

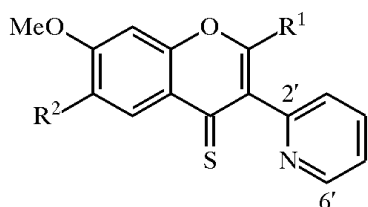
А. В. Туров, В. П. Хиля

**ЭФФЕКТЫ ХЕЛАТИРОВАНИЯ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ
ЗАМЕЩЕННЫХ 3-ГЕТАРИЛ-4-ТИОКСОХРОМОНОВ
С ЛАНТАНОИДНЫМИ СДВИГАЮЩИМИ РЕАГЕНТАМИ**

Изучены необычные случаи эффективной координации замещенных 4-тиоксохромоннов с ЛСР. Показано, что необходимым условием такой координации является наличие в 3-гетарильном заместителе атома азота пиридинового типа в положении, соседнем со связью между гетероциклическими фрагментами. Координация с ЛСР объяснена образованием хелатов ЛСР с молекулой субстрата. Выполнены расчеты строения таких хелатов.

Ключевые слова: лантаноидные сдвигающие реагенты, тиоксо-хромоны, комплексообразование.

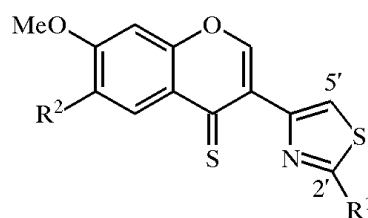
Взаимодействие лантаноидных сдвигающих реагентов (ЛСР) с различными классами гетероциклических соединений достаточно хорошо изучено [1, 2]. Установлено, что соединения, содержащие серусодержащие лиганды (тиоэферы, меркаптаны, тионы), практически никогда не реагируют с ЛСР, что видно по отсутствию в их спектрах ЯМР ^1H заметных лантаноидных индуцированных сдвигов (ЛИС). Недавно нами была обнаружена необычайно эффективная координация трис(6,6,7,7,8,8,8-гептафтор-2,2-диметил-3,5-октадионата европия ($\text{Eu}(\text{ФОД})_3$) с замещенным 3-(2-пиридил)-4-тиоксохромонном [3]. В настоящей работе мы поставили своей задачей выяснить причины этого явления более детально на примере различным образом замещенных тиоксохромоннов **1–5**.



1–3

1 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **2** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$; **3** $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$;

4 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$; **5** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$



4, 5

Известные соединения **1**, **3**, **5** были синтезированы как описано ранее [3–5], а хромоны **2** и **4** получены нами впервые. Синтез пиридинового производного **2** осуществлен на основе известного 2-(2,4-дигидрокси-5-метилфенацил)пиридина [6]. Действием уксусного ангидрида он был превращен в 2,6-диметил-3-(2-пиридил)-7-ацетоксихромон (**6**), дезацилирование которого разбавленной щелочью привело к соответствующему 7-гидроксихромону (**7**), а метилирование последнего диметилсульфатом — к метоксипроизводному (**8**). Обработкой соединения **8**, а также известного 7-

метокси-3-(4-тиазолил)хромона [7] пятисернистым фосфором были получены целевые тионы **2** и **4** соответственно.

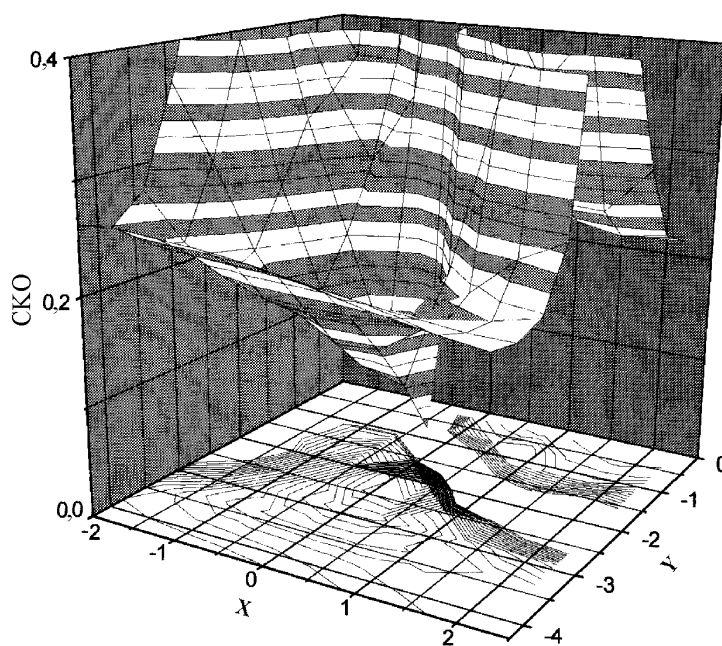
Величины ЛИС в спектрах ЯМР ^1H соединений 1–5 в присутствии $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$

