

СПЕКТРАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ЕЛЕКТРОННА БУДОВА СИНТЕТИЧНИХ ПОХІДНИХ КУМАРИНУ

ПОВІДОМЛЕННЯ І

ВИВЧЕННЯ УФ-СПЕКТРІВ І ЕЛЕКТРОННОЇ БУДОВИ КУМАРИНУ ТА 4-ОКСИКУМАРИНУ

Ключові слова: кумарин, 4-оксикумарин, УФ-спектри, електронна будова

Молекула кумарину (бензо- α -пірону) входить до складу великої групи сполук, які мають різні фармакологічні властивості. Вони знаходять широке застосування під час лікування різних хвороб [2] і тому цілком зрозумілий інтерес, який проявляють дослідники до виявлення фізико-хімічних та хіміко-токсикологічних властивостей даної групи речовин [7].

Згідно з даними наукової літератури, π -електронна система α -пірону (рис. 1) складається з 8 рухливих електронів: 4- π -електрони кратних $C=C$ зв'язків, неподілена пара гетероатому кисню та 2- π -електрони групи $C=O$.

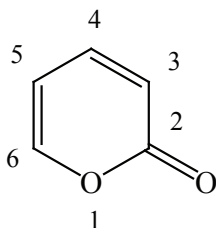


Рис. 1. Структурна формула α -пірону (1,2-пірону)

У зв'язку з тим, що з сімох молекулярних орбіталей α -пірону чотири є зв'язувальними, а три – розпушувальні, то всі вісім рухливих електронів α -пірону можуть бути розміщені на зв'язувальних орбіталях, що призводить до утворення стійкої замкненої оболонки, тобто, такої оболонки, де всі зв'язувальні орбіталі заповнені, а розпушувальні – вільні [3].

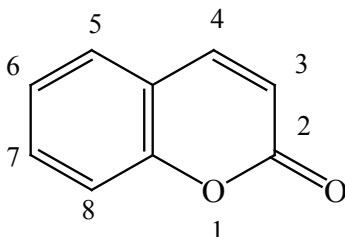


Рис. 2. Структурна формула кумарину (1,2-бензопірону)

У молекулі кумарину (рис. 2) дванадцять рухливих електронів знаходяться на шости зв'язувальних орбіталях і тому також утворюють стійку оболонку, а неподілена пара електронів гетероциклічного атому кисню та π -електрону $C=O$ групи утворюють спільну циклічну супряжену систему досліджуваних сполук [6, 8].

З точки зору теорії електронної будови 4-оксикумарину та його похідних, особливий інтерес представляє собою питання про можливість існування таутомерії у зазначених сполуках. М. Є. Перельсон та співавт. [1] вивчив питання про таутомерію 4-оксикумарину та його похідних, для яких пропонувалася рівновага типу:

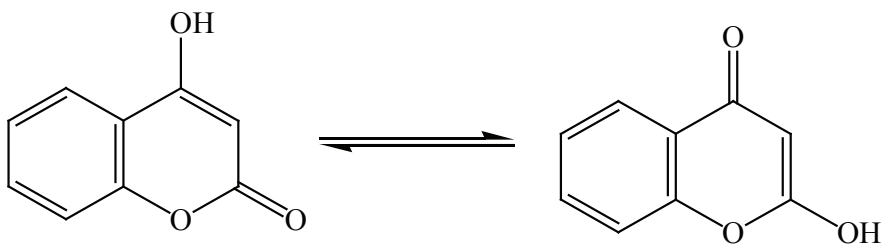


Рис. 3. Рівновага таутомерних форм 4-оксикумарину

На підставі вивчення даних з інтегральних інтенсивностей карбонільних смуг ряду піронів і хромонів, автори дійшли висновку, що рівні величини інтенсивності карбонільних смуг у 4-оксикумаринів та 4-метоксикумаринів не виключають можливості присутності у розчині 4-оксикумарину хромонової структури.

