

УДК 547.288

ВИВЧЕННЯ ІЗОМЕРІЇ АЦИЛГІДРАЗОНІВ З ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

О.В.Туров, Т.А.Воловненко, О.О.Туров, Ю.М.Воловенко

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка,
01033, м. Київ, вул. Володимирська, 64. E-mail: nmrlab@univ.kiev.ua

Ключові слова: ацилгідрозони; стереохімія; утруднене обертання; ЯМР

Досліджено ізомерний склад ацилгідрозонів, що мають у молекулі гетероциклічний фрагмент. Доведено, що на співвідношення ізомерів найбільш суттєво впливає будова вихідного альдегіду. Знайдено, що вплив розчинника на ізомерний склад сполук полягає в утворенні асоціатів.

THE STUDY OF ACYLHYDRAZONES ISOMERISM WITH HETEROCYCLIC FRAGMENTS

A.V.Turov, T.A.Volovnenko, A.A.Turov, Yu.M.Volovenko

The isomeric composition of acylhydrazones with a heterocyclic fragment in their molecule has been investigated. The initial aldehyde structure has been proven to be the most important factor for the ratio of isomers. The solvent's influence on the isomeric composition of the compounds is explained by the formation of associates.

ИЗУЧЕНИЕ ИЗОМЕРИИ АЦИЛГИДРАЗОНОВ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ ФРАГМЕНТАМИ

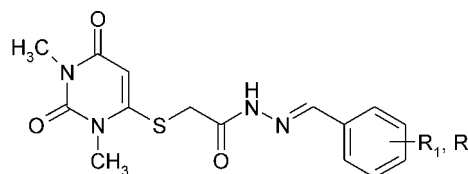
А.В.Туров, Т.А.Воловненко, А.А.Туров, Ю.М.Воловенко

Изучен изомерный состав ацилгидразонов, содержащих в молекуле гетероциклический фрагмент. Доказано, что на соотношение изомеров больше всего оказывает влияние структура исходного альдегида. Найдено, что влияние растворителя на изомерный состав соединений объясняется образованием ассоциатов.

Відомо, що при синтезах ацилгідрозонів у багатьох випадках утворюються суміші ізомерів, які легко можна виявити за їх спектрами ЯМР ^1H . Хоча факти утворення таких сумішей неодноразово констатувались в літературі [1, 2, 3], однак робіт по систематичному вивченню будови ізомерів та впливу на неї структурних та фізико-хімічних факторів майже не існує. Встановлено, що причиною ізомерії є утруднене обертання навколо зв'язку С-Н гідрозонного фрагмента. Це показано за допомогою модельних сполук, для яких інші типи ізомерії неможливі [3]. Доведено, що на співвідношення ізомерів впливає хімічна будова речовини, а також розчинник, однак причини такого впливу остаточно не з'ясовані. Тому цікаво було провести таке дослідження і з'ясувати деякі важливі питання їхньої будови — зокрема віднесення сигналів у спектрах ізомерів, будову ізомерних молекул та вплив на ізомерний склад різних чинників. Для вирішення цих задач за стандартними методиками було синтезовано кілька модельних сполук, а також проаналізовано спектри ЯМР комерційної бази даних для сполук, що вивчаються на різні види біологічної активності.

Для реалізації цієї задачі ми обрали, зокрема, 4-меркаптооцтові похідні 1,3-диметилбарбітурової кислоти, яка є цікавою біологічно активною сполукою (схема 1).

Вивчення будови синтезованих сполук ми здійснили за допомогою спектроскопії ПМР. У табл. 1 наведені знайдені величини хімічних зсувів. У найбільш слабкому полі — при 11,5-12,5 м.ч. спостерігається сигнал протона НН. Його хімічний зсув свідчить про наявність міцного водневого зв'язку з розчинником. При 8,0-8,5 м.ч. видно сигнал енамінового протона. На його положення в спектрі впливають орто-замісники в бензольному кільці. В усіх о-заміщених похідних сигнал енамінового протона зміщується на 0,3-0,4 м.ч. у слабке поле порівняно з незаміщеними сполуками. Ароматичні протони дають сигнали в області 7-8 м.ч. Мультиплетність сигналів відповідає на-



1-6

1. $R_1 = 2\text{-OCH}_3$; $R_2 = 3\text{-OCH}_3$;
2. $R_1 = 2\text{-Cl}$; $R_2 = 5\text{-Cl}$;
3. $R_1 = 4\text{-Br}$;
4. $R_1 = 2\text{-Cl}$; $R_2 = 5\text{-NO}_2$;
5. $R_1 = 4\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$;
6. $R_1 = 4\text{-NO}_2$.

