

Физико-химические константы и данные спектров ПМР синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Т _{пл} , °C	Спектр ПМР*, δ, м.д.								Выход, %	
			a*2	b	c*2	d*2	e	f	g	h		i
Ia	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	122...123	12,40	7,72	2,52; 1,13	10,63	7,72	6,87	6,71	6,89	5,98	58
Iб	C ₁₈ H ₁₈ O ₅	127...128	12,39	7,73	2,45; 1,52; 0,87	10,81	7,73	6,87	6,72	6,89	5,96	72
Id	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	126...127	12,41	7,76	2,50; 1,57; 0,90	10,61	7,70	6,2...7	6,2...7	6,2...7	4,23	63
IIa	C ₂₃ H ₂₂ O ₆	103...105	2,58; 1,19	7,94	2,58; 1,19	2,67; 1,19	7,51	6,83	6,71	6,98	6,08	61
IIб	C ₂₄ H ₂₄ O ₆	81...82	2,62; 1,18	7,93	2,62; 1,56; 0,88	2,62; 1,18	7,50	6,82	6,71	6,98	6,07	58
IIв	C ₂₂ H ₂₀ O ₆	159...160	2,62; 1,20	8,22	7,11	2,62; 1,29	7,27	6,77	6,72	6,91	4,28	79
IIг	C ₂₄ H ₂₄ O ₆	155...156	2,62; 1,16	7,94	2,62; 1,16	2,62; 1,16	7,50	6,77	6,70	6,92	4,29	72
IIд	C ₂₅ H ₂₆ O ₆	130...131	2,63; 1,23	8,07	2,63; 1,64; 0,95	2,63; 1,33	7,22	6,76	6,70	6,94	4,29	76
IIIa	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	230...231	2,58; 1,16	7,72	2,58; 1,16	10,74	6,86	6,79	6,67	6,95	6,06	96
IIIб	C ₂₁ H ₂₀ O ₅	235...236	2,55; 1,16	7,70	2,55; 1,59; 0,90	10,68	6,87	6,80	6,67	6,96	6,07	99
IIIв	C ₁₉ H ₁₉ O ₅	239...240	2,49; 1,15	7,80	6,89	10,69	6,84	6,72	6,67	6,74	4,26	96
IIIг	C ₂₁ H ₂₀ O ₅	258...259	2,53; 1,16	7,71	2,53; 1,16	10,72	6,87	6,71	6,66	6,89	4,28	97
IIIд	C ₂₂ H ₂₂ O ₅	210...211	2,50; 1,13	7,67	2,50; 1,55; 0,87	10,64	6,83	6,69	6,62	6,85	4,25	75
IVa	C ₂₃ H ₂₄ O ₅	135...136	2,54; 1,17	7,75	2,54; 1,17	4,83; 1,35	7,14	6,81	6,69	6,97	6,07	97
IVб	C ₂₄ H ₂₆ O ₅	108...109	2,60; 1,19	7,72	2,60; 1,58; 0,88	4,84; 1,32	7,14	6,79	6,69	6,96	6,07	52
IVв	C ₂₂ H ₂₂ O ₅	95,5...96	2,53; 1,18	7,89	7,00	4,83; 1,31	7,11	6,73	6,68	6,90	4,28	80
IVг	C ₂₄ H ₂₆ O ₅	118...120	2,54; 1,16	7,75	2,54; 1,16	4,84; 1,34	7,12	6,72	6,67	6,89	4,28	100
IVд	C ₂₅ H ₂₈ O ₅	111...112	2,55; 1,18	7,71	2,55; 1,57; 0,87	4,83; 1,32	7,12	6,72	6,66	6,88	4,28	89

* Спектры ПМР соединений IIв, д измерены в дейтерохлороформе; остальные спектры - в ДМСО- D_6 . КССВ ^3J для алифатических протонов близки к 7 Гц; ^3J ароматических протонов хромонового ядра составляют 8,5 Гц, ^4J - 2,5 Гц; в бензодиоксановом и бензодиоксольном ядрах ^3J = 8,0 Гц, ^4J = 2,0 Гц. δ синглета f в соединении I составляет 4,19 м. д.

