

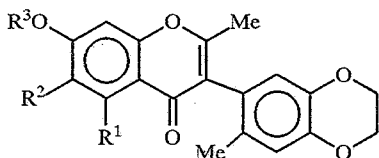
А. В. Туров, С. П. Бондаренко, В. П. Хиля

### ПРОБЛЕМЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ХИРАЛЬНОСТИ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-ГЕТЕРОАРИЛХРОМОНОВ С ПОМОЩЬЮ ЛАНТАНОИДНЫХ СДВИГАЮЩИХ РЕАГЕНТОВ

Изучено взаимодействие хиральных бензодиоксановых, бензофурановых и тиазольных аналогов изофлавона с различными лантаноидными сдвигающими реагентами (ЛСР). Показано, что наблюдающиеся в спектрах ПМР сдвиги сигналов сильно зависят от используемого ЛСР, а выявление хиральности этих соединений с помощью хирального ЛСР бывает сопряжено с трудностями. Найдено, что одним из путей увеличения расщеплений сигналов ПМР хиральных молекул в присутствии хирального ЛСР является снижение температуры образца, а также добавка к раствору Yb(ФОД)<sub>3</sub>.

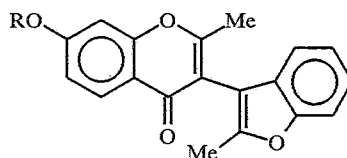
Ранее было показано, что 3-гетероарилхромоны, содержащие заместители вблизи оси сочленения гетероциклических ядер, могут существовать в виде рацемической смеси двух оптических антиподов (атропоизомеров) [1—3]. Выявление их хиральности удобно производить с помощью лантаноидного сдвигающего реагента (ЛСР) — Eu(ГФБК)<sub>3</sub>, содержащего остатки (+)-D-камфоры [4]. При координации хирального ЛСР и рацемата субстрата в растворе образуется пара диастереомерных аддуктов, в спектрах ПМР которых наблюдаются расщепления отдельных сигналов. Наличие такого расщепления и свидетельствует о хиральности изучаемого соединения. Величины наблюдаемых в спектре расщеплений сигналов являются функцией нескольких параметров: способности отдельных электронодонорных групп молекулы субстрата к координации с ЛСР, мольного соотношения ЛСР/субстрат, температуры измерения спектра. Поэтому представляет интерес проведение работы по определению условий, при которых наблюдаемые в спектрах ПМР расщепления сигналов максимальны.

Для решения поставленной задачи мы изучили взаимодействие реагента Eu(ГФБК)<sub>3</sub> с соединениями (I—VIII), содержащими в молекуле различные гетероциклические заместители:



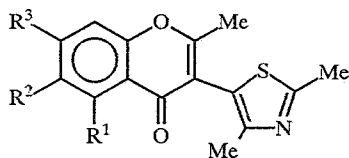
I—III

I R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Et, R<sup>3</sup> = Me; II R<sup>1</sup> = OH,  
R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me; III R<sup>1</sup> = OCOMe, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = COMe



IV, V

IV R = PhCH<sub>2</sub>; V R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>



VI—VIII

VI R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = OMe; VII R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = OCOMe;  
VIII R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me

У соединений аналогичного строения уже ранее была обнаружена хиральность [1—3]. Оказалось, что наличие таких заместителей, как OH и ОСОМе в положении 5 хромонового ядра, препятствует координации с ЛСР. В спектрах ПМР этих соединений в присутствии ЛСР (продукты II, III, VIII) соответствующих лантаноидных индуцированных сдвигов (ЛИС) не наблюдается, а также нет, несмотря на хиральность, и расщеплений сигналов. У остальных изученных соединений имеют место большие или меньшие ЛИС. Их величины при комнатной температуре сведены в табл. 1—5. Здесь одновременно приведены также и ЛИС, полученные для аддуктов с ахиральными ЛСР — Eu(ФОД)<sub>3</sub> и Yb(ФОД)<sub>3</sub>. В таблицах даны удельные величины ЛИС, т. е. сдвиги, вычисленные для мольного соотношения ЛСР : субстрат 1 : 1. Из данных таблиц следует, что величины ЛИС для соответствующих протонов различных соединений при взаимодействии с одним и тем же ЛСР оказываются близкими, однако величины расщеплений сигналов в присутствии реагента Eu(ГФБК)<sub>3</sub> различаются достаточно сильно. Наибольшие расщепления сигналов отмечены у соединений, содержащих в ядре хрома бициклические гетероциклы — бензодиоксан и бензофуран. Расщепления у тиазольных производных значительно меньше. Вероятно, это связано с топологическими параметрами асимметрии этих молекул [5]. Наибольшее расщепление во всех изученных соединениях наблюдается для сигнала протона 5-Н, ближайшего к центру координации молекулы с ЛСР. Так, у бензодиоксановых производных при достаточных соотношениях ЛСР/субстрат разница химических сдвигов сигнала 5-Н в диастереомерных аддуктах достигает 0,3 м. д. Работа с