Схема 1

Таблиця 1

Дані спектрів ПМР сполук 1-6

№	Співвідношення ізомерів	Сигнали протонів диметилбарбітурового фрагмента			Сигнали протонів рухомого ланцюга			Сигнали ароматичного замісника				
		1-NCH ₃	3-NCH ₃	5-H	CH ₂	NH	N=CH	2-R	3-R	4-R	5-R	6-R
1	1,37:0,72	3,40	3,15	5,66; 5,64	4,39; 3,98	11,85; 11,76	8,47; 8,33	CH ₃ , 3,83	CH ₃ , 3,77	H, 7,12	H, 5,47; 7,35	H, 7,12
2	1,56:0,59	3,21	3,14	5,69; 5,67	4,45; 4,00	11,90; 12,0	8,55; 8,35	-	7,4-7,6		-	8,17; 7,90
3	1,34:0,65	3,28	3,13	5,67; 5,63	4,39; 3,99	11,80	8,20; 8,02	7,6	7,6	-	7,6	7,6
4	1,32:0,70	3,35	3,12	5,65; 5,63	4,50; 4,05	12,25; 12,13	8,73; 8,42	-	7,84	8,23	H, 8,62	-
5	1,30:0,75	3,39	3,13	5,65	4,32; 3,93	11,49; 11,45	8,01; 7,87	7,47	6,68	CH ₂ , 3,35; CH ₃ , 1,10	6,68	7,47
6	1,39:0,63	3,40	3,15	5,67; 5,62	4,44; 4,03	12,05	8,25; 8,10	8,00	8,20	-	8,20	8,00

явним у молекулі замісником. Сигнал протона 5-Н диметилбарбітурового фрагмента в спектрах видно при 5,65 м.ч. Цей сигнал, а також сигнали метильних груп даного фрагменту практично не відчувають змін у залежності від будови ароматичного фрагмента, що обумовлено відсутністю спряження між фрагментами. Протони метиленової групи синтезованих сполук поглинають при 4,0-4,5 м.ч.

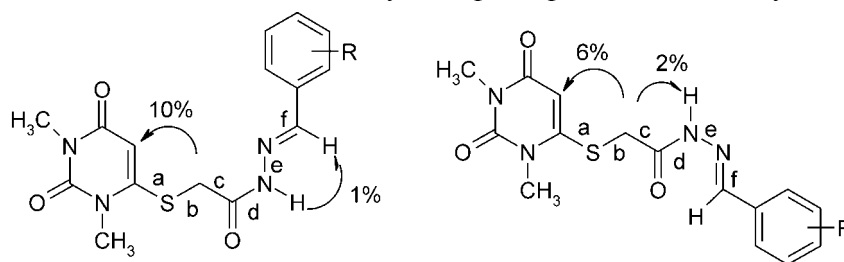
При аналізі спектрів ПМР, як і очікувалось, знайдено, що досліджувані гідрозони є сумішшю двох ізомерів. Це видно з того, що ряд сигналів має два компоненти. Найбільша відстань між сигналами ізомерів спостерігається для синглетів метиленової групи та олефінового протона (0,4 та 0,15 м.ч. відповідно). Дещо меншою є відстань між сигналами NH ізомерних гідрозонів та протона 6-Н ароматичного кільця (0,1 м.ч.). Співвідношення інтенсивностей сигналів ізомерів є практично сталим для різних сполук і не залежить від температури. Синтезовані сполуки є динамічними системами.

Вивчення динамічних властивостей синтезованих сполук ми провели за допомогою температурних спектрів ПМР. При підвищенні температури до 40°C сигнали протонів метиленової групи починають уширюватися та дещо зближуватись. При температурі 90°C ширина сигналів збільшується приблизно до 100 Гц, а при більш високій температурі вони зливаються в один сигнал — відбу-

вається їх коалесценція. Порівняння температурних залежностей, отриманих для різних сполук, дозволяє зробити висновок про те, що їхні динамічні властивості мало залежать від замісників в ароматичному ядрі. Тобто термодинамічні параметри молекулярного руху є практично сталими. Це витікає з майже однакової зміни ширини сигналів при підвищенні температури та практично незмінній температурі коалесценції. Знайдено, що енергія активації обертання навколо амідного зв'язку становить близько 50 кДж/моль. Порівняння з енергетикою обертання навколо амідного зв'язку в диметилформаміді дозволяє стверджувати, що синтезовані нами сполуки є більш жорсткими.