² Химические сдвиги протонов заместителя перечислены в порядке их удаления от гетероциклического ядра.

йодистым изопропилом в ацетоне в присутствии поташа образуются соединения IVa—д.

Биологический скрининг новых изофлавонов позволил выявить среди них соединения, обладающие значительной гипополидемической, гипогликемической и анаболической активностями. Биологические испытания перспективных соединений продолжаются.

Физические константы, спектральные данные, выходы исходных и новых соединений приведены в табл. 1. В спектрах ПМР изученных продуктов имеются сигналы всех протонсодержащих группировок. Области поглощения и КССВ не выходят за пределы обычных для таких соединений величин. Строение скелета молекул синтезированных продуктов однозначно следует из спектров ПМР, однако сделать какие-либо выводы о взаимной ориентации гетероциклических фрагментов на основании спектров не удастся. Между тем решение этого вопроса представляется интересным, поскольку ранее для аналогичных хромонов были обнаружены и изучены случаи атропоизомерии [5]. Выяснение этого вопроса мы попытались осуществить с помощью лантанонидных сдвигающих реагентов (ЛСР).

Успешное применение ЛСР возможно при условии, если изучаемая молекула содержит функциональную группу, способную взаимодействовать с ЛСР, и образует вторичные комплексы (аддукты), находящиеся в состоянии быстрого обмена с некоординированными молекулами ЛСР. В этом случае в спектрах ПМР наблюдаются лантанонидные индуцированные сдвиги (ЛИС), величины которых возрастают при увеличении относительного содержания ЛСР. Спектры ПМР в присутствии ЛСР оказываются структурно-информативными, поскольку ЛИС для протонов обычно имеют псевдоконтактную природу и подчиняются соотношению МакКоннела—Робертсона, которое для аксиально-симметричных аддуктов имеет вид:

$$\Delta H_i = K \frac{(3\cos^2\Theta_i - 1)}{r_i^3}, \quad (1)$$

где Θ и r_i — полярные координаты протонов молекулы субстрата относительно иона лантаноида, расположенного в начале координат. Аксиальная симметрия аддуктов при этом обеспечивается быстрым обменом между координированными и некоординированными молекулами субстрата и наличием определенного допустимого диапазона углов между главной магнитной осью ЛСР и направлением координации молекулы субстрата [6].

Увеличение пространственных помех вблизи координационного центра приводит к уменьшению величин ЛИС. Кроме того, объемистая молекула ЛСР при этом может оказывать влияние на конформацию заместителей, расположенных вблизи координационного центра. Поэтому изучение пространственно-затрудненных молекул, к которым относятся синтезированные соединения, методом ЛСР вызывает определенный скептицизм. Изучение таких веществ требует особых подходов. Прежде всего следует убедиться в возможности использования формулы (1) для количественных расчетов. С этой целью один из продуктов (IVв) мы изучили более подробно.

В табл. 2 приведены величины химических сдвигов и удельных ЛИС (сдвиги при мольном соотношении ЛСР : субстрат = 1 : 1) сигналов ПМР изопропоксихромона IVв, найденные при его координации с $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$, $\text{Yb}(\text{ФОД})_3$ и $\text{Eu}(\text{ГФБК})_3$ (ФОД и ГФБК — остатки β -дикетонных 1,1,1,2,2,3,3-гептафтор-7,7-диметил-4,6-октандиона и 3-(2,2,3,3,4,4,4-гептафтор-1-оксиптильден)-D-камфоры соответственно), а также величины времен релаксации T_1 в присутствии релаксанта $\text{Gd}(\text{ФОД})_3$. Как видно из таблицы, наибольшие ЛИС наблюдаются в случае использования иттербиевого реагента, но при этом уширения пиков оказываются также значительными. Европейские реагенты не вызывают сильных уширений

Величины химических сдвигов и ЛИС, найденные для аддуктов ЛСР
с изопропоксихромоном IVa—д

