

УДК: 547.79

 **$\alpha,\beta$ -НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ КЕТОНЫ – ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ГИДРОКСИХИНОЛИНА**

© 2007 В.Д.Орлов, А.Х. Марруго Гонсалес, Л.В.Василенко

Синтезированы и исследованы методами ИК и ПМР спектроскопии 1-(8-гидроксихинолинил)-3-арилпропеноны-1-(или -3), показано, что их молекулы имеют транс-строение и характеризуются наличием прочной внутримолекулярной водородной связи, которая сохраняется и при введении в их растворы протондонорных молекул типа фенола, уксусной кислоты и разрывается лишь в присутствии трифторуксусной кислоты. Бромирование молекул непредельных кетонов, в первую очередь, происходит по активированному хинолиновому фрагменту.

$\alpha,\beta$ -Непредельные кетоны, содержащие ароматические (халконы) или гетероциклические радикалы, привлекают внимание исследователей давно [1], прежде всего, благодаря своей высокой реакционной способности, позволяющей на их основе синтезировать новые классы и группы органических соединений. Среди этих производных найдены высокоэффективные фотоактивные вещества (люминофоры, фото-, термо-, электрохромы, лазерные красители) и соединения с разнообразной физиологической активностью. В последнее время активизировались исследования реакций циклоконденсации с участием  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов и азотсодержащих нуклеофилов – наиболее доступный путь к синтезу гидрированных азоло- либо азинопиридинов и –пиримидинов, аналогов многих природных соединений [2]. Этому благоприятствует наличие в молекулах кетонов сопряженной системы с двумя существенно неэквивалентными электрофильными центрами, во многом определяющее региоселективность этих реакций.

Настоящее сообщение посвящено исследованию аналогов халкона, полученных на основе 5-формил- и 5-ацетил-8-гидроксихинолина. Литературные сведения об этой группе непредельных кетонов ограничиваются несколькими сообщениями [3-7], причем более широко описаны кетоны на основе 5-ацетил-8-гидроксихинолина; к тому же на их основе осуществлен синтез ряда 2-пиразолинов, оксазолинов, пиридинов и пиримидинов [6]. В то же время сочетание в молекуле гидроксихинолинового фрагмента и высокореакционного енонового фрагмента открывает широкие перспективы синтеза новых органических соединений с ярко выраженными хелатными свойствами [7-9].

Синтез исходных 5-формил- ( **2** ) и 5-ацетил-8-гидроксихинолинов ( **3** ) описан в ряде работ [3, 10-12], но имеет определенные трудности в воспроизводимости: выходы этих соединений, особенно альдегида, значительно колеблются. 5-Формил-8-гидроксихинолин получают традиционно по реакции Реймера-Тимана [3, 7], но эти методики плохо воспроизводятся (вероятно, из-за склонности продуктов к хелатированию). Нам удалось несколько детализировать методику и добиться повышения выхода до 18 %. Зато соединения **2** и **3** вступают достаточно легко в реакцию кротоновой конденсации с соответствующими замещенными ацетофенона или бензальдегида в среде этанола с каталитическими добавками едкого натра; при этом образуются халконы **4-17** с выходами 60-80% (схема. 1)

Строение целевых соединений **4-17** однозначно подтверждается анализом их спектральных характеристик. В их ИК спектрах идентифицируются полосы валентных колебаний ассоциированной ОН-группы ( $\sim 3300\text{ см}^{-1}$ ), карбонильной группы ( $1645\text{-}1655\text{ см}^{-1}$ ), а также полоса средней интенсивности с частотой  $1100\text{ см}^{-1}$ , характерной деформационным колебаниям СН-связей транс-виниленовой группы [13]. ИК спектры халконов часто являются удобным методом исследования (путем анализа частот и интенсивностей полос  $\nu_{\text{C=O}}$  и  $\nu_{\text{C=C}}$  в разных растворителях) и более тонкой (s-цис, s-транс) структуры енонового фрагмента. К сожалению, чрезвычайно низкая растворимость кетонов **4-17** в четыреххлористом углеводе затруднила проведение такого анализа (табл. 1).

