

УДК 547.833.6 + 547.856.1

33*. СРАВНЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОЗИЦИОННЫХ ИЗОМЕРОВ: 4H-ТИЕНО[3',2':5,6]ПИРИМИДО[1,2-b]ИЗОХИНОЛИН-4,11(5H)-ДИОНОВ С 4H-ТИЕНО[2',3':5,6]ПИРИМИДО[1,2-b]ИЗОХИНОЛИН-4,11(5H)-ДИОНАМИ

А.В.Задорожный, В.А.Ковтуненко, А.А.Винийчук, А.Д.Качковский*

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, 01033, г. Киев, ул. Владимирская, 62. E-mail: vkovtunenko@univ.kiev.ua; shura_zd@ukr.net

* Институт органической химии НАН Украины

Ключевые слова: позиционные изомеры; 4H-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11(5H)-дионы; 4H-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11(5H)-дионы; спектры ПМР; ИК-спектры; электронные спектры; квантовомеханические расчеты

Произведено сравнение спектральных характеристик производных 4H-тиено[3',2':5,6]- и 4H-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолинов с 6,12-дигидро-5H-изохино[2,3-a]хиназолин-5,12-дионом. На основе квантовомеханических расчётов дана интерпретация электронных спектров позиционных изомеров.

THE COMPARISON OF THE SPECTRAL CHARACTERISTICS OF POSITION ISOMERS OF 4H-THIENO[3',2':5,6]PYRIMIDO[1,2-b]ISOQUINOLINES-4,11(5H)-DIONES WITH 4H-THIENO[2',3':5,6]PYRIMIDO[1,2-b]ISOQUINOLINES-4,11(5H)-DIONES

A.V.Zadorozny, V.A.Kovtunenko, A.A.Viniyчук, A.D.Kachkovsky

The comparison of the spectral characteristic of 4H-thieno[3',2':5,6]- and 4H-thieno[2',3':5,6]pyrimido[1,2-b]isoquinolines with 6,12-dihydro-5H-isoquino[2,3-a]quinoline-5,12-dione has been performed. The interpretation of electronic spectra of the position isomers has been given based of the quantum-chemical calculations.

ПОРІВНЯННЯ СПЕКТРАЛЬНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОЗИЦІЙНИХ ІЗОМЕРІВ: 4H-ТІЕНО[3',2':5,6]ПІРИМІДО[1,2-b]ІЗОХІНОЛІН-4,11(5H)-ДІОНІВ З 4H-ТІЕНО[2',3':5,6]ПІРИМІДО[1,2-b]ІЗОХІНОЛІН-4,11(5H)-ДІОНАМИ

А.В.Задорожний, В.А.Ковтуненко, А.А.Вінійчук, О.Д.Качковський

Виконано порівняння спектральних характеристик похідних 4H-тієно[3',2':5,6]- та -[2',3':5,6]пиримідо[1,2-b]ізохінолінів і 6,12-дигідро-5H-ізохіно[2,3-a]хіназолін-5,12-діону. На основі квантовомеханічних розрахунків дана інтерпретація електронних спектрів позиційних ізомерів.

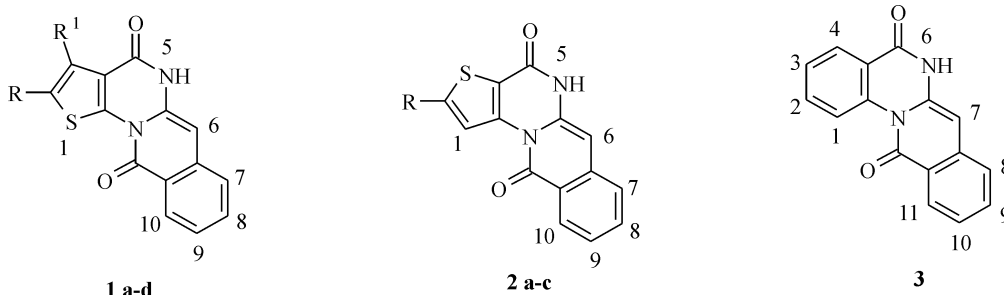
Сравнительный анализ свойств позиционных изомеров и объяснение их различий — малоизученная область в химии гетероциклов. Если на примере различий простейших веществ типа индол-изоиндол [1] всё более менее понятно, то в случае более сложных гетероциклических систем их констатация и тем более объяснение — задача будущего.

