

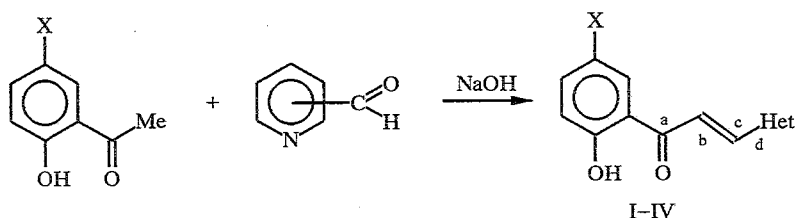
В. П. Хиля, С. П. Бондаренко, А. В. Туров

**СИНТЕЗ ПИРИДИНОВЫХ И ХИНОЛИНОВЫХ
АНАЛОГОВ ХАЛКОНА.
ИЗУЧЕНИЕ ИХ СТРУКТУРЫ МЕТОДОМ ПМР**

Синтезированы замещенные пиридиновые и 2-хинолиновые аналоги халкона. С помощью гомоядерного эффекта Оверхаузера сделаны отнесения сигналов ПМР олефиновых протонов указанных производных пиридина и выяснена их пространственная ориентация.

Гетероциклические аналоги халконов постоянно привлекают внимание, поскольку являются промежуточными продуктами для синтеза практически важных флавоноидов и сами проявляют полезную биологическую активность [1, 2]. Молекулы этих соединений конформационно подвижны, поэтому серия работ была посвящена изучению их пространственного строения [3—6]. Среди соединений данного ряда малоизученными оказались производные пиридина и хинолина. Отдельные представители таких халконов были синтезированы ранее [7, 8], однако их стереохимия не изучалась (за исключением некоторых 3-пиридилхалконов [4]).

Из ряда 5-замещенных 2-гидроксиацетофенонов и 2-, 3- или 4-формилпиридинов, а также 2-формилхинолина в присутствии едкого натра были синтезированы соответствующие новые аналоги халкона (I—IV), содержащие остатки пиридина или хинолина, связанные с олефиновым фрагментом:



Iа,б Het = 4-пиридил; IIа-в Het = 3-пиридил; IIIа,б Het = 2-пиридил;

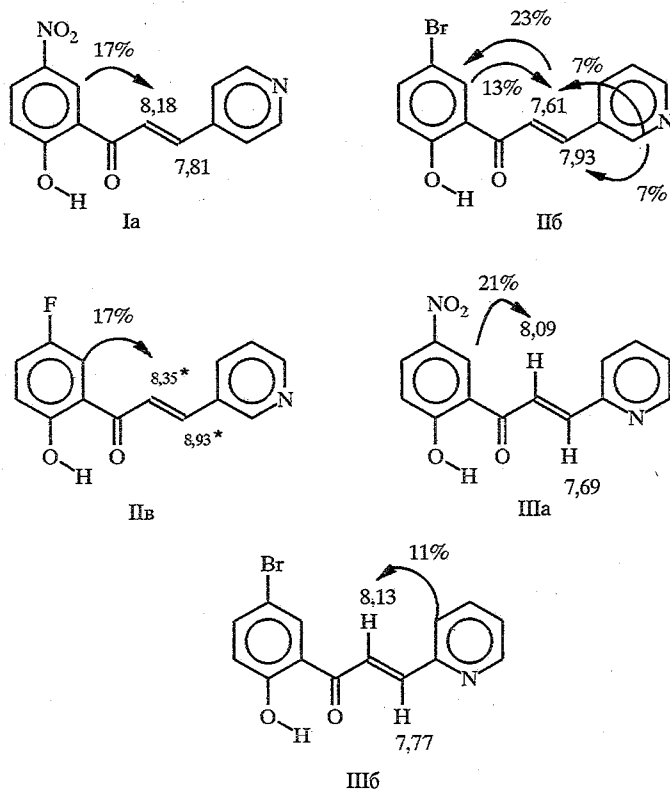
IVа-б Het = 2-хинолил

I—III а X = NO₂, б X = Br, в X = F; IVа X = Cl, б X = Br

Заместители в фенольном ядре подбирали таким образом, чтобы по возможности упростить спектры ПМР соединений, что важно для выяснения их конформационные. Синтезированные образцы представляют собой желтые кристаллические вещества, легко кристаллизующиеся из ацетона либо из смеси ацетона с водой. Их индивидуальность контролировали с помощью ТСХ и по результатам элементного анализа (табл. 1), а строение подтверждено данными спектров ПМР (табл. 2).