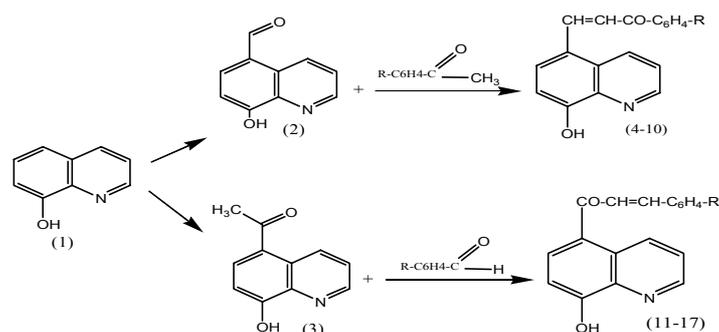


Схема 1.

Таблица 1. Физико-химические свойства α,β-ненасыщенных соединений 8-гидроксихинолинового ряда

№	R	формула	Тпл.* <sup>(1)</sup> °C	Выход, в %/час* <sup>(2)</sup>	ИКС (KBr), См-1	
					С=O	О-Н
4	H	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	165	70/8	1656	3304
5	CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	162-65	28/7	1656	3175
6	OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	155-7	70/8	1652	3188
7	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	210	23/15	1644	3312
8	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub>	170-2	70/4	1652	3288
9	Br	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>2</sub>	186	70/10	1652	3288
10	NO <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	205-7	20/22	1652	3250
11	H	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	139-40	60/6	1652	3320
12	CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	180	79/7	1652	3320
13	OCH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	188	62/9	1648	3156
14	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	184	65/11	1652	3284
15	Cl	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub>	185	72/7	1652	3316
16	Br	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>2</sub>	197-205	70/11	1656	3308
17	NO <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	217-24	80/17	1660	3312
18	CH <sub>3</sub> * <sup>(3)</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>2</sub> Br	220	70/1	1656	3400
19	CH <sub>3</sub> * <sup>(4)</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> Br <sub>4</sub>	240	20/1	1656	3416

\*<sup>(1)</sup>Литер. Т.пл,°C: **4** (173) [ 4 ]; **11** (143-144) [4], (102-104) [6]; **13** (193-194) [4]; **14** (191-192) [4], (185-186) [6]; **15** (180-181) [6]; **17** (224) [4].

\*<sup>(2)</sup> Выход после кристаллизации из: этанола (**4-12**, **14**) и метанола (**13**). / Время проведения реакции.

\*<sup>(3)</sup> Продукт монобромирования соединения **5** : 1-(7-бром-8-гидроксихинолинил-5)-3-(4-толил)пропен-1-он-3 (**18**).

\*<sup>(4)</sup>Продукт тетрабромирования соединения **5** : 1-(3,4,6,7-тетрабром-8-гидроксихинолинил-5)-3-(4-толил)пропен-1-он-3 (**19**).

Одной из задач настоящего исследования стало изучение основности полученных халконов методом ИК спектроскопии – по сдвигу полос ( $\Delta\nu_{OH}$ ) валентных колебаний гидроксильной группы протодонора (фенола, уксусной или трифторуксусной кислот), участвующего в образовании Н-комплекса с халконом. Задача осложняется наличием в гетероциклическом фрагменте халкона собственной НО-группы. Поэтому первоначально были исследованы ИК спектры самого 8-гидроксихинолина (**1**) и его 5-формил- и 5-ацетилпроизводных.