Т а б л и ц а 1

Величины лантаноидных индуцированных сдвигов, полученные для бензодиоксанового производного I

ЛСР	2-Ме	5-Н	6-СН <sub>2</sub>	6-Ме	7-ОМе
Eu(ГФБК) <sub>3</sub>	1,21	2,56	-0,44	-0,23	0,14
	1,12	2,31		-0,37	
Eu(ФОД) <sub>3</sub>	1,2	4,4	0,1	0,1	0,3
Yb(ФОД) <sub>3</sub>	5,6	14,8	1,7	1,6	1,0

ЛСР	8-Н	2'-3'-СН <sub>2</sub>	4'-Н	6'-Ме	7'-Н
Eu(ГФБК) <sub>3</sub>	0,91	0,2	1,68	1,12	0,65
	0,82		1,63	1,07	0,47
Eu(ФОД) <sub>3</sub>	0,9	0,2	3,2	2,5	1,4
Yb(ФОД) <sub>3</sub>	3,4	1,0	6,9	9,5	3,3

Т а б л и ц а 2

Величины лантаноидных индуцированных сдвигов, полученные для бензофуранового производного IV

ЛСР	2-Ме	5-Н	6-Н	7-ОСН <sub>2</sub>	8-Н	2'-Ме	4'-Н
Eu(ГФБК) <sub>3</sub>	1,42	0,48	-0,7	0	0,7	1,0	1,8
	1,33	0,1				0,94	
Eu(ФОД) <sub>3</sub>	3,1	5,2	0	0,3		3,1	3,3
Yb(ФОД) <sub>3</sub>	13,2	19,6	-2,7	1,3	7,5	19,1	12,7

Величины лантаноидных индуцированных сдвигов, полученные для бензофуранового производного V

ЛСР	2-Ме	5-Н	6-Н	7-ОСН <sub>2</sub>	8-Н	2'-Ме	4'-Н
Eu(ГФБК) <sub>3</sub>	2,2	0,1	-1,3	0	1,2	2,0	2,2
	2,1	0,6				2,1	
Eu(ФОД) <sub>3</sub>	2,6	4,4	0	0,3	1,3	2,6	3,1
Yb(ФОД) <sub>3</sub>	10,0	15,5	-1,9	1,0	5,6	14,7	10,2

тиазольными производными VI, VII показала, что выявить их хиральность при комнатной температуре достаточно сложно. Добавление реагента Eu(ГФБК)<sub>3</sub> приводит лишь к сдвигам сигналов ПМР и уширению сигнала протона 5-Н хромонового ядра. Лишь при соотношениях ЛСР/субстрат > 0,5 в спектрах заметно расщепление сигнала 5-Н. При охлаждении раствора в спектрах происходят сильные изменения. Так, при снижении температуры от комнатной (300 К) до 290 К все сигналы, за исключением синглета метоксильной группы, расщепляются на две компоненты. Дальнейшее охлаждение вплоть до 260 К ведет к возрастанию разности химических сдвигов между компонентами расщепленных сигналов. Происходящие изменения наглядно показаны на рис. 1, где представлена трехмерная диаграмма, по вертикальной оси которой отложены наблюдающиеся в спектре расщепления сигнала 5-Н соединения VI, а по двум другим осям — мольное соотношение Eu(ФОД)<sub>3</sub>/субстрат и температура образца. Из диаграммы видно, что увеличение количества используемого ЛСР при комнатной температуре в общем оказывается малоэффективным и ведет лишь к небольшому возрастанию расщеплений. В то же время снижение температуры дает значительно больший эффект: расщепление сигнала может возрасти в несколько раз. Таким образом, выявление хиральности наиболее целесообразно при температуре 260...280 К.

