0,159 \quad F=26,7$$

для соединений с разветвленными заместителями:

$$lgk_A^{II} = 0,253 + 4,826\pi - 0,939\pi^2 \quad (10)$$

$$n=4 \quad r=0,934 \quad s=0,455 \quad F=3,4$$

Для нормальных О-алкил-п-нитрофенилметилфосфонатов типа  $RO(CH_3)P(O)OC_6H_4NO_2$ -n (по данным из [4]):

$$lgk_A^{II} = 4,813 + 2,526\pi - 0,651\pi^2 \quad (11)$$

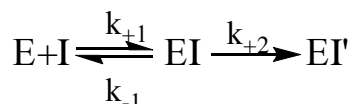
$$n=5 \quad r=0,997 \quad s=0,063 \quad F=152,2$$

$$lgk_A^{II} = 5,196 + 1,597\pi - 3,076lg[(1 + 10)^{\pi-1,9}] \quad (12)$$

$$n=5 \quad r=0,995 \quad s=0,074 \quad F=110,0$$

Аналогичные зависимости получены для бутирилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы.

Анализ уравнений (2)–(12) свидетельствует о применимости модели Кубиньи к изучению связи «структура–антиэстеразная активность». Вместе с тем в уравнениях (2)–(12) в качестве меры активности были использованы брутто-константы скорости второго порядка, тогда как для детального понимания процессов желательно рассматривать связь «структура–активность» на уровне индивидуальных констант. В качестве таковых обычно используют константы  $K_a$  (константа обратимого связывания) и  $k_{+2}$  (константа скорости стадии фосфорилирования). Эти константы могут быть вычислены из экспериментальных данных по уравнениям, выделенным на основании следующей кинетической схемы [7]:



где  $k_{+1}$ ,  $k_{-1}$ ,  $k_{+2}$  – константы скорости промежуточных стадий. Константа сродства ингибитора к ферменту  $K_a$  равна  $(k_{-1} + k_{+2})/k_{+1} \approx k_{-1}/k_{+1}$ . Бимолекулярная константа скорости угнетения фермента второго порядка ( $k''$ ) равна  $k_{-1}k_{+2}/(k_{-1} + k_{+2}) = k_{+2}/K_a$ . На рисунке в качестве примера приведены зависимости от гидрофобности индивидуальных констант ингибирования бутирил-

холинэстеразы соединениями типа I и II. Анализ таких зависимостей для  $\lg K_a$  (рисунок) позволяет предположить различный характер сорбции молекул типа I и II на активной поверхности фермента. Для соединений типа II ( $P=O$ ,  $P=S$ ) зависимость  $\lg K_a$  от гидрофобности имеет параболический характер, причем, судя по виду кривой (рисунок, а), сорбцию можно считать гидрофобной. В случае соединений типа I гидрофобное взаимодействие можно охарактеризовать как дисперсное – константа обратимого связывания линейно зависит от гидрофобности, а соединения с разветвленными заместителями выпадают из этой зависимости.

Зависимости  $\lg k_{+2}$  от гидрофобности для соединений типа I и II имеют характер параболических кривых, направленных противоположно друг другу (рисунок, б). Подобные зависимости для  $\lg k_{+2}$  наблюдались и в других случаях [8]. По всей видимости, константа  $k_{+2}$  кроме приписываемого ей смысла, вытекающего из кинетической схемы, отражает также гидрофобные взаимодействия с локальным окружением серина эстераз.

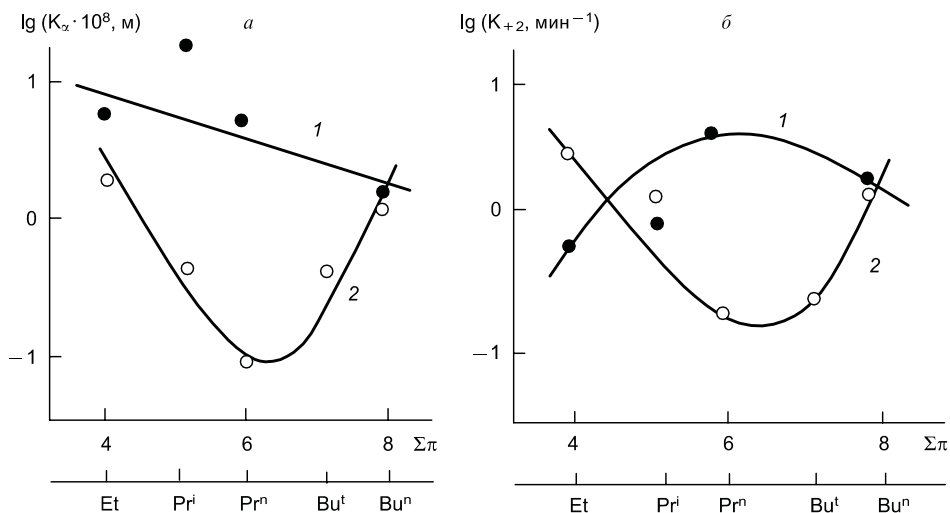


Рисунок 1. Зависимость константы  $K_a$  (а) и  $k_{+2}$  (б) от гидрофобности для ингибирования бутирилхолинэстеразы соединениями типов I (1) и II (2).

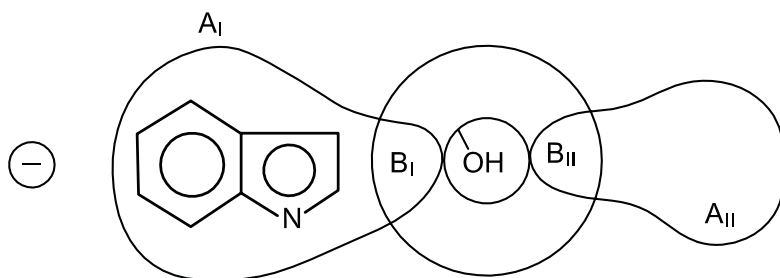
В этом случае противоположный ход зависимости  $\lg k_{+2}$  для соединений типа II ( $P=O$ ,  $P=S$ ) объясняется их «непродуктивной» сорбцией ( $k_{+2}$  минимально для соединений с оптимальным заместителем), т. е. для стадии, соответствующей  $k_{+2}$  наблюдается несоответствие принципу «лучшее связывание – лучший катализ».

В соответствии с вышеизложенным мы предлагаем следующую качественную модель сорбции веществ типов I и II на активном центре холинэстераз, предполагающую два молекулярных механизма взаимодействия форфорорганических ингибиторов с активными центрами эстераз  $A_1B_1$  (для соединений типа I) и  $A_{II}B_{II}$  (для соединений типа II), причем оба механизма реализуются поэтапно (этапы А и В).

В случае механизма  $A_I B_I$  молекула ингибитора первоначально сорбируется (этап А) на участке  $A_I$  активного центра за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий (вероятно, с индолом триптофана). Далее происходит десорбция–гидрофобная сорбция на эстеразном участке активного центра таким образом, что облегчается последующее фосфорилирование фермента (этап В).

В случае же механизма  $A_{II} B_{II}$  сорбция на обоих этапах определяется обобщенными гидрофобными взаимодействиями. «Обратный» вид зависимостей констант  $k_{+2}$  и  $K_a$  от гидрофобности для соединений типа II позволяет предположить, что в этом случае снижающая активность сорбция на этапе В компенсируется менее эффективной сорбцией на этапе А, так, что в соответствии с уравнением  $k'' = k_{+2}/K_a$  суммарный вид зависимостей  $\lg k''$  от гидрофобности будет описываться тем же уравнением, что и в случае механизма  $A_I B_I$ .

Отметим, что с точки зрения предполагаемых механизмов  $A_I B_I$  и  $A_{II} B_{II}$  и смысла модели Кубиньи [6] параметр  $\beta$  в моделях Кубиньи применительно к антиэстеразной активности можно трактовать как характеристику размеров областей гидрофобного окружения эстеразного центра, причем, как следует из уравнений (5)–(7), эти размеры приблизительно равны при реализации обоих механизмов. В целом механизмы  $A_I B_I$  и  $A_{II} B_{II}$  могут быть условно представлены следующей схемой:



На основании этой модели мы разработали количественную модель. Можно предположить, что на первом (обратимом) этапе эффективность взаимодействия ингибитора типа I с ферментом (вероятность в модели Кубиньи) будет определяться взаимодействием его с определенной группировкой активного центра, например индолом триптофана или имидазолом гистидина, так что  $\lg K_a$  должен линейно коррелировать с энергией дисперсионных взаимодействий – механизм  $A_I B_I$ . В пользу этого свидетельствует тот факт, что на рисунке б точки, соответствующие соединениям с разветвленными заместителями, не укладываются на прямую линии зависимости  $\lg K_a$  от  $\Sigma\pi$ , т. е. данное взаимодействие можно охарактеризовать как дисперсионное. Тогда для соединений с неразветвленными заместителями выполняется соотношение  $\lg K_a = a'\lg P + b'$ .

Эффективность взаимодействия (связывания) соединений типа II с ферментом будет определяться величиной, обратно пропорциональной вероятности сорбции. В соответствии с моделью Кубиньи [6], в которой вероятность определяется массой вещества, достигшего мишени или, наоборот, депонированного, в случае механизма  $A_{II} B_{II}$  имеем



$$\lg K_a = -a \lg \frac{P}{(\beta P + 1)} + b$$

где  $P$  – коэффициент распределения вещества в системе октанол–вода. В этом случае точки для соединений с разветвленными заместителями хорошо укладываются на параболу (точнее, на билинейную кривую).

Аналогичным образом при учете гидрофобных взаимодействий на втором этапе имеем

$$\text{для механизма } A_I B_I \text{ (соединения типа I) } \lg k_{+2} \sim \lg \frac{P}{\beta P + 1},$$

$$\text{для механизма } A_{II} B_{II} \text{ (соединения типа II) } \lg k_{+2} \sim - \lg \frac{P}{\beta P + 1}$$

Результирующий биоответ (в данном случае это биомолекулярная константа ингибирования  $k^{II} = k_{+2}/K_a$ ) пропорционален произведению вероятностей:

$$\lg k^{II} \sim \lg (Pr_I Pr_{II})$$

где  $Pr_I, Pr_{II}$  – вероятности осуществления соответствующих стадий; вероятности здесь определяются массой целевого расхода вещества (для второй стадии это масса вещества, профосфорилировавшего фермент).

С учетом дополнительных электронных ( $E_s$ ) и стерических ( $\sigma$ ) факторов общая модель имеет вид

$$\lg k^{II} = b_0 + b_1 \lg P = b_2 \lg(\beta P + 1) + b_3 E_s + b_4 \sigma \quad (13)$$

Кроме того, при учете других участков сорбции, как продуктивной, так и непродуктивной, гидрофобные члены в модели усложняются, и мы имеем общую модель:

$$\lg k^{II} = b_0 + b_1 \lg P - \sum_i b_i \lg(\beta P + 1) + c E_s + d \sigma \quad (14)$$

причем  $b_i$  могут иметь различные знаки, так что зависимость  $\lg k^{II}$  от гидрофобности может быть линейной, параболической и т. д.

Предлагаемая модель неявно содержит предположение о сложности стадий I и II, т. е. они неадекватны элементарным процессам сорбции и фосфорилирования, что хорошо иллюстрируется вышеприведенными зависимостями констант  $K_a$  и  $k_{+2}$  от строения соединений.

Таким образом, предложенный подход к моделированию «структура–антиэстеразная активность» позволяет объяснить вид зависимостей «гидрофобность–активность» как для изученных нами соединений, так и для соединений других структурных типов. Следствием предложенной общей модели является принципиальная возможность классифицировать фосфор-

органические ингибиторы эстераз по участкам сорбции на активном центре и, следовательно, возможность предсказывать вероятный синергизм ингибиторов различных структурных типов.

### Литература

1. Махаева Г. Ф., Шатаева Г. А., Янковская В. Л., Фетисов В. И., Лошадикин Н. А., Мартынов И. В., Хаскин Б. А., Шелученко О. Д. Биоорг. химия, 1984, т. 10, № 10, с. 1347–1352.
2. Садыков А. С., Розергарт Е. В., Абдувахобов А. А., Асланов Х. А. Холинэстеразы. Активный центр и механизм действия. Ташкент: ФАН, 1976, 206 с.
3. Fukuto T. R., Metkalf R. L. J. Med. Chem., 1959, v. 81, p. 372–377.
4. O'oms A. J. J. Ph. D. Thesis, Univ. Leiden, 1961, v. 2, p. 40–46.
5. Franke R., Kiihne R. Eur. J. Med. Chem. – Chimica Therap., 1978, v. 13, № 5, p. 388–402.
6. Kubinyi H. Arzneimitt. – Forschung, 1976, B. 26, № 11, S. 1991–1997.
7. Aldridge W. N., REiner E. Enzyme inhibitors as substrates. Amsterdam –London: North-Holland Publ. Comp., 1972.
8. Clothier B., Johnson M. K., REitner E. Biochim. Et biophys. acta, 1981, v. 660, № 2, p. 306–316.

## Антихолинэстеразное действие эфиров фторхлорнитроуксусной кислоты

Ю. Я. Иванов, В. К. Брель,

член-корреспондент АН СССР И. В. Мартынов

Доклады Академии Наук СССР, Том 279. № 2, 1984, с. 506–508

В данной статье представлены результаты фармакологических и биохимических опытов, позволившие нам сделать заключение о том, что эфиры фторхлорнитроуксусной кислоты (ФХНУК) обладают антихолинэстеразной активностью.

Работа с эфирами галогеннитроуксусных кислот (ГНУК) была начата с оценки их острой токсичности, которую определяли на мышках-самцах линии СВА массой 25–30 г при однократном введении веществ, растворенных в растительном масле, в желудок. Наблюдение за гибелью животных проводили в течение 5 суток. Вещества в каждой дозе испытывались на 5–6 животных. Среднесмертельные дозы ( $LD_{50}$ ) находили по Литфилдью и Вилкинсону [1].

Поскольку эфиры ФХНУК вызывали у мышей мышечную слабость, для выяснения механизма ее возникновения были поставлены опыты на изолированном по Бюльбринг [2] френико-диафрагмальном препарате крысы. Был использован физиологический раствор Лилея [3], окисгенированный карбогеном ( $CO_2$  – 5%,  $O_2$  – 95%), при 37° С, рН 7,4. Сокращения диафрагмы, вызванные раздражением нерва, регистрировали в изометрическом режиме с помощью динографа фирмы «Beckman» (США). Нерв стимулировали редкими (0,1 Гц) одиночными прямоугольными супрамаксимальными элек-

трическими импульсами длительностью 0,1 мс. Несколько раз в ходе опыта раздражение редкими импульсами прекращали и регистрировали ответ мышцы на стимуляцию в течение 4–5 секунд с частотой 20–50 Гц.

Биохимические опыты состояли в нахождении биомолекулярных констант необратимого ингибирования ( $k_2$ ) эфирами ФХНУК ацетилхолинэстеразы (АХЭ; ацетилгидролаза ацетилхолина, КФ 3.1.1.7.) из эритроцитов человека и холинэстеразы из крови лошади (БуХЭ; ацетилгидролаза ацилхолинов, КФ 3.1.1.8). Удельная активность АХЭ и БуХЭ была соответственно 2,8 и 9,6 Е/мг, оба фермента производства Пермского НИИ вакцин и сывороток. Активность АХЭ и БуХЭ определяли при температуре 25° С методом потенциометрического титрования с помощью автоматической системы рН-стат фирмы «Radiometer» (Дания). При работе с АХЭ реакционная смесь (рН 7,5) содержала: фосфатный буфер 0,002 М; КСl 0,02 М; АХЭ 0,24 мг/мл; ацетилхолинхлорид (АХ) 0,0012 М, а в опытах с БуХЭ – фосфатный буфер 0,002 М; КСl 0,02 М; БуХЭ 0,13 мг/мл; АХ 0,01 М; рН 7,8. Определяли скорость ферментативного гидролиза АХ без ингибитора и через разные промежутки времени после инкубации фермента с эфиром ФХНУК, который использован в 3–4 концентрациях. Так как концентрация ингибитора в реакционной среде значительно превышала концентрацию активных центров фермента,  $k_2$  находили по уравнению псевдомомолекулярной реакции [4]. Результаты обрабатывали статистически с использованием t-теста Стьюдента [1]. Доверительные интервалы средних величин указаны при  $P = 0,05$ .

Во всех экспериментах использованы этиловый и *n*-пропиловый эфиры ГНУК, синтезированные в ИФАВ РАН СССР [5,6].

Опыты на мышцах показали, что острая токсичность эфиров ФХНУК невысокая, но превосходит токсичность эфиров хлор-, дихлор- и бромхлорнитроуксусной кислот. Так, ЛД<sub>50</sub> пропилового эфира ФХНУК составляет 114 (90–140) мг/кг, а ЛД<sub>50</sub> пропилового эфира хлорнитроуксусной кислоты – 1179 (853–1633) мг/кг. Токсичность эфиров дихлор- и бромхлорнитроуксусной кислоты меньше, чем у эфиров ФХНУК, в 2–3 раза. Обращало на себя внимание не только то, что эфиры ФХНУК токсичнее эфиров других ГНУК, но и то, что они вызывают мышечную слабость – симптом, который не возникает при введении животным эфиров других ГНУК.

Механизм действия эфиров ФХНУК на скелетные мышцы стал понятным из опытов на изолированном френико-диафоагмальном препарате крысы. Один из них показан на рис. 1. Можно видеть, что пропиловый эфир ФХНУК ( $10^{-3}$  М) вызвал усиление одиночных сокращений (рис. 1а). Другим проявлением нарушения функции нервно-мышечного препарата является неспособность мышцы удерживать тетанус: на стимуляцию с частотой 50 Гц она реагирует пессимальной реакцией (рис. 1б). Эти три признака свойственны действию ингибиторов холинэстераз (ХЭ) и являются следствием накопления в нервно-мышечных синапсах медиаторного АХ из-за торможения синаптической АХЭ [7]. Из рис. 1 видно, что через 60 мин после отмывки эфира ФХНУК улучшился ответ мышцы на тетанизацию с частотой 20 Гц, но почти совсем не изменился ответ мышцы на тетанизацию с частотой 50 Гц (сравниваются рис. 1в и 1г). Однако уже через 3 мин после

начала действий реактиватора холинэстераз дипироксима (ТМБ-4) восстанавливалась свойственная интактной мышце способность отвечать стойким сокращением на кратковременное раздражение с частотой 50 Гц (рис. 1г).

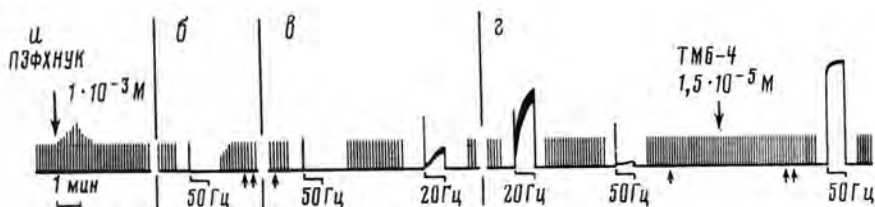


Рис. 1. Действие пропилового эфира фторхлорнитроуксусной кислоты (ПЭФХНУК) на изолированный френико-диафрагмальный препарат крысы. Запись сокращений диафрагмы в ответ на непрямое раздражение. Стрелки вверх – смена физиологического раствора. Интервал между записями а и б, б и в – по 20 мин, между в и г – 60 мин. Отметка времени 1 мин (в периоды тетанизации, длившиеся по 5 с, скорость движения диаграммной ленты увеличена в 10 раз). а – ПЭФХНУК вызвал ускорение сокращений; б – прекращение стимуляции одиночными импульсами с частотой 0,1 Гц и последующая тетанизация с частотой 50 Гц. Мышца отвечает пессимальной реакцией. После прекращения тетанизации и возобновления стимуляции редкими импульсами первые сокращения ниже исходных (посттетаническая блокада); в – на частоту 50 Гц по-прежнему резкий пессимальный ответ, на 20 Гц пессимальная реакция выражена слабее; г – произошло частичное спонтанное восстановление способности мышцы удерживать тетанус и полное восстановление после ТМБ-4.

Такие же результаты получены во всех 9 опытах с пропиловым и во всех 10 опытах с этиловыми ФХНУК. Они позволили предположить, что эти вещества обладают антихолинэстеразным действием.

Изучение кинетики взаимодействия эфиров ФХНУК с АХЭ и БуХЭ подтвердило это предположение. Угнетение активности обоих ферментов эфирами ФХНУК нарастало с течением времени, что указывает на необратимый характер ингибирования. Константы необратимого ингибирования ( $k_2$ ) АХЭ и БуХЭ пропиловым эфиром ФХНУК равны соответственно  $3,8 (3,2-4,4) \cdot 10^3$  и  $5,1 (4,3-5,9) \cdot 10^4$  л·моль<sup>-1</sup>·мин<sup>-1</sup>, а  $k_2$  ингибирования этих ферментов этиловым эфиром ТМБ-4 в концентрации  $10^{-5}$  М вызвал повышение остаточной активности АХЭ, частично инактивированной эфиром ФХНУК. Таким образом, эфиры ФХНУК тормозят активность обеих холинэстераз, проявляя избирательность к ложной ХЭ. Их действие на БуХЭ в 13–28 раз сильнее, чем на АХЭ.

Механизм ингибирования ХЭ эфирами ФХНУК пока неясен. Представляется наиболее вероятным предположение, что эти вещества ацилируют гидроксил серина эстеразного центра ХЭ. Главным аргументом в пользу такой гипотезы является тот факт, что нуклеофильный агент ТМБ-4, механизм реактивирующего действия которого на ацилированную (фосфорилированную и карбамилированную) ХЭ хорошо изучен, является эффективным реактиватором фермента, ингибированного эфиром ФХНУК. Поскольку в кислотной части молекулы эфира ФХНУК имеется электроакцепторная NO<sub>2</sub>-группа и два электроноакцепторных атома (F и Cl), на карбонильном углероде, по-видимому, должен быть достаточно большой положительный

заряд и, следовательно, этот атом может быть атакован гидроксилом серина эстеразного центра ХЭ. Это может привести к разрыву эфирной связи в молекуле эфира и образованию ковалентной связи между остатком фторхлорнитроацетата и гидроксидом серина.

В настоящее время известны три класса необратимых ингибиторов ХЭ, ковалентно связывающихся с гидроксилом серина эстеразного центра этого фермента: фосфорорганические ингибиторы, карбаматы и производные метансульфокислоты. Полученные нами результаты позволяют предположить, что подобным эффектом обладают и эфиры ФХНУК.

### Литература

1. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л. : Медгиз, 1963. 152 с.
2. Bulbring E. – Brit. J. Pharmac. Chemother., 1946, vol. 1, p. 38–61.
3. Liley A. W. – J. Physiol., 1956, vol. 132, p. 650–666.
4. Яковлев В. А. Кинетика ферментативного катализа. М. : Наука, 1965. 248 с.
5. Мартынов И. В., Кругляк Ю. Л., Макаров С. П. ЖОХ, 1963, т. 33, № 10, с. 3384–3386.
6. Мартынов И. В., Завельский В. О., Коваленко С. В., Юртанов А. И. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1982, № 5, с. 1029–1033.
7. Данилов А. Ф. О строении холинорецепторов скелетных мышц и о механизме действия миорелаксантов. Автореф. докт. дис. Л. : ФИН им. И. П. Павлова АН СССР, 1968.

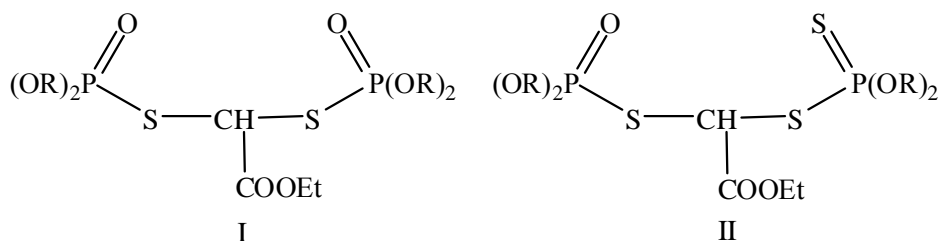
## Взаимодействие бисфосфорилированных метанов с эстеразами млекопитающих

Махаева Г. Ф., Шатаева Г. А., Янковская В. Л., Фетисов В. И.,  
Лошадкин Н. А., Мартынов И. В., Хаскин Б. А\*, Шелученко О. Д.  
Биоорганическая химия. Том 10, № 10, 1984, с. 1347–1352

Изучено взаимодействие ацетилхолинэстеразы эритроцитов человека, бутирилхолинэстеразы сыворотки лошади, карбоксилэстеразы печени крысы с карбэтоксифосфорилированными метанами (I) и карбэтоксидиалкоксифосфорилоксиалкоксифосфорилированными метанами (II). Установлено, что соединения типов I и II являются необратимыми ингибиторами эстераз и не гидролизуются карбоксилэстеразой. Сложный вид торможения активности холинэстераз данными соединениями обусловлен кинетическим проявлением образования фермент-ингибиторного комплекса. Исследованные соединения проявляют более высокую специфичность по отношению к бутирилхолинэстеразе по сравнению с ацетилхолинэстеразой и карбоксилэстеразой ( $k^{\text{II}}$  выше на два порядка), что обусловлено эффективным связыванием данных соединений в активном центре первого фермента

( $k_a 10^{-8} - 10^{-9}$  М) за счет гидрофобных взаимодействий. Установлена важная роль фрагмента молекулы ингибитора, содержащего тионфосфорильную группу, во взаимодействии соединения типа I с гидрофобными участками активного центра бутирилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы.

В плане развития работ по поиску избирательных инсектицидов нами были синтезированы замещенные фосфорилированные метаны, содержащие карбэтоксильную группировку: карбэтоксисбис(диалкоксифосфорилтио) метаны (I) и карбэтоксидиалкокситиофосфорилоксидиалкоксифосфорилтиометаны (II) [1]. Предполагалось, что такие соединения в отличие от ранее исследованных бис(диалкокситиофосфорилтио)метанов и диалкокситиофосфорилоксидиалкоксифосфорилтиометанов [2,3] будут гидролизываться под действием карбоксилэстераз млекопитающих, что должно привести к снижению их токсичности [4,5].

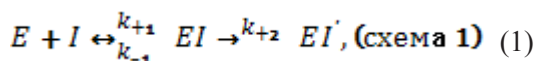


где R= Et, Pr, Pr<sup>i</sup>, Bu, Bu<sup>i</sup>.

В настоящей работе изучена антиферментативная активность соединений типа I-II в отношении эстераз млекопитающих: ацетилхолинэстеразы эритроцитов человека (КФ 3.1.1.7), бутирилхолинэстеразы сыворотки крови лошади (КФ 3.1.1.8), карбоксилэстеразы печени крысы (КФ 3.1.1.1), а также способность соединений типа I, II к гидролизу под действием карбоксилэстеразы печени крысы.

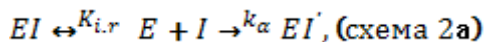
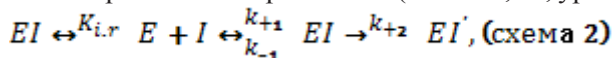
Установлено, что исследуемые соединения ингибируют все три фермента. Гидролиз соединений I и II карбоксилэстеразой не обнаружен. Это может быть обусловлено как высокими скоростями конкурентного процесса ингибирования карбоксилэстеразы (см. ниже), так и устойчивостью изучаемых соединений к ферментативному гидролизу из-за стерических препятствий – разветвление у  $\alpha$ -углеродного атома карбэтоксильной группировки [6].

Исследование кинетики ингибирования соединениями типа I, II показало, что ингибирование карбоксилэстеразы является чисто необратимым [7,8], а при ингибировании ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы наблюдается сложный вид торможения, т. е. наряду с необратимым, прогрессирующим во времени угнетением наблюдается обратимое торможение. Последнее может иметь место при кинетическом проявлении наличия фермент-ингибиторного комплекса (см. схему 1, ур-ния 1, 1а) [7,9,10].



$$\frac{[I]}{k^I} = \frac{K_\alpha}{k_{+2}} + \frac{[I]}{k_{+2}} = \frac{1}{k^{II}} + \frac{[I]}{k_{+2}}, \quad \frac{[I]}{k^I} = \frac{K_\alpha}{k_{+2}} + \frac{[I]}{k_{+2}} = \frac{1}{k^{II}} + \frac{[I]}{k_{+2}}, \quad (1a)$$

или в случае комбинированного торможения (схемы 2, 2а, ур-ние 2) [7,11,12]



$$\frac{[I]}{k^I} = \frac{1}{k^{II}} + \frac{[I]}{k^{II}K_{i,r}}, \quad (2)$$

где E – фермент, I – ингибитор (фосфорорганическое соединение), EI –промежуточный фермент-ингибиторный комплекс, EI' – фосфорилированный фермент,  $k_{+1}$ ,  $k_{-1}$ ,  $k_{+2}$  – константы скорости промежуточных стадий. Константа сродства ингибитора к ферменту  $K_\alpha$  равна отношению

$$\frac{[(k)_{+1} + k_{+2}]}{k_{+1}} \approx \frac{k_{-1}}{k_{+1}}.$$

Биомолекулярная константа скорости угнетения второго порядка ( $k^{II}$ ) равна

$$\frac{k_{+1}k_{+2}}{k_{-1} + k_{+2}} = \frac{k_{+2}}{K_\alpha}.$$

Следует отметить, что константы, характеризующие необратимое ( $k^{II}$ ) и обратимое ( $K_\alpha$ ,  $K_{i,r}$ ) торможения, независимо от выбранной схемы и уравнения, получаются одинаковыми. В качестве примера в табл. 1 представлены данные по взаимодействию с бутилхолинэстеразой *n*-пропильного производного соединения типа II (концентрация ингибитора менялась от 0,85 до 3,4 нМ/л).

Как видно из табл. 1, константы, характеризующие необратимое и обратимое торможение, рассчитанные по уравнениям (1), (1а), (2), практически не различаются. В то же время смысл констант  $K_\alpha$  и  $K_{i,r}$  разный. В соответствии со схемой 1 предполагается, что ингибитор сорбируется в активном центре фермента с образованием комплекса Михаэлиса и кинетическое проявление сложного вида торможения связано с тем, что  $k_2 \leq k_{-1}$  и  $[I] \geq K_\alpha$  [7]. Согласно же схеме 2, ингибитор образует с ферментом кроме михаэлисовского комплекса также комплекс, не являющийся комплексом Михаэлиса [7,11], т. е. схема 1 предусматривает лишь «продуктивную», а схема 2 – и «непродуктивную» сорбцию ингибитора.



Таблица 1.

Константы ингибирования бутирилхолинэстеразы соединением  $(\text{PrO})_2\text{P}(\text{OOSCH}(\text{COOEt})\text{OP}(\text{S})(\text{OPr})_2$  рассчитанные по схемам 1 и 2 \*

Константы	Уравнение		
	1a [9]	1[10]	2[11,12]
$K_a(K_{1,r}) \cdot 10^9, \text{M}$	1,0	0,8	0,8
$k^{\text{II}}(k_a) 10^{-8}, \text{M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$	2,2	2,5	2,5
$k_{+2}, \text{мин}^{-1}$	0,22	0,20	-

\*Среднеквадратичное отклонение полученных величин констант не превышает 10%.

Таблица 2.

Ингибирование бутирилхолинэстеразы соединениями типа I и II \*

R	I				II			
	$10^{-7}, \text{M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1} **$	$k_{+2}, \text{мин}^{-1}$	$K_a \cdot 10^7, \text{M}$	$k^{\text{II}} \cdot 10^{-7}, \text{M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$	$10^{-8}, \text{M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1} **$	$k_{+2}, \text{мин}^{-1}$	$K_a \cdot 10^8, \text{M}$	$k^{\text{II}} \cdot 10^{-8}, \text{M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$
Et	0,51	0,49	0,53	0,91	0,91	2,22	1,79	1,24
Pr	3,40	2,77	0,48	5,7	1,24	0,20	0,08	2,5
Pr <sup>i</sup>	0,24	0,67	1,66	0,4	0,18	1,00	4,30	0,23
Bu	8,30	1,00	0,1	9,5	0,38	0,93	1,20	0,75
Bu <sup>i</sup>	8,60	-	-	-	0,22	0,17	0,33	0,50

\* См. Примечание к табл. 1.

\*\* Величины, определенные из зависимости  $\lg(v_0/v_i)=f(t)$ , связаны с  $k^{\text{II}}$ , рассчитанными по методу [10], уравнением  $=0,664(k_{\text{расч}}^{\text{II}}) 1,022(n=17, r=0,997)$ .

Таблица 3.

Ингибирование ацетилхолинэстеразы соединениями типа I и II \*

R	I				II			
	$10^{-5}, \text{M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1} **$	$k_{+2}, \text{мин}^{-1}$	$K_a \cdot 10^6, \text{M}$	$k^{\text{II}} \cdot 10^{-5}, \text{M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$	$10^{-5}, \text{M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1} **$	$k_{+2}, \text{мин}^{-1}$	$K_a \cdot 10^6, \text{M}$	$k^{\text{II}} \cdot 10^{-5}, \text{M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$
Et	0,23	0,70	3,5	2,0	1,92	2,86	14,6	2,0
Pr	4,45	0,70	0,45	15,4	3,45	0,75	0,15	5,0
Pr <sup>i</sup>	0,14	1,51	39,2	0,38	0,54	2,04	26,9	0,75
Bu	6,9	-	-	-	5,5	1,60	1,50	10,6
Bu <sup>i</sup>	6,9	-	-	-	2,67	0,82	1,23	6,6

\* См. Примечание к табл. 1.

\*\* См. Примечание к табл. 2.

Таблица 4.

Ингибирование карбоксилэстеразы печени крысы соединениями типа I и II \*

R	I	II
	$k^{\text{II}}, \text{M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$	$k^{\text{II}}, \text{M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$
Et	$4,75 \cdot 10^4$	$4,55 \cdot 10^5$
Pr	$2,30 \cdot 10^5$	$1,23 \cdot 10^6$
Pr <sup>i</sup>	$4,31 \cdot 10^4$	$5,0 \cdot 10^4$
Bu	$2,93 \cdot 10^5$	$8,05 \cdot 10^5$
Bu <sup>i</sup>	$3,14 \cdot 10^6$	$1,06 \cdot 10^6$

\* См. Примечание к табл. 1.

Для того чтобы отнести наблюдаемый сложный вид торможения к схеме 1 или 2, мы провели оценку зависимости изменения констант, характеризующих необратимое торможение, от констант, характеризующих обратимое торможение. Для исследованных соединений наблюдается хорошая корреляция между величинами  $\lg k^{\text{II}} (\lg k_a)$  и  $\lg k_a (\lg k_{1,r})$ :  $\lg k^{\text{II}} = 1,081 - 0,829 \lg K_a$  ( $n=17, r=0,947$ ). Величина тангенса угла наклона, близкая к единице, свидетельствует о выраженной зависимости  $k^{\text{II}}$  от  $K_a$ . Это позволяет наблюдаемый сложный вид торможения отнести к необратимому торможению с образованием промежуточного фермент-ингибиторного комплекса (схема 1), т. е. имеет место «продуктивная» сорбция фосфорорганического ингибитора в активных центрах холинэстераз.

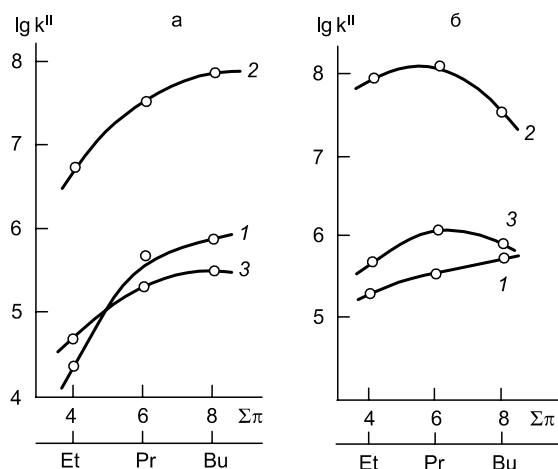


Рисунок. Зависимость логарифма константы ингибирования ацетилхолинэстеразы (1), бутирилхолинэстеразы (2) и карбоксилэстеразы (3) соединениями типа I (а) и II (б) от гидрофобности.

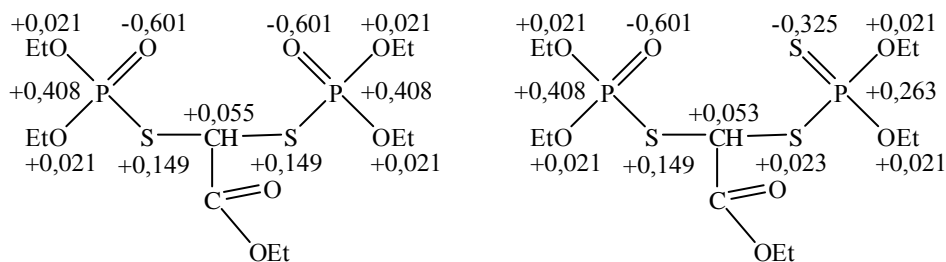
Поэтому данные по ингибированию холинэстераз соединениями типа I и II (табл. 2, 3) можно трактовать таким образом, что величина  $K_a$  отражает обратимую стадию в схеме 1.

Как видно из табл. 2–4, исследуемые соединения более специфические ингибиторы бутирилхолинэстеразы, чем ацетилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы: величины биомолекулярных констант скорости взаимодействий соединениями типа I и II с первым ферментом ( $k^{\text{II}} \approx 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ , табл. 2) на два порядка выше, чем значения соответствующих констант в случае двух других ферментов (табл. 3 и 4). Из сопоставления величин  $K_a$  для холинэстераз следует, что высокие значения константы ингибирования бутирилхолинэстеразы обусловлены эффективным связыванием молекулы ингибитора в активном центре этого фермента ( $K_a \sim 10^{-8} - 10^{-9} \text{ M}$ ), т. е. наиболее сильно гидрофобные взаимодействия проявляются при ингибировании исследуемыми соединениями именно бутирилхолинэстеразы. Это согласуется с литературными данными [13] о том, что гидрофобные участки в активном

центре холинэстераз имеют большее значение для бутирилхолинэстеразы, чем для ацетилхолинэстеразы.

Во всех случаях изопропильные производные являются более слабыми ингибиторами эстераз, чем их изомеры нормального строения. Согласно табл. 2, 3, снижение антиэстеразной активности при введении изопропильной группы обусловлено увеличением константы  $K_a$ , т. е. менее эффективным связыванием фермента с ингибитором.

Сопоставление влияния гидрофобности исследуемых соединений на антиферментативную активность по отношению к различным ферментам показывает (см. рисунок), что с увеличением длины радикала нормального строения при взаимодействии эстераз с соединениями типа I увеличиваются константы ингибирования для всех трех ферментов (рисунок, а). Что же касается соединений типа II (рисунок, б), то возрастание  $k^H$  с увеличением длины заместителя от этила до *n*-бутила наблюдается только в случае ингибирования ацетилхолинэстеразы; в случае ингибирования бутирилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы при переходе от пропильных заместителей к *n*-бутильным антиферментативная активность соединений снижается. Столь различное поведение ингибиторов типа I и II объясняется, вероятно, различием во влиянии их структуры на стадию образования фермент-ингибиторного комплекса.



Проведенный расчет электронной плотности в молекулах этих соединений по простому методу Хюккеля в параметризации [14] показывает, что соединения типа II имеют одинаковый заряд с соединениями типа I на атоме фосфора и кислорода в фосфорильном центре и меньшие заряды в тиофосфорильном. В соответствии с этими расчетами можно предположить, что в соединениях типа II фосфорилирующим фрагментом является фрагмент молекулы, содержащий фосфорильную группу, и, учитывая, что заряды на атомах фосфора в фосфорильных группах соединений I и II одинаковы, можно ожидать одинаковую фосфорилирующую способность этих соединений. Вместе с тем полученные данные свидетельствуют о том, что соединения типа II являются более сильными ингибиторами бутирилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы, чем соединения типа I, причем в основном за счет более высокого сродства к активным центрам этих ферментов на стадии образования фермент-ингибиторного комплекса (для них характерны более низкие значения величин  $K_a$ ). Это, по-видимому, обусловлено вкладом взаимодействий тионфосфорильного фрагмента молекул соединений типа II с гидрофобными участками бутирилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы.

Таким образом, показано, что сложный характер торможения холинэстераз исследуемыми соединениями связан с кинетическим проявлением наличия фермент-ингибиторного комплекса. Установлена важная роль фрагмента молекулы ингибитора, содержащего тионфосфорильную группировку, в гидрофобном связывании молекулы в активном центре бутирилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы.

Показано, что гидрофобные взаимодействия играют большую роль при ингибировании исследуемыми соединениями бутирилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы, чем ацетилхолинэстеразы, причем наиболее сильно они проявляются в случае ингибирования бутирилхолинэстеразы. Полученные данные указывают на то, что гидрофобные участки активной поверхности более выражены у бутирилхолинэстеразы, чем у других исследованных ферментов.

### Экспериментальная часть

Карбэтоксибис(диалкоксифосфорилтио)метаны (I), карбэтоксидиалкокситиофосфорилоксиалкоксифосфорилтиометаны (II) синтезированы по методике [1]. Чистоту соединений контролировали методом ТСХ.

Частично очищенную карбоксилэстеразу (2 ед. акт./мг белка) получали по описанному методу [3]. Использовали коммерческие препараты ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы Пермского НИИ вакцин и сывороток с уд. акт. 4 и 9,6 ед. акт./мг белка соответственно.

Скорость ингибирования эстераз определяли, измеряя остаточную активность ферментов после инкубации с ингибитором. Измерения проводили потенциометрическим методом в режиме рН-статиования на автотитраторе RTS-822 (Radiometer, Дания) в стандартных условиях (25°C, 0,1 М КСl, 1,33 мМ фосфатный буфер, рН 7,8 для карбоксилэстеразы, субстрат – этилбутират).

### Литература

1. Хаскин Б. А., Шелученко О. Д., Торгашева Н. А. Ж. общ. химии, 1982, т. 52, № 3, с. 597–601.
2. Шустова В. П., Хаскин Б. А., Шелученко О. Д., Рославцева С. А., Торгашева Н. А., Хейнман В. А. В кн. : Пестициды и их применение. М. : НИИТЭХИМ, 1983, с. 23–29.
3. Махаева Г. Ф., Хаскин Б. А., Носенко Е. Н., Веселова В. Л., Шелученко О. Д., Лошадкин Н. А. В кн. : Пестициды и их применение. М. : НИИТЭХИМ, 1983, с. 17–23.
4. О'Брайн Р. Д. Токсичные эфиры кислот фосфора. М. : Мир, 1964, с. 390–397.
5. Heyman E. In: enzymatic basis of detoxication/Ed. Jakobj W. B. N. Y. :Acad. Press, 1980, v. 2, p. 291–323.
6. Махаева Г. Ф., Веселова В. Л., Мастрюкова Т. А., Шипов А. Э., Жданова Г. В., Кабачник М. И. Биоорган. химия, 1983, т. 9, № 7, с. 920–925.
7. Aldridge W. N., REiner E. Enzyme inhibitors as substrates. Amsterdam –London: North-Holland Publ. Comp., 1972.
8. Яковлев В. А. Кинетика ферментативного катализа. М. :Наука, 1985, 248 с.

9. Main A. R. Science, 1964, v. 144, p. 992–993.
10. Clothier B., Johnson M. K., REitner E. Biochim. Et biophes. acta, 1981, v. 660, № 2, p. 306–316.
11. Aldridge W. N., REiner E. Biochem. J., 1969, v. 115, p. 147–160.
12. Бресткин А. П., Брик И. Л., Волкова Р. И., Годовиков Н. Н., Гурдалиев М. Х., Кабачник М. И., Карданов Н. А. Докл. АН СССР, 1971, т. 200, № 1, с. 103–106.
13. Бресткин А. П. В сб. : Химия и применение фосфорорганических соединений. Тр. III Всес. Конф. М. : Наука, 1972, с. 322–332.
14. Van Catledge F. A. J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 4801–4802.

## Синтез, спектры ЯМР $^{13}\text{C}$ , $^{19}\text{F}$ и квантовохимические расчеты некоторых галогенонитропроизводных метана

В. И. Шестов, В. О. Завельский, В. К. Брель, В. И. Фетисов,  
В. В. Ежов, И. В. Мартынов

Журнал общей химии, т. LVI (6), 1986, 1393–1397

Установление корреляционных зависимостей между квантовохимическими индексами реакционной способности (например, заряды),  $\sigma$ -константами заместителей, факторами структуры и т. д., с одной стороны, и данными ЯМР спектроскопии – с другой, является в настоящее время одним из наиболее мощных методов выявления тех или иных электронных эффектов в молекулах органических соединений, а также выяснения их электронного строения. Все имеющиеся в литературе данные, за исключением аддитивных схем расчета химических сдвигов, относятся, как правило, к ароматическим соединениям, в частности к замещенным фторбензолам [1–3], и лишь отдельные публикации посвящены квантовохимическому изучению связи электронного распределения и данных ЯМР спектроскопии [4]. Вместе с тем накопление электроотрицательных заместителей у тетраэдрического атома углерода может привести к появлению дополнительных эффектов, искажающих зависимости спектральных характеристик от структуры. К их числу относятся, например, эффект возрастания вклада резонансных взаимодействий за счет  $n-\sigma^*$ -сопряжения, обусловленного взаимодействием неподеленных электронных пар и виртуальных орбиталей в замещенных метанах; эффект наиболее ярко проявляется в случае полифторированных соединений.