Цікавим є також питання про переважну конформацію рухливого ланцюга, що з'єднує в синтезованих молекулах фрагмент диметилбарбітурової кислоти з ароматичним кільцем (схема 2).

У даному фрагменті є декілька ступенів свободи (зв'язки a-f), тому заздалегідь передбачити його конформацію важко. Для уточнення питання ми скористалися гомоядерним ефектом Оверхаузера. Вже спектр NOESY дозволяє зробити висновок про E конформацію зв'язків a та b в основному компоненті суміші. Це витікає з наявності кроспиків між сигналами метиленової групи та протона 5-Н гетероциклічного фрагменту. Для визначення орієнтації зв'язків c і d ми виконали експерименти по кількісному ЯЕО між протонами CH₂ та NH. При опроміненні сигналу метиленової групи ос-



Основний компонент

Міnorний компонент

Схема 2

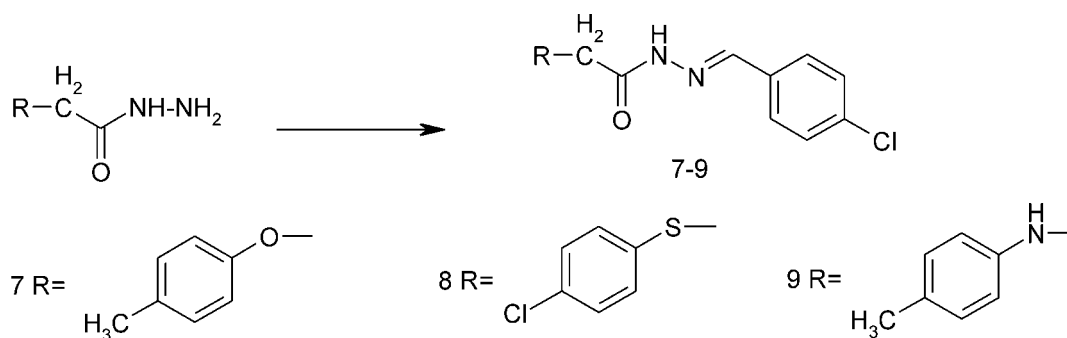


Схема 3

новного ротамера при 4,3 м.ч. спостерігається сильний 8% ЯЕО для сигналу протона 5-Н диметилбарбітурового фрагменту та незначний 0,3% ефект для сигналу протона NH. Спектр свідчить про просторову віддаленість протону NH та групи CH₂, що опромінюється, тобто про Е конформацію зв'язку d. При опроміненні сигналу метиленових протонів мінорного ротамера при 3,95 м.ч. поряд із значним ЯЕО, що спостерігається для сигналу 5-Н, видно помітний — близько 2% позитивний ЯЕО для сигналу протона NH при 11,9 м.ч. Найявніший ефект свідчить про те, що в мінорному ротамері зв'язок d має Z-орієнтацію, що обумовлює просторове зближення даних протонів. Крім того, для основного компонента спостерігається помітний ЯЕО між протоном NH та енамінним протоном. Таким чином, дослідження спектрів ПМР синтезованих сполук дозволило запропонувати стереохімічну будову компонентів суміші, що відповідає наведеним вище формулам. Хоча запропонована структура не є єдиною можливою (всього для сполук тільки планарних конформерів їх може бути 64), але вона узгоджується зі знайденими величинами ЯЕО.

Цікаво було з'ясувати вплив різних факторів — розчинника, електронегативності замісників на співвідношення ізомерів у суміші. Для вирішення цього питання були синтезовані модельні сполуки, ароматичні похідні оцтової кислоти, що відрізнялися типом атома при метиленовій групі

ацилгідрозону. З них дією п-хлорбензальдегіду отримано енаміни 7-9 (схема 3).