С целью развития этой области нами исследованы производные 4H-тиено[3',2':5,6]- и -[2',3':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолинов ряда **1** и **2**, а также 6,12-дигидро-5H-изохино[2,3-a]хиназолин-5,12-дион (**3**). Настоящая работа является продолжением наших исследований в области тиенопиримидинов и хиназолонов [1] (схема).

В табл. 1 приведены данные спектров ЯМР ^1H . Если в области резонанса протонов изохинолоно-

вой части тетрацикла у сравниваемых веществ весьма много подобного, то в области поглощения протонами тиофенового фрагмента наблюдаются основные различия. Обращает на себя внимание положение резонанса H-1 в соединениях **2a-c** [8,68-8,97 м.д.] и **3** [9,24 м.д.]. У незамещенного тиофена химсдвиг аналогичного β -протона наблюдается при 7,04 м.д. Наблюдаемый сильный диамагнитный сдвиг порядка Δ 1,8 м.д. у наших соединений обусловлен пространственной сближенностью в одной плоскости указанного протона и карбонильной группы при C(11). Еще больший сдвиг в слабые поля наблюдается при резонансе протона H-1 у соединения **3**. Здесь Δ достигает значений в 2.2 м.д. В целом данные ЯМР свидетельствуют, что у позиционных изомеров **1** и **2** в схожих структурных фрагментах заметных

* Сообщение 32 см. [1]



1 a R=R¹=Me; **b** R+R¹=[CH₂]₃; **c** R+R¹=[CH₂]₄; **d** R=H, R¹=Ph
2 a R=H; **b** R=4'C₁C₆H₄; **c** R=4'FC₆H₄

Схема

различий в резонансе протонов C₍₆₎-H [6.26-6.34 м.д.] и N₍₆₎-H [11.71-12.04 м.д.] нет.

В табл. 2 приведены характеристические полосы поглощения соединений **1**, **2** и **3** из спектров ИК. Они дают возможность идентифицировать присутствие изохинолонового и пиридонового фрагментов по частотам валентных колебаний νC=O и δC-N. Значения упомянутых частот весьма близки между собой и не позволяют определить по ИК-спектрам однозначные критерии идентификации позиционных изомеров типа **1** и **2**.

Нами проведено сравнение электронных свойств позиционных изомеров 2,3-диметил-4H-тиено[3',2':5,6]-пиридо[1,2- b]изохинолин-4,11(5H)-диона (**1a**), 4H-тиено[2',3':5,6]пиридо[1,2- b]изохинолин-4,11(5H)-диона (**2a**) и 6,12-дигидро-5H-изохино[2,3- a]хиназолин-5,12-диона (**3**). Был проведен квантовомеханический расчет электронного строения указанных структур с помощью полуэмпирического метода ZINDO/S из пакета [1]. Поскольку указанный метод специально параметризован для прогнозирования электронных спектров, его результаты сравнивали с экспериментально наблюдаемыми. Анализ полученных канонических МО позволил нам разобраться в природе электронных переходов, распределении электронной плотности в основном и возбужденном состоянии, предоставляющих выход на статические индексы реакционной способности.

