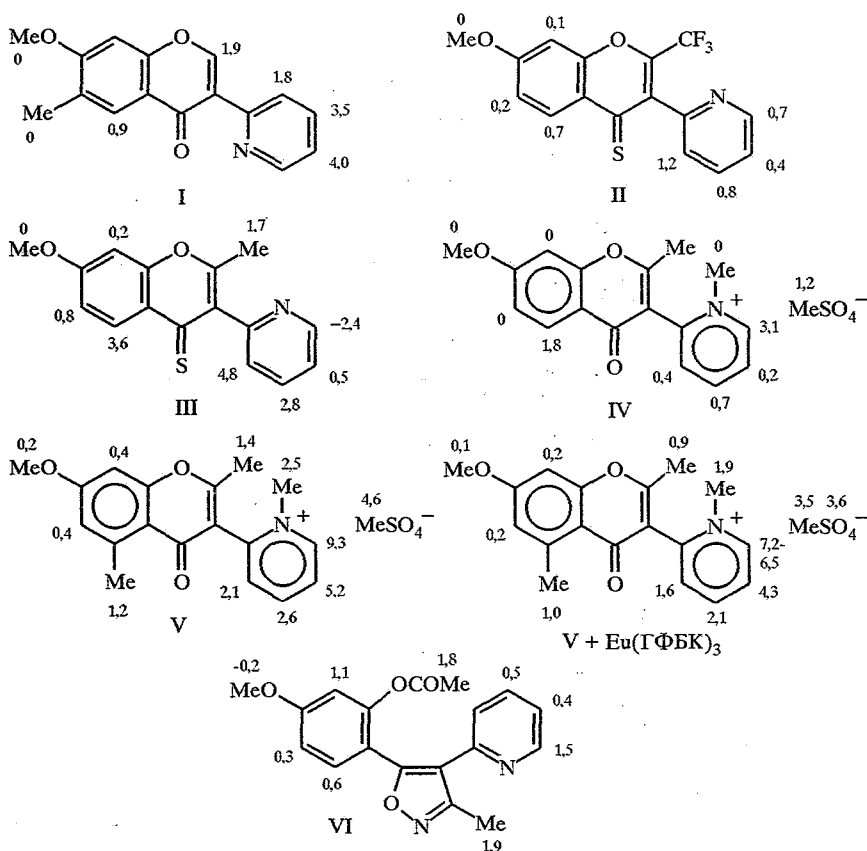


А. В. Туров, В. П. Хиля

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАНТАНОИДНЫХ СДВИГАЮЩИХ РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПИРИДИНОВЫХ АНАЛОГОВ ИЗОФЛАВОНОВ

Изучено взаимодействие лантаноидных сдвигающих реагентов (ЛСР) с пиридиновыми аналогами изофлавонона и их производными. Найдено, что пиридиновый атом азота может повышать координирующую способность электронодонорных групп в молекуле, в частности атома серы в тионовых производных хромена. Показано, что с ЛСР активно реагируют метилсульфаты пиридиниевых солей, содержащих 3-хромоновый заместитель; на эффективность координации влияет наличие пространственных помех вблизи хромонового карбонила. Обсуждено строение аддуктов этих солей с ЛСР.

Гетероциклические аналоги изофлавонов эффективно реагируют с ЛСР, что позволяет выяснять их конформацию, особенности структуры и выявлять хиральность [1—3]. Таким методом изучены производные бензофурана [4, 5], тиазола [6], бензодиоксана и его аналогов [7], а также природных изофлавоноидов [8]. Несмотря на то что пиридиновые аналоги изофлавонона и их многочисленные производные синтезированы достаточно давно [9, 10], они не изучались указанным методом. Между тем такое исследование представляет значительный интерес в связи с высокой биологической активностью ряда производных хромена.



В настоящей работе представлены результаты первичных исследований, выполненных нами для различных производных хромона, содержащих в положении 3 2-пиридилный заместитель (I—V), а также производного изоксазола (VI). При соответствующих протонах приведены величины удельных лантаноидных индуцированных сдвигов (ЛИС) в м. д. в присутствии $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$ для соединения V — также в присутствии гексафлуоробутирилкарбоната европия ($\text{Eu}(\text{ГФБК})_3$). Хромоны I и II синтезированы аналогично известным хромонам III—V [9]: первый получен из 7-гидрокси-6-метил-3-(2-пиридил)хромона (VII), а второй — реакцией тионирования с помощью P_2S_5 2-трифторметил-3-(2-пиридил)-7-метоксихромона (VIII). Для получения замещенного изоксазола VI из 2-метил-3-(2-пиридил)-7-метоксихромона была использована способность 3-гетарилхромонов к рециклизации под действием нуклеофильных реагентов [11—15].