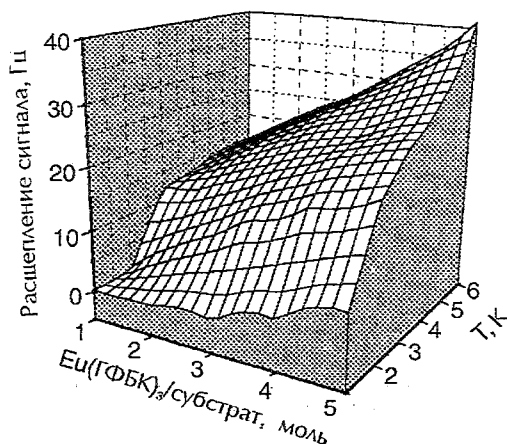


Рис. 1. Зависимость расщепления сигнала протона 5-Н соединения VI от температуры и содержания Eu(ГФБК)<sub>3</sub> (температуры и мольные соотношения ЛСР/субстрат показаны цифрами). На шкале температур 1 соответствует 310 К; 2 — 300 К; 3 — 290 К; 4 — 280 К; 5 — 270 К; 6 — 260 К; на шкале соотношений ЛСР/субстрат цифра 1 отвечает 0,12; 2 — 0,21; 3 — 0,3; 4 — 0,38; 5 — 0,46

Таблица 4

Величины лантаноидных индуцированных сдвигов, полученные для тиазольного производного VI

ЛСР	2-Me	5-H	6-Me	7-OMe	8-H	2'-Me	4'-Me
Eu(ГФБК) <sub>3</sub>	2,0	2,0 2,1	1,9	0,1	0,7	0,6	-0,8
Eu(ФОД) <sub>3</sub>	2,1	4,2	-0,1	0,3	1,0	1,5	1,9
Yb(ФОД) <sub>3</sub>	4,9	16,3	-0,9	1,4	4,0	3,2	9,7

Сравнение воздействия на спектры ПМР различных ЛСР показывает, что наибольшие ЛИС наблюдаются в случае аддуктов с реагентом Yb(ФОД)<sub>3</sub>, для которых сигнал протона 5-H может смещаться на десятки м. д. Однако уже при содержании 0,1...0,2 моль ЛСР на моль субстрата наблюдаются уширения сигналов, полностью скрывающие их мультиплетность.

Большие по сравнению с Eu(ГФБК)<sub>3</sub> величины ЛИС, найденные для иттербиевого ЛСР, наталкивают на мысль о возможности увеличения расщеплений сигналов при совместном использовании этих двух ЛСР. Поскольку в растворе происходит быстрый обмен между координированными и некоординированными молекулами субстрата, то, если константы комплексообразования субстрата с различными ЛСР различаются не слишком сильно, можно ожидать увеличения расщеплений сигналов. На рис. 2 показана зависимость величины химического сдвига сигнала 5-H соединения I (центр расщепленного сигнала, рис. 2а) и его расщепления (рис. 2б) от мольного соотношения субстрата и двух ЛСР. Из рисунка видно, что добавление Yb(ФОД)<sub>3</sub> к аддукту соединения I с Eu(ГФБК)<sub>3</sub> приводит к значительному возрастанию ЛИС, однако при этом ЛИС не достигают величин, наблюдающихся для чистого аддукта с Yb(ФОД)<sub>3</sub> (рис. 2а). Расщеплению сигнала на диаграмме соответствует поверхность с максимумом. Это свидетельствует о том, что имеются мольные соотношения ЛСР, при которых расщепление сигнала 5-H оказывается максимальным. Так, при содержании 0,3 моль Yb(ФОД)<sub>3</sub> и 0,6 моль Eu(ГФБК)<sub>3</sub> на моль субстрата расщепление сигнала достигает 35 Гц, что на 30% больше, чем для чистого аддукта соединения I с Eu(ГФБК)<sub>3</sub> в наилучшем соотношении ЛСР/субстрат. Близкие по форме диаграммы были получены также для сигнала группы 7'-Me соединения I.