Как правило, введение в структуру гетероатома сопровождается появлением в распределении МО несвязанных n-орбиталей. Причем часто энергия последних выше, чем энергия σ и π орбиталей и, следовательно, первым переходом, как правило, становится n→π* или n→σ* переход. Энергии несвязанных МО соединений **1a**, **2a**, **3** по данным расчета расположены низко, “глубоко”, и как следствие, энергетический зазор между ними и НСМО значителен, что определяет положение λ_{макс} n→π* перехода отнюдь как не самого длинноволнового. Поэтому возможность интерпретации высших переходов как переходов, относящихся к n→π* типу, исключается.

Расчёты свидетельствуют, что полосы выше 260 нм обусловлены π→π* переходами между тремя ВЗМО и двумя (или тремя в зависимости от молекулы) вакантными НСМО. Причем НСМО-2 (рис. 1) принимает участие в сравнительно более коротковолновых переходах. Обращает на себя внимание плотность расположения как связывающих, так и разрыхляющих МО. Например, если в структуре **3** зазор между тремя НСМО приблизительно одинаков, то можно заметить, что в структуре **2a** НСМО-1 находится ближе к НСМО-0, а в структуре **1a** — к НСМО-2. Из анализа расположения ВЗМО и НСМО можно заметить их плотное расположение, что допускает возможность “примешивания” к анализируемой поло-

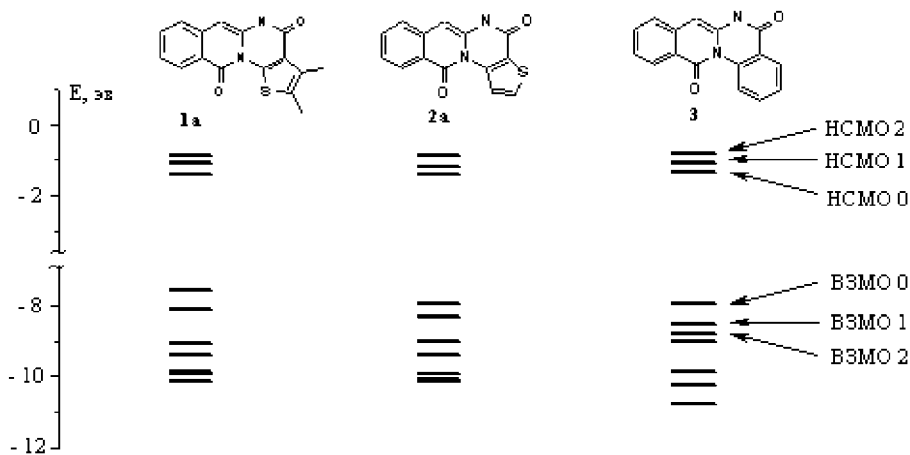


Рис. 1. Размещение орбиталей молекул 1a, 2a и 3.

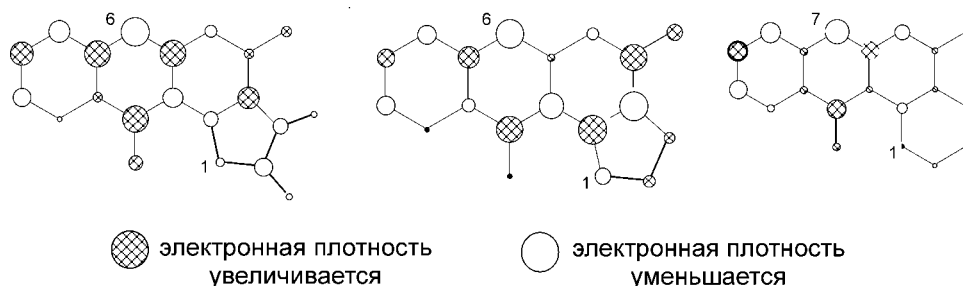


Рис. 2. Изменение электронной плотности в молекулах **1a**, **2a** и **3** при электронном переходе $S_0 \rightarrow S_1$. Диаметр круга пропорционален величине изменения.

се перехода иных близких по энергии. Такое “примешивание” отвергает наличие в экспериментальном спектре четко выраженных полос поглощения, отстоящих друг от друга на значимых расстояниях и проявление спектра в виде огибающей без особых экстремумов.

