

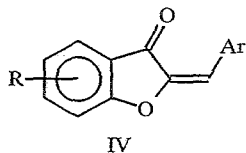
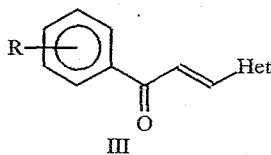
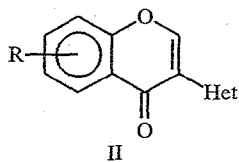
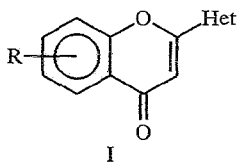
А. В. Туров, В. П. Хиля

ИЗУЧЕНИЕ СТРОЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФЛАВОНОИДОВ С ПОМОЩЬЮ ЛСР И РОДСТВЕННЫХ МЕТОДИК СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ¹H

(ОБЗОР)

Описан подход к определению структуры гетероциклических аналогов и производных флавонона, изофлавонона, халкона и аурона путем измерения их спектров ЯМР ¹H в присутствии лантаноидных сдвигающих реагентов и в ароматическом растворителе. Обсуждены вопросы координации лантаноидных сдвигающих реагентов с молекулами субстрата и освещен круг задач, для решения которых данный подход является наиболее эффективным. Приведены примеры решения конкретных проблем.

Флавоноиды, входящие в число наиболее распространенных природных гетероциклических соединений, содержатся во многих растениях и выполняют разнообразные физиологические функции. В связи с этим проводятся исследования, посвященные синтезу флавоноидов и введению в их молекулы различных функциональных групп. Полученные таким образом модифицированные флавоноиды обладают полезной биологической активностью [1], а некоторые из них используются в качестве лекарственных средств. Одним из важнейших классов модифицированных флавоноидов являются их гетероциклические аналоги, в которых гетероцикл занимает место фенильного заместителя. Среди этих соединений найдены препараты, обладающие сахароснижающей, гепатопротекторной, анаболической, гипогликемической, антивирусной и другими типами биологической активности [2—8]. Часто соединение имеет не один, а несколько типов биологической активности, обеспечивая, таким образом, комплексное лечение ряда заболеваний. Токсичность препаратов при этом оказывается весьма низкой. Характер биологической активности флавоноидов, содержащих гетероциклический заместитель, обусловил интенсивные работы в направлении их синтеза и биологического скрининга. В связи с этим важное значение приобретает разработка эффективных методов установления строения и конформации этих соединений. В данной работе обсужден один из возможных подходов к решению проблемы, включающий использование метода лантаноидных сдвигающих реагентов (ЛСР), гомоядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО) и сдвигов, индуцированных ароматическим растворите-



R = Alk, OH, OAlk, OCOMe, OMe

лем (СИАР). Этот подход в течение ряда лет применялся нами при изучении разнообразных 2-гетарилхромонов (I), 3-гетарилхромонов (II), гетероциклических аналогов халкона (III) и ауранов (IV), а также их гидрированных аналогов. Здесь мы попытались обобщить полученные результаты.

1. КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ФЛАВОНОИДОВ С ЛСР

В последние годы метод ЛСР широко применяется для упрощения спектров ПМР, структурного и конформационного анализа органических соединений. Необходимым условием успешного его применения является наличие в молекуле исследуемого соединения электронодонорных групп, способных взаимодействовать с ЛСР, и их достаточная растворимость в таких растворителях, как хлороформ, бензол и ацетонитрил. Как следует из структурных формул, в молекулах гетероциклических аналогов флавоноидов имеется по крайней мере один центр координации с ЛСР — карбонильная группа. Этот факт позволяет использовать ЛСР для изучения большого числа соединений. При наличии координации с ЛСР в спектрах ЯМР ^1H флавоноидов наблюдаются сильные парамагнитные смещения сигналов (особенно тех протонов, которые расположены вблизи координационного центра молекулы), поскольку наблюдающиеся лантаноидные индуцированные сдвиги (ЛИС) имеют в основном псевдоконтактную природу. Их величины для i -го протона могут быть вычислены по соотношению МакКоннела—Робертсона [9], которое для аксиально-симметричных аддуктов имеет вид:

$$\Delta H_i = (3 \cos 2\theta_i - 1)/r^3, \quad (1)$$

где r и θ — полярные координаты протона в молекуле при условии, что координационный центр расположен в начале координат. С помощью расчетов по данному уравнению удастся решать многие структурные и конформационные проблемы.

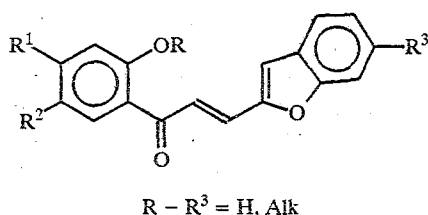
Положение осложняется в тех случаях, когда молекулы флавоноидов содержат фенольные гидроксилы. Эти группы, с одной стороны, снижают растворимость соединения, а с другой — могут вызвать деструкцию таких ЛСР, как $\text{Eu}(\text{ДПМ})_3$ [21]. Хотя для тиазольных аналогов халкона и было показано [10], что применение в качестве ЛСР $\text{Yb}(\text{ФОД})_3$ позволяет получить значительные ЛИС при сохранении мультиплетной структуры сигналов, все же для экспериментов с ЛСР больше подходят алкилированные либо ацилированные производные фенолов. Обычно при работе с такими соединениями удастся получить достаточно большие величины ЛИС и определить местоположение иона лантаноида в аддукте расчетными методами [11, 12]. Расчеты показывают, что ион лантаноида в аддуктах с большинством флавоноидов находится на расстоянии 2,3...2,7 Å от атома кислорода карбонильной группы и смещается на угол 10...30° в сторону от имеющихся вблизи этого атома кислорода заместителей. Наличие объемных заместителей рядом с карбонильной группой может сильно ослабить ее координацию с ЛСР, что приводит к уменьшению величин ЛИС [13].