Матеріали та методи дослідження

Стандартні зразки досліджуваних речовин (кумарин, 4-оксикумарин) було одержано від ДП «Державний експертний центр МОЗ України». Всі використані нами реагенти та розчинники мали кваліфікацію «о.с.ч» або «х.ч.» [4].

Вивчення УФ-спектрів кумарину та 4-оксикумарину виконували за допомогою спектрофотометру SPECORD 200 U 214 (Німеччина). Вимірювання абсорбції досліджуваних розчинів здійснювали у кварцових кюветах з шаром завтовшки 10 мм. Вимірювання електронних спектрів робили у межах від 200 до 400 нм, а графіки спектрів було побудовано в координатах λ – ϵ . Як розчинник було використано у даному випадку 95% етанол. Вибір зазначеного розчинника був зумовлений можливістю наявності переходу електронів типу $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ або р- π -супряження.

Результати дослідження та обговорення

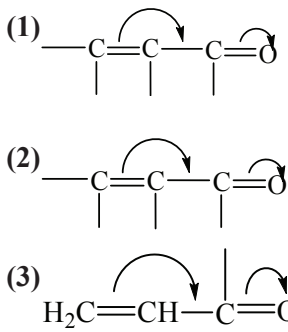
Під час вивчення УФ-спектрів кумарину та 4-оксикумарину використовували тільки 95% етанол (табл. 1) тому, що самі зазначені речовини розглядали як модельні для подальшого дослідження спектрів вбирання та встановлення електронної будови дикумарину (3,3'-метилен-біс-(4-оксикумарину), неодикумарину (3,3'-карбетокси-метилен-біс-(4-оксикумарину), фепромарону (3-(α -феніл- β -пропіонметил)-4-оксикумарину), синкумару (3-(α -n-нітро-феніл- β -ацетил-етил)-4-оксикумарину) та варфарину натрію клатрату (натрію 2-оксо-3-[(1RS)-3-оксо-1-фенілбутил]-4-гідроксикумарин.

Т а б л и ц я 1

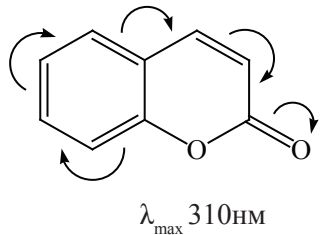
Спектральна характеристика кумарину та 4-оксикумарину

№ з/п	Речовина	Розчинник, концентрація	$\lambda_{\max}$, нм	$\epsilon_{\max}$	Ig ϵ	Типи переходів електронів
1	Кумарин	Етанол, 95% 6,8 · 10 ⁻⁵ М	274	13800	4,14	¹ L _b - смуга
			310	6920	3,84	р – π - супряження
2	4-Оксикумарин	Етанол, 95% 6,16 · 10 ⁻⁵ М	269	12880	4,11	¹ L _b - смуга
			280	14790	4,17	¹ L _b - смуга
			304	11220	4,05	р – π - супряження
			315	Середнє значення на вигині		р – π - супряження

З даних, наведених у табл. 1, на спектральній смузі незаміщеного кумарину спостерігають два інтенсивні максимуми при 274 та 310 нм. Як нами зазначалося, Masrani K. V. та співавт. [6] відносять перший максимум до світловбирання, зумовленого наявністю фенільного радикалу в молекулі кумарину, а другий максимум – до переходу електронів в угрупованні (1) піронового циклу. З нашої точки зору, перший максимум дійсно відноситься до ^1L_b – смуги і відповідає $\pi \rightarrow \pi^*$ переходу електронів бензольного циклу. Однак, з віднесенням другого максимуму до переходу електронів в угрупованні (2) не можна погодитися тому, що за даними Francis A. Carey та Richard J. Sundberg [5] родоначальний хромофор енону (3) має максимум вбирання у короткохвильовій області, а саме – при 215 нм. Максимум при 310 нм має бути результатом лише р- π -супряження бензольного циклу із зазначеним еноном:



$\pi \rightarrow \pi^*$ переходу електронів бензольного циклу. Однак, з віднесенням другого максимуму до переходу електронів в угрупованні (2) не можна погодитися тому, що за даними Francis A. Carey та Richard J. Sundberg [5] родоначальний хромофор енону (3) має максимум вбирання у короткохвильовій області, а саме – при 215 нм. Максимум при 310 нм має бути результатом лише р- π -супряження бензольного циклу із зазначеним еноном:



Можливо, що до ланцюга супряження включається гетероатом кисню з вільною парою електронів.

