

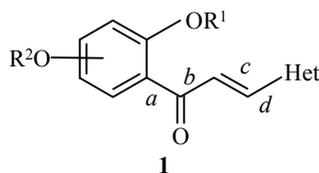
А. В. Туров, А. А. Ткачук, В. П. Хиля

**ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ 2'-АЛКОКСИХАЛКОНОВ С  
ЛАНТАНОИДНЫМИ СДВИГАЮЩИМИ РЕАГЕНТАМИ**

Изучено взаимодействие лантаноидных сдвигающих реагентов с гетероциклическими аналогами замещенных 2'-алкоксихалконов. Показано, что координация  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  и  $\text{Yb}(\text{fod})_3$  с ними осуществляется по-разному: первый образует в основном аддукты хелатного типа с участием в координации атомов кислорода карбонильной и алкоксильной групп, а из второго получается только аддукт по карбонильной группе. В связи с этим сделан вывод о наличии определенных ограничений при использовании указанных реагентов для конформационного анализа органических соединений. Показано, что их можно применять лишь для изучения конформационных движений молекулы, не влияющих на процесс комплексообразования.

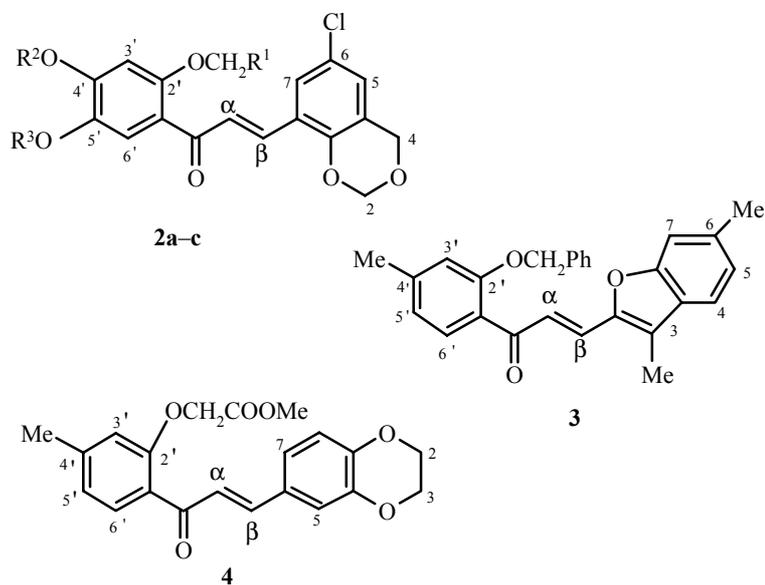
**Ключевые слова:** гетероциклические аналоги халконов, лантаноидные сдвигающие реагенты, конформация, лантаноидные индуцированные сдвиги.

Лантаноидные сдвигающие реагенты (ЛСР) позволяют получить весьма полезную информацию об особенностях строения молекулы в растворе [1, 2]. Однако отдельные стороны взаимодействия ЛСР с органическими донорными молекулами до сих пор недостаточно изучены. В частности, это касается их координации с бифункциональными соединениями, к которым относятся замещенные халконы и их гетероциклические аналоги – физиологически активные вещества и синтоны для получения разнообразных флавоноидов и изофлавоноидов [3–5]. Ввиду важности указанных соединений, выяснению деталей их строения посвящен ряд работ [6–9]. Несмотря на простоту молекулы халкона или его аналогов общей формулы **1**, возможно существование 8 плоских конформеров благодаря наличию енонового фрагмента, содержащего три простые связи (*a*, *b* и *d*). Реализация того или иного конформера может оказаться определяющей в биологической активности этих веществ. Соединения типа **1** могут быть исследованы с помощью ЛСР.