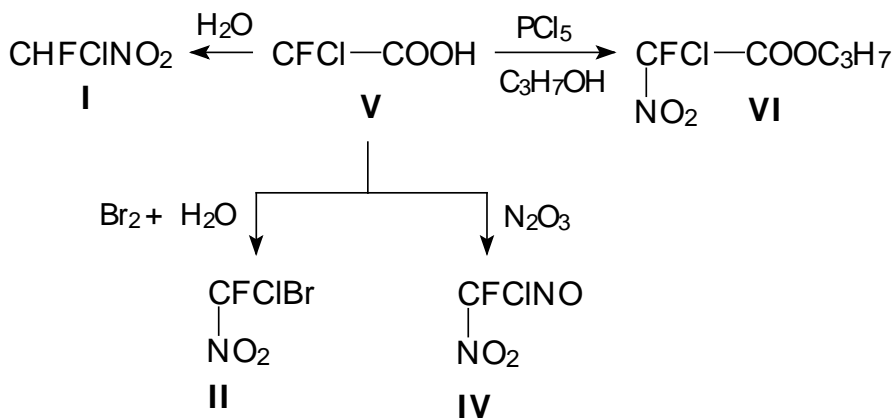
В связи с вышесказанным представляет интерес исследование распределения электронной плотности в производных галогенонитрометанов с помощью ЯМР спектроскопии, корреляционного анализа и прямых квантовохимических расчетов. Для этой цели нами синтезированы некоторые производные галогенонитрометанов (табл. 1), получены спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  и проведены расчеты электронного распределения различными квантовохимическими методами в ряду галогенонитро- и нитрозометанов (табл. 2, 3).

Таблица 1.

Данные спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  для некоторых производных метана

№ соединения	Формула	Химический сдвиг $^{13}\text{C}$ , м. д.		Химический сдвиг $^{19}\text{F}$ , м. д.
		$\text{C}_\alpha$	$\text{C}_\beta$	
I	$\text{CHFCINO}_2$	107.87	—	—30.6
II	$\text{CFCIBrNO}_2$	108.18	—	40.05
III	$\text{CFCINO}_2\text{NO}$	128.13	—	—8.87
IV	$\text{CFCI}_2\text{NO}$	131.06	—	15.2
V	$\text{CFCINO}_2\text{COOH}$	116.7	162.3	—12.12
VI	$\text{CFCINO}_2\text{COOC}_3\text{H}_7$	114.04	158.2	—10.7
VII	$\text{CHCINO}_2\text{COOCH}_3$	85.6	161.5	—

Соединения (I–IV, VI) получены в соответствии с приведенной ниже схемой:



Фторхлорнитрометан (I) и фтордихлорнитрозометан (III) синтезированы на основе фторхлорнитроуксусной кислоты по описанной ранее методике [5, 6]. Сама кислота (V) и ее эфир (VI) получены нитрованием 1,2-дихлор-1,2-дифторэтилена с последующим омылением спиртом [5]. Метилловый эфир хлорнитроуксусной кислоты получали из хлорангидрида хлорнитроуксусной кислоты [7]. Фторхлорбромнитрометан (II) и фторхлорнитронитрозометан (IV) синтезированы нами взаимодействием фторхлорнитроуксусной кислоты с бромом или соответственно с азотистым ангидридом в присутствии воды. Спектры ЯМР получены на приборе СХО-200 в  $\text{CDCl}_3$  при комнатной температуре с использованием стандартов ТМС для  $^{13}\text{C}$  и  $\text{CF}_3\text{COOH}$   $^{19}\text{F}$ . Химические сдвиги для указанных ядер приведены в табл. 1.

Сопоставление химических сдвигов в ряду соединений для  $^{13}\text{C}$  (анализировались лишь тетраэдрические атомы) позволяет говорить об определенной связи между величинами  $\delta_\text{C}$  и структурой соединений. Из ряда корреляционных уравнений, связывающих электронные характеристики заместителей (суммы различных констант) с величинами химических сдвигов, наилучшим оказалось уравнение (1):

$$\delta_\text{C} = 30.407 + 47.013\Sigma\text{F}; r = 0.692, n = 7, (1)$$

где  $\Sigma F$  – сумма констант Свена–Лаптона (константы поля) заместителей в метане [8]. Введение любых других констант в корреляцию, в том числе резонансных, не приводит к ее улучшению. Для химических сдвигов  $^{19}\text{F}$  не найдено сколь-нибудь значимой зависимости от констант заместителей.

Отсутствие хороших корреляционных зависимостей между константами заместителей и величинами химических сдвигов побудило нас к поиску зависимостей химических сдвигов от квантовохимических характеристик соединений, в частности, от парциальных зарядов на атомах.

Таблица 2.

Заряды на атомах (а. е.), рассчитанные методами РМХ и ППДП/2

№ соединения	Формула	Метод РМХ				Метод ППДП/2			
		$C_\alpha$	$C_\beta$	F	N	$C_\beta$	$C_\gamma$	F	N
I	CHFCINO <sub>2</sub>	1.34	–	–0.72	1.65	0.37	–	–0.15	0.58
II	CFCIBrNO <sub>2</sub>	1.48	–	–0.71	1.64	–	–	–	–
III	CFCINO <sub>2</sub> NO	1.64	–	–0.72	1.63	0.43	–	–0.15	0.57
IV	CFCI <sub>2</sub> NO	1.70	–	–0.74	–	0.48	–	–0.18	–
V	CFCINO <sub>2</sub> COOH	1.32	1.69	–0.73	1.73	0.41	0.35	–0.17	0.62
VI	CFCINO <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.32	1.70	–0.73	1.73	0.41	–	–0.17	0.86
VII	CHCINO <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	0.62	1.72	–	1.74	0.20	0.37	–	0.64

Примечание. Соединение выбрано для расчетов в качестве аналога соответствующего пропилового эфира (VI, табл. 1).

Таблица 3.

Заряды на атомах (а. е.), рассчитанные методом MNDO

№ соединения	Формула	$C_\alpha$	$C_\beta$	F	N	H
VIII	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	0.11	–	–	0.41	0.048
IX	CH <sub>2</sub> FNO <sub>2</sub>	0.32	–	–0.194	0.37	0.066
X	CHF <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	0.49	–	–0.192	0.36	0.12
XI	CF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	0.65	–	–0.17	0.39	–
XII	CHFNO <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	0.30	0.34	–0.175	0.39	0.099
XIII	CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	0.089	0.36	–	0.43	0.082

Расчет изучаемых соединений затруднен тем, что в доступной нам литературе очень мало данных по геометрии этих и родственных соединений.

Для преодоления этой трудности нами проведен расчет ряда модельных соединений с полной оптимизацией геометрии полуэмпирическим методом MNDO, описанным в работе [9]. Структуры этих соединений и полученные характеристики зарядового распределения в них представлены в табл. 3. Оптимизированные длины связей и валентные углы меняются незначительно в пределах, соответствующих обычно наблюдаемым величинам для такого рода молекул [10]:

$$\begin{aligned} r_{\text{C-H}} &= 10.108 \text{ (VIII)} - 1.13 \text{ (X)} \text{ \AA}, r_{\text{C-F}} = 1.333 \text{ (IX)} - 1.337 \text{ (X)} \text{ \AA}, \\ r_{\text{C-N}} &= 1.546 \text{ (VIII)} - 1.614 \text{ (XI)} \text{ \AA}, r_{\text{N-O}} = 1.202 \text{ (XI)} - 1.209 \text{ (VIII)} \text{ \AA}; \\ \angle \text{CNO} &= 117.01^\circ \text{ (X)} - 119.38^\circ \text{ (XII)}, \angle \text{HCN} = 107.43^\circ \text{ (IX)} - 108.41^\circ \text{ (VIII)}, \\ \angle \text{FCN} &= 106.8^\circ \text{ (X)} - 111.45^\circ \text{ (IX)}. \end{aligned}$$

В скобках указано соединение, для которого вычислен соответствующий показатель. В соответствии с данными этих расчетов, а также с данными по геометрии различных родственных систем [10] нами проведены расчеты



электронной структуры соединений (I–VII) более распространенными и доступными методами – расширенным методом Хюккеля (PMX) и ППДП/2 по программам из работы [11].

Данные по зарядовому распределению (табл. 2) в целом хорошо коррелируют с величинами химических сдвигов. Так, нами построены следующие регрессионные уравнения (2–5), связывающие заряды на атомах C и F с соответствующими химическими сдвигами.

Для зарядов в методе PMX:

$$\begin{aligned}\delta_C &= 58.67 + 41.73Q_C, r\ 0.978, n = 6; (2) \\ \delta_F &= -8594 + 1960\Delta Q + 9346/\Delta Q, r\ 0.916, s\ 9.3, n = 5. (3)\end{aligned}$$

Для зарядов в методе ППДП/2:

$$\begin{aligned}\delta_C &= 55.50 + 149.1Q_C, r\ 0.924, n = 5; (4) \\ \delta_F &= 4.14 + 142\Delta Q + 55.8/\Delta Q, r\ 0.99, s\ 1.3, n = 5, (5)\end{aligned}$$

где  $Q_C$  – заряд на атоме углерода ( $\alpha$ -атом),  $\Delta Q = Q_C - Q_F$  – разность зарядов на атомах  $\alpha$ -углерода и фтора.

При расчетах не использовалась точка II (CFBrClNO<sub>2</sub>), включение которой приводит к резкому ухудшению статистических показателей уравнений, что может быть связано с недостаточностью s, p-базиса в случае бромсодержащих нитрометанов. Следует отметить, что если уравнения (2) и (4) имеют обычный вид, то для уравнений (3) и (5) необходимо найти какое-либо обоснование. Таким обоснованием, на наш взгляд, может быть известная зависимость, связывающая изменение химического сдвига ( $\Delta\delta$ ) с изменением ионного характера связи ( $\Delta I$ ) и степени двоевязанности ( $\Delta\rho$ ) в случае атома F, для которого в определенных условиях, например, в случае существенного выравнивания электроотрицательности его и связанной с ним группы, становится важным парамагнитный вклад в атомное экранирование [4].

$$\Delta\delta = \alpha\Delta I - b\Delta\rho, (6)$$

где  $\alpha, b$  – положительные константы.

Линейный член в уравнениях (3–5) в этом случае определяет изменение в ионности связи, что не противоречит тому факту, что ионность связи является монотонной функцией разницы электроотрицательностей, а значит и зарядов [12, 13]. Нелинейный член в случае сопоставления формул (3, 5) (6) может быть объяснен в рамках теории возмущений второго порядка. Накопление положительного заряда на атоме углерода и отрицательного на атоме фтора должно приводить к понижению энергии акцепторных виртуальных орбиталей, существенно локализованных на углероде, и повышению энергии донорных заполненных молекулярных орбиталей, существенно локализованных на фторе (в частности, НЭП). Результатом таких изменений должно являться повышение эффективности  $n-\sigma^*$ -сопряжения неподеленных

пар фтора и  $\sigma^*$ -орбиталей; энергия взаимодействия в этом случае обратно пропорциональна разнице энергий взаимодействующих орбиталей. Такое взаимодействие приводит к упрочению связи C–F, повышению ее двоесвязанности и, следовательно, к понижению симметрии электронного облака фтора (наиболее симметричным является фтор-анион). Это приводит к увеличению парамагнитного вклада в химический сдвиг фтора.

## Выводы

С целью изучения влияния перераспределения электронной плотности на химические сдвиги  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  синтезированы 7 галогенонитропроизводных метана, получены спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  этих соединений.

Произведен расчет различными квантовохимическими методами синтезированных и подобных им соединений. Показано, что химические сдвиги в целом хорошо коррелируют с зарядовым распределением. Отмечено, что в случае  $^{19}\text{F}$  необходимо учитывать и парамагнитный вклад в константу магнитного экранирования.

## Литература

1. Жданов Ю. А., Минкин В. И. Корреляционный анализ в органической химии. – Изд. РГУ, 1966. 469 с.
2. Пальм В. А. Основы количественной теории органических реакций. – Л. : Химия, 1977, 359 с.
3. Огородникова Н. А., Коридзе А. А., Федин Э. И. – Изв. АН СССР. Сер. хим., 1983, № 19, с. 2047–2050.
4. Ионин Б. И., Ергов Б. А., Кольцов А. И. ЯМР спектроскопия в органической химии. – Л. : Химия, 1983, 269 с.
5. Мартынов И. В., Кругляк Ю. Л., Макаров С. П. – ЖОХ, 1963, т. 33, с. 3384–3386.
6. Мартынов И. В., Кругляк Ю. Л. – ЖОХ, 1965, т. 35, с. 248–250.
7. Мартынов И. В., Кругляк Ю. Л., Макаров С. П. – ЖОХ, 1963, т. 33, с. 3382–3384
8. Hansch C., Leo A. Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology. – New York: Wiley, 1979, p. 339.
9. Dewar M. J. S., Thiel W. – J. Am. Chem. Soc., 1977, vol. 99, N 15, p. 4899–4907.
10. Вилков Л. В., Мاستрюков В. С., Садова Н. И. Определение геометрического строения свободных молекул. – Л. : Химия, 1978, с. 223.
11. Жоголев Д. А., Волков В. Б. Методы, алгоритмы и программы для квантовохимических расчетов молекул. – Киев: Наукова думка, 1976, 212 с.
12. Бацанов С. С. Электроотрицательность элементов и химическая связь. – Новосибирск: Изд. СО АН СССР, 1962, 196 с.
13. GastEiger J., Marsili M. – Tetrahedron, 1982, vol. 36, N 22, p. 3219–3228.

## Отставленная нейротоксичность при действии фосфорорганических пестицидов

Г. Ф. Махаева, В. В. Малыгин, И. В. Мартынов

Агрохимия, 1987, № 12, 103–124

Одним из основных требований, предъявляемых к современным пестицидам, является их безопасность для человека и окружающей среды. В связи с этим значительное внимание уделяется возможно более полной характеристике всех сторон токсического воздействия соединений, предлагаемых для использования в народном хозяйстве. Фосфорорганические пестициды широко применяются в сельском хозяйстве, и в их ряду продолжается поиск новых высокоэффективных средств защиты растений, отличающихся низкой токсичностью и безопасностью.

До последнего времени основной интерес токсикологов был сосредоточен на исследовании острых и отдаленных эффектов, связанных с основным, антихолинэстеразным механизмом токсического действия ФОС. Исследовались и продолжают исследоваться также отдаленные последствия интоксикации фосфорорганическими пестицидами (ФОП) – бластомогенное, тератогенное, мутагенное действие и др. [1]. В последние годы резко обострился интерес к проблеме так называемой отставленной нейротоксичности, вызываемой фосфорорганическими соединениями (ОНТФОС) [2–4]. ОНТФОС характеризуется развитием парезов и параличей, которые проявляются после определенного латентного периода длительностью от 1 до 3 недель. Это поражение не связано с антихолинэргическим действием ФОС и вызывать ОНТФОС могут соединения, не обладающие высокой острой токсичностью, т. е. по результатам обычных токсикологических испытаний не представляющие опасности при их использовании.

Представляется целесообразным в данном обзоре рассмотреть основные вопросы клинической картины, патоморфологии, механизма инициирования ОНТФОС, некоторые соотношения между структурой ФОС и их способностью вызывать эффект отставленной нейротоксичности. Будут рассмотрены также факторы, определяющие нейротоксичный потенциал ФОС, методы его оценки в опытах *in vivo* и *in vitro* и вопросы мониторинга ОНТФОС у животных и человека.

### Общая характеристика ОНТФОС

Впервые отставленная нейротоксичность при действии ФОС была отмечена в конце XIX века у больных туберкулезом, принимавших фосфокреозот – смесь эфиров фосфорной кислоты и фенолов из каменноугольного дегтя. Позднее было установлено, что нейропатии были вызваны одним из компонентов этой смеси – триортокрезилфосфатом (ТОКФ) [5]. С тех пор зарегистрировано более 40000 случаев ОНТФОС [6, 7].

В 1953 году была диагностирована нейропатия у сотрудников лаборатории, работавших с новым перспективным фосфорорганическим пестицидом мипафоксом [8]. Исследования показали, что клиническая картина при отравлении мипафоксом не отличается от клиники нейропатии при отравлении ТОКФ. В 1974–1975 годах у некоторых рабочих, занятых на производстве и упаковке экспериментального инсектицида лептофоса, были отмечены парезы, параличи и другие расстройства, напоминающие клиническую картину ОНТФОС. Однако это отравление было диагностировано как множественный склероз, энцефалит и т. п. [9].

### **Клиническая картина и гистопатология ОНТФОС**

Характерным признаком ОНТФОС является наличие скрытого, латентного периода развития интоксикации после воздействия нейротоксиканта. Первые признаки заболевания начинают проявляться через 8–20 дней после интоксикации, при этом длительность латентного периода не изменяется как при повторных воздействиях токсиканта, так и при изменении путей его введения [9]. Поражение обычно начинается с расстройств чувствительности, затем развивается слабость нижних конечностей, переходящая в вялый паралич со снижением сухожильных рефлексов; иногда процесс распространяется и на верхние конечности [10]. Внешне на животных это проявляется как нарушение координации движения – атаксия.

С течением времени клиническая картина ОНТФОС изменяется: становится более очевидным и заметным поражение спинного мозга, возможно, из-за частичной регенерации к тому времени периферических нервов. Восстановление пораженных функций затягивается и редко бывает полным. Следует отметить, что дети и молодые животные менее чувствительны к действию нейротоксичных ФОС. Они выздоравливают быстрее и более полно [10].

Считалось, что поражение начинается с миелиновой оболочки длинных аксонов. Это нашло отражение в термине «демиелинизирующие ФОС». Однако в дальнейшем было показано, что патологический процесс начинается с поражения ствола нерва, а демиелинизация вторична [11, 12]. По-видимому, в данном случае нет прямой аналогии и с Уоллеровской дегенерацией, так как при ОНТФОС процесс является мультифокальным [12].

Гистопатологическая картина характеризуется дегенеративными изменениями прежде всего длинных периферических аксонов [13–19], что нашло отражение в нозологическом названии поражения по классификатору ВОЗ – дистальные нейропатии, вызванные фосфорорганическими соединениями. С течением времени дегенеративные изменения распространяются на спинной мозг, затрагивают мозжечок.

## Факторы, влияющие на развитие и выраженность ОНТФОС

1. *Нейротоксичный потенциал соединения.* Особенности структуры, в значительной мере определяющие способность соединения вызывать ОНТ-ФОС, более подробно рассмотрены в разделе, посвященном соотношению «структура–активность».

2. *Доза вещества.* Развитие ОНТФОС, интенсивность патологического процесса и степень последующих компенсаторных изменений носят дозозависимый характер [20, 21]. В ряде случаев ОНТФОС вызывается при многократном воздействии малых субнейротоксичных доз токсиканта [19, 22–24].

3. *Способ и путь введения.* Симптомы ОНТФОС у некоторых видов животных удастся вызвать лишь после повторных воздействий нейротоксиканта, тогда как однократное введение неэффективно [20]. Большинство наблюдений ОНТФОС сделано на животных при пероральном введении. Однако нейротоксические ФОС эффективны и при накожных аппликациях [21, 25–27]. Более того, при исследовании ОНТФОС, вызванной лептофосом, показано, что повторная накожная аппликация этих соединений более эффективна, чем многократное пероральное введение [28].

4. *Видовая чувствительность.* Данные по видовой чувствительности к нейротоксичным ФОС представлены в таблице 1. Можно отметить, что взрослые куры и кошки являются наиболее чувствительными животными: нейропатии вызываются у них при однократном воздействии ФОС с различным нейротоксичным потенциалом. Человек, по-видимому, единственный из приматов, у которого ОНТФОС вызывается однократной дозой нейротоксиканта.

Высокая чувствительность кур к действию нейротоксикантов наряду со схожестью гистопатологических изменений и одинаковой длительностью латентного периода у кур и человека, а также простотой клинической картины поражения привели к выбору кур в качестве стандартного тест-объекта для исследования ОНТФОС. Существенным фактором является и то, что банк данных по ОНТФОС накоплен в основном по результатам опытов на курах.

Ряд животных (собаки, обезьяны, некоторые грызуны) не чувствителен к однократной экспозиции и ОНТФОС удастся вызвать у них лишь при повторных воздействиях фосфорорганических соединений.

Таблица 1. Видовая чувствительность животных к действию нейротоксичных ФОС (по [9]).

Вид	Соединение	Нейропатия
Однократное введение		
Человек	ТОКФ, мипафокс, хлорофос, трихлоронат, метамидофос, лептофос	+
Куры	Все известные нейротоксиканты	+
Кошка	ТОКФ, <i>o</i> -крезилсалигенинциклофосфат	+
Корова	ТОКФ	+
Водяной буйвол	Лептофос	+
Овца	Галоксон, лептофос, дихлофос	+

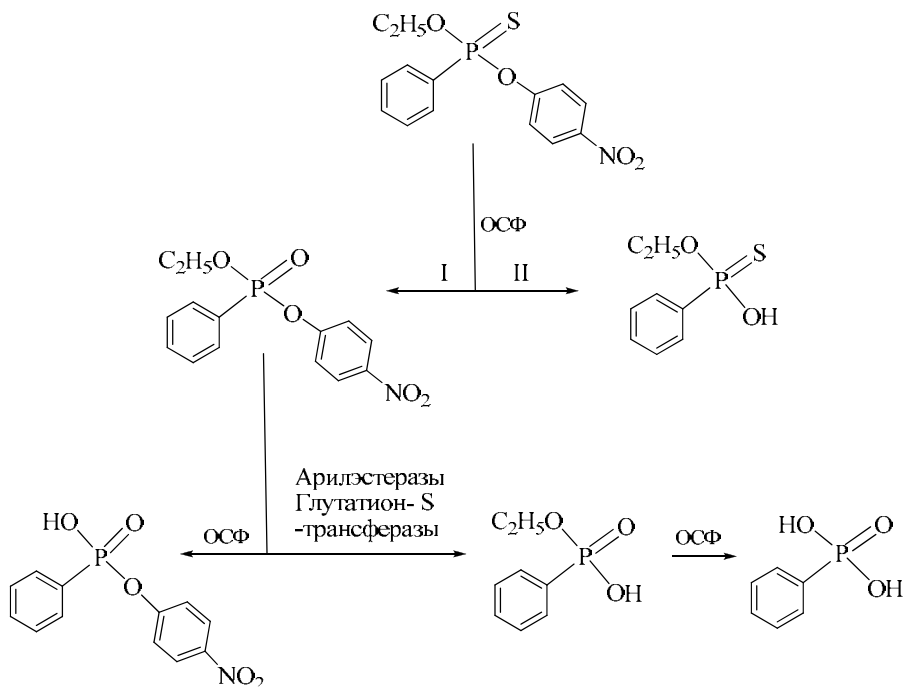
Свинья	Галоксон	+
Коза	ТОКФ	+
Повторные введения		
Павиан	ТОКФ	+
Макака-резус	ТОКФ, ДФФ	+ -
Беличья обезьяна	ТОКФ	+
Маргышка	Фенилсалигенинциклофосфат	-
Собака	ТОКФ, ДФФ	+
Кролик	Мипафокс	+
Крыса	Мипафокс, моно-о-крезилфосфат	+ -

У некоторых видов, в частности у грызунов, клиническая картина ОНТ-ФОС (атаксия, параличи) не развивается. Однако, как показано в последние годы, при отравлении ТОКФ у крыс наблюдаются характерные для ОНТ-ФОС нейрохимические и гистопатологические изменения. Отсутствие атаксии у крыс при действии ТОКФ и некоторых других нейротоксикантов можно объяснить как межвидовыми различиями в организации контроля локомоции, так и высокой скоростью регенерации пораженных периферических нервов [29–31].

Эти данные показывают, что, несмотря на отсутствие атаксии, схожесть нейрохимических и гистопатологических изменений при действии нейротоксичных ФОС у кур и крыс позволяет в ряде случаев использовать крыс как возможную модель для исследования ОНТФОС.

5. *Метаболизм и токсикокинетика.* Способность соединения вызывать ОНТФОС у данного вида животных в значительной степени определяется также характером метаболических превращений, происходящих с соединением на пути к биоминерализации, т. е. на токсикокинетической стадии. Так, во многих случаях эффект ОНТФОС вызывают не сами соединения, а продукты их метаболической активации. Например, ТОКФ в организме превращается в более токсичный метаболит – о-крезилсалигенинциклофосфат [32–34]. Три(*n*-этилфенил)фосфат превращается в три(*n*-ацетилфенил)фосфат [35]. Все тиофосфонаты превращаются в организме в более активные фосфонаты [36, 37]. Эти превращения в большинстве случаев осуществляются под действием оксидаз смешанной функции (ОСФ). Эта же ферментная система наряду с эстеразами и глутатион-S-трансферазами катализирует и многие реакции детоксикации [36, 38]. Соотношение скоростей активации и детоксикации, как и в случае острой токсичности, может быть решающим фактором для проявления соединением эффекта ОНТФОС.

Схема 1. Основные пути метаболических превращений ЭПН в организме мышей и кур (по [39]).



На схеме 1 в качестве примера приведены пути основных метаболических превращений нейротоксичного ФОС ЭПН (О-этил-О-(4-нитрофенил) фенилтиофосфонат) в организме мышей и кур [39]. У нечувствительных к нейротоксическому действию ЭПН грызунов конкурируют два процесса превращения под действием ОСФ – окислительная десульфурация (I), приводящая к активации, и окислительное О-деарилирование (II), приводящее к детоксикации ЭПН, в то время как у чувствительного вида – кур – основным процессом является окислительная десульфурация (I). Кроме того, куры имеют относительно невысокую активность арилэстераз и глутатион-S-трансфераз, осуществляющих детоксикацию активного ЭПН-оксона. Эти особенности метаболизма в значительной мере могут объяснить высокую чувствительность кур и устойчивость грызунов к нейротоксическому действию ЭПН.

На примере лептофоса показано [40], что существует обратная корреляция между скоростью метаболизма и экскреции вещества у данного вида животного и его чувствительностью к ОНТФОС. Так, у нечувствительных видов – мышей и крыс – лептофос быстро метаболизируется и выделяется с мочой в виде полярных продуктов деградации с полупериодом элиминирования 9 часов. В то же время у чувствительного вида – кур – метаболизм и экскреция лептофоса происходят очень медленно. Полупериод выведения у кур составляет 12 дней, при этом лептофос выделяется в основном в неизменном виде.



## Механизм инициирования отставленной нейротоксичности

Наличие у нейротоксичных ФОС высокой фосфорилирующей способности позволило предположить, что нейропатия может возникать в результате фосфорилирования эстераз в центральной нервной системе [9]. Высказывалось предположение об участии бутилхолинэстеразы, поскольку многие нейротоксичные агенты являются специфическими ингибиторами этого фермента [41, 42].

Известно, что многие синергисты малатиона – ингибиторы карбоксилэстераз – обнаруживают высокую нейротоксичность (ТОКФ, ЭПН-оксон, трибутилтиофосфат и соответствующий тиофосфит). Поэтому проводилось интенсивное исследование связи между нейротоксичностью и ингибированием карбоксилэстераз [43–46].

Наиболее подробно гипотеза о механизме инициирования ОНТФОС разработана Johnson. Он показал, что существенной предпосылкой развития нейропатии является фосфорилирование белка в нервной системе [47, 49–51]. Этот «нейротоксичный белок» обладает эстеразной активностью, которая угнетается нейротоксичными ФОС (мипафокс) и нечувствительна к действию соединений, не вызывающих ОНТФОС (параоксон).



Рис. 1 Фосфорилирование нейротоксичного белка и ингибирование нейротоксичной эстеразы некоторыми ФОС (зависимость построена по данным [45]). а – соединения, не вызывающие ОНТФОС, б – нейротоксичные соединения; 1 – диметил(4-бром-2,5-дихлорфенил)тиофосфат (бромофос), 2 – бис(диметиамидо)фторфосфат (димефокс), 3 – диэтилпаранитрофенилфосфат (параоксон), 4 – тетраэтилпирофосфат (ТЭПФ), 5 – О-этил-О-паранитрофенил-(4-фенилбутил)фосфонат, 6 – О-этил-О-паранитрофенил-2-фенилэтилфосфонат, 7 – ди(2-хлорэтил)-4-нитрофенилфосфат, 8 – О-(4-бром-2,5-дихлорфенил)-О-метилфенилтиофосфонат, 9 – фенилсалицилгенинциклофосфат, 10 – дифенил-О-толилфосфат, 11 – мипафокс, 12 – ДФФ;  $r^2=0.947$ ,  $n=12$ .

Эстераза нервной ткани, которая ингибируется *in vivo* и *in vitro* нейротоксичными соединениями и не ингибируется ФОС, не вызывающими ОНТ, названа Johnson нейротоксичной эстеразой (НТЭ) [51].

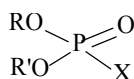
Как видно из рисунка, существует хорошая корреляция между эффектом отставленной нейротоксичности, фосфорилированием «нейротоксичного

белка» и ингибированием активности НТЭ. У кур с клиническими признаками нейротоксичности при действии ФОС оказывается ингибированной более 70% нейротоксичной эстеразы [45].

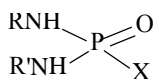
Вместе с тем ингибирование НТЭ является необходимым, но не достаточным условием для развития нейропатии. Так, карбаматы, фосфинаты и сульфонилфториды ингибируют НТЭ [52], но эти соединения в опытах на целых животных не только не вызывают нейропатию, а, наоборот, оказывают защитный эффект при последующем введении нейротоксикантов, в частности ДФФ [50, 52].

В зависимости от того, вызывают ли ингибиторы НТЭ нейропатию в опытах *in vivo*, их можно разделить на две группы [48, 53].

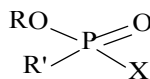
Группа А  
Нейротоксичные соединения



Фосфаты

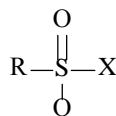


Диамидофосфаты

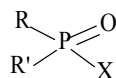


Фосфонаты

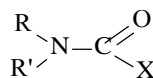
Группа Б  
Оказывающие защитное действие соединения



Сульфонаты



Фосфинаты



Карбаматы

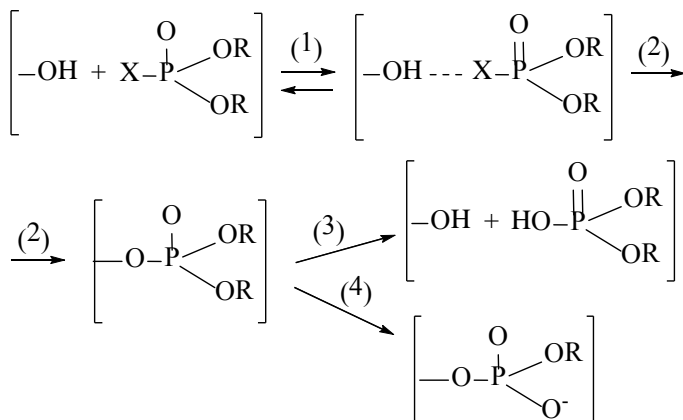
В этих соединениях R, R' – алкил, арил или гетероциклический заместитель; X – уходящая группа.

Ниже приведена общая схема взаимодействия эстераз с фосфорорганическими соединениями [54].

После ингибирования эстераз фосфатами, фосфонатами или амидофосфатами реакцией, альтернативной (3), является реакция (4), включающая расщепление связи R–OP или R–NHP и генерацию на активном центре фермента отрицательного заряда. При этом, как четко показано для холинэстераз, реактивация фосфорилированного фермента становится невозможной. Утрата способности фермента к реактивации называется старением фермента.

Основное различие между ингибиторами групп А и Б – способность фосфорилированных ими ферментов к старению (схема 2, реакция 4). Так, фермент, ингибированный соединениями группы А, подвергается старению (фосфаты, диамидофосфаты, фосфонаты), тогда как при ингибировании соединениями группы Б старение либо невозможно (сульфонаты, фосфинаты), либо при старении образуются нестабильные соединения, разлагающиеся с высвобождением CO<sub>2</sub> и свободного фермента (карбаматы).

Схема 2. Взаимодействие эстераз с фосфорорганическими ингибиторами. (1) – образование комплекса Михаэлиса; (2) – фосфорилирование фермента; (3) – реактивация; (4) – старение (ингибированный фермент теряет способность к реактивации).



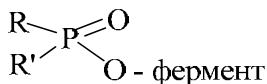
Следовательно, можно выделить две принципиально важные для развития ОНТФОС стадии взаимодействия фосфорорганического соединения с НТЭ [9, 48]:

1) фосфорилирование мишени, которое характеризуется потерей каталитической активности НТЭ (ингибирование НТЭ);

2) отщепление алкильного радикала от фосфорилированного фермента и превращение связанной группы в заряженную форму (процесс по аналогии с ХЭ называется старением фермента – теряется способность фосфорилированной НТЭ к реактивации).

Таким образом, развитие ОНТФОС возможно для веществ, при действии которых фосфорилированная НТЭ способна стареть.

Таблица 2. Полупериоды старения НТЭ и АХЭ, ингибированных ФОС (по [54, 57])\*



Структура		НТЭ τ ½, мин	АХЭ τ ½, мин
R	R'		
Фосфаты			
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	< 2	Не определено
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	< 5	3500
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	< 5	230
<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	3–4	400
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	< 2	Не определено
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	< 5	Не определено
2-ClC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O	2-ClC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O	10	Не определено
Фосфонаты			
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	5	5200
CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH(CH <sub>3</sub> )O	600	3

$C_2H_5$	$C_2H_5O$	3	Не определено
$C_2H_5$	$ClC_2H_4O$	300	Не определено
$C_6H_5$	$CH_3O$	10	Не определено
Фосфинаты			
$C_5H_{11}$	$C_5H_{11}$	Старение не наблюдалось	

Следует отметить, что старение НТЭ, ингибированной нейротоксичными ФОС, происходит чрезвычайно быстро (табл. 2). Если полупериод старения холинэстеразы, ингибированной ДФФ, равен 6 ч [55], то в случае ингибированной ДФФ НТЭ он составляет ~3 мин [56, 57].

Быстрое старение нейротоксичной эстеразы, ингибированной нормальными алкилфосфатами и фосфонатами, и очень медленная скорость старения НТЭ, ингибированной разветвленным пиналколилфосфонатом, позволяют предположить, что в отличие от хорошо изученного процесса старения ХЭ [54, 58], старение НТЭ происходит скорее по  $S_N2$ , чем по  $S_N1$  механизму [57]. При этом отщепляющаяся алкильная группа не уходит в раствор, а происходит ее перенос в другой центр связывания на том же полипептиде [57, 59]. Перенос отщепляющейся изопропильной группы никогда не наблюдался при старении других белков, фосфорилированных ДФФ.

### Характеристика и свойства нейротоксичной эстеразы

Физиологические субстраты НТЭ неизвестны, поэтому по структурному сходству с нейротоксичным метаболитом ТОКФ *о*-крезилсалигенинциклофосфатом в качестве субстрата НТЭ выбран фенилфенилацетат [51]. Другими хорошими субстратами НТЭ являются фенилвалерат и нитрофенилвалерат [51].

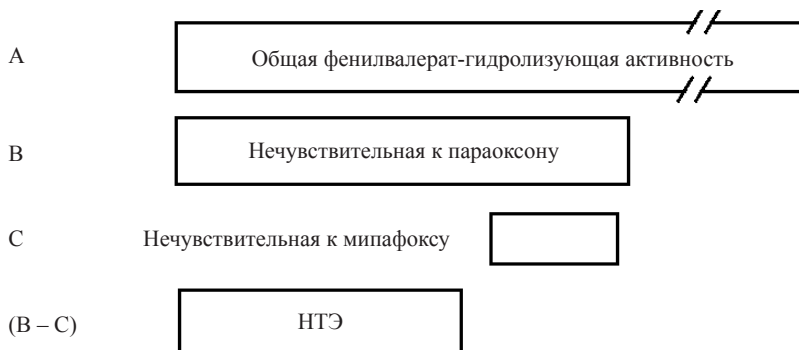
Показано, что фенилфенилацетат значительно снижает скорость фосфорилирования НТЭ, как это происходит и в случае специфических субстратов эстераз [51]. НТЭ гидролизует ароматические эфиры карбоновых кислот (но не объемные  $\alpha$ -нафтиловые) и ароматические эфиры  $\omega$ -фенилалкилкарбоновых кислот [60].

НТЭ необратимо ингибируется многими ацилирующими агентами – ФОС, карбаматами, сульфонилфторидами [60], что свидетельствует о ее принадлежности к сериновым гидролазам. Последнее подтверждается также эффективным обратимым ингибированием НТЭ соединениями, способными образовывать интермедиаты типа полуацеталей (трифторметилбензилкетон, фенилборная кислота) [9].

Реагенты на тиоловые группы – *N*-этилмелеимид и *n*-хлормеркурибензоат – в концентрации 1 мМ/л эффективно ингибируют НТЭ, тогда как иодацетат и иодацетамид аналогичного действия не оказывают [9]. Диэтилпирокрбонат, специфический ингибитор имидазольных групп, в концентрации 1 мМ/л очень слабо тормозит активность НТЭ [9].

## Методы определения активности НТЭ

В нервной ткани содержится несколько эстераз, гидролизующих фенол-фенилацетат и фенолвалерат, причем из них активность НТЭ составляет ~10%. Поэтому она может быть определена только методом дифференциального ингибирования с использованием соединений, вызывающих (мипафокс) и не вызывающих ОНТФОС (параоксон). НТЭ определяется как часть нечувствительной к параоксону эстеразной активности, которая чувствительна к мипафоксу [51], что можно отобразить следующей схемой:



Для определения активности НТЭ в нервной ткани обычно используют следующую методику [61]. Кур декапитируют, по возможности быстро извлекают головной мозг и седалищный нерв, промывают их холодным 0.9% NaCl и гомогенизируют в том же растворе или в трис-HCl буфере (50 мл трис-HCl, 0.2 мМ ЭДТА, pH 8.0), используя стеклянный Potter Elvehjem гомогенизатор (1 г ткани/6.5 мл) [51, 62]. Два образца, содержащие гомогенат мозга, перед добавлением субстрата преинкубируют 20 минут при 37°C с 40 мкМ параоксоном (опыт В) или с параоксоном и 50 мкМ мипафоксом (опыт С). Затем вносят субстрат фенолвалерат и инкубируют еще 20 минут. Реакцию останавливают добавлением додецилсульфата натрия в буфере, содержащем 4-аминоантипирин. Образовавшийся фенол определяют по интенсивности красного окрашивания, проявляющегося после добавления к реакционной смеси водного раствора  $K_3Fe(CN)_6$ . Разница между значениями оптической плотности ( $\lambda = 510$  нм,  $\epsilon_{510} = 13900$ ) в опытах В и С соответствует активности НТЭ [61]. За единицу активности НТЭ принимают количество фермента, гидролизующего 1 мкмоль фенолвалерата в 1 мин при стандартных условиях определения (pH 8.0, 37°C).

Для одного определения активности НТЭ необходимо 6 г мозговой ткани. При стандартных условиях НТЭ мозга гидролизует около 2400 нмоль фенолвалерата  $\cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$  влажной ткани; скорость гидролиза фенолвалерата НТЭ спинного мозга и седалищного нерва составляет соответственно 500 и 1000 нмоль  $\cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$  [50, 61].

Soliman и соавторы [63, 64] разработали метод дифференциального определения активности НТЭ с использованием в качестве субстрата *p*-нитрофенилвалерата. Метод позволяет вести непрерывную спектрофотометрическую

регистрацию выделяющегося *n*-нитрофенола. Источником фермента при этом является микросомальная фракция головного мозга кур. Данный метод удобен для определения кинетических констант ингибирования НТЭ, однако чувствительность его в 2 раза ниже, чем при использовании фенолвалерата.

Вместо мипафокса для дифференциального определения активности НТЭ недавно предложено использовать менее летучий О-метил-О-(2,6-дихлорфенил)фенилфосфонат – один из нейротоксичных аналогов лептофоса [65].

Таблица 3. Чувствительность АХЭ и НТЭ к стереоизомерам ЭПН и цианофенфоса (по [62]).

ФОС	$J_{50}$ , мкМ		Атаксия (доза, мг/кг)	Ингибирование НТЭ, %
	АХЭ	НТЭ		
ЭПН-оксон	0.030	2.14	+(100)	81
(+)ЭПН-оксон	0.020	2.56	–(50)	47
(-)ЭПН-оксон	0.077	1.68	+(50)	77
Цианофенфос-оксон	0.70	4.63	Не определено	Не определено
(+)Цианофенфос-оксон	0.36	5.78	Не определено	Не определено
(-)Цианофенфос-оксон	1.77	3.68	Не определено	Не определено

Следует отметить, что активность НТЭ мало меняется в интервале pH 6–8 и падает при снижении pH от 6 до 5. Кроме того, она в значительной степени подвержена влиянию используемого буфера и ионной силы раствора. При температуре 37°C и pH 8.0 активность НТЭ сохраняется в течение 4–5 ч [9].

Учитывая некоторое сходство свойств НТЭ и карбоксилэстераз (КЭ), а также множественность форм карбоксилэстераз в организме [9, 66, 67], ряд исследователей продолжает попытки отождествить НТЭ с одной из КЭ нервной ткани. Недавно было показано, что в гидролизе фенолвалерата участвуют 11 КЭ мозга кур [68] и 8 КЭ мозга приматов (*Macaca mulatta*) [69]. Получены константы ингибирования  $k^H$  этих эстераз вызывающими (мипафокс, ДФФ) и не вызывающими ОНТФОС (параоксон) соединениями.

В соответствии с критерием Johnson [51] два изофермента КЭ мозга кур и один изофермент КЭ мозга приматов по ингибиторным характеристикам могут быть отнесены к нейротоксичной эстеразе [67, 69].

Таким образом, в настоящее время можно считать, что НТЭ мозга – это одна из карбоксилэстераз, которая по сравнению с другими эстеразами более эффективно ингибируется ДФФ ( $k^H$   $5 \cdot 10^3$  М<sup>-1</sup>·мин<sup>-1</sup>) и мипафоксом ( $k^H$   $5 \cdot 10^2$  М<sup>-1</sup>·мин<sup>-1</sup>) и очень слабо ингибируется параоксоном ( $k^H$   $5 \cdot 10^1$  М<sup>-1</sup>·мин<sup>-1</sup>). Необходимо заметить, что НТЭ в отличие от карбоксилэстераз печени, почек и сыворотки крови не ингибируется бис-*n*-нитрофенилфосфатом [70].

НТЭ по сравнению с АХЭ предъявляет противоположные требования к пространственной конфигурации тиофосфорорганических ингибиторов. На примере ЭПН и цианофенфоса (табл. 3), а также дезбромлептофоса [71] и S-(4-хлорбензил)- и S-(2,4-дихлорбензил)этилфенилфосфонатов [72] показано, что если АХЭ более эффективно ингибируется R(+)-энантиомерами

соответствующих оксонов, то НТЭ проявляет более высокую специфичность к S(–)-энантиомерам, т. е. стереоспецифичность АХЭ и НТЭ различна. Эти данные полностью коррелируют с результатами опытов *in vivo* [62, 71–74].

*Тканевая и субклеточная локализация НТЭ.* НТЭ активность обнаружена в нервной ткани у различных видов животных [9], при этом максимальная активность локализована в головном мозге (у кур и человека  $2400 \text{ нмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$ ). Активность НТЭ в спинном мозге и в периферических нервах гораздо ниже и составляет соответственно ~25 и 2% от активности в головном мозге. В отличие от АХЭ специфическая локализация НТЭ в головном мозге отсутствует [75].

НТЭ обнаружена также в ряде других тканей, не связанных с нервной системой. Например, у кур показано наличие НТЭ в сердце, селезенке, печени, лейкоцитах, тромбоцитах и др. [9, 59, 76–79]. У человека НТЭ с активностью 17 и 13  $\text{нмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг белка}^{-1}$  обнаружена в лимфоцитах и тромбоцитах соответственно [76, 80], а также в плаценте [81]. При этом показано, что за исключением незначительных различий в каталитической активности фермент из нервной ткани не отличается от фермента из других источников [58, 81].

Обращает на себя внимание заметная активность НТЭ в лимфатической ткани, что может указывать на участие иммунной системы в патогенезе ОНТФОС [77, 78]. В отличие от холинэстераз НТЭ отсутствуют в эритроцитах и в плазме крови [9, 59].

В головном мозге кур и млекопитающих НТЭ прочно связана с малыми мембранами субклеточных фракций [82–85], однако происхождение этих мембран четко не установлено. Около 70% активности НТЭ локализовано в микросомальной фракции ( $100000 \times \text{g}$ , осадок), которая является гетерогенной и содержит эндоплазматический ретикулум, малые нервные окончания, фрагменты аксонов и плазматических мембран аксонов и глии. В седалищном нерве кур высокая активность НТЭ также обнаруживается в микросомальной фракции и в субклеточной фракции, обогащенной синапсомембранными мембранами. В митохондриях и миелине активность НТЭ отсутствует [83].

*Выделение и очистка НТЭ.* НТЭ является мембраносвязанным белком [82, 83], что существенно затрудняет ее выделение и исследование. Методом диск-электрофореза в ПААГ ингибированная [3Н] ДФФ НТЭ с молекулярной массой 155000 была выделена из головного мозга кур [86], а также из спинного мозга, селезенки и плаценты человека (м. м. 178000) [87]. Попытка солюбилизации нативного фермента из микросомальной фракции с помощью детергентов в большинстве случаев приводили к потере активности или к изменению чувствительности НТЭ к ингибиторам [88, 89].

В 1980 году удалось достичь частичной солюбилизации НТЭ из мозга кур путем ограничения концентраций используемых детергентов (0.1%-ный тритон X-100 и 1%-ный холат натрия) [90].

Gurba и Richardson [81] сообщили о частичной очистке НТЭ из плаценты человека без изменения ингибиторных свойств фермента при его солюбилизации 0.2% тритоном X-100 из смеси митохондриальных и микросомальных мембран.



Недавно появилось сообщение о разделении чувствительных к параоксону и мипафоксу эстераз головного мозга кур методом седиментации в градиенте плотности сахарозы [91].

В 1984 г. сотрудниками Геттингенского университета (ФРГ) была солюбилизована НТЭ с выходом 51% при использовании в качестве детергента *n*-октилгликозида [92, 93]. В полученном препарате наряду с двумя изоферментами НТЭ с активностью 6.5 и 4.2 Е/г присутствовали еще четыре изофермента КЭ, чувствительные к параоксону. Молекулярная масса НТЭ составила  $1.8 \cdot 10^6$  дальтон, что примерно в 12 раз больше измеренной ранее методами седиментации и диск-электрофореза с додецилсульфатом натрия для ингибированного меченым ДФФ фермента [86, 91].