Таблица 2. ПМР спектры 5-замещенных 8-гидроксихинолина

№	$\delta$ , (ppm)*									
	хинолиновый фрагмент					енон		арил		
	2 Н	3 Н	4 Н	6 Н	7 Н	$\alpha$ -Н	$\beta$ -Н	орто	мета	СН <sub>3</sub>
1	8,83	7.52	8.30	7.40	7.06					
2	8.96	7.76	9.55	8.17	7.22					
3	8.89	7.68	9.39	8.28	7.12					2.67
4	8.90	7.67	8.74	8.33	7.18	8.45	7.98	8.13	7.58**	
5	8.91	7.66	8.75	8.33	7.18	8.43	7.93	8.08	7.36	2.39
6	8.92	7.67	8.75	8.32	7.19	8.42	7.94	8.19	7.08	3.84
7	8.91	7.48	7.74	8.24	7.17	8.36	7.90	8.07	6.77	2.99
8	8,93	7.67	8.77	8.38	7.20	8.48	7.95	8.21	7.64	
9	8.96	7.8	8.8	8.35	7.26	8.47	7.93	8.12	7.75	
10	9.11	7.86	8.98	8.6	7.38	8.69	8.14		8.57	
11	8.92	7.84	9.24	8.35	7.16	7.73	7.66	7.71	7.44**	
12	8.92	7.72	9.23	8.34	7.17	7.76	7.63	7.73	7.25	2.34
13	8.92	7.71	9.21	8.3	7.17	7.64	7.64	7.80	7.00	3.80
14	8.86	7.64	9.19	8.18	7.12	7.58	7.42	7.63	6.72	2.97
15	8.91	7.88	9.24	8.36	7.15	7.77	7.65	7.70	7.49	
16	8.98	7.92	9.49	8.44	7.28	7.86	7.65	7.79	7.64	
17	8.99	7.84	9.44	8.50	7.29	8.03	7.74	8.26	8.11	
18	8.96	7.73	8.79	8.65		8.39	8.08	8.15	7.38	2.40

\* Константы спин-спинового взаимодействия составляют (в Гц): 2Н 1.2-1.8 и 3.7-4.3; 3Н 3.7-4.3 и 8.5-8.8; 4Н 1.2-1.5 и 7.3-8.9; 6Н 7.9-8.6; 7Н-7.0-8.6;  $\alpha$ Н-14.7-15.9;  $\beta$ Н-15.3-15.9; орто-5.3-8.6; мета-6.1-9.2.

\*\* Сигналы протонов в мета- и пара-положениях перекрыты.

8-Гидроксихинолин – хорошо известное за счет своих хелатирующих способностей соединение, а потому и широко изученное. Однако его ИК спектр, измеренный в таблетках КВr [14], представлен таким образом, что в области выше  $3000\text{ см}^{-1}$  наблюдается лишь одна интенсивная уширенная полоса с четко выраженным максимумом с частотой  $3179\text{ см}^{-1}$ . Мы также измерили ИК спектры нескольких образцов коммерческого 8-гидроксихинолина **1** и установили, что на всех спектрограммах в указанной области наблюдаются две четко выраженные интенсивные уширенные полосы с частотами  $\sim 3460\text{ см}^{-1}$  и  $3180\text{ см}^{-1}$ . В то же время при измерении ИК спектров соединения **1** в растворах  $\text{CHCl}_3$  и  $\text{CCl}_4$  низкочастотная полоса исчезает, а высокочастотная остается, приобретая вид интенсивной и узкой ( $\Delta\nu_{1/2} \sim 7\text{ см}^{-1}$ ) полосы с частотой  $3416\text{ см}^{-1}$ . Проведенный нами дополнительный эксперимент показал, что интенсивность этой полосы растет пропорционально концентрации 8-гидроксихинолина в растворе. Из этих данных следует, что эта полоса отражает внутримолекулярное Н-связывание –O–H $\cdots$ N (ВМВС), тогда как низкочастотная полоса, наблюдаемая в твердой фазе, обусловлена межмолекулярным Н-связыванием (ММВС).

Подобная картина сохраняется и у соединений **2** и **3** (см. табл.3) с одним лишь уточнением: в спектре **3** (в КВr) вследствие значительного уширения обе полосы перекрываются. Причем, как и можно было ожидать, узкая интенсивная полоса, обусловленная ВМВС, в спектрах **2** и **3** (в  $\text{CHCl}_3$  и  $\text{CCl}_4$ ) существенно смещена (на  $\sim 80\text{ см}^{-1}$ ) в низкочастотную область по сравнению с таковой в спектрах соединения **1**, что, вероятно, обусловлено ростом кислотности ОН-группы под влиянием электроноакцепторных карбонильных групп.