В спектрах пиридиновых аналогов халкона в наиболее слабом поле (12,4... 13,3 м. д.) находится сигнал гидроксильного протона. Этот сигнал узок при измерении спектра в дейтерохлороформе и сильно уширен в ДМСО-D₆. Его химический сдвиг свидетельствует о наличии прочной внутримолекулярной водородной связи с карбонильным атомом кислорода. Сигналы остальных ароматических протонов наблюдаются в диапазоне 7...9 м. д. и в большинстве случаев могут быть идентифицированы. В этой же области

находятся также сигналы олефиновых протонов. При анализе последних всегда возникает вопрос об их отнесении к α - и β -протонам карбонильной группы. В зависимости от использованного растворителя они имеют вид двух более или менее близко расположенных дублетов с $^3J_{\text{вин}} = 17...18$ Гц. Для отнесения этих сигналов в аналогах халконов, содержащих другие гетероциклы, ранее применяли метод получения дейтерированных образцов [9], эффект ароматического растворителя (СИАР) [10], лантаноидные сдвигающие реагенты (ЛСР) [11] либо гомоядерный эффект Оверхаузера (ЯЭО) [12]. В случае изученных нами соединений оказалось, однако, что измерение спектров ПМР в дейтеробензоле не позволяет однозначно отнести сигналы олефиновых протонов, поскольку они смещаются практически одинаково при замене CDCl_3 на C_6D_6 (см. табл. 2). Это связано с одновременной ассоциацией бензола с пиридиновым ядром и карбонильной группой. Не удастся сделать однозначных выводов о конформации цепи сопряжения пиридиновых аналогов халкона и по сдвигам, индуцированным $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$, тем не менее измерение спектров в бензоле или в присутствии указанного ЛСР в ряде случаев оказалось полезным для разделения некоторых сигналов и проведения экспериментов по ЯЭО. Последний метод оказался наиболее информативным, хотя из-за совпадения ряда сигналов некоторые из опытов по ЯЭО провести не удастся. В этих случаях приходится анализировать совокупность результатов экспериментов, проведенных на халконах близкого строения (звездочкой обозначены химические сдвиги в присутствии $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$).



Величины ЯЭО на приведенных формулах указаны в процентах увеличения интенсивности сигнала. Указаны также величины химических сдвигов сигналов олефиновых протонов. Стрелка направлена от облучаемого протона к протону, для которого наблюдается ЯЭО. Эксперимент для продукта IIv выполнен в присутствии $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$, когда сигнал протона 6-Н фенольного фрагмента достаточно удален от сигналов олефиновых протонов.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	$T_{пл}$, °C*	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		Выход, %
		N	Br		N	Br	
Ia	154...155	10,42	—	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₄	10,4	—	47
Iб	131...132	4,54	26,28	C ₁₄ H ₁₀ BrNO ₂	4,6	26,3	60
IIa	202...204	10,48	—	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₄	10,4	—	50,3
IIб	139...140	4,51	26,4	C ₁₄ H ₁₀ BrNO ₂	4,6	26,3	68
IIв	182...183	5,96	—	C ₁₄ H ₁₀ FNO ₂	5,76	—	38
IIIa	100...101	10,06	—	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₄	10,4	—	41,4
IIIб	145...147	4,5	26,4	C ₁₄ H ₁₀ BrNO ₂	4,6	26,3	52
IVa* ²	127...128	4,44	—	C ₁₈ H ₁₂ ClNO ₂	4,52	—	40
IVб	138...139	4,06	22,57	C ₁₈ H ₁₂ BrNO ₂	3,95	22,56	54,3

* Соединения Ia, IIв перекристаллизованы из ацетона, IIa — из метанола, остальные — из смеси ацетон—вода, 3 : 1.

* 2 Найдено, %: Cl 11,34; вычислено, %: Cl 11,45.

В случае соединения Ia ЯЭО найден для раствора в смеси ДМСО-D₆ и C₆D₆. Наиболее однозначно конформацию молекулы удастся выяснить по наличию ЯЭО для α -олефинового протона при облучении на частоте протона в положении 6-Н фенольного фрагмента. Из приведенных данных следует, что у 2- и 4-пиридиновых аналогов халкона в более слабом поле расположен сигнал α -олефинового протона, а у 3-пиридиновых изомеров — β -протона. Таким образом, если пиридиновое ядро оттягивает электроны от связи $CN=CH$, то сигнал α -олефинового протона располагается в более слабом поле. Данный результат согласуется с выводом [10] о влиянии электронодонорности гетероцикла на положение в спектре ПМР сигналов олефиновых протонов гетероциклических аналогов халконов.