Авторы [93] считают, что полученная в работе [91] методом седиментации молекулярная масса интактного фермента 155000 занижена из-за высокого разбавления, и высказывают предположение о существовании у НТЭ аналогии с четвертичной структурой АХЭ, состоящей из 12 глобулярных субъединиц.

Отделение НТЭ от других эстераз нервной системы, гидролизующих фенилвалерат, и особенно получение НТЭ в чистом виде могут сыграть существенную роль в понимании механизма формирования ОНТФОС и выявления связи структура–нейротоксическая активность, а также в выяснении физиологической роли НТЭ.

*Использование НТЭ в токсикологии ФОС.* До настоящего времени остается неясным вопрос о физиологической роли НТЭ в организме. Кроме того, существует еще ряд сомнений в справедливости идентификации НТЭ как мишени действия нейротоксичных ФОС. Так, согласно [48, 94], при действии нейротоксичных ФОС активность НТЭ восстанавливается значительно быстрее, чем развивается клиника ОНТФОС. Вместе с тем недавно [95] установлено, что при действии ДФФ восстановление активности НТЭ в проксимальных и дистальных участках нерва до 70% происходит не ранее 7–10-го дня, что вполне сопоставимо с развитием нейропатии. Кроме того, скорость восстановления активности НТЭ в проксимальных и дистальных участках нерва неодинакова: восстановление активности протекает медленнее в более чувствительных к поражению дистальных участках.

Несмотря на некоторую неясность значения НТЭ в патогенезе ОНТФОС, существование четкой корреляции между эффектом ОНТФОС и высокой степенью ингибирования НТЭ *in vivo* позволяет использовать определение активности НТЭ мозга кур через 1–2 суток после введения ФОС в качестве удобного теста на потенциальную нейротоксичность фосфорорганических соединений [9, 96]. Значительная степень ингибирования НТЭ указывает на то, что исследуемое соединение является потенциально опасным нейротоксикантом. Тест представляет особую ценность в случае получения отрицательных клинических ответов для исследуемых ФОС, поскольку степень ингибирования НТЭ *in vivo* является дозозависимой и характеризует нейротоксичный потенциал исследуемого соединения [97].

Определение активности НТЭ мозга кур может быть использовано для мониторинга и при многократном введении малых доз вещества. Следует отметить, что при хронических воздействиях ФОС степень ингибирования

НТЭ мозга может быть и ниже (45–60%) даже при наличии клинических признаков ОНТ.

Определенную информацию о способности ФОС вызывать отставленную нейротоксичность дает ингибирование НТЭ *in vitro*, однако только этих данных недостаточно для предсказания возможного эффекта ОНТФОС. Более информативно сопоставление ингибиторной способности ФОС в отношении АХЭ и НТЭ *in vitro* и соотношения их токсичных и вызывающих ОНТ доз [9, 98, 99].

Как показал Johnson [9], соединения, для которых  $I_{50}АХЭ/I_{50}НТЭ \geq 0.05$  (табл. 4), следует рассматривать в качестве потенциальных нейротоксикантов и проводить их тщательное токсикологическое исследование.

Соединения, у которых  $I_{50}АХЭ/I_{50}НТЭ \leq 0.02$ , также следует принимать во внимание в плане способности инициирования ОНТФОС. Поскольку нередко такие соединения обладают высокой острой токсичностью, токсикологические эксперименты по ОНТФОС для них следует проводить на животных, предварительно обработанных атропином и реактиваторами холинэстераз.

Данные по относительной ингибиторной способности ФОС различной структуры в отношении НТЭ и АХЭ проанализированы в работе [62]. Следует отметить, что для соединений, подвергающихся в организме метаболической активации, необходимо идентифицировать активный метаболит и опыты *in vitro* должны проводиться с этим метаболитом.

Оценка ингибиторной способности ФОС в отношении НТЭ в опытах *in vitro* и *in vivo* является удобным и быстрым методом скрининга ФОС на их способность вызывать отдаленный эффект – эффект ОНТФОС.

Из-за невозможности использования нервной ткани человека для диагностики у него ОНТФОС, оценки степени поражения организма нейротоксичными ФОС и изучения механизмов ОНТ у человека встает вопрос о практически доступном источнике фермента для этих целей. В этой связи представляют интерес полученные в последние годы данные о значительном сходстве НТЭ мозга и лимфоцитов крови кур по ряду характеристик: влиянию рН, субстратной специфичности, чувствительности к ингибированию и тепловому воздействию [59, 76].

Таблица 4. Относительное действие некоторых ФОС на две мишени *in vitro* и *in vivo* (по [9]).

Соединение	$I_{50}АХЭ/I_{50}НТЭ$	ЛД <sub>50</sub> /Днт*
Диметил-2,2-дихлорвинилфосфат	0.02	0.05
Диэтил-2,2-дихлорвинилфосфат	0.16	0.17
Ди( <i>n</i> -пропил)-2,2-дихлорвинилфосфат	2.6	5.0
Ди( <i>n</i> -амил)-2,2-дихлорвинилфосфат	32.0	13.0
Лептофос-оксон	0.2	-
Лептофос	-	0.8
Трихлоронат-оксон (О-этил-О-(2,4,5-трихлорфенил-этилфосфонат)	0.1	-
Трихлоронат	-	0.15
Мипафокс	5.9	1.0
ДФФ	0.9	1.0

\*Днт – минимальная доза ФОС, вызывающая атаксию.

Было также показано [76] наличие высокой степени корреляции между ингибированием НТЭ мозга и лимфоцитов крови кур после воздействия единичной дозы ФОС.

Эти данные показывают возможность использования лимфоцитов крови для мониторинга действия ФОС на различных объектах, в том числе на человеке [77, 80].

### **Связь между структурой ФОС и их способностью вызывать эффект отставленной нейротоксичности**

Эффект отставленной нейротоксичности обнаружен для ФОС различной структуры – фосфатов, фосфонатов, амидофосфатов, содержащих разнообразные уходящие группировки. Среди ФОС, обладающих ацилирующей способностью, лишь фосфинаты и пиродифосфаты не способны вызывать ОНТ. Напротив, фосфинаты оказывают защитный эффект при действии нейротоксичных ФОС [50, 52].

Ниже рассмотрены данные по отставленной нейротоксичности в рядах различных типов фосфорорганических соединений. Приведенные в таблицах дозы, если специально не оговорено, являются минимальными дозами вещества, вызывающими атаксию. Данные по влиянию ФОС на активность НТЭ *in vivo* получены в опытах, которые проводились параллельно с клиническими тестами. Активность НТЭ измерялась через 17–24 ч после введения вещества (по методам [50, 51, 60]). Активность соединений как ингибиторов НТЭ *in vitro* представлена величинами I50, определенными при инкубации в течение 20 мин при 37°C.

### **Фосфаты и тиофосфаты**

Данные по отставленной нейротоксичности, вызываемой алкилфосфатами и алкилтиофосфатами, содержащими различные уходящие группы, приведены в табл. 5.

Анализ приведенных данных показывает, что для фосфатов менее характерно инициирование ОНТ по сравнению с фосфонатами. Диметил и диэтилфосфаты, а также тиофосфаты в большинстве случаев не вызывают ОНТ. Однако в 1984 г. появилось сообщение об отставленной нейротоксичности при отравлении человека сумитионом (50%-ная эмульсия фенитрона – диметил-О-(3-метил-4-нитрофенил)фосфата) [106].

В основном эффект ОНТ способны вызывать лишь соединения с достаточно высокой гидрофобностью заместителей. Например, в ряду диалкил-*n*-нитрофенилфосфатов нейротоксично лишь соединение с амильными радикалами.

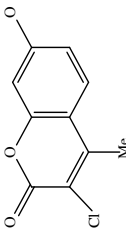
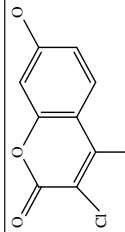
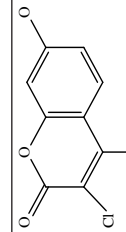
В этом плане исключение составляет ряд 2,2-дихлорвинилфосфатов, где нейротоксичны все изученные соединения, включая и диметил-2,2-дихлорвинилфосфат (дихлофос), для которого недавно обнаружена ОНТ при пероральном введении и кожной аппликации [20]. 2,2-Дихлорвинильная

группировка является, по-видимому, очень хорошей уходящей группой для взаимодействия ФОС с нейротоксичной эстеразой. Как видно из таблицы 5, с увеличением гидрофобности алкоксильных заместителей возрастает нейротоксичная активность 2,2-дихлорвинилфосфатов и их способность ингибировать НТЭ *in vitro*. Все диалкил-2,2-хлорвинилфосфаты, содержащие алкильные заместители от пропила до октила, а также децил нейротоксичны при дозах, меньших ЛД<sub>50</sub> [107].

Таблица 5. Отравленная нейротоксичность, вызываемая фосфатами и тиофосфатами.

№	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Z	Доза мг·кг <sup>-1</sup> *	Путь введения **	Атаксия	Остаточная активность НТЭ, %	I <sub>50</sub> , мкМ	Источник
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl <sub>2</sub> C=CHO	O	20 30 100	п/к п/к п/к	- - -	Нет свед. 64 10	70 Нет свед. Нет свед.	[53] [53,100,101] [53]
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl <sub>2</sub> C=CHO	O	18	п/к	+	25	2	[53]
3	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Cl <sub>2</sub> C=CHO	O	2.0	п/к	+	5	0.05	[53]
4	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>11</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>11</sub>	Cl <sub>2</sub> C=CHO	O	0.5 2.0	п/к п/к	-	58 9	0.003 Нет свед.	[53] [48, 53]
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl <sub>2</sub> C=CHO	O	2.0 2.5	п/к в/в	-	35 17	0.007 Нет свед.	[53] [53]
6	2,4,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	2,4,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	Cl <sub>2</sub> C=CHO	O	10	п/к	-	100	100	[53]
7	4-трет-С <sub>4</sub> H <sub>9</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-трет-С <sub>4</sub> H <sub>9</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl <sub>2</sub> C=CHO	O	10 1.5	в/в в/в	-	36 13	0.8 Нет свед.	[53] [53]
8	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Cl <sub>2</sub> C=CHO	O	2.5	п/к	+	Нет свед.	Нет свед.	[100]
9	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl <sub>2</sub> C=CHO	O	5	п/к	+	Нет свед.	Нет свед.	[100]
10	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	12	п/к	-	100	Нет свед.	[53]
11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	S	3×10	-	-	Нет свед.	Нет свед.	[102]
12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	1.5	п/к	-	88	100	[51]
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	S	3×20	п/к	-	Нет свед.	Нет свед.	[102]
14	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	2.5	п/к	-	62	100	[53]
15	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<i>изо</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	1.5	п/к	-	99	Нет свед.	[51]
16	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	30	п/к	-	52	6	[53]
17	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>11</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>11</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	10 22	в/в в/в	-	54 Нет свед.	2 Нет свед.	[53]
18	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	100	п/о	+	8	10	[51,100,101]
19	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	20	п/к	-	Нет свед.	Нет свед.	[100, 101]
20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ClCH=CHO	O	110	в/в	-	22	60	[53]
21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ClCH=CHO	O	18	п/к	+	25	3	[53]
22	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	O	50	в/в	-	65	100	[53]
23	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	O	30	в/в	-	62	100	[53]
24	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	O	10	в/в	-	88	3	[53]

Таблица 5. Продолжение.

№	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Z	Доза мг·кг <sup>-1</sup> *	Путь введения **	Атаксия	Остаточная активность НТЭ, %	I <sub>50</sub> , мкМ	Источник
25	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH≡CCH <sub>2</sub> O	O	60	в/в	-	91	Нет свед.	[53]
26	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> =C(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S)O	O	50	п/к	-	100	60	[53]
27	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ClHC-C(2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )O	O	60	в/в	-	84	60	[53]
28	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2,5-Cl <sub>2</sub> -4-I-C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> O	O	30	в/в	-	100	20	[53]
29	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2,5-Cl <sub>2</sub> -4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> O	S	400	п/о	-	100	Нет свед.	[51]
30	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2,4,5-Cl <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> O	S	1600	п/к	-	100	Нет свед.	[20, 102]
31	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-Cl-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O	S	1200	п/к	-	Нет свед.	Нет свед.	[53]
32	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O(O)CCH <sub>2</sub> (CH)CO <sup>+</sup> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	S	1000	п/к	-	Нет свед.	Нет свед.	[53, 103]
33	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O	O	60	в/в	-	100	Нет свед.	[53]
34	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O	O	60	в/в	-	100	Нет свед.	[53]
35	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O	S	20	в/в	-	Нет свед.	Нет свед.	[53]
36	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SCCH <sub>2</sub>	S	2×500	п/к	+	Нет свед.	Нет свед.	[104]
37	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2,3,5-Cl <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> O	O	500	п/о	+	Нет свед.	Нет свед.	[100, 101]
38	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		O	3000 3×200 500	п/о п/о п/о	+	Нет свед. 48 72	3 Нет свед. Нет свед.	[105] [53, 100, 101] [53]
39	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		O	400	п/о	-	Нет свед.	Нет свед.	[100, 101]
40	CH <sub>3</sub> CHNClCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CHNClCH <sub>2</sub>		O	2000	п/о	-	Нет свед.	Нет свед.	[100, 101]

\*Однократное введение или число введений×дозу.

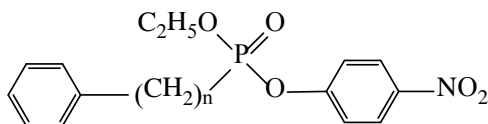
\*\*Путь введения: п/к – подкожно, в/в – внутривенно, п/о – перорально.

Следует отметить нейротоксичность бис(2-хлорэтил)фосфатов: эти соединения вызывают ОНТ при наличии различных уходящих групп (*n*-нитрофенильной, 2,2-дихлорвинильной, 2,3,5-трихлорвинильной и др. ).

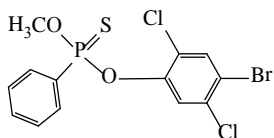
## Фосфонаты и тиофосфонаты

Данные по нейротоксичной активности фосфонатов и тиофосфонатов приведены в таблице 6. Фосфонатам, по-видимому, более чем фосфатам присуща способность инициировать ОНТ. Во всяком случае, большинство исследованных фосфонатов оказалось нейротоксичными.

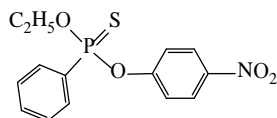
Тиофосфонаты как нейротоксиканты менее активны по сравнению с фосфонатами в опытах *in vivo* и не ингибируют НТЭ в опытах *in vitro*. Сопоставление активности тиофосфонатов и их фосфорильных аналогов *in vivo* и *in vitro* (табл. 6) показывает, что эффект ОНТ вызывают P=O аналоги, т. е. метаболиты биоактивации.



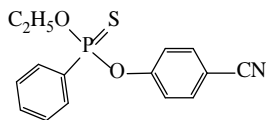
Способность фосфонатов индуцировать ОНТ зависит от размеров и гидрофобности заместителей. В этом плане представляет интерес серия  $\omega$ -фенилалкилфосфонатов (соединения 6–9 в табл. 6), на которых четко прослеживается требование оптимальной гидрофобности для проявления эффекта ОНТ: максимальной активностью обладает соединение с  $n=2$ ; соединение с  $n=4$  не способно вызывать ОНТ и не ингибирует НТЭ в опытах *in vitro* [51, 100, 101].



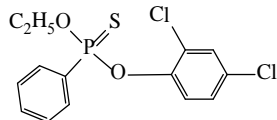
Лептофос



ЭПН



Цианофенфос



ЭПП

Подробные исследования проводились в ряду О-алкил-О-арилфенилтиофосфонатов. Эта группа соединений вызывает особый интерес, поскольку к фенилфосфонатам относится ряд известных пестицидов, применяющихся и сейчас во многих странах: лептофос (фосвел) – О-метил-О-(4-бром-2,5-



дихлорфенил)фенилтиофосфонат (производится в США, применение запрещено ВОЗ), ЭПН – О-этил-О-(4-нитрофенил)фенилтиофосфонат (производится в США), цианофенос – О-этил-О-(4-цианофенил)фенилтиофосфонат и ЭПБП – О-этил-О-(2,4-дихлорфенил)-фенилтиофосфонат (производится в Японии).

Установлено, что лептофос и ЭПН вызывают ОНТ у людей [111, 112], кур [110, 113, 114], овец [110], кошек, мышей [110] и водяных буйволов [108]. Нейротоксичны и многие аналоги лептофоса [74, 115], причем дезбромлептофос, техническая примесь и продукт фотораспада лептофоса в 8–10 раз более нейротоксичны, чем сам лептофос [116]. Цианофенфос и ЭПБП вызывают ОНТ в опытах на курах [28, 114, 117].

В таблице 7 приведены данные по острой токсичности и отставленной нейротоксичности О-метил-О-арилфенилтиофосфонатов и значения  $pl_{50}$ , характеризующие способность соответствующих  $P=O$  аналогов ингибировать НТЭ [118, 119].

Как видно из таблицы 7, ОНТ индуцируется фенилтиофосфонатами, содержащими различные уходящие группы, при этом наиболее активны соединения: 2,5- $Cl_2$  ( $D_{HT}$  30  $mg \cdot kg^{-1}$ ) > 2,6- $Cl_2$ , 2,3,6- $Cl_3$ , 4- $NO_2$  ( $D_{HT}$  50  $mg \cdot kg^{-1}$ ) > 2,4- $Cl_2$ , 2,3,5- $Cl_3$ , 2,4,5- $Cl_3$ , 2,4,6- $Cl_3$ , ( $D_{HT} \sim 100 mg \cdot kg^{-1}$ ).

На примере данных соединений четко показано, что для острой токсичности и ОНТФОС закономерности «структура–активность» различны. Так, в ряду аналогов лептофоса антихолинэстеразная активность и острая токсичность для мышей и мух коррелируют с электроноакцепторными свойствами О-арильных заместителей.

Ингибирование НТЭ *in vitro* в данном ряду также определяется электроноакцепторными свойствами уходящей группы, однако отсутствует корреляция между ингибированием НТЭ *in vitro* и способностью соединений вызывать эффект ОНТФОС *in vivo*.

Как показано в таблице 8, лептофос-оксон сильнее ингибирует НТЭ *in vitro*, чем дезбромлептофос (больше  $\Sigma\sigma$ –Гаммета), тогда как соотношение их нейротоксичных потенциалов противоположно. Минимальная нейротоксичная доза для лептофоса 200  $mg/kg$ , а для дезбромлептофоса – 20  $mg/kg$ . При одинаковой ингибиторной способности О-метильных и О-этильных производных в отношении НТЭ в опытах *in vitro* и *in vivo* лептофос вызывает ОНТФОС в значительно меньших дозах, чем этоксилептофос (1500  $mg/kg$ ); О-этилфенилтиофосфонаты как нейротоксиканты менее активны по сравнению с метильными производными.

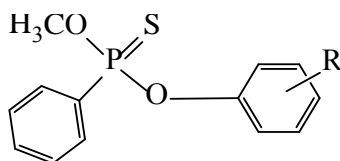
Таблица 6. Отставленная нейротоксичность, вызываемая фосфонатами и тиофосфонатами.

№	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Z	Доза мг·кг <sup>-1</sup>	Путь введения **	Атаксия	Остаточная активность НТЗ, %	I <sub>50</sub> , мкМ	Источник
1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	12×2	в/бр*	+	Нет свед.	70	[100,101]
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> -C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	16	в/бр	-	Нет свед.	2	[100,101]
3	<i>n</i> -C <sub>2</sub> H <sub>11</sub>	<i>n</i> -C <sub>2</sub> H <sub>11</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	6	п/к	+	0	0,06	[53]
4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	10	п/к	+	Нет свед.	Нет свед.	[100,101]
5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	S	40	п/к	+	Нет свед.	Нет свед.	[53, 102]
6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	10	п/к	+	Нет свед.	2,0	[100,101]
7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	6	в/бр	+	Нет свед.	0,3	[100,101] [51]
					8	п/к	+	14	Нет свед.	
8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	4×4	в/бр	+	Нет свед.	0,5	[100, 101]
9	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	8×4	в/бр	-	Нет свед.	Нет свед.	[100,101] [51]
					4	п/к	-	75	Нет свед.	
10	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O	O	50	п/к	+	31	15	[53]
11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O	S	250	п/о	+	27	Нет свед.	[53]
12	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,5-Cl <sub>2</sub> -4BrC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O	S	100+75	в/бр	+	19	Нет свед.	[47, 50]
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,4,5-Cl <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> O	O	30	п/к	+	9	2	[53]
14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,4,5-Cl <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> O	S	100	п/о	-	76	Нет свед.	[53]
					250	п/о	-	35	Нет свед.	[53]
					310	п/о	+	14	Нет свед.	[53]
15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,4,5-Cl <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> O	S	300	п/о	+	Нет свед.	>100	[53]
					400	п/о	+	19	Нет свед.	[53]
16	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,5-Cl <sub>2</sub> -4BrC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O	O	25	п/о	-	57	0,4	[53]
					60	п/о	+	11	Нет свед.	[53]
17	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,5-Cl <sub>2</sub> -4BrC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O	S	500	п/о	+	Нет свед.	Нет свед.	[53, 108]
18	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O	S	60	п/о	+	10	>100	[53]
19	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> O	S	300	п/о	-	100	Нечувствит.	[53]
20	2,5-Cl <sub>2</sub> -4-BrC <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,5-Cl <sub>2</sub> -4BrC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O	S	50	п/о	-	100	Нечувствит.	[53]
21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> S	O	>1000	п/о	-	96	Нет свед.	[109]
22	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH=N-CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	S	>1000	п/о	-	78	Нет свед.	[109]
23	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH≡CC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O	O	400	п/о	+	7,4	Нет свед.	[109]
24	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl <sub>2</sub> C=CHO	O	2,5	п/к	+	0,05	Нет свед.	[100,101]
25	<i>iso</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	2,5-Cl <sub>2</sub> -4BrC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O	S	100	в/бр	+	18	Нет свед.	[47]

\*в/бр – внутривенно. Другие обозначения см. таб. 5.

Примечание. В работе [110] атаксия наблюдалась при оральном введении соединения 14 в дозе 10 и 20 мг·кг<sup>-1</sup>

Таблица 7. Токсичность О-метил-О-арилфосфонатов и антиНТЭ-активность их Р=О аналогов (по [118, 119]).



R	$\Sigma\sigma$	ЛД <sub>50</sub> (мухи) мг·кг <sup>-1</sup>	ЛД <sub>50</sub> (мышь) мг·кг <sup>-1</sup>	ЛД <sub>50</sub> (куры) мг·кг <sup>-1</sup>	НТЭ pI <sub>50</sub>
2-Cl	0.50	1050	Нет. свед.	Нет. свед.	4.90
3-Cl	0.37	375	Нет. свед.	Нет. свед.	5.90
4-Cl	0.23	6000	Нет. свед.	Нет. свед.	5.40
2,3-Cl <sub>2</sub>	0.87	38	178	300	5.50
2,4-Cl <sub>2</sub>	0.73	35.5	386	100	5.50
2,5-Cl <sub>2</sub>	0.87	17.6	99	30	6.25
2,6-Cl <sub>2</sub>	1.00	290	155	50	6.40
3,4-Cl <sub>2</sub>	0.60	30.2	500	300	5.40
3,5-Cl <sub>2</sub>	0.75	9.9	364	300	5.45
2,3,4-Cl <sub>3</sub>	1.10	16.7	57	1000	6.00
2,3,5-Cl <sub>3</sub>	1.24	10.2	14	100	6.20
2,3,6-Cl <sub>3</sub>	1.37	38.3	20	50	6.45
2,4,5-Cl <sub>3</sub>	1.10	10.1	56	100	6.20
2,4,6-Cl <sub>3</sub>	1.23	20.5	93	100	6.20
3,4,5-Cl <sub>3</sub>	0.98	15.8	90	300	5.95
2,3,5,5-Cl <sub>4</sub>	1.74	60.7	-	1000	5.15
2,3,4,5,6-Cl <sub>5</sub>	1.97	134.3	-	1500	5.80
2,5-Cl <sub>2</sub> -4-Br	1.10	11.6	71	300	6.55
2,5-Cl <sub>2</sub> -4-I	1.10	12.1	56	1000	6.55
4-NO <sub>2</sub>	1.27	3.1	8	50	Нет. свед.
4-CN	0.89	10.4	101	500	Нет. свед.
4-CH <sub>3</sub> S(O <sub>2</sub> )	1.06	17.0	10	100	Нет. свед.

Таблица 8. Ингибирование НТЭ и нейротоксичный потенциал лептофоса, дезбромлептофоса и этоксилептофоса (по [119]).

Соединение	Доза, мг·кг <sup>-1</sup>	Ингибирование НТЭ, %	Днт, мг/кг	pI <sub>50</sub> НТЭ
Лептофос	480	>70	200	6.55
Дезбромлептофос	40	>70	21	6.25
Этоксилептофос	398	>70	1500	6.55

Полученные в последнее время данные указывают на то, что наблюдаемые аномалии для дезбромлептофоса и О-этилфенилтиофосфонатов обусловлены как различиями в токсикокинетической стадии [39, 71, 120], так и различной скоростью старения НТЭ, ингибированной хиральными изомерами фенилфосфонатов [71, 72, 121].

## Триалкилтиолфосфаты

В ряду триалкилтиолфосфатов нейротоксичны *n*-пропильные и *n*-бутильные производные (табл. 9). Соединения с меньшим числом углеродных атомов в алктиольной части эффектом ОНТ не обладают [122]. Возможно, что это связано с оптимальным размером заместителя для биоактивации связи R–S–P под действием ФОС, как это показано для некоторых пестицидов, содержащих S-алкильные группы [123]. ОНТФОС вызывается как при действии высоких доз триалкилтиолфосфатов, так и при многократном введении малых доз.

По данным [27], при субхроническом введении курам S,S,S-трибутилтиолфосфата наблюдаются три различных токсикологических эффекта в зависимости от способа введения, дозы и путей метаболизма. При ежедневном пероральном введении небольших ( $0.5\text{--}20\text{ мг/кг}^{-1}$ ) доз, как и при кожном нанесении, развивается атаксия, переходящая в паралич (ОНТФОС). С увеличением дозы до  $40\text{--}80\text{ мг/кг}^{-1}$  сначала наблюдаются признаки типичного холинэргического поражения, которое снимается атропином; затем, через 4 дня, развивалось отравление по клинической картине, аналогичное отравлению бутилмеркаптаном – продуктом гидролитического расщепления трибутилтиолфосфата. Аналогичные эффекты обнаружены для трибутилтиолфосфита [25].

Таблица 9. Нейротоксичность триалкилтиолфосфатов.

Структура	Число введений× доза (мг·кг <sup>-1</sup> )	Путь введения *	Атаксия	Источник
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S) <sub>3</sub> P=O	10×100	в/бр	-	[122]
(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> S) <sub>3</sub> P=O	10×5	в/бр	+	[122]
(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S) <sub>3</sub> P=O	7×100	в/бр	+	[122]
	1×1000	п/к	+	[50]
	90×(0.5–20)	п/о	+	[27]
	90×(20–40)	н/к	+	[27]
(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S) <sub>3</sub> P	10×100	в/бр	+	[122]
	90×(0.5–80)	п/о	+	[25]
	90×(20–40)	п/к	+	[25]
( <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> S) <sub>3</sub> P=O	7×200	в/бр	-	[122]
( <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> S) <sub>3</sub> P=O	10×300	в/бр	-	[122]
( <i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> S) <sub>3</sub> P=O	10×100	в/бр	-	[122]

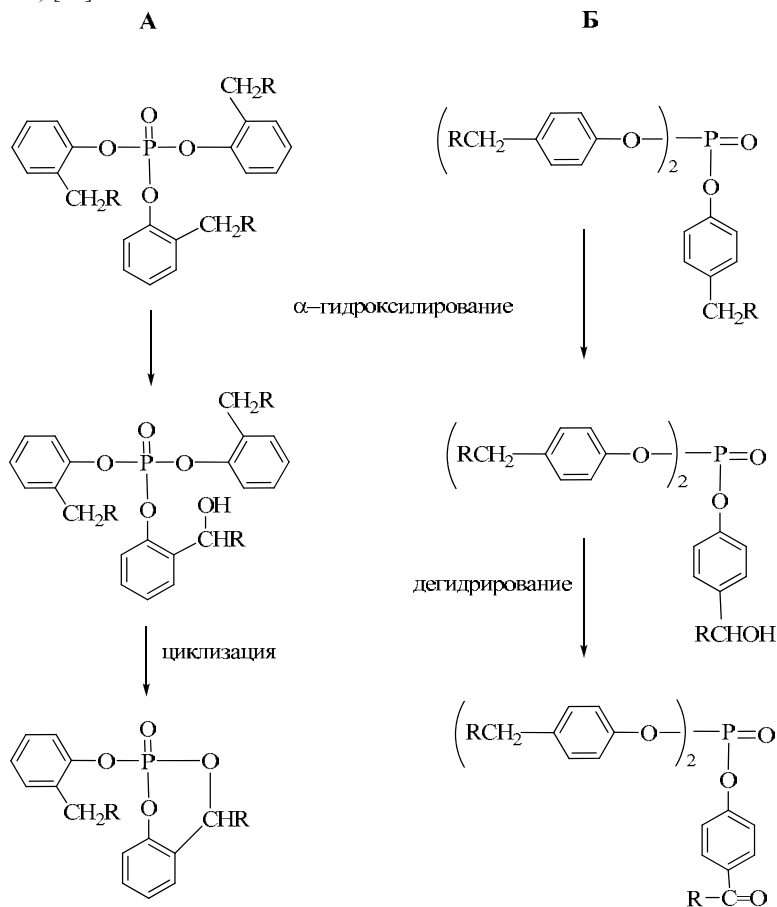
\*Путь введения: в/бр – внутрибрюшинно, п/к – подкожно, п/о – перорально, н/к – наочно.

## Триарилфосфаты

Симметричные триарилфосфаты, производные метил- и этилфенолов, не ингибируют НТЭ *in vitro*. Нейротоксичными агентами являются продукты их метаболической активации: салигенинциклофосфаты в случае *орто*-замещенных соединений и *n*-ацилфенилфосфаты для *пара*-замещенных [35–40]. Метаболическая активация *о*- и *п*-триалкилфенилфосфатов происходит в две стадии (схема 3): 1) гидроксирование в α-положение алкиль-

ной группы; 2) циклизация с образованием *o*-алкилсалигенилциклофосфата (например, ТОКФ) или дегидрирование с образованием *n*-ацилфенилфосфата (например, ТЭПП – триэтилфенилфосфат).

Схема 3. Метаболическая активация триарилфосфатов (А – *орто*-замещенные, Б – *пара*-замещенные) [53].



Характером превращений на токсико-кинетической стадии обусловлены в значительной мере и структурные требования к триарилфосфатам для проявления ими ОНТ. Так, незамещенные триарилфосфаты не вызывают ОНТ при единичной дозе до 1000 мг/кг. Заместитель в *орто*-положении должен иметь хотя бы один атом водорода на  $\alpha$ -углеродном атоме, чтобы была возможна циклизация (путь А на схеме 3). Заместитель в *пара*-положении для образования активного метаболита должен иметь два углеродных атома (путь Б на схеме 3).

Способность триарилфосфатов инициировать ОНТ изучена довольно подробно. Основные закономерности между структурой и нейротоксичной активностью триарилфосфатов изложены в обзорах [20, 42, 53, 60].

## Салигенинциклофосфаты

Данные по нейротоксичности салигенинциклофосфатов приведены в таблице 10.2-Крезилсалигенинциклофосфат – основной метаболит ТОКФ, вызывающий ОНТ [35, 38], и в этом отношении он примерно в 5 раз превосходит ТОКФ [40]. Как видно из таблицы 10, эффект отставленной нейротоксичности вызывают все фосфаты и фосфонаты, у которых заместитель  $R = OAr$  или  $Ar$  соответственно.

Таблица 10. Отставленная нейротоксичность салигенинциклофосфатов по ([20, 53]).

R	Z	Доза, мг·кг <sup>-1</sup> (в/бр)	Атаксия
CH <sub>3</sub> O	O	12	-
	S	120 (п/о)*	+
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	O	1.5–2.0	+
2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	2.0–5.0	+
3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	1.0–2.0	+
4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	0.25–0.5	+
3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O	O	4.0–8.0	+
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	O	12.0–25.0	+
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	2.0	-
ClCH <sub>2</sub>	O	25	-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	200	+
	S	100	+
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	O	10	-

\*По [110].

В 1981 г. [110] появилось сообщение об отставленной нейротоксичности, вызываемой салитионом: салитион при единичном оральном введении в дозе 120 мг·кг<sup>-1</sup> вызывал атаксию у кур через 8 дней после обработки, причем 40% кур гибли.

Таким образом, способностью вызывать эффект отставленной нейротоксичности обладают многие ФОС различной химической структуры, что представляет собой потенциальную опасность при использовании некоторых фосфорорганических пестицидов в сельском хозяйстве.

Анализ приведенных данных позволяет сделать некоторые общие выводы относительно связи между структурой ФОС и их нейротоксичностью. Так, по способности вызывать ОНТ фосфонаты более активны, чем фосфаты, тогда как фосфинаты этим эффектом не обладают. Нейротоксичными являются большинство ФОС, содержащих 2,2-дихлорвинильную уходящую группу, а также большинство О-алкилфенилтиофосфонатов, имеющих структуру лептофоса. Закономерности «структура–активность» различны для острой токсичности и ОНТФОС.

В гомологическом ряду соединений нейротоксичная активность быстро возрастает с увеличением гидрофобности заместителей, достигая оптимума при  $R = C_4H_9$ . Антиацетилхолинэстеразная активность в рядах соединений с заместителями от метильного до бутильного нарастает значительно

медленнее, т. е. в гомологическом ряду соединений соотношение «нейротоксичность—летальность» возрастает.

В настоящее время наиболее вероятной мишенью действия нейротоксичных ФОС является нейротоксичная эстераза, активность которой угнетается при действии всех соединений, вызывающих ОНТ. Определение активности НТЭ в опытах *in vivo* и *in vitro* при действии ФОС может быть использовано для быстрой оценки способности фосфорорганических пестицидов вызывать эффект отставленной нейротоксичности.

## Литература

1. Ю. С. Казан. Общая токсикология пестицидов. Киев: Здоровье. 1981. С. 178.
2. Ю. С. Казан, Н. В. Кокшарева, И. Г. Ткаченко. Бюлл. эксп. биол. мед. 1986. № 9. С. 310.
3. M. K. Johnson // Cholinesterases. Berlin-N. Y. : Walter de Gruyter. 1984. P. 463.
4. M. B. Abou-Donia // Neurotoxicology. N. Y. -Basel: Marsel Dekker. 1985. P. 423.
5. H. Roger, M. Recordier // Ann. Med. Paris. 1934. V. 35. P. 44.
6. H. V. Smith, I. M. K. Spalding // Lancet. 1959. V. 2. P. 1019.
7. P. L. Bidstrup, J. A. Bonnell, A. G. Bekket // Br. Med. J. 1953. V. 1. P. 1068.
8. P. R. Travers // Proc. R. Soc. Med. 1962. V. 55. P. 57.
9. M. K. Johnson // Rev. Biochem. Toxicol. 1982. V. 4. P. 141.
10. A. Bischoff // Mechanisms of Toxicity and Hazard Evaluation. Amsterdam: Elsevier North-Holland Biomed. Press. 1980. P. 39.
11. T. W. Bouldin, J. B. Cavanagh // Amer. J. Pathol. 1979. V. 94. P. 241.
12. T. W. Bouldin, J. B. Cavanagh // Amer. J. Pathol. 1979. V. 94. P. 253.
13. J. C. B. Fenton // Pathol. Bacteriol. 1955. V. 69. P. 181.
14. J. Prineas // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1969. V. 28. P. 571.
15. J. Prineas // Arch. Neurol. 1969. V. 21. P. 150.
16. A. Bischoff // Acta Neuropathol. 1967. V. 9. P. 158.
17. A. Bischoff, J. Babel, H. Spoendlin. Ultrastructure of the Peripheral Nervous System and Sense Organs. St. Louis. Mosby. 1970.
18. M. B. Abou-Donia, S. H. PrEissig // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1976. V. 35. P. 269.
19. M. B. Abou-Donia, S. H. PrEissig // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1976. V. 38. P. 595.
20. M. B. Abou-Donia // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1981. V. 21. P. 511.
21. B. M. Francis // Neurotoxicology. 1983. V. 4. P. 139.
22. D. R. Davies, P. Holland // Biochem. Pharmacol. 1979. V. 21. P. 3145.
23. M. B. Abou-Donia, D. G. Gracham // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1978. V. 45. P. 685.
24. M. B. Abou-Donia, D. G. Gracham, P. R. Timmons, B. L. REichert // Neurotoxicology. 1979. V. 2. P. 425.
25. M. B. Abou-Donia, D. G. Gracham, P. R. Timmons, B. L. REichert // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980. V. 53. P. 439.
26. M. B. Abou-Donia, D. G. Gracham // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1978. V. 46. P. 199.
27. M. B. Abou-Donia, D. G. Gracham, K. M. Abdo, A. A. KomEil // Toxicology. 1979. V. 14. P. 229.
28. B. M. Francis, L. G. Hansen, R. A. Metcalf // J. Environ. Sci. Health. 1982. V. B17. P. 611.
29. B. Veronezi // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 1984. V. 10. P. 357.
30. S. Padulla, B. Veronezi // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1985. V. 78. P. 78.
31. B. Veronezi, S. Padulla // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1985. V. 81. P. 258.
32. J. E. Casida, M. Eto, R. L. Baron // Nature. 1961. V. 191. P. 1396.



33. *M. Eto, J. E. Casida, T. Eto* // *Biochem. Pharmacol.* 1962. V. 11. P. 337.
34. *J. D. Taylor, H. S. Buttar* // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1967. V. 11. P. 529.
35. *M. B. Abou-Donia, M. A. Ashry* // *Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Biol.* 1978. V. 37. P. 504.
36. *У. Дотерман* // *Бюл. ВОЗ.* 1972. Т. 44. С. 135.
37. *M. B. Abou-Donia* // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1980. V. 55. P. 131.
38. *Р. Д. О'Брайн.* Токсичные эфиры кислот фосфора. М. : Мир. 1964.
39. *L. G. Hansen* // *Neurotoxicology.* 1983. V. 4. P. 97.
40. *M. B. Abou-Donia* // *Neurotoxicology.* 1983. V. 4. P. 113.
41. *C. J. Earl, R. H. S. Thompson* // *Brit. J. Pharmacol.* 1952. V. 7. P. 685.
42. *M. Eto.* Organophosphorus Pesticides. Boca Raton: CRC Press. 1979.
43. *J. E. Casida* // *Biochem. Pharmacol.* 1961. V. 5. P. 332.
44. *W. N. Aldridge, J. M. Barnes* // *Biochem. Pharmacol.* 1961. V. 6. P. 177.
45. *У. Олдридж, М. Джонсон* // *Бюл. ВОЗ.* Т. 44. С. 271.
46. *L. Baron, J. E. Casida* // *Biochem. Pharmacol.* 1962. V. 11. P. 1129.
47. *M. K. Johnson* // *Biochem. J.* 1969. V. 111. P. 487.
48. *M. K. Johnson* // *J. Neurochem.* 1974. V. 23. P. 785.
49. *W. N. Aldridge, J. M. Barnes, M. K. Johnson* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1969. V. 160. P. 314.
50. *M. K. Johnson* // *Biochem. J.* 1970. V. 120. P. 523.
51. *M. K. Johnson* // *Biochem. J.* 1969. V. 114. P. 711.
52. *M. K. Johnson, R. Lauwerys* // *Nature.* 1969. V. 222. P. 1066.
53. *M. K. Johnson* // *Arch. Toxicol.* 1975. V. 34. P. 259.
54. *W. N. Aldridge, E. REiner.* Enzyme Inhibitors as substrates. Amsterdam – London, North-Holland Publ. Col. 1972.
55. *F. Berends, C. H. Posthumus, J. Sluys, F. A. DEierkauf* // *Biochem. Biophys. Acta.* 1959. V. 34. P. 576.
56. *B. Clothier, M. K. Johnson* // *Biochem. J.* 1979. V. 177. P. 546.
57. *B. Clothier, M. K. Johnson* // *Biochem. J.* 1980. V. 185. P. 739.
58. *H. O. Michel, B. E. Hackley, L. Berkowich et al.* // *Arch. Biochem. Biophys.* 1967. V. 121. P. 29.
59. *D. G. Williams* // *Biochem. J.* 1983. V. 209. P. 817.
60. *M. K. Johnson* // *Biochem. Pharmacol.* 1975. V. 24. P. 797.
61. *M. K. Johnson* // *Arch. // Biochem. Pharmacol.* 1977. V. 37. P. 113.
62. *H. Ohkawa, H. Oshita, J. Miyamoto* // *Biochem. Pharmacol.* 1980. V. 29. P. 2721.
63. *S. A. Soliman, A. Curley, A. H. El-Sebae* // *Toxicol. Lett.* 1981. V. 9. P. 283.
64. *S. A. Soliman, A. Curley* // *J. Anal. Toxicol.* 1982. V. 6. P. 4.
65. *J. H. REinders, L. G. Hansen, R. A. Metcalf* // *Toxicol. Lett.* 1983. V. 17. P. 107.
66. *Б. П. Суринов* // *Успехи соврем. биологии.* 1977. Т. 83. С. 340.
67. *E. Heymann* // *Enzymatic basis of detoxycation.* N. Y. – L. : Acad. Press. 1980. P. 291.
68. *J. M. Chemnitiu, R. Zech* // *Molecular Pharmacol.* 1983. V. 23. P. 717.
69. *J. M. Chemnitiu, R. Zech* // *Intern. J. Biochem.* 1983. V. 15. P. 1019.
70. *W. Block, R. Arndt* // *Biochem. Biophys. Acta.* 1978. V. 524. P. 85.
71. *K. Eya, T. R. Fukuto* // *J. Agric. Food Chem.* 1985. V. 33. P. 884.
72. *M. K. Johnson, D. J. Read, H. Yoshikawa* // *Pest. Biochem. Physiol.* 1986. V. 25. P. 133.
73. *H. Ohkawa, N. Mikami, Y. Okuto, J. Miyamoto* // *Bull. Environ. contam. Toxic.* 1977. V. 17. P. 534.
74. *R. Allahyari, J. G. Hollingshaus, R. L. Lapp et al.* // *J. Agric. Food Chem.* 1980. V. 28. P. 594.
75. *M. Lotti, M. K. Johnson* // *J. Neuruchem.* 1980. V. 34. P. 747.

76. R. J. Richardson, B. R. Dudek // Pestic. Chem. Human Welfare and Environ. Proc. 5th Intern. Congr. Kyoto, Oxford etc. : Pergamon Press. 1982. Abstracts. P. Vic-2.
77. B. R. Dudek, R. J. Richardson // Biochem. Pharmacol. 1982. V. 31. P. 1117.
78. M. Lotti, E. I. WEi, R. C. Spear, C. E. Becker // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1985. V. 77. P. 175.
79. D. Bertoncin, A. Russolo, S. Caroldi, M. Lotti // Arch. Environ. Health. 1985. V. 40. P. 139.
80. M. Lotti, C. E. Becker, M. J. Aminoff et al. // Vet. Hum. Toxicol. 1982. V. 24. P. 220.
81. P. E. Gurba, R. J. Richardson // Toxicol. Lett. 1983. V. 15. P. 13.
82. R. J. Richardson, C. S. Davis, M. K. Johnson // J. Neurochem. 1979. V. 32. P. 607.
83. E. J. Olajos, J. Rosenblum // Ecotoxicol. And Environ Safety. 1979. V. 3. P. 18.
84. S. A. Soliman, A. H. El-Sebae, A. Curley // J. Environ. Sci. Health. 1980. B. 15(20). P. 207.
85. C. D. Carrington, M. B. Abou-Donia // Vet. Hum. Toxicol. 1982. V. 24. P. 218.
86. D. G. Williams, M. K. Johnson // Biochem. J. 1981. V. 199. P. 323.
87. D. G. Williams, M. K. Johnson // Vet. Hum. Toxicol. 1982. V. 24. P. 222.
88. M. Barth, C. S. Davis, B. R. Dudek, R. J. Richardson // The Toxicologist. 1981. V. 1. P. 6.
89. M. K. Johnson // Biochem. J. 1971. V. 122. P. 51.
90. C. S. Davis, M. Barth, B. R. Dudek, R. J. Richardson // Mechanisms of toxicity and Hazard eval. Amsterdam: Elsevier North-Holland Biomed. Press. 1980. P. 63.
91. Y. Ishikawa, E. Chow, M. G. McNamee et. al. // Toxicol. Lett. 1983. V. 17. P. 315.
92. J. M. Chemnitius, R. Zech // Intern. J. Biochem. 1984. V. 16. P. 361.
93. J. M. Chemnitius, K. H. Haselmeyer, R. Zech // Life Sci. 1984. V. 34. P. 1119.
94. S. Caroldi, M. Lotti // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1982. V. 62. P. 498.
95. C. D. Carrington, M. B. Abou-Donia // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1984. V. 75. P. 350.
96. T. Cascieri // Vet. Hum. Toxicol. 1982. V. 24. P. 219.
97. M. K. Johnson // Vet. Hum. Toxicol. 1982. V. 24. P. 220.
98. M. Lotti, M. K. Johnson // Arch. Toxicol. 1978. V. 41. P. 215.
99. W. N. Aldridge // Pestic. Chem. Human Welfare and Environ. Proc. 5th Intern. Congr. Kyoto, Oxford etc. : Pergamon Press. 1983. V. 3. B. 403.
100. W. N. Aldridge, J. M. Barnes // Biochem. Pharmacol. 1966. V. 15. P. 541.
101. W. N. Aldridge, J. M. Barnes // Biochem. Pharmacol. 1966. V. 15. P. 549.
102. R. F. Witter, T. B. Gaines // Biochem. Pharmacol. 1963. V. 12. P. 1377.
103. J. M. Barnes, F. A. Denz // J. Path. Bact. 1953. V. 65. P. 597.
104. C. E. D. Hearn // Brit. J. Industr. Med. 1961. V. 18. P. 231.
105. J. C. Malone // Res. Vet. Sci. 1964. V. 5. P. 17.
106. T. Sacamoto, Y. Savada, K. Nishide et al. // Arch. Toxicol. 1984. V. 56. P. 136.
107. J. K. Albert, S. M. Stearns // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1974. V. 29. P. 136.
108. M. B. Abou-Donia, M. A. Othman, G. Tantawy et al. // Experientia (Basel). 1974. V. 30. P. 63.
109. S. A. Soliman // J. Toxicol. Environ. Health. 1982. V. 10. P. 907.
110. A. H. El-Sebae, S. A. Soliman, N. S. Ahmed, A. Curley // J. Environ. Sci. Health. 1981. V. B16. P. 465.
111. C. S. Petti // Amer. J. Med. 1950. V. 24. P. 467.
112. C. Xintaras, J. R. Burg // Experimental and clinical neurotoxicology. Baltimore: Williams and Wilkins. 1980. P. 663.
113. B. M. Francis, L. G. Hansen, R. L. Metcalf // J. Environ. Sci. Health. 1980. V. B15. P. 313.
114. B. M. Francis, L. G. Hansen, T. R. Fukuto et al. // Environ. Health. Perspect.