Сое- ди- ние	ЛСР*	Спектры ПМР, δ , м.д.								
		a^2	b	c^2	d^2	e	f	g	h	i
IVa	1	1,9; 1,5	5,7	0,3; -0,3	0,7; 0,3	1,4	3,7	7,0	0,3	-0,7
IVб	1	2,9; 2,1	6,6	-0,4; -0,5; -0,5	0,7; 0,3	1,5	4,1	7,5	0,3	-0,7
IVв	1	2,3; 1,3	5,5	0,1	0,4; 0,1	1,3	3,4	5,0	-0,3	-0,4
	2	6,5; 4,1	19,4	0,3	1,0; 0,4	4,1	10	14	0,6	-0,8
	3	1,7; 1,0	3,2	-0,6	0,1; -0,1	0,9	3,2	2,3	-1,1	-0,1
	4	1,2; 1,0	5,4	1,3	1,6; 1,2	1,3	5,0	6,1	2,5	1,1
IVг	1	2,3; 1,5	6,6	-0,2; 0,3	0,3; 0,6	2,1	4,3	8,2	0,2	-0,3
IVд	1	2,9; 2,0	6,1	0,2; 0,4; -0,3	0,7; 0,3	1,4	4,9	8,5	0,8	-0,3

* Лантаноидные сдвигающие реагенты: 1 — Eu(ФОД)₃, 2 — Yb(ФОД)₃, 3 — Eu(ГФБК)₃; 4 — Gd(ФОД)₃. Для последнего реагента приведена кратность уменьшения времени релаксации T_1 при добавлении к раствору в дейтерохлороформе небольшого количества релаксанта.

*2 Перечислены в порядке удаления протонов заместителя от гетероциклического ядра.

сигналов при комнатных температурах, однако при снижении температуры ниже комнатной для аддукта IVв с Eu(ФОД)₃ уширения отдельных сигналов также имеют место. Величины ЛИС, найденные в случае применения Eu(ФОД)₃ и Yb(ФОД)₃, от протона к протону меняются симбатно. Это характерно для аддуктов, в которых отсутствуют заметные контактные ЛИС. В то же самое время применение ЛСР с другим β -дикетонатным лигандом приводит к существенному изменению величин ЛИС для отдельных протонов. Особенно это заметно для протонов бензодиоксанового фрагмента молекулы. Так, если в аддукте с Eu(ФОД)₃ заметнее других смещается сигнал протона g , то в аддукте с Eu(ГФБК)₃ наибольший ЛИС отмечается для сигнала протона f . Причин наблюдающихся различий ЛИС может быть несколько: во-первых, аддукты молекулы IVв с различными ЛСР могут иметь разное строение; во-вторых, различные ЛСР могут оказывать различное влияние на конформацию бензодиоксанового заместителя и, наконец, возможно наличие заметного неаксиального вклада в ЛИС. Надежное выяснение причин наблюдающихся аномалий важно для определения возможности использования ЛИС для структурных выводов в ряду рассматриваемых соединений, поскольку, если ЛСР оказывает влияние на конформацию молекулы, использовать ЛСР для установления конформации бензодиоксанового фрагмента оказывается невозможным.

Мы произвели вычисление расположения иона лантаноида в аддуктах IVв с европиевыми ЛСР по методу [7]. Поскольку ориентация бензодиоксанового фрагмента молекулы заранее не известна, то для вычислений использовали только данные о ЛИС протонов хромонового ядра и имеющихся в нем удаленных от центра координации заместителей. Оказалось, что аддукты как с Eu(ФОД)₃, так и с Eu(ГФБК)₃ имеют близкое строение. Ион европия расположен на удалении 2,8...3,0 Å от карбонильного атома кислорода, вблизи оси его неподеленной электронной пары, направленной в сторону от бензодиоксанового заместителя. Исходя из вычисленной геометрии аддукта можно рассчитать величины ЛИС для протонов бензодиоксанового заместителя, ориентация которого заранее не известна. На рис. 1а,б соответствующие данные представлены в виде графиков зависимости величин ЛИС от торсионного угла между гетероциклическими фрагментами молекулы IVв. Точки на кривых