Het = 2-тиазолил, 2-бензофурил, 2-пиридил;  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$ , H;  $\text{R}^2 =$  алкил

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  их растворов, содержащих  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ , наблюдаются значительные парамагнитные сдвиги [4, 10, 11]. При этом необычным оказалось более активное взаимодействие этого ЛСР с 2'-бензилоксипроизводными по сравнению с соответствующими фенолами ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ), хотя при 2'-алкилировании возрастают стерические препятствия комплексообразованию по карбонильной группе – наиболее эффективному координационному центру молекулы халконов. Наблюдаемые лантаноидные индуцированные сдвиги (ЛИС) свидетельствуют о специфическом направлении координации: ЛСР реагирует в значительной мере по атому кислорода группы 2'- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ , обычно обладающему низкой способностью к координации. Поскольку участие эфирного атома кислорода в комплексообразовании с ЛСР не получило в свое время рационального объяснения, в настоящей работе оно изучено более подробно: исследовано взаимодействие аналогов халконов **2–4** (см. таблицу) с такими ЛСР, как  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  и  $\text{Yb}(\text{fod})_3$ .



**2 a**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ; **b**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{F}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ;  
**c**  $\text{R}^1 = \text{OMe}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{OCH}_2\text{OMe}$

При координации  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  с соединениями **2c**, **3**, **4** наблюдается описанный ранее эффект: она происходит в значительной степени по атому кислорода заместителя 2'- $\text{OCH}_2\text{R}^1$ . Об этом свидетельствуют большие ЛИС сигнала протонов его группы  $\text{CH}_2$  по сравнению с ЛИС сигналов олефиновых протонов и протона 6'-H во фрагменте  $\text{ArCO}$  молекулы (см. таблицу). Наличие атома галогена в положении 5' (соединения **2a,b**) ослабляет координацию эфирного атома кислорода с ЛСР, существенно возрастающую при замене заместителя  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$  на менее объемистый  $\text{R}^1 = \text{Me}$  (в соединении **2c**) или  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{COOMe}$  (в соединении **4**). Например, в случае соединения **2c** сигнал протонов группы 2'- $\text{OCH}_2$  имеет ЛИС 7.8 м. д., в то время как сигналы олефиновых протонов сдвигаются только на 3.0 м. д.

Взаимодействие соединений **2–4** с ЛСР  $\text{Yb}(\text{fod})_3$  происходит иначе. В этом случае наибольшие ЛИС наблюдаются для сигнала протона б'-Н фрагмента  $\text{ArCO}$  и сигналов олефиновых протонов, в то время как для сигналов протонов группы 2'- $\text{OCH}_2$  они значительно меньше. Это указывает на преимущественную координацию ЛСР по карбонильной группе халкона. Такой вывод подтверждается расчетами строения аддуктов ЛСР–субстрат в предположении их чисто дипольной природы и наличия только одного координационного центра – атома кислорода карбонильной группы.

Для расчета строения аддуктов широко используется уравнение Мак-Конела–Робертсона:

$$\Delta_i^{\text{эксп}} = K_i (3 \cos^2 \theta_i - 1) / r_i^3,$$

где  $\Delta_i^{\text{эксп}}$  – экспериментальный ЛИС для  $i$ -го ядра,  $\theta_i$  и  $r_i$  – полярные координаты ядра в аддукте.

В основе метода, предложенного в работе [12], лежит тот факт, что константа  $K$  одинакова для всех магнитных ядер данного типа. В этом случае расчет сведется к поиску точки вблизи координационного центра, где наилучшим образом выполняется приведенное выше уравнение. Степень разброса значений вычисленных  $K_i$  от средней  $K_{\text{ср}}$  мы находили в виде стандартного отклонения  $\sigma$ , где:

$$\sigma^2 = \left[ \sum_{i=1}^n (K_i - K_{\text{ср}})^2 \right] / (n - 1),$$

где  $n$  – количество магнитных ядер, используемых при расчете.