1980. V. 36. P. 187.  
115. J. G. Hollingshaus, S. Abu-El-Haj, T. R. Fukuto // J. Agric. Food Chem. 1979. V. 27. P. 1197.  
116. J. R. Sanborn, R. L. Metcalf, L. G. Hansen // Pest. Biochem. Physiol. 1977. V. 7. P. 142.  
117. A. H. El-Sebae, S. A. Soliman, N. S. Ahmed // J. Environ. Sci. Health. 1979. V. B14. P. 247.  
118. R. L. Metcalf, B. M. Francis, R. A. Metcalf, L. G. Hansen // Pest. Biochem. Physiol. 1983. V. 20. P. 57.  
119. J. H. REinders, L. G. Hansen, R. L. Metcalf, R. A. Metcalf // Pest. Biochem. Physiol. 1983. V. 20. P. 67.  
120. L. G. Hansen, E. M. Cozzi, R. L. Metcalf, T. K. Hansen // Pest. Biochem. Physiol. 1985. V. 24. P. 136.  
121. N. S. Ahmed, K. S. El-Gendy, L. D. Farmer et al. // Toxicol. Lett. 1983. V. 83. Suppl. 1. P. 111.  
122. R. L. Baron, M. K. Johnson // Brit. J. Pharmacol. 1964. V. 23. P. 295.  
123. K. D. Wing, A. H. Glickman, J. E. Casida // Science. 1983. V. 219. P. 63.

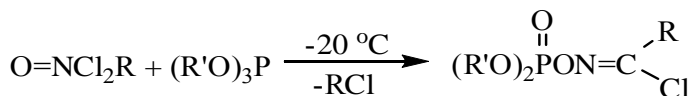
## Взаимодействие полихлорнитрозоэтанов с производными фосфористой кислоты

Мартынов И. В., Иванов А. Н., Епишина Т. А., Соколов В. Б.

Известия Академии наук СССР. Серия химическая. 1987. Т. 5. С. 1086.

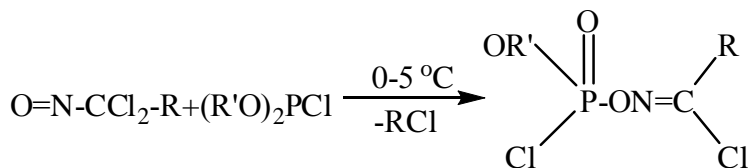
Производные фосфористой кислоты взаимодействуют с  $\alpha$ -хлорнитрозоалканами, образуя фосфорилированные оксимы [1, 2]. В настоящей работе изучено взаимодействие 1,1-дихлор-, 1,1,2-трихлор и 1,1,2,2-тетрахлорнитрозоэтанов с триалкилфосфитами, диалкилфосфитами и алкилдихлорфосфитами.

Показано, что триалкилфосфиты в мягких условиях ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) взаимодействуют с полихлорнитрозоэтанами, образуя соответствующие метил-, хлорметил- и дихлорметилхлорформинодиалкилфосфаты

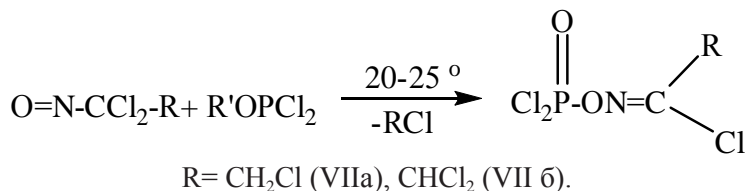


R = Me, R' = Pr (Ia), Bu (Iб), i-Bu (Iв), C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (Iг), ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (Iд);  
R = CH<sub>2</sub>Cl, R' = Pr (IIa), Bu (IIб), i-Bu (IIв), C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (IIг), ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (IIд);  
R = CHCl<sub>2</sub>, R' = Pr (IIIa), Bu (IIIб), C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (IIIв).

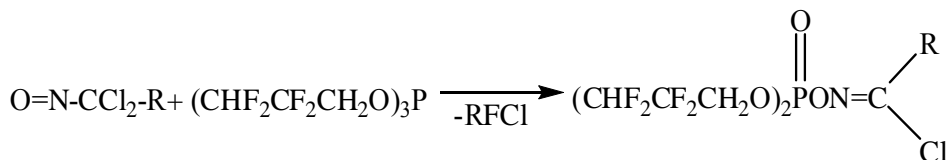
Диалкилхлорфосфиты взаимодействуют с полихлорнитрозоэтанами в более жестких условиях, чем триалкилфосфиты ( $0-5^{\circ}$ ), и для завершения реакции алкилдихлорфосфитов с полихлорнитрозоэтанами требуется нагревание до  $20-25^{\circ}\text{C}$



R= Me, R' = Et(IV); R=CH<sub>2</sub>Cl, R'=Me (Va), Et (Vб); R= CHCl<sub>2</sub>, R' = Et (VI).



Трис(1,1,3-тригидротетрафторпропил)фосфит взаимодействует с полихлорнитрозоэтанами, образуя соответствующие метил- и хлорметилбис(1,1,3-тригидротетрафторпропил)фосфаты (VIIIa, б), однако для завершения реакции требуется длительное (2–3 сут) кипячение в эфире, что объясняется пониженной нуклеофильностью атома Р в (CHF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>P по сравнению с нефторированными триалкилфосфитами



R= CH<sub>2</sub>Cl (VIIIa), Me (VIIIб).

Строение синтезированных фосфорилированных оксимов доказано данными элементного анализа, ЯМР- и ИК-спектральными характеристиками. Строение соединений (Va) и (Vб) подтверждено химическими превращениями. Так, взаимодействие (Va) с EtOH, а (Vб) с MeOH приводит к образованию хлорметилформинометилэтилфосфата (IX)

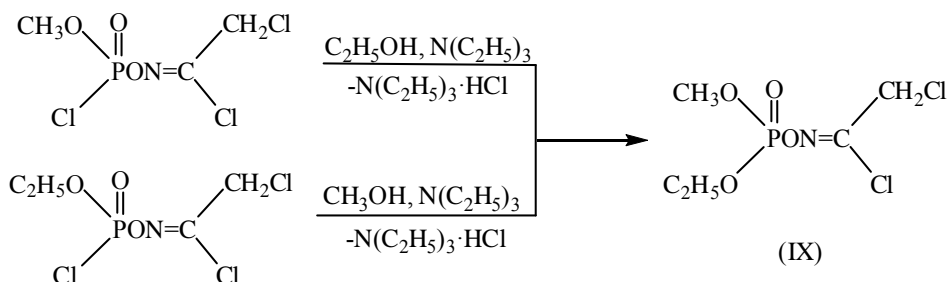


Таблица 1.

ЯМР- и ИК- спектры О-фосфорилированных алкилхлорформиминов

Соединение	ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д.	ЯМР $^{13}\text{P}$ , $\delta$ , м. д.	ИК- спектр $\nu$ , $\text{см}^{-1}$
(Ia)	0,98 т (6H), 1,67 (4H), 2,40 с (3H), 4,04 м (4H)	-0,87	1621 (C=N), 1278 (P=O), 1021 (POC)
(Iб)	0,96 т (6H), 1,43 м (4H), 1,66 м (4H), 2,36 с (3H), 4,06 м (4H)	-0,84	1621 (C=N), 1285 (P=O), 1028 (POC)
(Iв)	0,96 д (12 H, $J_{\text{PH}}$ 7 Гц), 2,0 м (2H), 2,38 с (3H), 3,84 м (4H)	-0,93	1614 (C=N), 1286 (P=O), 1021 (POC)
(Iг)	0,94 т (6H), 1,36 м (8H), 1,68 м (4H), 2,39 с (3H), 3,97 м (4H)	-0,63	1607 (C=N), 1284 (P=O), 1007 (POC)
(Id)	2,41 с (3H), 3,77 м (4H), 4,33 м (4H)	-1,36	1614 (C=N), 1271 (P=O), 1021 (POC)
(IIa)	0,98 т (6H), 1,73 м (4H), 4,18 м (4H), 4,44 с (2H)	-0,78	1561 (C=N), 1238 (P=O), 1000 (POC)
(IIб)	0,94 т (6H), 1,42 м (4H), 1,69 м (4H), 4,16 м (4H), 4,44 с (2H)	-0,78	1600 (C=N), 1271 (P=O), 1014 (POC)
(IIв)	0,96 д (12H, $J_{\text{PH}}$ 8 Гц), 2,00 м (2H), 3,86 м (4H), 4,45 с (2H)	-0,99	1600 (C=N), 1279 (P=O), 1014 (POC)
(IIг)	0,92 т (6H), 1,34 м (8H), 1,68 м (4H), 4,06 м (4H), 4,42 с (2H)	-0,78	1600 (C=N), 1271 (P=O), 1021 (POC)
(IIд)	3,74 м (4H), 4,34 м (4H), 4,44 с (2H)	-1,57	1600 (C=N), 1279 (P=O), 1014 (POC)
(IIIa)	0,96 т (6H), 1,71 м (4H), 4,06 м (4H), 7,15 с (1H)	-1,78	1605 (C=N), 1285 (P=O), 1029 (POC)
(IIIб)	0,96 т (6H), 1,41 м (4H), 1,65 м (4H), 4,12 м (4H), 7,12 с (1H)	-1,78	1600 (C=N), 1285 (P=O), 1029 (POC)
(IIIв)	0,89 т (6H), 1,34 м (8H), 1,67 м (4H), 4,10 м (4H), 7,09 с (1H)	-1,72	1593 (C=N), 1278 (P=O), 1021 (POC)
(IV)	1,55 т (3H), 2,44 с (3H), 4,39 м (2H)	7,05	1614 (C=N), 1279 (P=O), 1014 (POC)
(Va)	4,06 д (3H, $J_{\text{PH}}$ 12 Гц), 4,48 с (2H)	8,24	1610 (C=N), 1300 (P=O), 1045 (POC)
(Vб)	1,50 м (3H), 4,43 с (2H), 4,44 (2H)	6,96	1609 (C=N), 1294 (P=O), 1006 (POC)
(VI)	1,44 т (3H), 4,42 м (2H), 6,84 с (1H)	6,75	1575 (C=N), 1283 (P=O), 1006 (POC)
(VIIa)	4,46 с (2H)	12,48	1605 (C=N), 1300 (P=O)
(VIIб)	6,36 с (1H)	12,54	1567 (C=N), 1286 (P=O),
(VIIIa)	4,39 с (2H), 4,54 м (4H), 5,96 м (2H)	-1,70	1565 (C=N), 1252 (P=O), 1030 (POC)
(VIIIб)	2,42 с (3H), 4,50 м (4H), 6,04 м (2H)	-1,44	1614 (C=N), 1293 (P=O), 1057 (POC)

(IX)	1,36 т (ЗН), 3,90 д (ЗН), JPH 12 Гц, 4,27 м (2Н), 4,40 с (2Н)	0,12	1611 (C=N), 1280 (P=O), 1032 (РОС)
------	---	------	---------------------------------------

Фосфатную структуру синтезированных соединений однозначно подтверждают спектры ЯМР  $^{31}\text{P}$  (табл. 1). В спектрах ПМР характерными являются сигналы метильной в области 2,4–2,5 м. д., хлорметильной в области 4,4–4,5 м. д. и дихлорметильной в области 6,8–7,2 м. д. групп. В ИК-спектрах наблюдаются полосы поглощения в области 1540–1620  $\text{см}^{-1}$ , характерные для валентных колебаний связи C=N.

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  сняты на приборе СХР-200 в дейтероацетоне относительно ТМС (1Н),  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (внешний) ( $^{31}\text{P}$ ). ИК-спектры сняты на приборе «Specord 75IR».

Взаимодействие полихлорнитрозоэтанов с триалкилфосфатами.

К раствору 0,05 моля полихлорнитрозоэтана в 30 мл эфира при  $-20^\circ$  и перемешивании прибавляли 0,05 моля триалкилфосфита, перемешивали 1 ч, доводили до  $\sim 20^\circ$ , эфир упаривали, остаток фракционировали.

Взаимодействие полихлорнитрозоэтанов с диалкилфосфитами проводили аналогично при  $0-5^\circ$ . Взаимодействие полихлорнитрозоэтанов с алкилдихлорфосфитами проводили так же, но при  $20^\circ$ . Смесь перемешивали 1 сут, эфир упаривали, остаток фракционировали.

Взаимодействие полихлорнитрозоэтанов с трис(1,1,3-тригидротетрафторпропил) фосфитом. К раствору 0,05 моля полихлорнитрозоэтана в 30 мл эфира при  $20^\circ$  прибавляли 0,05 моля  $(\text{CHF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{P}$  при перемешивании, кипятили 3 сут, эфир упаривали, остаток фракционировали.

Хлорметилформиминометилэтилфосфат (IX).

К раствору 12,1 г хлорметилхлорформиминометилхлорфосфата в 100 мл эфира при  $-15^\circ$  и перемешивании прибавляли смесь 5,1 г  $\text{Et}_3\text{N}$  и 2,3 г этанола, перемешивали 1 ч, доводили до  $\sim 20^\circ$ , осадок отфильтровывали, эфир упаривали, остаток фракционировали.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

## Выводы

Взаимодействие полинитрозоэтанов с производными фосфористой кислоты приводит к образованию соответствующих О-фосфорилированных алкилхлорформиминов.

Таблица 2.

Выход, свойства и результаты элементного анализа О-фосфорилированных алкилхлорформиминов

Соединение	Выход, %	Т кип., $^\circ\text{C}$ (р, мм.рт.ст.)	$n_D^{20}$	Найдено %		Брутто-формула	Вычислено, %	
				P	Cl		P	Cl
(Ia)	61,4	124–125 (2)	1,4470	11,97	13,58	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ClNO}_4\text{P}$	12,02	13,76
(Iб)	56,1	123–124 (1,5)	1,4476	10,89	11,97	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{ClNO}_4\text{P}$	10,84	12,41

(Iв)	54,0	118 (1,5)	1,4440	10.77	12.55	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> ClNO <sub>4</sub> P	10,84	12,41
(Iг)	46,9	148 (2)	1,4458	10.00	11.17	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> ClNO <sub>4</sub> P	9,87	11,30
(Iд)	67,3	153 (2)	1,4786	10.07	35.49	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> P	10,38	35,63
(IIа)	69,4	142–143 (2)	1,4618	10.61	23.92	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> P	10,64	24,35
(IIб)	64,1	152 (2)	1,4592	9.81	21.87	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> P	9,67	22,14
(IIв)	35,0	141 (2)	1,4576	9.77	21.93	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> P	9,67	22,14
(IIг)	20,3	165 (2)	1,4572	8.99	20.13	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> P	8,89	20,36
(IIд)	41,3	170 (2)	1,4895	9.17	42.41	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>4</sub> NO <sub>4</sub> P	9,30	42,56
(IIIа)	93,0	146–147 (2)	1,4660	9.65	32.34	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> P	9,48	32,57
(IIIб)	43,5	160 (2)	1,4599	8.89	29.68	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> P	8,73	29,90
(IIIв)	23,9	177 (2)	1,4619	8.18	27.53	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> P	8,09	27,79
(IV)	30,9	96 (3)	1,4603	13.03	29.88	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P	13,12	30,05
(Va)	36,9	118 (2)	1,4889	13,09	44,17	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> P	12,88	44,24
(Vб)	33,0	123 (1,5)	1,4798	12.02	41,56	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> P	12,17	41,80
(VI)	47,18	112–113 (1,5)	1,4880	10.50	48,85	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> P	10,72	49,09
(VIIа)	73,3	99 (2)	1,5061	12.81	57,82	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> P	12,65	57,92
(VIIб)	49,5	94 (1,5)	1,5116	11.11	63,28	C <sub>2</sub> HCl <sub>5</sub> NO <sub>2</sub> P	11,09	63,47
(VIIIа)	31,3	152 (2)	1,4008	7.14	15,97	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>8</sub> NO <sub>4</sub> P	7,10	16,26
(VIIIб)	45,9	126 (1,5)	1,3832	7.53	8,64	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ClF <sub>8</sub> NO <sub>4</sub> P	7,71	8,83
(IX)	41,9	139 (2)	1,4651	12.09	28,17	C <sub>3</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> P	12,40	28,36

## Литература

1. Allen J. F. // J. Amer. Chem. Soc. 1957. V. 79. P. 3071.
2. Мартынов И. В., Кругляк Ю. Л., Привезенцева Н. Ф. // Журн. общ. химии. 1967. Т. 37. С. 1125.

# Взаимодействие диалкил(α-карбометокси-β,β,β-трифторэтил)- фосфатов с эстеразами млекопитающих

Махаева Г. Ф., Фетисов В. И., Соколов В. Б., Янковская В. Л., Горева Т. В.,  
Малыгин В. В., Безноско Б. К., Галенко Т. Г., Коломиец А. Ф., Мартынов И. В.  
Биоорганическая химия, том 13, № 1, 1987, с. 33–37

Исследована кинетика взаимодействия диалкил(α-карбометокси-β,β,β-трифторэтил)фосфатов (RO)<sub>2</sub>P(O)OCH(CF<sub>3</sub>)COOMe (I)–(VIII) (R=Me, Et, Pr, Pr<sup>i</sup>, Bu, Bu<sup>i</sup>, Am, Hex) с ацетилхолинэстеразой эритроцитов человека, бутирилхолинэстеразой сыворотки лошади, карбоксилэстеразой печени свиньи и определена острая токсичность соединений для белых мышей. Соединения (I)–(VIII) не гидролизуются карбоксилэстеразой, являются слабыми необратимыми ингибиторами ацетилхолинэстеразы ( $k^{\text{II}} = 10^2\text{--}10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ ) и значительно эффективнее ингибируют бутирилхолинэстеразу и карбоксилэстеразу ( $k^{\text{II}} = 10^3\text{--}10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ ). Методами математического моделирования проведен анализ зависимости антиферментативной активности от



структуры. Показано, что при ингибировании карбоксилэстеразы и бутирилхолинэстеразы данными соединениями вклад гидрофобных взаимодействий одинаков и значительно выше, чем при ингибировании ацетилхолинэстеразы.

Наличие алкоксильных заместителей с разветвлением в  $\alpha$ -положении приводит к резкому снижению констант ингибирования холинэстераз и изменению механизма ингибирования на обратимый в случае карбоксилэстеразы. Методом многомерного регрессионного анализа с применением билинейной модели типа Кубиньи установлено, что влияние стерических факторов проявляется на стадии фосфорилирования фермента. Показано, что низкая токсичность соединений (I)–(VIII) и отсутствие ее зависимости от гидрофобности обусловлены как невысокой собственной антиацетилхолинэстеразной активностью соединений, так и значительно возрастающей по мере увеличения гидрофобности разницей между сродством ингибиторов к ферментам, являющимся «местами потери», и их антиацетилхолинэстеразной активностью.

С целью поиска избирательных инсектицидов, малотоксичных для теплокровных, нами исследован ряд диалкил( $\alpha$ -карбометокси- $\beta,\beta,\beta$ -трифторэтил)фосфатов  $(RO)_2P(O)OCH(CF_3)COOMe$  ( $R=Me$  (I), Et (II), Pr (III), Pr<sup>i</sup> (IV), Bu (V), Bu<sup>i</sup> (VI), Am (VII), Hex (VIII)).

Известно, что токсичность фосфорорганических соединений определяется как их собственной антиацетилхолинэстеразной активностью, так и процессами, происходящими с веществом в организме на пути к биомишени [1]. Связывание с бутирилхолинэстеразой и особенно с карбоксилэстеразой представляет собой существенный «местами потери» фосфорилэстеразный гидролиз фосфорорганических соединений, содержащих карбалкоксильные группировки, в результате которого образуются нетоксичные продукты [2,3].

В настоящей работе проведено исследование способности соединений (I)–(VIII) к гидролизу под действием карбоксилэстеразы печени свиньи (КФ 3.1.1.1) и изучена их антиферментативная активность в отношении ацетилхолинэстеразы эритроцитов человека. Синтез соединений (I)–(VIII) будет опубликован отдельно.

(КФ 3.1.1.7), бутирилхолинэстеразы сыворотки лошади (КФ 3.1.1.8) и карбоксилэстеразы печени свиньи. Антиферментативную активность необратимых ингибиторов оценивали по величине биомолекулярной константы скорости ( $k^{II}$ ) взаимодействия соединений с ферментом. Была исследована также острая токсичность синтезированных соединений.

Установлено, что исследуемые соединения необратимо ингибируют все три фермента. Исключением является взаимодействие изопропильного производного (IV) с карбоксилэстеразой, где наблюдается обратимое конкурентное торможение. Карбоксилэстеразный гидролиз соединений (I)–(VII) не обнаружен, что может быть обусловлено высокими скоростями конкурирующего процесса ингибирования карбоксилэстеразы данными соединениями. Константы скорости ингибирования эстераз млекопитающих соединениями (I)–(VIII) приведены в таблице.

Таблица. Бимолекулярные константы скорости ингибирования ацетилхолинэстеразы эритроцитов человека, бутирилхолинэстеразы сыворотки лошади, карбоксилэстеразы печени свиньи диалкил( $\alpha$ -карбометокси- $\beta,\beta,\beta$ -трифторэтил)фосфатами, острая токсичность ингибиторов, аддитивные константы гидрофобности ( $\Sigma\pi$ ) алкильных заместителей и

стерические константы Чартона алкоксильных заместителей ( $\sum_s^v(\text{RO})^*$ )

Соединение	R	$k^{\text{II}} \cdot 10^{-5}, \text{M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$			$\text{LD}_{50}, \text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$	$\Sigma\pi$	$\sum_s^v(\text{RO})$
		ацетилхолинэстераза	бутирилхолинэстераза	карбоксилэстераза			
I	Me	0,00435	0,0249	0,05	1040	1,0	0,72
II	Et	0,0138	0,299	0,20	2000	2,0	0,96
III	Pr	0,0343	2,45	4,98	1140	3,0	1,12
VI	Pr <sup>i</sup>	0,00297	0,360	**	1500	2,6	1,50
V	Bu	0,233	16,6	19,95	1460	4,0	1,16
VI	Bu <sup>i</sup>	0,135	12,2	6,16	890	3,6	1,24
VII	Am	0,598	26,2	123,0	1140	5,0	1,16
VIII	Hex	0,058	0,467	315,0	1000	6,0	1,32

\* Среднеквадратичное отклонение полученных величин констант не превышает 10%

\*\* Обратимый ингибитор карбоксилэстеразы  $K_i = 9,5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ .

Как видно из таблицы, исследованные соединения являются слабыми или средней силы ингибиторами ацетилхолинэстеразы ( $k^{\text{II}} = 10^2\text{--}10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ ) и значительно сильнее ингибируют бутирилхолинэстеразу и карбоксилэстеразу ( $k^{\text{II}} = 10^3\text{--}10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ ), причем константы ингибирования двух последних ферментов близки.

С увеличением длины алкоксильных радикалов происходит возрастание ингибиторной активности соединений в отношении всех трех ферментов. Для ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы наблюдается максимум при  $n = 5$ . При этом возрастает различие между ингибированием ацетилхолинэстеразы – «фермента-мишени» и других эстераз – бутирилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы. Так, для соединения (I)  $\Delta \lg k^{\text{II}} = 1,06$ , а для соединения (VII)  $\Delta \lg k^{\text{II}} = 2,31$  ( $\Delta \lg k^{\text{II}} = \lg k_K^{\text{II}} - \lg k_A^{\text{II}}$ ). Здесь и далее константы с индексом А, Б, К соответствуют значениям, полученным для ацетилхолинэстеразы, бутирилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы.

С целью нахождения количественных закономерностей, связывающих структуру изученных соединений с их антиферментативной активностью, методами математического моделирования нами исследована связь расчетных констант гидрофобности заместителей ( $\Sigma\pi$  – сумма констант ингибирования  $k^{\text{II}}$ ).

Зависимость  $\lg k^{\text{II}}$  от гидрофобности хорошо описывается линейными уравнениями (1)–(3) для соединений с нормальными алкоксильными радикалами и с алкоксильными радикалами, не содержащими разветвлений у  $\alpha$ -углеродного атома ( $R = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}, \text{Pr}^i, \text{Bu}, \text{Bu}^i, \text{Am}$  в случае ацетилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы и  $R = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}, \text{Bu}, \text{Bu}^i$  для бутирилхолинэстеразы). При дальнейшем повышении гидрофобности зависимости становятся нелинейными.

$$lgk_A^{II} = 2,176 + (0,527 \pm 0,049) \cdot (\Sigma\pi) \quad (1)$$

$$n=6 \quad r=0,983 \quad s=0,156 \quad F=116,7 \quad (p<0,01)$$

$$lgk_B^{II} = 2,487 + (0,966 \pm 0,046) \cdot (\Sigma\pi) \quad (2)$$

$$n=5 \quad r=0,997 \quad s=0,113$$

$$lgk_K^{II} = 2,793 + (0,860 \pm 0,063) \cdot (\Sigma\pi) \quad (3)$$

$$n=6 \quad r=0,989 \quad s=0,203$$

где  $n$  – количество точек (количество анализируемых соединений),  $r$  – коэффициент корреляции;  $s$  – стандартное отклонение,  $F$  – критерий Фишера,  $p$  – доверительная вероятность для критерия Фишера.

Сопоставление коэффициентов при  $(\Sigma\pi)$  в уравнениях (1)–(3) позволяет оценить роль гидрофобных взаимодействий в процессе ингибирования ацетилхолинэстеразы, бутирилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы синтезированными фосфатами. Видно, что коэффициенты при  $\Sigma\pi$  в случае карбоксилэстеразы и бутирилхолинэстеразы статистически неотличимы (доверительные интервалы перекрываются) и существенно выше, чем в случае ацетилхолинэстеразы, что свидетельствует о более выраженном вкладе гидрофобных взаимодействий при ингибировании первых двух ферментов по сравнению с ингибированием ацетилхолинэстеразы.

Нами обнаружено влияние стерических факторов на ингибиторную способность соединений. Так, появление разветвления в  $\alpha$ -положении (изопропильный заместитель) приводит к резкому снижению констант ингибирования ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы и изменению механизма ингибирования на обратимый в случае карбоксилэстеразы.

Детальный анализ влияния структуры на ингибиторную способность исследуемых соединений удобно проводить с использованием многомерного регрессионного анализа связи «структура–активность». Нами построен ряд моделей «гидрофобность–ингибиторная активность» типа Кубиньи [5,6] с включением в модель стерических факторов, в качестве которых использовались стерические константы Тафта, Хенкока, Пальма [4,7] статистические показатели модели ухудшаются.

В проведенном анализе для данного ряда соединений не удастся выявить влияния электронных свойств заместителей на ингибиторную способность соединений, что, по-видимому, можно объяснить двумя причинами: 1) незначительной вариацией электронных свойств заместителей – все они не содержат гетероатомов или кратных связей, 2) наличием существенной корреляции между  $\sigma$ -константами алкильных заместителей (до  $C_6$ ) и их гидрофобными и стерическими константами.

Последовательность анализа и влияние вышеупомянутых факторов хорошо иллюстрируется следующими уравнениями (проводится сопоставление параболических моделей и моделей типа Кубиньи с учетом стерических факторов): в случае ацетилхолинэстеразы. Построение модели типа Кубиньи для ингибирования карбоксилэстеразы не представлялось возможным, так как все точки легли на одну ветвь параболы ( $\Sigma\pi_{\text{опт}} = 25,5$  по уравнению (11); ср. (10) и (11)).

$$\lg k^{\text{II}} = 0,999 + (1,463 \pm 0,799) \Sigma\pi - (0,178 \pm 0,110) \cdot (\Sigma\pi)^2 \quad (4)$$

$$n=8 \quad r=0,665 \quad s=0,756 \quad F=1,99 \quad (p<0,10)$$

$$\lg k^{\text{II}} = 2,312 + (0,781 \pm 0,248) \Sigma\pi - (3,078 \pm 1,049) \cdot \lg(1+10^{\Sigma\pi-5}) - (0,636 \pm 0,985) \sum E_S^V(R) \quad (5)$$

$$n=8 \quad r=0,859 \quad s=0,579 \quad F=3,8 \quad (p<0,05)$$

$$\lg k^{\text{II}} = 3,427 + (0,987 \pm 0,094) \Sigma\pi - (3,326 \pm 0,361) \cdot \lg(1+10^{\Sigma\pi-5}) - (2,341 \pm 0,430) \sum E_S^V(RO) \quad (6)$$

$$n=8 \quad r=0,983 \quad s=0,210 \quad F=37,5 \quad (p<0,01)$$

В случае бутирилхолинэстеразы

$$\lg k^{\text{II}} = 0,964 + (2,355 \pm 0,577) \Sigma\pi - (0,277 \pm 0,80) \cdot (\Sigma\pi)^2 \quad (7)$$

$$n=8 \quad r=0,902 \quad s=0,546 \quad F=10,9 \quad (p<0,05)$$

$$\lg k^{\text{II}} = 2,403 + (1,171 \pm 0,178) \Sigma\pi - (2,768 \pm 0,508) \cdot \lg(1+10^{\Sigma\pi-4,5}) - (0,312 \pm 0,638) \sum E_S^V(R) \quad (8)$$

$$n=8 \quad r=0,967 \quad s=0,360 \quad F=19,2 \quad (p<0,05)$$

$$\lg k^{\text{II}} = 3,122 + (1,325 \pm 0,076) \Sigma\pi - (2,953 \pm 0,196) \cdot \lg(1+10^{\Sigma\pi-5}) - (1,425 \pm 0,312) \sum E_S^V(RO) \quad (9)$$

$$n=8 \quad r=0,994 \quad s=0,149 \quad F=119,1 \quad (p<0,01)$$

В случае карбоксилэстеразы ( $\alpha$ - неразветвленные заместители)

$$\lg k^{\text{II}} = 2,995 + (0,795 \pm 0,055) \Sigma\pi \quad (10)$$

$$n=7 \quad r=0,988 \quad s=0,233 \quad F=205,6 \quad (p<0,01)$$

$$\lg k^{\text{II}} = 2,553 + (1,085 \pm 0,236) \Sigma\pi - (0,042 \pm 0,033) \cdot (\Sigma\pi)^2 \quad (11)$$

$$n=7 \quad r=0,991 \quad s=0,220 \quad F=115,7 \quad (p<0,01)$$

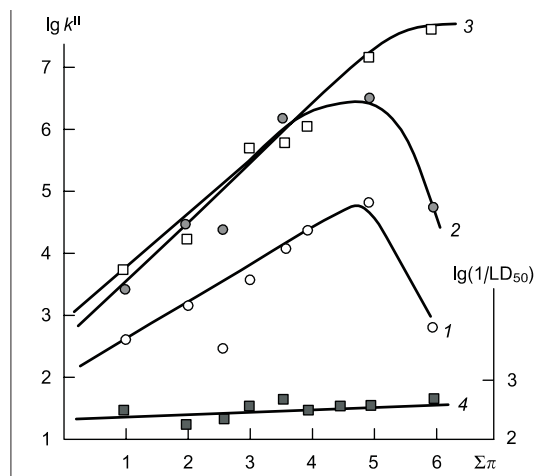


Рисунок. Зависимость логарифмов констант ингибирования ацетилхолинэстеразы (1), бутирилхолинэстеразы (2) и карбоксилэстеразы (3) соединениями (I)–(VIII) и острой токсичности этих соединений (4) от гидрофобности. Кривые 1–3 получены по уравнениям (6), (9) и (11) соответственно. Зависимость 4 рассчитана методом линейной регрессии.

Анализ уравнений (4)–(9) позволяет сделать вывод об адекватности моделей типа Кубиньи для анализа связи «структура–антиэстеразная активность». В отличие от параболических моделей (4), (7), (11) в модели Кубиньи автоматически учитывается неравноценность (различная величина тангенса угла наклона) ветвей кривой  $\lg k'' = f(\Sigma\pi)$  [8], что дает более адекватное описание экспериментальных данных (рисунок). При этом, как видно из сопоставления уравнений (5) и (6), (8) и (9), наилучшие результаты моделирования получаются при использовании суммы стерических констант Чартона для алкоксильных  $E_S^V(RO)$ , а не алкильных  $E_S^V(R)$  заместителей. Это свидетельствует о существенном влиянии стерических свойств заместителей на стадии фосфорилирования фермента (ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза), которое особенно сильно сказывается – вплоть до смены механизма на обратимый в случае карбоксилэстеразы.

При исследовании токсичности соединений (I)–(VIII) установлено, что для всех соединений, за исключением изобутильного производного (VI),  $LD_{50}$  превышает  $1000 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  (таблица), что позволяет отнести их к малотоксичным соединениям. Следует отметить, что в ряду фосфатов (I)–(VIII) практически отсутствует зависимость токсичности от природы алкильного радикала. Низкая токсичность данных соединений и отсутствие зависимости ее от гидрофобности, по-видимому, обусловлены как невысокой собственной антиацетилхолинэстеразной активностью соединений, так и значительной возрастающей по мере увеличения гидрофобности разницей между сродством к ферментам, являющимся «местами потери», и их антиацетилхолинэстеразной активностью.

## Экспериментальная часть

Использовали коммерческие препараты ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы отечественного производства с уд. акт. 4 и 9,6 Е/мг белка соответственно и препарат карбоксилэстеразы печени свиньи с уд. акт. 100 Е/мг белка (Sigma, США).

Кинетические измерения проводили потенциометрическим методом в режиме рН-статиования на автотитраторе RTS-822 (Radiometer, Дания) в стандартных условиях ( $25^\circ\text{C}$ ,  $0,1 \text{ M KCl}$ ,  $1,33 \text{ mM}$  фосфатный буфер, рН 7,5 для холинэстераз с использованием в качестве субстрата ацетилхолина и рН 7,8 для карбоксилэстеразы, субстрат–этилбутират). Биомолекулярные константы скорости взаимодействия эстераз с ингибиторами ( $k''$ ) определяли по методу [9] в условиях  $[I]_0 \gg [E]_0$ , контролируя остаточную активность фермента после инкубации с ингибитором. Тип обратимого ингибирования и величины констант ингибирования ( $K_i$ ) определяли методом Лайнуивера-Берка.

Острую токсичность определяли в опытах на белых мышах массой 18–24 г. Все вещества растворяли в ацетоне и вводили внутрибрюшинно в объеме не более 50 мкл. Срок наблюдения 14 сут.  $LD_{50}$  определяли расчетным способом на ЭФМ Nord-10 по методу [10].

## Литература

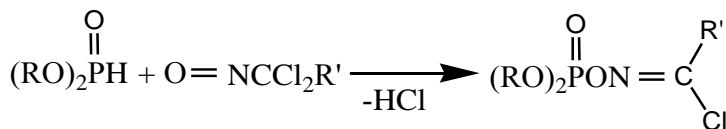
1. Альберт Э. Избирательная токсичность. М. : Мир, 1971, с. 66–94.
2. Розенгарт В. И., Шерстобитов О. Е. Избирательная токсичность фосфорорганических инсектоакарицидов. Л. : Наука, 1978, с. 95–97.
3. Махаева Г. Ф., Веселова В. Л., Мاستрюкова Т. А., Шипов А. Э., Жданова Г. В., Кабачник М. И. Биоорган. химия, 1983, т. 9, № 7, с. 920–925.
4. Hamsch C., Leo A. Substituent constant for correlation analysis in chemistry and biology. N. Y. : Wiley, 1979. 339 p.
5. Kubinyi H. *Arzneimittel – Forschung*, 1976, В. 26, № 11, S. 1991–1997.
6. Фетисов В. И., Махаева Г. Ф., Лошадкин Н. А., Мартынов И. В., Хаскин Б. А. Биоорган. химия, 1984, т. 10, № 10, с. 1353–1358.
7. Пальм В. А. Основы количественной теории органических реакций. Л. : Химия, 1977, с. 226–237.
8. Balaz S., Sturdik E., Hrmova M., Breza M., Liptaj T. *Eur. J. Chem. - Chim. Ther.*, 1984, v. 19, № 2, p. 167–171.
9. Яковлев В. А. Кинетика ферментативного катализа. М. : Наука, 1985, с. 115–117.
10. Litchfield J. T., Wilcoxon F. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1949, v. 96, № 2, p. 99–113.

## Взаимодействие диалкилфосфитов с 1,1-дихлорнитрозоалканами

Иванов А. Н., Епишина Т. А., Горева Т. В., Соколов В. Б., Мартынов И. В.

Известия Академии наук, серия химическая, 1987 (1), 226–228

Известно, что  $\alpha$ -хлорнитрозоалканы с диалкилфосфитами в присутствии триэтиламина образуют соответствующие фосфорилированные оксимы [1, 2]. В отсутствие акцептора HCl  $\alpha$ -хлорнитрозоалканы не реагируют с диалкилфосфитами при 50–60° [3]. Однако более электрофильные 1,1-дихлорнитрозоалканы при длительном выдерживании (5–6 сут при 20°) эквимолярной смеси с диалкилфосфитом в спиртовом растворе в отсутствие акцептора HCl образуют соответствующие алкилхлорформиминодиалкилфосфаты (I). При нагревании этой смеси при 50–60° реакция завершается за 2–3 ч, однако выход (I) снижается.



(Ia – и)

R = Bu, R' = Me (Ia); R = i-Bu, R' = Me (Iб); R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, R' = Me (Iв);  
R = Me, R' = Et (Iг); R = Et, R' = Et (Iд); R = Et, R' = Pr (Iе);  
R = Et, R' = i-Pr (Iж); R = Et, R' = Bu (Iз); R = Et, R' = i-Bu (Iи);

Таблица 1.

Выход, свойства и результаты элементного анализа алкилхлорформиминодиалкилфосфатов

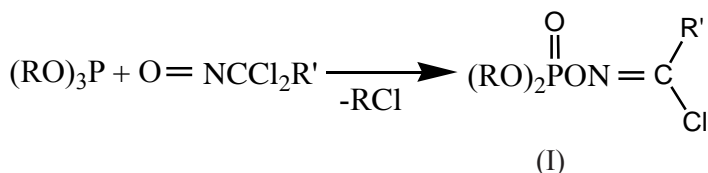
Соединение	Выход, %	Т. кип., °С (р, мм рт. Ст.)	$n_D^{20}$	Найдено %		Брутто-формула	Вычислено %	
				P	N		P	N
(Iб)	61,4	118 (1,5)	1,4440	10,77	5,05	$C_{10}H_{21}CHO_4P$	10,84	4,90
(Iв)	52,3	148 (2)	1,4458	10,00	4,26	$C_{12}H_{23}CHO_4P$	9,87	4,46
(Iг)	67,0	109–110 (3)	1,4471	14,10	6,64	$C_8H_{11}CHO_4P$	14,04	6,35
(Id)	65,4	115–116 (2,5)	1,4424	12,70	5,85	$C_7H_{13}CHO_4P$	12,71	5,75
(Iе)	66,5	113–115 (2)	1,4439	11,95	5,64	$C_8H_{17}CHO_4P$	12,02	5,44
(Iж)	48,2	115–117 (2)	1,4426	12,00	5,23	$C_8H_{17}CHO_4P$	12,02	5,44
(Iз)	44,3	120–122 (2)	1,4461	11,13	4,98	$C_9H_{19}CHO_4P$	11,40	5,16
(Iи)	54,2	116–118 (2)	1,4466	11,21	5,31	$C_9H_{19}CHO_4P$	11,40	5,16

Таблица 2.

ЯМР- и ИК-спектры алкилхлорформиминодиалкилфосфатов

Соединения	ЯМР $^1H$ , $\delta$ , м. д.	ЯМР $^{31}P$ , $\delta$ , м. д.	ИК-спектр. $\nu$ , $cm^{-1}$
(Iб)	0,96 м (12Н), 2,0 м (2Н), 2,38 с (3Н), 3,84 м (4Н)	–0,93	1614 (C=N), 1286 (P=O)
(Iв)	0,94 т (6Н), 1,36 м (8Н), 1,68 м (4Н), 2,39 с (3Н), 3,97 м (4Н)	–0,63	1607 (C=N), 1264 (P=O)
(Iг)	1,25 т (3Н), 2,78 кв (2Н), 3,80 д (6Н) $J_{PH}=11,25$ Гц	1,08	1614 (C=N), 1286 (P=O)
(Id)	1,28 м (9Н), 2,74 ка (2Н), 4,14 м (4Н)	–0,96	1621 (C=N), 1293 (P=O)
(Iе)	1,0 т (3Н), 1,34 м (6Н), 1,70 (2Н), 2,76 т (2Н), 4,13 м (4Н)	–0,96	1614 (C=N), 1286 (P=O)
(Iж)	1,17 д (6Н) $J_{PH}=6,1$ Гц, 1,35 м (6Н), 3,73 м (Н), 4,15 м (4Н)	–0,93	1607 (C=N), 1279 (P=O)
(Iз)	0,86 т (3Н), 1,26 м (6Н), 1,30 м (2Н), 1,33 м (2Н), 2,61 т (2Н), 4,06 м (6Н)	–0,81	1614 (C=N), 1286 (P=O)
(Iи)	0,99 д (6Н) $J_{PH}=6,0$ Гц, 1,35 м (6Н), 2,18 м (Н), 2,48 д (2Н) $J_{PH}=7,0$ Гц, 4,15 м (4Н)	–0,87	1616 (C=N), 1278 (P=O)

Фосфаты (Iа–и) – бесцветные, подвижные жидкости, состав и строение которых доказаны данными элементного анализа, ПМР-, ЯМР  $^{31}P$ - и ИК-спектрами, а также встречным синтезом из 1,1-дихлорнитрозоалканов и соответствующих триалкилфосфитов



Фосфатная структура (Iа–и) однозначно подтверждается химическими сдвигами  $^{31}P$  в области  $-1 \div 1$  м. д. и характерными в ИК-спектрах полосами при 1270–1290 (P=O) и 1600–1620  $cm^{-1}$  (C=N).

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР сняты на приборе СХР-200 в дейтероацетоне от ТМС (1Н) и  $H_3PO_4$  (внешний) ( $^{31}P$ ). ИК-спектры сняты на приборе «Срескорд 75–1R».



Метилхлорформиминодибутилфосфат (Ia). Смесь 10,2 г (0,05 моля) дибутилфосфита и 6,4 г (0,05 моля) 1,1-дихлорнитрозоэтана в 50 мл этанола выдерживали при 20° до обесцвечивания (5–6 сут). Этанол отгоняли, остаток фракционировали. Получено 7,2 г (50,3%) (Ia), т. кип. 123–124° (1,5 мм),  $n_D^{20}$  1.4476. Найдено: N 5,02; P 10,89%.  $C_{10}H_{21}ClNO_4P$ . Вычислено: N 4,90; P 10,84%. Спектры ПМР ( $\delta$ , м. д.): 0,95 т (6H), 1,43 м (4H), 1,66 м (4H), 2,39 с (3H), 4,06 м (4H). Спектры ЯМР  $^{31}P$  ( $\delta$ , м. д.): –0,84. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 1028 (РОС), 1285 (P=O), 1621 (C=N).

Аналогично получены фосфаты (Iб–и). Выход, свойства, результаты элементного анализа, ЯМР- и ИК-параметры фосфатов (Iб–и) приведены в табл. 1, 2.

### Выводы

Диалкилфосфониты с 1,1-дихлорнитрозоалканами при длительном выдерживании (5–6 сут) при 20° образуют соответствующие алкилхлорформиминодиалкилфосфаты.

### Литература

1. Мартынов И. В., Привезенцева Н. Ф., Кругляк Ю. Л. Журн. общ. химии, 1969, т. 39, с. 1730.
2. Михайлик С. К., Дудченко Т. Н., Голобов Ю. Г. Журн. общ. химии, 1977, т. 47, с. 2390.
3. Геворкян А. А., Дяткин Б. Л., Кнунянц И. Л. Изв. АН СССР. Отд. хим. наук, 1965, с. 1599.

## Влияние эфиров галогеннитроуксусных кислот на гидролитическую и транспортную функции $Ca^{2+}$ -активируемой, $Mg^{2+}$ -зависимой АТФазы саркоплазматического ретикулума

Л. В. Татьянаенко, Ю. Я. Иванов, Р. А. Котельникова, Л. Л. Палкин,  
А. И. Юртанов, Ю. Ш. Мошковский, И. В. Мартынов  
Химико-фармацевтический журнал, 1987 (6), 651–655

Исследованию механизма действия различных физиологически активных веществ на функцию  $Ca^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулума (СР) посвящено много работ [4,6–9,10]. Большинство из исследованных химических соединений ингибирует только гидролитическую активность  $Ca^{2+}$ -АТФазы, не влияя непосредственно на активный центр, участвующий в транспорте ионов  $Ca^{2+}$  через мембрану СР [4, 6]. Ряд веществ (тиоксинаты

платины, аминазин, трифтазин) оказывает разобщающее действие на гидролитическую и транспортную функции мембраносвязанного фермента [9, 10]; механизм этого эффекта не вполне ясен.