В случаях, когда в молекуле исследуемого соединения помимо хромонового карбонила присутствуют другие координационные центры, ситуация может осложниться. В зависимости от соотношения констант комплексообразования ЛСР по каждому из координационных центров координация может идти либо по наиболее активному центру, либо по двум (или нескольким) центрам в различной степени. Об этом можно судить по ЛИС сигналов протонов, расположенных вблизи каждого из координацион-

ных центров. При участии в комплексообразовании более чем одного координационного центра расчеты структуры аддукта по уравнению МакКоннелла—Робертсона обычно к успеху не приводят [10]. Следует отметить, что ситуация, когда в молекуле присутствуют два близких по комплексообразующей способности координационных центра, встречается не слишком часто, поэтому в большинстве случаев образуется аддукт ЛСР с наиболее активным координационным центром. Это можно использовать при изучении методом ЛСР флавоноидов, содержащих одновременно фенольный гидроксил и гетероциклический заместитель, способный к комплексообразованию. Как было продемонстрировано на 3-пиридиновом аналоге 2'-гидроксиалкона [10, 14], величины ЛИС определяются исключительно координацией по атому азота пиридинового кольца. Фенольный гидроксил при этом комплексообразованию не препятствует.

2. ХЕЛАТООБРАЗОВАНИЕ МЕЖДУ ЛСР И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ АНАЛОГАМИ ФЛАВОНОИДОВ

Ряд интересных особенностей наблюдается при комплексообразовании ЛСР с молекулами, содержащими два координационных центра в непосредственной близости один от другого. Этот эффект был обнаружен [15, 16] при изучении аналогов халконов, имеющих строение

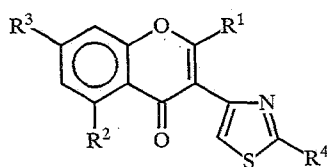


Указанные соединения при $R = H$ практически не реагируют с ЛСР, и в их спектрах 1H в присутствии $Eu(ФОД)_3$ парамагнитные сдвиги не наблюдаются, при $R = CH_2Ph$, наоборот, происходит эффективное комплексообразование и величины ЛИС для сигналов ряда протонов могут достигать 8 м. д. Таким образом, введение в молекулу бензилоксигруппы, которая сама по себе с ЛСР практически не взаимодействует, привело к улучшению координации молекулы с ЛСР. Величины ЛИС свидетельствуют о том, что в комплексообразовании принимают участие атомы кислорода как карбонильной, так и эфирной групп, т. е. об образовании аддукта хелатного типа (см. также [18]).

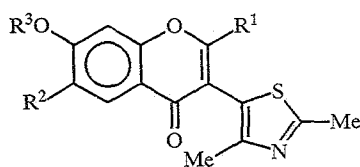
Хелатирование может не только улучшать взаимодействие молекулы с ЛСР, но и вызывать нежелательные эффекты, в частности сильные уширения ряда сигналов. Мы подробно изучили взаимодействие ЛСР с бидентатными соединениями на примере замещенных 3-тиазолилхромонов IIa—п.

Структура соединений подобрана таким образом, чтобы их молекулы содержали в хромоновом и тиазольном ядрах заместители, различающиеся объемом и электронной природой. Варьировалось также место сочленения 3-хромонового остатка с ядром тиазола. Изучалось взаимодействие с такими ЛСР, как $Eu(ФОД)_3$ и $Eu(ГФБК)_3$.

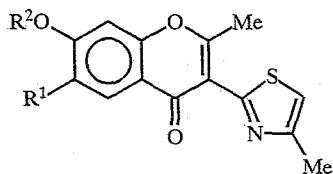
В таблице приведены величины удельных ЛИС (сдвиги, экстраполированные на молярное соотношение ЛСР—субстрат 1 : 1) изученных 3-тиазолилхромонов. Видно, что величины ЛИС сильно зависят от имеющихся в молекуле заместителей. Так, в соединениях IIa—г, не содержащих заместителей в положении 2 тиазольного кольца, максимальные ЛИС наблюдаются для сигнала протона 2-Н тиазола, что свидетельствует о



Па - Пк



Пл - Пн



По - Пп

Па $R^1=R^2=R^4=H$, $R^3=OCH_2COOC_2H_5$; б $R^1=R^2=R^4=H$, $R^3=OCOMe$;
 в $R^1=CF_3$, $R^2=R^4=H$, $R^3=OMe$; г $R^1=CF_3$, $R^2=OH$, $R^3=Me$, $R^4=H$;
 д $R^1=R^2=H$, $R^3=OCOMe$, $R^4=Me$; е $R^1=R^4=Me$, $R^2=H$, $R^3=OMe$;
 ж $R^1=H$, $R^2=OCOMe$, $R^3=R^4=Me$; з $R^1=H$, $R^2=R^4=Me$, $R^3=OCOMe$;
 и $R^1=R^2=H$, $R^3=OCOMe$, $R^4=Ph$; к $R^1=CF_3$, $R^2=H$, $R^3=OMe$, $R^4=Ph$;
 л $R^1=R^2=H$, $R^3=CH_2OCOC_2H_5$; м $R^1=R^2=H$, $R^3=Me$; н $R^1=R^2=R^3=Me$;
 о $R^1=C_3H_7$, $R^2=COMe$; п $R^1=H$, $R^2=Me$

координации ЛСР именно с атомом азота тиазольного кольца. Второй потенциальный координационный центр 3-тиазолилхромонов — атом кислорода карбонильной группы хромонового ядра — также принимает некоторое участие в координации с ЛСР, что видно по заметному ЛИС сигнала протона 5-Н хромонового фрагмента, однако степень координации здесь оказывается намного меньшей. Об этом свидетельствует также

Т а б л и ц а

Величины удельных ЛИС протонов 3-тиазолилхромонов
в аддуктах с $Eu(ФОД)_3$

Соединение	Протоны хромонового ядра					Протоны ядра тиазола		
	2-R	5-R	6-R	7-R	8-H	2-R	4-R	5-H
Па	H; 2,4	H; 2,8	H; 0,5	0,0*	0,2	H; 7,3	—	2,7
Пб	H; 2,6	H; 3,4	H; 0,6	CH ₃ ; 0,2	0,5	H; 6,9	—	2,9
Пв	—	H; 3,1	H; 0,5	CH ₃ ; 0,1	0,0	H; 6,5	—	4,3
Пг	—	ОН; 4,8	H; 0,4	CH ₃ ; -0,1	0,1	H; 5,5	—	4,8
Пд	H; 2,9	H; 12,6	H; 2,1	CH ₃ ; 0,6	2,2	CH ₃ ; 9,4	—	8,9
Пе	CH ₃ ; 1,3	H; 8,0	H; 1,7	CH ₃ ; 0,5	0,8	CH ₃ ; 13,3	—	4,5
Пж	H; -0,2	CH ₃ ; 1,8	H; 2,4	CH ₃ ; 0,7	0,9	CH ₃ ; 12,8	—	0,0
Пз	H; -0,4	CH ₃ * ²	H; 2,3	CH ₃ ; 0,5	0,9	CH ₃ ; 10,6	—	0,0
Пи	H; 3,7	H; 11,1	H; 1,1	CH ₃ ; 1,2	2,8	Ph; 0,6* ³		10,5
Пк	—	H; 9,2	H; 0,6	CH; 0,6	2,1	Ph; 0,9* ³		7,8
Пл	H; 2,8	H; 5,3	H; 0,4	CH ₂ ; 1,5	1,8	CH ₃ ; 0,2	CH ₃ ; 3,0	—
Пм	H; 3,1	H; 6,0	H; 0,2	CH ₃ ; 0,3	1,5	CH ₃ ; 1,0	CH ₃ ; 1,8	—
Пн	CH ₃ ; 3,0	H; 3,7	CH ₃ ; -0,4	CH ₃ ; 0,6	1,0	CH ₃ ; 1,5	CH ₃ ; 1,1	—
По	CH ₃ ; 1,1	H; 2,2	CH ₂ ; 0,5	CH ₃ ; 0,2	0,9	—	CH ₃ ; 4,9	0,7
Пп	CH ₃ ; 4,4	H; 8,6	H; 2,4	CH ₃ ; 0,6	1,2	—	CH ₃ ; 12,3	3,5

