УДК 547.564.2 + 543.429.23

СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СТРОЕНИЯ, ТАУТОМЕРИИ И ДИМЕРИЗАЦИИ НОВЫХ ПЕРЗАМЕЩЕННЫХ НИТРОЗОФЕНОЛОВ С ПИРИДИНОВЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

[1]Кукушкин А.А., [1]Роот Е.В., [2]Кондрасенко А.А., [1]Скрипальщикова А.В., [1]Субоч Г.А., [1]Товбис М.С.

[1]Сибирский государственный технологический университет, Красноярск, e-mail: tovbis@bk.ru;
[2]Институт химии и химической технологии СО РАН, Красноярск

Производные перзамещенных пара-аминофенолов нашли применение в качестве антиаритмических препаратов. По данным литературы, среди производных этих соединений также имеются вещества, проявляющие анальгетическую, противовоспалительную и антибактериальную активность. Недавно опубликован ряд работ, в которых описано получение перзамещенных пара-нитрозофенолов, из которых в одну стадию, путем восстановления, синтезированы соответствующие аминофенолы. В настоящей работе приведены экспериментальные данные по свойствам ранее не известных перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями в кольце. Строение синтезированных веществ изучали современными физико-химическими методами УФ, ИК, ЯМР ^{1}H спектроскопии. Доказано, что такие нитрозофенолы существуют в виде двух таутомеров, между которыми устанавливается равновесие: пара-нитрозофенол – пара-бензохинонмонооксим. Оксимная форма преобладает в растворе диметилсульфоксида, нитрозофенольная – в растворе хлороформа. Для нитрозофенольной формы при увеличении концентрации вещества наблюдается димеризация молекул нитрозофенола с образованием азодиоксида.

Ключевые слова: перзамещенный пара-нитрозофенол, пара-аминофенол, пиридиновый заместитель, таутомерия, пара-бензохинонмонооксим, димеризация, спектроскопия ЯМР^{1}H

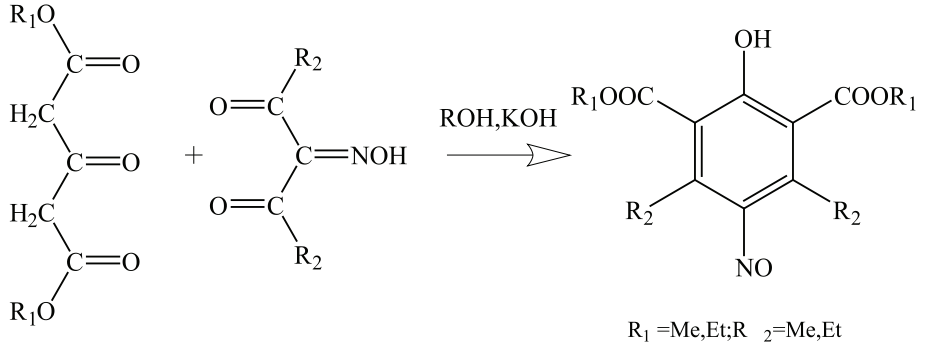
SPECTROSCOPIC VERIFICATION OF STRUCTURE, TAUTOMERISM AND DIMERIZATION IN NEW EXHAUSTIVELY SUBSTITUTED PARA-NITROSOPHENOLS WITH PYRIDINE SUBSTITUENT'S

[1]Kukushkin A.A., [1]Root E.V., [2]Kondrasenko A.A., [1]Skripalschikova A.V., [1]Suboch G.A., [1]Tovbis M.S.

Exhaustively substituted *para*-aminophenol derivatives are used as antiarrhythmic pharmaceuticals. According to the literature of derivatives are compounds that exhibit analgesic, anti-inflammatory and antibacterial activity. Recently was published a number of papers, which describes the preparation exhaustively substituted *para*-aminophenols by one-step reducing the corresponding *para*-nitrosophenols. In this paper we present experimental data on the properties of previously unknown persubstituted *para*-nitrosophenols with pyridine substituents in the ring. The structure of the synthesized compounds is proved by modern physical methods: UV, NMR, IR spectroscopy. It is proved that tautomer equilibrium exist between *para*-nitrosophenol and *para*-benzoquinonemonooxime. Oxime form predominates in a dimethyl sulfoxide solution, nitrosophenol form – in a solution of chloroform. The increase in the concentration of the nitrosophenol in a chloroform solution leads to the dimerization of the nitrosophenol molecules with formation of dimer is a structure of azodioxide.