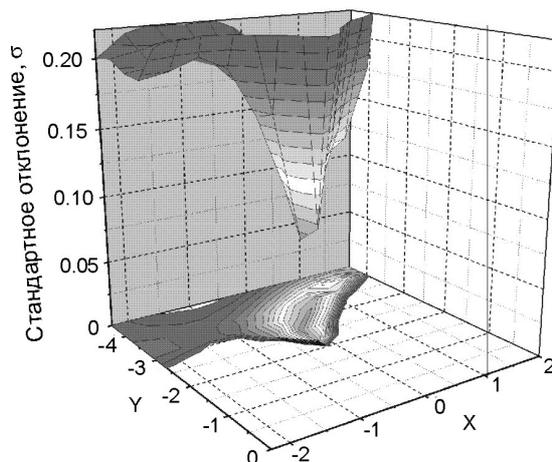
Таким образом, если вдоль двух осей координат отложить пространственные координаты, а вдоль третьей – стандартное отклонение, то в итоге мы получим трехмерную диаграмму значений стандартного отклонения в каждой точке пространства.

Для аддуктов  $\text{Yb}(\text{fod})_3$  с халконами **2–4** было найдено, что атом  $\text{Yb}$  в аддукте располагается на расстоянии 2.5–2.6 Å от карбонильного атома кислорода на продолжении связи  $\text{C}=\text{O}$ , а вычисленные ЛИС хорошо согласуются с экспериментальными (см. таблицу). В качестве примера на рисунке приведены результаты одного из таких расчетов для аддукта  $\text{Yb}(\text{fod})_3$  с соединением **4** без учета ЛИС сигналов протонов гетероциклического фрагмента. Координаты атомов в молекуле определены путем минимизации ее энергии методом молекулярной механики. На рисунке плоский фрагмент  $\text{ArCOCH}=\text{CH}$  расположен в плоскости  $X\text{Y}$ , связь  $\text{C}=\text{O}$  направлена параллельно оси  $X$ , а карбонильный атом кислорода находится в точке (0; 0). Стандартное отклонение находится вдоль оси  $Z$ . В соответствии с работой [12] минимум отвечает точке пространства, для которой, при локализации в ней иона  $\text{Yb}$ , наблюдается лучшая корреляция вычисленных и экспериментальных значений. Это свидетельствует о согласии расчета с выбранной моделью комплексообразования, т. е. о том, что координация ЛСР происходит исключительно по карбонильному атому кислорода.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H исследованных соединений