Таким образом, совместное использование хирального и ахирального ЛСР позволяет увеличить расщепления сигналов в спектрах ПМР соединения I. Однако, как оказалось, такой метод не является общим. Его применение к тиазольным производным IV—V оказалось малоэффективным из-за наблюдающихся обменных уширений сигналов.

Таблица 5

Величины лантаноидных индуцированных сдвигов, полученные для тиазольного производного VII

ЛСР	2-Me	5-H	6-Me	7-OCOSH <sub>3</sub>	8-H	2'-Me	4'-Me
Eu(ГФБК) <sub>3</sub>	0,7	1,4 1,2	1,5	0,1	0,6	0,7	0,5
Eu(ФОД) <sub>3</sub>	3,0	4,7	0,3	1,0	1,2	1,4	1,7
Yb(ФОД) <sub>3</sub>	6,3	12,3	-0,8	2,1	3,9	3,4	10,9

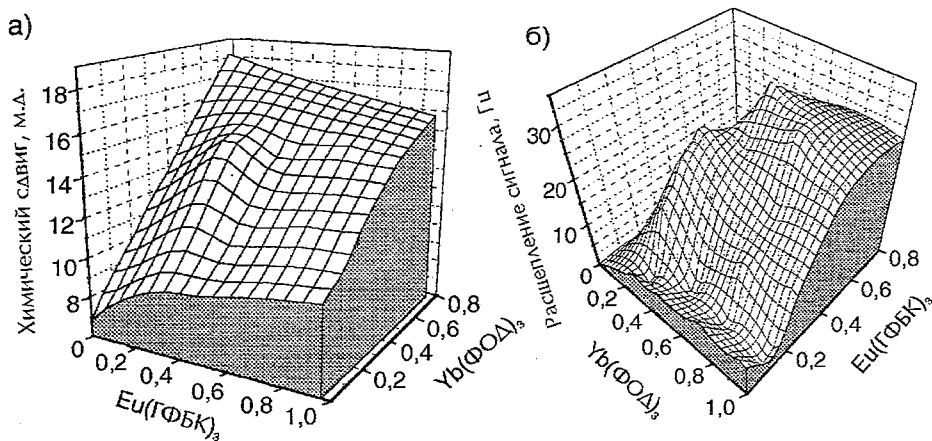


Рис. 2. Зависимость величины химического сдвига (а) и расщепления сигнала 5-Н (б) соединения I от содержания Eu(ГФБК)<sub>3</sub> и Yb(ФОД)<sub>3</sub>

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР измерены на спектрометре WP 100-SY (Bruker) с рабочей частотой 100,13 МГц, внутренний эталон ТМС. Для экспериментов использованы коммерческие ЛСР без дополнительной очистки.

Синтез соединений I, IV—VIII описан в работах [2, 6, 7].

$\alpha$ -(7-Метил-6-бензодиоксан-1,4-ил)-2,4,6-тригидроксиацетофенон (II) получен в условиях реакции Геша аналогично  $\alpha$ -(7-метил-6-бензодиоксан-1,4-ил)-2,4-дигидрокси-5-этилацетофенону, описанному нами ранее [2].