Пиридиновый атом азота является одним из эффективных координационных центров ЛСР [16], поэтому для изученных соединений можно было ожидать больших удельных лантаноидных индуцированных сдвигов. Однако оказалось, что в замещенных 3-(2-пиридил)хромонах этот координационный центр стерически затруднен. Поэтому найденные величины ЛИС сравнительно невелики. Так, при изучении взаимодействия $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$ с соединением I максимальный наблюдаемый ЛИС для одного из β -протонов пиридинового кольца равнялся 4, тогда как для самого пиридина этот параметр может достигать 30...40 м. д., причём в спектре не заметен сигнал α -протона пиридинового цикла, что связано с его сильным уширением, обусловленным эффектом хелатирования (ср. [6]).

Весьма интересным оказалось взаимодействие $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$ с тионовыми производными II и III. Обычно ЛСР либо не координируются с группой $\text{C}=\text{S}$, либо величины ЛИС оказываются весьма небольшими, однако для тионов с пиридиновым фрагментом найдены заметные ЛИС. Особенно большими они оказались в случае соединения III. Наиболее сильно при этом в слабое поле сдвигаются сигналы протона 5-Н тиохромонового ядра и одного из β -протонов пиридинового фрагмента. Отмечен значительный сдвиг в сильное поле сигнала α -протона пиридинового цикла. Если исходить из дипольной природы ЛИС, наблюдаемые сдвиги свидетельствуют о том, что ЛСР координируется с тионовым атомом серы, который сближен в пространстве с пиридиновым атомом азота. Таким образом, в данном случае мы наблюдаем сильное влияние пиридинового ядра на координирующую способность атома серы. Этот необычный эффект может найти применение в координационной химии.

Введение в положение 2 ядра тиохромона электроноакцепторного заместителя приводит к резкому ослаблению координации ЛСР с атомом серы. Так, в трифторметильном производном II уже практически не заметна координация ЛСР с тионовой группой — здесь ЛИС обусловлены главным образом координацией ЛСР с пиридиновым атомом азота.

Интересным оказалось также взаимодействие $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$ с пиридиниевыми солями IV и V. В этих случаях координация ЛСР может происходить как по карбонильному атому кислорода, так и по аниону (координация более простых пиридиниевых солей с ЛСР по аниону изучена подробно [17]). Величины ЛИС, найденные для соли IV, свидетельствуют о том, что самым активным координационным центром является карбонильный атом кислорода. На это указывает наиболее заметный сдвиг сигнала протона 5-Н хромонового ядра, а не метильной группы аниона. В отличие от этого у соединения V, хромоновый карбонил которого пространственно затруднен заместителем 5- CH_3 , координация ЛСР происходит по аниону. Здесь сигнал метильной группы аниона имеет ЛИС 4,6, а сигнал протона 5- CH_3 — только 1,2 м. д. Сигнал α -протона пиридинового цикла в соли V сдвигается сильнее, чем сигнал протонов аниона, хотя координация ЛСР происходит по последнему. Это можно объяснить специфическим строением аддукта ЛСР — соль (ср. [18]), в котором катион и анион расположены по разные стороны от

молекулы ЛСР (своеобразный «сендвич»). Его образование обусловлено тем, что координированный с ЛСР анион оказывается для катиона стерически недоступным, тогда как по другую сторону молекулы ЛСР имеются электронодонорные группировки, эффективно сольватирующие катион и помогающие ему расположиться не слишком далеко от аниона.

Мы исследовали взаимодействие соли V с оптически активным ЛСР — Eu(ГФБК)з. Последний образует аддукт с анионом соли V столь же эффективно, как и Eu(ФОД)з. Поскольку в соединении V, как показывают результаты рассмотрения пространственных моделей, вращение пиридинового фрагмента относительно хромонового ядра невозможно, то оно имеет осевую хиральность с осью, совпадающей с химической связью между гетероциклическими фрагментами. Расщепление ряда сигналов в присутствии Eu(ГФБК)з подтверждает наличие такой хиральности (величины ЛИС для протонов диастереомерных аддуктов при 330 К приведены на формуле). Тот факт, что сигнал метильной группы аниона также является расщепленным, указывает на медленный, в шкале времени ЯМР, обмен между анионами аддуктов антиподов соли V с Eu(ГФБК)з. При снижении температуры становится заметным и расщепление сигналов групп 2- и 5-CH₃.