Keywords: exhaustively substituted *para*-nitrosophenol, *para*-aminophenol, pyridine substituent, tautomerism, *para*-benzoquinonemonooxime, dimerization, NMR^{1}H spectroscopy

Постоянный интерес к новым производным перзамещенных нитрозофенолов существует в связи с тем, что из них легко, путем восстановления, можно перейти к полностью замещенным аминофенолам [5, 8]. Такие аминофенолы проявляют различные виды биологической активности [4]. Перзамещенные нитрозофенолы получают по реакции между изонитрозо-β-дикетонами и диалкиловыми эфирами ацетондикарбоновой кислоты в щелочной среде [2] (схема (1)).



(1)

Недавно, пользуясь данным методом, удалось ввести в молекулы нитрозофенолов пиридиновые заместители [2]. Выбор таких соединений обусловлен тем, что введение пиридинового фрагмента в органические молекулы может усилить их биологическую активность [1]. В то же время на сегодняшний день совершенно не изучено поведение перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновым заместителем в кольце в органических растворителях, в каких таутомерных формах они находятся, могут ли эти молекулы димеризоваться.

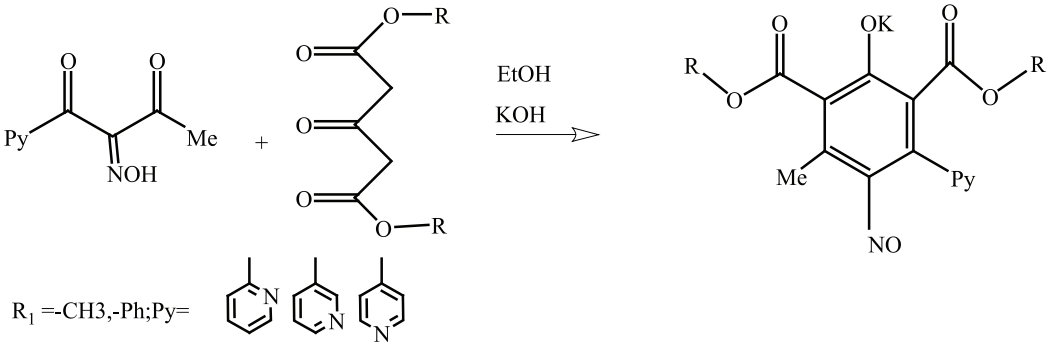
Цель исследования. Изучение структуры и физико-химических свойств перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновым заместителем в ядре. Исследование таутомерного равновесия между нитрозофенольной и хиноноксимной формами, доказательство димеризации молекул нитрозофенола.

Материалы и методы и исследования

Структура перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновым заместителем в кольце подтверждена спектральными методами анализа. УФ спектры записывали на спектрофотометре HELIOS OMEGA в этаноле либо в 0,1 н водном растворе едкого кали. Спектры ЯМР ^{1}H регистрировали в ДМСО-d_6, в гексадейтероацетоне, в дейтерохлороформе и в D_2O на приборе Bruker Avance III 600,13 МГц. ИК спектры получены на ИК микроскопе SpecTRA TECH InspectIR на базе ИК Фурье-спектрофотометра Impact 400. Элементный анализ выполняли на автоматическом CHNS-анализаторе EUROEA3000 [6]. Взвешивание образцов производилось на весах Sartorius CP2P (Германия).

Результаты исследования и их обсуждение

Для решения поставленной цели мы ввели изонитрозо-β-дикетоны с пиридиновым заместителем в реакцию циклизации с диметиловым и диэтиловым эфирами ацетондикарбоновой кислоты по методу [2] и получили шесть перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями в виде калиевых солей (схема (2)).



(2)