* ЛИС всех протонов заместителя.

*² Сигнал сильно уширен.

*³ Сигнал орто-протонов фенила.

отсутствие существенных изменений ЛИС при введении в положение 2 хромонового ядра электроноакцепторной группы CF_3 (соединение Пв) и гидроксильной группы (соединение Пг), стерически препятствующей координации ЛСР по хромоновому карбонилу.

В случае производных Пд—ж, содержащих метильную группу в положении 2 тиазольного кольца, ситуация существенно меняется. В отсутствие дополнительных помех комплексообразованию (соединение Пд) наблюдаются большие ЛИС для сигналов как протонов, расположенных вблизи хромонового карбонила (протоны 5-Н хромонового и 5-Н тиазольного циклов), так и группы 2- CH_3 ядра тиазола. Введение заместителей в положение 5 хромонового ядра (соединения Пж—з) ведет к уменьшению ЛИС сигналов 5-Н хромонового фрагмента и протона 5-Н тиазольного кольца и некоторому возрастанию ЛИС сигнала группы 2- CH_3 в тиазольном цикле. Таким образом, в продуктах Пд—з, как и в случае соединений Па—г, координация с ЛСР происходит по двум имеющимся в молекуле координационным центрам. Эффективность координации определяется наличием пространственных помех комплексообразованию. Неожиданными здесь являются большие величины ЛИС сигнала группы 2- CH_3 в соединениях Пд—з по сравнению с ЛИС сигнала группы 2-Н в производных Па—г, хотя введение метильной группы в положение 2 ядра тиазола должно было бы ухудшить координацию с ЛСР из-за возрастания стерических помех комплексообразованию. Этого не происходит, вероятно, вследствие увеличения электронодонорности ядра тиазола в продуктах Пд—з, обусловленного смещением электронной плотности от метильной группы.

Весьма своеобразным оказалось взаимодействие с ЛСР продукта Пз. При добавлении $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$ в количестве менее 2 мол. % сигнал протонов группы 5- CH_3 хромона упирается настолько, что его наблюдение в спектре становится невозможным. Одновременно, хотя и в меньшей степени, упирается сигнал группы 2- CH_3 тиазола. Сигналы остальных протонов аномальных уширений не обнаруживают. При увеличении количества ЛСР от 30 до 110 мол. % значение полуширины сигнала 2- CH_3 в тиазольном цикле уменьшается от 60 до 10 Гц. Однако сигнал группы 5- CH_3 при этом в спектре так и не появляется. Мы считаем, что наблюдающиеся эффекты связаны с уменьшением скорости обмена между координированными и некоординированными молекулами субстрата и, как следствие, возникновением обменных уширений, особенно сильных для сигналов протонов с большими величинами ЛИС [10]. В свою очередь, замедление обмена может быть обусловлено упрочнением аддукта молекулы субстрата с ЛСР, связанным с хелатообразованием. В продукте Пж данный эффект не наблюдается из-за полного отсутствия взаимодействия ЛСР с хромоновым карбониллом вследствие больших стерических помех комплексообразованию.

В продуктах Пи—к, имеющих 2-фенильный заместитель в ядре тиазола, сигналы протонов этого заместителя при действии ЛСР смещаются весьма слабо, что говорит об отсутствии координации ЛСР с гетероциклическим атомом азота ядра тиазола. Сравнение ЛИС этих производных с соответствующими величинами в метилсодержащем аналоге Пд показывает, что координация ЛСР по гетероциклическому атому азота мало влияет на сигналы протонов хромонового фрагмента (по-видимому, вследствие специфической взаимной ориентации тиазольного и хромонового фрагментов).

В продуктах Пл—н, в которых хромоновый фрагмент связан с положением 5 ядра тиазола, ЛИС оказались меньше, чем в соединениях Па—к. Здесь координация по гетероциклическому атому ядра тиазола осуществляется слабо, о чем свидетельствует небольшой (менее 1,5 м. д.) ЛИС сигнала протонов группы 2- CH_3 , связанной с этим заместителем. Образование аддукта ЛСР с хромоновым карбониллом также происходит

менее эффективно из-за значительных пространственных помех, вызванных атомом серы и группой 4-CH₃ тиазольного кольца.

Соединение Пп по расположению центров координации с ЛСР напоминает производное хромона Пд. Соответственно их координация с ЛСР осуществляется эффективно как по тиазольному атому азота, так и по хромоновому карбонилу. Наибольшие ЛИС наблюдаются для протонов группы 4-CH₃ ядра тиазола и протона 5-Н хромонового фрагмента. У продукта По, содержащего 6-пропильный заместитель, препятствующий координации с ЛСР по хромоновому карбонилу, ЛИС оказались намного меньше.

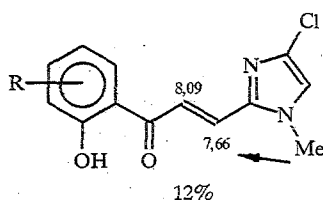
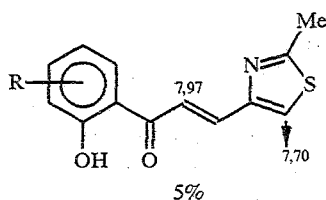
Таким образом, на координацию ЛСР с бидентатными 3-тиазолилхромонами существенное влияние оказывают наличие и природа заместителей вблизи координационных центров обоих гетероциклических фрагментов. Данный вывод имеет для флавоноидов достаточно общий характер и его следует учитывать при работе с другими классами этих соединений.