Найденные величины ЯЭО позволяют также уточнить строение цепи сопряжения халконов. Фактически неопределенной здесь является только ориентация пиридинового ядра относительно связи *d* цепи сопряжения, поскольку ориентация связи *a* детерминирована наличием прочной водородной связи между фенольным протоном и карбонильным атомом кислорода, а ориентация связи *b* определяется большими пространственными препятствиями, возникающими при ее *E*-конформации. Значительный ЯЭО, наблюдаемый для α -олефинового протона 2-пиридиновых производных при облучении на частоте протона 6-Н фенольного ядра, указывает на пространственную близость этих протонов, т. е. подтверждает *Z*-ориентацию связи *b*. Эффекты, наблюдающиеся при облучении на частоте протонов пиридинового кольца, свидетельствуют о том, что в 2-пиридиновых производных связь *d* имеет *Z*-ориентацию заместителей, а 3- и 4-производные представляют собой смесь равных количеств соответствующих *Z*- и *E*-изомеров.

Для детальной интерпретации спектров ПМР гетероциклических аналогов халкона важна их способность реагировать с ЛСР, поскольку в этом случае спектры удастся значительно упростить и выявить сигналы протонов, скрытые в сложных мультиплетах. Поэтому мы изучили взаимодействие ЛСР с халконами, содержащими 2-, 3- и 4-пиридиновый заместитель. Оказалось, что 2-пиридиновые и 2-хинолиновые производные с ЛСР практически не реагируют. Это, очевидно, связано с пространственными помехами, имеющими место для комплексообразования ЛСР с обоими альтернативными координационными центрами этих соединений. Напротив,

Данные спектров ЯМР ^1H изученных гетероциклических аналогов халконов, δ , м. д.

Соединение	Растворитель	Протоны фенольного фрагмента*				Олефиновые протоны		Протоны пиридинового фрагмента ²				
		2-ОН с	3-Н д	4-Н д. д	6-Н д	α -Н д	β -Н д	2-Н	3-Н	4-Н	5-Н	6-Н
Ia	CDCl_3	13,24	7,19	8,41	8,88	7,91	7,84	8,78 д	7,56 д	—	7,56 д	8,78 д
Ia	DMCO	* ³	7,18	8,33	8,64	8,01	7,68	8,68 д	7,79 д	—	7,79 д	8,68 д
Ia	$\text{DMCO} + \text{C}_6\text{D}_6$	* ³	7,26	8,34	8,92	8,17	7,80	8,71 д	7,70 д	—	7,70 д	8,71 д
IIб	CDCl_3	12,47	6,93	7,58	7,96	7,83	7,64	8,72 д	7,50 д	—	7,50 д	8,72 д
IIб + ЛСР	CDCl_3	(1,9)* ⁴	(1,6)	(1,5)	(3,7)	(9,4)	(6,0)	(36)	(8,8)	—	(8,8)	(36)
IIIa	DMCO	* ³	7,19	8,34	8,73	7,78	8,00	9,0	—	8,34 д	7,50 т	8,63 д. д
IIIб	CDCl_3	12,60	6,94	7,58	8,02	7,61	7,92	8,89 с	—	8,02 д	7,40 т	8,68 д. д
IIIб	C_6D_6	13,18	6,68	7,10	7,62	6,81	7,55	8,44 с	—	6,86 д	6,56 т	8,41 д. д
IIIв	CDCl_3	12,41	7,2...8,1		7,02	7,59	7,96	8,89 с	—	8,00 д	7,2...7,8	8,68 д. д
IIIв	C_6D_6	12,90	6,7...8,2		6,62	7,05	7,56	8,53 с	—	6,7...8,2 м	—	8,42 д. д
IIIв + ЛСР		(1,4)	(0,3)		(0,3)	(5,4)	(6,9)	(31,4)	—	(11,3)		(38,5)
IIIa	DMCO	* ³	7,18	8,32	8,55	8,09	7,69	—	7,88 д	7,85 т	7,45 д. д	8,68 д. д
IIIб	CDCl_3	12,69	6,93	7,57	8,14	8,18	7,85	—	7,50 д	7,78 т	7,41 д. д	8,73 д. д
IIIб	C_6D_6	13,19	6,63		7,83	8,13	7,75	—	7,2...7,6 м	6,92 т	7,2...7,6 м	8,39 д. д
IVa	CDCl_3	12,66	6,99					7,4...8,4 м				
IVб	CDCl_3	12,68	6,93					7,5...8,4 м				