| Вариант спектра                 | ЛИС (в CDCl <sub>3</sub> ), δ, м. д.* |              |                |              |                |                |                |                             |   |                        |                           |                          |
|---------------------------------|---------------------------------------|--------------|----------------|--------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|---|------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                                 | ArCO                                  |              |                |              |                | -COCH=CH-      |                | Het                         |   |                        |                           |                          |
|                                 | 2'-CH <sub>2</sub>                    | 3'-H         | 4'-H или 4'-Me | 5'-H         | 6'-H           | α-H            | β-H            | 2,2-H <sub>2</sub> или 3-Me | 3,3-H <sub>2</sub> или 4,4-H <sub>2</sub> | 5-H                    | 6-CH <sub>3</sub> или 8-H | 7-H                      |
| <b>2a</b> +Eu(fod) <sub>3</sub> | 3.1                                   | 2.5          | 1.5            | –            | 3.8            | 2.9            | 3.5            | 1.1                         | 1.1                                       | 0.3                    | –                         | 0.5                      |
| <b>2a</b> +Yb(fod) <sub>3</sub> | 2.4<br>{2.3}                          | 3<br>{2}     | 3.0<br>{1.3}   | –            | 10.1<br>{10.1} | 8.4<br>{6.0}   | 10.8<br>{10.2} | 1.4<br>{-2.47}<br>(1.65)    | 1.4<br>{-0.39}<br>(0.68)                  | 0.5<br>{0.26}          | –                         | 1.4<br>{2.69}<br>(-0.81) |
| <b>2b</b> +Eu(fod) <sub>3</sub> | 3.4                                   | 2.7          | 1.8            | –            | 5.1            | 3.5            | 4.4            | 1.0                         | 1.0                                       | 0.3                    | –                         | 0.5                      |
| <b>2b</b> +Yb(fod) <sub>3</sub> | 2.4<br>{2.6}                          | 3.0<br>{2.3} | 3.0<br>{1.4}   | –            | 11.3<br>{11.3} | 8.8 {6.6}      | 11.4<br>{11.4} | 1.1<br>{-2.77}<br>(1.85)    | 1.1<br>{-0.44}<br>(0.75)                  | 0.5<br>{0.3}           | –                         | 1.0<br>{3.0}<br>(-0.91)  |
| <b>2c</b> +Eu(fod) <sub>3</sub> | 7.8                                   | 4.0          | 0.3            | 1.1          | 5.0            | 3.0            | 2.9            | 0.1                         | 0.4                                       | 0.4                    | –                         | 0.3                      |
| <b>2c</b> +Yb(fod) <sub>3</sub> | 7.1<br>{5.0}                          | 6.5<br>{4.4} | 1.6<br>{1.5}   | 2.3<br>{2.0} | 21.7<br>{21.7} | 14.6<br>{12.8} | 17.4<br>{22.0} | 0.8<br>{-5.3}<br>(3.1)      | 0.8<br>{-8.4}<br>(1.45)                   | 0.9<br>{0.6}           | –                         | 1.6<br>{-5.9}<br>(1.7)   |
| <b>3</b> +Eu(fod) <sub>3</sub>  | 6.9                                   | 3.4          | 0.9            | 4.1          | 6.3            | 3.3            | 4.1            | 0.5                         | 0.2                                       | 0.2                    | 0.2                       | 0.2                      |
| <b>3</b> +Yb(fod) <sub>3</sub>  | 7.1<br>{6.7}                          | 2.0<br>{5.7} | 1.7<br>{2.5}   | 2.0<br>{2.6} | 29.1<br>{29.1} | 19.1<br>{17.1} | 26.1<br>{29.5} | -2.5<br>{-2.9}              | -2.5<br>(-2.9)                            | 0.7<br>(0.7)           | 1.7<br>(2.4)              | 0.7<br>{0.7}             |
| <b>4</b> +Eu(fod) <sub>3</sub>  | 6.8<br>{6.3}                          | 4.2          | 0.7            | 0.9          | 4.3            | 2.2            | 2.2            |                             |   | -0.6-0.5               |                           |                          |
| <b>4</b> +Yb(fod) <sub>3</sub>  | 7.8<br>{6.3}                          | 6.6<br>{5.5} | 1.4<br>{2.4}   | 2.8<br>{2.4} | 27.4<br>{27.4} | 17.3 {16.1}    | 20.9<br>{27.7} | 0                           | 0   | 0.2<br>{-0.7}<br>(2.6) | 2.4<br>{7.1}<br>(-0.8)    | 0.7<br>{-1.4}<br>(7.3)   |

\* Приведены найденные и вычисленные ЛИС сигналов протонов (в фигурных скобках – вычисленные ЛИС для *s-транс*-конформеров относительно связи *a* и *d*, в круглых скобках – для *s-цис*-конформеров относительно связи *d*).



Результат расчета строения аддукта  $\text{Yb}(\text{fod})_3$  с соединением **4**.

Зависимость стандартного отклонения  $\sigma$  от координат  $XU$  представлена трехмерной поверхностью, минимум которой отвечает расположению иона  $\text{Yb}$  в аддукте. Координационный центр расположен в начале координат. Для наглядности определения координат минимума показана проекция трехмерной поверхности на плоскость  $XU$

Попытки произвести соответствующие расчеты для европиевых аддуктов соединений **2–4** к успеху не приводят. Наблюдаемые ЛИС невозможно интерпретировать с точки зрения существования молекулы лишь в одной конформации с координацией ЛСР по одному координационному центру (карбонильному либо эфирному атому кислорода). Мы попытались рассчитать ЛИС для этих аддуктов, предполагая, что экспериментальные ЛИС ( $\Delta_i^{\text{эксп}}$ ) являются суммой взятых с различными весовыми вкладами ( $n$ ) ЛИС, вызванными координацией ЛСР по карбонильной группе двух конформеров относительно связи  $a$ . В одном из них атом кислорода заместителя  $2'\text{-OCH}_2\text{R}^1$  максимально сближен с карбонильной группой ( $s$ -*цис*-конформер), а в другом – максимально удален от нее ( $s$ -*транс*-конформер):

$$\Delta_i^{\text{эксп}} = n\Delta_{i \text{ cis}} + (1-n)\Delta_{i \text{ trans}}$$

