

П. М. Панасюк, С. Ф. Мельникова, И. В. Целинский

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ^{13}C
ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ СТРОЕНИЯ
6(7)-R-ХИНОКСАЛИН-N,N'-ДИОКСИДОВ

Проанализировано влияние заместителей в положении 6 на положение сигналов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C замещенных 1,2,3,4-тетрагидро-5,10-феназин-N,N'-диоксидов, найдены инкременты заместителей, предложена схема расчета химических сдвигов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C 6(7)-R-хиноксалин-N,N'-диоксидов.

Ключевые слова: 1,2,3,4-тетрагидро-5,10-феназин-N,N'-диоксиды, 6(7)-R-хиноксалин-N,N'-диоксиды.

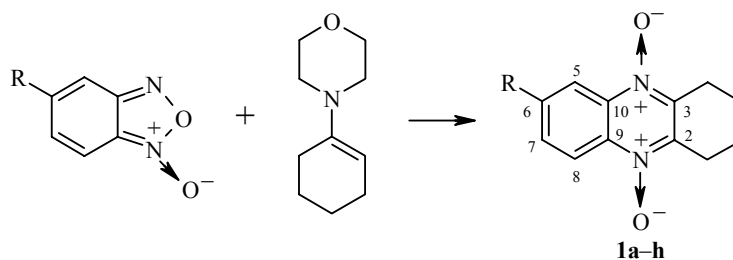
Производные хиноксалин-N,N'-диоксида обладают значительной химиотерапевтической активностью при острых бактериальных инфекциях, в том числе при инфекциях, трудно поддающихся терапии другими антимикробными средствами [1, 2]. Оригинальными представителями этой новой химиотерапевтической группы являются хиноксидин и диоксидин – антибактериальные средства широкого спектра действия [3]. Интерес к этому классу соединений объясняется тем, что соединения, содержащие 1,4-ди-N-оксидный фрагмент, являются цитотоксинами, селективными по отношению к раковым клеткам [4–7].

Одним из путей синтеза хиноксалин-N,N'-диоксидов является реакция бензофуроксанов с нуклеофильными реагентами (бейрутская реакция), однако в результате реакции нередко образуется смесь изомеров, разделить которые и определить их соотношение часто не представляется возможным.

Для определения строения изомерных продуктов бейрутской реакции предлагаем использовать спектры ЯМР ^{13}C . Информация о спектрах ЯМР ^{13}C этого класса гетероциклических соединений весьма незначительна, однако знание их особенностей может заметно облегчить отнесение сигналов атомов углерода в новых представителях этого класса.

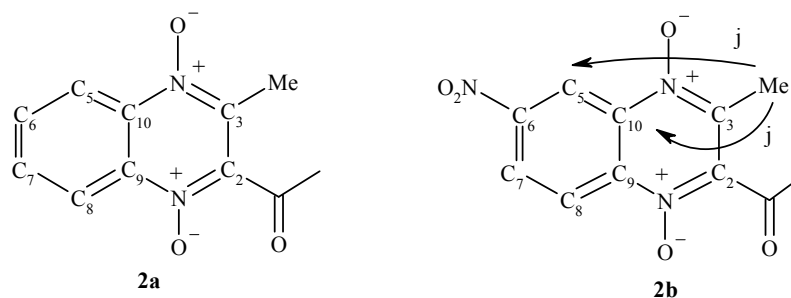
Для определения влияния заместителя в положении 6 бензольного кольца хиноксалин-N,N'-диоксидов на химические сдвиги сигналов атомов углерода (инкрементов заместителей) использовали спектры замещенных 1,2,3,4-тетрагидро-5,10-феназин-N,N'-диоксидов **1a–h**, полученных взаимодействием замещенных бензофуроксанов с морфолиноциклогексеном [8]. Строение их подтверждено данными элементного анализа, ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрокопии.