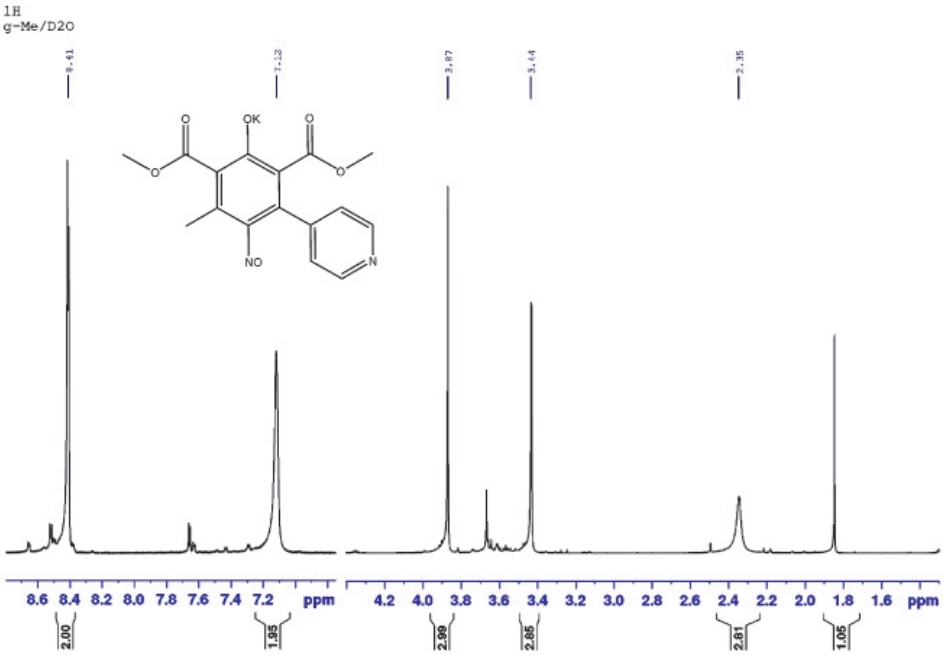


Рис. 1. Спектр ЯМР^{1}H в D_2O 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенолята калия

Все полученные соли были кристаллическими соединениями зеленого цвета, что подтверждает их нахождение в нитрозофенольной форме, так как такая окраска обеспечивается $n - \pi^*$ переходом неподеленной электронной пары атома азота нитрозогруппы [7]. В связи с этим во всех электронных спектрах синтезированных солей нитрозофенолов в 0,1 н КОН присутствовал максимум поглощения в области 635–640 нм с невысоким коэффициентом молярной экстинкции ε равной 46–73. В ЯМР^{1}Н спектрах солей в D_2O присутствовали сигналы всех ароматических протонов пиридинового ядра, характерные пики алкильных групп карбоксильного заместителя и в сильном поле – синглет метильной группы кольца.

В качестве примера на рис. 1 приведен спектр 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенолята калия.

В спектре 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенолята калия видны сигналы протонов ароматического ядра пиридина в области слабого поля с химсдвигом δ7,12 и 8,41 м.д., алифатические протоны метоксикарбонильных групп с химсдвигом δ 3,44, 3,87 м.д. и метильной составляющей фенольного кольца в сильном поле с δ 2,35 м.д.. Спектры ЯМР^{1}Н в D_2O для остальных солей были аналогичны.

Полученные данные подтверждают, что соли полностью замещенных нитрозофенолов с пиридиновым заместителем и в кристаллах, и в водном растворе находятся в мономерной нитрозофенольной форме.

В то же время выделенные нами свободные нитрозофенолы в твердом состоянии не имеют зеленой окраски, по-видимому, из-за димеризации молекул по типу азодиоксидов [3], подобно тому, как димеризуются молекулы алифатических и ароматических нитрозосоединений (схема (3)).

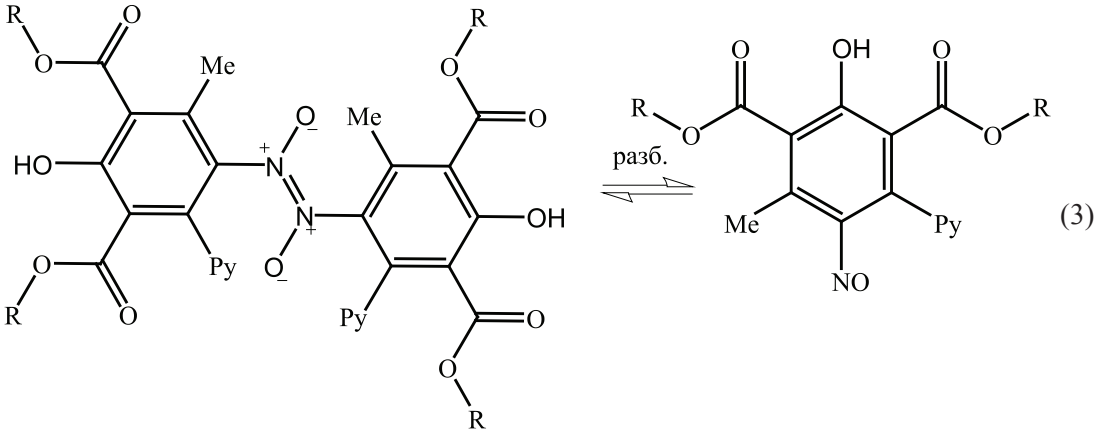
Недавно было доказано, что некоторые перзамещенные нитрозофенолы в растворе хлороформа также димеризованы, однако при разбавлении мономеризуются [3]. Мы провели исследование поведения полностью замещенных нитрозофенолов с пиридиновым заместителем методом ЯМР ^{1}Н в растворе $CDCl_3$. Результаты приведены на рис. 2.