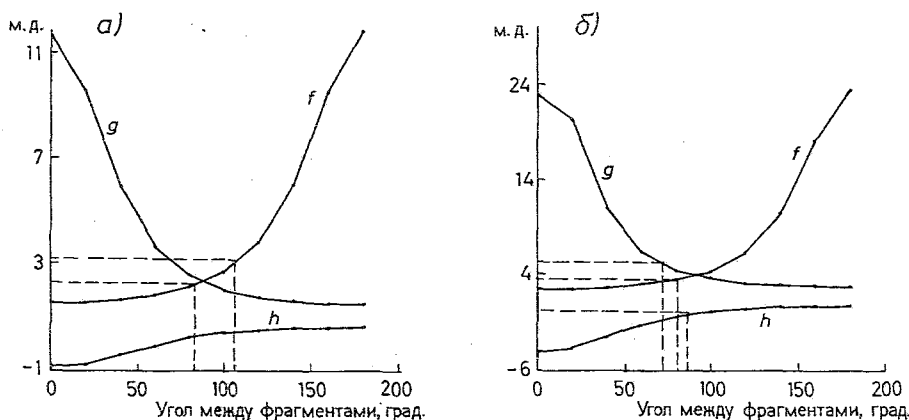


Рис. 1. Вычисленные величины ЛИС для протонов бензодиоксанового фрагмента в аддуктах с ЛСР: а — аддукт с Eu(ГФБК)з; б — аддукт с Eu(ФОН)з.

На рисунках представлены величины вычисленных углов между хромоновым и бензодиоксановым фрагментами при расчетах с использованием ЛИС различных протонов бензодиоксанового ядра (обозначения протонов соответствуют принятым для формулы IV)

соответствуют экспериментальным ЛИС при комнатной температуре. Как следует из рисунка, для протона *h* в определенном диапазоне углов φ наблюдаются отрицательные ЛИС, которые свидетельствуют о том, что этот протон может попадать в область диамагнитного экранирования атомом европия (угол θ в уравнении (1) $> 54^\circ$). По величине ЛИС каждого из протонов бензодиоксанового заместителя в принципе можно найти конформацию данного фрагмента молекулы. Для этого достаточно на соответствующих кривых рис. 1 найти угол, отвечающий экспериментальному ЛИС (из табл. 2). Как видно, для аддукта Eu(ФОН)з с IVв наблюдается хорошее соответствие результатов, полученных по ЛИС различных протонов. Углы φ при этом находятся в диапазоне $75...85^\circ$, что свидетельствует о хорошем согласии ЛИС с формулой (1) и соответственно об эффективной аксиальной симметрии аддукта. У аддукта с Eu(ГФБК)з соответствие значительно хуже. Так, если находить угол φ по ЛИС протона *f* бензодиоксанового фрагмента, то угол $\varphi = 112^\circ$; если же использовать ЛИС протона *g*, то угол φ оказывается равным 93° . Экспериментальный ЛИС протона *h* вообще не попадает в диапазон значений ЛИС этого протона, вычисленных для различных углов φ . Причиной обнаруженных расхождений в расчетах, очевидно, является значительный вклад неаксиального члена уравнения (1) в ЛИС для аддукта с Eu(ГФБК)з. Как было показано ранее, этот вклад возрастает при увеличении угла между главной магнитной осью комплекса и вектором, соединяющим данный протон с ионом лантаноида в аддукте [8]. Этот угол наиболее велик для протона *h*, поэтому для него и наблюдается наибольшая аномалия.

Мы изучили также зависимость экспериментальных ЛИС от температуры в диапазоне $246...326$ К. На рис. 2 приведены найденные температурные зависимости. Из рисунка видно, что для большинства протонов молекулы IVв при снижении температуры происходит возрастание ЛИС, как это и следует из теории псевдоконтактных сдвигов. В то же время для протона *g* бензодиоксанового фрагмента ЛИС при снижении температуры уменьшается, особенно для аддукта IVв с Eu(ГФБК)з. Это свидетельствует об изменении средневзвешенной ориентации бензодиоксанового фрагмента. При возрастании температуры аддукта IVв с Eu(ГФБК)з до 333 К величины ЛИС протонов *f* и *g* практически совпадают. Как видно из рис. 1, это возможно при взаимно перпендикулярной ориентации