2-Метил-3-(7-метил-6-бензодиоксан-1,4-ил)-5,7-диацетоксихромон (III). Смесь 3,16 г (10 ммоль) неочищенного  $\alpha$ -(7-метил-6-бензодиоксан-1,4-ил)-2,4,6-тригидроксиацетофенона, 6,4 мл (70 ммоль) уксусного ангидрида и 8,4 мл (60 ммоль) триэтиламина выдерживают 20 ч при 125...130 °С. Затем реакцию смесь вносят в воду со льдом, содержащую 1,7 мл (70 ммоль) соляной кислоты. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой до отсутствия запаха, кристаллизуют из смеси ССl<sub>4</sub>—циклогексан, 1 : 1. Выход 2,3 г (56%).  $T_{пл}$  70...72 °С. Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,21 (1Н, д,  $^4J = 2,5$  Гц, 6-Н); 6,80 (1Н, д, 8-Н); 6,77 (1Н, с, 5'-Н); 6,59 (1Н, с, 8'-Н); 4,24 (4Н, с, 2'-, 3'-CH<sub>2</sub>); 2,36 (3Н, с, 5-ОСОСН<sub>3</sub>); 2,34 (3Н, с, 7-ОСОСН<sub>3</sub>); 2,16 (3Н, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2,00 м. д. (3Н, с, 7'-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 64,9; Н 4,6. С<sub>23</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 65,1; Н 4,7.

2-Метил-3-(7-метил-6-бензодиоксан-1,4-ил)-5,7-дигидрокси-7-метоксихромон (IX). К горячему раствору 2,1 г (5 ммоль) соединения III в 25 мл этанола добавляют 8 мл 5% NaOH, полученную смесь кипятят 3 мин, затем добавляют 40 мл воды и кипятят еще 10 мин. К реакционной массе добавляют разбавленную соляную кислоту до pH 4...5, продукт отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1,3 г (83%).  $T_{пл}$  125...126 °С, бесцветные иглы. Спектр ПМР (DMCO-D<sub>6</sub>): 12,92 (1Н, с, 5-OH); 10,83 (1Н, с, 7-OH); 6,78 (1Н, с, 5'-Н); 6,64 (1Н, с, 8'-Н); 6,35 (1Н, д,  $^4J = 2,5$  Гц, 8-Н); 6,19 (1Н, д, 6-Н); 4,23 (4Н, д, 2', 3'-CH<sub>2</sub>); 2,12 (3Н, с, 2-CH<sub>3</sub>); 1,94 м. д. (3Н, с, 2'-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 66,8; Н 4,6. С<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 67,1; Н 4,7.

2-Метил-3-(7-метил-6-бензодиоксан-1,4-ил)-5-гидрокси-7-метоксихромон (II). К раствору 0,62 г (2 ммоль) соединения IX в 30 мл абсолютного бензола и 5 мл сухого ДМФА добавляют 0,8 г (6 ммоль) свежепрокаленного поташа и 0,23 мл (2 ммоль) диметилсульфата. Смесь кипятят 25 ч, осадок отфильтровывают. К фильтрату добавляют несколько капель уксусной кислоты, затем упаривают досуха и остаток кристаллизуют из смеси этанол—вода, 1 : 1. Выход 0,3 г (45%).  $T_{пл}$  85...86 °С, бесцветные иглы. Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 12,87 (1Н, с, 5-OH); 6,80 (1Н, с, 5'-Н); 6,63 (1Н, с, 8'-Н); 6,37 (2Н, д, д, 6-, 8-Н); 4,25 (4Н, с, 2'- и 3'-CH<sub>2</sub>); 3,87 (3Н, с, 7-CH<sub>3</sub>); 2,19 (3Н, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2,05 м. д. (3Н, с, 7'-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 71,3; Н 5,2. С<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 71,0; Н 5,3.

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Туров А. В., Комаров И. В., Хиля В. П., Корнилов М. Ю. // Теор. и эксперим. химия. — 1989. — № 5. — С. 629.
2. Бондаренко С. П., Туров А. В., Хиля В. П. // ХГС. — 1996. — № 7. — С. 901.
3. Туров А. В., Хиля В. П. // ХГС. — 1996. — № 6. — С. 723.
4. Pat. 3700410 US / Sievers R. // С. А. — 1973. — Vol. 78. — 36143.
5. Кузьмин В. Е., Стельмах И. Б. // Ж. структур. химии. — 1987. — № 4. — С. 50.
6. Хиля В. П., Гришко Л. Г., Шевченко Л. И., Борвинок Л. И., Дымович В. А., Сабо В. // ХГС. — 1973. — № 9. — С. 1202.
7. Хиля В. П., Вакуленко В. Ф., Купчевская И. П. // ХГС. — 1979. — № 1. — С. 25.

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

Поступило в редакцию 17.02.97

---