Співвідношення компонентів в ізомерній суміші для синтезованих сполук виявилися неоднаковими. Величини хімічних зсувів, що спостерігаються в спектрах ПМР, та процентний склад ізомерної суміші наведені в табл. 2. Порівняння вмісту ізомерів у синтезованих ацилгідрозонах показує, що природа атома у заміснику при групі CH₂ помітно впливає на ізомерний склад. Можна помітити кореляцію між вмістом ізомерів та його електронегативністю. Так, у хлороформі вміст ізомера із слабкопольним хімічним зсувом сигналу метиленової групи для продукту 7 (атом — кисень) становить 32%, при переході до сполуки 8 (атом — азот) він становить 62%, а для сполуки 9 зростає до 85%. Той же характер залежності спостерігається і для розчинів у ДМСО, однак розбіжності процентного вмісту компонентів тут є менш помітними. Найбільш сильно розчинник впливає на ізомерний склад сполуки 7. В ДМСО у даному випадку більше одного ізомера, а у хлороформі — іншого. Інтерес становило вивчення впливу розчинника більш детально. Для цього ми виміряли концентраційні залежності спектрів синтезованих сполук. При цьому до розчинів відповідної сполуки у дейтерохлороформі поступово додавали порції ДМСО-D₆. На рис. 1 представлені відповідні криві. Цікавою особливістю кривих є те, що найбільші зміни вмісту ізомерів спостерігаються при

Таблиця 2

Дані спектрів ПМР для сполук 7-9 в різних розчинниках

№	Розчинник	% ізомера	Сигнали R			CH ₂	NH	=CH	Сигнали p-ClPh	
			2-H	3-H	4-Me				2-H	3-H
7	CDCl ₃	32	7,11 7,14	6,90 6,88	2,28 2,32	5,13 4,65	9,79 9,51	7,76 8,19	7,58 7,70	7,38
7	DMSO	58	7,04 7,05	6,77 6,85	2,26	5,02 4,55	11,59 11,47	7,96 8,30	7,67 7,71	7,40
8	CDCl ₃	84	7,42	7,25	-	4,08 3,77	9,87	7,73 8,10	7,53 7,66	7,39
8	DMSO	73	7,40	7,40	-	4,06 3,68	11,54	7,94 8,17	7,62 7,71	7,40 7,31
9	CDCl ₃	62	7,05	6,88 6,74	2,26	4,39 4,06	10,4 10,2	4,39 4,06	7,58 7,55	7,36 7,33
9	DMSO	68	6,88	6,51	2,19	4,16 3,73	11,51 11,27	7,97 8,22	7,70	7,41

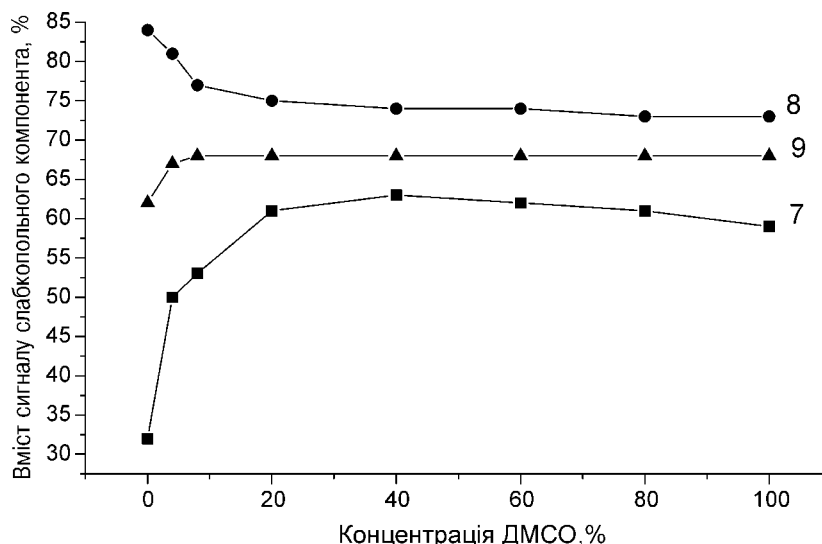


Рис. 1. Ізомерний склад гідразонів 7-9 для сумішей хлороформ-ДМСО.