В случае соединения **3** переходы должны происходить между тремя ВЗМО и тремя НСМО. Первый из них является чистым ВЗМО-0 \rightarrow НСМО-0 переходом. Второй — смесью ВЗМО-0 \rightarrow НСМО-1 и ВЗМО-0 \rightarrow НСМО-2. Третий — ВЗМО-0 \rightarrow НСМО-2 и ВЗМО 1 \rightarrow НСМО 1. Четвёртый — ВЗМО-1 \rightarrow НСМО-1 и ВЗМО-2 \rightarrow НСМО-1. Из расчетов следует, что переходы с ВЗМО-2 могут наблюдаться не выше 305 нм. Наибольшую интенсивность имеют четвёртый и пятый переходы.

В случае с соединением **2a** расчеты предсказывают в ближнем ультрафиолете 5 первых переходов. Однако разница энергий НСМО-0 и НСМО-1 здесь меньше, чем в случае с соединением **3** и следовательно первый наблюдаемый переход будет смесью ВЗМО-0 \rightarrow НСМО-0 и ВЗМО-0 \rightarrow НСМО-1 трансферов, а участие НСМО-2 в пяти высших переходах не предполагается. Переходы второй и третий — самые интенсивные.

В случае соединения **1a** также предвидится 5 переходов, но особенность их состоит в том, что НСМО-1 находится ближе к НСМО-2, чем к НСМО-0. Интенсивными переходами есть первый, третий и пятый, а второй и четвёртый имеют интенсивность на порядок ниже.

Характер перераспределения электронной плотности в анализируемых молекулах при возбуждении можно продемонстрировать на примере поляризации первого перехода (рис. 2). При поглощении кванта энергии электронная плотность на атоме углерода $C(6)$ всегда уменьшается, тогда как на атоме углерода в составе карбонильной группы увеличивается. Также можно отметить, что в молекуле **3** перераспределение электронной плотности происходит в основном в изохинолиновом фрагменте, тогда как в хиназолиновом электронная плотность на атомах практически не меняется. Отличие перераспределения электронной плотности в молекулах **1a** и **2a** от молекулы **3** в том, что оно происходит по всему каркасу, а не по локализованным фрагментам. Распределение электронной плотности даёт возможность предвидеть, что наиболее реакционноспособным центром в реакциях электрофильного присоединения есть 7 положение в молекуле 6,12-дигидро-5H-