Отнесение сигналов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C сделано на основании анализа спектров, снятых без подавления спин-спинового взаимодействия (ССВ) с протонами, и экспериментов по селективному подавлению гетероядерного ССВ. Кроме того, отнесению сигналов соединений **1e** и **1f** способствовало наличие ССВ между ядрами фтора заместителя и ядрами углерода 5,6,7,8,10 (**1e**) и 5,6,7 (**1f**).



a R = OMe, **b** R = Me, **c** R = Br, **d** R = Cl, **e** R = F, **f** R = CF₃, **g** R = COOMe, **h** R = H

Для иллюстрации предлагаемого метода рассмотрим спектр 6-бромхиноксалин-N,N'-диоксида (**1c**). Сигналы атомов C₍₅₎, C₍₇₎ и C₍₈₎ (табл. 1) легко определяются по их относительно высокой интенсивности (эффект Оверхаузера) и их отнесение очевидно из спектра, снятого с селективным подавлением протона в положении 5 (δ 8.635 м. д., д, $^2J_{\text{H}(5)-\text{H}(7)} = 2.07$ Гц). Так же легко могут быть отнесены и сигналы атомов C₍₂₎ и C₍₃₎ – они имеют одинаковую форму в спектре, снятом без подавления ССВ с ядрами ^1H , и не изменяются при подавлении протона в положении 5. Их взаимное расположение зависит от электронного эффекта заместителя в положении 6: при наличии электронодонорного заместителя сигнал атома C₍₂₎ находится в более сильном поле, а при наличии электроноакцепторного заместителя – в более слабом [9]. Отнесение остальных сигналов сделано на основании анализа спектра, снятого с подавлением протона в положении 5 (рисунок), в котором сигнал атома углерода в *ipso*-положении представляет собой дублет дублетов (взаимодействие с протонами в положениях 7 и 8 с константами 7 и 4 Гц соответственно), сигналы атомов C₍₉₎ и C₍₁₀₎ представляют собой дублеты (взаимодействие с протоном в положениях 5 и 7 соответственно). При этом линии сигнала атома C₍₉₎ уширены из-за ССВ с протоном положения 8 ($J \approx 2$ Гц). Химические сдвиги атомов углерода 6-замещенных 1,2,3,4-тетрагидро-5,10-феназин-N,N'-диоксидов **1a-h** приведены в табл. 1.



Влияние нитрогруппы в бензольном кольце хиноксалин-N,N'-диоксидов на химические сдвиги ядер углерода определяли на основании спектров 2-ацетил-3-метилхиноксалин-N,N'-диоксида (**2a**) [10] и описанного нами ранее 2-ацетил-3-метил-6-нитрохиноксалин-N,N'-диоксида (**2b**) [11].

Т а б л и ц а 1

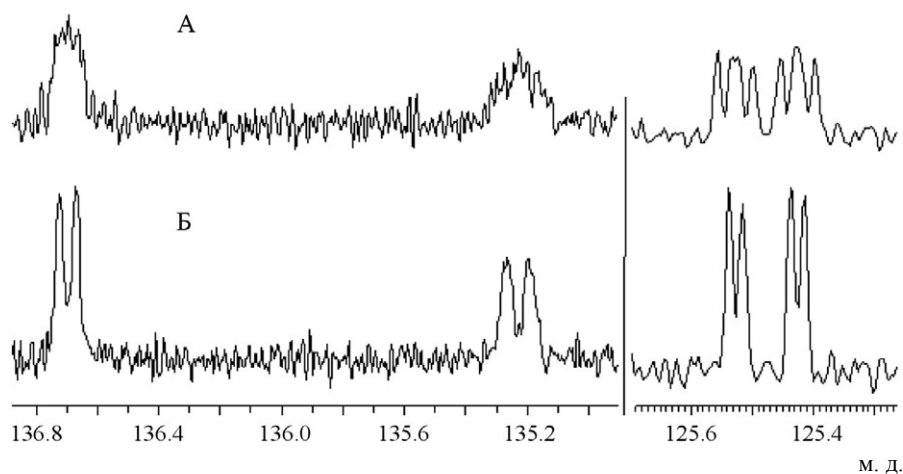
Спектры ЯМР ^{13}C соединений **1a–h**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.							
	$\text{C}_{(2)}$	$\text{C}_{(3)}$	$\text{C}_{(5)}$	$\text{C}_{(6)}$	$\text{C}_{(7)}$	$\text{C}_{(8)}$	$\text{C}_{(9)}$	$\text{C}_{(10)}$
1a	140.10	142.66	98.16	161.80	122.96	121.15	131.85	137.74
1b	141.46	142.28	118.66	142.14	132.76	119.48	134.96	136.41
1c	142.49	143.15	122.24	125.48	134.13	121.22	135.27	136.74
1d	142.43	143.23	119.04	137.54	131.51	121.27	134.96	136.64
1e	141.66	143.13	104.40	162.62	120.18	122.56	133.15	136.75
1f	143.58	144.13	118.27	132.76	126.67	121.38	137.73	136.14
1g	144.00	143.11	118.34	132.30	125.89	120.33	138.28	136.32
1h	142.33	142.33	119.76	130.85	130.85	119.76	136.60	136.60