Мы изучали действие эфиров хлор-, бромхлор- и дихлорнитроуксусных кислот (I–XIV, см. таблицу) на гидролитическую и транспортную функции препарата  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы СР, а также на изолированную скелетную мышцу. Предполагалось, что эти эфиры как полифункциональные соединения могут влиять на фермент, а следовательно, и на функцию мышцы.

Таблица 1.

Влияние эфиров (I–XIV) галогеннитроуксусных кислот  $\text{NO}_2\text{CXCICOOOR}$  на гидролитическую и транспортную функции  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы СР и на их способность вызывать контрактуру изолированной диафрагмы крысы.

Веще- ство	R	X	Торможение активности Са <sup>2+</sup> -АТФазы СР (в % от исходного уровня) при действии эфиров, при концентрации М						Контрактура диафрагмы (в % от максимального сокращения) через 15 мин после начала действия эфира в концентрации 2*10 <sup>-3</sup> М
			По скорости гидролиза АТФ			По скорости активного транспорта Са <sup>2+</sup>			
			10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	
I	CH <sub>3</sub>	H	16±1	11±1	0	25±1	20±1	10±1	5±1
II	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	20±1	10±1	0	30±2	25±1	12±1	7±1
III	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	15±1	5±1	0	37±1	28±1	15±1	9±2
IV	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	11±1	7±1	0	43±1	29±1	16±1	11±1
V	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	9±1	0	0	48±1	33±1	18±1	13±2
VI	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	21±1	10±1	0	55±1	40±1	20±1	17±3
VII	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	80±1	32±1	16±1	100	85±1	50±3	33±1
VIII	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	100	100	20±2	100	100	60±2	42±2
IX	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	H	100	100	30±3	100	100	36±2	33±3
X	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	H	100	100	34±3	100	100	38±1	31±4
XI	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl	H	15±1	0	0	100	60±1	30±1	—
XII	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	22±2	0	0	100	85±3	50±4	—
XIII	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	27±1	12±1	0	100	80±2	50±2	48±4
XIV	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	100	100	100	100	100	100	54±3

Примечание. Вещество XIV в концентрации  $10^{-7}$  вызывало торможение скорости гидролиза АТФ на 60%, а активного транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  на 75%.

## Экспериментальная часть

$\text{Ca}^{2+}$ -АТФазу СР получали методом дифференциального центрифугирования из мышц кролика [8]. Гидролитическую активность фермента и активный транспорт ионов кальция через мембрану СР определяли рН-метрически [7]. Активность выделенных препаратов  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы СР составляла 6000 нмоль  $\text{P}_i$  на 1 мг белка в минуту при 37°C. Спектры собственной флюоресценции триптофановых остатков  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы СР регистрировали на спектрофлуориметре «Aminco-Bowman» (США), а спектры ЭПР – на «Varian E-2», используя гидрофобную спиновую метку (2-*n*-октил-2-[8-оксикарбонил-5,5-диметил-3-фуразолил-октил]), любезно предоставленную нам В. А. Сухановым (НИИ по БИХС). Концентрацию SH-групп в препарате СР определяли по методу E. Benesch [11].

Действие эфиров галогеннитроуксусных кислот на мышцу изучали на изолированном френико-диафрагмальном препарате [12] белых крыс-сам-

цов массой 160–250 г. Препарат помещали в ванночку, содержащую физиологический раствор Лиля [13], при 37°C, pH 7,3–7,4. Оксигенацию осуществляли карбогеном (CO<sub>2</sub> 5%, O<sub>2</sub> 95%). Сокращение мышцы регистрировали в изометрическом режиме на чернильнопишущем самописце динографа «Вестман» (США). В начале опыта находили величину сокращения в ответ на раздражение нерва в течение 4–5 с электрическими супра-максимальными импульсами длительностью 0,15 мс, частотой 100 Гц. Это сокращение принимали за максимальное. В дальнейшем нерв стимулировали редкими (0,1 Гц) одиночными импульсами. Исследуемые эфиры (I–XIV) вызывали постепенно нарастающее стойкое сокращение мышцы (контрактуру). Величину контрактуры, которая развивалась через 15 мин после добавления вещества к мышце, выражали в процентах относительно максимального сокращения. Рабочие растворы эфиров I–XIV содержали 1% этанола, который, как показали контрольные опыты, в этой концентрации не влияет на функцию мышцы.

Результаты, полученные в 4–7 опытах, для каждого соединения обрабатывали статистически [1]. Химические формулы исследуемых эфиров указаны в таблице (синтезированы в ИФАВ АН СССР [5]).

## Результаты и их обсуждение

Опыты на препаратах Ca<sup>2+</sup>-АТФазы СР показали, что эфиры галогеннитроуксусных кислот нарушают как гидролитическую, так и транспортную функции фермента. При этом транспортная функция более чувствительна к повреждающему действию большинства из этих веществ. Так, все эфиры I–XIV в концентрации 10<sup>-6</sup> М в той или иной степени тормозят скорость активного транспорта Ca<sup>2+</sup> через мембрану СР, а скорость ферментативного гидролиза АТФ при действии ряда веществ (I–VI, XI, XII) в этой концентрации совсем не изменяется (см. таблицу). Избирательность в действии на транспортную функцию (разобщающий эффект) наиболее выражена у β-хлорэтилового эфира хлорнитроуксусной кислоты (XI), натриевой соли бензилового эфира хлорнитроуксусной кислоты (XII), и у этилового эфира дихлорнитроуксусной кислоты (XIII). Эти эфиры слабо тормозят гидролитическую активность Ca<sup>2+</sup>-АТФазы даже в той концентрации (0,1 мМ), которая вызывает 100% инактивацию активного транспорта Ca<sup>2+</sup> через мембрану СР. Только нониловый (IX) и дециловый (X) эфиры хлорнитроуксусной кислоты не проявляют отчетливой избирательности и почти в одинаковой степени нарушают обе функции Ca<sup>2+</sup>-АТФазы СР.

Эффективность действия эфиров I–XIV на Ca<sup>2+</sup>-АТФазы СР зависит от строения как спиртовой, так и кислотной части молекулы эфира. Влияние спиртового остатка в гомологическом ряду эфиров хлорнитроуксусной кислоты (от метилового до децилового) на скорость активного транспорта Ca<sup>2+</sup> через мембрану препарата СР показана на рис. 1. Оно выражается в том, что по мере удлинения углеводородной цепочки вещество становится все более активным и лишь при переходе к эфирам с радикалами C<sub>9</sub>H<sub>19</sub> и C<sub>10</sub>H<sub>21</sub> активность несколько снижается. Такая же зависимость от длины алифатического

радикала отмечается и в отношении активности по действию на мышцу (см. рис. 1). Поскольку кривые, показанные на рис. 1, симбатны, можно считать, что причиной мышечной контрактуры является нарушение работы Са-насоса СР. Снижение скорости активного транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к накоплению этих ионов в саркоплазме и стойкому сокращению мышечных волокон.

Ингибирующее действие веществ именно на транспортную функцию  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы СР позволяет предсказать его способность вызывать контрактуру скелетной мышцы. Прогноз по торможению гидролитической функции этого фермента менее надежен, так как некоторые вещества, оказывающие слабое ингибирующее действие на скорость гидролиза АТФ, могут иметь высокую активность по блокаде активного транспорта  $\text{Ca}^{2+}$ , а следовательно, и по влиянию на функцию органа. Что касается эффективной концентрации вещества, то *in vivo* она может быть другой, чем в опытах на СР. В организме и даже в условиях изолированного органа вещество может разрушаться ферментами и теряться на местах неспецифической сорбции по пути к биомишени. Очевидно, поэтому эфиры I–XIV вызывают мышечную контрактуру в более высоких концентрациях, чем те, которые эффективны в опытах на СР.

Влияние кислотной части молекулы эфира на его физиологическую активность показывают данные таблицы. Этиловый эфир дихлорнитроуксусной кислоты (XIII) активнее этилового эфира хлорнитроуксусной кислоты (II) по действию как на активный транспорт  $\text{Ca}^{2+}$ , так и на мышцу. Еще более высокой активностью обладает этиловый эфир бромхлорнитроуксусной кислоты (XIV). Таким образом, эфиры I–XIV по увеличению их физиологической активности образуют ряд: хлорнитроацетаты < дихлорнитроацетаты < бромхлорнитроацетаты.

Эфиры I–XIV ингибируют  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазу необратимо, так как их действие на препарат СР и на мышцу усиливается со временем. Нами было показано, что активность  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы СР, обработанного бензиловым эфиром хлорнитроуксусной кислоты (XII, 0,1 мМ), не восстанавливается после длительного (24 ч) диализа против 100-кратного избытка буфера.

Представлялось важным выяснить механизм действия эфиров I–XIV на  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазу и попытаться использовать их для выявления функциональных групп этого фермента. Поскольку нитросоединения являются окислителями, можно было ожидать, что эфиры I–XIV способны окислять SH-группы белка. Это предположение подтвердилось. Определение концентрации SH-групп показало, что препарат СР содержит SH-группы в количестве 10 молей на  $10^5$  г белка, а после воздействия октиловым эфиром хлорнитроуксусной кислоты (VIII, 0,01 мМ) или натриевой соли эфира XII (XV, 0,1 мМ) количество SH-групп уменьшается в 2 раза.

Известно, что активность  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы зависит от окружения этой белковой глобулы, сформированного липидами [2]. Большинство эфиров I–XIV хорошо растворяется в липидах, поэтому нельзя было исключить их влияния на фермент через липидное окружение. Физико-химическими методами нами было изучено действие XV и октилового эфира VIII на препарат  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы СР. Первое из них растворяется в воде значительно лучше, чем второе. Оказалось, что XV не влияет на спектр ЭПР ни гидрофобной спиновой меткой (химическое строение см. «Экспериментальную часть») (рис. 2),

ни спиновым зондом (*n*-хлормеркурибензоил-R, ПХМБ-R), связанным с SH-группами белка (рис. 3), а октиловый эфир VIII изменяет спектры гидрофобной спиновой метки (см. рис. 2) и не влияет на спектры ЭПР метки ПХМБ-R (см. рис. 3).

Таким образом, соль XV не обладает мембранотропным эффектом и выраженное действие этого вещества на транспортную функцию  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы обусловлено, по-видимому, его взаимодействием только с ферментом; вероятно с той его частью, которая формирует канал для  $\text{Ca}^{2+}$ . Что касается октилового эфира VIII, то он изменяет микровязкость липидного окружения  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы и, возможно, поэтому в отличие от соли XV является сильным ингибитором не только транспортной, но и гидролитической функции.

При исследовании флюоресценции триптофановых остатков  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы СР в процессе титрования препарата СР солью XV наблюдается сдвиг максимума флюоресценции с 334 до 358 нм (рис. 4) и тушение флюоресценции на 2/3. Это указывает на то, что триптофановые участки белка, имеющие гидрофобное окружение, взаимодействуют с солью XV, которая модифицирует их до хромофоров, не флюоресцирующих в области триптофановых остатков. Наблюдаемый при этом спектр флюоресценции с максимумом при 358 нм соответствует триптофановым остаткам типа III, согласно классификации З. А. Бурштейна [3], которые имеют гидрофильное окружение. Поскольку соль XV в этих же концентрациях блокирует активный транспорт  $\text{Ca}^{2+}$ , можно предположить, что часть триптофановых остатков  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы (имеющих гидрофобное окружение) принимает участие в переносе этих ионов через мембрану СР.

## Литература

1. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – 2-е изд. – Л., 1963. – С. 16–32.
2. Болдырев А. А., Рубцов А. М. // Функциональная активность ферментов и пути ее регуляции. – М., 1981. – С. 82–96.
3. Бурштейн Э. А. Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. – М., 1977. – Т. 7.
4. Захарова И. А., Татьянаенко Л. В., Райхман Л. М. и др. // Биофизика. – 1977. – Т. 22. – С. 418–423.
5. Мартынов И. В., Завельский В. О., Коваленко С. В., Юртанов А. И. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. – 1982. – № 5. – С. 1029–1033.
6. Мошковский Ю. Ш., Татьянаенко Л. В., Григорьев А. И. и др. // Фармакол. и токсикол. – 1979. – № 1. – С. 59–63.
7. Ритов В. Б. // Биохимия. – 1971. – Т. 36. – С. 393–399.
8. Ритов В. Б., Мельгунов В. И., Комаров П. Г. и др. // Докл. АН СССР. – 1977. – Т. 233. – С. 730–733.
9. Татьянаенко Л. В., Захарова И. А., Райхман Л. М. и др. // Биохимия. – 1979. – Л., 1963. – С. 16–32.
10. Татьянаенко Л. В., Лаврецкая Э. Ф., Мошковский Ю. Ш. и др. // Фармакол. и токсикол. – 1980. – № 3. – С. 292–295.
11. Benesch E., Hardy H. A., Benesch R. // J. biol. Chem. – 1955. – Vol. 216. – P. 663–670.
12. Bulbring E. // Brit. J. Pharmacol. – 1946. – Vol. 1. – P. 38–61.
13. Liley A. W. // J. Physiol. (Lond. ). – 1956. – Vol. 132. – P. 650–666.

## Рисунки

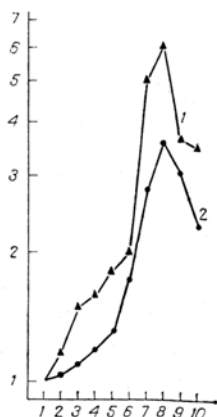


Рис. 1. Влияние длины углеводородной цепочки спиртового остатка эфира хлоритроуксусной кислоты на его способность ингибировать транспортную функцию  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы (1) и вызывать мышечную контрактуру (2). По оси ординат – относительная активность, т. е. торможение активного транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  через мембрану препарата СР (кривая 1, в % от исходного уровня) и величина контрактуры изолированной диафрагмы крысы (кривая 2, в % от максимального сокращения); по оси абсцисс – число атомов углерода в спиртовом остатке молекулы эфира. Концентрация  $10^{-6}$  М (кривая 1) и  $2 \cdot 10^{-3}$  М (кривая 2).

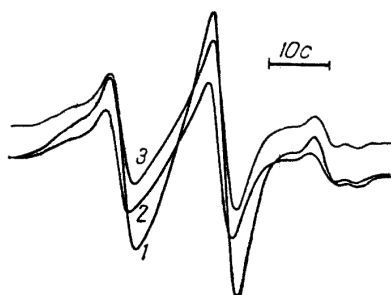


Рис. 2. Спектры ЭПР, отражающие влияние эфиров хлоритроуксусной кислоты на подвижность гидрофобной спиновой метки в мембране СР. Здесь и на рис. 3: 0,1 мМ  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза СР – контроль (1); в 3 мМ растворе соли XV (2); в 3 мМ октилового эфира VIII (3). Амплитуда высокочастотной модуляции 3,2 э, время регистрации 4 мин, постоянная времени прибора 1 с. Концентрация метки 0,2 мМ.

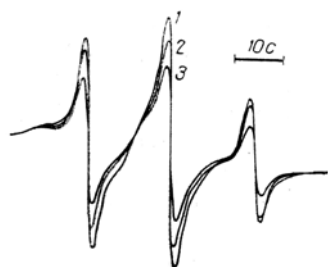


Рис. 3. Спектры ЭПР, отражающие влияние эфиров хлоритроуксусной кислоты на подвижность спиновой зонды в мембране СР. Спиновой зонд – ПХМБ-R (0,2 мМ).

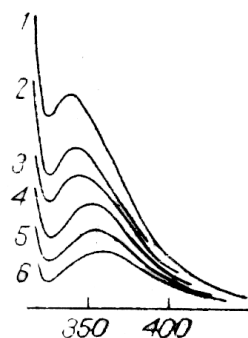
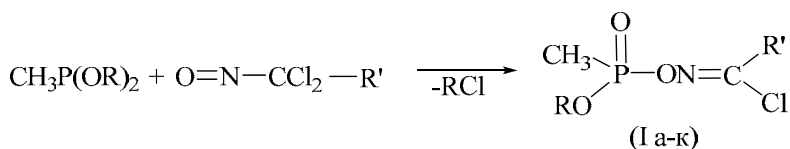


Рис. 4. Влияние соли XV на спектры флуоресценции триптофановых остатков  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы СР. 0,2 мМ  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза СР – контроль (1); в растворах соли XV с концентрацией 0,1 (2); 0,2 (3с); 0,3 (4); 0,4 (5); 0,5 (6) мМ. Использовали трис-НСl буфер 0,02 М, рН 7,2 при  $20^\circ\text{C}$ . По оси абсцисс длина волны флуоресценции (в нм); по оси ординат – интенсивность флуоресценции (в отн. ед.).

## О-алкилхлорформимино-О- алкилметилфосфонаты

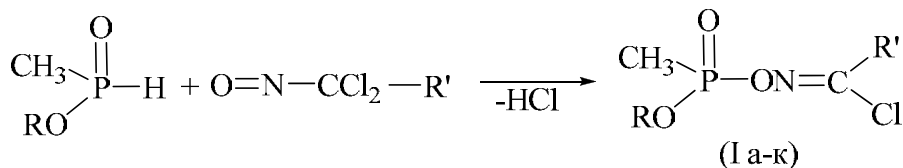
В. Б. Соколов, А. Н. Иванов, Т. В. Горева, Т. А. Епишина, И. В. Мартынов  
Изв. АН СССР, сер. Химическая. 1988. №5, с. 1128–1130

Производные фосфористой кислоты взаимодействуют с  $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитрозоалканами, образуя соответствующие фосфорилированные оксимы (реакция Аллена) [1,2]. Производные фосфонистой кислоты в этой реакции не изучались. С целью расширения представлений о границах использования реакции Аллена для синтеза фосфорилированных оксимов нами изучено взаимодействие О,О-диалкилметилфосфонитов и О-алкилметилфосфонитов с 1,1-дихлор-1-нитрозоалканами, в результате которого образовались соответствующие О-алкилхлорформимино-О-алкилметилфосфонаты (I).



R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R'=CH<sub>3</sub> (а); R=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R'=CH<sub>3</sub> (б); R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R'=CH<sub>3</sub> (в); R=*i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (г); R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (д); R=C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (е); R=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R'=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (ж); R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R'=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (з); R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R'=*i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (и); R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R'=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (к)

Фосфонаты (I) синтезированы встречным синтезом из О-алкилметилфосфонитов с выходом 50–60%.



Строение фосфонатов (I) доказано данными элементного анализа ПМР-, ЯМР <sup>31</sup>P- и ИК-спектроскопии. Фосфонатную структуру (I) однозначно подтверждают химические сдвиги ядер атомов Р в области 33–35 м. д. В спектрах ПМР характерен дублет метильной группы при 1.5–1.6 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия 17–19 Гц. В ИК-спектрах наблюдаются полосы поглощения в областях 1230–1240 (P=O), 1600–1620 см<sup>-1</sup> (C=N).



Таблица 1. Выход, свойства и результаты элементного анализа О-алкилхлорформимино-О-алкилметилфосфонатов.

Соединение	Выход, %	Т. кип. °С ( <i>p</i> , мм.рт.ст. )	$n_D^{20}$	Найдено %		Брутто-формула	Вычислено %	
				Р	N		Р	N
(Iб)	44.6	100–101 (1.5)	1.4511	14.17	6.30	$C_6H_{13}ClNO_3P$	14.50	6.56
(Iв)	67.5	123–124 (2)	1.4548	13.48	5.98	$C_7H_{15}ClNO_3P$	13.61	6.15
(Iг)	42.1	99–100 (1)	1.4516	13.60	5.94	$C_7H_{15}ClNO_3P$	13.61	6.15
(Iд)	58.3	117–118 (2)	1.4560	12.61	5.91	$C_8H_{17}ClNO_3P$	12.82	5.80
(Iе)	39.2	121–122 (2)	1.4486	12.03	5.21	$C_9H_{19}ClNO_3P$	12.11	5.48
(Iж)	41.8	112–113 (2)	1.4528	12.84	6.07	$C_8H_{17}ClNO_3P$	12.82	5.80
(Iз)	61.2	120–121 (2)	1.4524	12.10	5.41	$C_9H_{19}ClNO_3P$	12.11	5.48
(Ии)	51.3	107–108 (1.5)	1.4514	12.33	5.43	$C_9H_{19}ClNO_3P$	12.11	5.48
(Ик)	59.5	129–130 (2)	1.4544	11.63	5.41	$C_{10}H_{21}ClNO_3P$	11.48	5.19

Таблица 2. ПМР-, ЯМР  $^{31}P$  и ИК-спектральные характеристики О-алкилхлорформимино-О-алкилметилфосфонатов.

Соединение	ПМР $\delta$ , м. д. ( <i>J</i> , Гц)	ЯМР $^{31}P$ $\delta$ , м. д.	ИК-спектр $\nu$ , см $^{-1}$
(Iб)	0.96 м (3H), 1.56 д (3H, <i>J</i> =18.1), 1.68 м (2H), 2.42 с (3H), 4.00 м (2H)	33.49	1614 (C=N), 1250 (P=O)
(Iв)	0.95 т (3H), 1.43 м (2H), 1.54 д (3H, <i>J</i> =18.0), 1.63 м (2H), 2.38 с (3H), 4.05 м (2H)	33.34	1614 (C=N), 1250 (P=O)
(Iг)	1.26 м (9H), 1.56 д (3H, <i>J</i> =18.0), 2.68 кв (2H), 4.74 м (H)	33.91	1600 (C=N), 1263 (P=O)
(Iд)	0.94 т (3H), 1.25 т (3H), 1.43 м (2H), 1.65 м (5H), 2.65 м (2H), 4.10 м (2H)	35.30	1600 (C=N), 1243 (P=O)
(Iе)	0.90 т (3H), 1.28 м (7H), 1.65 м (5H), 2.64 м (2H), 4.08 м (2H)	35.23	1600 (C=N), 1236 (P=O)
(Iж)	0.93 м (6H), 1.63 м (7H), 2.61 т (2H), 4.00 м (2H)	37.00	1593 (C=N), 1236 (P=O)
(Iз)	0.96 м (6H), 1.44 м (4H), 1.66 м (5H), 2.57 т (2H), 4.12 м (2H)	35.40	1606 (C=N), 1236 (P=O)
(Ии)	0.92 т (3H), 1.24 д (6H, <i>J</i> =6), 1.40 м (2H), 1.61 м (5H), 2.92 м (H), 4.09 м (2H)	34.84	1607 (C=N), 1264 (P=O)
(Ик)	0.94 т (3H), 1.39 м (4H), 1.65 м (5H), 2.60 т (2H), 4.14 м (2H)	35.50	1600 (C=N), 1243 (P=O)

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1H$ ,  $^{31}P$  сняты на приборе «Bruker СХР-200» в дейтероацетоне относительно ТМС ( $^1H$ ) и  $H_3PO_4$  (внешний) ( $^{31}P$ ). ИК-спектры сняты на приборе «Specord 75 IR».

О-Метилхлорформимино-О-этилметилфосфонат (Iа).

а. К раствору 6.4 г (0.05 моля) 1,1-дихлор-1-нитрозоэтана в 50 мл эфира при  $-20^\circ C$  и перемешивании прибавляют 6.9 г (0.05 моля) О,О-диэтилметилфосфонита, перемешивают 1 час, нагревают до  $\sim 20^\circ C$ , эфир упаривают, остаток фракционируют. Получено 5.0 г (49.5%) фосфоната (Iа), т. кип. 100–101 $^\circ C$  (2мм),  $n_D^{20}$  1.4576. Найдено: N 6.94; P 15.32%.  $C_5H_{11}ClNO_3P$ . Вычислено: N 7.02; P 15.52%. Спектр ПМР ( $\delta$ , м. д., *J*, Гц): 1.31 т (3H, *J*=7), 1.55 д (3H, *J*=18), 2.45 с (3H), 4.08 м (2H). Спектр ЯМР  $^{31}P$ :  $\delta$  33.88 м. д. ИК-спектр ( $\nu$ , см $^{-1}$ ): 1236 (P=O), 1607 (C=N).

б. К раствору 6.4 г (0.05 моля) 1,1-дихлор-1-нитрозоэтана в 50 мл эфира при 20°С и перемешивании прибавляют 5.49 г (0.05 моля) О-этилметилфосфонита, через 1 ч эфир упаривают, остаток фракционируют и получают 4.8 г (47.4%) (Ia), т. кип. 100–101°С (2 мм),  $n_D^{20}$  1.4574.

Фосфонаты (Iб-к) получены аналогично из 0.05 моля 1,1-дихлор-1-нитрозоалкана и 0.05 моля соответствующего О,О-диалкилметилфосфонита или О-алкилметилфосфонита. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

### Выводы

О,О-диалкилметилфосфониты и О-алкилметилфосфониты взаимодействуют с 1,1-дихлор-1-нитрозоалканами, образуя соответствующие О-алкилхлорформимино-О-алкилметилфосфонаты.

### Литература

1. J. F. Allen, *J. Amer. Chem. Soc.* 1957. V. 79. P. 3071
2. И. В. Мартынов, Ю. Л. Кругляк, Н. Ф. Привезенцева. *ЖОХ*. 1967. Т. 37. С. 1125.

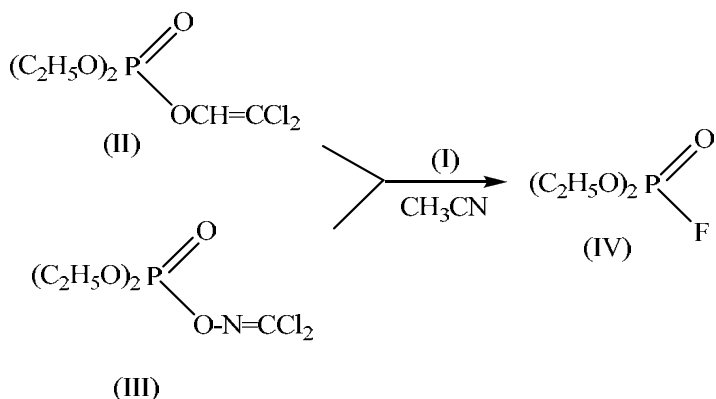
## Фторирование некоторых производных фосфорной кислоты

С. И. Заворин, С. А. Лермонтов, И. В. Мартынов  
Изв. АН СССР, сер. Химическая. 1988. №5, с. 1174–1176

Безводный фтористый водород широко применяется для получения фторангидридов фосфорных и фосфоновых кислот [1]. К недостаткам этого реагента следует отнести низкую температуру кипения, высокую токсичность, необходимость применения специального пластмассового или металлического оборудования. В последние годы появился ряд работ, в которых показано, что растворы фтористого водорода в аминах, особенно в пиридине [2] и триэтиламине [3], вполне устойчивы, могут быть нагреты до сравнительно высоких температур без потери HF, не разъедают стекло и, главное, сохраняют практически все свойства фтористого водорода. Особенно устойчив жидкий комплекс состава  $Et_3N \cdot 3HF$  (I), который может быть перегнан в вакууме в кварцевой или даже в стеклянной посуде. Данный комплекс с успехом использован для синтеза фторангидридов карбоновых кислот [3], трехфтористого фосфора из  $PCl_3$ , а также разнообразных продуктов состава  $R-PF_5^-$  ( $R = OAlk, NHAr$ ) и  $PF_5 \cdot NHR_2$  [4].

Мы изучили взаимодействие комплекса (I) с рядом производных фосфорной кислоты и нашли, что он фторирует не только соединения со связями P–Cl, но и другие вещества с разнообразными уходящими группами.

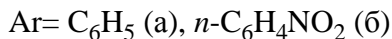
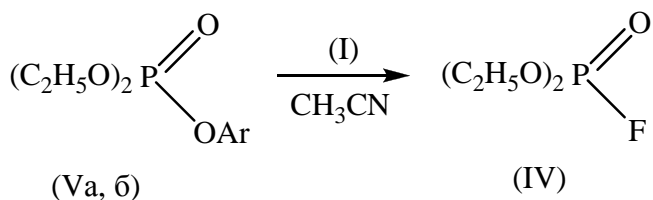
Обнаружено, что дихлорвинилфосфаты (II) и фосфорилированные оксимы (III) быстро и количественно реагируют с комплексом (I) при  $\sim 20^\circ\text{C}$  в ацетонитриле с образованием диэтилфторфосфата (IV).



Сразу после смешения реагентов в спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  реакционной смеси исчезает сигнал исходного фосфата (II) или (III) и появляется сигнал диэтилфторфосфата ( $\delta \text{P} - 8.47$  м. д., дублет квинтетов,  $J_{\text{P-F}} = 980$ ,  $J_{\text{P-H}} = 9$  Гц). Скорость реакции и выход продукта практически не изменяются при варьировании соотношения (II) или (III): (I) от 1:1 до 3:1 – везде количественно образуется диэтилфторфосфат (IV). При необходимости препаративного выделения продукта удобно вести реакцию не в ацетонитриле, хорошо растворяющем и сам комплекс (I), и получающиеся из него гидрофториды триэтиламина, а в четыреххлористом углероде в виде эмульсии с последующим отделением раствора диэтилфторфосфата в  $\text{CCl}_4$  от нерастворимых побочных веществ (см. экспериментальную часть).

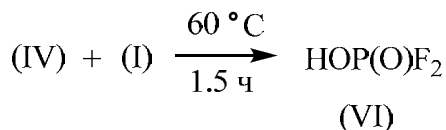
Такая легкость протекания реакции, несомненно, объясняется выгодностью образования связи P–F и тем, что уходящая группа имеет енольную структуру.

Диэтиларилфосфаты (Va, б) также взаимодействуют с комплексом (I) с образованием диэтилфторфосфата, однако количество образующегося продукта существенным образом зависит от заместителей в ароматическом ядре.



В случае незамещенного фенила (Va) при комнатной температуре образуется не более 5–7% (IV), а из *p*-нитропроизводного (Vб) – уже ~45–50% (контроль по спектрам ЯМР  $^{31}\text{P}$ ).

При попытке увеличить конверсию фосфатов (Va, б) путем нагревания обнаружено, что происходит расходование исходного вещества, но содержание диэтилфторфосфата не повышается, а наблюдается образование нового, не содержащего алкильных групп продукта, которому может быть приписана структура дифторфосфорной кислоты  $\text{HOP(O)F}_2$  (VI), ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$  P-17 м. д., триплет,  $J_{\text{P-F}} = 940$ ). Предположив, что данное соединение образуется из фторфосфата (IV), мы провели реакцию фосфата (IV) с комплексом (I) и нашли, что при этом соединение (VI) действительно образуется.



Триэтилфосфат в этих условиях с комплексом (I) не реагировал, что может говорить о затрудненности первичной атаки нуклеофильного атома фтора по атому фосфора, вероятно, вследствие пониженного положительного заряда на фосфоре в триэтилфосфате по сравнению со фторфосфатом (IV).

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^{31}\text{P}$  снимали на приборе «Bruker CXP-200» с рабочей частотой 81 МГц относительно стандарта  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Ниже приведены типичные методики проведения реакции комплекса (I) с фосфатами.

**Фторирование в ацетонитриле.** В колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили раствор 2.11 г (8.4 ммоль) фосфорилированного оксима (III) в 1 мл ацетонитрила, охладили ледяной водой и быстро прикапали раствор 1 г комплекса (I) в 1 мл ацетонитрила. Перемешивали 15 мин при  $\sim 20^\circ$ , прибавили 10 мл эфира, промыли 5%  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 3$  мл), водой, сушили  $\text{MgSO}_4$ . После перегонки получено 1.09 г (83.5%) диэтилфторфосфата с т. кип.  $75\text{--}75^\circ$  (17 мм). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$ , м. д.)  $-8.47$ ,  $J_{\text{P-F}} = 980$  Гц. Лит. данные [5]: т. кип.  $61\text{--}62^\circ$  (11 мм).

**Фторирование в четыреххлористом углероде.** К раствору 6.28 г (25 ммоль) (2,2-дихлорвинил)диэтилфосфата (II) в 10 мл  $\text{CCl}_4$  при перемешивании и охлаждении водой прибавили 1.34 г (8.3 ммоль) комплекса (I). Смесь перемешивали 1 час при  $\sim 20^\circ$ , отделили слой  $\text{CCl}_4$ , промыли его раствором  $\text{NaHCO}_3$  и водой, сушили, растворитель упарили в вакууме. Выход сырого продукта количественный. После перегонки в вакууме получен чистый диэтилфторфосфат с выходом 66%.

### Выводы

Устойчивый комплекс триэтиламина с фтористым водородом является эффективным средством для получения диалкилфторфосфатов из различных производных фосфорной кислоты, содержащих легкоотходящие группы.

## Литература

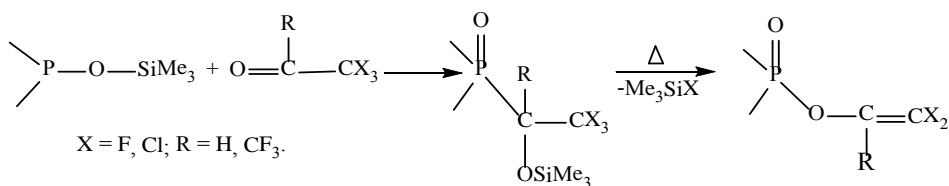
1. Д. Корбридж. Фосфор. Основы химии, биохимии, технологии. М. : Мир. 1982. С. 416.
2. I. A. Olah. Accounts Chem. Res. 1980. V. 13. P. 330.
3. R. Franz. J. Fluor. Chem. 1980. V. 15. P. 423.
4. L. Riesel, M. Kant. Z. Chem. 1984. V. 24. P. 382.
5. З. Франке. Химия отравляющих веществ. М. : Химия. 1973. Т. 1. С. 268.

# Реакция силиламидофосфитов с хлоралем и $\alpha$ -галогеннитрозосоединениями

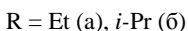
Лермонтов С. А., Заворин С. И., Мартынов И. В.

Известия Академии наук СССР, Серия химическая, 1988,6, стр. 1416–18

Изучение свойств силилированных производных фосфористой кислоты показало, что данный класс соединений весьма перспективен как для синтетической химии, так и для изучения механизма некоторых важных превращений фосфорорганических соединений [1]. При исследовании реакции силилфосфитов с  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями показано, что эта реакция, известная для средних фосфитов под названием реакции Перкова, начинается с нуклеофильной атаки атома фосфора по карбонильному атому углерода и приводит к силилированным  $\alpha$ -оксифосфонатам, которые в дальнейшем термически превращаются в «нормальные» продукты реакции Перкова – дигалогидвинилфосфаты [2–4].



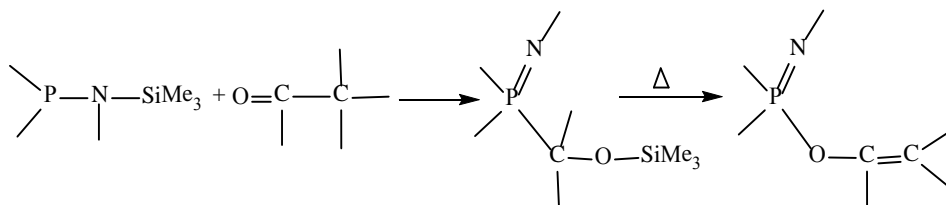
Подобные превращения N-силиламидофосфитов практически не изучены. Нами обнаружено, что реакция хлорала с бис(триметилсилил)амидо-диалкилфосфитами (I) протекает по типу реакции Перкова и приводит к дихлорвинилфосфазенам (III), причем промежуточно образуются силилированные оксифосфонаты (II).



фосфонатного протона наблюдается винильный протон  $\begin{array}{c} -\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{P} \\ | \end{array}$  (дуплет с  $\delta\text{H}$  6,9 м. д.  $^1$ ).

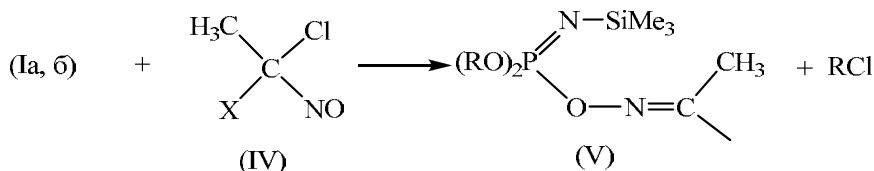
Следует отметить более низкую термическую устойчивость фосфонатов (II) по сравнению с соответствующими фосфорильными соединениями — последние превращаются в винилфосфаты лишь за 10 ч при 140–150° [4].

В работах [5, 6] также зафиксированы силилированные  $\alpha$ -оксифосфонаты типа (II) при реакции N-силилфосфитов и фосфинитов с карбонильными соединениями, и следовательно, взаимодействие силиламинофосфитов с  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями протекает по следующей общей схеме



Нами проведены реакции ряда  $\alpha$ -хлорнитрозоалкенов с силиламидофосфитами и, как и в случае с хлоралем, получены фосфазены, но содержащие оксимную группу вместо дихлорвинильной

136



X = CH<sub>3</sub>, Cl (IV)

Нам не удалось зафиксировать промежуточного продукта, аналогичного фосфонату (II), по-видимому, вследствие его термической нестабильности (в случае нитрозосоединения, не содержащего  $\alpha$ -атома галогена, такой продукт выделен [9]).

Описанные выше превращения являются фосфазеновыми аналогами реакций Перкова и Аллена и позволяют легко и с хорошими выходами получать новые типы фосфазосоединений.

## Экспериментальная часть

Спектры ПМР и ЯМР <sup>31</sup>P получены на приборе «Bruker CXP-200» на рабочей частоте 200 МГц соответственно. Химические сдвиги протонов приведены относительно ТМС, а ядер <sup>31</sup>P относительно 85% Н<sub>3</sub>РО<sub>4</sub> (положительные значения химических сдвигов – в сторону слабого поля от этанола).

**Реакция фосфита (Ia) с хлоралем.** К раствору 2,71 г (9,6 ммоль) фосфита (Ia) в 3 мл сухого бензола при охлаждении лед. водой и перемешивании добавили 1,42 г (9,6 ммоль) безводн. хлорала. Перемешивали 1 ч при 10–15°, упарили смесь на холоду в вакууме масляного насоса. Получено вещество (IIa). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P ( $\delta$ , м. д.): –1,5. Спектр ПМР ( $\delta$ , м. д., J, Гц): 0 с (9H, =N–SiMe<sub>3</sub>), 0,1 с (9H, O–SiMe<sub>3</sub>), 1,1 т (6H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7), 4,1 м (4H), 4,5 д (1H, J<sub>H-P</sub> = 9 Гц).

После перегонки продукта в вакууме получено 1,9 г (62%) фосфазена (IIIa) с т. кип. 108–110° (0,1 мм), n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4460. Спектр ЯМР <sup>31</sup>P ( $\delta$ , м. д.): –12,06. Спектр ПМР ( $\delta$ , м. д., J, Гц): 0 с (9H, =N–SiMe<sub>3</sub>), 1,1 т (6H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7), 3,95 м (4H), 6,9 д (1H, J<sub>P-H</sub> = 6).

**Реакция фосфита (Iб) с хлоралем.** По аналогичной методике провели реакцию 4 г (12,9 ммоль) фосфита (Iб) и эквивалентного количества хлорала. Реакционную смесь нагревали при 50° в течение 0,5 ч. Получена эквимолекулярная смесь веществ (IIб) и (IIIб). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P ( $\delta$ , м. д.): –3 и –11,5 соответственно. После перегонки получено 2,13 г (47%) вещества (IIIб) с т. кип. 128–130° (0,1 мм). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P ( $\delta$ , м. д.): –11,5. Спектр ПМР ( $\delta$ , м. д., J, Гц): 0 д (9H, <sup>4</sup>J<sub>H-P</sub> = 0,6), 1,3 д (12H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6), 4,5 м (2H), 6,9 д (1H, <sup>3</sup>J<sub>P-H</sub> = 8).

**Реакция фосфита (Ia) с 1-нитрозо-1,1-дихлорэтаном (IV, X = Cl).** К раствору 2,7 г (9,6 ммоль) фосфита в 3 мл сухого бензола по каплям добавили раствор 1,23 г (9,6 ммоль) нитрозодихлорэтана в 3 мл бензола. Перемешивали 1 ч, упаривали растворитель, смесь переморозили в вакууме масляного насоса. Выход оксима (V, X = Cl) 1,6 г (55%). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P



( $\delta$ , м. д.): –5. Спектр ПМР ( $\delta$ , м. д., J, Гц): 0 с (9H), 1,25 т (6H,  $^3J_{\text{H-H}} = 7$ ), 2,25 с и 2,3 с (3H, соотношение 1:2), 4 м (4H).

**Реакция фосфита (Iб) с 2-нитрозо-2-хлорпропаном (IV, X = CH<sub>3</sub>).** По аналогичной методике из 3,18 г (10,0 ммоль) фосфита и 1,1 г (10,0 ммоль) нитрозопропана получено 2,3 г (75%) оксима (V) (X = CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$ , м. д.): –4,4. Спектр ПМР ( $\delta$ , м. д., J, Гц): 0 д (9H,  $^4J_{\text{H-P}} = 0,5$ ), 1,2 д (12H), 1,84 2 с, 4,5 м (2H).

## Выводы

Взаимодействие бис(триметилсилил)амидодиаalkилфосфитов с хлоралем и  $\alpha$ -галогеннитрозосоединениями протекает по типу реакций Перкова и Аллена с образованием соответствующих N-триметилсилилфосфазенов.

## Литература

1. Кутырев Г. А., Черкасов Р. А. // Успехи химии. 1984. Т. 53. С. 1675.
2. Пудовик А. Н., Сударев Ю. И., Пашилкин А. И. и др. // Докл. АН СССР. 1974. Т. 218. С. 359.
3. Кибардин А. М., Газизов Т. Х., Грязнов И. И., Пудовкин А. Н. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1981. С. 1095.
4. Газизов Т. Х., Сударев Ю. И., Кибардин А. М. и др. // Журн. общ. химии. 1981. Т. 51. С. 8.
5. Пудовкин А. Н., Кибардина Л. К., Медведева М. Д. и др. // Журн. общ. химии. 1976. Т. 46. С. 1944.
6. Neilson R. H., Goebel D. W. // Chem. Commun. 1979. P. 769.
7. Allen J. F. // J. Amer. Chem. Soc. 1957. V. 79. P. 3071.
8. Мартынов И. В., Кругляк Ю. А., Перевезенцева Н. Ф. // Журн. общ. химии. 1967. Т. 37. С. 1125, 1130, 1132.
9. Нестеров Л. В., Александрова Н. А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1978. С. 971.

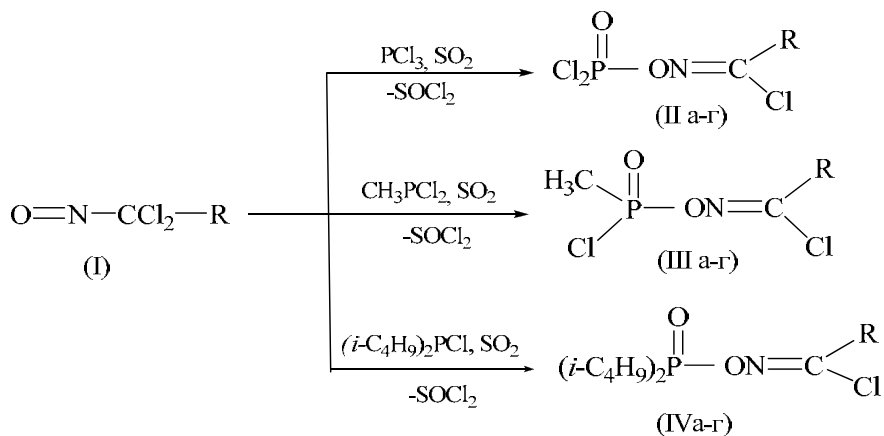
## 1,1-Дихлор-1-нитрозоалканы в реакциях с хлорангидридами кислот трехвалентного фосфора

И. В. Мартынов, А. Н. Иванов, Т. А. Епишина, В. Б. Соколов  
Изв. АН СССР. Сер. хим., 1988, т. 39, с. 2128–2132

Методы синтеза фосфорилированных оксимов посредством взаимодействия  $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитрозоалканов с производными кислот трехвалентного фосфора предполагают наличие в молекуле фосфорорганического соединения Р–О-эфирной связи, которая в данном случае является объектом последующих превращений, известных под названием реакции Аллена [1].

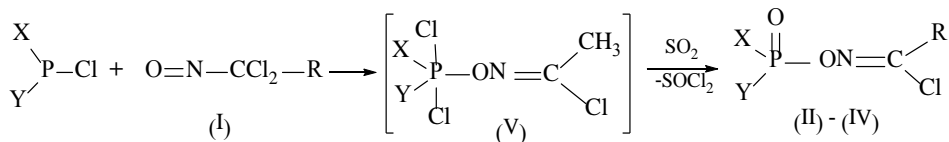
В настоящем сообщении рассмотрена реакционная способность 1,1-дихлор-1-нитрозоалканов (I) по отношению к не содержащим Р–О-эфирную связь хлорангидридам кислот трехвалентного фосфора:  $\text{PCl}_3$ , метилдихлорфосфину, диизобутилхлорфосфину.

Показано, что выдерживание в замкнутом объеме при 20°C эквимольных количеств 1,1-дихлор-1-нитрозоалканов и  $\text{PCl}_3$  в растворе  $\text{SO}_2$  в течение 5–6 суток приводит к образованию О-алкилхлорформиминодихлорфосфатов (II) [2]. Метилдихлорфосфин, диизобутилхлорфосфин экзотермично взаимодействуют с 1,1-дихлор-1-нитрозоалканами в присутствии  $\text{SO}_2$  при  $-20 \div -10^\circ\text{C}$ , образуя соответствующие хлорангидриды О-алкилхлорформиминометилфосфоновой кислоты (III) и О-алкилхлорформиминодиизобутилфосфинаты (IV).