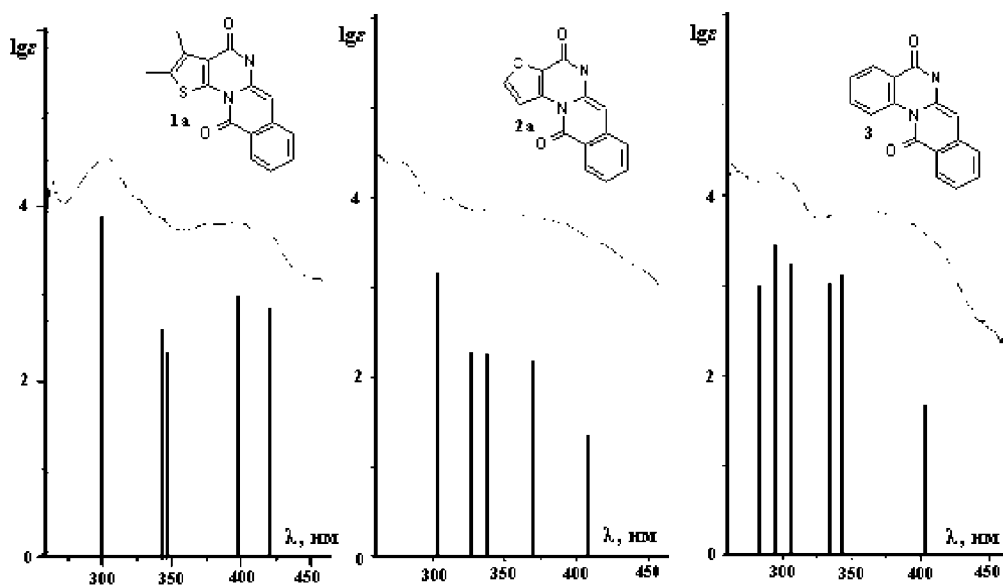


Рис. 3. Экспериментальные и расчетные электронные спектры молекул **1a**, **2a** и **3**. Высота линии в теоретическом спектре пропорциональна силе осциллятора перехода (на теоретическом спектре отображено только пять высших переходов).

Таблица 1

Спектральные характеристики синтезированных веществ

№	Спектры ЯМР ¹ H, δ, м. д. (J, Гц)									
	Позиция резонирующей группы (атома)									
1a	-	s 2.41 (3H)	s 2.36 (3H)	-	s 11.71 (1H)	s 6.30 (1H)	d 7.50 (1H) (³ J=8.01)	t 7.62 (1H) (³ J=7.61)	t 7.32 (1H) (³ J=7.61)	d 8.22 (1H) (³ J=8.41)
1b	-	m 2.99-2.93 (6H)	-	s 11.83 (1H)	s 6.34 (1H)	d 7.53 (1H) (³ J=8.01)	t 7.65 (1H) (³ J=7.61)	t 7.35 (1H) (³ J=7.61)	d 8.24 (1H) (³ J=8.01)	
1c	-	m 1.90-1.80 (4H) m 2.77-2.75 (2H) m 2.93-2.91 (2H)	-	s 11.71 (1H)	s 6.26 (1H)	d 7.51 (1H) (³ J=7.61)	t 7.63 (1H) (³ J=7.61)	t 7.31 (1H) (³ J=7.61)	d 8.14 (1H) (³ J=8.01)	
1d	-	s 9.00 (1H)	d 7.78 (2H,2') m 7.51(3H,3',4')	-	s 12.00 (1H)	s 6.28 (1H)	m 7.51 (1H)	t 7.64 (1H) (³ J=7.61)	t 7.33 (1H) (³ J=7.61)	d 8.24 (1H) (³ J=8.01)
2a	d 8.68 (1H) (³ J=5.21)	d 8.17 (1H) (³ J=5.21)	-	-	s 12.03 (1H)	s 6.27 (1H)	d 7.47 (1H) (³ J=7.61)	t 7.65 (1H) (³ J=8.01)	t 7.33 (1H) (³ J=8.01)	d 8.21 (1H) (³ J=8.01)
2b	s 8.97 (1H)	s 7.77 (2H,3') s 7.51 (2H,2')	-	-	s 12.04 (1H)	s 6.26 (1H)	m 7.51 (1H)	s 7.63 (1H)	s 7.32 (1H)	s 8.19 (1H)
2c	s 8.92 (1H)	m 7.80 (2H,3') m 7.33-7.29(2H,2')	-	-	s 12.03 (1H)	s 6.26 (1H)	d 7.49 (1H) (³ J=6.41)	t 7.63 (1H) (³ J=6.01)	m 7.33- 7.29 (1H)	d 8.19 (1H) (³ J=6.41)
3*	d 9.24 (1H) (³ J=7.21)	t 7.74 (1H) (³ J=6.81)	m 7.48 (2H)	d 8.10 (1H) (³ J=6.01)	s 11.87 (1H) {6}	s 6.20 (1H) {7}	m 7.48 (2H) {8}	t 7.63 (1H) (³ J=5.61) {9}	t 7.32 (1H) (³ J=5.61) {10}	d 8.19 (1H) (³ J=6.41) {11}

* - Цифрами в {} обозначены порядковые номера атомов в молекуле согласно принятой номенклатуры.