Введення окси-групи в положення 4 молекули кумарину призводить до розщеплення першого максимуму (274 нм) на два максимуми при 269 та 280 нм та гіпсхромного зміщення другого максимуму на 6 нм (табл. 1). Окрім того, на спектральній кривій 4-оксикумарину спостерігають вигін при 315 нм.

Для пояснення природи атомів в молекулах кумарину та 4-оксикумарину і виявлення їх електронної будови було здійснено квантово-хімічні розрахунки електронної густини за методом Хюккеля з використанням програм Chemoffice 11 (оптимізація ММ 2). Результати квантово-хімічних розрахунків електронної густини кумарину та 4-оксикумарину за методом Хюккеля [3] наведено на рис. 1 та 2, табл. 2 та 3.

Т а б л и ц я 2

**Квантово-хімічні розрахунки електронної густини кумарину
за методом Хюккеля**

Нумерація атомів	Назва атомів (ІЮПАК)	Електронна густина атомів
1	2	3
O(1)	O Carboxyl	0.0460202
C(2)	C Carbonyl	0.539273
O(3)	O Carbonyl	-0.707409
C(4)	C Alkene	-0.1224
C(5)	C Alkene	0.0519898
C(6)	C Alkene	-0.0110741
C(7)	C Alkene	-0.029393
C(8)	C Alkene	-0.0946001
C(9)	C Alkene	-0.0211762
C(10)	C Alkene	-0.0673342
C(11)	C Alkene	0.262728
H(12)	H	0.0316152

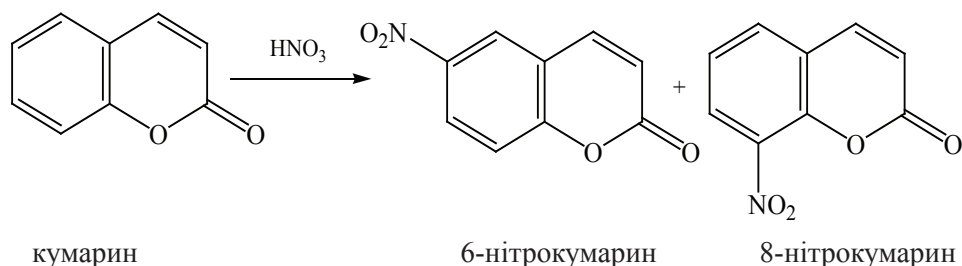
1	2	3
H(13)	H	0.021198
H(14)	H	0.0224525
H(15)	H	0.0249582
H(16)	H	0.0248639
H(17)	H	0.0282875

Т а б л и ц я 3

**Квантово-хімічні розрахунки електронної густини 4-оксикумарину
за методом Хюккеля**

Нумерація атомів	Назва атомів (ІЮПАК)	Електронна густина атомів
O(1)	O Carboxyl	0.0120573
C(2)	C Carbonyl	0.528047
O(3)	O Carbonyl	-0.739637
C(4)	C Alkene	-0.290073
C(5)	C Alkene	0.325168
C(6)	C Alkene	-0.0387126
C(7)	C Alkene	-0.0256505
C(8)	C Alkene	-0.0714706
C(9)	C Alkene	-0.0216102
C(10)	C Alkene	-0.0969541
C(11)	C Alkene	0.262871
O(12)	O Enol	-0.185302
H(13)	H	0.0347845
H(14)	H	0.0226142
H(15)	H	0.0249377
H(16)	H	0.0247992
H(17)	H	0.0283183
H(18)	H Enol	0.205813