додаванні до розчину перших невеликих порцій ДМСО. При вмісті ДМСО, більшому ніж 20%, ізомерний склад сполуки практично не змінюється. З цього можна зробити висновок, що основним чинником впливу розчинника на ізомерний склад ацилгідразонів є їх сольватація ДМСО. Найбільш вірогідним є те, що у розчині ацилгідразонів у дейтерохлороформі, який містить невелику кількість ДМСО, формуються кластери, в яких на одну молекулу сполуки припадає 10-20 молекул ДМСО. Це витікає із співвідношення мас компонентів у розчині у точках перегину кривих на рисунку. Після того, як кластери вже утворилися, подальше підвищення концентрації ДМСО мало впливає на ізомерний склад сполуки.

Для з'ясування впливу структурних факторів у молекулах ацилгідразонів на співвідношення ізомерів ми скористалися комерційною базою даних по спектрах ПМР ацилгідразонів, які відрізняються як гідразонними, так і альдегідними компонентами. У табл. 3 і 4 зведені вивчені структури гідразонної та альдегідної компоненти ацилгідразонів. Усі вивчені ацилгідразони є гетероциклічними сполуками. Було відібрано кілька серій сполук, серед яких були і близькі аналоги, і далекі за хімічною будовою гетероцикли. Аналіз спектрів ПМР показав, що ізомерія є характерною для всіх рядів ацилгідразонів. Для візуалізації отриманих результатів ми з кожного спектра ПМР визначили процентний склад ізомерної суміші і побудували діаграми його залежності від номера сполуки в табл. 3. Відображено процентний вміст слабкопольного компонента, що у більшості випадків є основним. При цьому номер сполуки не пов'язаний з її хімічною будовою і є випадковим числом у списку альдегідної компоненти у табл. 3. Відповідні графіки наведені на рис. 2а-е. Їх аналіз показує, що більшість ацилгідразонів у межах однієї гідразонної компоненти має порівняно близький ізомерний склад і для основної кількості сполук серії змінюється від 20 до 40%. Як витікає із

структурних формул гідразонної компоненти, для просторово неутруднених сполук (серії 2, 4, 6) діапазон коливань ізомерного складу в межах серії є значно меншим, ніж у випадку наявності просторових утруднень (серії 1, 3, 5). Характерною ознакою всіх побудованих графіків є наявність для певних сполук значних відхилень ізомерного складу від основної маси ацилгідразонів. Так, значно відрізняється ізомерний склад сполук, які мають альдегідний фрагмент з номерами 4, 7, 27, 40, 46, 47, 58 та 65. Причому викиди на графіках для відповідних номерів альдегідів спостерігаються для всіх серій гідразонів (якщо викиду на діаграмі немає, речовина не входить до серії). Таким чином, усі перелічені вище сполуки повинні мати щось спільне, що відрізняє їх від усіх інших альдегідів.

Розглянемо структурні формули даних альдегідів (схема 4).

Видно, що всі зображені альдегіди мають одну особливість — їх молекули містять 2-гідроксильні групи по відношенню до альдегідної. Таким чином, наявність цих груп є головним чинником, що впливає на ізомерний склад ацилгідразонів. Найбільш вірогідним механізмом впливу є утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між орто-гідроксильною групою та найближчим до нього атомом азоту гідразонного фрагменту. Внаслідок утворення такого циклу реалізація цього ротамера стає більш вірогідною і його кількість у суміші зростає. Наявність орто-замісників в альдегідній компоненті також підвищує кількість мінорного компонента, але цей вплив, вірогідно, залежить від декількох факторів. Так, для серії 3, сполуки 83, 98-100, спостерігається зникнення слабкопольного сигналу, але в інших серіях сполук з меншими просторовими утрудненнями такий ефект не спостерігається.

Порівняння різних графіків показує, що суттєва зміна структури гетероциклічної компоненти також впливає на усереднений відсоток компонентів ізомерної суміші. Але цей вплив вияв-