Т а б л и ц а 2

Инкременты заместителей ($\Delta\delta_{\text{R}}$) для расчета спектров ЯМР ^{13}C 6-R-хиноксалин-N,N'-диоксидов

R	$\Delta\delta_{\text{R}}$							
	$\text{C}_{(2)}$	$\text{C}_{(3)}$	$\text{C}_{(5)}$	$\text{C}_{(6)}$	$\text{C}_{(7)}$	$\text{C}_{(8)}$	$\text{C}_{(9)}$	$\text{C}_{(10)}$
OMe	-2.23	0.33	-21.60	30.95	-7.89	1.39	-4.75	1.14
Me	-0.87	-0.05	-1.10	11.29	1.91	-0.28	-1.64	-0.19
Br	0.16	0.82	2.48	-5.37	3.28	1.46	-1.33	0.14
Cl	0.10	0.90	-0.72	6.69	0.66	1.51	-1.64	0.04
F	-0.67	0.80	-15.36	31.77	-10.67	2.80	-3.45	0.15
CF ₃	1.25	1.80	-1.49	1.91	-4.18	1.62	1.13	-0.46
COOMe	1.67	0.78	119.76	1.45	-130.85	0.57	1.68	-0.28



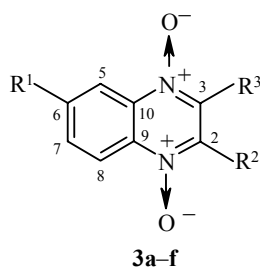
Фрагменты спектров ЯМР ^{13}C соединения **1c**, снятые без подавления ССВ с ядрами ^1H (А) и с селективным подавлением протона в положении 5 (Б)

Правильность определения положения заместителей в соединении **2b** подтверждается наличием ССВ между протонами метильной группы в положении 3 и атомами $\text{C}_{(5)}$ и $\text{C}_{(10)}$, что доказано с помощью импульсной последовательности COLOC и спектра, снятого с селективным подавлением протонов метильной группы в положении 3. Значения инкрементов заместителей (табл. 2) рассчитывали по уравнению

$$\Delta \delta_{nR} = \delta_{nR} - \delta_{nH},$$

где $\Delta \delta_{nR}$ – инкремент заместителя R для положения n; δ_{nR} – химический сдвиг атома $\text{C}_{(n)}$ 6-R-хиноксалин-N,N'-диоксида; δ_{nH} – химический сдвиг атома $\text{C}_{(n)}$ 6-H-хиноксалин-N,N'-диоксида.

Применимость предложенной схемы подтверждена на примере расчета спектров хиноксалин-N,N'-диоксидов **3a–f**. Как видно из табл. 3, в целом наблюдается довольно хорошая сходимость экспериментальных и расчетных данных.