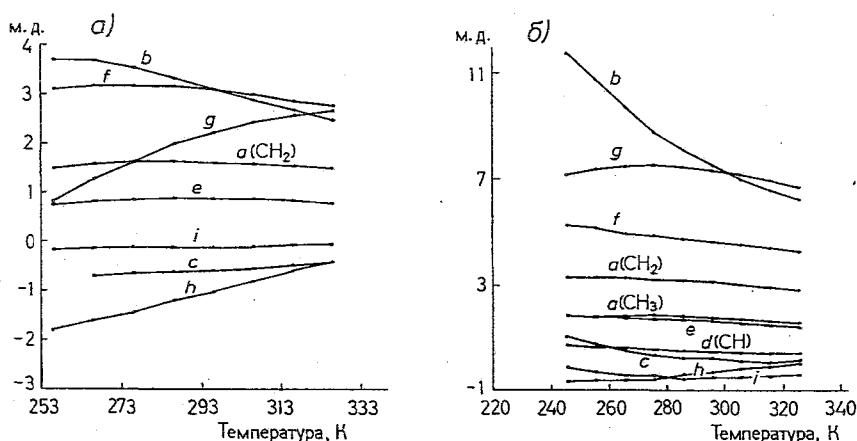


Рис. 2. Температурные зависимости ЛИС для аддуктов IVb с ЛСР; а — аддукт с Eu(ГФБК)₃; б — аддукт с Eu(ФОД)₃ (обозначения протонов соответствуют принятым для формулы IV)

гетероциклических фрагментов в молекуле IVb. Таким образом, для аддукта IVb с Eu(ГФБК)₃ повышение температуры приводит к возрастанию некомпланарности бензодиоксанового и хромонового фрагментов в молекуле IVb. Именно такая ситуация может наблюдаться в случае, если ЛСР оказывает стерическое влияние на конформацию молекулы субстрата.

В аддукте IVb с Eu(ФОД)₃ отношение ЛИС для протонов f и g при изменении температуры в диапазоне 333...273 К оказывается практически неизменным, т. е. возрастание кинетической энергии фрагментов в данном аддукте при повышении температуры не приводит к изменению средневзвешенной конформации бензодиоксанового фрагмента молекулы. Таким образом, Eu(ФОД)₃ оказывается более удачным реагентом для изучения конформации рассматриваемых молекул по сравнению с Eu(ГФБК)₃. Использование последнего реагента для количественных расчетов, по-видимому, нецелесообразно.

Мы также предприняли попытку определения конформации молекулы IVb с использованием данных о ЛИС всех протонов, входящих в ее состав. Однако при этом оказалось, что для любого угла между гетероциклическими фрагментами удается найти точку, в которой наблюдается хорошее соответствие вычисленных и экспериментальных ЛИС. По мере роста угла φ расчетное положение лантаноида в аддукте все сильнее смещается из плоскости локализации хромонового фрагмента. Величина такого смещения при $\varphi = 90^\circ$ может достигать 2 Å. Поскольку найденная таким образом геометрия аддукта не согласуется с обычной стереохимией комплексообразования, мы полагаем, что этот результат связан с полиэкстремальностью решения системы уравнений (1), составленной для рассматриваемых протонов молекулы субстрата. При этом решение, которое ранее было найдено с использованием ЛИС протонов только хромонового фрагмента, с математической точки зрения в данном случае оказывается не наилучшим. Этому способствуют большие величины ЛИС для протонов бензодиоксанового фрагмента в сравнении с протонами хромонового ядра.

Использование данных по влиянию Gd(ФОД)₃ на время релаксации отдельных сигналов, как оказалось, не дает возможности найти области локализации лантаноида в аддукте с IVb. В расчетах с использованием зависимости времени релаксации от длины вектора Gd—H_i ($1/r^6$) не найдено области с удовлетворительной корреляцией вычисленных и экспериментальных времен релаксации.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что лучшим реагентом для установления строения 3-гетарилхромонов является

Eu(ФОД)₃. Этот ЛСР индуцирует большие величины ЛИС, оказывает меньшее влияние на конформацию молекулы изучаемого субстрата и аддукты с ним обладают эффективной аксиальной симметрией, что делает расчеты более корректными.