Добавки таких протонодоноров как фенол или уксусная кислота не отражаются на ИК спектрах соединений **1-3**. И лишь добавки трифторуксусной кислоты (ТФК) вносят существенные изменения в спектральную картину. В ИК спектре тройной системы **1**-  $\text{CCl}_4$ -ТФК исчезает полоса ВМВС, зато появляется полоса ММВС. А в аналогичных системах с участием **2** и **3** наряду с полосой ММВС появляется полоса с частотой  $3426\text{-}3433\text{ см}^{-1}$ , обусловленная, по нашему мнению, Н-ассоциацией ТФК с карбонильной группой. Во всех экспериментах с ТФК в области поглощения карбонильной группы ( $1630\text{-}1692\text{ см}^{-1}$ ) наблюдается сложная картина, но ее иден-

тичность для всех трех соединений свидетельствует о превалирующей роли самой ТФК в этом поглощении.

**Таблица 3.** Частоты валентных колебаний СО и ОН-групп в ИК-спектрах соединений **1-4, 11** в КВг и в р-рах ССl<sub>4</sub> (без и с добавками протонодонора)

	КВг		ССl <sub>4</sub>		ССl <sub>4</sub> + Фенол		ССl <sub>4</sub> + CH <sub>3</sub> COOH		ССl <sub>4</sub> + CF <sub>3</sub> COOH	
	γ <sub>СО</sub> (См <sup>-1</sup> )	γ <sub>ОН</sub> (См <sup>-1</sup> )	γ <sub>СО</sub> (См <sup>-1</sup> )	γ <sub>ОН</sub> (См <sup>-1</sup> )	γ <sub>СО</sub> (См <sup>-1</sup> )	γ <sub>ОН</sub> (См <sup>-1</sup> )	γ <sub>СО</sub> (См <sup>-1</sup> )	γ <sub>ОН</sub> (См <sup>-1</sup> )	γ <sub>СО</sub> (См <sup>-1</sup> )	γ <sub>ОН</sub> (См <sup>-1</sup> )
<b>1</b>		3453 3160		3416		3416		3419	1689 1675 1630	3070
<b>2</b>	1684	3430 3120	1689	3366	1689	3363	1689	3363	1692 1675 1630	3426 3089
<b>3</b>	1659	3270	1669	3359	1669	3356	1669	3356	1689 1675 1630	3433 3092
<b>4</b>	1656	3304	1665	3346	1659	3440			1685 1645 1635	3440
<b>11</b>	1652	3320	1665	3386	1665	3390	1665	3385	1655	3296

Провести подобные исследования с халконами **4-17** оказалось затруднительным из-за низкой растворимости большинства этих соединений в ССl<sub>4</sub>. Поэтому в табл. 3 представлены данные, полученные лишь для незамещенных по ароматическому ядру соединений **4** и **11**. Но и на основании этих данных можно сделать заключение, что характер взаимодействий халконов с протонодонорами сохраняется таким же, как в случае соединений **2** и **3**.

В заключение можно отметить, что на примере соединения **5** была предпринята попытка провести бромирование двойной С=С связи. Однако в реакционной смеси образуется смесь бромосодержащих соединений, из которой дробной кристаллизацией удалось выделить соединения **18** и **19**. По характеру ПМР спектров (исчезновению сигналов соответствующих протонов) и данным элементного анализа на содержание брома они идентифицированы как 7-бром- и 3,4,6,7-тетрабромпроизводные соединения **5** (табл. 2). Иными словами, присоединения брома по С=С связи не произошло, а из-за сильного активирующего влияния 8-гидрокси-группы на хинолиновый бицикл произошло замещение его протонов атомами брома. Причем в первую очередь, как и следовало ожидать, происходит замещение по 7-положению, т.е. орто-положению по отношению к гидроксигруппе. Интересно отметить, что в ПМР спектре соединений, оставшихся в реакционной смеси, сигналы α- и β-протонов также четко видны, т.е. реакция бромирования в условиях, использованных нами, не затрагивает двойной связи.