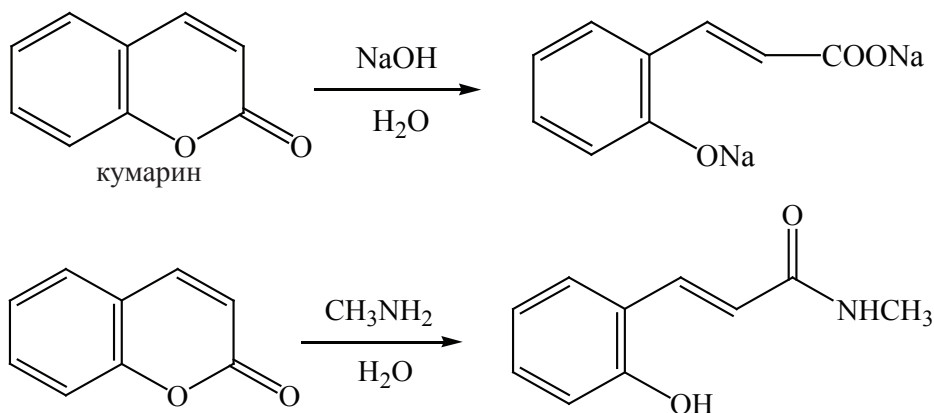
На підставі даних з квантово-механічного розрахунку електронної густини кумарину (рис. 1, 2, табл. 2) можна зробити висновок, що наявність бензольного кільця в молекулі кумарину зумовлює можливість проходження реакцій S_E . Порівнюючи електронну густина на атомах C_7 - C_{10} , можна дійти висновку, що реакції електрофільного заміщення будуть проходити по C_8 -атому (- 0,094) та по C_{10} -атому (- 0,067). При цьому низька електронна густина на C_7 -атомі (- 0,029) та C_9 -атомі (-0,091) зводить до мінімуму проходження реакцій S_E по зазначеним положенням:



Наявність алкенового фрагмента (подвійного з'вязку) між C_5 та C_4 -атомами вуглецю зумовлює реакції електрофільного приєднання, наприклад галогенування та гідратування:



Високий позитивний заряд на атомі C_2 лактонного кільця зумовлює протікання реакцій нуклеофільного заміщення S_N , які проходять із розкриттям циклу (реакції лужного гідролізу, реакції з амінопохідними – гіdraзином, амоніаком, амінами):



Наявність $-OH$ групи в положенні 4 лактонного кільця зумовлює слабкі кислотні властивості у молекулі. Високий позитивний заряд на атомі вуглецю C_2 (0,5280) зумовлює можливість протікання реакцій S_N , які проходять із розкриттям циклу (рис. 2, 4, табл. 3). Так, у разі нагрівання 4-оксикумарину із лугами відбувається утворення динатрієвої солі заміщеної кумаринової кислоти.

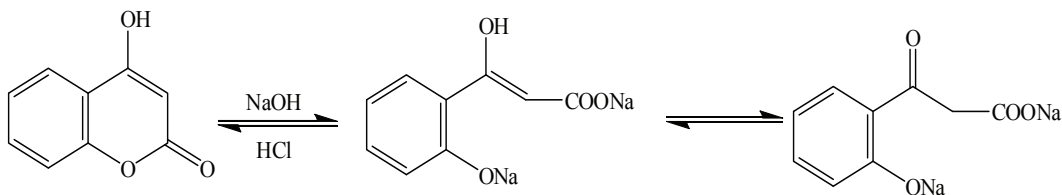


Рис. 4. Механізм реакції типу S_N для 4-оксикумарину

Наявність гідроксильної групи дещо збільшує електронну густину в ароматичному кільці в атомах C_{10} та C_8 . Реакції S_E будуть проходити у зазначених положеннях із утворенням переважно 8-заміщеного продукту, а наявність двох електроноакцепторів (карбонільної та гідроксильної груп) при C_4 -атомі зумовлює високу кислотність молекули 4-оксикумарину. Реакції конденсації, алкілювання, окислення будуть проходити по цьому атому (C_4).