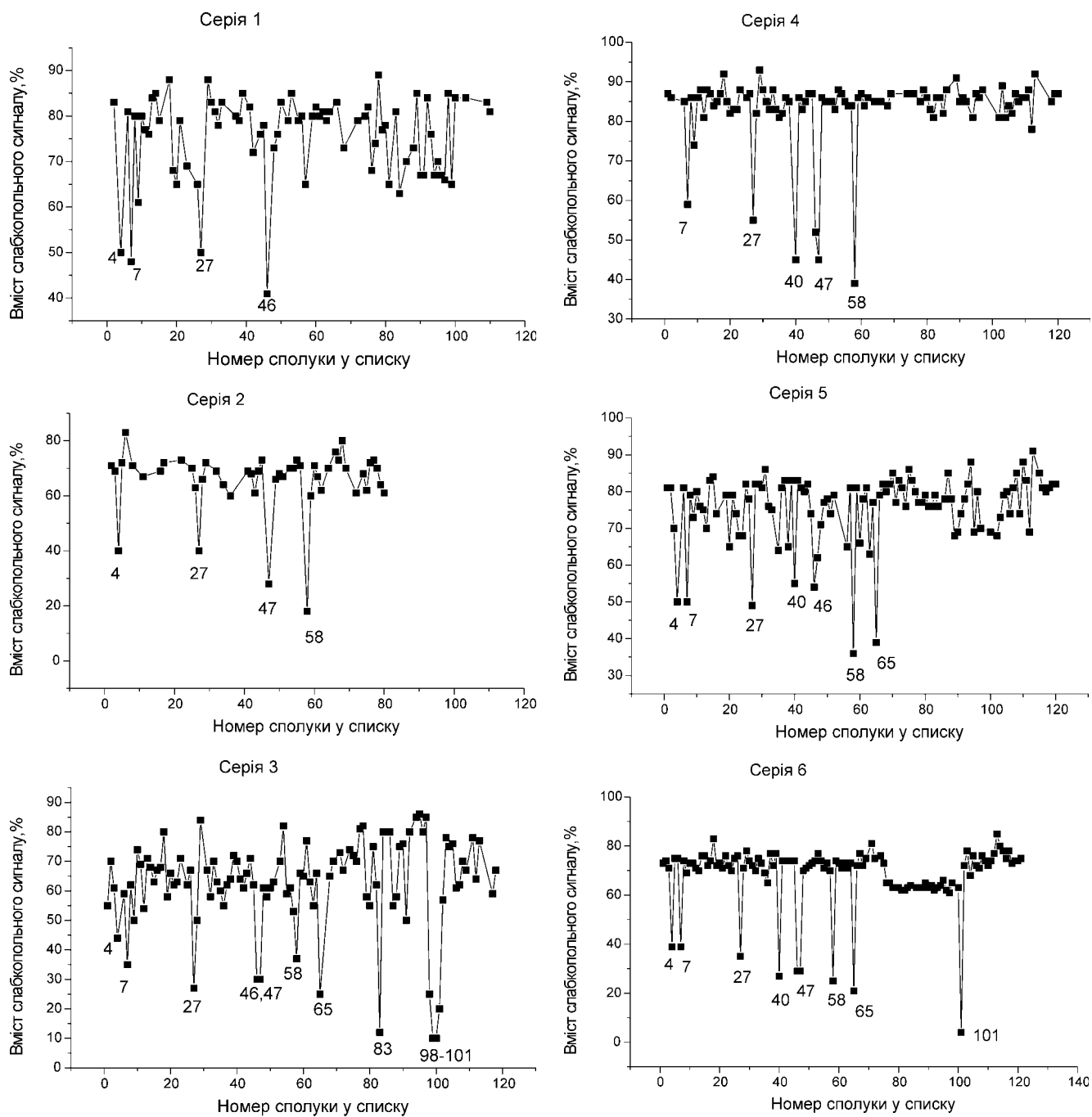


Рис. 2. Ізомерний склад ацилгідрозонів з гетероциклічними фрагментами. Серія сполуки відповідає формулі гідрозонної компоненти, наведеній у табл. 4, номер сполуки відповідає альдегідній компоненті з табл. 3.