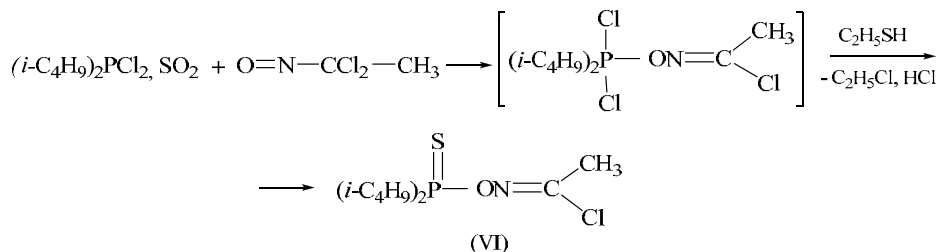


$\text{R} = \text{CH}_3$  (II а), (III а), (IV а);  $\text{C}_2\text{H}_5$  (II б), (III б), (IV б);  $\text{C}_3\text{H}_7$  (II в), (III в), (IV в);  $i\text{-C}_3\text{H}_7$  (II г), (III г), (IV г).

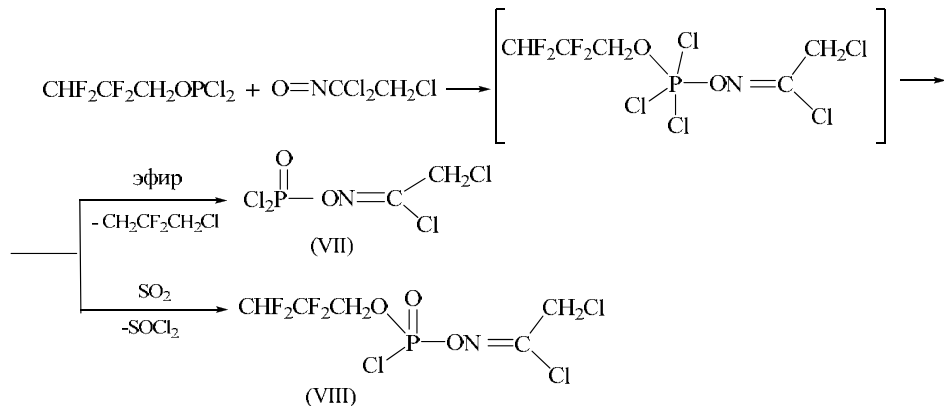
Первичными продуктами этих реакций являются малостабильные фосфораны (V), которые при взаимодействии с  $\text{SO}_2$  вступают в типичную для галогидфосфоранов реакцию [3], превращаясь в фосфорилированные оксимы.



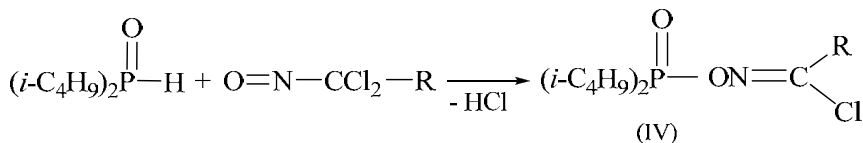
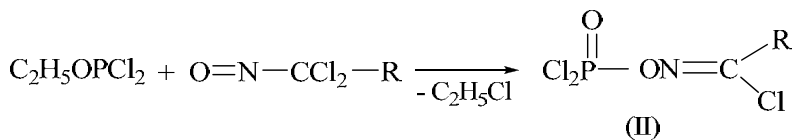
В пользу предложенного механизма реакции свидетельствует изученное нами взаимодействие диизобутилхлорфосфина с 1,1-дихлор-1-нитрозоэтаном в присутствии эквимольного количества этантиола, приводящее к образованию О-метилхлорформиминодиизобутилтиофосфината (VI).



Полученные нами результаты хорошо согласуются с предложенным авторами [4] механизмом реакции  $\alpha$ -хлор- $\alpha$ -нитрозоалканов с производными кислот трехвалентного фосфора, заключающимся в первоначальной атаке неподеленной электронной пары атома Р на положительно поляризованный атом Cl. В этой связи показательно изученное нами взаимодействие 2,2,3,3-тетрафторпропилдихлорсульфита с 1,1,2-трихлор-1-нитрозоэтаном, приводящее в зависимости от условий проведения реакции к различным продуктам. Так, в случае проведения реакции в эфире реализуется классический вариант реакции Аллена и образуется О-хлорметилхлорформиминодихлорфосфат (VII), а в присутствии эквимольного количества  $\text{SO}_2$  продуктом является О-хлорметилхлорформимино- 2,2,3,3-тетрафторпропилхлорфосфат (VIII).



Состав и строение фосфорилированных оксимов доказаны данными элементного анализа, ПМР- и ЯМР  $^{31}\text{P}$ -спектральными характеристиками, а также химическими превращениями. Так, фосфаты (II) получены встречным синтезом из этилдихлорфосфита и соответствующих 1,1-дихлор-1-нитрозоалканов, а фосфинаты (IV) – из диизобутилфосфинистой кислоты и соответствующих 1,1-дихлор-1-нитрозоалканов.



Таким образом, предположение об образовании в реакциях 1,1-дихлор-1-нитрозоалканов с хлорангидридами кислот трехвалентного фосфора промежуточных малостабильных фосфоранов позволило разработать новые методы синтеза фосфорилированных оксимов.

Таблица 1.

Выход, свойства и результаты элементного анализа синтезированных соединений.

Соединение	Выход, %	Т. кип. °C ( <i>p</i> , мм.рт.ст.)	$n_D^{20}$	Найдено %		Брутто-формула	Вычислено %	
				P	N		P	N
(IIa)	46.7	71–72 (2)	1.4844	14.67	6.64	$\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{P}$	14.72	6.66
(IIб)	42.5	67 (2)	1.4777	13.84	6.28	$\text{C}_3\text{H}_5\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{P}$	13.86	6.24
(IIв)	37.3	82–83 (3)	1.4780	12.96	6.10	$\text{C}_4\text{H}_7\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{P}$	12.99	5.87
(IIг)	34.8	68–69 (2)	1.4783	12.89	5.89	$\text{C}_4\text{H}_7\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{P}$	12.89	5.87
(IIIa)	65.3	91 (2)	1.4834	16.20	7.22	$\text{C}_3\text{H}_6\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{P}$	16.30	7.37
(IIIб)	62.2	115 (3)	1.4804	15.19	7.00	$\text{C}_4\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{P}$	15.18	6.87
(IIIв)	52.8	106 (2)	1.4763	14.17	6.35	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{P}$	14.21	6.42
(IIIг)	49.3	101–102 (2)	1.4766	14.43	6.40	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{P}$	14.21	6.42
(IVa)	74.1	112–113 (3)	1.4692	11.92	5.45	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2\text{P}$	12.21	5.52
(IVб)	62.7	125–126 (3)	1.4700	11.74	5.05	$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{ClNO}_2\text{P}$	11.57	5.23
(IVв)	69.5	130–131 (3)	1.4702	11.08	4.99	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{ClNO}_2\text{P}$	10.99	4.97
(IVг)	61.0	128–129 (3)	1.4662	11.20	4.89	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{ClNO}_2\text{P}$	10.99	4.97

Таблица 2.

ПМР-, ЯМР  $^{31}\text{P}$ , и ИК-спектральные характеристики синтезированных соединений.

Соединение	ПМР $\delta$ , м. д. ( <i>J</i> , Гц)	ЯМР $^{31}\text{P}$ $\delta$ , м. д.	ИК-спектр $\nu$ , см $^{-1}$
(IIa)	2.50 c (3H, CH <sub>3</sub> )	9.46	1620 (C=N), 1260 (P=O)
(IIб)	1.32 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.74 к (2H, CH <sub>2</sub> )	9.52	1600 (C=N), 1300 (P=O)
(IIв)	1.02 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.80 к (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.70 т (2H, CH <sub>2</sub> )	9.61	1600 (C=N), 1300 (P=O)
(IIг)	1.34 д (6H, 2CH <sub>3</sub> , <i>J</i> =7), 3.05 м (H, CH)	9.28	1600 (C=N), 1300 (P=O)
(IIIa)	2.14 д (3H, CH <sub>3</sub> , <i>J</i> =18), 2.44 c (3H, CH <sub>3</sub> )	46.11	1612 (C=N), 1260 (P=O)
(IIIб)	1.24 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.10 д (3H, CH <sub>3</sub> , <i>J</i> =16), 2.72 к (2H, CH <sub>2</sub> , <i>J</i> =7)	44.79	1612 (C=N), 1269 (P=O)

(IIIв)	0.98 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.72 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.09 д (3H, CH <sub>3</sub> , J=16), 2.64 т (2H, CH <sub>2</sub> )	44.34	1600 (C=N), 1260 (P=O)
(IIIг)	1.29 д (6H, 2CH <sub>3</sub> , J=7), 2.09 д (3H, CH <sub>3</sub> , J=18), 2.99 м (H, CH)	43.76	1600 (C=N), 1260 (P=O)
(IVа)	1.08 д (12H, 4CH <sub>3</sub> , J=6), 1.82 м (4H, 2CH <sub>2</sub> ), 2.17 м (2H, 2CH), 3.25 с (3H, CH <sub>3</sub> )	61.22	1600 (C=N), 1250 (P=O)
(IVб)	1.08 д (12H, 4CH <sub>3</sub> , J=6), 1.24 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.83 м (4H, 2CH <sub>2</sub> ), 2.16 м (2H, 2CH), 2.62 к (2H, CH <sub>2</sub> )	64.65	1600 (C=N), 1200 (P=O)
(IVв)	0.96 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.08 д (12H, 4CH <sub>3</sub> , J=6), 1.79 м (6H, 3CH <sub>2</sub> ), 2.17 м (2H, 2CH), 2.57 т (2H, CH <sub>2</sub> )	64.77	1600 (C=N), 1224 (P=O)
(IVг)	1.06 д (12H, 4CH <sub>3</sub> , J=6), 1.19 д (6H, 2CH <sub>3</sub> , J=6), 1.81 м (4H, 2CH <sub>2</sub> ), 2.16 м (2H, 2CH), 2.93 м (H, CH)	64.32	1612 (C=N), 1200 (P=O)

## Экспериментальная часть

Спектры ПМР и ЯМР <sup>31</sup>P регистрировали на приборе «Bruker CXP-200» в дейтерохлороформе относительно ТМС (<sup>1</sup>H), 85%-ной Н<sub>3</sub>РО<sub>4</sub> (внешний) (<sup>31</sup>P).

О-Алкилхлорформиминодихлорфосфаты (IIа-г). Смесь 0.05 моля 1,1-дихлор-1-нитрозоалкана и 0.05 моля РСl<sub>3</sub> в 20 мл SO<sub>2</sub> выдерживали в замкнутом объеме при 20°C 5–6 сут. Затем SO<sub>2</sub> и SOCl<sub>2</sub> отгоняли, фракционированием остатка получены (II а-г).

Хлорангидриды О-алкилхлорформиминометилфосфоновых кислот (IIIа-г). К смеси 0.05 моля метилдихлорфосфина и 0.05 моля SO<sub>2</sub> в 30 мл эфира при –10°C и перемешивании в атмосфере Ar прибавляли 0.05 моля 1,1-дихлор-1-нитрозоалкана. Температуру реакционной массы доводили до 20°C, эфир и SOCl<sub>2</sub> отгоняли, фракционированием остатка получены (IIIа-г).

О-Алкилхлорформиминодиизобутилфосфинаты (IVа-г). К смеси 0.05 моля диизобутилхлорфосфина и 0.05 моля SO<sub>2</sub> в 30 мл эфира при –20°C и перемешивании в атмосфере Ar прибавляли 0.05 моля 1,1-дихлор-1-нитрозоалкана. Температуру реакционной массы доводили до 20°C, эфир и SOCl<sub>2</sub> отгоняли, фракционированием остатка получены (IVа-г).

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

О-Метилхлорформиминодиизобутилтиофосфинат (VI). К 9.0 г (0.05 моля) диизобутилхлорфосфина и 3.1 г (0.05 моля) этантиола в 30 мл эфира при –10°C и перемешивании прибавляли 6.4 г (0.05 моля) 1,1-дихлор-1-нитрозоэтана. Температуру реакционной массы доводили до 20°C, продукты фракционировали. Получено 6.0 г (44.5%) тиофосфината (VI), т. кип. 127–129°C (2 мм), т. пл. 79–80°C (эфир). Найдено: Р 11.73; N 4.96%. C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>ClNOPS. Вычислено: Р 11.48; N 5.19%. Спектр ПМР (δ, м. д., J, Гц): 1.05 д (6H, 2CH<sub>3</sub>, J = 6), 1.06 д (6H, 2CH<sub>3</sub>, J = 6), 1.90 м (2H, 2CH), 2.17 м (4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.37 с (3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P: δ = 113.5 м. д.

О-Хлорметилхлорформиминодихлорфосфат (VII). Раствор 11.6 г 2,2,3,3-тетрафторпропилдихлорсульфита и 8.1 г (0.05 моля) 1,1,2-трихлор-1-нитрозоэтана в 50 мл эфира кипятили 2–3 суток до обесцвечивания реакционной массы. Эфир отгоняли, остаток фракционировали. Получено 7.8 г (67.8%) фосфата (VII), т. кип. 99°C (2 мм), n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.5060 [2].

О-Хлорметилхлорформимино-2,2,3,3-тетрафторпропилхлорфосфат (VIII). Раствор 11.6 г 2,2,3,3-тетрафторпропилдихлорсульфита и 8.1 г (0.05 моля) 1,1,2-трихлор-1-нитрозоэтана в 2 мл SO<sub>2</sub> выдерживали 24 ч в замкнутом объеме при 20°C, SO<sub>2</sub> и SOCl<sub>2</sub> отгоняли, остаток фракционировали. Получено 8.2 г (48.2%) фосфата (VIII), т. кип. 118°C (3 мм),  $n_D^{20}$  1.4382. Найдено: P 8.87; N 4.25%. C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>PF<sub>4</sub>. Вычислено: P 9.10; N 4.11%. Спектр ПМР ( $\delta$ , м. д., J, Гц): 4.44 с (2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.67 к (2H, CH<sub>2</sub>, J = 10), 6.02 м (H, CH). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P:  $\delta$  = 7.9 м. д. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F ( $\delta$ , м. д., J, Гц): -42.97 с (CF<sub>2</sub>), -56.11 д (CF<sub>2</sub>, J = 52). Спектр ИК ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1614(C=N), 1314 (P=O), 1100 (P-O-C).

## Выводы

1,1-дихлор-1-нитрозоалканы, взаимодействуя с хлорангидридами кислот трехвалентного фосфора, не содержащими Р-О-эфирную связь, в присутствии нуклеофильных реагентов (сернистый ангидрид, этантиол) превращаются в фосфорилированные алкилхлорформоксимины, что объясняется образованием в этих реакциях промежуточных О-алкилхлорформиминоилдихлорфосфоранов.

## Литература

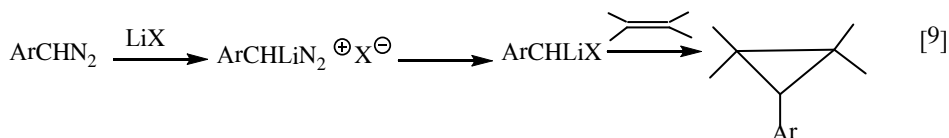
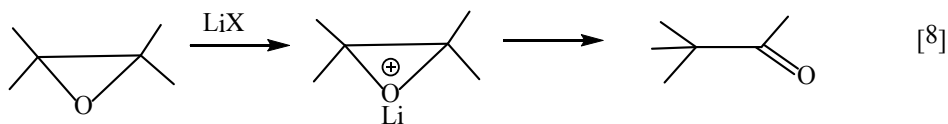
1. J. F. Allen, J. Amer. Chem. Soc. 1957. V. 79. P. 3071
2. И. В. Мартынов, А. Н. Иванов, Т. А. Епишина, В. Б. Соколов, Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. С. 2158.
3. G. M. Kosolapoff, L. Maier, Organic phosphorus compounds. 1972. V. 3. P. 219.
4. С. И. Малекин, В. И. Якутин, М. А. Сокольский и др. ЖОХ. 1972. Т. 42. С. 807.

# Льюисовская кислотность катионов щелочных металлов

А. Н. Пушин, С. Е. Ткаченко,  
Член-корреспондент АН СССР И. В. Мартынов  
Доклады АН СССР, 1988, 299, с. 154.

Катионы щелочных металлов, согласно классификации Пирсона [1], относятся к жестким кислотам Льюиса [2], однако их сила по сравнению с другими, широко применяемыми в синтетической практике кислотами Льюиса (типа AlCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub> и т. п.), в необходимой степени не оценена. В настоящее время имеются данные, указывающие на то, что катионы щелочных металлов (в особенности лития) способны активно вмешиваться в протекание химических реакций и проявлять при этом свойства льюисовских кислот. Некоторые примеры кратко рассмотрены ниже.

Еще в 1959 г. Уинстейн [3] обратил внимание на необычно большой солевой эффект  $\text{LiClO}_4$  при ионизации  $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CMe}_2\text{CH}_2\text{OTs}$  (I) и отметил, что влияние этой соли на скорость ионизации I тем сильнее, чем менее полярен растворитель. Позднее Поккер с сотр. установил, что  $\text{LiClO}_4$  значительно ускоряет ионизацию  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  в диэтиловом эфире [4] и аллильную перегруппировку  $\text{PhCH}(\text{Cl})\text{CH}=\text{CH}_2$  в ряде апротонных растворителей [5]. Авторы [4,5] объяснили эти факты электростатическим катализом, который осуществляется ионными парами  $\text{Li}^\oplus/\text{ClO}_4^\ominus$  и более крупными ионными агрегатами. Хотя электростатическая составляющая является частью Льюисовского кислотно-основного взаимодействия [6], кислотность  $\text{LiClO}_4$  в изученных процессах не обсуждается. Это, вероятно, связано с тем, что в растворителях низкой полярности трудно различить ионизацию, стабилизированную электростатической агрегацией, и ионизацию, которой содействовало предварительное образование комплекса с катионом типа лития – инертного в обычно используемых гидроксильных растворителях [7]. С другой стороны, перегруппировка оксиранов в карбонильные соединения и циклопропанирование олефинов арилдиазометанами при действии  $\text{LiX}$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{ClO}_4$ ) рассматриваются как процессы, катализируемые кислотами Льюиса:



В то же время необходимо отметить, что представления о катионах щелочных металлов как о кислотах Льюиса не являются широко принятыми ни на практике, ни при обсуждении механизмов органических реакций.

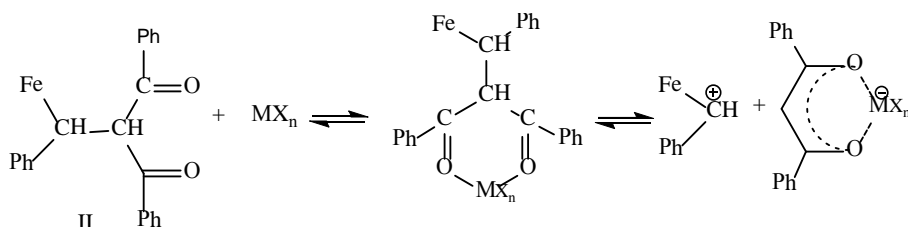
В связи с вышесказанным целью настоящей работы явилась сравнительная оценка величины льюисовской кислотности катионов щелочных металлов. В качестве модели нами использовано ацилирование по Фриделю–Крафтсу [10] – одна из наиболее типичных реакций, катализируемых кислотами Льюиса. Тот факт, что возможность и глубина протекания этой реакции в значительной степени зависят от кислотности катализатора, позволяет использовать данные о выходе продукта ацилирования в качестве условного параметра, отражающего силу используемой кислоты. Так, в настоящей работе изучено влияние различных солей на ацилирование анизольного ангидрида, которое проводилось как в описанном для  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  случае [11]. Для этого реакционная смесь из 10 мл анизольного ангидрида и катализатора (соотношение  $\text{PhOMe} : \text{Ac}_2\text{O} : \text{катализатор} \approx 18 : 21 : 1$  для 5 ммоль катализатора) нагревалась при температуре кипения в течение 1 ч. Выход  $p$ -метоксиацетофенона определялся путем интегриро-



вания сигналов в спектрах ПМР реакционной смеси; при низком выходе продукта (< 3%) интегрирование проводилось по отношению к сигналу  $^{13}\text{C}$ -сателлита *мета*-протонов анизол. Результаты, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о сильно выраженной кислотности перхлоратов магния и лития, однако каталитическая активность других солей оказалась очень незначительной. Поэтому для сравнения менее активных катализаторов проведено ацилирование более реакционноспособного, чем анизол, ферроцена. Ацилирование проводили нагреванием при температуре кипения в течение 1 ч и 2,7 ммоль ферроцена и 8,1 ммоль катализатора в 50 мл смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты (1 : 4 по объему). Ацетилферроцен выделяли хроматографически. Ниже приведены результаты по выходу ацетилферроцена при ацилировании ферроцена уксусным ангидридом в  $\text{CH}_3\text{COOH}$  в присутствии солевых добавок:

Катализатор	$\text{MgBr}_2$	$\text{LiBr}$	$\text{LiCl}$	$\text{NaBF}_4$	$\text{NaClO}_4$
Выход, %	267,	50,	52,	31,	7

Кроме того, для количественного сравнения кислотности исследуемых солей была также использована реакция расщепления C–C-связи в ферроценилфенилметилдипбензоилметане (II) под действием кислот Льюиса [12]:



В этом случае льюисовская кислотность солей может быть охарактеризована скоростями процесса. Для этого нами изучено влияние добавок различных солей на кинетику расщепления соединения II в безводной уксусной кислоте. В отсутствие солевых добавок вещество II сравнительно устойчиво в  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (рис. 1а), а при действии избытка  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  или  $\text{LiClO}_4$  подвергается количественному расщеплению (схема I, рис. 1б, в) с образованием дипбензоилметана и ферроценилфенилкарбениевого иона, идентифицированного по спектру ПМР [13]. Кинетика псевдомолекулярного расщепления II под действием солей исследовалась фотометрически по накоплению в реакционной смеси дипбензоилметана. Анализ кинетических данных (рис. 2) показывает, что солевые добавки (за исключением  $\text{KSCN}$ ) значительно увеличивают скорость расщепления, а с  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  скорость реакции возрастает более чем в 300 раз по сравнению со скоростью ацидолиза в чистой  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (эффективные константы скорости ацидолиза в чистой  $\text{CH}_3\text{COOH}$   $k'_{\text{эф}} = 5,3 \times 10^{-6} \text{ с}^{-1}$  и в 0,1 М растворе  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  в  $\text{CH}_3\text{COOH}$   $k'_{\text{эф}} = 1,7 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ ).

Из результатов ацилирования (табл. 1) и ацидолиза (рис. 2) следует, что льюисовская кислотность  $\text{Li}^{\oplus}$  довольно значительна и по величине сравнима с кислотностью  $\text{Mg}^{2+}$ . Для изученных солей кислотность убывает в ряду:

$Mg > Li > Na \geq K (\approx 0)$ , а для солей лития – в ряду  $ClO_4 > Br > Cl$ , т. е. с ростом основности аниона. Как и следовало ожидать, в рассматриваемых модельных реакциях катионы тетраалкиламмония не проявляют кислотных свойств. Следует отметить, что добавление краун-эфиров, специфически сольватирующих катионы, значительно снижает кислотность  $Mg(ClO_4)_2$  (табл. 1) и  $LiClO_4$  (рис. 2) до уровня, приблизительно соответствующего кислотности  $NaClO_4$ .

Полученные в настоящей работе данные показывают, что при изучении реакций (в слабоосновных средах) с участием солей лития и натрия следует учитывать возможность проявления электрофильных свойств последними. В связи с этим можно предположить определенный вклад льюисовской кислотности катиона лития в допинг-эффект [14] и нуклеофильность анионов нуклеофугного типа [15] в результате связывания и изъятия из сферы реакции более основных (по Льюису), чем в применяемой соли лития, анионов. Если вклад электрофильности катиона лития в эти процессы значителен, то можно ожидать увеличения допинг-эффекта и выходов продуктов связывания нуклеофугных анионов при применении вместо солей лития соответствующих производных магния и алюминия.

### Литература

1. Пирсон Р., Зонгстад И. – Усп. хим., 1969, т. 38, № 7, с. 1223–1243.
2. Jensen W. B. The lewis acid-base concepts. N. Y. : Wiley, 1980.
3. WinstEin S., Smith S., Durwish D. – J. Amer. Chem. Soc., 1959, vol. 81, № 20, p. 5511–5512.
4. Pocker Y., Buchholz R. F. – Ibid., 1970, vol. 92, № 7, p. 2075–2084.
5. Pocker Y., Ellsworth O. I. – Ibid., 1977, vol. 99, № 7, p. 2276–2284.
6. Jolly W. L. Modern inorganic chemistry. N. Y. : McGraw-Hill Book Company, 1984, p. 206–211.
7. Kevill D. N. In: The chemistry of halides, pseudohalides and azides. Chichester: Wiley, 1983, p. 937.
8. Rickborn B., Gerkin R. M. – J. Amer. Chem. Soc., 1971, vol. 93, № 7, p. 1693–1700.
9. Goh S. H., Gloss L. E. – J. Org. Chem., 1969, vol. 34, № 1, p. 25–31.
10. Friedel-crafts and related reaction/Ed. G. A. Olah, N. Y. : Intersci., 1963, vol. 1.
11. Дорофенко Г. Н., Дуленко В. И., Антонеко Л. М. – ЖОХ, 1962, т. 32, с. 3047–3052.
12. Несмеянов А. Н., Пушин А. Н., Сазонова В. А. ДАН, 1980, т. 255, № 4. с. 885–887.
13. Hisatone M., Yamakama R. – Tetrahedron, 1971, vol. 27, № 11, p. 2101–2110.
14. Smith W. A., Zefirov N. S., Bodrikov I. V., Krimer M. Z. – Accounts Chem. Res., 1979, vol. 12, № 8, p. 282–288.
15. Zefirov N. S., Koz'min A. S. – Ibid., 1985, vol. 18, № 5, p. 154–158.

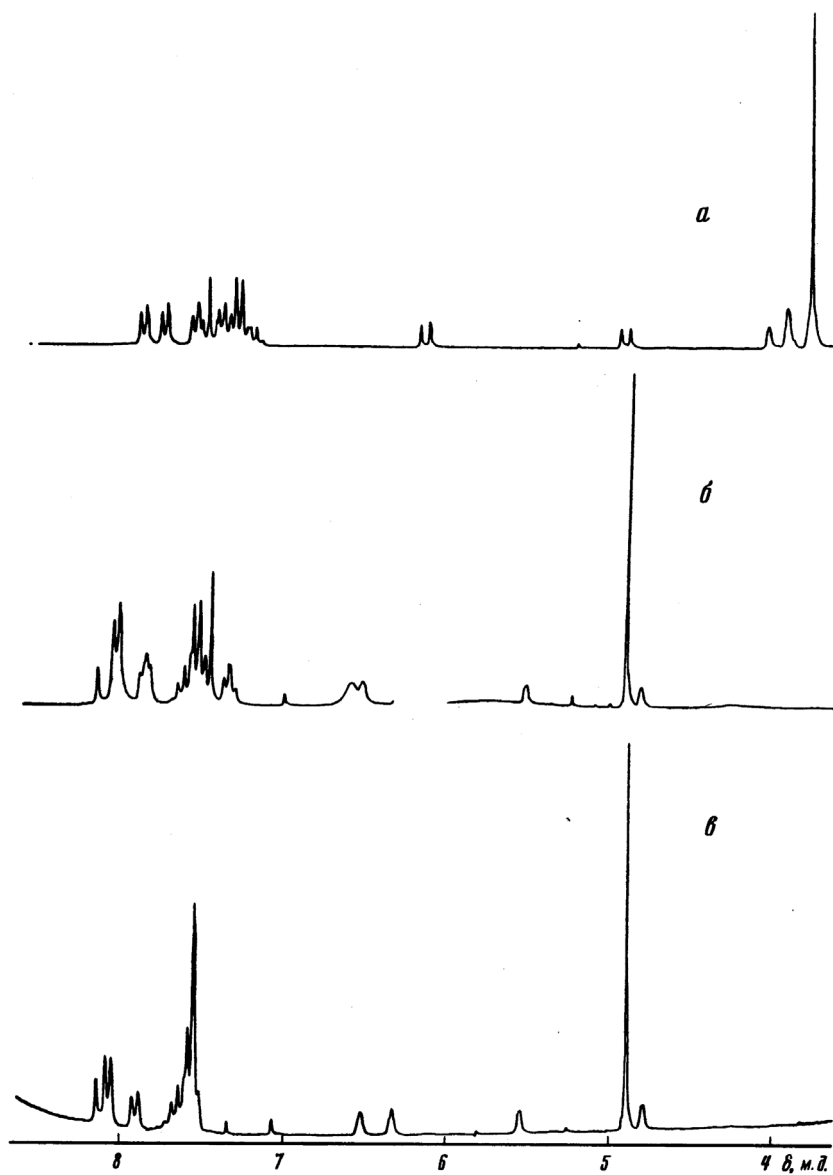


Рис. 1. Спектры ПМР (200 МГц) ферроценилфенилметилдibenзоилметана (II): а – 0,01 г II в смеси 0,2 мл  $\text{CDCl}_3$  и 0,4  $\text{CD}_3\text{COOD}$ ; б – 0,01 г II в смеси 0,2 мл  $\text{CDCl}_3$ , 0,4  $\text{CD}_3\text{COOD}$  и 0,06 г  $\text{LiClO}_4$ ; в – 0,01 г II в 1 мл смеси  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{CD}_3\text{COOD}$  (1 : 1), насыщенной  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ .

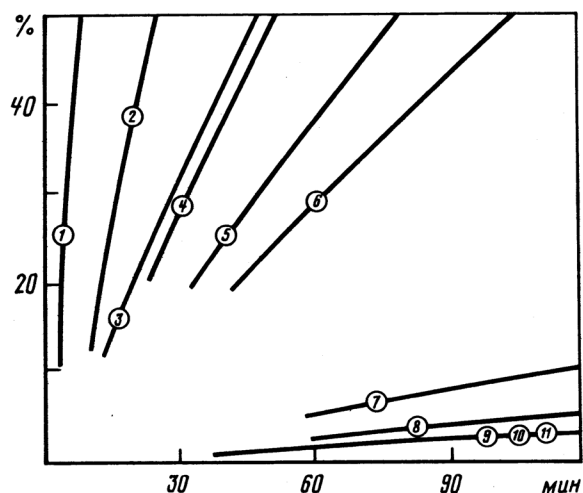


Рис. 2. Зависимость содержания дибензоилметана (%) от времени при ацидолизе ферроцен-нилфенилметилдибензоилметана ( $C_0 = 10^{-4}$  моль/л) при  $20^\circ\text{C}$  в среде растворов (0,1M) в  $\text{CH}_3\text{COOH}$  следующих соединений: 1 –  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ ; 2 –  $\text{LiClO}_4$ ; 3 –  $\text{NaClO}_4$ ; 4 –  $\text{LiBr}$ ; 5 –  $\text{LiClO}_4 + 15\text{-краун-5}$ ; 6 –  $\text{LiCl}$ ; 7 –  $\text{Me}_4\text{NClO}_4$ ; 8 –  $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ; 9 –  $\text{RSCN}$ ; 10 – насыщенного раствора  $\text{KClO}_4$  в  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ; 11 – чистой  $\text{CH}_3\text{COOH}$

Таблица 1.

Выход п-метоксиацетофенона при ацилировании анизол уксусным ангидридом в присутствии солевых добавок

Катализатор, ммоль	Выход, %	Время реакции, ч
$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ 5	62*	0,5
$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ 2,5	59	1
$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2 + 2$ экв. 15-крауна-5 2,5	1,5	1
$\text{LiClO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$ ** 5	20	1
$\text{LiClO}_4$ 5	28	1
$\text{NaClO}_4$ 5	0,3	1
$\text{NaClO}_4$ 25	1,7	5,5
$\text{KClO}_4$ 5	0	1
$\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ 5	0	5,5
$\text{Me}_4\text{NClO}_4$ 5	0	1
$\text{LiBr}$ 20	1,2	1
$\text{MgBr}_2$ 2,5	2	5

\* По данным [11].

\*\* Добавлен 1мл  $\text{Ac}_2\text{O}$ .

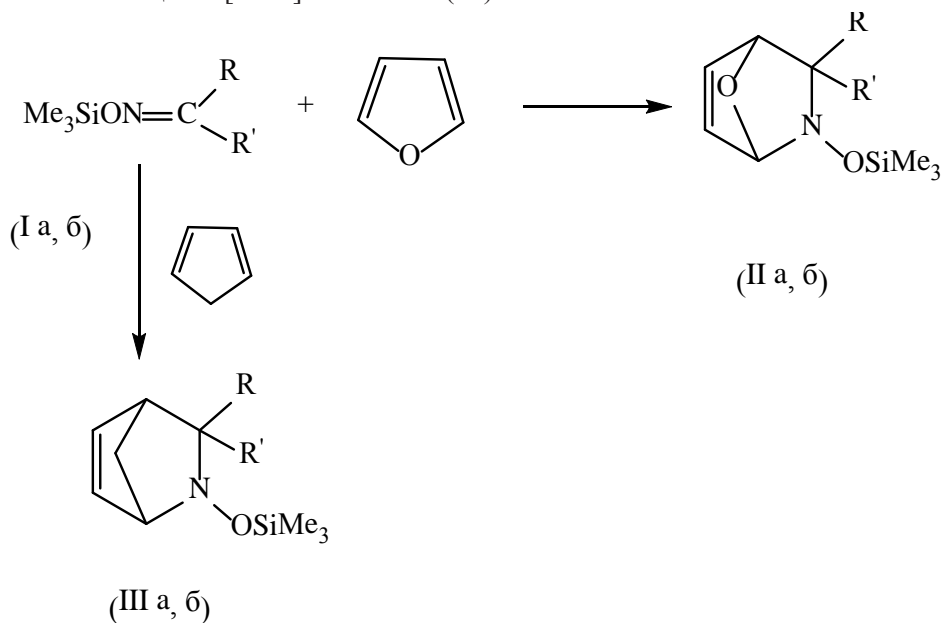
## О-силилированные оксимы в реакции Дильса–Альдера

Кролевец А. А., Адамов А. В., Попов А. Г., Мартынов И. В.

Химико-фармацевтический журнал, 1989, 23 (11), 1317–1320

Известно, что соединения, содержащие связь C=N, вступают в реакцию Дильса–Альдера [1–4]. Однако данных по использованию в этой реакции О-силилированных оксимов (I) в литературе не найдено.

Нами показано, что соединения (I) могут быть использованы в качестве диенофилов в реакциях [2+4]-циклоприсоединения с фуранами и циклопентадиеном. Реакция осуществляется в растворе этилового эфира при 20° в течение 190 ч с образованием N-триметилсилилокси-2,2-диметил-7-окса-3-азабицикло[2.2.1]гептена-5 (II) и N-триметилсилилокси-2,2-диалкил-3-азабицикло[2.2.1]гептенов-5 (III) соответственно



$\text{R} = \text{R}' = \text{Me}$  (а),  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}' = i\text{-C}_4\text{H}_9$  (б)

$\text{R} = \text{R}' = \text{Me}$  (а),  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}' = i\text{-C}_4\text{H}_9$  (б)

Структура силанов (II), (III) доказана ИК- и ПМР-спектрами, состав – элементным анализом.

**N-Триметилсилилокси-2,2-диметил-7-окса-3-азабицикло[2.2.1]гептен-5 (II).** В стеклянную ампулу помещали 10,7 г силана (Ia) в 10 мл абс. этилового эфира и при  $-78^\circ$  прибавляли 5,4 г фурана в 5 мл абс. этилового эфира. Ампулу запаивали и смесь выдерживали 190 ч при  $20^\circ$ . Растворитель и легколетучие вещества упаривали в вакууме, а остаток фракционировали.

Получено 5 г силана (IIa), выход 32,3%, т. кип. 52–53° (55 мм),  $n_D^{20}$  1,4118,  $d_4^{20}$  0,8271. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1645 (C=C), 1250 (C–Si), 1095 (Si–O), 1153 (C–O–C).

**N-Триметилсилилокси-2-метил- 2-изобутил-3-азабицикло[2.2.1]гептен-5 (IIIб).** Аналогично приведенному выше из 18,7 г силана (IIб) и 9,9 г цикlopentadiена получено 19,4 г силана (IIIб), выход 76.7%, т. кип. 48° (3 мм),  $n_D^{20}$  1,4440,  $d_4^{20}$  0,8672. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1635 (C=C), 1264 (C–Si), 1088 (Si–O). Спектр ( $\delta$ , м. д.): 0,5 ( $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 6,2 и 5,8 ( $\text{CH=}$ ), 2,1 ( $\text{CH}_3$ ), 1,7 ( $\text{CH}_2$  мостиковая).

### Литература

1. Middleton W. J., Krespan C. G. // J. Org. Chem. 1965. V. 30. P. 1398.
2. Logothetis A. L., Sansen G. N. // J. Org. Chem. 1966. V. 31. P. 3689.
3. Пат. США № 3594385, 1971. // РЖХим. 1972.9П186.
4. Альбеков В. А., Бенда А. Ф., Гонтарь А. Ф. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. С. 1437.

## Синтез и холинэстеразный гидролиз О-ацилированных алкилхлорформоксимов

В. Б. Соколов, Ю. Я. Иванов, Т. А. Епишина, Р. С. Агабекян, И. В. Мартынов  
Известия Академии наук СССР, Серия химическая, 1988,8, стр. 1938–39

Широкий спектр биологической активности оксимов и их производных позволяет выделить эти соединения в перспективный класс физиологически активных веществ с точки зрения практического применения в медицине и сельском хозяйстве. К настоящему времени синтезированы и исследована биологическая активность достаточно большого числа О-замещенных оксимов, содержащих различные заместители в оксимной части молекулы. Вместе с тем вопрос о синтезе и биологической активности одних из наиболее простых по структуре представителей этих соединений – О-замещенных алкилхлорформоксимов – остается открытым, что, на наш взгляд, связано с отсутствием достаточно надежных методов синтеза из-за малой стабильности исходных алкилхлорформоксимов.

В настоящем сообщении рассматривается принципиально новый подход к синтезу О-замещенных оксимов, основанный на использовании доступных  $\alpha$ -хлорнитрозоалканов, который позволил нам получить разнообразные О-замещенные алкилхлорформоксимы. Проведено их испытание на биологическую активность: токсичность и действие на ключевой фермент парасимпатической нервной системы ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и бутирилхолинэстеразу (БХЭ), связывание с которой может вызывать потерю ингибиторов на фармакокинетической стадии формирования биоответа. Проанализирована связь структура–активность в ряду О-ацилированных алкилхлорформоксимов.

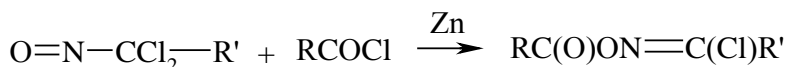
Биологическая активность О-замещенных алкилхлорформоксимов, на наш взгляд, в значительной степени определяется акцепторными свойствами оксимной группы, в связи с чем представлялось целесообразным оценить вклад этой группы на примере О-ацилированных оксимов общей формулы



### I-VII

где: R = Me (I-III), Et (IV, V), PR (VI), CH<sub>2</sub>Cl (VII, VIII); R' = Me (I, IV), Et (II), Pr (III, VII), i-Pr (V, VII, VIII).

Соединения I-VIII получены взаимодействием 1,1-дихлор-1-нитрозоалканов с хлорангидридами соответствующих карбоновых кислот в присутствии эквимольного количества цинковой пыли с выходом 11–46%.



## Экспериментальная химическая часть

Спектры ПМР записывали на приборе СХР-200 («Bruker», ФРГ) с рабочей частотой 200 МГц в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт ТМС.

О-Пропилхлорформиминоацетат (III). К суспензии 6,2 г (0,1 моля) цинковой пыли в 50 мл эфира и 7,85 г (0,1 моля) ацетилхлорида при 20°С и перемешивании прибавляют 15,6 г (0,1 моля) 1,1-дихлор-1-нитрозобутана. Реакционную массу перемешивают до обесцвечивания, прибавляют 50 мл гексана, отделяют ZnCl<sub>2</sub>, фильтрат упаривают, остаток фракционируют. Получают 3,87 г (23,4%) целевого продукта с т. кип. 86°С/10 мм рт. ст. Соединения I, II и IV-VIII получают аналогично.

Состав и строение I-VIII доказаны данными элементного анализа ИК- и ПМР-спектральными характеристиками (табл. 1 и 2).

Таблица 1.

Физико-химические свойства соединений I-VIII

Соединение	Выход, %	Т. Кип., °С/мм рт. ст.	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Брутто-формула
I	14,8	85–87/10	1,4405	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> ClNO <sub>2</sub>
II	26,7	70–71/10	1,4522	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub>
III	23,4	86/10	1,4464	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>2</sub>
IV	46,8	75–6/7	1,4462	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub>
V	28,2	88–90/7	1,4524	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub>
VI	11,8	90–95/7	1,4508	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub>
VII	23,1	78–79/2	1,4744	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>
VIII	22,7	77–80/2	1,4734	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>



Таблица 2.  
Данные ИК- и ЯМР-спектров соединений I-VIII

Соединение	ИК-спектр, $\nu_{\max} \cdot \text{см}^{-1}$		ПМР-спектр, $\delta$ м. д., $^1\text{H-N}^{\text{H}} \Gamma_{\text{H}}$
	C = N	C = O	
I	—	—	2,43 с, 2,23 с
II	—	—	2,56 к, J 7,1, 2,08 с, 1,13 т, J 7
III	—	—	2,41 т, J 7, 2,22с, 1,76м, 0,96 т, J 7
IV	1625	1725	2,52 м, 2,43 с, 1,24 т, J 7,1
V	1610	1785	3,05 м, 2,5 м, 1,23 м
VI	1615	1760	3,06 м, 2,45 т, J 7,2, 1,75 м, 1,27 д, J 7,3, 1,02 т, J 7
VII	1625	1800	4,26 с, 2,64 т, J 7,1, 1,74 м, 1,06 т, J 7,1
VIII	1620	1795	4,24 с, 3,66 м, 1,28 д, J 7,2

## Экспериментальная биологическая часть

Изучив гидролиз соединений I-VIII АХЭ из эритроцитов человека (КФ 3.1.1.7) и БХЭ из сыворотки крови лошади (КФ 3.1.1.8). Оба фермента производства Пермского НИИ вакцин и сывороток, удельная активность БХЭ и АХЭ соответственно 156 и 2,2 Е(АХ)/мг. Скорость гидролиза измеряли при 25°С методом потенциометрического титрования с использованием автотитратора «Radiometer RTS 822» (Дания). Рабочий раствор содержал  $2 \cdot 10^{-3}$  М фосфатный буфер рН 7,5 для АХЭ и 7,8 для БХЭ,  $2 \cdot 10^{-2}$  М КСl, АХЭ 0,03–0,06 мг/мл или БХЭ, 0,016 мг/мл, концентрация субстратов  $1 \cdot 10^{-5}$ – $2 \cdot 10^{-3}$  М, объем пробы 10 мл. Константу Михаэлиса ( $K_M$ ) и максимальную скорость гидролиза ( $V$ ) определяли графическим методом Лайнуивера и Берка [3]. Для расчета активности каталитического центра ( $a_c$ ) по Берри [4] использовали величину концентрации активных центров, определяемую путем титрования АХЭ соединением Гд-42 (метилсульфометилат О-этил-S-[β-этилмеркаптоэтил]метилтиофосфоната), а БХЭ – диизопропилфторфосфатом.

Острую токсичность определяли на белых беспородных мышах-самцах массой 20–30 г. Вещества растворяли в растительном масле (ацетилхолин иодид – в воде) и вводили однократно в желудок. Наблюдение за животными вели в течение 14 дней. LD<sub>50</sub> рассчитывали на ЭВМ NORD-10 по [5].

Кинетические исследования показали, что соединения I–VIII являются субстратами АХЭ и БХЭ. Зависимость скорости гидролиза I–VIII от их концентрации графически выражается колоколообразной кривой в случае АХЭ и гиперболой в случае БХЭ. Кинетические параметры ферментативного гидролиза алкилхлорформоксидов и ацетилхолин иодида (для сравнения) приведены в табл. 3. Сопоставление экспериментальных значений  $V$  и  $a_c$

показывает, что с наибольшей скоростью АХЭ гидролизует соединение I, содержащее в кислотной и косимной частях молекулы метильные радикалы. Однако его гидролиз характеризуется наибольшим значением  $K_M$ . Увеличение длины алкильных радикалов приводит к снижению скорости гидролиза. С наименьшей скоростью гидролизуются соединения VI, содержащее пропильный и изопропильный радикалы соответственно в кислотной и оксимной частях молекулы. Следует отметить, что гидролиз VI характеризуется наименьшим значением  $K_M$ , что указывает на большее его сродство к ферменту. Это противоречит известному принципу «лучшее сродство – лучший катализ» и объясняется, по-видимому, непродуктивной сорбцией части субстрата на активной поверхности фермента. Из-за непродуктивной сорбции субстрат неспособен подвергаться ферментативному гидролизу [1, 2].

БХЭ с наибольшей скоростью гидролизует соединения I и V. В отличие от АХЭ БХЭ менее чувствительна к структурным особенностям субстрата (см. табл. 3), что согласуется с данными литературы [2] о меньшей избирательности БХЭ по сравнению с АХЭ.

Соединения, содержащие атом хлора в кислотной части молекулы (VII и VIII), очень нестойки даже при pH 7,5, поэтому кинетические параметры их ферментативного гидролиза не определены, хотя они и гидролизуются АХЭ и БХЭ. Что касается соединений I–VI, то при физиологических значениях pH они значительно устойчивее и заметно разлагаются лишь в более щелочной среде (период полураспада, например, IV при pH 10,5 и 25°C составляет 2,4 мин).

Острая токсичность I–VIII не зависит от кинетических параметров их ферментативного гидролиза.  $LD_{50}$  находятся в пределах 79 (55–114)–381(303–478) мг/кг (см. табл. 3).