Оказалось, что и данное приближение не приводит к удовлетворительной корреляции вычисленных и экспериментальных ЛИС. Третий возможный подход основан на представлении о существовании молекулы в указанных конформациях и разной координации ЛСР в каждой из них. Вероятно, именно такая ситуация и реализуется на практике. Однако при этой модели комплексообразования поиск минимума стандартного отклонения следует проводить для семи неизвестных (3 координаты лантаноида в двух аддуктах и их соотношение), что требует использования при расчетах слишком большого количества независимых ЛИС.

Участие эфирного атома кислорода в комплексообразовании с  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  является эффектом, родственным взаимодействию ЛСР с некоторыми другими бифункциональными соединениями, описанными в последнее время [1]. Оно хорошо укладывается в концепцию хелатообразования бидентатного лиганда с ЛСР, поскольку наблюдаемые различия в координации европиевого и иттербиевого ЛСР, аналогичны описанным ранее для других соединений, например для замещенных тионов [13].

На основании наблюдаемых ЛИС можно сделать вывод, что в аддуктах с различными ЛСР молекулы изученных соединений находятся в неодинаковых конформациях относительно связи *a*. В аддуктах с  $\text{Yb}(\text{fod})_3$ , в которых координация происходит исключительно по карбонильной группе (без хелатообразования), имеет место *s-транс*-конформация (см. выше). При этом группа  $2'\text{-OCH}_2\text{R}^1$  оказывается удаленной от координационного центра молекулы и для ее протонов наблюдаются небольшие ЛИС. В аддуктах с  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ , для которых реализуется хелатное строение, молекула имеет *s-цис*-конформацию. В этом случае  $2'\text{-OCH}_2\text{R}^1$  расположена вблизи иона лантаноида и для ее протонов наблюдаются значительные (по отношению к другим сигналам) ЛИС. Таким образом, определяемая методом ЛСР конформация молекулы типа **1** относительно связи *a* в аддукте зависит от применяемого сдвигающего реагента. Однако это не обязательно означает, что комплексообразование с ЛСР влияет на конформацию молекулы: при понижении температуры не происходит значительного изменения соотношений между наблюдаемыми ЛИС, а значит и перераспределения весовых вкладов отдельных конформаций молекулы. Так, при измерении спектров при 260 К наблюдается небольшое возрастание всех ЛИС, вполне укладывающееся в теорию псевдоконтактного взаимодействия Блини [14]. Можно представить, что когда для молекулы реализуется одновременно несколько конформаций и время жизни каждой из них значительно превышает время существования аддукта ЛСР–субстрат, ЛСР реагирует с отдельным конформером практически независимо. Если координация молекулы с ЛСР возможна во всех ее конформациях, результирующие ЛИС будут усредненными для них всех, и по их значениям, в принципе, можно найти конформационный состав молекулы. Такая ситуация реализуется при координации изученных соединений **2–4** с  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ . Если же в одной из конформаций координация молекулы с ЛСР не происходит (как в случае взаимодействия соединений **2–4** с  $\text{Yb}(\text{fod})_3$ ), то результирующие ЛИС определяются только той или теми конформациями, в которых комплексообразование молекулы с ЛСР возможно. Другие конформации не выявляются с помощью ЛСР и, если исходить из анализа ЛИС, может показаться, что они вообще не реализуются. Однако в этом случае их можно обнаружить другими методами, например ЯЭО (см., например [15]).