- a** $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{COMe}$; **b** $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = \text{CN}$; **c** $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{COMe}$; **d** $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = \text{CN}$; **e** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = \text{CN}$; **f** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{CN}$, $\text{R}^3 = \text{NH}_2$

Спектры ЯМР ^{13}C соединений 3a–f

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (расчет / эксперимент)							
	C ₍₂₎	C ₍₃₎	C ₍₅₎	C ₍₆₎	C ₍₇₎	C ₍₈₎	C ₍₉₎	C ₍₁₀₎
3a	<u>136.5</u>	<u>139.9</u>	<u>98.2</u>	<u>162.3</u>	<u>124.5</u>	<u>121.4</u>	<u>132.9</u>	<u>137.7</u>
	137.0	140.6	99.2	162.4	124.7	122.1	133.5	138.3
3b	<u>143.5</u>	<u>108.8</u>	<u>97.9</u>	<u>158.3</u>	<u>126.1</u>	<u>119.2</u>	<u>131.9</u>	<u>132.7</u>
	145.0	108.3	98.3	158.5	125.8	119.6	132.5	132.4
3c	<u>138.0</u>	<u>140.3</u>	<u>104.4</u>	<u>163.1</u>	<u>121.7</u>	<u>122.8</u>	<u>134.2</u>	<u>136.7</u>
	137.8	140.1	104.7	162.9	121.8	122.9	134.7	137.3
3d	<u>145.0</u>	<u>109.3</u>	<u>104.1</u>	<u>159.1</u>	<u>123.3</u>	<u>120.6</u>	<u>133.2</u>	<u>131.7</u>
	145.7	109.3	104.6	160.3	123.3	120.6	134.1	131.9
3e	<u>144.8</u>	<u>108.5</u>	<u>118.4</u>	<u>138.6</u>	<u>135.9</u>	<u>117.5</u>	<u>135.0</u>	<u>131.3</u>
	145.4	108.5	118.3	138.1	136.4	117.8	135.2	131.5
3f	<u>107.6</u>	<u>145.7</u>	<u>116.7</u>	<u>145.3</u>	<u>129.3</u>	<u>119.2</u>	<u>129.9</u>	<u>136.5</u>
	107.8	145.7	116.8	145.6	129.4	119.5	130.1	136.6

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{13}C сняты на приборе Bruker AM 500 (500 и 125 МГц). Химические сдвиги измерены относительно сигналов растворителя (77 для CDCl_3 и 39.43 м. д. для DMSO-d_6) и приведены в δ -шкале.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. Н. Падейская, Г. Н. Першин, К. А. Белозерова, *Фарм. и токсикол.*, 702 (1966).
2. Е. Н. Падейская, А. С. Елина, Г. Н. Першин, Л. Г. Цырульникова, К. А. Белозерова, *Фарм. и токсикол.*, 617 (1967).
3. A. Monge, J. A. Palop, A. Lopez de Cerain, V. Senador, F. J. Martinez-Crespo, Y. J. Sainz, *J. Med. Chem.*, **38**, 1786 (1995).
4. A. Monge, F. J. Martinez-Crespo, A. Lopez de Cerain, J. A. Palop, V. Senador, *J. Med. Chem.*, **38**, 4488 (1995).
5. A. Monge, J. A. Palop, M. Gonzales, F. J. Martinez-Crespo, A. Lopez de Cerain, Y. J. Sainz, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1213 (1995).
6. F. J. Martinez-Crespo, J. A. Palop, Y. J. Sainz, S. Narro, V. Senador, M. Gonzales, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1671 (1996).
7. A. O. Ortega, M. J. Moranco, F. J. Martinez-Crespo, Y. J. Sainz, M. E. Montoya, A. Lopez de Cerain, A. Monge, *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 21 (2000).
8. N. A. Mufarrrij, M. J. Haddadin, C. H. Issidorides, J. W. McFarland, J. D. Johnson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 965 (1972).
9. W. Kitching, M. Bullpit, D. Gartshore, *J. Org. Chem.*, **42**, 2411 (1977).
10. A. F. Kluge, M. L. Maddox, G. S. Lewis, *J. Org. Chem.*, **45**, 1909 (1980).
11. П. М. Панасюк, С. Ф. Мельникова, И. В. Целинский, *ЖОрХ*, **37**, 937 (2001).

Санкт-Петербургский государственный
технологический институт
(технический университет),
Санкт-Петербург 190013, Россия
e-mail: sfm@fromru.com

Поступило в редакцию 25.06.2003
После доработки 01.04.2005