Таким образом, взаимодействие ЛСР с пиридиновыми аналогами изофлавонона позволяет получить о них дополнительную и важную информацию.

Рециклизация 3-(2-пиридил)хромонов [9] приводит к соединениям со структурой типа VI, содержащим несколько потенциальных центров для взаимодействия с ЛСР, поэтому результат их координации предвидеть трудно. Оказалось, что величины ЛИС для сигналов синтезированного изоксазола VI невелики, причем в основном с ЛСР взаимодействует пиридиновый атом азота. Следовательно, Eu(ФОД)з можно использовать для уточнения структуры соединений такого типа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР измерены на спектрометре Bruker WP-100SY, рабочая частота 100,13 МГц. Внутренний стандарт ТМС. Для работы использовали ЛСР без дополнительной обработки. Удельные ЛИС рассчитывали для серии спектров с последовательно возрастающим количеством ЛСР как средние величины.

2,4-Дигидрокси-5-метил-α-(2-пиридил)ацетофенон (VII) получают из 2-цианметилпиридина и 1,3-диокси-4-метилбензола в присутствии эфирата трехфтористого бора по известной методике [9]. Выход 73%. T_{пл} 241 °С с разложением (из пропанола). Найдено, %: N 5,8. C₁₄H₁₃NO₃. Вычислено, %: N 5,8. Спектр ПМР (DMSO-D₆, здесь и далее протоны пиридинового фрагмента обозначены штрихом): 4,51 (2H, с, CH₂); 12,21 (1H, с, 2-OH); 6,40 (1H, с, 3-H); 10,68 (1H, с, 4-OH); 2,15 (3H, с, 5-CH₃); 7,33 (2H, м, 3'-, 5'-H); 7,78 (1H, т, ³J = 8 Гц, 4'-H); 8,46 м. д. (1H, д, ³J = 5 Гц, 6'-H).

7-Гидрокси-6-метил-3-(2-пиридил)хромон (VII) синтезируют из ацетофенона под действием этилортоформата по методике работы [9]. Выход 90%. T_{пл} 265 °С. Найдено, %: N 5,6. C₁₅H₁₁NO₃. Вычислено, %: N 5,5. Спектр ПМР (DMSO-D₆): 8,64 (1H, с, 2-H); 7,77 (1H, с, 5-H); 2,30 (3H, с, 6-CH₃); 10,63 (1H, с, 7-OH); 6,86 (1H, с, 8-H); 7,28 (3H, м, 3'-, 5'-H); 8,45 м. д. (1H, д, ³J = 4 Гц, 6'-H).

6-Метил-7-метокси-3-(2-пиридил)хромон (I) синтезируют по известной методике [9] из гидроксихромона VII. Выход 88%. T_{пл} 160 °С. Найдено, %: N 5,2. C₁₆H₁₃NO₃. Вычислено, %: N 5,24. Спектр ПМР (CDCl₃): 8,61 (1H, с, 2-H); 7,91 (1H, с, 5-H); 2,35 (3H, с, 6-CH₃); 3,98 (3H, с, 7-OCH₃); 6,77 (1H, с, 8-H); 7,7 (3H м, 2'-, 5'-H); 8,44 м. д. (1H, д, ³J = 4 Гц, 2'-H).

2-Трифторметил-3-(2-пиридил)-7-метокси-4-тиоксохромон (II). Получают из хромона VIII и P₂S₅ по методике работы [9]. Выход 70%. T_{пл} 130...132 °С. Найдено, %: S 9,8. C₁₆H₁₀F₃NO₂S. Вычислено, %: S 9,5. Спектр ПМР (CDCl₃): 8,47 (1H, д, ³J = 8 Гц, 5-H); 7,04 (1H, д, ³J = 8, ⁴J = 2 Гц, 6-H); 3,97 (3H, с, 7-OCH₃); 6,95 (1H, д, 8-H); 7,31 (2H, м, 3'-, 5'-H); 7,78 (1H, т, ³J = 8 Гц, 4'-H); 8,71 м. д. (1H, д, ³J = 4 Гц, 6'-H).