Мы изучили также взаимодействие Eu(ФОД)₃ с хромоном IVa, IVб, IVг и IVд (см. табл. 1). Наблюдаемые при этом ЛИС оказались близкими к величинам, найденным для продукта IVв. Введение алкильных заместителей в положение 6 хромонового ядра несколько уменьшает ЛИС; однако увеличение объема такого заместителя существенно не влияет на индуцированные сдвиги. Если сравнивать данные для молекул, имеющих в положении 3 хромонового ядра различные гетероциклические остатки, то при прочих равных условиях ЛИС различаются мало. Это указывает на одинаковое строение аддуктов данных хромонов с ЛРС и на близкую конформацию заместителей. Данные выводы подтверждаются расчетом строения аддуктов IVa—д с Eu(ФОД)₃.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР измерены на спектрометре WP 100-SY фирмы Bruker с рабочей частотой 100 МГц. Величины химических сдвигов даны относительно ТМС (внутренний стандарт). Для работы использованы коммерческие образцы ЛСР без дополнительной очистки. Температурные измерения выполнены на стандартной приставке спектрометра В-VT-1000. Точность установки температуры ± 1 К. Времена релаксации магнитных ядер определяли с использованием импульсной последовательности Карра—Парселла—Мейбаума—Жилла.

Чистоту полученных соединений и течение реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. В качестве элюента применяли смеси бензола и этанола (9 : 1).

Данные элементного анализа новых соединений соответствуют расчетным.

2-Этил-3-гетарил-7-пропионилоксихромоны (Па—д). Смесь 20 ммоль соответствующего кетона Ia—д, 12,9 мл (100 ммоль) пропионового ангидрида и 11,2 мл (80 ммоль) триэтиламина нагревают 7...8 ч при 120...130 °С. Затем реакционную смесь вносят в 250 мл холодной воды, содержащей 1 мл соляной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этилацетата.

2-Этил-3-гетарил-7-гидроксихромоны (Ша—д). К горячему раствору 30 ммоль соответствующего 2-этил-7-пропионилоксиизофлавоны Па—д в 150 мл этанола прибавляют 24 мл (30 ммоль) 5% раствора едкого натра и кипятят 10 мин. Нейтрализуют разбавленной соляной кислотой до pH 7. Выпавший осадок отфильтровывают. Соединение Ша,б,г кристаллизуют из изопропанола, а соединения Шв,д — из водного этанола.

2-Этил-3-гетарил-7-изопропоксихромоны (IVa—д). К горячему раствору 10 ммоль соответствующего 2-этил-3-гетарил-7-гидроксихромона Ша—д в 200 мл сухого ацетона прибавляют 1 мл (10 ммоль) йодистого изопропила, 4,14 г (30 ммоль) свежепрокаленного поташа и кипятят 29...34,5 ч. Затем отфильтровывают неорганический осадок, промывают его на фильтре несколько раз горячим ацетоном. Ацетон отгоняют в вакууме водоструйного насоса, остаток кристаллизуют из этанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горбуленко Н. В., Кирпа С. А., Хиль В. П. // ХГС. — 1993. — № 1. — С. 29.
2. Заявка 59-25791 (21.06.84, Япония) // Изобретения стран мира. — 1985. — № 20.
3. Заявка 63-31719 (Япония) /Комацу Я., Сонэ Х., Сига Т., Хосака К. // РЖХим. — 1989. — 24037511.
4. Хиль В. П., Литкей Д., Ковтун Е. Н., Аль Буди Х., Корнилов М. Ю., Туров А. В. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27, № 4. — С. 690.
5. Туров А. В., Комаров И. В., Хиль В. П., Корнилов М. Ю. // ТЭХ. — 1989. — № 5. — С. 629.
6. McConnell M. H., Robertson R. E. // J. Chem. Phys. — 1958. — Vol. 29, N 6. — P. 1361.
7. Корнилов М. Ю., Плахотник В. В., Туров А. В., Хиль В. П. // Укр. хим. журн. — 1992. — Т. 58, № 11. — С. 1026.
8. Корнилов М. Ю. // ТЭХ. — 1979. — Т. 15, № 4. — С. 472.