

АКАДЕМИЯ НАУК ЛАТВИЙСКОЙ ССР

Х и м и я
етероциклических
С оединений

ОТДЕЛЬНЫЙ ОТТИСК ● 1987 ● ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЗИНАТНЕ» ● РИГА

ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ

В приближении МЧДП/3 рассчитаны физико-химические свойства, электронное и пространственное строение продуктов превращений 1-метил-1,4-дигидроникотинамида. Обсуждены вопросы, связанные с их реакционной способностью в реакциях переноса электрона и атома водорода, а также проблемы «гидридного» переноса в химических реакциях.

Данные о равновесном пространственном строении 1-метил-3-карба-мидопиридинильного радикала ($\text{RuN}^\bullet$) приведены на рис. 1. Сопостав-ление с данными квантовохимического расчета 1-метил-1,4-дигидрони-котинамида (RuN_2) и его катион-радикала (RuN_2^{+}) [1] указывает, что в $\text{RuN}^\bullet$ имеет место выравнивание длин связей в цикле, свидетельствую-щее о возрастании его «ароматичности». Однако связь $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(4)}$ все еще длиннее, чем другие связи гетероцикла. Метильная и карбамидная группы примерно в той же степени могут сопрягаться с МО кольца в RuN_2 и $\text{RuN}^\bullet$, поскольку соответствующие длины связей в этих соеди-нениях близки по величине. Выравнивание длин связей в цикле соот-ветствует также некоторому уменьшению μ $\text{RuN}^\bullet$ по сравнению с μ RuN_2 (см. таблицу).

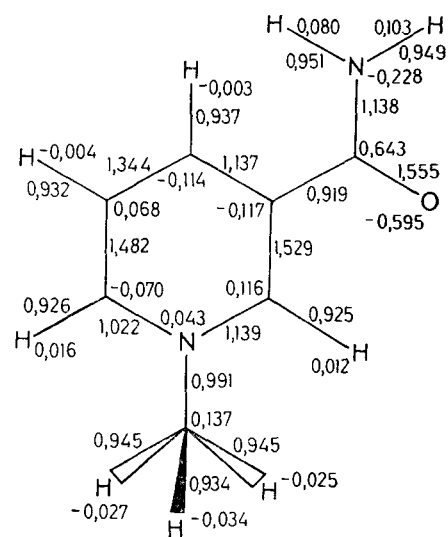
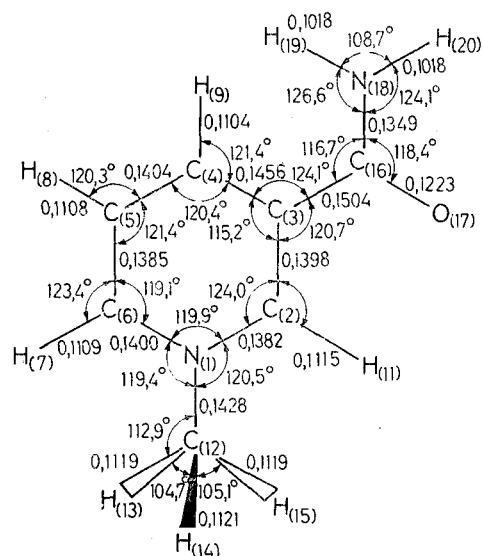


Рис. 1. Пространственное строение RuH . Длины связей приведены в нм.

Рис. 2. Распределение зарядов в PuH .

Как и для PyH_2 [1], термодинамически предпочтителен конформер с *транс*-расположением карбонильной группы по отношению к углеродному атому в положении 4, поэтому здесь рассматривается только он. Данные об энергиях образования различных конформеров свидетельствуют, что энтальпия конформационного перехода в $\text{PyH}^\cdot$ близка к аналогичной характеристике $\text{PyH}_2^{+\cdot}$, но меньше, чем в PyH_2 (таблица).

При сравнении $\text{PyH}^\cdot$ (рис. 2) с PyH_2 (см. рис. 2, в [1]) обнаружены значительно меньшие абсолютные значения зарядов на атомах цикла, причем на большинстве атомов (кроме $\text{C}_{(2)}$ и $\text{C}_{(3)}$) различается и знак заряда. В связи с этим наиболее вероятным реакционным центром в реакциях с «жесткими» электрофилами наряду с атомом $\text{C}_{(3)}$ являются и атомы $\text{C}_{(4)}$ и $\text{C}_{(6)}$, однако последний в намного меньшей степени. Для $\text{PyH}^\cdot$, как и для PyH_2 , в реакциях с нуклеофильными реагентами наиболее вероятно взаимодействие по атому $\text{C}_{(2)}$. Реакции, связанные с радикальной природой $\text{PyH}^\cdot$, рассмотрены далее.