Соединение	ЛИС сигналов тиоксохромонового фрагмента					ЛИС сигналов 3-гетарильного фрагмента*				
	2-R ¹	5-H	6-R ²	7-OCH ₃	8-H	2'-R	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H
1	CH ₃ ; 1.7	3.6	H; 0.8	0.0	0.2	—	4.8	2.8	0.5	-2.4
2	CH ₃ ; 1.0	2.5	CH ₃ ; 0.3	0.1	0.1	—	3.2	1.7	0.1	-2.3
3	CF ₃ —	0.7	H; 0.2	0.0	0.1	—	1.2	0.8	0.4	0.7
4	H; 1.6	2.9	H; 0.6	0.0	0.1	H; -3.3	—	—	2.1	—
5	H; 0.3	0.4	CH ₃ ; 0.0	0.0	0.0	CH ₃ ; 0.8	—	—	0.3	—

* Отрицательный знак ЛИС отвечает смещению сигнала в присутствии ЛСР в сильное поле.

В результате изучения взаимодействия соединений **1–4** с $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$ были определены величины ЛИС, которые приведены в таблице. Значительные сдвиги, которые наблюдаются для сигналов протонов 3-гетарильного фрагмента и протона 5-H хромонового ядра соединений **1**, **2**, **4**, свидетельствуют о том, что эти хромоны эффективно реагируют с ЛСР. Интересной особенностью наблюдающих ЛИС является заметное смещение в сильное поле сигнала α -пиридинового протона соединений **1**, **2** и протона 2'-H тиазольного ядра соединения **4**. Сильнопольное смещение сигналов в присутствии $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$ наблюдается тогда, когда протоны попадают в область экранирования магнитного поля иона европия. Это реализуется в случае, если угол между линией связи Eu –координационный центр и направлением протон оказывается больше 52° . Рассмотрение структурных формул изученных хромонов показывает, что такая ситуация может возникнуть при координации ЛСР по тионовому атому серы. Соединения **3** и **5** взаимодействуют с ЛСР значительно менее эффективно. Сравнение величин ЛИС со структурой молекул показывает, что неперенным условием эффективной координации с ЛСР является пространственная доступность обоих имеющихся в молекуле координационных центров — атома азота заместителя в положении 3 и атома серы 4-тиоксохромонового фрагмента. Так, с наличием метильной группы в положении 6 соединения **2** связано уменьшение ЛИС почти вдвое по сравнению с таковым соединения **1**, не содержащего этой группы. Введение метильной группы в положение 2 ядра тиазола также приводит к резкому уменьшению ЛИС (ср. сдвиги для соединений **4** и **5**). Влияют на величины ЛИС и электронные эффекты. Так, пиридиновое производное **3**, содержащее электрооакцепторный 2-трифторметильный заместитель, практически не реагирует с ЛСР, в отличие от соответствующего 2-метильного производного **1**. Указанные факты свидетельствуют об участии обоих центров в координации с ЛСР, т.е. об образовании аддуктов хелатного типа.