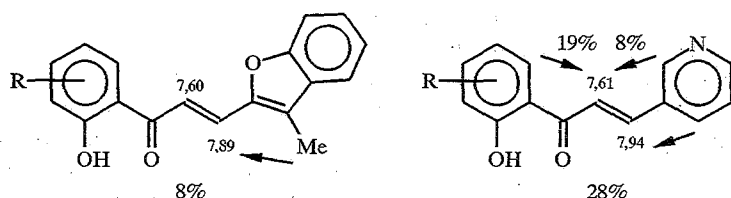
3. УСТАНОВЛЕНИЕ СТРОЕНИЯ, СПЕКТРАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ И КОНФОРМАЦИИ ХАЛКОНОВ И ИХ ЭПОКСИДОВ

При анализе спектров ПМР гетероциклических аналогов халконов часто возникает вопрос об отнесении сигналов олефиновых протонов, поскольку по величинам их химических сдвигов можно делать выводы об электронных эффектах в молекуле. Эти сигналы имеют вид двух дублетов с КССВ 14...15 Гц. Заранее обычно невозможно сказать, какой из олефиновых протонов располагается в более слабом поле. При добавлении ЛСР эти сигналы смещаются практически одинаково. Мы нашли, что при наличии в молекуле халкона остатка электронодонорных гетероциклов наиболее просто отнесение данных сигналов может быть сделано на основании величин СИАР. При измерении спектров ЯМР ¹H в бензоле для α-протона (относительно карбонильной группы) наблюдаются небольшие смещения сигнала в слабое поле по сравнению с его положением в хлороформе, а для сигнала β-протона в бензоле всегда происходит сдвиг в сильное поле. На этом основании были сделаны отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹H 1,3-, 1,4-бензодиоксановых и 1,5-бензодиоксепановых аналогов халкона и установлено, что для данных производных сигнал α-протона всегда располагается в более сильном поле, чем сигнал β-протона. Результаты подтверждены с помощью синтеза и измерения спектров ряда дейтерированных аналогов [18].

При изучении халконов с электроноакцепторными заместителями, такими, как 3-пиридил, 2-имидазолил, 2-бензофурил, метод СИАР оказался неэффективным вследствие слабой ассоциации молекулы бензола с карбонильной группой изученных халконов. Наблюдающиеся в бензоле сдвиги сигналов субстрата в данном случае обусловлены в основном ассоциацией бензола с π-электронной системой гетероциклического заместителя.

Отнесения сигналов удалось сделать с использованием ЯЭО [14, 25]. Так, были найдены следующие величины возрастания интенсивности сигналов:



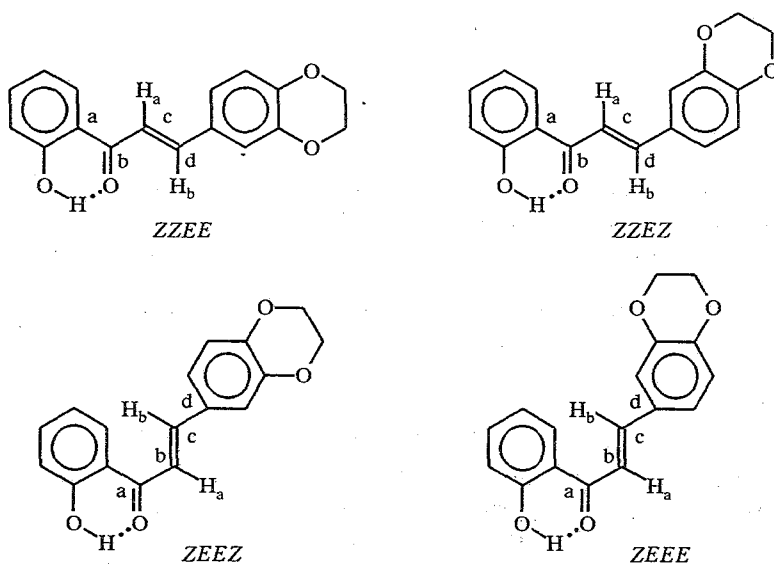


На основании этого показано, что в производных тиазола и имидазола сигнал β -олефинового протона расположен в более сильном поле, а в халконах с 3-пиридилным и 2-бензофурильным заместителями — в более слабом.

Интересным аспектом стереохимии гетероциклических аналогов халконов является ориентация заместителей при олефиновой двойной связи, соединяющей гетероциклические фрагменты. Мы изучили этот вопрос для халконов, содержащих фрагменты 1,3-, 1,4-бензодиоксана, 1,5-бензодиоксепана, их 2-О-бензилированных производных, а также их тиазольных, имидазольных и пиридиновых аналогов.

Как следует из полученных спектров ЯМР ^1H , на основании величин химических сдвигов невозможно сделать каких-либо определенных выводов относительно конформации имеющейся в молекулах халконов цепи сопряжения. Единственное, что не вызывает сомнений, — это *транс*-ориентация олефиновых протонов, поскольку КССВ между этими протонами лежат в пределах 14...16 Гц.

Величины СИАР производных электронодонорных гетероциклов позволяют сделать определенные выводы относительно конформации цепи сопряжения в молекулах халконов. При этом мы воспользовались моделью Конноли и МакГриндла [19] для ассоциации карбонильной группы с молекулой бензола. Согласно данной модели, если через карбонильный атом кислорода провести плоскость, перпендикулярную линии связи $\text{C}=\text{O}$, то протоны, расположенные относительно этой плоскости со стороны карбонильного атома углерода, испытывают отрицательные СИАР (сдвиги в слабое поле), а протоны, расположенные по другую сторону от проведенной плоскости — положительные СИАР (сдвиги в сильное поле). В молекулах халконов с заместителем 2-ОН вращение вокруг одной из ординарных химических связей цепи сопряжения (связь *a*) сильно затруднено вследствие образования прочной внутримолекулярной водородной связи. Поэтому для таких халконов можно предположить четыре плоские конформации:

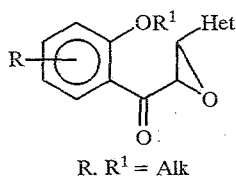


С помощью метода молекулярной механики мы нашли изменение энергии молекул халконов при вращении вокруг связей *b* и *d*. Оказалось, что наиболее выгодными являются конформации *ZZEE* и *ZZEZ*, тогда как в двух других конформациях имеется максимум энергии, связанный с пространственными затруднениями, возникающими между олефиновым протоном и близлежащим протоном бензольного кольца 6-Н. Реализация несколько неплоской конформации хотя и приводит к уменьшению пространственных помех, однако энергия такого состояния все же значительно больше, чем для конформаций *ZZEE* и *ZZEZ*. Равенство энергий для конформаций *ZZEE* и *ZZEZ* говорит о том, что молекулы халконов существуют в виде смеси равных количеств данных конформеров с большой, в шкале времени ЯМР, скоростью перехода между ними. Косвенным подтверждением этому является отсутствие заметного возрастания интенсивности сигналов ароматических протонов гетероциклического фрагмента молекул халконов в экспериментах ЯЭО с облучением на частоте протона Н_b. Совокупность проделанных экспериментов позволяет утверждать, что изученные 2-гидроксилсодержащие халконы представляют собой в хлороформе и бензоле смесь равных количеств конформеров *ZZEE* и *ZZEZ*.