Сопоставление данных о зарядовом распределении в $\text{PyH}^\cdot$ и $\text{PyH}_2^{+\cdot}$ позволяет сделать вывод, что отщепление протона от последнего приводит к переносу основной части электронной плотности на атомы кольца (0,41 доли элементарного заряда) и соответствующие атомы водорода (0,25 е). При этом в наибольшей степени изменяется электронная плотность на атомах $\text{C}_{(4)}$ и $\text{N}_{(1)}$ (0,18 и 0,15 е соответственно). Сравнение индексов Вайберга различных связей в $\text{PyH}^\cdot$ с соответствующими характеристиками других производных 1,4-дигидропиридина [1], как и обсуждавшиеся выше структурные данные, свидетельствует о выравнивании кратностей связей в цикле, причем по сравнению с PyH_2 максимально изменяется связь $\text{C}_{(4)}-\text{C}_{(5)}$.

Согласно данным о строении граничной однократно занятой МО (ОЗМО) в $\text{PyH}^\cdot$ (таблица), наиболее вероятными реакционными центрами в свободнорадикальных реакциях $\text{PyH}^\cdot$ являются углеродные атомы $\text{C}_{(4)}$ и $\text{C}_{(6)}$, а также атом азота $\text{N}_{(1)}$. Полученные данные позволяют объяснить образование преимущественно 4,4'-димеров из $\text{PyH}^\cdot$ по сравнению с 4,6'- и 6,6'-димерами как кинетическими факторами (поскольку димеризация осуществляется по центрам, несущим наибольшую спиновую плотность), так и при оценке относительной энергии взаимодействия фрагментов по теории ВМО [3] в явном виде. Например, при использовании величины $\beta_{\text{C-C}}$, равной 1,643 эВ (соответствующей ковалентной составляющей для ординарной связи в приближении МЧПДП/3), различия в энергиях образования 4,4'-, 4,6'- и 6,6'-димеров должны составлять около 6 и 11 кДж/моль соответственно.

Наличие существенной спиновой плотности в положениях 4 и 6 должно приводить к сравнительно быстрой димеризации, что согласуется с данными [4]. Именно высокая реакционная способность 1-метил-3-карбамидопиридиновых радикалов (не характерная для других радикалов данного типа [5]) затрудняет экспериментальное изучение свойств $\text{PyH}^\cdot$. Тем не менее Дорману и Беккеру удалось изучить спектр радикала $\text{PyH}^\cdot$, образующегося при низкотемпературном радиолизе PyH_2 [6]. Нами выполнен квантовохимический расчет этого радикала не ограниченным по спине методом Хартри—Фока в приближении ЧПДП [7]; при этом пространственное строение $\text{PyH}^\cdot$ соответствовало рис. 1. Данные о константах сверхтонкой структуры на ядрах соответствуют экспериментальным значениям, которые приведены в скобках: $a_{\text{N}_{(1)}} = 0,486$ (0,426), $a_{\text{H}_{(9)}} = 1,079$ (1,176), $a_{\text{H}_{(8)}} = 0,447$ (0,222), $a_{\text{H}_{(7)}} = -0,935$ (-0,855), $a_{\text{H}_{(19)}} = -0,0099$ мТл (-0,009 мТл). Лишь для атома водорода $\text{H}_{(11)}$ различие в экспериментальном и рассчитанном значениях a_{H} существенно: -0,714 мТл (-0,177 мТл). Одной из возможных причин этого является, по нашему мнению, большее возмущающее влияние молекул растворителя, которые могут координироваться с близлежащей карбонильной группой $\text{PyH}^\cdot$.