Хелатирование бидентатных органических молекул с ЛСР встречается довольно редко, однако в нескольких случаях оно установлено достаточно надежно [8–10]. Его возможность обусловлена большой подвижностью электронной оболочки иона лантаноида и возможностью образования им различных координационных полиэдров [11]. Так, для 7-координационного атома европия, связанного с тремя одинаковыми бидентатными лигандами и одним монодентатным (обычная ситуация при взаимодействии ЛСР с монофункциональными органическими соединениями), распространенным полиэдром является одношапочный октаэдр. Для 8-координационного иона европия, связанного с тремя одинаковыми и одним отличающимся от них бидентатными лигандами, характерными координационными полиэдрами являются квадратная антипризма и додекаэдр. Именно структура квадратной антипризмы была доказана рентгеноструктурным методом для комплекса ацетилацетоната европия с 1,10-фенантролином [12]. Энергетический барьер перехода между возможными координационными полиэдрами в целом невелик, поэтому при образовании комплексов реализуется оптимальная стереохимия с учетом пространственных помех вблизи координационных центров в лигандах.



Трехмерная диаграмма корреляции и экспериментальных ЛИС для соединения 4

Корреляционным параметром служит сумма средневквadraticных отклонений (СКО) вычисленных ЛИС от экспериментальных. Тионовый атом серы расположен в точке с координатами $\{0;0;0\}$. Связь С=S направлена вдоль оси X. Минимум СКО расположен в плоскости тиоксохромонового фрагмента. Для наглядности помимо трехмерной диаграммы СКО представлена ее проекция на плоскость XY

Важным в практическом отношении является вопрос о возможности теоретического предсказания величин ЛИС протонов молекулы субстрата исходя из их полярной природы. При координации ЛСР с монодентатными лигандами возможность таких расчетов была продемонстрирована многократно (см, например, [13]). При хелатной координации ЛСР расчеты могут быть затруднены, поскольку для их корректности необходимо знать направление главной магнитной оси комплекса и быть уверенным, что в растворе аддукту свойственна эффективная аксиальная симметрия (в кристаллических аддуктах это, естественно, невозможно). Мы произвели соответствующие расчеты по методу работы [13] для аддуктов ЛСР с соединениями **1** и **4** и нашли, что можно получить хорошее согласие вычисленных и экспериментальных ЛИС в случае, если предположить, что на главной магнитной оси аддукта располагается атом серы. Полученные результаты для соединения **4** представлены на рисунке, где изображена трехмерная диаграмма зависимости среднеквадратичного отклонения вычисленных и экспериментальных ЛИС (СКО, отложено по вертикальной оси) от декартовых координат вблизи атома серы в плоскости 4-тиоксохромонового ядра. Эта функция представляет собой сложную поверхность смерчеобразной формы с единственным минимумом, отвечающим лучшей корреляции вычисленных и экспериментальных ЛИС – точка расположена на расстоянии 2.8 Å от атома серы вблизи продолжения связи C=S. В аналогичном расчете аддукта с молекулой **1** расстояние от иона европия до атома серы составило 3.5 Å. Корреляция вычисленных и экспериментальных ЛИС в обоих случаях оказалась хорошей. Расчеты в предположении о координации ЛСР по атому азота пиридинового типа 3-гетарильного заместителя не дают удовлетворительного решения.

Полученный результат, с первого взгляда, можно интерпретировать как координацию ЛСР преимущественно по атому серы, однако на самом деле это не так, поскольку в хелатах невозможно определить, какой из координационных центров является главным – они оба взаимозависимы и определяют возможность координации соединения с ЛСР. Как следует из расчета, геометрия аддукта такова, что главная магнитная ось в нем проходит через атом серы, а другой координационный центр – атом азота пиридинового типа – лежит от нее в стороне.

Результативность расчета свидетельствует о том, что даже при взаимодействии ЛСР и бидентатных молекул с образованием хелатов в растворе может сохраняться эффективная аксиальная симметрия аддуктов относительно одного из координационных центров молекулы. Ее наличие, вероятнее всего, обусловлено быстротой процессов образования и распада аддуктов, происходящих в растворе.