При переходе к 2-О-бензилированным аналогам халконов величины СИАР ароматического протона 6-Н меняют знак и лежат в пределах -0,2...0,4 м. д., весьма мало изменяясь от соединения к соединению. Данный факт указывает на такое изменение ориентации фенильного заместителя, при котором протон 6-Н сближен в пространстве с карбонильным атомом кислорода. Очевидно, что во всех 2-О-бензилированных халконах связь *a* имеет *E*-конфигурацию.

У аналогов халкона с фрагментами тиазола, имидазола и пиридина конформацию цепи сопряжения удастся определить на основании величин ЯЭО. Так, из приведенных выше формул этих соединений, где указаны величины ЯЭО, однозначно определяется ориентация гетероциклического заместителя. Ориентация бензольного кольца при этом, как и в случае бензодиоксановых производных, зависит от наличия группы ОН в положении 2 [14].

Еще одним важным классом промежуточных продуктов в синтезе изофлавоноидов являются эпоксиды, синтезируемые путем окисления халконов [15, 16, 19]:

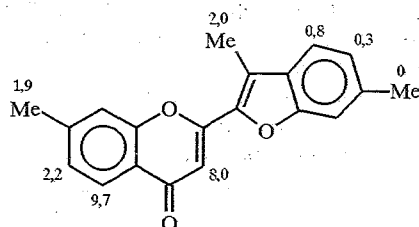


Эти соединения интересны тем, что координируются с ЛСР по эпоксидному атому кислорода. При этом величины ЛИС оказываются весьма большими (для протонов оксиранового кольца они превышают 40 м. д.). Такие сдвиги, по-видимому, связаны с эффектами хелатирования с участием в комплексобразовании имеющейся в молекулах карбонильной группы. В присутствии ЛСР для большинства эпоксидов удастся получить спектры ЯМР ¹Н первого порядка.

4. ИЗУЧЕНИЕ СТРОЕНИЯ 2-ГЕТАРИЛХРОМОНОВ

При изучении спектров ЯМР ¹Н 2-гетероарильных аналогов флавона возникает потребность в уточнении отнесения ряда сигналов, а также в выяснении взаимной ориентации гетероциклических заместителей [15, 20]. Обе эти задачи удастся решить с помощью ЛСР. Все 2-гетарилхромоны

хорошо координируются с ЛСР, если их молекулы не содержат фенольных гидроксильных групп. Так, например, для аддукта $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$ с бензофурановым производным были получены следующие величины ЛИС:



Поскольку единственным эффективным центром координации с ЛСР у данных соединений является карбонильный атом кислорода хромонового ядра, то на основании величин ЛИС можно уточнять отнесения сигналов и производить их конформационный анализ. Для этого по формуле (1) производится вычисление ЛИС для сигналов протонов молекулы с различной ориентацией гетероциклического заместителя. Полученные величины сравниваются с экспериментальными, и различия выражаются численно в виде суммы среднеквадратичных отклонений либо связанного с ней корреляционного параметра. На рис. 1 приведен график зависимости величин среднеквадратичного отклонения от угла поворота ϕ между гетероциклическими фрагментами для соединения с приведенной выше формулой. Видно, что лучшая корреляция вычисленных и экспериментальных ЛИС наблюдается для конформации с $\phi = 0$.

При проведении подобных вычислений следует учитывать, что конформационно подвижная группа не должна располагаться вблизи координационного центра молекулы. В противном случае найденная ее ориентация будет соответствовать только связанной в аддукт молекуле субстрата. На примере пространственно затрудненных 3-(5-бензодиоксан-1,3-ил)хромонов было также показано [13], что подобные вычисления нельзя проводить с использованием такого реагента, как $\text{Eu}(\text{ГФБК})_3$ (из-за отсутствия аксиальной симметрии образующихся аддуктов и соответственно неприменимости для расчетов уравнения (1)).

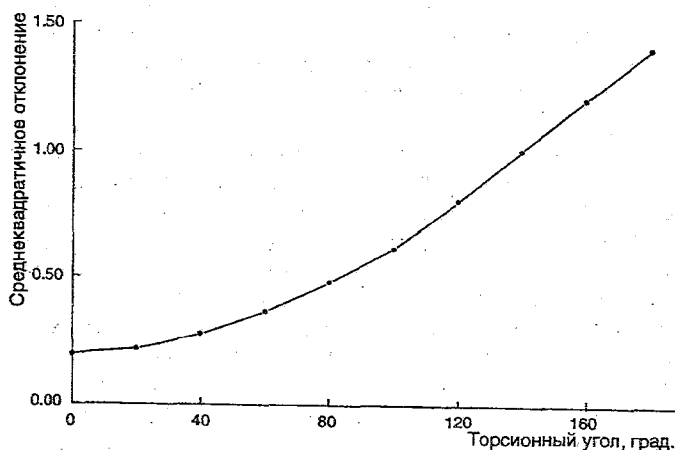
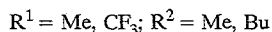
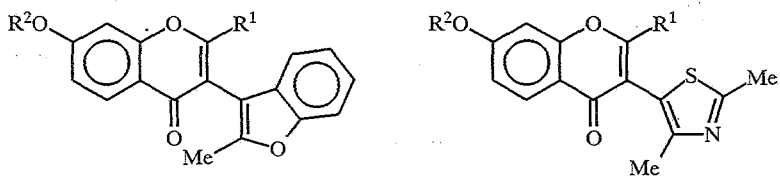