3-Метил-4-(2-пиридил)-5-(2-гидрокси-4-метоксифенил)изоксазол (IX). Смесь 2 ммоль 2-метил-3-(2-пиридил)-7-метоксихромона [9] и 6 ммоль солянокислого гидроксилламина в 4 мл сухого

пиридина выдерживают при 100...115 °С 2 ч и далее горячий раствор вносят в 150 мл воды. Выделившееся масло постепенно затвердевает. Полученный осадок кристаллизуют из водного спирта. Выход 71%. $T_{пл}$ 145 °С. Найдено, %: N 9,8. $C_{16}H_{14}N_2O_3$. Вычислено, %: N 9,9. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 12,81 (1H, с, 2-OH); 6,68 (1H, д, $^3J = 2$ Гц, 3-H); 3,92 (3H, с, 4-ОСН₃); 6,58 (1H, д, д, $^3J = 8$, $^4J = 2$ Гц, 5-H); 7,34 (1H, д, $^3J = 8$, 6-H); 2,55 (3H, с, 3-CH₃ изоксазольного фрагмента); 7,70 (2H, м, 3'-, 5'-H); 7,8 (1H, т, $^3J = 8$ Гц, 4'-H); 8,57 м. д. (1H, д, $^3J = 4$ Гц, 6'-H).

3-Метил-4-(2-пиридил)-5-(2-ацетокси-4-метоксифенил)изоксазол (VI). Смесь 1 ммоль продукта IX в 3 мл уксусного ангидрида кипятят 1 ч, реакционную массу выливают в смесь тонкоизмельченного льда и воды (100 мл). Выпавшее масло при растирании постепенно затвердевает. Полученный осадок отфильтровывают, промывают охлажденной водой и кристаллизуют из спирта. Выход 76%. $T_{пл}$ 99...100 °С. Найдено, %: N 8,6. $C_{18}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: N 8,64.

Авторы выражают благодарность программе INTAS и международной Соросовской программе ISSEP (грант N SPU063069) за финансовую поддержку работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Туров А. В., Хия В. П. // ХГС. — 1996. — № 6. — С. 723.
2. Litkei Gy., Patonay T., Bogнар R., Khilya V., Turov A., Babichev F. // Pharmazie. — 1984. — Vol. 39. — P. 741.
3. Туров А. В., Цао Л., Айтмамбетов А., Хия В. П. // ХГС. — 1993. — № 12. — С. 1631.
4. Туров А. В., Комаров И. В., Хия В. П., Корнилов М. Ю. // Теор. и эксперим. химия. — 1989. — № 5. — С. 689.
5. Grishko L., Turov A., Khilya V., Litkei Gy., Patonay T. // Acta chim. hung. — 1983. — Vol. 112. — P. 401.
6. Туров А. В., Хия В. П. // ХГС. — 1995. — № 9. — С. 1264.
7. Хия В. П., Литкеи Д., Ковтун Е. Н., Аль-Буди Х., Корнилов М. Ю., Туров А. В. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27. — С. 690.
8. Туров А. В., Бондаренко С. П., Хия В. П. // Химия природ. соедин. — 1996. — № 4. — С. 545.
9. Хия В. П., Купчевская И. П., Салихова А. И., Гришко Л. Г., Бабичев Ф. С., Кириллова Л. Г. // ХГС. — 1977. — № 9. — С. 1180.
10. Хия В. П., Бабичев Ф. С., Пивоваренко В. Г., Огороднийчук А. С., Ковалев В. Н., Коваль А. П. // Укр. хим. журн. — 1987. — Т. 53. — С. 315.
11. Купчевская И. П., Хия В. П. // ДАН УССР. Сер. Б. — 1978. — № 3. — С. 236.
12. Хия В. П., Корнилов М. Ю., Купчевская И. П., Вакуленко В. Ф. // Укр. хим. журн. — 1978. — Т. 44. — С. 265.
13. Купчевская И. П., Хия В. П. // ДАН УССР. Сер. Б. — 1979. — № 2. — С. 119.
14. Хия В. П., Гришко Л. Г., Давидкова Т. Л. // ХГС. — 1980. — № 7. — С. 892.
15. Хия В. П., Купчевская И. П., Казаков А. Л., Ткачук Т. М., Голубушина Г. И. // ХГС. — 1982. — № 3. — С. 321.
16. Корнилов М. Ю., Туров А. В. // ХГС. — 1979. — № 10. — С. 1299.
17. Комаров И. В., Туров А. В., Ищенко А. А., Дерезянко Н. А., Корнилов М. Ю. // ДАН. — 1989. — Т. 306, № 5. — С. 1134.
18. Комаров И. В., Туров А. В., Романов Н. Н., Корнилов М. Ю. // ХГС. — 1989. — № 2. — С. 233.

Киевский университет им.Тараса Шевченко,
Киев 252033, Украина
e-mail: ovl@bhfz.kiev.ua

Поступило в редакцию 19.06.97
После переработки 10.11.97