Мы нашли также, что далеко не все ЛСР способны образовывать хелаты с соединениями **1–5**. Так, Yb(ФОД)₃, практически с ними не координируется, что связано с несколько меньшими размерами этого комплекса по сравнению с европиевым аналогом. Возможно также, что на координацию влияет величина энергии, требующейся для перестройки его координационного полиэдра при увеличении координационного числа. Не обнаружено хелатирования также и у гексафлуоробутилкамфората европия — Eu(ГФБК)₃, содержащего вместо *трет*-бутильных радикалов остатки камфоры. Оба названные ЛСР при координации с монодентатными органическими молекулами вызывают большие ЛИС, чем Eu(ФОД)₃.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что 4-тиоксохромоны, содержащие вблизи тионового фрагмента второй центр координации, способны образовывать с ЛСР аддукты хелатного типа. Величины ЛИС в спектрах ЯМР ^1H таких аддуктов можно использовать для структурных отнесений и теоретического расчета ЛИС.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H измерены на спектрометре WP-100SY (100.13 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Для работы использованы коммерческие ЛСР без дополнительной очистки. Для обработки результатов расчетов применена программа ORIGIN.

7-Метокси-3-(4-тиазолил)-4-тиоксохромон (4). Тщательно растертую смесь 0.26 г (1 ммоль) 7-метокси-3-(4-тиазолил)хромона [7] и 1.33 г (0,6 ммоль) пятисернистого фосфора в 5—6 мл сухого пиридина выдерживают 2 ч при 100 °С, после чего вносят в 50 мл воды. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают на фильтре водой и кристаллизуют из этилацетата. Выход 0.23 г (85%). Красно-оранжевые кристаллы с т. пл. 174 °С. Спектр ЯМР ^1H : 8.99 (1H, д, 2'-H); 8.83 (1H, с, 2-H); 8.81 (1H, д, 5'-H); 8.70 (1H, д, 5-H); 7.05 (1H, д,д, 6-H); 6.89 (1H, д, 8-H); 3.93 (3H, с, 7-CH₃). Найдено, %: S 23.30. C₁₃H₉NO₂S₂. Вычислено, %: S 23,29.

7-Ацетокси-2,6-диметил-3-(2-пиридил)хромон (6). Смесь 0.48 г (2 ммоль) 2-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)пиридина [6], 0,85 мл (9 ммоль) уксусного ангидрида в 2 мл сухого пиридина выдерживают 30 мин при 100 °С. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывают и кристаллизуют из спирта. Выход 0.57 г (92%). Т. пл. 158—159 °С. Спектр ЯМР ^1H : 2.38 (6H, с, 2- и 6-CH₃); 2.29 (3H, с, 7-COCH₃); 7,30 (1H, д, 5'-H); 7.50 (1H, д, 3'-H); 7.79 (1H, т, J = 8 Гц, 4'-H); 8,69 (1H, д, J = 3 Гц, 6'-H); 8,09 (1H, с, 5-H); 7.21 м. д. (1H, с, 8-H). Найдено, %: N 4.6. C₁₈H₁₅NO₄. Вычислено, %: N 4.5.

7-Гидрокси-2,6-диметил-3-(2-пиридил)хромон (7). К горячему раствору 3.09 г (10 ммоль) соединения **6** в 50 мл спирта добавляют 8 мл (10 ммоль) 5% раствора едкого натра, смесь кипятят 1 мин, разбавляют вдвое водой и полученный раствор кипятят еще 3—5 мин. После охлаждения реакцию нейтрализуют соляной кислотой до pH 7, осадок продукта **7** отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Выход 2.4 г (90%). Т. пл. 239 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d₆): 2,42 (3H, с, 2-CH₃); 7,38 (2H, м, 3'- и 5'-H); 7.79 (1H, т, J = 8 Гц, 4'-H); 8.57 (1H, д, J = 3 Гц, 6'-H); 7.70 (1H, с, 5-H); 2.32 (3H, с, 6-CH₃); 10.57 (1H, с, 7-OH); 6.87 м. д. (1H, с, 8-H). Найдено, %: N 5.2. C₁₆H₁₃NO₃. Вычислено, %: N 5.2.