Рис. 1. График зависимости суммы среднеквадратичных отклонений рассчитанных ЛИС от экспериментальных, полученный для аддукта $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$ с 2-(3,6-диметил-2-бензофурил)-7-метилхромоном. Углу $\phi = 0$ отвечает *E*-конформация молекулы

5. ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ 3-ГЕТАРИЛХРОМОНОВ

3-Гетарилхромоны, в отличие от соответствующих 2-производных, являются стерически более затрудненными соединениями, поскольку на свободу вращения 3-гетарильного фрагмента оказывает влияние карбонильная группа в положении 4. Поэтому, если молекулы содержат заместитель R^1 в положении 2, фрагменты хромона и гетероциклического заместителя не могут располагаться в одной плоскости. Расчеты методом молекулярной механики показывают, что в зависимости от вида заместителей вблизи связи, соединяющей гетероциклические фрагменты, торсионный угол между ними составляет $30...90^\circ$. С ЛСР 3-гетарилхромоны реагируют эффективно, хотя ЛИС при этом в 2...3 раза меньше, чем у соответствующих 2-гетарилхромонов. Необычными оказались температурные зависимости ЛИС 3-гетарилхромонов. Для тиазольных, бензофурановых [22] и бензодиоксановых производных [13] было найдено, что, в отличие от теоретических температурных зависимостей ЛИС [23], ряд величин ЛИС сигналов ^1H гетероциклического заместителя при снижении температуры уменьшается. Это говорит о влиянии температуры на равновесную конформацию указанного заместителя.

Молекулы замещенных 3-гетарилхромонов не содержат плоскостей симметрии и могут существовать в виде двух энантиомеров (атропоизомеров). Оптическая изомерия такого рода действительно была обнаружена нами и изучена на примере производных, содержащих фрагменты тиазола и бензофурана [22]:



Обнаружить ее удалось путем добавления к их растворам оптически активного ЛСР — $\text{Eu}(\text{ГФБК})_3$. При действии этого реагента происходят значительные изменения положений сигналов, причем особенно заметно смещаются сигналы протонов, расположенных вблизи группы атома карбонильного кислорода хромонного ядра. При соотношениях ЛСР—субстрат $> 1 : 5$ в спектрах ЯМР ^1H происходит расщепление большинства сигналов, что указывает на образование диастереомерных аддуктов ЛСР—субстрат. Взаимодействие оптически активного ЛСР с изофлавонами, у которых отсутствуют заместители в гетероциклических фрагментах вблизи места их сочленения, не приводит к расщеплению сигналов. Это свидетельствует об отсутствии атропоизомерии у таких соединений.

Мы установили, что возможность обнаружения атропоизомерии с помощью оптически активного ЛСР сильно зависит от температуры регистрации спектра. При температуре выше 333 К даже при максимальном соотношении ЛСР—субстрат сигналы в спектрах не расщепляются. Наоборот, понижение температуры приводит к увеличению разницы химических сдвигов протонов диастереомеров. На рис. 2 приведены температурные зависимости, полученные для приведенного выше бензофуранового производного. Видно, что при низких температурах разница химических сдвигов для сигналов отдельных протонов может превышать 2 м. д. Из рисунка следует также, что при изменении температуры величины сдвигов отдельных сигналов, как и в случае использования $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$, могут как возрастать, так и убывать. Установить причину аномалий температур-

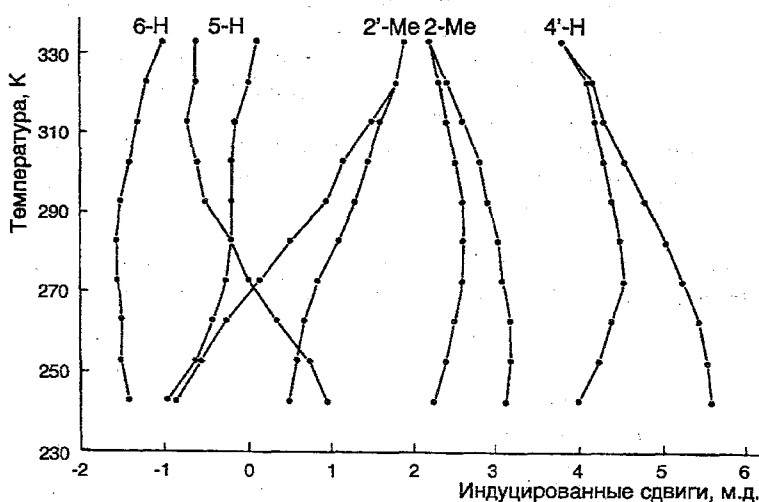
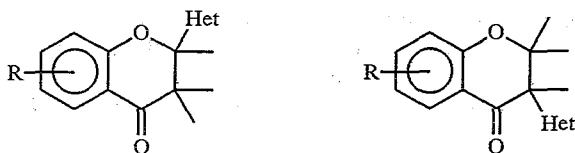


Рис. 2. Зависимость величин ЛИС аддукта $Eп(ГФБК)_3$ с 2-метил-3-(2-метил-3-бензофурил)-7-бутоксихромоном от температуры

ных зависимостей можно на основании расчета геометрической структуры аддукта ЛСР—субстрат [22], однако подобные расчеты нельзя считать надежными из-за возможности влияния ЛСР на равновесную конформацию молекулы субстрата. Такое влияние может быть обусловлено пространственной близостью координационного центра и конформационно подвижной группы.

6. ИЗУЧЕНИЕ СТРОЕНИЯ 2- И 3-ГЕТАРИЛХРОМАНОНОВ

Тесную генетическую связь с 2- и 3-гетарилхромонами имеют их гидрированные аналоги — 2- и 3-гетарилхроманоны. Поскольку гидропираноновый фрагмент имеет неплоское строение, при синтезе этих соединений всегда возникает вопрос об ориентации заместителя в положении 2 или 3 и отнесении сигналов 3- или 2-метиленовых протонов пиранонового кольца. Для 2-гетарилхроманонов мы нашли, что отнесение можно сделать путем совместного применения ЛСР и СИАР [24]. Были измерены спектры ПМР бензодиоксановых и бензодиоксепановых производных.



R = Alk, OAlk

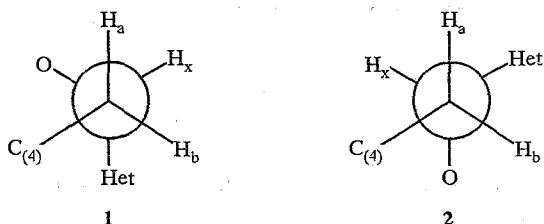
Сигналы ароматических протонов изученных соединений образуют мультиплеты в довольно узкой области (6,5...7,2 м. д.). Лишь сигнал протона 5-Н хроманового ядра смещен в несколько более слабое поле и всегда проявляется в области 7,3...8,2 м. д.