В спектре наблюдаются два сигнала метильной группы кольца. Один, с химсдвигом 2,58 м.д., относящийся к димеру, другой, с химсдвигом 2,20 м.д., – к мономерной форме. При разбавлении увеличивается интегральная интенсивность сигнала метильной группы мономера, а сигнал димерной метильной группы уменьшается вплоть до полного исчезновения при большом разбавлении.

Данные, полученные методом ЯМР ^{1}Н в дейтерохлороформе, представлены в табл. 1. С их помощью нам удалось вычислить константу равновесия для изучаемых нитрозофенолов между димерной и мономерной формами в растворе на примере 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола.

Такое небольшое значение константы мономеризации K_p говорит о том, что в растворе $CDCl_3$ преобладает димер и только в очень разбавленных растворах удается наблюдать мономерную форму.

Однако в растворе DMSO-d6 картина в спектре ЯМР выглядела совершенно иной (рис. 3).



(3)

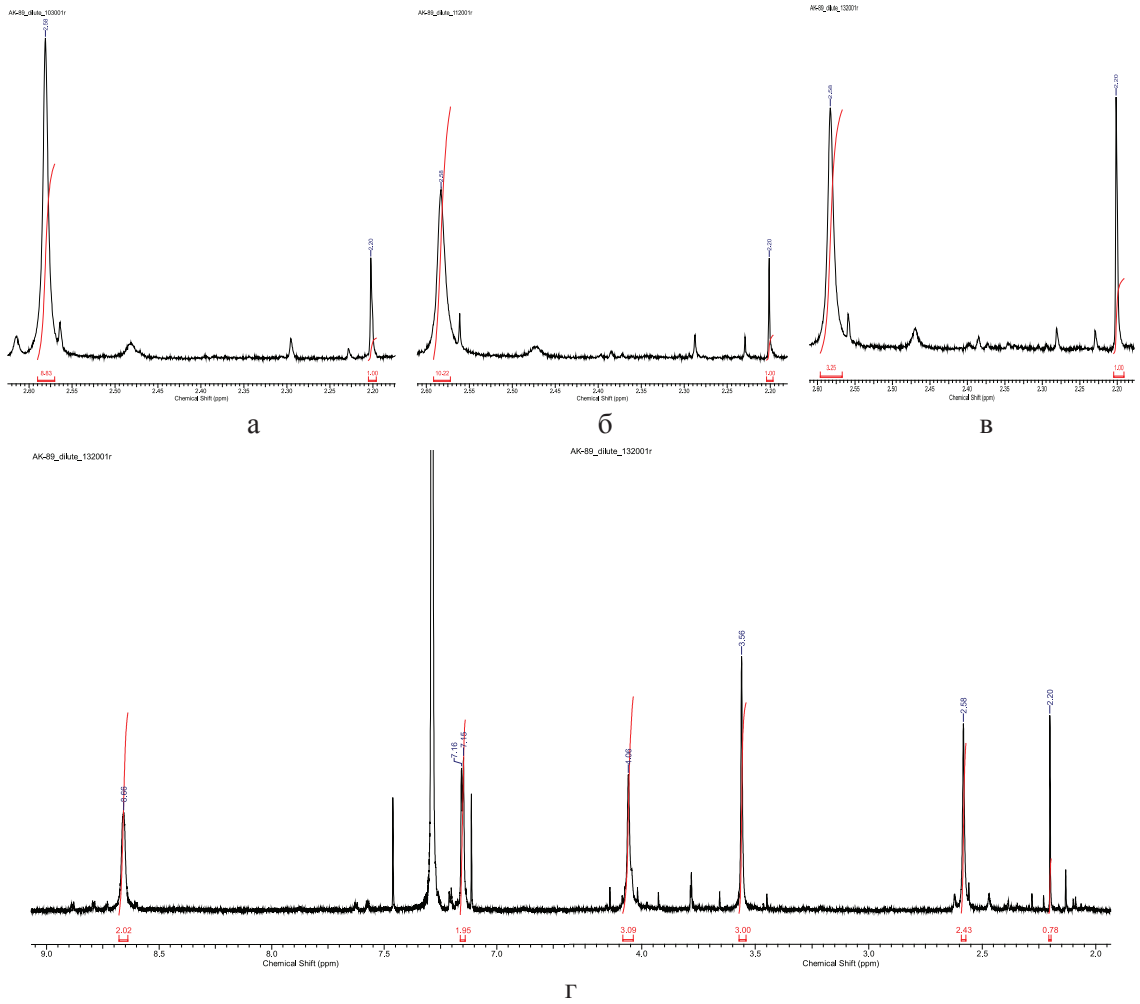