В связи с этим возникает вопрос о правомерности применения ЛСР в конформационном анализе соединений типа **1**, поскольку найденная стереохимия молекулы в аддукте может не соответствовать ее истинному конформационному составу в растворе. По-видимому, использование ЛСР следует ограничить случаями, когда изменение конформации молекулы существенно на координацию с ЛСР не влияет. Для аналогов халконов, хотя и нельзя с помощью  $\text{Yb}(\text{fod})_3$  определить конформационный состав

относительно связи *a*, можно судить об ориентации гетероциклического фрагмента относительно связи *d*, поскольку при любом его повороте вокруг этой связи взаимодействие молекулы с ЛСР происходит одинаково. Так, заметный диамагнитный сдвиг группы 3-CH<sub>3</sub> аддукта соединения **3** с Yb(fod)<sub>3</sub> свидетельствует о *s-цис*-ориентации бензофуранового фрагмента относительно связи *d*, при которой эта группа находится ближе к лантаноиду, что хорошо согласуется с результатами расчета ЛИС. В остальных изученных аддуктах с Yb(fod)<sub>3</sub> имеет место равновесие двух конформаций гетероциклического фрагмента, поскольку значения экспериментальных ЛИС лежат между теми, которые можно рассчитать для *s-транс*- и *s-цис*-конформеров относительно связи *d*.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H исследованных соединений измерены на спектрометре Bruker WP 100-SY (100 МГц). Использованы коммерческие ЛСР без дополнительной очистки. Синтезы соединений **2–4** и спектры ЯМР <sup>1</sup>H описаны в работах [16, 17].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Туров, В. П. Хиля, *ХГС*, 723 (1996).
2. U. Bologa, A. Schiketanz, C. Musat, D. Vilicica, C. Draghici, M. D. Gheorghiu, A. T. Balaban, *Rev. Roum. Chim.*, **34**, 1131 (1989).
3. D. R. Dhar, D. Barton, *The chemistry of chalcones and related compounds*, John Wiley & Sons, N. Y., 1981, 285.
4. Л. Г. Гришко, А. В. Туров, М. Г. Спасенов, В. П. Хиля, *ХГС*, 1202 (1981).
5. Gy. Litkei, T. Patonay, R. Bognar, V. Khilya, A. Aitmambetov, A. Turov, F. Babichev, *Pharmazie*, **39**, 741 (1984).
6. N. G. Furmanova, N. I. Sorokina, V. I. Andrianov, U. Bologa, T. Balaban, *Struct. Chem.*, **2**, 651 (1991).
7. А. В. Туров, В. П. Хиля, Д. Литкей, *ХГС*, 244 (1994).
8. А. В. Туров, В. П. Хиля, *ХГС*, 457 (1994).
9. А. В. Туров, А. Айтмамбетов, В. П. Хиля, *Укр. хим. журн.*, **59**, 62 (1993).
10. Л. Г. Гришко, А. В. Туров, И. А. Потрусаева, В. П. Хиля, *Укр. хим. журн.*, **49**, 174 (1983).
11. И. Г. Марченко, А. В. Туров, В. П. Хиля, *ДАН УССР, сер. Б*, 43 (1979).
12. М. Ю. Корнилов, В. В. Плахотник, А. В. Туров, В. П. Хиля, *Укр. хим. журн.*, **58**, 1026 (1992).
13. А. В. Туров, В. П. Хиля, *ХГС*, 605 (1999).
14. V. Bleau, *J. Magn. Reson.*, **8**, 91 (1972).
15. В. П. Хиля, С. П. Бондаренко, А. В. Туров, *ХГС*, 666 (1998).
16. В. П. Хиля, Х. Аль-Буди, А. Айтмамбетов, Л. Г. Гришко, А. В. Туров, Д. М. Захарик, Д. Литкей, *ХГС*, 879 (1992).
17. L. Grishko, A. Turov, V. Khilya, Gy. Litkei, T. Patonay, *Acta Chim. Hung.*, **112**, 401 (1983).

Киевский национальный университет  
им. Тараса Шевченко,  
Киев 01033, Украина  
e-mail: nmrlab@univ.kiev.ua

Поступило в редакцию 27.11.2001  
После доработки 28.01.2003