Таким образом, нами впервые показано, что *O*-ацилированные алкилхлорформоксимы гидролизуются АХЭ и БХЭ. Полученные результаты могут быть использованы при целенаправленном поиске новых физиологически активных веществ, обладающих избирательным действием на холинэстеразы.

Таблица 3.

Кинетические параметры гидролиза О-ацелированных алкилхлорморфоксимов I–VIII под действием АХЭ и БХЭ и их острая токсичность

Соединение	АХЭ			БХЭ			Острая токсичность (LD <sub>50</sub> ) для мышей внутри, мг/кг
	K <sub>M</sub> ·10 <sup>-4</sup> , М	V·10 <sup>-6</sup> , М·мг <sup>-1</sup> · ×М <sup>мин</sup> -1	a <sub>c</sub> ·10 <sup>-5</sup> мин <sup>-1</sup>	K <sub>M</sub> ·10 <sup>-4</sup> , М	V·10 <sup>-6</sup> , М·мг <sup>-1</sup> · ×мин <sup>-1</sup>	a <sub>c</sub> ·10 <sup>-5</sup> мин <sup>-1</sup>	
I	11,0	9,1	6,1	13,0	11,2	1,8	79(55–114)
II	3,5	4,6	3,1	4,9	6,0	1,0	148(87–251)
III	2,8	4,5	3,1	3,5	8,4	1,3	146(107–200)
IV	3,5	3,0	2,0	4,4	7,4	1,2	87(65–115)
V	7,7	2,2	1,5	1,5	11,2	1,8	284(241–335)
VI	0,3	0,3	0,2	3,2	9,8	1,6	381(303–478)
VII	...	...	...	...	...	...	148(124–177)
VIII	...	...	...	...	...	...	228(197–263)
Ацетилхо- лин-йодид	1,3	2,2	1,5	5,4	3,8	0,6	>1500

### Литература

1. Березин И. В., Казанская Н. Ф., Клесов А. А. // Биохимия. – 1971. – Т. 36. – С. 227–234.
2. Бресткин А. П., Жуковский Ю. Г., Сипенкова Т. М. // Там же. – 1974. – Т. 39. – С. 13–18.
3. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты: Пер. с англ. – М., 1982. – Т. 1. – С. 98–100.
4. Berry W. K. // Biochem. J. – 1951. – Vol. 49. N. 5. – P. 615–620.
5. Litchfield J. T., Wilcoxon F. // J. Pharmacol. exp. Ther. – 1949. – Vol. 46. – P. 99–113.

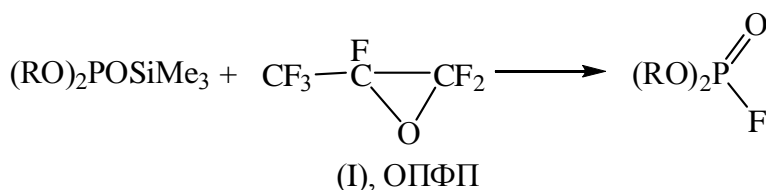
## Фторирование производных кислот трех- и пятивалентного фосфора окисью перфторпропилена

С. А. Лермонтов, И. М. Раков, И. В. Мартынов

Известия Академии наук СССР, том 12, 1990, с. 2848–2851

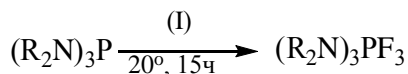
Окись перфторпропилена (I) эффективно фторирует эфиры и эфирангидриды кислот  $P^{III}$  и  $P^V$  до фторангидридов кислот пятивалентного фосфора. Фосфиты и фосфониты предварительно окисляются до соответствующих фосфорильных соединений с последующей заменой кислорода на два атома фтора избытком окиси (I).

Недавно мы показали, что окись перфторпропилена (I, ОПФП) эффективно фторирует силиловые эфиры диалкилфосфитов [1].



R = Me, Et, Pr.

В литературе отсутствуют другие сведения о том, что ОПФП может служить окислительным фторирующим агентом для соединений  $P^{III}$ . Сообщалось о взаимодействии средних фосфитов с (I) в весьма жестких условиях, но авторы приводят данные только о структуре и составе фторорганических продуктов, оставляя фосфорсодержащие продукты вне рамок исследования [2]. Нами изучены свойства (I) как нового фторирующего агента и установлено, что [I] в мягких условиях фторирует триамидом фосфиты до соответствующих дифторфосфоранов



R = Me, Et.

В случае R = Et реакционная смесь по данным ЯМР  $^{31}P$  состоит исключительно из фосфорана (II). При R = Me в реакционной смеси присутствует до 20% неидентифицированного соединения с  $\delta P$  41 м. д. (дублет,  $J_{P-F} = 956$  Гц). Оно не является продуктом разложения (II) (R = Me), так как этот фосфоран не изменяется при нагревании до  $110^\circ$  в течение 4 ч. Средние фосфиты реагируют аналогично, однако состав продуктов бывает более сложным из-за последующих реакций элиминирования фтористого алкила и обмена заместителей.

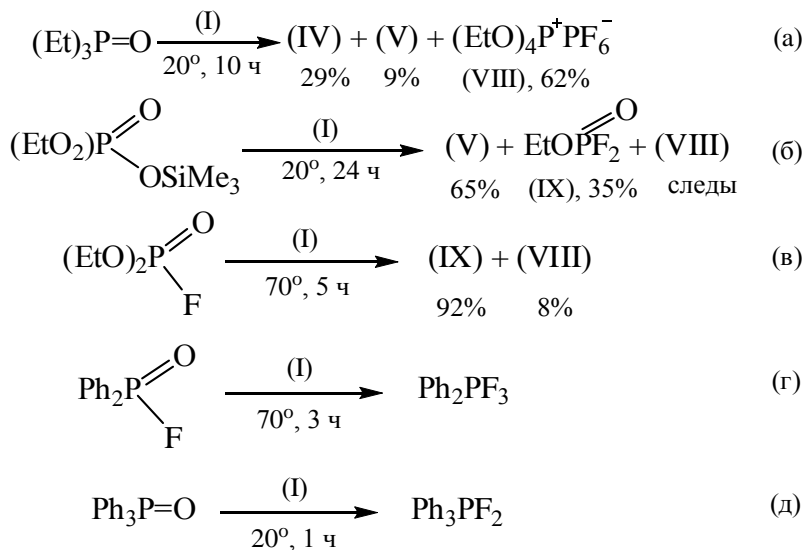
Пониженная реакционная способность фосфита (III, R = CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) в реакции фторирования объясняется, несомненно, высокой электроотрицательностью трифторэтоксильных заместителей. С целью подтверждения такого влияния заместителей мы провели реакцию окиси (I) с фторангидридами кислот Р<sup>III</sup>. Оказалось, что изобутилдифторфосфит не реагирует с (I) (70°, 5 ч).

$$t\text{-BuPF}_2 \xrightarrow[\substack{20^\circ, 48 \text{ ч} \\ 60^\circ, 2 \text{ ч} \\ 95^\circ, 0.5 \text{ ч}}]{\text{(I)}} t\text{-BuPF}_2 \overset{\text{O}}{\parallel} + t\text{-BuPF}_4 + \text{CF}_2=\overset{\text{F}}{\text{C}}-\text{CF}_3$$

(VI), 63%    (VII), 37%

$$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{---P:} + (\text{I}) \\ \diagdown \end{array} \xrightarrow[-\text{CF}_2=\text{CF}-\text{CF}_3]{} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{---P=O} \\ \diagdown \end{array} \xrightarrow{(\text{I})} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{---PF} \\ \diagdown \end{array}$$
$$(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}=\text{O} \xrightarrow[-30^\circ]{\text{I}} (\text{Me}_2\text{N})_3\text{PF}_2 + \text{продукты олигомеризации (I)}$$

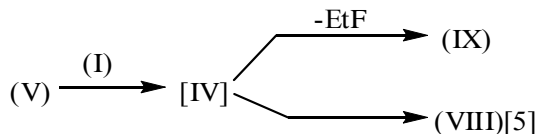
156



Свойства полученных соединений

Соединение	$\delta P$ , м. д.	$J_{P-F}$ , Гц	Т. кип., °C ( $p$ , мм.рт.ст. )	Выход, %	Литература
$(\text{Me}_2\text{N})_3\text{PF}_2$	-64,1 т	697	50–55° (10)	49	[6]
$(\text{Et}_2\text{N})_3\text{PF}_2$	-58,8 т	696	43–49° (0,02)	56	[6]
$(\text{EtO})_3\text{PF}_2$	-74,3 т	725			[7]
$(\text{EtO})_2\text{P}(\text{F})=\text{O}$	-8 д	972			[8]
$(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{P}=\text{O}$	-2,2				[9]
$(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{PF}_2$	-73,8 т	760			[10]
$t\text{-BuP}(\text{F})=\text{O}$	32 т	1183			[11]
$t\text{-BuPF}_4$	30,2 м	1034			
$(\text{EtO})_4\text{P}^+\text{PF}_6^-$	165 с	693			[5]
$\text{EtOPF}_2$	-143,7 м	1010	83–87	60	[9]
$\text{Ph}_2\text{PF}_3$	-34,3 д. т.	840 <sup>а</sup> 1002 <sup>с</sup>	85–91° (0,3)	40	[12]
$\text{Ph}_3\text{PF}_2$	-54,3 т	664			[13]

Образование продуктов (VIII) и (IX) в реакциях (а) и (б) объясняется последующим фторированием диэтилфторфосфата (V), как в реакции (в), до неустойчивого диэтоксифторфосфорана и распадом последнего.



Полученные в работе результаты говорят о том, что окись перфторпропилена (I) является окислительным фторирующим агентом для соединений РПП, а также эффективно замещает фосфорильную группу на  $\equiv\text{PF}_2$ . Влияние заместителей на скорость реакций свидетельствует о первичной нуклеофильной атаке атомами фосфора или кислорода фосфорильной группы на молекулу (I).

### Экспериментальная часть

Спектры  $^{31}\text{P}$  снимали на спектрофотометре «Bruker CXP-200» с рабочей частотой 81 МГц относительно 85%-ной  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . ГХ- анализ проводили на хроматографе ЛХМ-8МД на колонке длиной 2,5 м с Porapak Q в качестве неподвижной фазы.

Общая методика эксперимента. 0,01–0,02 моля фосфороорганического соединения помещали в стальную пробирку, при охлаждении конденсировали 2–3-кратный избыток ОПФП (I), закрывали и выдерживали в условиях, указанных в тексте. Реакционную смесь анализировали с помощью ЯМР  $^{31}\text{P}$  и, в случае необходимости, перегоняли. Константы и спектральные характеристики полученных веществ приведены в таблице.

### Список литературы

1. Лермонтов С. А., Раков И. М., Мартынов И. В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. С. 2149.
2. Кадыров А. А., Рохлин Е. М., Галахов М. В., Мысов Е. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1988. С. 489.
3. Smith W. C. // J. Amer. Chem. Soc. 1960. V. 82. P. 6176.
4. Martini T. // Tetrahedron Lett. 1976. P. 1857.
5. Kolditz L., Lehmann K., Wieker W. // Z. anorg. und allg. Chem. 1968. B. 360. S. 259.
6. Mark V. // Tetrahedron Lett. 1964. P. 3139.
7. Mahmood T., Shreeve J. // Inorg. Chem. 1985. V. 24. P. 1395.
8. Шелученко В. В., Ландау М. А., Дубров С. С. // Докл. АН СССР. Т. 177. С. 376.
9. Mark V., Dungan C. H., Crutfield M. M., Van Wazer J. R. // Topics in Phosphorus Chemistry, 1967. V. 5. P. 227.
10. Лермонтов С. А., Попов А. В., Сухоженко И. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. С. 215.
11. Schmutzler R., Reddy G. S. // Z. Naturforsch. 1965. B. 20 b. S. 832.
12. Schmutzler R. // J. Chem. Soc. 1964. P. 4551.
13. Ramirez F., Gulati A. S., Smith C. P. // J. Amer. Chem. Soc. 1967. V. 89. P. 6283.



## Хлорангидриды О-алкилхлорформимино-О-алкилфосфорных кислот

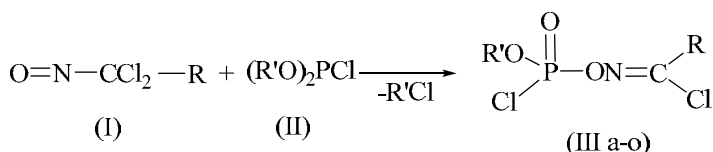
В. Б. Соколов, А. Н. Иванов, Т. В. Горева, Т. А. Епишина, И. В. Мартынов

Изв. АН. Серия химическая, 5 (1990); 1122–1125

При взаимодействии 1,1-дихлор-1-нитроалканов с диалкилхлорфосфитами образуются хлорангидриды О-алкилхлорформимино-О-алкилфосфорных кислот. Гидролиз полученных соединений приводит к нуклеофильному замещению атома Cl при атоме фосфора, а не в алкилхлорформиминоильной части молекулы. Полученные О-алкилхлорформимино-О-алкилфосфорные кислоты выделены и охарактеризованы в виде соответствующих аммонийных солей.

Фосфорилированные оксимины являются перспективным классом фосфорорганических пестицидов, в связи с чем разработка методов синтеза этих соединений, а также их предшественников представляет интерес с точки зрения поиска новых пестицидных препаратов. В настоящей работе описан синтез ранее неизвестных хлорангидридов О-алкилхлорформимино-О-алкилфосфорных кислот (III), которые могут использоваться в качестве полупродуктов для синтеза различных биологически активных веществ, содержащих в молекулах О-алкилхлорформиминофосфорильный фрагмент. Кроме того, данная работа является развитием представлений о реакционной способности 1,1-дихлор-1-нитроалканов (I), по отношению к производным кислот P<sup>III</sup> [1–3].

Показано, что при  $-5-0^{\circ}\text{C}$  (I) взаимодействует с диалкилхлорфосфитами (II) в эфирном растворе, образуя соответствующие хлорангидриды О-алкилхлорформимино-О-алкилфосфорных кислот (III) с выходом 23–69%.



R=CH<sub>3</sub>, R'=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (а), *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (б); *i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (в); R=R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (г); R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R'=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (д); *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (е), *i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (ж); R=R'=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (з); R=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R'=*i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (и), *i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (к), R=*i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (л), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (м); R=R'=*i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (н); R=*i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R'=*i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (о)

Хлорангидриды (III) – высококипящие подвижные жидкости, состав и строение которых доказаны данными элементного анализа, ЯМР- и ИК-спектральными характеристиками, а также некоторыми химическими превращениями, а именно гидролизом до О-алкилхлорформимино-О-алкилфосфорных кислот (IV), выделенных и охарактеризованных в виде аммонийных солей (V).

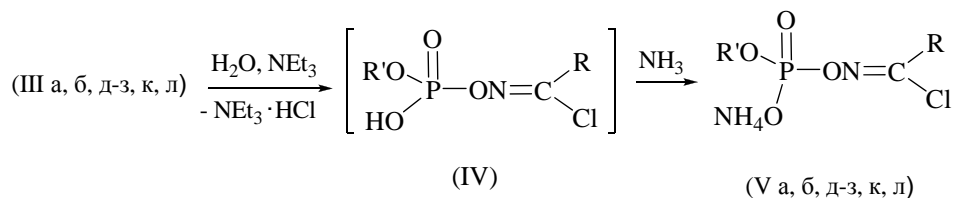


Таблица 1.

Выход, свойства и результаты элементного анализа хлорангидридов и аммонийных солей О-алкилхлорформимино-О-алкилфосфорных кислот.

Соединение	Выход, %	Т. кип., °C ( <i>p</i> , рт. ст.), Т. пл. °C	$n_D^{20}$	Найдено %			Брутто-формула	Вычислено %		
				С	Н	Р		С	Н	Р
(III а)	55.5	105(2)	1.4583	25.18	4.59	12.89	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P	25.66	4.31	13.24
(III б)	29.4	99(2)	1.4426	25.41	3.98	13.05	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P	25.66	4.31	13.24
(III в)	41.1	108(2)	1.4532	28.87	4.53	12.24	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P	29.05	4.88	12.49
(III г)	69.1	104(2.5)	1.4620	25.86	4.30	13.18	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P	25.66	4.31	13.24
(III д)	33.1	102(2)	1.4561	29.16	4.56	12.37	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P	29.05	4.88	12.49
(III е)	33.8	97(2)	1.4563	29.41	4.82	12.47	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P	29.05	4.88	12.49
(III ж)	46.6	109(2)	1.4542	31.85	5.21	11.04	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P	32.08	5.38	11.82
(III з)	41.9	108(2)	1.4536	31.83	4.97	12.05	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P	32.08	5.38	11.82
(III и)	40.4	105(2)	1.4542	31.96	5.23	11.95	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P	32.08	5.38	11.82
(III к)	23.1	108(1.5)	1.4540	34.49	5.51	11.30	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P	34.80	5.84	11.22
(III л)	56.2	97(2)	1.4520	28.81	4.63	12.70	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P	29.05	4.88	12.49
(III м)	40.2	107(2)	1.4512	32.34	5.68	12.24	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P	32.08	5.38	11.82
(III н)	39.8	101(2)	1.4534	31.93	5.09	11.06	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P	32.08	5.38	11.82
(III о)	38.4	109(2)	1.4516	34.43	5.51	11.24	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> P	34.80	5.84	11.22
(V а)	74.1	171–172	-	25.92	6.20	13.19	C <sub>5</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	25.80	6.06	13.31
(V б)	68.7	170–171	-	25.76	6.01	13.27	C <sub>5</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	25.80	6.06	13.31
(V в)	35.1	190–192	-	28.93	6.12	12.53	C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	29.22	6.54	12.56
(V д)	33.3	160–161	-	28.89	6.21	12.43	C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	29.22	6.54	12.56
(V е)	38.1	178разл	-	29.16	6.58	12.68	C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	29.22	6.54	12.56
(V ж)	20.1	195–197	-	32.01	6.50	11.74	C <sub>7</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	32.26	6.96	11.88
(V з)	32.3	167–166	-	32.36	6.95	11.90	C <sub>7</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	32.26	6.96	11.88
(V к)	81.3	157–158	-	35.27	7.30	11.33	C <sub>8</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	34.98	7.34	11.28
(V л)	57.2	137–139	-	29.58	7.03	12.51	C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	29.22	6.54	12.56

Таблица 2.

ПМР-, ЯМР <sup>31</sup>P и ИК-спектральные характеристики хлорангидридов и аммонийных солей О-алкилхлорформимино-О-алкилфосфорных кислот.

Соединение	ПМР $\delta$ , м. д. ( <i>J</i> , Гц)	ЯМР <sup>31</sup> P $\delta$ , м. д.	ИК-спектр $\nu$ , см <sup>-1</sup>
(III а)	1.03 т (3H), 1.77 м (2H), 2.45 с (3H), 4.23 м (2H)	5.76	1607 (C=N), 1286 (P=O)
(III б)	1.4 м (6H), 2.44 с (3H), 4.88 м (H),	4.61	1629 (C=N), 1207 (P=O)
(III в)	1.00 д (6H, <i>J</i> =6.0), 2.05 м (2H), 2.39 с (3H), 4.03 м (2H)	5.73	1600 (C=N), 1286 (P=O)
(III г)	1.30 м (3H), 1.44 м (3H), 2.76 м (2H), 4.32 м (2H)	5.76	1600 (C=N), 1286 (P=O)

(III д)	1.04 м (3H), 1.32 т (3H), 1.82 м (2H), 2.69 м (2H), 4.22 м (2H)	6.03	1600 (C=N), 1293 (P=O)
(III е)	1.30 т (3H), 1.43 м (6H), 2.72 м (2H), 4.9 м (H)	4.91	1600 (C=N), 1279 (P=O)
(III ж)	1.00 д (6H, $J=6.25$ ), 1.30 т (3H), 2.05 м (H), 2.70 кв (2H), 4.02 м (2H)	5.91	1593 (C=N), 1286 (P=O)
(III з)	1.00 м (6H), 1.78 м (4H), 2.64 т (2H), 4.22 м (2H)	6.03	1643 (C=N), 1200 (P=O)
(III и)	1.00 т (3H), 1.42 м (6H), 1.75 м (2H), 2.62 т (2H), 4.9 м (H)	4.91	1643 (C=N), 1236 (P=O)
(III к)	1.00 м (9H), 1.76 м (2H), 2.05 м (H), 2.64 т (2H), 4.00 м (2H)	6.00	1643 (C=N), 1243 (P=O)
(III л)	1.28 д (6H, $J=8$ ), 1.42 т (3H), 2.98 м (2H), 4.34 м (2H)	5.58	1593 (C=N), 1286 (P=O)
(III м)	1.02 т (3H), 1.30 д (6H, $J=7.5$ ), 1.80 м (2H), 2.98 м (H), 4.22 м (2H)	6.06	1600 (C=N), 1286 (P=O)
(III н)	1.30 д (6H, $J=8$ ), 1.46 д (6H, $J=8$ ), 3.00 м (H), 4.94 м (H)	5.03	1586 (C=N), 1277 (P=O)
(III о)	1.02 д (6H, $J=6.25$ ), 1.31 д (6H, $J=6.25$ ), 2.06 м (H), 4.04 м (H)	5.97	1586 (C=N), 1278 (P=O)
(V а)	0.82 т (3H), 1.52 м (2H), 2.26 с (3H), 3.78 м (2H)	1.42	
(V б)	1.22 д (6H, $J=6$ ), 2.32 с (3H), 4.46 м (H)	0.27	
(V в)	0.84 д (6H, $J=7$ ), 1.81 м (H), 2.26 с (3H), 3.62 т (2H)	1.27	
(V д)	0.88 т (3H), 1.20 т (3H), 1.40 м (2H), 2.60 кв (2H), 3.86 м (2H)	1.44	
(V е)	1.20 м (9H), 2.60 кв (2H), 4.47 м (H)	0.57	
(V ж)	0.90 д (6H, $J=7$ ), 1.20 т (3H), 1.87 м (H), 2.62 кв (2H), 3.68 т (2H)	1.48	
(V з)	0.91 м (6H), 1.65 м (4H), 2.58 т (2H), 3.85 м (2H)	1.17	
(V к)	0.86 м (9H), 1.64 м (2H), 1.80 м (H), 2.52 т (2H), 3.62 т (2H)	1.29	
(V л)	1.20 м (9H), 2.91 м (H), 3.94 м (2H)	1.33	

Гидролиз хлорангидридов (III) до соответствующих кислот осуществляли кипячением в эфире эквимольных количеств хлорангидрида, воды и триэтиламина. Следует отметить, что альтернативным направлением изученных превращений могло бы быть нуклеофильное замещение атома хлора в алкилхлорформиминоильной группе, который в соответствии с имеющимися представлениями имеет ангидридный характер, однако продуктов гидролиза алкилхлорформиминоильной группы по атому хлора нами не зафиксировано, даже при использовании в этой реакции двух эквивалентов воды и основания. Атом хлора в алкилхлорформиминоильной группе не замещается на аминогруппу и при обработке кислот (IV) избытком аммиака, что позволило выделить кислоты в виде аммонийных солей.

Таким образом, изученные нами превращения хлорангидридов О-алкилхлорформимино-О-алкилфосфорных кислот свидетельствуют о химической инертности атома хлора алкилхлорформиминоильной группы в фосфорилированных алкилхлорформоксимах.

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  сняты на приборе «Bruker CXP-200» в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{D}_2\text{O}$  относительно ТМС ( $^1\text{H}$ ) и  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (внешний) ( $^{31}\text{P}$ ). ИК-спектры сняты на приборе «Specord 75 IR».

О-Метилхлорформимино-О-пропилхлорфосфат (IIIa). К раствору 9.1 г (0.05 моля) дипропилхлорфосфита в 50 мл эфира при  $-5-0^{\circ}\text{C}$  и перемешивании прибавляли 6.4 г (0.05 моля) 1,1-дихлорнитрозоэтана. Реакционную массу перемешивали 1 ч, нагревали до  $20^{\circ}\text{C}$ , эфир упаривали, остаток фракционировали. Получено 6.4 г (55.6%) хлорангидрида (IIIa), т. кип.  $105^{\circ}\text{C}$  (2 мм),  $n_D^{20}$  1.4583. Найдено: С 25.18; Н 4.50; Р 12.89%.  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{P}$ . Вычислено: С 25.66; Н 4.31; Р 13.24%. Спектр ПМР ( $\delta$ , м. д.): 1.03 т (3Н), 1.77 м (2Н), 2.45 с (3Н), 4.23 м (2Н). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ :  $\delta$  5.76 м. д. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1286 (P=O), 1606 (C=N).

Хлорангидриды (IIIб-о) получены аналогично из 0.05 моля 1,1-дихлорнитрозоалкана и 0.05 моля соответствующего диалкилхлорфосфита. Характеристики хлорангидридов (IIIб-о) приведены в табл. 1 и 2.

Аммонийная соль О-метилхлорформимино-О-пропилфосфорной кислоты (Va). К раствору 11.7 г (0.05 моля) хлорангидрида (IIIa) в 100 мл эфира при  $20^{\circ}\text{C}$  и перемешивании прибавляли 0.9 г (0.05 моля) воды и 5.1 г (0.05 моля)  $\text{Et}_3\text{N}$ . Реакционную массу перемешивали 1 ч, затем кипятили 0.5 ч, осадок отфильтровывали, в фильтрат при  $20^{\circ}\text{C}$  пропускали 1.4 г (0.08 моля)  $\text{NH}_3$ . Выпавшую аммонийную соль отфильтровывали и промывали эфиром. Получено 4.7 г (40.3%) аммонийной соли (Va), т. пл.  $171-172^{\circ}\text{C}$ . Найдено: С 25.92; Н 6.20; Р 13.19%.  $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{P}$ . Вычислено: С 25.81; Н 6.06; Р 13.31%. Спектр ПМР ( $\delta$ , м. д.): 0.82 т (3Н), 1.52 м (2Н), 2.26 с (3Н), 3.78 м (2Н). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ :  $\delta$  1.42 м. д.

Аммонийные соли (Vб-л) получены аналогично из 0.05 моля соответствующего хлорангидрида, 0.05 моля воды, 0.05 моля  $\text{Et}_3\text{N}$  и 0.08 моля  $\text{NH}_3$ . Характеристики аммонийных солей (Vб-л) приведены в табл. 1 и 2.

### Список литературы

1. Мартынов И. В., Иванов А. Н., Епишина Т. А., Соколов В. Б. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 5. С. 1086.
2. Соколов В. Б., Иванов А. Н., Епишина Т. А., Мартынов И. В., // Журн. общ. химии. 1987. Т. 57. №7. С. 1659.
3. Мартынов И. В., Иванов А. Н., Епишина Т. А., Соколов В. Б. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 12. С. 2854.

## О-алкил-О-метилхлорформинофенил- фосфонаты – эффективные ингибиторы нейротоксичной эстеразы мозга кур

Г. Ф. Махаева, И. В. Коновалова, В. В. Малыгин,

Ю. Е. Ляшенко, В. Б. Соколов,

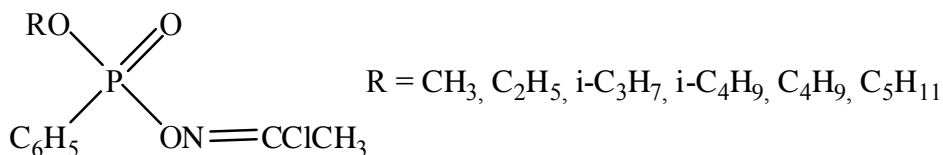
Член-корреспондент АН СССР И. В. Мартынов

Доклады Академии Наук СССР, том 317, № 4, 1991, с. 1009–1012

Нейротоксичная эстераза (НТЭ) – одна из карбоксилэстераз нервной ткани, которая характеризуется относительной устойчивостью к действию параоксона ( $PI_{50} = 3,5$ ), но эффективно ингибируется мипафоксом ( $PI_{50} = 5,1$ , 20 мин инкубация,  $37^\circ\text{C}$ ) и другими нейротоксичными фосфорорганическими соединениями (ФОС) [1–3]. НТЭ является мишенью действия фосфорорганических соединений, вызывающих отставленные полинейропатии: фосфорилирование НТЭ и последующее необычайно быстрое старение фосфорилированного фермента выполняют роль триггера, запускающего каскад биохимических процессов, приводящих в итоге к дегенерации длинных аксонов [1–4].

Есть основания полагать [5, 6], что баланс между острой токсичностью ФОС и их способностью вызывать оставленный нейротоксический эффект (ОНТФОС) определяется их относительной ингибиторной активностью по отношению к двум ферментам-мишеням: ацетилхолинэстеразе (АХЭ, острые эффекты) и НТЭ (отставленные). Определение ингибиторной способности ФОС в отношении НТЭ в опытах *in vitro*, особенно в сопоставлении с данными по ингибированию АХЭ, позволяет быстро оценить потенциальную способность ФОС вызывать эффект отставленной нейротоксичности, что существенно с точки зрения оценки безопасности новых фосфорорганических пестицидов и других предлагаемых для использования в народном хозяйстве ФОС, а также дает возможность провести сравнение специфичности и строения активных центров двух основных мишеней ФОС – НТЭ и АХЭ.

В настоящей работе исследовано взаимодействие ряда О-алкил-О-метилхлорформинофенилфосфонатов, синтезированных в качестве потенциальных пестицидов, с нейротоксичной эстеразой и ацетилхолинэстеразой мозга кур.



Характеристики соединений, полученных на основе аддуктов  $\alpha$ -дихлорнитрозоалканов и фенилдихлорфосфина, приведены в табл. 1.

Источником НТЭ служила мембранная ( $P_2 + P_3$ ) фракция головного мозга кур, предварительно обработанная параоксоном (100 мкМ, 40 мин) для угнетения холинэстераз и части карбоксилэстераз, не имеющих отношения к ОНТФОС [7]. Активность НТЭ определяли дифференциальным методом Джонсона [8] с небольшими модификациями. В качестве субстрата использовали фенолвалерат. Ингибиторную способность соединений характеризовали величинами  $pI_{50} = -\lg I_{50}$ , где  $I_{50}$  – концентрация ингибитора, которая требуется для подавления 50% ферментативной активности в определенных условиях: 20 мин инкубации, pH 8,0 [1]. Для определения величин  $pI_{50}^{НТЭ}$  образец, содержащий 0,14 мг белка обработанных параоксоном мембран, инкубировали при 37°C (50 мМ трис–HCl, 0,2 мМ ЭДТА, pH 8,0) в течение 20 мин с исследуемыми соединениями в концентрациях от  $10^{-10}$  до  $10^{-4}$  М. После внесения фенолвалерата инкубацию продолжали ещё 20 мин. Все эксперименты проводили в дупликате.

Таблица 1.  
О-Алкил-О-метилхлорформиминофенилфосфонаты

Формула	$T_{\text{кип}}, ^\circ\text{C}/\text{мм. рт. ст.}$	$n_D^{20}$
$C_6H_5(CH_3O)P(O)N=CClCH_3$	130/0,04	1,5355
$C_6H_5(C_2H_5O)P(O)N=CClCH_3$	135/0,05	1,5266
$C_6H_5(i-C_3H_7O)P(O)N=CClCH_3$	140/0,03	1,5164
$C_6H_5(C_3H_7O)P(O)N=CClCH_3$	155/0,03	1,5200
$C_6H_5(i-C_4H_9O)P(O)N=CClCH_3$	153/0,03	1,5114
$C_6H_5(C_4H_9O)P(O)N=CClCH_3$	149/0,03	1,5150
$C_6H_5(C_5H_{11}O)P(O)N=CClCH_3$	152/0,03	1,5086

Таблица 2.  
Ингибирующая активность О-Алкил-О-метилхлорформиминофенилфосфонатов в отношении НТЭ и ФХЭ мозга кур

$pI$	$CH_3$	$C_2H_5$	$i-C_3H_7$	$C_3H_7$	$i-C_4H_9$	$C_4H_9$	$C_5H_{11}$
$pI_{50}^{НТЭ}$	4,99 ( $\pm 0,59$ )	5,53 ( $\pm 0,49$ )	5,08 ( $\pm 0,18$ )	5,93 ( $\pm 0,43$ )	5,94 ( $\pm 0,64$ )	6,57 ( $\pm 0,32$ )	6,52 ( $\pm 0,32$ )
$pI_{50}^{АХЭ}$	5,37 ( $\pm 0,30$ )	4,97 ( $\pm 0,32$ )	3,90 ( $\pm 0,45$ )	4,37 ( $\pm 0,54$ )	4,10 ( $\pm 0,45$ )	4,55 ( $\pm 0,22$ )	4,43 ( $\pm 0,19$ )
$I_{50}^{АХЭ НТЭ}$	0,4	3,6	15,1	36,3	69,1	104,8	123,8
$I_{50}$							

Для определения антиАХЭ-активности соединений использовали ту же мембранную фракцию мозга кур, но без предварительной обработки параоксоном. АнтиАХЭ-активность также характеризовали величинами  $pI_{50}$  (37°C, pH 8,0, 5 мин инкубация). Активность АХЭ определяли методом Элмана [9]. Расчет величин  $pI_{50}$  проводили методом наименьших квадратов в координатах Хилла на ПЭВМ «Электроника-85». Полученные данные приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, исследуемые фенилфосфонаты эффективно ингибируют нейротоксичную эстеразу. АнтиНТЭ-активность соединений возрастает с увеличением длины алкильного радикала (в отличие от

антиАХЭ-активности, см. рис. 1) и для высших гомологов (Bu, Am) сравнима с активностью известного нейротоксиканта фенолфосфонатной структуры – лептофос-оксона, для которого  $pI_{50} = 6,55$  [10]. Введение разветвленных алкильных заместителей приводит к снижению антиферментативной активности соединений.

Среди О-фосфорилированных оксимов ранее не было обнаружено ингибиторов НТЭ [3, 11, 12]. В отличие от известных ингибиторов этого фермента фенолфосфонатной структуры, имеющих в качестве уходящей группы липофильную ароматическую группу [3, 10, 11], у данных соединений роль уходящей группы выполняет полярная хлорметилформаксильная группировка. Учитывая высокую чувствительность НТЭ к структуре этого фермента молекулы ФОС, можно предположить, что метилхлорформоксимная группа является хорошей уходящей группой для НТЭ, что открывает перспективу поиска ингибиторов НТЭ в ряду О-фосфорилированных оксимов.

В исследуемом ряду фенолфосфонатов все гомологи, за исключением метильного производного (табл. 2, рис. 1), проявляют более высокую специфичность в отношении НТЭ. При этом избирательность действия, которая

характеризуется отношением величин  $\frac{I_{50}^{АХЭ}}{I_{50}^{НТЭ}}$ , возрастает с увеличением гидрофобности соединений. Ранее было показано [5], что относительная ингибиторная способность ФОС *in vitro* в отношении двух ферментов-мишеней – АХЭ и НТЭ мозга кур – коррелирует с их относительными токсическими эффектами *in vivo*: антихолинэстеразное действие или ОНТФОС. В данном ряду это отношение возрастает от 0,4 у метильного производного до 123,8 у амильного (табл. 2). Учитывая, что для известного нейротоксиканта близкой структуры, лептофос-оксона, отношение

$\frac{I_{50}^{АХЭ}}{I_{50}^{НТЭ}} = 0,2$ , при  $pI_{50}^{НТЭ} = 6,55$  [5,10], можно ожидать, что изученные соединения будут вызывать ОНТФОС в дозах, сравнимых и более низких, чем ЛД<sub>50</sub>.



Рис. 1. Зависимость антиферментативной активности О-алкил-О-метилхлорформинофенилфосфонатов от гидрофобности алкильных радикалов: 1 – НТЭ, 2 – АХЭ

С использованием множественного регрессионного анализа проанализирована связь между структурой и антиферментативной активностью соединений. При этом, учитывая характер структурных изменений в данном ряду



[13, 14], в качестве физико-химических дескрипторов использовали константы гидрофобности Хэнча ( $\pi_{CH_2} = 0,5$ ) и стерические константы заместителей Чартона [15].

Для ингибирования НТЭ показан определяющий характер гидрофобных взаимодействий и возрастающий вклад стерического фактора в случае разветвленных заместителей и  $R > C_4H_9$ .

$$(1) \quad pI_{50}^{HTЭ} = (5,008 \pm 0,984) + (2,769 \pm 1,980)\Sigma\pi - \\ - (0,528 \pm 0,597)(\Sigma\pi)^2 - (3,558 \pm 2,542) \pm 2,542\Sigma E_s^V(RO) \\ n=7, r=0,986, s=0,146, F_{3,3} = 36,22.$$

При этом соединении с нормальными алкильными радикалами, включая бутил, наблюдается линейная зависимость между величинами  $pI_{50}^{HTЭ}$  и гидрофобностью алкильных заместителей

$$(2) \quad pI_{50}^{HTЭ} = (4,470 \pm 0,367) + (1,028 \pm 0,268)\Sigma\pi \\ n=4, r=0,996, s=0,070, F_{1,2} = 271,82.$$

Для АХЭ наилучшим корреляционным уравнением является следующее:

$$(3) \quad [pI]_{50}^{AXЭ} = (14,628 \pm 3,507) - (26,030 \pm 10,078) \\ [\Sigma E]_{s^IV}(R) + (15,087 \pm 6,325) \times \\ \times [( [\Sigma E]_{s^IV}(R) )]^2 + (0,300 \pm 0,341)\Sigma\pi \\ n=7, r=0,993, s=0,087, F_{3,3} = 66,43.$$

Т. е. зависимость антиАХЭ-активности исследуемых фенилфосфонатов от структуры определяется в основном стерическими характеристиками алкильных заместителей, и закономерности, связывающие структуры данных соединений с их активностью в отношении двух основных ферментов-мишеней ФОС – НТЭ и АХЭ – различны, что свидетельствует о различиях в строении активных центров данных ферментов.

Таким образом, найдена новая группа эффективных ингибиторов нейротоксичной эстеразы – О-алкил-О-хлорметилформиминофенилфосфонаты, которые с ростом гидрофобности проявляют четко выраженную избирательность в отношении нейротоксичной эстеразы по сравнению с АХЭ, и показана различная зависимость антиферментативной активности от структуры фенилфосфонатов при ингибировании НТЭ и АХЭ.

## Литература

1. Johnson M. K. In: Reviews in Biochemical Toxicology. N. Y. : Elsevier, 1982, vol. 4, p. 141–212.
2. Johnson M. K. – Trends Pharmac. Sci., 1987, vol. 8, p. 174–179.
3. Махаева Г. Ф., Малыгин В. В., Мартынов И. В. – Агрохимия, 1987, № 12, с. 103–123.
4. Johnson M. K. – Toxicol. Appl. Pharmacol., 1990, vol. 102, № 36 p. 385–399.



5. Lotty M., Becker C. E., Aminoff M. J. – Neurology (Cleveland), 1984, vol. 34, p. 658–662.
6. Mottero A., Johnson M. K., In: Toxicology of Pesticides: Experimental, Clinical and Regulatory Sapects. B. : HEidelberg: Springer – Verlag, 1987, p. 33–48.
7. Abou- Donia M. B., Carrington C. D. – Biochem. J., 1986, vol. 236, p. 503–507.
8. Johnson M. K. – Arch. Toxicol., 1977, vol. 37, p. 113–115.
9. Ellman G. L., Courtney K. O., Anders V., Jr. et al. – Biochem. Pharmacol., 1961, vol. 7. p. 88–95.
10. REinders J. H., Hansen L. G., Metcalf R. L. et al. – Pest. Biochem. Physiol., 1983, vol. 20, № 1, p. 67–75.
11. Johnson M. K. Arch. Toxicol., 1975, vol. 34, p. 259–288.
12. Johnson M. K. – Biochem. Pharmacol., 1988, vol. 37, № 21, p. 4095–4104.
13. Махаева Г. Ф., Фетисов В. И., Соколов В. Б. и др. – Биоорг. хим., 1987, т. 13, № 1, с. 33–37.
14. Хаскин Б. А., Махаева Г. Ф., Торгашева Н. А. и др. – Изв. АН СССР. Сер. хим., 1989. № 12.
15. Hansch C., Leo A. Substituent Constant for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. N. Y. : Wiley, 1979, 339 p.

## Роль молекулярных параметров солей четвертичного аммония в формировании их антигиббереллиновой (ретардатной) активности

Р. Г. Гафуров, В. Ю. Григорьев, А. Н. Прошин,  
В. Г. Чистяков, И. В. Мартынов, академик Н. С. Зефирев  
Доклады Академии Наук, том 394, № 5, 2004, с. 710–714

До сих пор, за исключением единичных случаев, не исследована методами QSAR роль молекулярных параметров фиторегуляторов в формировании их рострегулирующей активности. Выявлено влияние липофильности N-(2-феноксиптил)пиридинийбромидов, замещенных по одному из положений 2,3 и 4 фенильной группы, на ретардатный эффект соединений в биотесте на проростках риса [1]. Позже было показано, что при введении объемных липофильных заместителей в молекулы N,N-диалкил- или N,N-ди(аралкил)пиперидинийхлоридов главенствующее влияние на антигиббереллиновую (ретардатную) активность оказывает не липофильность, а стерический фактор  $E_S^O$  [2]. Полностью отсутствуют данные о влиянии других молекулярных параметров на антигиббереллиновую (ретардатную) активность солей четвертичного аммония. Удобным экспресс-тестом для проведения такого исследования является метод [3,4] определения остаточной концентрации гиббереллина в клеточной культуре гриба *Gibberella fujikuroi* после инкубации в присутствии соответствующей соли в концентрациях  $10^{-3}$  –  $10^{-6}$  моль/л.

В табл. 1 представлена антигиббереллиновая активность производных холина (I–XVII) в виде остаточной концентрации гиббереллина в культуральной жидкости. В качестве меры антигиббереллиновой активности взят процент ингибирования  $I$ , вычисленный как отношение разности концентраций гиббереллина в контроле  $m$  и опыте  $n$  к концентрации  $GA_3$  в контроле:  $I = 100 (m - n)/m$ , %. Концентрации четвертичных аммониевых солей в эксперименте равны  $10^{-3}$  моль/л. Выяснилось, что антигиббереллиновая активность уксуснокислых эфиров холина и  $N,N,N$ -триэтилхолина в данном биотесте совпадает соответственно с активностью самих спиртов. Возможно, что в активном центре биомишени, с которой взаимодействуют четвертичные аммониевые соли, имеется гидролазная система, расщепляющая сложноэфирную связь. При этом холинхлорид, в отличие от  $N,N,N$ -триэтилхолинхлорида, не только проявляет антигиббереллиновой активности, но, напротив, усиливает биосинтез гиббереллина. Не исключено, что холин выполняет в жизненном цикле гриба трофическую функцию.

В табл. 2 представлены расчетные значения молекулярных параметров указанных двух групп соединений: поляризуемость молекул  $\alpha$ , протоноакцепторный фактор  $C_a^{max}$  и парциальный положительный заряд  $q_n$  на атомах водорода метильных групп в производных холина и  $N,N,N$ -триэтилхолина, а также липофильность соединений, значение которой взято в виде логарифмов с отрицательным знаком  $-lgP$ . Расчеты молекулярных параметров проведены без конформационного исследования и только для катионов соединений. Геометрическая и электронная структура молекул и парциальные атомные заряды  $q_n$  рассчитаны с помощью полуэмпирического квантово-химического метода AM1, реализованного в программном комплексе HYPERCHEM, версия 4,5 [5]. В качестве стартовых молекул при проведении полной оптимизации служили трехмерные структуры, генерированные программой. Аддитивные значения поляризуемости  $\alpha$ , суммарные значения протоноакцепторной способности  $C_{a(0)}$ , максимальные значения протоноакцепторного параметра атома кислорода или галогена (центра с максимальной нуклеофильностью) в переменном заместителе соединений и величина протонодонорного фактора  $C_d$  гидроксильной группы рассчитаны с помощью программы HYBOT PLUS [6] без учета ионизации молекул. Стерические параметры  $E_s$ , характеризующие степень экранирования четвертичного атома азота, определены на основе метода, предложенного в работе [7]. Значения липофильности  $lgP$  (коэффициент распределения вещества в системе  $n$ -октанол–вода) рассчитаны по методу [8], основанному на использовании данных по поляризуемости молекул  $\alpha$  и их суммарной протоноакцепторной способности  $C_{a(0)}$ :  $lgP = 0.26 \alpha - 1.0 C_{a(0)}$ . Из табл. 2 видно, что в обеих группах соединений антигиббереллиновая активность возрастает примерно в 5 раз от спиртов к простым эфирам и галогенопроизводным. При этом липофильность симбатно увеличивается приблизительно на 1.5 порядка. Значения протоноакцепторной активности соединений, напротив, уменьшаются в 4–5 раз в том же направлении. Значения парциального отрицательного заряда  $q_n$  на атомах галогена в переменных заместителях на порядок меньше, чем на атомах кислорода. Галогениды (VII), (VIII), (IX), (XVI) и (XVII) с минимальными значениями  $q_n$  являются сильными блокаторами

биосинтеза гиббереллина. Величина стерического фактора  $E_s$  изменяется менее чем на единицу. Значения  $q_n$  внутри каждого ряда практически постоянны. Однако при переходе от производных холина к производным N,N,N-триэтилхолина они уменьшаются примерно на 40%. Таким образом, решающую роль в формировании антигипбереллиновой активности играют поляризуемость  $\alpha$ , величина протонноакцепторного фактора соединений и через них липофильность  $P$ .