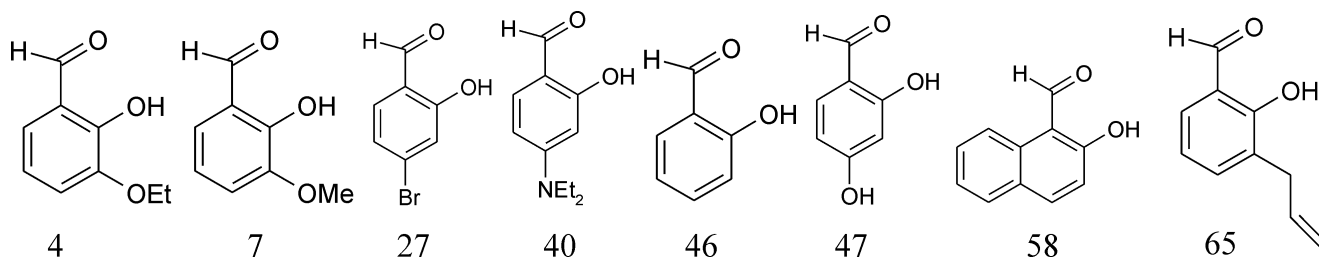


Схема 4

Таблиця 3

Структура альдегідної компоненти ацилгідрозонів

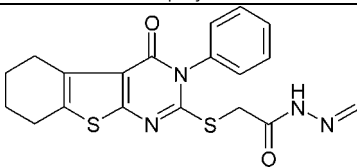
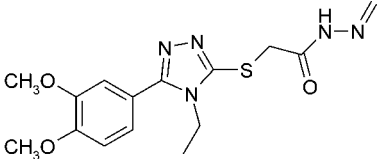
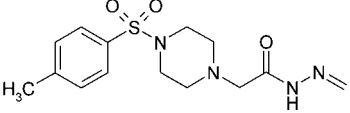
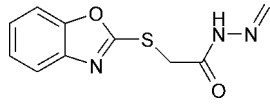
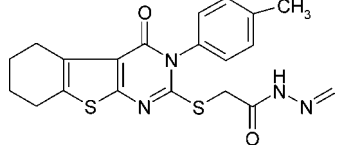
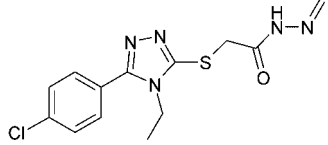
№	Назва альдегіду	№	Назва альдегіду
1	2	3	4
1	4-бензилоксибензальдегід	2	3-бромобензальдегід
3	2-етоксибензальдегід	4	2-гідрокси-3-етоксибензальдегід
5	4-етилбензальдегід	6	піридин-3-карбальдегід
7	2-окси-4-метоксибензальдегід	8	2-фторобензальдегід
9	2-(2-формілфенокси)оцтова кислота	10	3-метилтіофен-2-карбальдегід
11	1-нафтальдегід	12	2-нітробензальдегід
13	9-антраценкарбальдегід	14	3-бензилокси-бензальдегід
15	4-бензилокси-3-метоксибензальдегід	16	2-метокси-5-бромобензальдегід
17	3-хлоробензальдегід	18	2-хлоробензальдегід
19	2,3-дихлоробензальдегід	20	2,3-диметоксибензальдегід
21	2,5-диметоксибензальдегід	22	3-гідроксибензальдегід
23	4-піридинкарбальдегід	24	метил 4-формілбензоат
25	4-фторобензальдегід	26	4-етоксибензальдегід
27	2-гідрокси-5-бромобензальдегід	28	3,4,5-триметоксибензальдегід
29	2,6-дихлоробензальдегід	30	4-третбутилбензальдегід
31	3,4-дихлоробензальдегід	32	2-трифторметилбензальдегід
33	4-метилсульфанілбензальдегід	34	2,3,4-триметоксибензальдегід
35	2,4,5-триметоксибензальдегід	36	3,5-диметокси-4-оксіацетилбензальдегід
37	3-бензилокси-4-метоксибензальдегід	38	2-бромобензальдегід
39	2-хлоро-3-фенілпропен-1-аль	40	2-окси-4-диметиламінобензальдегід
41	3-феноксibenзальдегід	42	2,4-диметоксибензальдегід
43	5-метил-2-фуранальдегід	44	бензальдегід
45	4-метоксибензальдегід	46	2-гідроксибензальдегід
47	2,4-дигідроксибензальдегід	48	4-диметиламінобензальдегід
49	3-метокси-4-гідроксибензальдегід	50	4-хлоробензальдегід
51	2-хлоробензальдегід	52	піридин-2-карбальдегід
53	2-метил-4-фенілпропен-1-аль	54	4-бромобензальдегід
55	4-гідроксибензальдегід	56	2,4-дихлоробензальдегід
57	3-нітробензальдегід	58	2-гідроксинафталін-1-карбальдегід
59	фуран-2-карбальдегід	60	4-метилбензальдегід
61	тіофен-2-карбальдегід	62	4-диметиламінобензальдегід
63	3-етокси-4-гідроксибензальдегід	64	2-метоксибензальдегід
65	2-гідрокси-3-пропенілбензальдегід	66	4-нітробензальдегід
67	3-фенілпропеналь	68	3,4-диметоксибензальдегід
69	4-ізопропілбензальдегід	70	2-бromo-3-феніл-2-пропеналь
71	1-феніл-3,5-диметилпіразол-4-карбальдегід	72	пірол-2-карбальдегід
73	3,5-дитрет-бутил-4-гідроксибензальдегід	74	3-(2-метоксифеніл)-2-пропеналь
75	1H-індол-3-карбальдегід	76	1-фенілетанон
77	1-(4-метоксифеніл)етанон	78	1-(4-хлорофеніл)етанон
79	1-(4-бромфеніл)етанон	80	1-(4-нітрофеніл)етанон
81	1-(3-нітрофеніл)етанон	82	1-(3,4-диметоксифеніл)-етанон
83	1-(2-фурил)етанон	84	1-(2-тієніл)етанон
85	2,3-діоксоіндол	86	1-(3-метоксифеніл)етанон
87	1-(3-гідроксифеніл)-1-пропанон	88	1-(4-гідроксифеніл)етанон
89	1-(4-дифеніл)етанон	90	1-(2-нафтил)етанон