Рис. 2. Спектр ЯМР ^1H 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола в дейтерохлороформе: а – при концентрации 7,96·10^{-3} моль/л в области 2,2–2,8 м.д.; б – при разбавлении в 2 раза; в – при разбавлении в 4 раза; г – полный спектр нитрозофенола

Таблица 1

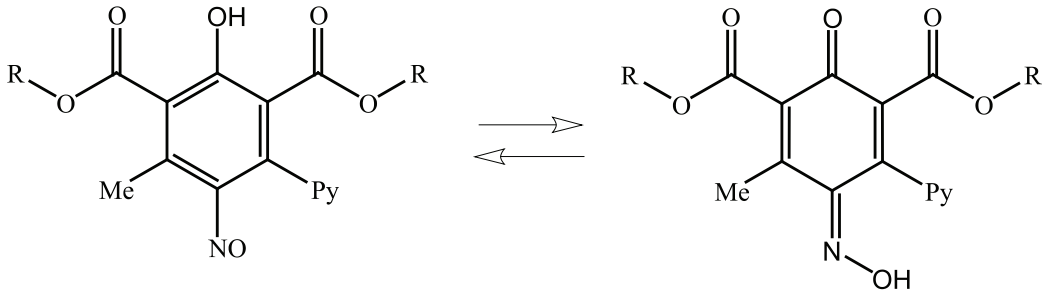
Соотношение мономерной и димерной форм нитрозофенола в дейтерохлороформе при различных концентрациях для 2-х параллельных серий опытов

Номер опыта	Концентрация общая, моль/л	Концентрация мономера, моль/л	Концентрация димера, моль/л	K_p
1	0,0157	–	0,99	–
2	0,0157	–	0,99	
3	0,00785	0,128	0,871	0,128
4	0,00785	0,101	0,898	0,101
5	0,00398	0,107	0,892	0,107
6	0,00398	0,091	0,908	0,091
7	0,00199	0,235	0,764	0,235
8	0,00199	0,235	0,764	0,235

$$K_p = \frac{[\text{мономер}]^2}{[\text{димер}]}.$$

Отсюда $K_р$ = 0,11 ± 0,02 при 25 °С.

В спектре наблюдаются все признаки того, что нитрозофенол находится не в нитрозофенольной, а в хиноноксимной форме (схема (4)).



(4)

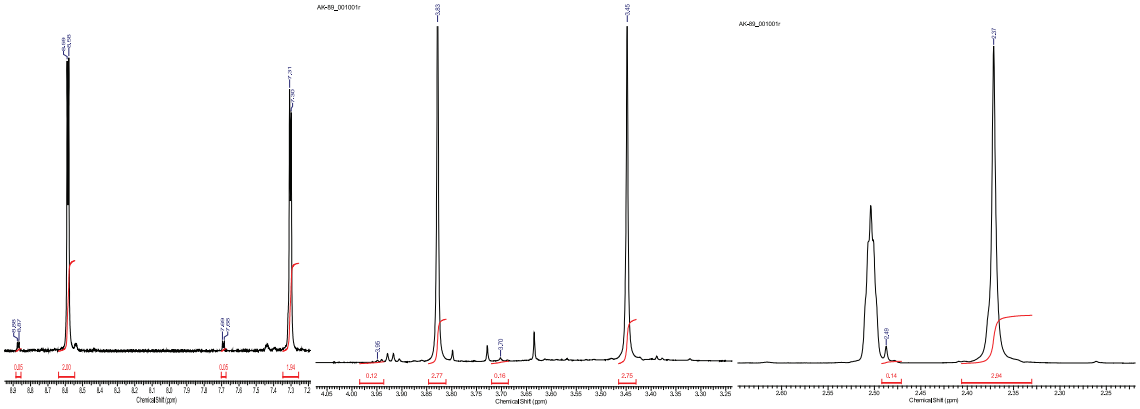


Рис. 3. Спектр ЯМР ^{1}H 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола в DMSO-d6