Таблица 1. Антигипбереллиновая активность I производных холина (I–IX) и N,N,N-триэтилхолина (XI–XVII) в биотесте на клеточной культуре гриба *G. Fujikuroi*

Четвертичная аммониевая соль (ЧАС)	Катион	Анион	Остаточная концентрация GA <sub>3</sub> , мг/мл	Степень ингибирования I, %
(I)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2OH]^+$	$Cl^-$	1.17	-18*
(II)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2OH]^+$	$CH_3CO_2^-$	1.16	-17*
(III)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2OCH_3]^+$	$Cl^-$	0.80	19
(IV)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2OC_6H_5]^+$	$Cl^-$	0.74	24
(V)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2OC_6H_5]^+$	$Cl^-$	0.11	89
(VI)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2OCOCH_3]^+$	$CH_3CO_2^-$	1.16	-17*
(VII)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2Cl]^+$	$Cl^-$	0.15	85
(VIII)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2Br]^+$	$Br^-$	0.14	86
(IX)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2F]^+$	$F^-$	0.08	92
(X)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2OH]^+$	$Cl^-$	0.83	16
(XI)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2OH]^+$	$CH_3CO_2^-$	0.82	17
(XII)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2OCH_3]^+$	$Cl^-$	0.51	48
(XIII)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2OC_6H_5]^+$	$Cl^-$	0.32	67
(XIV)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2OCH_2C_6H_5]^+$	$Cl^-$	0.15	85
(XV)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2OCOCH_3]^+$	$CH_3CO_2^-$	0.82	16
(XVI)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2Cl]^+$	$Cl^-$	0.30	69
(XVII)	$[(CH_3)_3NCH_2CH_2Br]^+$	$Br^-$	0.24	76

\* Стимулирование биосинтеза GA<sub>3</sub>

Регрессионный анализ, выполненный с помощью программы SVD [9], дал следующие уравнения зависимости степени ингибирования  $I$  от молекулярных параметров соединений. Для холина и его производных

$$I = 38.3 + 5.64 \alpha - 68.7 C_a^{max} \quad (A)$$

(N=6; R=0.991; SD=6.0),

или

$$I = 32.7 \lg P - 40.1 C_a^{max} \quad (B)$$

(N=6; R=0.971; SD=9.03),

где N – число соединений, R – коэффициент линейной корреляции, SD – стандартное отклонение. Для N,N,N-триэтилхолина и его производных с учетом протондонорного фактора  $C_d$  гидроксильной группы

$$I = 4.04 \alpha - 19.0 C_a^{max} + 13.9 C_d$$

(N=6; R=0.980; SD= 6.4), (C)

или

$$I = 15.51 \lg P - 2.19 C_a^{max} + 15.7 C_d$$

(N=6; R=0.985; SD=5.7) (D)

Из-за аномального поведения соединений в выбранном биотесте из рассмотрения были исключены данные по антигиббереллиновой активности солей холина (I и II) и солей уксуснокислых эфиров холина и N,N,N-триэтилхолина (VI и XV).

Таблица 2. Расчетные молекулярные параметры производных холина (I-IX) и N,N,N-триэтилхолин (X-XVIII): поляризуемость  $\alpha$ , протоноакцепторный фактор  $C_a^{max}$  и частичный отрицательный заряд  $q_x$  атомов кислорода или галогена в переменном заместителе, протонодонорный фактор  $C_d$  гидроксильной группы, стерический параметр  $E_s$ , липофильность  $\lg P$ , положительный заряд  $q_H$  атомов водорода метильных групп и степень ингибирования биосинтеза гиббереллина  $GA_3$  по отношению к контролю I

Соединение*	$\alpha$ , Å <sup>3</sup>	$C_a^{max}$	$q_x$	$C_d$	$E_s$	$q_H$	$\lg P$	I, %
(I)	12.32	1.54	-0.310	-1.93	-6.38	0.143	-3.20	-18**
(II)	12.32	1.54	-0.310	-1.93	-6.38	0.143	-3.20	-17**
(III)	14.16	1.46	-0.270	0	-6.55	0.142	-2.34	19
(IV)	15.99	1.49	-0.278	0	-6.67	0.142	-2.23	24
(V)	23.81	1.25	-0.308	0	-7.10	0.142	-1.79	64
(VI)	15.70	1.59	-0.323	0	-6.7	0.144	-3.97	-17**
(VII)	13.62	0.39	-0.010	0	-6.48	0.144	-1.98	85
(VIII)	14.31	0.40	+0.080	0	-6.55	0.143	-1.67	86
(IX)	11.60	0.28	-0.122	0	-6.33	0.144	-2.27	92
(X)	17.83	1.54	-0.326	-1.93	-8.04	0.114	-3.38	16
(XI)	17.83	1.54	-0.326	0	-8.04	0.114	-3.38	17
(XII)	19.66	1.46	-0.272	0	-8.24	0.114	-2.52	48
(XIII)	21.50	1.49	-0.279	0	-8.38	0.114	-2.41	67
(XIV)	19.32	1.49	-0.304	0	-8.91	0.112	-1.97	85
(XV)	21.29	1.59	-0.364	0	-8.51	0.116	-4.15	16
(XVI)	19.12	0.39	-0.026	0	-8.11	0.116	-2.16	69
(XVII)	19.82	0.40	+0.063	0	-8.19	0.115	-1.85	76

\* Нумерация соединений по табл. 1

\*\* Стимулирование биосинтеза  $GA_3$

Корреляционные тенденции проявляются только в однородных по химической структуре рядах (кластерах). Кластеризующим структурным признаком здесь являются алкильные заместители в исходном третичном амине: производные триметиламина составляют один кластер, производные триэтиламина – другой. Стерический фактор  $E_s$  не имеет здесь большого влияния. Причина этого – линейное строение соединений, допускающее

свободное вращение отдельных участков молекулы вокруг связей С–С и тем самым не препятствует возникновению той конформации молекулы, которая необходима для ее взаимодействия с активным центром биомишени. Таким образом, проведен регрессионный анализ роли шести расчетных молекулярных параметров в формировании антигиббереллиновой активности производных N,N,N,N-триметил-(2-оксиэтил)аммонийхлорида и N,N,N,N-триэтил-(2-оксиэтил) аммонийхлорида, которая определялась с помощью теста на клеточной культуре гриба *G. fujikuroi*. Установлено, что наибольшее влияние на антигиббереллиновую активность соединений обеих групп оказывают поляризуемость, протоноакцепторный фактор и липофильность соединений. Остальные молекулярные параметры играют минорную роль в обеих группах исследованных соединений.

Авторы приносят дань глубокого уважения памяти академика РАСХН Г. С. Муромцева, который был одним из участников этой работы в ее начале, и выражают свою искреннюю признательность А. В. Кокурину за помощь при проведении биологических экспериментов.

### Синтез и свойства четвертичных аммониевых солей

Хлориды и ацетаты N,N,N,N-триметил-(2-оксиэтил)аммония (холина) (I, II) и N,N,N,N-триэтил-(2-оксиэтил)аммония (N,N,N,N-триэтилхолина) (X, XI), ацетаты их уксуснокислых эфиров (VI, XV), а также хлориды N,N,N,N-триметил-(2-хлорэтил)аммония (хлорохолинхлорид крист. ) (VII) и N,N,N,N-триэтил-(2-хлорэтил)аммония (XVII), бромиды N,N,N,N-триметил-(2-бромэтил)аммония (VIII) и N,N,N,N-триэтил-(2-бромэтил) аммония (XVII) суть коммерческие продукты фирмы «Fluka». N,N,N,N-триэтил-(2-бензоксиэтил) аммониййодид получен по методу [10]. Из него методом [7] получен соответствующий хлорид (XIV) [11]. Свойства и получение остальных соединений описаны ниже.

1. *N,N,N,N-триметил-(2-метоксиэтил)аммонийхлорид (III)*. Из 5.9 г (0.1 М) триметиламина, 9.45 г (0.1 М) 2-хлорэтилметилового эфира в 20 мл этанола в автоклавной пробирке при 180°C, 2.5 ч. Бесцветные кристаллы, т. пл. 169–172°C (ацетонитрил), масса 14.3 г, выход 93%.

Найдено %: С 42.72; Н 10.75; N 8.17; Cl 23.21.

Для C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>NOCl

Вычислено % С 46.88; Н 10.82; N 8.35; Cl 23.06.

Спектр ПМР (D<sub>2</sub>O, δ, м. д.): 3.19 s (9H, 3CH<sub>3</sub>), 3.40 s (2H, CH<sub>2</sub>), 3.57–3.64 t (3H, CH<sub>3</sub>), 3.85–3.96 m (2H, CH<sub>2</sub>).

2. *N,N,N,N-триметил-(2-этоксизтил)аммонийхлорид (IV)*. Получен аналогично (III) из 5.9 г (0.1 М) триметиламина и 10.85 г (0.1 М) 2-хлородиэтилового эфира. Бесцветные кристаллы, т. пл. 162–164°C, выход 70%.

Найдено %: С 49.78; Н 10.56; N 7.79; Cl 20.61.

Для  $C_7H_{18}NOCl$

Вычислено % С 50.12; Н 10.82; N 8.35; Cl 21.14.

Спектр ПМР ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м. д.): 1.20 t (3H,  $CH_3$ ), 3.20 s (9H,  $3CH_3$ ), 3.8 t (2H,  $CH_2$ ), 4.0 q (2H,  $CH_2$ ), 4.2 t (2H,  $CH_2$ ).

3. *N,N,N,N*-триметил-(2-бензоксипропил)аммонийхлорид (IV). Из 13.95 г (0.1 М) *N,N,N,N*-триметил-(2-оксипропил)аммонийхлорида, 8 г (0.2 М) гидроксида натрия в 8 мл воды, 12.65 г (0.1 М) хлорбензола и 0.68 г (0.003 М) *N,N,N,N*-триэтилбензиламмонийхлорида (катализатор межфазного переноса), при 70–90° С, 1 ч. После охлаждения и разбавления водой (100 мл) – экстракция *n*-бутанолом (2×100 мл). После сушки ( $MgSO_4$ ) и выпарки (20–25 мм рт. ст.) экстракта – осаждение (V) этилацетатом (100 мл). Получены бесцветные кристаллы, т. пл. 150–152°С (ацетон с ацетонитрилом 1:1), масса 10.04 г, выход (43%).

Найдено %: С 62.81; Н 8.56; N 6.03; Cl 15.34.

Для  $C_{12}H_{20}NOCl$

Вычислено % С 62.72; Н 8.77; N 6.10; Cl 15.45.

Спектр ПМР ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м. д.): 3.08 s (9H,  $3CH_3$ ), 3.53 m (2H,  $CH_2$ ), 3.86–3.98 m (2H,  $CH_2$ ), 4.56 s (2H,  $CH_2$ ), 7.4 s (5H,  $C_6H_5$ ). Пикрат: желтые кристаллы, т. пл. 95.0–97.5°С (этанол).

4. *N,N,N,N*-триметил-(2-фтороэтил)аммонийфторид (IX). Из 3.2 г (0.023 М) *N,N,N,N*-триметил-(2-оксипропил)аммонийхлорида и 5.06 г (0.046 М) тетрафторида серы в 30 мл нитрометана в автоклавной пробирке при 85°С, 8 ч. После охлаждения сухим льдом – стравливание газов через щелочной поглотитель, вскрытие пробирки при 18–20°С, отгонка растворителя при 1–2 мм.рт.ст. Получены бесцветные кристаллы, т. пл. выше 360°С (ацетон с этилацетатом 1:1). Масса 2.44 г, выход 85%.

Найдено %: С 42.23; Н 9.55; N 9.64; F 26.28.

Для  $C_5H_{13}NOF_2$

Вычислено % С 42.24; Н 9.25; N 9.89; F 26.83.

УФ-спектр ( $\lambda$ , нм) 192 (связь C–F). Спектр ПМР ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м. д.): 3.20 s (9H,  $3CH_3$ ), 3.80 qu (2H,  $CH_2$ ), 4.0 m (2H,  $CH_2$ ).

5. *N,N,N,N*-триэтил-(2-этоксиэтил)аммониййодид. Из 13.9 г (0.1 М) на-триевого алкоголя гидроксида диэтиламиноэтанола и 31.2 г (0.2 М) йодистого этила в 100 мл безводного диглима, 60°С, 2 ч. Получены безводные, желтеющие кристаллы, т. пл. 93–95°С (ацетон), масса 24.10 г, выход 80%.

Найдено %: С 40.23; Н 8.26; N 4.49.

Для  $C_{10}H_{24}NOI$

Вычислено % С 39.86; Н 8.03; N 4.65.

Спектр ПМР ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м. д.): 1.20 t (3H,  $CH_3$ ), 1.40 t (9H,  $3CH_3$ ), 3.70 qu (6H,  $3CH_2$ ), 3.8 t (2H,  $CH_2$ ), 4.00 qu (2H,  $CH_2$ ), 4.20 t (2H,  $CH_2$ ).

6. *N,N,N,N*-триэтил-(2-метоксиэтил)аммониййодид. Из 18.5 г (0.1 М) натриевого алкоголята гидроокиси *N,N,N,N*-триэтил-(2-оксиэтил) аммония и 14.2 г (0.1 М) иодметила в 50 мл воды, 35–40°C, 3 ч в колбе с обратным холодильником. Затем выпарка досуха при 70–75°C и 20–25 мм.рт.ст. и удаление NaI ацетоном (2×50 мл). Получены бесцветные желтеющие кристаллы, т. пл. 135–136°C (ацетон), масса 23.50 г, выход 81.8%.

Найдено %: С 37.31; Н 8.03; N 4.45.

Для  $C_9H_{22}NOI$

Вычислено % С 37.62; Н 7.72; N 4.88.

Спектр ПМР ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м. д.): 1.40 s (9H, 3CH<sub>3</sub>), 3.2 qu (6H, 3CH<sub>2</sub>), 3.5 s (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 t (2H, CH<sub>2</sub>). 4.20 t (2H, CH<sub>2</sub>).

7. *N,N,N,N*-триэтил-(2-этоксизтил)аммонийхлорид (XIII). Через колонку со 100 мл анионита «Amberlite IRA-400» в хлоридной (Cl-) форме пропустили раствор 30.12 г (0.1 М) *N,N,N,N*-триэтил-(2-этоксизтил) аммониййодида в 50 мл воды (2 мл/мин). Полученный раствор выпаривали досуха (20–25 мм рт. ст.). Получена бесцветная вязкая жидкость, масса 20.71 г, выход 98.7%.

Найдено %: С 56.97; Н 11.75; N 6.36, Cl 16.81.

Для  $C_{10}H_{24}NOCl$

Вычислено % С 57.24; Н 11.53; N 6.68, Cl 16.2.

Аммониевый катион и спектр ПМР практически такие же, как для п. 5.

8. *N,N,N,N*-триэтил-(2-метоксиэтил)аммонийхлорид (XII). Из 14.15 г (0.05 М) *N,N,N,N*-триэтил-(2-метоксиэтил)аммониййодида по предыдущей методике. Бесцветная вязкая жидкость, масса 10.42 г, выход 99.3%.

Найдено %: С 54.94; Н 11.67; N 6.96, Cl 17.88.

Для  $C_9H_{22}NOCl$

Вычислено % С 55.21; Н 11.33; N 7.15, Cl 18.13.

Аммониевый катион и спектр ПМР практически такие же, как для п. 6.

Опыты на клеточной культуре гриба *G. fujikuroi* сделаны 3 раза в трех повторениях: результаты статистически обработаны с применением критерия Стьюдента,  $p < 0.001$  для разницы более 8% от значения величины в контроле. Контроль – вода, содержание GA3 в культуральной жидкости,  $0.99 \pm 0.02$  мг/л.

### Список литературы

1. Sauter. H. Chemical Aspects of Some Bioregulstors. Plant Bioregulators. Chemistry and Uses. Trans. Symp. CLXXXVI Meting Amer. Chem. Soc. 28 Aug. - 2 Sept. 1983. Wash. (D. C. ), 1984. P. 9–21.
2. Гафуров Р. Г., Чистяков В. Г., Кокурин А. В. и др. // Агрохимия, 1991. № 12. С. 81.



3. *Muromtsev G. S., Kokurin A. V.* A Microbiol: Express Method of Identification of Retardants. Abstr. XI Intern. Congr. On Plant Growth Substances. Aberthwyth. Wales, 1982.
4. *Муромцев Г. С., Кокурин А. В.* Методы определения некоторых регуляторов роста растений (методические рекомендации). М. : ВАСХНИЛ, 1984. 21 с.
5. <http://www.hyper.com>
6. *Raevsky O. A.* In: Computer – Assisted Lead Finding and Optimization. *WeinhEim*: Willey-VCH, 1997. P. 369–378.
7. *Галкин В. И., Сияхов Р. Д., Черкасов Р. А.* // Металлоорг. химия, 1990. Т. 3. С. 986–993.
8. *Раевский О. А., Григорьев В. Ю.* // Хим. - фам. журн. 1999. Т. 33. С. 46–49.
9. *Форсайт Дж., Малькольм М., Моулер К.* Машинные методы математических вычислений. М. : Мир, 1980. С. 215.
10. *Cleto G. R., Perkin W. H.* // J. Chem. Soc. 1922. V. 121. P. 649–653.
11. *Гафуров Р. Г., Махмутова А. А.* // ДАН. 2003. Т. 391. № 4. С. 562–565.

## **Модификация биологически активных амидов и аминов фторсодержащими гетероциклами.**

### **Сообщение 2.**

## **Пирацетам в трехкомпонентной реакции с метилтрифторпируватом и 1,3-бинуклеофилами**

**В. Б. Соколов\*, А. Ю. Аксиненко, Т. А. Епишина,  
Т. В. Горева, И. В. Мартынов**

Известия АН. Серия химическая, 2010, 281–283

Изучена трехкомпонентная реакция пирацетама, метилтрифторпирувата и 1,3-бинуклеофилов: 6-аминоурацилов, 6-аминотиоурацилов, 4-(*p*-толил-амино)пент-3-ен-2-она, N-замещенных мочевины, приводящая к образованию трифторметилсодержащих гетероциклических производных пирацетама.

Ключевые слова: пирацетам, метилтрифторпируват, имины метилтрифторпирувата, 6-аминоурацилы, 4-(*p*-толиламино)пент-3-ен-2-он, N-замещенные мочевины, фторсодержащие имидазолидины, дигидропирролы, гексагидропирролопиримидины, циклоконденсация.

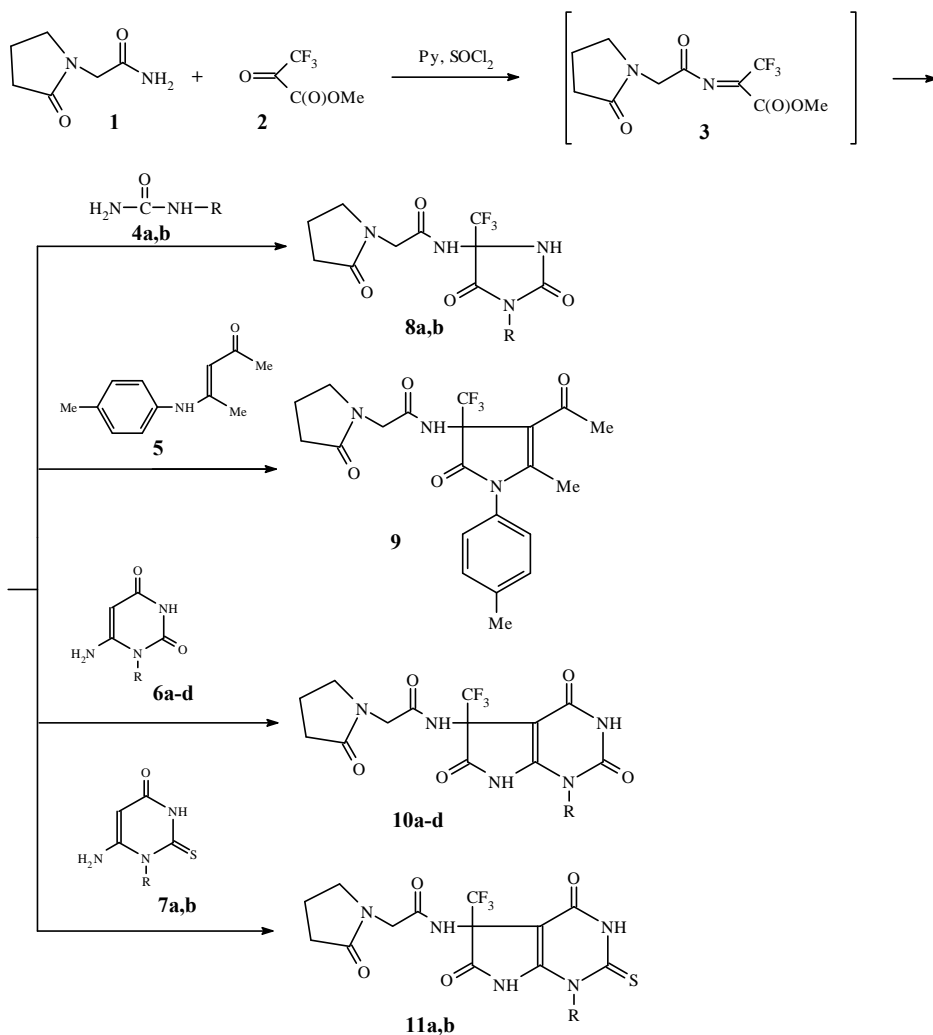
В настоящее время придается большое значение использованию при различных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС) ноотропных препаратов, оказывающих влияние на метаболизм нейронов и обладающих вазоактивным и антигипоксическим действием. Ноотропы повышают устойчивость ЦНС к различным нарушениям, облегчают процессы обучения и памяти, улучшают информационный обмен в мозге.<sup>1</sup> Среди препаратов с но-

отропным действием большую группу представляют препараты преимущественно метаболитного действия – циклические производные ГАМК (пирацетам, оксирацетам, анирацетам, фенотропил и др. ). Отличительной особенностью структуры этих веществ является наличие в молекуле 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамидного фрагмента, и последнее поколение ноотропов представляют собой различные варианты модификации базовой структуры – пирацетама, путем введения различных заместителей как в 2-оксопирролидин-1-ильный фрагмент, так и по амидному атому азота.<sup>2</sup>

Целью настоящего исследования явился молекулярный дизайн известного ноотропного препарата пирацетама (2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид) 1 трифторметилсодержащими гетероциклами посредством мульткомпонентной реакции 1 с метилтрифторпируватом и 1,3-N,N- и C,N-бинуклеофилами. Предпосылкой настоящей работы послужили данные, полученные в ходе систематического изучения поведения ацилиминов метилтрифторпирувата в реакциях циклоконденсации с 1,3- N,N- и C,N-бинуклеофилами и приводящие к образованию пятичленных трифторметилсодержащих гетероциклов.<sup>3-8</sup>

Получить исходный биелектрофильный синтон — 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетилимин метилтрифторпирувата 3 в индивидуальном состоянии, используя известные в литературе методы синтеза N-замещенных иминов метилтрифторпирувата,<sup>3</sup> не удалось. В связи с этим 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетилимин метилтрифторпирувата 3 генерировали *in situ* последовательным прибавлением к раствору 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамиды 1 в ДМФА пиридина, метилтрифторпирувата 2 и тионилхлорида, и последующим вовлечением 3 в циклоконденсацию с 1,3-C,N- и N,N-бинуклеофилами.

Образование 3 подтверждает характерный для иминов метилтрифторпирувата<sup>6</sup> сигнал трифторметильной группы в области 4,1 м. д. в спектрах ЯМР <sup>19</sup>F реакционной массы. В качестве 1,3-бинуклеофилов в этих превращениях использовали N-замещенные мочевины 4a,b, 4-(*p*-толиламино)пент-3-ен-2-он 5, 6-аминоурацилы 6a,b и 6-аминотиоурацилы 7a,b. Взаимодействие 3 с 1,3-бинуклеофилами 4–7 осуществляли нагреванием смеси реагентов в ДМФА при 90–100°C в течение 2 ч, в присутствии каталитических количеств Et<sub>3</sub>N. Циклоконденсация 3 с 4–7 приводит к образованию соответствующих гетероциклических производных пирацетама: 2,5-диоксо-4-трифторметилимидазолидинов 8a,b, 4-трифторметил-4,5-дигидро-1H-пирроал 9, 2,4,6-триоксо-5-трифторметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-пирроло[2,3-d]пиримидинов 10a-d, 4,6-диоксо-2-тиоксо-5-трифторметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-пирроло[2,3-d]пиримидинов 11a,b.



4,8: R = cycl-C<sub>3</sub>H<sub>9</sub> (a); PhCH<sub>2</sub> (b);

6,10: R = PhCH<sub>2</sub> (a); PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (b); 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (c); Furyl-CH<sub>2</sub> (d);

7,11: R = Ph (a); 3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b).

Таким образом, трехкомпонентная реакция пирacetама, метилтрифторпирувата и 1,3-C,N- и N,N-бинуклеофилов позволяет синтезировать разнообразные трифторметилсодержащие гетероциклические производные пирacetама и осуществить модификацию этого ноотропного препарата гетероциклическими кластерами по амидному атому азота.

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  записывали на спектрометре «Bruker DPX 200» при частоте 200.13 и 188.29 MHz относительно тетраметилсилана (внутренний эталон) и  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (внешний эталон) соответственно. Температуры плавления определяли в стеклянном капилляре. Исходные 4-(*p*-толиламинопент-3-ен-2-он 5 получали по методике,<sup>9</sup> 6-аминоурацилы 7a,b и 8 по методике,<sup>10</sup> N-замещенные мочевины 9a,b, метиловый эфир трифторпировиноградной кислоты 1 и 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид 2 («Aldrich») использовали без предварительной очистки.

**N-(2,5-Диоксо-4-трифторметил-1-циклопентилимидазолидин-4-ил)-2-(2-оксо-пирролидин-1-ил)ацетамид (8a).** К раствору 1,42 г (0.01 моля) 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамида 2 в 20 мл ДМФА при перемешивании последовательно прибавили 1,56 г (0.01 моля) пиридина и 1,56 г (0.01 моля) МТФП 1. Реакционную массу перемешивали 30 мин, прибавили 1,19 г (0.01 моля)  $\text{SOCl}_2$ , перемешивали 1 ч и прибавили 1,28 г (0.01 моля) мочевины 4a, перемешивали 1 ч при 20°C, прибавили 0.1 г  $\text{NEt}_3$  и нагревали 2 ч при 90–100°C. Реакционную массу охладили, вылили в 50 мл 10% водного раствора хлористого натрия, выпавший осадок отфильтровали, перекристаллизовали из 50%-ного EtOH. Выход 2.74 г (73%). Т. пл. 168–170°C. Найдено (%): C, 47.69; H, 5.31; N, 14.65.  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено (%): C, 47.87; H, 5.09; N, 14.89. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 1.47–1.71 (м, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 1.75–2.18 (м, 8 H,  $\text{CH}_2$ ); 2.20–2.38 (м, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 3.42 (м, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 3.81 и 4.11 (оба д, 2 H,  $\text{CH}_2$ , J = 17.2); 4.33 (м, H, CH); 9.16 (с, 1 H, NH); 9.61 (с, 1 H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.): -0.84 с.

**N-(1-Бензил-2,5-диоксо-4-трифторметилимидазолидин-4-ил)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (8b).** Получили аналогично 8a. Выход 3.06 г (77%). Т. пл. 208–210°C. Найдено (%): C, 51.07; H, 4.52; N, 13.85.  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено (%): C, 51.26; H, 4.30; N, 14.06. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 1.97–2.16 (м, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 2.17–2.37 (м, 8 H,  $\text{CH}_2$  + Me + Me); 2.45 (с, 3 H, Me); 3.47 (м, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 4.04 (AB-система, 2 H,  $\text{CH}_2$ , J = 16.6); 7.16 (д, 2 H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ , J = 9.31 Гц); 7.33 (д, 2 H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ , J = 9.31 Гц); 9.89 (с, 1 H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.): -0.59 с.

**N-(4-Ацетил-5-метил-2-оксо-1-*p*-толил-3-трифторметил-2,3-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (9).** Получили аналогично 8a. Выход 3.54 г (81%). Т. пл. 182–184°C. Найдено (%): C, 57.45; H, 5.24; N, 9.83.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено (%): C, 57.66; H, 5.07; N, 9.61. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 1.97–2.16 (м, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 2.17–2.37 (м, 8 H,  $\text{CH}_2$  + Me + Me); 2.45 (с, 3 H, Me); 3.47 (м, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 4.04 (AB-система, 2 H,  $\text{CH}_2$ , J = 16.6); 7.16 (д, 2 H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ , J = 9.31 Гц); 7.33 (д, 2 H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ , J = 9.31 Гц); 9.89 (с, 1 H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 4.45 с.

**N-(1-Бензил-2,4,6-триоксо-5-трифторметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (10a).** Получили аналогично 8a. Выход 4.0 г (86%). Т. пл. 227–229°C. Найдено (%): C, 51.81; H, 4.11; N, 15.75.  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ . Вычислено (%): C, 51.62; H, 3.90; N, 15.50. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д., J/Гц): 1,88–2,08(м, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 2,24 (т, 2 H,  $\text{CH}_2$ , J = 7.7); 2.91 (т, 2 H,  $\text{CH}_2$ , J = 6.7);

3.38 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3.96 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 4.06 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.12–7.35 (м, 5 H, CH<sub>Ar</sub>); 9.70 (с, 1 H, NH); 11.00 (с, 1 H, NH); 12.21 (с, 1 H, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 4.23с.

**N-(2,4,6-Триоксо-5-трифторметил-1-фенэтил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (10b).** Получили аналогично 8а. Выход 4.07 г (85%). Т. пл. 233–235°C. Найдено (%): C, 52.84; H, 4.39; N, 14.38. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): C, 52.61; H, 4.20; N, 14.61. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.88–2.08(м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2.24 (т, 2 H, CH<sub>2</sub>, J = 7.7); 2.91 (т, 2 H, CH<sub>2</sub>, J = 6.7); 3.38 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3.96 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 4.06 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.12–7.35 (м, 5 H, CH<sub>Ar</sub>); 9.70 (с, 1 H, NH); 11.00 (с, 1 H, NH); 12.21 (с, 1 H, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 4.03с.

**N-{1-[2-(3,4-Диметоксифенил)-этил]-2,4,6-триоксо-5-трифторметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)}-2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (10с).** Получили аналогично 8а. Выход 4.26 г (79%). Т. пл. 231–233°C. Найдено (%): C, 51.39; H, 4.21; N, 13.16. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено (%): C, 51.21; H, 4.48; N, 12.98. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.86–2.15(м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2.23 (т, 2 H, CH<sub>2</sub>, J = 9.1); 2.81 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3.34 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3.75 (с, 6 H, MeO); 3.89–4.08 (м, 4 H, CH<sub>2</sub>); 6.67–6.82 (м, 3 H, CH<sub>Ar</sub>); 9.72 (с, 1 H, NH); 10.99 (с, 1 H, NH); 12.06 (с, 1 H, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 4.30 с.

**N-(2,4,6-Триоксо-1-фуран-2-илметил-5-трифторметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (10d).** Получили аналогично 8а. Выход 3.87 г (85%). Т. пл. 190–192°C. Найдено (%): C, 47.65; H, 3.33; N, 15.61. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено (%): C, 51.26; H, 4.30; N, 14.06. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.86–2.09(м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2.26 (т, 2 H, CH<sub>2</sub>, J = 7.1); 3.37 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3.97 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 5.06 (AB-система, 2 H, CH<sub>2</sub>, J = 15.4); 6.39 (м, 2 H, CH<sub>Ar</sub>); 7.52 (м, 1 H, CH<sub>Ar</sub>); 9.73 (с, 1 H, NH); 11.11 (с, 1 H, NH); 12.17 (с, 1 H, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 3.93 с.

**N-((4,6-Диоксо-2-тиоксо-5-трифторметил-1-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (11a).** Получили аналогично 8а. Выход 3.83 г (82%). Т. пл. 221–223°C. Найдено (%): C, 48.61; H, 3.23; N, 15.17. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено (%): C, 48.82; H, 3.45; N, 14.98. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.87–2.09 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2.25 (т, 2 H, CH<sub>2</sub>, J = 7.4); 3.38 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 3.97 (AB-система, 2 H, CH<sub>2</sub>, J = 16.6); 7.30 (м, 2 H, CH<sub>Ar</sub>); 7.52 (м, 3 H, CH<sub>Ar</sub>); 9.84 (с, 1 H, NH); 11.46(с, 1 H, NH); 12.63 (с, 1 H, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 4.24 с.

**N-(4,6-Диоксо-2-тиоксо-1-m-толил-5-трифторметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (11b).** Получили аналогично 8а. Выход 3.85 г (80%). Т. пл. 232–234°C. Найдено (%): C, 50.12, H, 3.52; N, 14.71. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено (%): C, 49.90; H, 3.77; N, 14.55. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д., J/Гц): 1.91–2.16 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2.18–2.36 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 2.47 (с, 3 H, Me); 3.42 (м, 2 H, CH<sub>2</sub>); 4.01 (AB-система, 2 H, CH<sub>2</sub>, J = 16.8); 7.09 (м, 2 H, CH<sub>Ar</sub>); 7.24–7.51 (м, 2 H, CH<sub>Ar</sub>); 9.82 (с, 1 H, NH); 11.34 (с, 1 H, NH); 12.54 (с, 1 H, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. д.): 4.25 с.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы РАН ОХНМ «Медицинская и биомедицинская химия» и гранта РФФИ -08-04-12074.

### Список литературы

1. М. А. Машковский, Лекарственные средства, Медицина, Москва, 1994.
2. С. О. Бачурин, Медицинская химия направленного поиска препаратов для лечения и предупреждения нейродегенеративных заболеваний на примере болезни Альцгеймера, в сборнике «Нейродегенеративные болезни и старение», Москва 2001, 399.
3. С. Н. Осипов, А. Ф. Коломиец, А. В. Фокин, Успехи химии, 1992, 1457.
4. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, Т. А. Епишина, Т. В., Горева, И. В. Мартынов, Изв. АН. Сер. хим. 2005, 462.
5. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, Т. А. Епишина, Т. В. Горева, А. Н. Пушин, И. В. Мартынов, Изв. АН. Сер. хим. 2005, 1619.
6. А. Ю. Аксиненко, Т. В. Горева, Т. А. Епишина, А. Н. Пушин, В. Б. Соколов, Изв. АН. Сер. хим. 2006, 1014.
7. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, Изв. АН. Сер. хим. 2007, 2176.
8. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, И. В. Мартынов, Изв. АН. Сер. хим. 2007, 2171.
9. O. Edafiohgo, C. N. Hinko, H. Chang, J. A. Moore, D. Mulzac, J. M. Nicholson, and K. R. Scott. J. Med. Chem. 1992, 35, 2798.
10. W. Hatzenlaub and W. PflEiderer, Lieb. Ann. Chem. 1979, 1847.

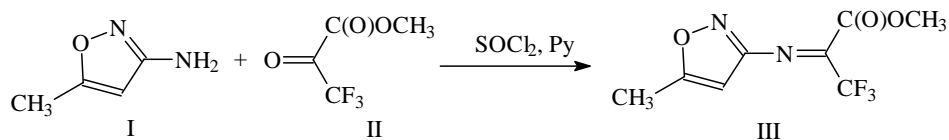
## Метил 2-(5-метилизоксазол-3-ил)имино-3,3,3-трифторпропионат в циклоконденсации с 1,3-биснуклеофилами

В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, И. В. Мартынов  
Журнал общей химии, 2014, 84 (1), 90–92

Изучено взаимодействие метил 2-(5-метилизоксазол-3-ил)имино-3,3,3-трифторпропионата в реакции циклоконденсации с 1,3-биснуклеофилами: бензамидинами, 2-аминотиазолином и нитрилом 2-аминокротоновой кислоты, приводящее к образованию трифторметилсодержащих гетероциклов 3,5-дигидроимидазол-4-онов, 2,3-дигидро-6Н-имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-она и 4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбонитрила.

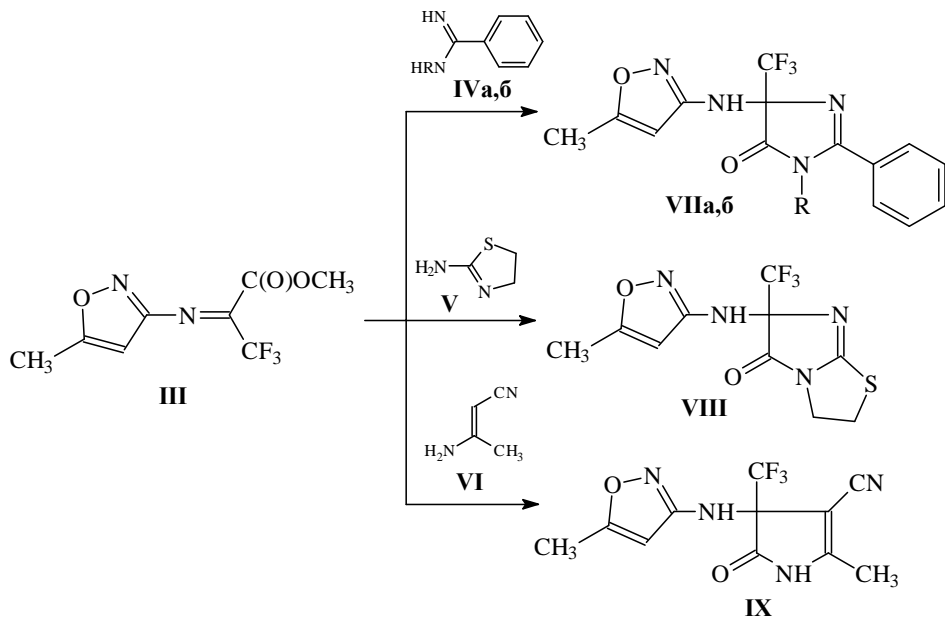
Н-замещенные имины метилтрифторпирувата (МТФП) вступают в реакции циклоконденсации с 1,3-бинуклеофильными реагентами, образуя разнообразие трифторметилсодержащих пятичленных гетероциклов [1–4]. Целью данной работы явилось дальнейшее развитие методологии использования трифторметилсодержащих 1,2-бисэлектрофилов в синтезе гетероциклов. В качестве фторсодержащей компоненты в реакциях циклоконденсации изучен ранее неизвестный 2-(5-метилизоксазол-3-ил)имино-3,3,3-трифторпропионат (III).

Предложенный нами метод получения N-(изоксазол-3-ил)имина МТФП (III) заключается в последовательном прибавлении к раствору 2-амино-5-метилизоксазола (I) эквимольных количеств пиридина, метилтрифторпирувата (II) и  $\text{SOCl}_2$ .



Имин (III) – высококипящее вещество, полученное с выходом 78%, состав и строение которого доказаны данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР. В спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  характерен сигнал трифторметильной группы при азометиновой связи [5] в области  $\delta$  7.02 м. д.

N-(изоксазол-3-ил)имина МТФП (III) экзотермично взаимодействует с высокореакционноспособными 1,3-N,N- и C,N-бинуклеофилами: бензамидинами (IVa,б), 2-аминотиазолином (V), и 3-аминокротонатом (VI) по схеме реакции циклоконденсации – присоединение 1,3-бинуклеофила по  $\text{C}=\text{N}$ -связи (III) и последующей циклизацией с элиминированием метанола, для завершения реакции требуется кратковременное нагревание при  $50^\circ\text{C}$ . В результате этих превращений образуются соответствующие 5-(5-метилизоксазол-3-иламино)-2-фенил-5-трифторметил-3,5-дигидроимидазол-4-оны (VIIa,б), 6-(5-метилизоксазол-3-иламино)-6-трифторметил-2,3-дигидро-6Н-имидазо[2,1-б]тиазол-5-он (VIII) и 2-метил-4-(5-метилизоксазол-3-иламино)-5-оксо-4-трифторметил-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбонитрил (IX).



IV, VII: R = H (a), cyc. - $\text{C}_6\text{H}_{11}$  (б).



Синтезированные 5-трифторметил-3,5-дигидроимидазол-4-оны (VIIa,б), 6-трифторметил-2,3-дигидро-6Н-имидазо[2,1-б]тиазол-5-он (VIII) и 5-оксо-4-трифторметил-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбонитрил (IX) – бесцветные кристаллические вещества, полученные с выходом 72–80% и имеющие характерные сигналы в спектрах ЯМР. Так, сигналы СН-протонов изоксазольного цикла в области 5.6–5.8 м. д. и сигналы NH-протонов при бензамидном заместителе в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР находятся в области 9–10 м. д. Сигналы  $\text{CF}_3$ -группы в  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектрах находятся в области 0.4, 3.9 м. д.

Таким образом, нами предложен оригинальный синтетический подход к молекулярному дизайну 2-амино-5-метилизоксазола по аминоконструкции разнообразными трифторметилсодержащими пятичленными гетероциклами, основанный на превращениях 2-(5-метилизоксазол-3-ил)имино-3,3,3-трифторпропионата в реакции циклоконденсации с 1,3-биснуклеофилами.

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  регистрировали на спектрометре «Bruker DPX 200» при частоте 200.13 и 188.29 MHz относительно тетраметилсилана (внутренний эталон) и  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (внешний эталон) соответственно. Температуры плавления определяли в стеклянных капиллярах. Бензамидины (IVa,б), 2-аминотиазолин (V) и нитрил 3-аминокротонитрил (VI) («Aldrich») использовали без предварительной очистки.

### Метил 2-(5-метилизоксазол-3-ил)имино-3,3,3-трифторпропионат (III).

К раствору 0.1 моль соединения (I) в 50 мл бензола при 20°C и перемешивании последовательно прибавили 0.2 моль пиридина и 0.1 моль соединения (II). Реакционную массу перемешивали 30 мин, прибавили 0.1 моль  $\text{SOCl}_2$ , перемешивали 1 ч, отфильтровали, фильтрат упарили, остаток фракционировали. Выход 18.5 г (78%), т. кип. 79–80°C (1 Торр.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), д, м. д.: 2.32 с (3H, Me); 3.69 с (3H, MeO); 5.77 с (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) д, м. д.: 7.02 с. Найдено %: C, 40.51; H, 2.82; N, 11.66.  $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено %: C, 40.69; H, 2.99; N, 8.68.

**5-(5-метилизоксазол-3-иламино)-2-фенил-5-трифторметил-3,5-дигидроимидазол-4-он (VIIa).** К раствору 5 ммоль соединения (III) в 10 мл ДМФА при перемешивании при 20°C добавляли 5 ммоль соединения (VIa). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 50°C, охлаждали, выливали в 50 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , выпавший осадок кристаллизовали из 50%-ного EtOH. Выход 1.3 г (80%), т. пл. 205–207°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ , м. д.: 2.21 с (3H, Me); 5.72 с (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 7.46–7.72 м (3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 7.91 с (1H, NH); 7.98–д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ , J 7.1 Гц); 12.21 с (1H, NH) Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta\text{F}$ , м. д.: 1.15 с. Найдено, %: C 51.99; H 3.59; N 17.10.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 51.86; H 3.42; N 17.28.

**3-Бензил-5-(5-метилизоксазол-3-иламино)-2-фенил-5-трифторметил-3,5-дигидроимидазол-4-он (VIIa) получен аналогично (VIIa).** Выход 73%. Т. пл. 168–170°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ , м. д.: 2.22 с (3H, Me); 4.55–4.77 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 5.61 с (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 6.87–7.07 м (5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 7.14–7.24 м (4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 7.26–7.33 м (1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 7.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$

(DMSO- $d_6$ )  $\delta F$ , м. д. : 2.12 с. Найдено, %: C 60.62; H 4.32; N 13.30.  $C_{21}H_{17}F_3N_4O_2$ . Вычислено, %: C 60.81; H 4.14; N 13.52.

**6-(5-метилизоксазол-3-иламино)-6-трифторметил-2,3-дигидро-6H-имидазо[2,1-b]тиазол-5-он (VIII) получен аналогично (VIIa).** Выход 76%. Т. пл. 216–218°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , м. д. : 2.19 с (3H, Me); 3.51–3.70 м (1H,  $CH_2$ ); 3.73–3.86 м (2H,  $CH_2$ ); 3.88–3.03 м (1H,  $CH_2$ ); 5.72 с (1H,  $CH_{Ar}$ ); 7.98 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta F$ , м. д. : 0.25 с. Найдено, %: C 39.03; H 3.18; N 19.45.  $C_{10}H_9F_3N_4O_2S$ . Вычислено, %: C 39.22; H 2.96; N 18.29.

**2-Метил-4-(5-метилизоксазол-3-иламино)-5-оксо-4-трифторметил-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбонитрил (IX) получен аналогично (VIIa).** Выход 72%. Т. пл. 223–225°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , м. д. : 2.21 с (3H, Me); 2.26 с (3H, Me); 5.78 с (1H,  $CH_{Ar}$ ); 7.91 с (1H, NH); 11.38 91 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta F$ , м. д. : 2.27 с. Найдено, %: C 43.33; H 3.38; N 19.29.  $C_{11}H_9F_3N_4O_2$ . Вычислено, %: C 46.16; H 3.17; N 19.58.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программ РАН ОХНМ «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов», «Медицинская и биомедицинская химия» и Российского фонда фундаментальных исследований (грант 11-03-00496-а)

### Список литературы

1. Соколов В. Б., Аксиненко А. Ю., Епишина Т. А., Горева Т. В., Мартынов И. В. Изв. АН. Сер. хим., 2011, № 4. С. 693.
2. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко. // ЖОХ. 2012, т. 82. № 6. С. 1046.
3. Соколов В. Б., Аксиненко А. Ю. // Изв. АН. Сер. хим. 2012, № 11. С. 2120.
4. Соколов В. Б., Аксиненко А. Ю. // ЖОХ. 2010, т. 80. № 1. С. 117.
5. Аксиненко А. Ю., Горева Т. В., Епишина Т. А., Пушин А. Н., Соколов В. Б. // Изв. АН. Сер. хим., 2006, № 6. С. 1014.

Дирекция ИФАВ РАН благодарит сотрудников Библиотеки Научного Центра в Черноголовке за оказанную помощь в подборе научных статей для данного сборника, сотрудников ИФАВ РАН, принимавших участие в подготовке материалов для книги.

Выражаем особую благодарность семье Ивана Васильевича Мартынова за фотографии из семейного архива, предоставленные для издания книги.

**Избранные труды  
И. В. Мартынова  
в области органической химии**

Формат 70х90/8

Гарнитура Times. Подписано в печать 05.10.2020

Усл. -п. л. 26,91. Уч. -изд. л. 10,15

Тираж 300 экз.

Издатель – Российская академия наук

Корректурa и верстка — ООО «ВИН»

Отпечатано в экспериментальной цифровой типографии РАН.

Издается по решению Научно-издательского совета  
Российской академии наук (НИСО РАН)  
и распространяется бесплатно