#### Экспериментальная часть.

Индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластине Silufol UV-254, элюент – уксусная кислота. Измерение ПМР спектров проведено на приборе Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в растворах ДМСО-d<sub>6</sub>. ИК спектры измерены на приборе Specord IR-75. Данные элементного анализа на азот всех полученных нами халконов соответствуют расчетным. Физико-химические характеристики всех соединений представлены в табл. 1 и 2; определение их температур плавления проведено в капилляре на столике Кёфлера, для описанных ранее соединений (табл. 1) они оказались несколько ниже Т.пл., представленных в работе [ 4 ], но выше тех, что представлены в работе [ 6 ]; это придает уверенность в их достоверности.

#### 1. Метод получения 5-формил-8-гидроксихинолина (2).

Раствор 20.32 г (0.14 моля) 8-гидроксихинолина в 80 мл этанола смешивают с 50 мл 80% водного раствора NaOH и кипятят 1 час; затем по каплям добавляют 27.46 г (0.23 моля) хлороформа. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 часов. После этого

хлороформ, который не прореагировал, и этанол отгоняют из реакционной смеси, остаток растворяют в 600 мл воды. Полученный раствор подкисляют HCl. Осадок, который образуется, сушат и из него гексаном экстрагируют 5-формил-8-гидроксихинолин (**2**). Выход 4.28 г (0.025 моля) 18 % (литер. [ 3 ] 10.5 %). Т.пл. = 173°C (кристаллизация из метанола).

### **2. Метод получения 5-ацетил-8-гидроксихинолина (3).**

В раствор 43.5 г (0.3 моля) 8-гидроксихинолина в 40 г нитробензола добавляют 25.12 г (0.32 моля) ацетилхлорида; что сопровождается выпадением жёлтого осадка. Реакционную смесь перемешивают и добавляют 100 г (0.75 моля) AlCl<sub>3</sub>, осадок растворяется и образуется прозрачный раствор. Этот раствор греют при 70 °С в течение 12 часов, после чего охлаждают и добавляют измельченный лед и 100 мл раствора 10%-ного HCl. В результате образуется двухфазная реакционная система: вода –нитробензол. Нитробензол отгоняют с водяным паром. Оставшуюся реакционную смесь оставляют на 8 часов, в результате чего выпадает осадок 5-ацетил-8-гидроксихинолин гидрохлорида, который отфильтровывают и сушат. Затем растворяют его в воде и нейтрализуют раствором ацетата натрия. Выпадает осадок свободного 5-ацетил-8-гидроксихинолина, который кристаллизуют из воды. Получают соединение **3** с Т. пл. 112 °С. Выход составил 9.62 г, 17 %.

### **3. Синтез 1-(8-гидроксихинолин-5-ил)-3- фенилпропен-1-она-3 (4).**

В раствор 2.8 г (0.023 моля) 5-формил-8-гидроксихинолина в 50 мл теплой концентрированной соляной кислоты при постоянном перемешивании добавляют 4.0 г (0.023 моля) ацетофенона и перемешивание продолжают в течение 8 часов. Получают осадок, который промывают эфиром, нейтрализуют водным раствором ацетата натрия и получают соединение **4** с Т. пл. 165 °С. Выход составил 4.4 г (70 %) (кристаллизация из этанола).

Аналогично получают соединения **5-10**; время нагревания, выходы образующихся кетонов и растворители для кристаллизации представлены в табл. 1.