Об этом говорит тот факт, что, во-первых, метильная группа дает 2 сигнала разной интенсивности: в более сильном поле, когда она расположена в антиположении к оксимному гидроксилу (δ 2,37 м.д.) и в более слабом, когда расположена в синположении (δ 2,49 м.д.) из-за дезэкранирования протонов атомом кислорода оксимной группы. Интенсивность сигнала антиметильной группы выше, вероятно, из-за стабилизации такой формы за счет взаимодействия гидроксила оксимной группы и пиридинового цикла.

Во-вторых, оба сигнала протонов алкильных групп сложноэфирного заместителя (два синглета в области δ 3,45 м.д. δ 3,83 м.д.) «двоятся», что видно при изменении масштаба по оси химических сдвигов. Это хорошо объясняется расположением в син- либо антиположении по отношению к гидроксильной группе оксима.

В-третьих, в спектре появляется сигнал одиночного протона в области очень слабого поля (δ 11,97 м.д.), что характерно для «кислого» протона оксимной группы.

Экспериментальная часть

Для выделения свободных нитрозофенолов подкисляли соли 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-2(3,4)-ил-4-нитрозофенолов 1н HCl при перемешивании до pH ≈ 6,5. Из реакционной массы отфильтровывали на фильтре Шотта светло-бежевые кристаллы, которые промывали водой для удаления KCl, затем перекристаллизовывали из этанола.

Для определения константы мономеризации методом ЯМР^{1}H, проводили две независимые серии опытов с навеской соответствующей концентрации 0,125 моль/л с последующим разбавлением до концентрации 0,002 моль/л с уменьшением концентрации вдвое на каждый шаг.

Выводы

1. В ходе проведенного исследования установлено, что соли полностью замещенных нитрозофенолов с пиридиновым заместителем существуют в нитрозоформе как в твердом состоянии, так и в водном растворе.

2. Свободные нитрозофенолы с пиридиновым заместителем в твердом виде димеризованы. В растворе хлороформа между димером и мономером устанавливается равновесие, в котором преобладает димер и лишь при сильном разбавлении появляется мономерная форма; константа мономеризации составляет 0,11 ± 0,02.

3. В диметилсульфоксиде перзамещенные нитрозофенолы существуют исключительно в форме хиноноксимного таутомера, поэтому димеризация молекул невозможна.

Список литературы

1. Березовский В.М. Химия витаминов. – М.: Химия 1973. – 632 с.

2. Кукушкин А.А., Роот Е.В., Кондрасенко А.А., Субоч Г.А., Товбис М.С. Синтез солей новых 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-5-пиридил-4-нитрозофенолов // Журн. орган. химии. – 2015. – Т. 51. – С. 749–750.

3. Семин И.В., Товбис М.С., Соколенко В.А. Димеризация пространственно-затрудненных пара-нитрозофенолов // Журн. орган. химии. – 2007. – Т. 43. – № 4. – С. 545–548.

4. Слащинин Д.Г., Коростелева Н.С., Перьянова О.В., Котловский Ю.В., Товбис М.С. Изучение биологической активности гексазамещенных пара-аминофенолов // Труды 11-й Международной конференции «Актуальные проблемы современной науки». Естественные науки. Ч. 8. – Самара, 2010. – С. 9–11.

5. Слащинин Д.Г., Товбис М.С., Роот Е.В., Задов В.Е., Соколенко В.А. Каталитическое гидрирование перзамещенных *п*-нитрозофенолов // Журн. орган. химии. – 2010. – Т. 46. – С. 527–529.

6. Фадеева В.П., Тихова В.Д., Никуличева О.Н. Elemental Analysis of Organic Compounds with the Use of Automated CHNS Analyzers // Журн. аналит. химии. – 2008. – Т. 63. – С. 1197–1210.

7. Фойер Г. Химия нитро- и нитрозогрупп. – Т.1. – М.: Мир, 1972. – 536 с.

8. Eiden F., Leister H.P., Mayer D. 5-Aminoacetamido-4,6-dimethyl-2-hydroxy-isophtalic acid diethyl ester: synthesis investigation of antiarrhythmic properties // Arzneimittel-Forschung. – 1983. – № 33. – P. 101–105.