изохинолино[2,3-*a*]хиназолин-5,12-диона (**3**) и положение б в молекулах 4*H*-тиено[2',3':5,6]пиримидо-[1,2-*b*]изохиназолин-4,11-диона (**2a**) и 4*H*-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохиназолин-4,11-диона (**1a**) (которое по существу является 4 положением изохинолинового фрагмента). Опровержение или подтверждение полученных результатов и будет являться целью наших дальнейших исследований в этой области.

На рис. 3 представлены экспериментальные и расчетные электронные спектры молекул **1a**, **2a** и **3**. Их рассмотрение позволяет заключить, что:

- природа длинноволновых полос поглощения $\lambda_{\text{макс}}$ в молекулах **1a**, **2a**, **3** не имеет отношения к $n \rightarrow \pi^*$ переходам, а обусловлена сложной смесью трансферов между ВЗМО и НСМО;

Таблица 2

Данные ИК-спектров*

Формула соединения	$\nu_{\text{C=O}}$ (пиримидон)	$\nu_{\text{C=O}}$ (изохинолон)	$\nu_{\text{C=C}}$	$\delta_{\text{C-H}}$
1a		1667	1615	840
1b		1666	1613	837
1c	1654	1690	1614	826
1d	1677	1700*	1621	826
2a		1671	1625	852
2b	1678	1700*	1626	822
2c	1681	1700*	1628	822
3		1674	1627	857

* - частоты приведены в см⁻¹

** Локализованы в коре головного мозга, мозжечке и среднем мозгу. Стимуляция D₄ рецепторов уменьшает уровень цАМФ и потенциал зависимых токов ионов кальция, увеличивает калиевую проницаемость плазматических мембран.

- экспериментальные спектры исследованных веществ имеют низко интенсивную не структурированную полосу в области 300-450 нм вследствие того, что ВЗМО находятся достаточно близко и поэтому переходы часто являются смешанными.

С целью оценки биологического потенциала, описанных в работе веществ, был произведен расчет спектра биологической активности В расчетах была использована программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [1, 2, 3]. В основу выборки активных соединений положена многоуровневая оценка ближайшего окружения атомов и сравнение рассчитанных 2D дескрипторов с набором таковых, отвечающих либо высокой активности, либо ее отсутствию. Конечный результат представляется программой как вероятность проявления соединениями активности (p_a) и неактивности (p_i) в долях единицы. Был рассчитан спектр для более чем 3000 типов активности для каждого соединения, порогом активности было выбрано $p_a > 0.8$; $p_i < 0.2$. Из анализа результата расчета неожиданным оказалось, что в указанные пределы вовсе не попало соединение **3**. А вот тиофеновые производные обоих типов показали весьма высокие результаты. Если соединениям со структурой 1 предсказываются высокие показатели в лечении стенокардии, то соединению **2a** — свойства агониста дофаминовых рецепторов D₄ [$p_a = 0,907$, $p_i = 0,005$]**. Наивысшая активность в лечении ишемической болезни сердца предска-

зывается для соединения **1d** [$p_a = 0,909$, $p_i = 0,007$]. Производные **1b** и **1c** ему несколько уступают, но оба превышают установленный нижний предел с одинаковым индексом активности [$p_a = 0,844$, $p_i = 0,009$].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C синтезированных соединений **1**, **2** и **3**, эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР 1H COSY, а также гетероядерные корреляционные спектры НМРС и НМВС зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 МГц для 1H и 100 МГц для ^{13}C). Все двумерные эксперименты проводились с градиентной селекцией полезных сигналов. Время смешивания в импульсных последовательностях соответствовало $^1J_{CH} = 140$ Гц и $^{2-3}J_{CH} = 8$ Гц. Количество инкрементов в спектрах COSY и НМРС составило 128, а в спектрах НМВС — 400. Во всех случаях растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Химические сдвиги в м.д., шкала δ , КССВ (J) в Гц. Принятые сокращения: s — синглет, сигнал, d — дублет, t — триплет, q — кватер, m — мультиплет.