### **4. Синтез 3-(8-гидроксихинолин-5-ил)-1-фенилпропен-1-она-3 (11).**

Смесь 0.37 г (0.002 моля) 5-ацетил-8-гидроксихинолина, 0.21 г (0.002 моля) бензальдегида и 5 мл концентрированной соляной кислоты оставляют на 6 часов в закрытой колбе, периодически ее встряхивая и открывая пробку для стравливания давления. Выпавший осадок отфильтровывают, растворяют в воде и добавляют ацетат натрия. В осадок выпадает продукт **11** с Т. пл. 139-140 °С. Выход 0.33 г (60 %).

Аналогично получают соединения **12-17**; время нагревания, выходы образующихся кетонов и растворители для кристаллизации представлены в табл. 1.

### **5. Бромирование 1-(8-гидроксихинолин-5-ил)-3- (4-толил)пропен-1-она-3 (5).**

В раствор 200 мг кетона **5** в 10 мл хлороформа при температуре 50 °С и перемешивании прибавляют из пипетки 8 мл раствора брома в хлороформе (280 мг брома). Дополнительные порции брома не обесцвечиваются. Выпадает продукт желтого цвета. Осадок отфильтровывают и промывают горячим этанолом. Получают 293 мг (70 %) соединения **19** с Т.пл. 235-240 °С. Фильтрат и этанол смешивают, выпадает красный осадок, который отфильтровывают и промывают небольшим количеством этанола. Получают 51 мг (20 %) соединения **18** с Т.пл. 220 °С.

## **Благодарности**

Работа выполнена в рамках госбюджетной темы №01.15.06.

## **Литература**

1. Dhar D.N. The Chemistry of chalcones and related compounds. New York: A Wiley-interscience publication. 1981. 285 p.
2. Десенко С.М., Орлов В.Д. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. Харьков: «Фолио». 1998. 146 с.
3. Clemo G.R., Howe R. J. Indian Chemical Society. 1955. P. 3552-3553.
4. Matsumura K., Ito M., Lee S. T. J. Org. Chem., 1960. Vol. 25. P. 854-856.
5. Mitteilung K., Misra S.S. Monatshefte fur Chemie. 1973. N 104. S. 11-14.
6. Khalil Z.H., Yanni A.S., Abdel-Hafez A.A., Khalaf A.A. J. Indian. Chem. Soc. 1990. Vol. 67. P. 821-823.
7. Khalil Z.H., Abdel-Hafez A.A., Yanni A.S., Moharam A.M. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1988. Vol. 61. P. 4143-4146.

8. Kovtun Yu.P, Prostota Ya.O., Tolmachev A.I. Dyes & Pigments. 2003. Vol. 58. P. 83-91.
9. Kovtun Yu.P, Prostota Ya.O., Shandura M.P., Poronik Ye.M., Tolmachev A.I. Dyes & Pigments. 2004. Vol. 60. P. 215-221.
10. Sen R.H., Ray S.K. J. Indian. Chem. Soc. 1932. P. 173-179.
11. Matsumura K. J. Amer. Chem. Soc. 1930. vol. 52. P. 4433-4436.
12. Thakor V.M., Shah R.C. J. Indian Chem. Soc. 1954. Vol. 31. P. 597-599.
13. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. Изд-во иностр. лит., М. 1963. с. 68, 73.
14. Виноградов А.В., Елинсон С.В. Гидроксихинолин. Наука, М. 1979. с. 105-161.

*Поступила в редакцию 23 октября 2007 г.*

Kharkov University Bulletin. 2007. № 770. Chemical Series. Issue 15(38). V.D.Orlov, A.J. Marrugo Gonzalez, L.V.Vasilenko.  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones-Derivatives 8-Hydroxyquinoline.

1-(8-Hydroxyquinolin-5-yl)-3-arylpropanone-1-(or -3) were synthesized and investigated by methods of IR- and NMR-spectroscopy; it was shown, that their molecules possessed trans-configuration and the presence of strong intramolecular hydrogen bond was characteristic for them. The hydrogen bond also remained when such proton-donor molecules like phenol, an acetic acid were injected into the solutions and is broken off only at presence trifluoroacetic acid. The bromination of the molecules of unsaturated ketones occurred by activated quinoline fragment first of all.