*¹ $^3J = 8$ Гц; $^4J = 2$ Гц.*² $^3J_{\alpha\beta} = 5$ Гц; $^4J_{\alpha\gamma} = 2$ Гц; $^3J_{\beta\gamma} = 8$ Гц.*³ Точное положение сигнала установить не удается из-за сильного уширения.*⁴ В скобках указаны ЛИС при соотношении ЛСР : субстрат 1 : 1.

изомерные 3- и 4-пиридиновые производные реагируют с ЛСР весьма эффективно. В спектрах ПМР в присутствии $\text{Eu}(\text{ФОД})_3$ сигналы протонов пиридинового кольца могут смещаться на десятки м. д. (см. табл. 2). Применение ЛСР позволило произвести описанный выше эксперимент ЯЭО для соединения Пв, поскольку без ЛСР сигналы здесь образуют сложный мультиплет, в котором селективное насыщение оказывается невозможным.

В хинолиновых производных IVa,б вид мультиплета сигналов ароматических протонов не позволяет произвести селективное насыщение сигналов и сделать выводы об их конформации.

Таким образом, совместное применение метода ЛСР и гомоядерного ЯЭО позволяет сделать отнесение сигналов олефиновых протонов и установить преимущественную конформацию цепи сопряжения пиридиновых аналогов халкона достаточно надежно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР измерены на спектрометре Bruker WP-100SY с рабочей частотой 100,13 МГц. Эксперименты по ЯЭО выполнены по стандартной методике с насыщением селективными импульсами прямоугольной формы и варьированием частоты облучения в соответствии с профилем насыщаемого сигнала. Контроль за ходом синтеза соединений I—IV и их чистотой осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол—этанол, 9:1.

I-Арил-3-гетарил-2,3-пропеноны (I—IV). К теплому раствору 5 ммоль 2-гидроксиацетофенона и 5 ммоль соответствующего формилпиридина или 2-формилхинолина в минимальном количестве этилового спирта добавляют 2,3 мл 50% раствора NaOH, перемешивают на магнитной мешалке при комнатной температуре 5...9 ч, суспендируют в воде и нейтрализуют до pH 7 20% раствором уксусной кислоты. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют из подходящего растворителя (см. табл. 1). Получают продукты Ia,б, Па—в, Ша,б и IVa,б.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dhar D. R., Barton D. // The chemistry of chalcones and related compounds. — N. Y.: John Wiley & Sons, 1981. — P. 285.
2. Пат. России 2066322 / Хиля В. П., Горбуленко Н. В., Чернов А. Н., Ковалев В. Н., Гулевский А. М., Лукьянчиков М. С., Васильев С. А. // Изобретения. — 1996. — № 225. — С. 175.
3. Хиля В. П., Литкей Д., Ковтун Е. Н., Аль-Буди Х., Корнилов М. Ю., Туров А. В. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27. — С. 690.
4. Туров А. В., Хиля В. П., Литкей Д. // ХГС. — 1994. — № 2. — С. 244.
5. Bologa U., Schiketanz A., Musat C., Vilicica D., Draghici C., Gheorghiu M. D., Balaban A. T. // Rev. Roum. chim. — 1989. — Vol. 34. — P. 1131.
6. Furmanova N. G., Sorokina N. I., Andrianov V. I., Bologa U., Balaban T. // Struct. Chem. — 1991. — Vol. 2. — P. 651.
7. Devitt P. F., Timoney A., Vickers M. A. // J. Org. Chem. — 1961. — Vol. 26. — P. 4941.
8. Annigezi A. C., Siddoppa S. // Indian J. Chem. — 1964. — Vol. 2. — P. 413.
9. Гришко Л. Г., Туров А. В., Спасенов М. Г., Хиля В. П. // ХГС. — 1981. — № 9. — С. 1202.
10. Туров А. В., Айтмамбетов А., Хиля В. П. // Укр. хим. журн. — 1993. — Т. 59, № 10. — С. 62.
11. Туров А. В., Хиля В. П. // ХГС. — 1996. — № 6. — С. 723.
12. Туров А. В., Хиля В. П. // ХГС. — 1994. — № 4. — С. 457.