ИК-спектры соединений в таблетках CsI или KBr зарегистрированы на приборе Ray-Unicam SP3-300 и Nicolett Nexus; приведены частоты валентных колебаний ν в cm^{-1} .

УФ-спектры $5 \cdot 10^{-5}$ М растворов соединений зарегистрированы на спектрофотометре Spcord M40 в DMF. Принятые сокращения: * — перегиб, плечо.

Температуры плавления синтезированных веществ измерены в пирексовых капиллярах в приборе Тиле и не подвергались коррекции.

2,3-Диметил-4H-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11(5H)-дион (1a) получен с Т.пл. $325^\circ C$ согласно методике [3]. УФ-спектр (DMF), λ_{max} , нм (lg ϵ): 293*, 303 (4.56), 325*, 338*, 376 (3.80), 396 (3.83), 417 (3.71).

Литература

1. Задорожний А.В., Ковтуненко В.А., Туров А.В., Кучеренко Т.Т. // ХГС. — 2008. — №7. — С. 1053-1061.
2. Ковтуненко В.А., Войтенко З.В., Шептун В.Л. и др. // ХГС. — 1984. — №6. — С. 1497.
3. HyperChem Professional 5.1; Hypercube ? Inc. 2002.
4. Filimonov D.A., Poroikov V.V., Borodina Yu.V., Glorizova T. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 1999. — №39. — С. 666-670.
5. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Borodina Yu.V. et al. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 2000. — №40. — С. 1349-1355.
6. Poroikov V.V., Filimonov D.A. // J. of Computer-Aided Molecular Design. — 2002. — №16. — С. 819-824.

Надійшла до редакції 06.11.2008 р.

2,3-Дигидро-1H,4H-циклопента[4',5']тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-b]-изохинолин-4,11(5H)-дион (1b) получен с Т.пл. $305^\circ C$ согласно методике [3].

8,9,10,11-Тетрагидро-7H-бензо[1]тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-b]-изохинолин-4,14(6H)-дион (1c) получен с Т.пл. $325^\circ C$ согласно методике [3].

3-Фенил-4H-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11(5H)-дион (1d) получен с Т.пл. $300^\circ C$ согласно методике [3].

4H-Тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11(5H)-дион (2a) получен с Т.пл. $290^\circ C$ согласно методике [3]. УФ-спектр (DMF), λ_{max} , нм (lg ϵ): 276 (4.41), 310 (4.01), 336 (3.87), 353 (3.86), 373 (3.80), 388*, 415*.

2-(4-Хлорофенил)-4H-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11(5H)-дион (2b) получен с Т.пл. $320^\circ C$ согласно методике [3].

2-(4-Флуорофенил)-4H-тиено[2',3':5,6]пиримидо[1,2-b]изохинолин-4,11(5H)-дион (2c) получен с Т.пл. $300^\circ C$ согласно методике [3].

5H-Изохино[2,3-a]хиназолин-5,12(6H)-дион (3) получен с Т.пл. $305^\circ C$ согласно методике [3]. УФ-спектр (DMF), λ_{max} , нм (lg ϵ): 270 (4.26), 284*, 294 (4.28), 306*, 361 (3.84).

Выводы

1. Позиционные изомеры рассмотренного типа мало различаются по электронным свойствам. Положение атома серы в тетрациклической системе практически не влияет на распределение электронной плотности в изохинолоновом фрагменте тетрацикла. Очевидно делокализация электронной плотности по тетрациклической системе настолько значительна, что локальные возбуждения, связанные с изменением положения атома серы, не могут оказать на нее заметного влияния.

2. Расчеты предсказывают биологическую активность лишь для структур, в которых присутствует дополнительный атом серы в квазиароматической тетрациклической системе.