В эксперименте с использованием СИАР при переходе от дейтерохлороформа к дейтеробензолу в спектрах ПМР 2-гетероарилхроманов происходят значительные изменения. Сигнал протона 2-Н в бензоле смещен на 0,4...0,5 м. д. в сильное поле по сравнению с его положением в хлороформе. Сигнал одного из протонов при атоме $C(3)$ смещается в сильное поле на

0,35...0,4 м. д., а другого — на 0,12...0,2 м. д. Ранее на примере кетостероидов было показано, что в случае протонов, расположенных в α -положении к карбонильной группе, большие химические сдвиги наблюдаются для H_a , а меньшие для H_e [25]. Это позволяет сделать отнесения сигналов протонов при атоме $C(3)$.

Для выяснения ориентации протона 2-Н в 2-гетарилхроманонах мы использовали соотношение Карплуса. Альтернативные конформации хроманового ядра определяются ориентацией заместителей относительно связи C_2-C_3 .

Проекция 1 отвечает аксиальной ориентации гетероциклического заместителя, а проекция 2 — его экваториальной ориентации:



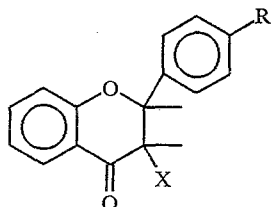
Здесь протоны H_a и H_b связаны с атомом углерода $C(3)$, а атом H_x — с атомом $C(2)$. Как видно из рисунка, в проекции 1 торсионный угол $H_x-C-C-H_b$ равен углу $H_x-C-C-H_a$. Поэтому для соответствующих КССВ следует ожидать близких значений. В проекции 2 торсионный угол $H_x-C-C-H_b$ близок 180° , а угол $H_a-C-C-H_x$ — 55° . В соответствии с уравнением Карплуса величины КССВ вицинальных протонов должны составлять для этой конформации 11 и 2,5 Гц соответственно. В эксперименте для них найдены величины 13,5 и 2,8 Гц. Таким образом, в изученных 2-гетарилхроманонах реализуется конформация, в которой гетероциклический заместитель имеет экваториальную ориентацию. Аналогичные выводы об ориентации гетероциклического заместителя были сделаны для замещенных 2-имидазолхроманонов [26].

В 3-гетарилхроманонах протон 3-Н также может находиться в экваториальном либо аксиальном положении. Вывод о расположении данного протона можно сделать на основании СИАР аналогично тому, как это было описано выше для изомерных продуктов. В рассматриваемом случае величина СИАР для протона 3-Н составляет 0,12...0,17 м. д., что указывает на его экваториальную ориентацию и, следовательно, на аксиальное расположение гетероциклического заместителя. Этот вывод особенно важен, поскольку для выяснения строения соединений не удастся использовать величины вицинальных КССВ из-за магнитной эквивалентности протонов при $C(2)$.

Было изучено также взаимодействие 2- и 3-гетарилхроманонов с $Eu(ФОД)_3$ и $Eu(ГФБК)_3$. Наибольшие ЛИС наблюдаются для сигналов протонов, расположенных вблизи атома кислорода карбонильной группы хроманового ядра, что указывает на координацию ЛСР именно по этому координационному центру. Особенно полезным оказалось использование ЛСР для анализа спектров 3-гетарилхроманонов. В присутствии ЛСР метиленовые протоны при $C(2)$ становятся магнитно-неэквивалентными, что позволяет определить величины их вицинальных КССВ с протоном 3-Н. Они составили 4,7 и 8 Гц. Таким образом, торсионные углы $H_x-C-C-H_a$ и $H_x-C-C-H_b$ различаются не слишком сильно, что возможно лишь при экваториальном расположении протона 3-Н. Как видим, этот вывод согласуется с заключением, сделанным ранее на основании СИАР.

7. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АРИЛХРОМАНОНОВ

При синтезе таких соединений возникает вопрос об ориентации заместителей в пираноновом цикле. Данные соединения могут иметь *цис*- либо *транс*-конфигурацию, причем в каждом из изомеров возможна аксиальная либо экваториальная ориентация заместителей. Отнесение продуктов к *цис*- либо *транс*-рядам осуществляется по величинам их вицинальных КССВ. Для *транс*-продуктов она составляет 9...11 Гц, а для *цис*-продуктов — 2...3 Гц. Поскольку вещества содержат два асимметрических центра, представляет интерес изучение их хиральности с помощью оптически активного ЛСР.



R = H, Cl, NO₂; X = OSO₂Me, NHCOMe, SCN, Br, Me

В спектрах ПМР изученных продуктов, измеренных в присутствии ЛСР, наблюдаются сильные ЛИС сигналов ряда протонов, особенно расположенных вблизи карбонильной группы. Такая ситуация отмечается вне зависимости от того, содержит ли молекула флаванона другие электронодонорные группы, способные взаимодействовать с ЛСР. Отсюда следует, что атом кислорода карбонильной группы флаванонового ядра является наиболее активным центром координации с ЛСР в соединениях данного класса. Сигналы ароматических протонов изученных флаванонов (за исключением протона 5-H) смещаются слабо и во многих случаях образуют плохо разрешенные мультиплеты даже при высоких значениях соотношения ЛСР—субстрат.

Для *цис*-соединений величины ЛИС в целом больше, чем для *транс*-соединений, особенно если заместитель X содержит дополнительный координационный центр. Расчеты геометрической структуры аддуктов показали, что вид заместителей мало влияет на их строение, за исключением случаев, когда в молекуле имеется дополнительный эффективный координационный центр.

Молекулы всех изученных флаванонов содержат два асимметрических атома углерода (атомы С(2) и С(3)) и, соответственно, могут иметь по 4 оптических изомера. При добавлении к их растворам Eu(ГФБК)₃ происходит удвоение ряда сигналов ЯМР ¹H (хиральное расщепление). Величины ЛИС при этом имеют тот же порядок, что и в случае взаимодействия флаванонов с Eu(ФОД)₃. Тот факт, что ни в одном из изученных соединений не наблюдалось расщепление сигналов на 4 компоненты, свидетельствует о том, что Eu(ГФБК)₃ позволяет различить оптические антиподы лишь ближайшего к координационному центру асимметрического атома углерода.