Наявність кето-енольної таутомерії зумовлює можливість взаємодії із електрофільними реагентами у реакціях A_E (знебарвлює бромну воду) та S_N (ацилювання хлористим ацетилом).

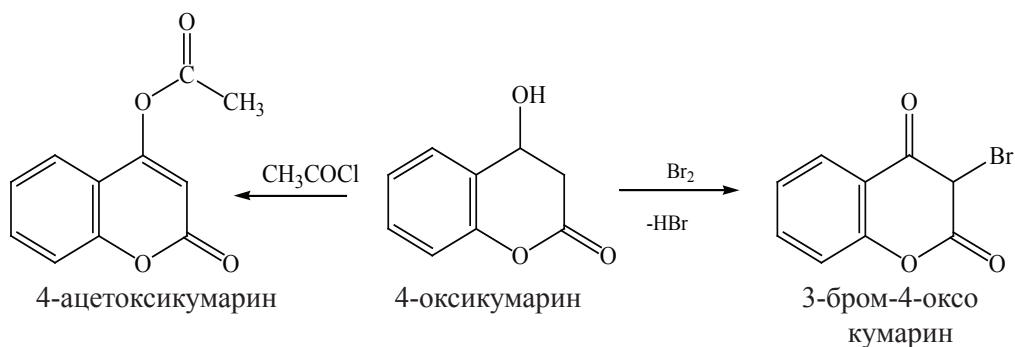


Рис. 5. Схема реакцій типу A_E та S_N 4-оксикумарину

Таким чином, проведені дослідження дали можливість вивчити характер УФ-спектрів кумарину та 4-оксикумарину, встановити природу спостережаних смуг вбрання та визначити їхню електронну будову, яка вказує на можливість протікання механізмів реакції, а це, в свою чергу, дасть змогу дослідникам на теоретичній основі підібрати кольорореагенти для розроблення методик ідентифікації досліджуваних речовин та їх кількісного визначення у видимій ділянці спектрів вбрання.

Висновки

1. Знято УФ-спектри світловбирання кумарину та 4-оксикумарину в 95% етанолі як модельних речовин для подальшого вивчення електронних спектрів дикумарину, неодикумарину, фепромарону, синкумару та варфарину натрію клатрату.

2. На спектральній кривій незаміщеного кумарину спостерігали два інтенсивні максимуми при 274 та 310 нм. Встановлено, що перший максимум кумарину при 274 нм є ^1L_b -смугою і зумовлений $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходом електронів у його бензольному циклі. Довгохвильовий максимум кумарину при 310 нм безумовно залежить від р- π -супряження бензольного циклу із родоначальним хромофором енону (3). Цілком впевнено можна зауважити, що до зазначеного максимуму супряження включається також гетероатом кисню із вільною парою електронів.

3. Введення окси-групи в положення 4 молекули кумарину призводить до розщеплення максимуму при 274 нм на два максимуми при 269 та 280 нм та гіпсохромного зміщення другого максимуму на 6 нм. Окрім того, на спектральній кривій 4-оксикумарину спостерігається вигін при 315 нм.

4. Квантово-хімічні розрахунки електронної густини кумарину свідчать, що реакції електрофільного заміщення будуть проходити по C_8 -атому (-0,094) та по C_{10} -атому (-0,067). Наявність алкенового фрагмента (подвійний зв'язок) між C_5 та C_4 -атомами зумовлює реакції електрофільного приєднання.

5. Наявність ОН-групи в положенні 4 лактонного кільця 4-оксикумарину зумовлює слабкі кислотні властивості у молекулі і водночас збільшує електронну щільність у ароматичному кільці.

6. Наявність кето-енольної таутомерії 4-оксикумарину зумовлює можливість взаємодії з електрофільними реагентами в реакціях типу A_E та S_N .

ЛІТЕРАТУРА

1. Перельман М. Е., Шейнкер Ю. Н., Зайцев Б. Е. и др. Интегральные интенсивности карбонильных полос ряда пириновых хинонов // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1994. – № 5. – С. 804–808.
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
3. Бочвар Д. А., Гамбарян Н. П., Станкевич И. В., Чистяков А. Л. О качественной оценке устойчивости гетероциклических систем в рамках приближенных Хюккеля // Журн. физ. химии. – 2010. – Т. 84, Вып. 12. – С. 2797–2802.