2,6-Диметил-7-метокси-3-(2-пиридил)хромон (8). Смесь 0.53 г (2 ммоль) гидроксихромона **7**, 0.19 мл (2 ммоль) диметилсульфата и 0.84 г (6 ммоль) свежепрокаленного поташа кипятят в 50 мл сухого ацетона 5 ч, после чего горячий раствор фильтруют, растворитель отгоняют, осадок промывают небольшим количеством спирта. Выход 0.44 г (78%). Т. пл. 200 °С (из спирта). Спектр ЯМР ^1H : 2.42 (3H, с, 2-CH₃); 2.33 (3H, с, 6-CH₃); 7.19 (2H, м, 3'- и 5'-H); 7.53 (1H, т, J = 8 Гц, 4'-H); 8.50 (1H, д, J = 3 Гц, 6'-H); 7.82 (1H, с, 5-H); 3.96 (3H, с, OCH₃); 6.72 м. д. (1H, с, 8-H). Найдено, %: N 5.0. C₁₇H₁₅NO₃. Вычислено, %: N 5.0.

2,6-Диметил-3-(2-пиридил)-4-тиоксо-7-метоксихромон (2). Тонко измельченную смесь 0.28 г (1 ммоль) хромона **8** и 1.32 г (0.6 ммоль) пятисернистого фосфора в 5 мл абсолютного пиридина выдерживают 1 ч при 100 °С. Затем реакцию смесь вносят в 50 мл воды, осадок продукта **2** отфильтровывают и кристаллизуют из этилацетата или спирта. Выход 0.22 г (78%). Красные кристаллы с т. пл. 201 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H : 8.57 (1H, м, 6'-H); 8.27 (1H, с, 5-H); 7.68 (1H, т, 4'-H); 7.28 (2H, м, 3'- и 5'-H); 6.77 (1H, с, 8-H); 4.02 (3H, с, 7-OCH₃); 2.34 (3H, с, 6-CH₃); 2.21 (3H, с, 2-CH₃). Найдено, %: S 10.7. C₁₇H₁₅NO₂S. Вычислено, %: S 10.7.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Ю. Корнилов, А. В. Туров, *ХГС*, № 10, 1299 (1979).
2. А. В. Туров, В. П. Хиля, *ХГС*, № 6, 723 (1996).
3. А. В. Туров, В. П. Хиля, *ХГС*, № 3, 342 (1998).
4. В. П. Хиля, И. П. Купчевская, А. И. Салихова, Л. Г., Гришко, Ф. С. Бабичев, Л. Г. Кириллова, *ХГС*, № 9, 1180 (1977).

5. В. П. Хиля, М. Ю. Корнилов, И. П. Купчевская, Ф. Ф. Вакуленко, *Укр. хим. журн.*, **44**, № 3, 265 (1978).
6. И. П. Купчевская, В. П. Хиля, *ДАН УССР*. Сер. Б, № 5, 66 (1981).
7. В. П. Хиля, В. Сабо, Л. Г. Гришко, Д. В. Вихман, Ф. С. Бабичев, В. А. Дымович, *ХГС*, № 8, 1030 (1975).
8. L. Grishko, A. Turon, V. Khilya, D. Litkei, T. Patonay, *Acta chem. hung.*, **112**, 401 (1983).
9. Л. Г. Гришко, А. В. Туров, М. Г. Спасенов, В. П. Хиля, *ХГС*, № 9, 1202 (1981).
10. А. В. Туров, С. П. Бондаренко, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, **4**, 545 (1996).
11. Д. Киперт, *Неорганическая стереохимия*, Мир, Москва, 1985, 276.
12. Т. И. Разина, В. С. Хоменко, В. В. Кузнецова, Р. А. Пуко, *Ж. прикл. спектроскопии*, **19**, 1461 (1973).
13. М. Ю. Корнилов, В. В. Плахотник, А. В. Туров, В. П. Хиля, *Укр. хим. журн.*, **58**, 1026 (1992).

*Киевский университет им. Тараса Шевченко,
Украина
e-mail: ovl@bhf2.kiev.ua*

*Поступило в редакцию 09.10.98
После переработки 18.04.99*