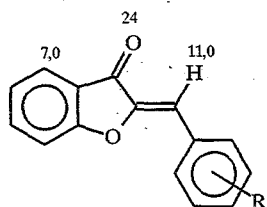
Величины хирального расщепления оказались весьма различными: для одних соединений они составляют лишь несколько Герц (*транс*-изомер с X = Br, R = H), для других — 1,5 м. д. (*цис*-изомер с X = SCN, R = Cl). Для количественной характеристики хирального расщепления предложено использовать отношение наблюдаемой величины расщепления сигналов к усредненной величине их ЛИС, выраженной в тех же единицах (параметр χ).

Сравнение величин χ для *транс*- и *цис*-флаванонов показывает, что в *транс*-соединениях расщепление, как правило, меньше, чем в *цис*-изомерах.

Однако прямой связи между χ и видом заместителей вблизи координационного центра молекул флаванонов не прослеживается. Вероятнее всего, на этот параметр оказывают воздействие одновременно несколько факторов: конформационная подвижность молекулы, константа устойчивости аддукта ЛСР с каждым из антиподов и степень хиральности молекулы [27].

8. СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АУРОНОВ

Молекулы ауранов, являющихся изомерами соответствующих производных 2- и 3-арилхромонов, могут существовать в виде двух геометрических изомеров, различающихся ориентацией ароматического заместителя.



Использование ЛСР позволяет надежно установить их строение [28]. При действии $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$ особенно сильные ЛИС наблюдаются для сигнала олефинового протона и для протона 4-Н гетероциклического ядра. На приведенной формуле даны соответствующие величины ЛИС для соединения, в котором $\text{R} = \text{H}$. Отсюда следует Z-конфигурация заместителей относительно экзоциклической двойной связи молекул ауранов. Если заместитель R находится в положении 2', то фенильное кольцо, с которым он связан, принимает плоскую конформацию, в которой он удален от олефинового протона (ЛИС сигнала протона 6'-Н больше чем ЛИС заместителя R). В отсутствие такого заместителя для фенильного кольца наблюдается быстрый переход между плоскими конформациями. Это следует из равных величин ЛИС для протонов 2' и 6'.

Таким образом, использование ЛСР позволяет получать ценную и разностороннюю информацию о деталях строения молекул флавоноидов в растворах, а вместе с простотой проведения эксперимента делает метод ЛСР весьма полезным в структурных исследованиях. В ряде случаев использование ЛСР оказывается более оперативным, чем применение методик двумерной спектроскопии ЯМР.

Авторы выражают благодарность программе INTAS и международной Соросовской программе ISSEP (грант № SPU063069) за финансовую поддержку работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Казаков А. Л., Хиль В. П., Межеричский В. В., Литкей Д. Природные и модифицированные флавоноиды. — Ростов: Изд-во Рост. ун-та, 1985. — 220 с.
2. Горбуленко Н. В., Хиль В. П. // Укр. хим. ж. — 1994. — Т. 60. — С. 3.
3. Pat. 728767 (Великобритания) / Wander A. // C. A. — 1956. — Vol. 50. — 7876.
4. Schmitz J., Hirt R., Kinzle F. // Helv. Chim. Acta. — 1953. — Bd 36. — S. 620.
5. Pat. 633436 (Бельгия) / William W., Bencze L. // C. A. — 1964. — Vol. 61. — 1840.
6. Горбуленко Н. В., Голубушина Г. М., Купчевская И. П., Хиль В. П. // ДАН УССР. Сер. Б. — 1978. — № 7. — С. 623.
7. Васильев С. А., Хиль В. П. // Укр. хим. ж. — 1992. — Т. 58. — С. 1005.
8. Cozzi P., Pillan A. // J. Heterocycl. Chem. — 1985. — Vol. 22. — P. 441.
9. McConnel H. M., Robertson R. E. // J. Chem. Phys. — 1958. — Vol. 29. — P. 1361.

10. Туров А. В., Хиля В. П. // ХГС. — 1994. — № 4. — С. 457.
11. Корнилов М. Ю., Плахотник В. В., Туров А. В., Хиля В. П. // Укр. хим. ж. — 1992. — Т. 51. — С. 1026.
12. Корнилов М. Ю., Туров А. В., Замковой В. И. // Укр. хим. ж. — 1975. — Т. 41. — С. 769.
13. Туров А. В., Цао Л., Хиля В. П. // ХГС. — 1993. — № 12. — С. 1631.
14. Туров А. В., Хиля В. П., Литкей Д. // ХГС. — 1994. — № 2. — С. 244.
15. Grishko L., Turov A., Khilya V., Litkey D., Patonay T. // Acta Chem. Hung. — 1983. — Vol. 112. — P. 401.
16. Гришко Л. Г., Туров А. В., Спасенов М. Г., Хиля В. П. // ХГС. — 1981. — № 9. — С. 1202.
17. Марченко И. Г., Туров А. В., Хиля В. П. // ДАН УССР. Сер. Б. — 1979. — № 1. — С. 43.
18. Туров А. В., Айтмамбетов А., Хиля В. П. // Укр. хим. ж. — 1993. — Т. 59. — С. 62.
19. Connolly J. D., McGrindle R. M. // Chem. Ind. — 1969. — N 9. — P. 3179.
20. Гришко Л. Г., Туров А. В., Потрусаева И. А., Хиля В. П. // Укр. хим. ж. — 1983. — Т. 49. — С. 174.
21. Хиля В. П., Айтмамбетов А., Туров А. В. // ХГС. — 1986. — № 2. — С. 174.
22. Туров А. В., Комаров И. В., Хиля В. П., Корнилов М. Ю. // Теор. и эксперим. химия. — 1989. — № 5. — С. 629.
23. Bleaney B. // J. Magn. Res. — 1972. — Vol. 8. — P. 91.
24. Хиля В. П., Литкей Д., Ковтун Е. Н. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27. — С. 690.
25. Бхакка Н., Уильямс Д. Применение ЯМР в органической химии. — М.: Мир, 1966. — 240 с.
26. Хиля В. П., Гришко Л. Г., Голубушина Г. М., Архипова Н. Н., Туров А. В. // ХГС. — 1994. — № 8. — С. 1063.
27. Кузьмин В. Е., Стельмах И. Б. // Ж. структур. химии. — 1987. — № 4. — С. 50.
28. Туров А. В., Корнилов М. Ю., Патонай Т., Литкей Д. // Теор. и эксперим. химия. — 1985. — Т. 21. — С. 108.

Киевский университет им. Тараса Шевченко,
Киев 252017

Поступило в редакцию 15.01.96