4. Райхардт К. Растворители и эффекты в органической химии. – М.: Мир, 1991. – 763 с.
5. Carey F. A., Sundberry R. J. Advanced Organic Chemistry: Structure and mechanisms. – Springer, 2007 – 1199 p.
6. Masrani K. V., Rama H. S., Batna S. L. Ultraviolet absorption spectra some substituted coumarins // J. Appl. Chem. Biotechnol. – 1994. – V. 44, N 6. – P. 331–334.
7. Randal C. Baselt. Disposition of toxic drugs and chemical in Man. Eight edition. – California, USA: Biomedical publications, 2010. – 1717 p.
8. Silverstein R. M. Spectrometric identification of organic compounds. 6th ed. – Wiley, USA, 1998. – 587 p.

Надійшла до редакції 28. 11. 2012.

Е. В. Гречаная

Запорожский государственный медицинский университет

СПЕКТРАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА

С О О Б Щ Е Н И Е

ИЗУЧЕНИЕ УФ-СПЕКТРОВ И ЭЛЕКТРОННОГО СТРОЕНИЯ КУМАРИНА И 4-ОКСИКУМАРИНА

Ключевые слова: кумарин, 4-оксикумарин, УФ-спектры, электронное строение

А Н Н О Т А Ц И Я

Проведено изучение УФ-спектров светопоглощения кумарина и 4-оксикумарина в 95% этаноле в качестве модельных веществ для дальнейшего изучения электронных спектров дикумарина, неодикумарина, фепромарона, синкумара и варфарина натрия клатрата.

На спектральной кривой незамещенного кумарина наблюдали два интенсивных максимума. Введение окси-группы в положение 4 молекулы кумарина приводит к расщеплению максимума при 274 нм на два, гипсохромному смещению второго и образованию изгиба.

Квантово-химические расчеты электронной плотности кумарина свидетельствуют о прохождении реакций электрофильного замещения по C_8 - и по C_{10} -атому. Присутствие алкенового фрагмента обуславливает реакции электрофильного присоединения.

Присутствие ОН-группы в положении 4 лактонного кольца 4-оксикумарина придает слабые кислотные свойства молекуле и увеличивает электронную плотность в ароматическом кольце.

Присутствие кето-енольной таутомерии 4-оксикумарина обуславливает возможность взаимодействия с электрофильными реагентами в реакциях типа A_E и S_N .

SPECTRAL CHARACTERISTICS AND ELECTRICAL STRUCTURE OF
COUMARINES SYNTHETIC DERIVATIVES

PART I

STUDYING OF UV-SPECTRUMS AND ELECTRICAL STRUCTURE OF
COUMARIN AND 4-OXYCOUMARIN

Key words: Coumarin, 4-Oxycoumarin, UV-spectra, Electronic structure

ABSTRACT

Coumarin and 4-oxycoumarin were investigated UV-spectrums of light absorption in 95% alcohol as a model of compounds for further studying of electrical spectrums dicoumarin, neodicoumarin, fepromaron, sinkumar and varfarin natrium klatrat.

On a spectral curve of unsubstituted coumarin observed two intensive maximums. Oxy-group introduction to 4 molecules of coumarin causes splitting of a maximum on two parts: hypsochromic shift and the formation of the bend at 274 nm.

Quantum-chemical calculations of electric density of coumarin indicate about effect on the electrofeelic substitution reactions on C₈- and C₁₀-atoms. Presence of the alkene fragment causes the reactions of electrofeelic addition.

OH-group presence in the forth-positions oxycoumarin, lacton ring of the molecule and increases the electron densiy in the aromatic ring.

The presence of keto-enol thautomerism of 4-oxycoumarin provides the possibility of interaction reagents in reactions such as A_E and S_N.

Електронна адреса для листування з авторами: dextr2004@gmail.com