Продовження табл. 3

1	2	3	4
91	1-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)-етанон	92	1-(3,4-дихлорофеніл)етанон
93	1(4-оксіяцетилфеніл)етанон	94	1-(3-піридил)етанон
95	1-(4-піридил)етанон	96	1-(4-фторфеніл)етанон
97	1-(3-бромфеніл)етанон	98	1-(2-хлорофеніл)етанон
99	1-(1-нафтил)етанон	100	1-(2,4-дихлорофеніл)етанон
101	1-(2-гідроксифеніл)етанон	102	3-бromo-4-гідрокси-5-метоксибензальдегід
103	3-(2-фурил)-2-пропеналь	104	3-метокси-4-етоксибензальдегід
105	3-метокси-4-оксіяцетилбензальдегід	106	3-нітро-4-хлоробензальдегід
107	5-метилтіофен-2-карбальдегід	108	4-карбоксібензальдегід
109	3-метоксибензальдегід	110	4-пропоксибензальдегід
111	2-метил-3-(2-фурил)-2-пропеналь	112	3,4-дигідроксібензальдегід
113	2,4,6-триметоксибензальдегід	114	3-оксифенілбензальдегід
115	4-трифторметилбензальдегід	116	1-етилкарбазол-4-карбальдегід
117	3-(2-нітрофеніл)-2-пропеналь	118	3-бromo-4-метоксибензальдегід
119	2-фторо-5-бромобензальдегід	120	3-фторобензальдегід

Таблиця 4

Будова гідразонної компоненти серій вивчених сполук

№	Формула	№	Формула
1		2	
3		4	
5		6	

ляється менш значущим. Так, для серій 4 і 1 для більшості сполук відсоток слабкопольної компоненти CH_2 у спектрах ПМР близький до 80%, тоді як для інших серій він знаходиться у діапазоні 60-70%. Цей результат збігається з отриманими нами даними по сполуках 7-9.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряні на приладі MERCURY-400 (Varian). Хімічні зсуви визначені відносно ТМС (внутрішній стандарт). Експерименти по ЯЕО та температурні вимірювання виконані за

допомогою штатних пристроїв спектрометра. Синтез модельних сполук проведено згідно з [4].

Висновки

1. Вивчено будову ізомерних ацилгідрозонів і показано, що на співвідношення ізомерів найбільше впливає наявність орто-гідроксильної групи в альдегідній компоненті та просторових перешкод в гідразонному фрагменті.

2. Вплив розчинника на співвідношення ізомерів полягає в утворенні його асоціатів з ацилгідразоном.

Література

1. Jakobsen P., Treppendahl S. // *Tetraherdon*. — 1982. — Vol. 38, №3. — P. 369-372.
2. Зеленин К.Н., Бежан І.П., Довгилевич А.В. // *ЖОрХ*. — 1984. — Т. 20, №9. — С. 1977-1982.
3. Рутавичюс А.Й., Валюлене С.П., Мозолис В.В. // *ЖОрХ*. — 1987. — №6. — С. 1198-1203.
4. Воловченко Т.А., Туров О.О., Воловченко Ю.М. // *Доповіді НАН України*. — 2004. — №7. — С. 136-141.

Надійшла до редакції 25.03.2005 р.