Конечным продуктом окисления 1,4-дигидропиридинов являются катионы пиридиния. Данные, характеризующие равновесное в прибли-

Физико-химические свойства и электронное строение РуН[•] и РуН⁺

Свойство	РуН [•]		РуН ⁺	
	цис	транс	цис	транс
Энергия образования, кДж/моль	5,456	−1,765	547,272	541,773
Дипольный момент μ , Д	5,502	3,450	—	—
Заряд				
на атомах гетероцикла	−0,068	−0,075	0,382	0,385
на атомах Н у гетероцикла	0,019	0,021	0,264	0,265
на карбамидной группе	0,007	0,003	0,163	0,164
на метильной группе	0,042	0,051	0,191	0,186
Константа СТС, мТл, на ядре				
N ₍₁₎	1,323	0,490	—	—
N ₍₁₈₎	0,020	0,020	—	—
N ₍₉₎	1,099	1,079	—	—
Вклад в ГМО* БАО на атоме				
N ₍₁₎	−0,450	−0,443	−0,484	−0,471
C ₍₂₎	0,325	0,273	0,341	0,298
C ₍₃₎	0,182	0,235	0,209	0,267
C ₍₄₎	−0,578	−0,584	−0,570	−0,570
C ₍₅₎	0,061	0,049	0,081	0,061
C ₍₆₎	0,500	0,520	0,495	0,504

* Для РуН[•] приведено строение ОЗМО, для РуН⁺ — строение НВМО.

жении МЧПДП/3 пространственное строение РуН⁺, приведены на рис. 3. Их сопоставление с результатами рентгеноструктурного исследования кристаллогидрата 1-метил-3-карбамидопиридиния с аденилацетатом [8] позволяет заключить, что длины практически всех связей в РуН⁺ завышены на 0,002 нм по сравнению с экспериментальными; в целом, однако, эти отклонения не выходят за рамки погрешностей приближения МЧПДП/3 [9]. Вероятной причиной этих отклонений является также неучтенное влияние противоиона и кристаллогидратных молекул воды, которые, по данным [8], существенно влияют на упаковку катионов в элементарной ячейке кристаллов.

Окисление РуН[•] до РуН⁺ приводит к еще большему выравниванию длин связей в цикле (в наибольшей степени изменяется связь C₍₃₎—C₍₄₎), однако существенно уменьшается и длина связи C=O в карбамидной группе. Возрастание длин связей N₍₁₎—C₍₁₂₎ и C₍₃₎—C₍₁₆₎ должно приводить, по-видимому, к ослаблению степени сопряжения заместителей с орбиталями гетероцикла в РуН⁺ по сравнению с РуН[•]. В целом изменения в пространственной структуре при окислении РуН[•] значительно меньше соответствующих изменений при депротонировании РуН₂⁺.

Как и следовало ожидать, в РуН⁺ (рис. 4) наибольшие положительные заряды «расположены» на атомах C₍₁₆₎, N₍₁₎, C₍₂₎ и C₍₄₎. Ввиду того, что атом C₍₄₎ относительно слабо экранирован, именно его необходимо рассматривать как наиболее вероятный реакционный центр в реакциях с «жесткими» нуклеофилами.

Сопоставление величин зарядов на атомах в РуН[•] и РуН⁺ свидетельствует, что при одноэлектронном восстановлении последнего наибольшая часть электронной плотности переносится на гетероцикл (1,46 е) и атомы водорода (0,25 е) (см. таблицу), причем наиболее существенно изменяются заряды на атомах C₍₄₎, C₍₆₎ и N₍₁₎. Приведенные на рис. 4 индексы Вайберга указывают на существенно большую, чем у других соединений [1], «ароматичность» РуН⁺, что проявляется и в близости индексов связей в цикле. В то же время степень сопряжения заместителей с π -системой цикла заметно уменьшается (даже по сравнению с РуН₂⁺), что приводит к возрастанию кратности связей в карбамидной группе.

В таблице приведены величины вкладов АО в низшую вакантную молекулярную орбиталь РуН⁺. Эта МО локализована преимущественно

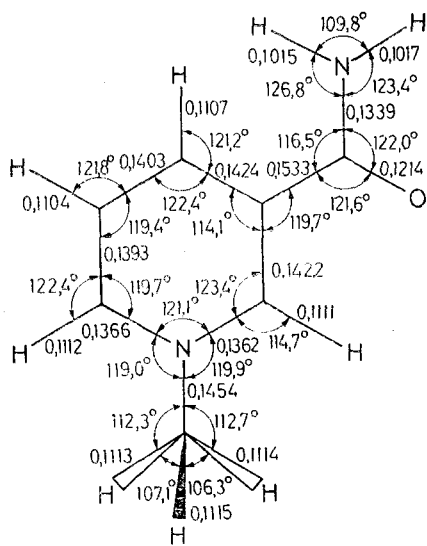


Рис. 3. Пространственное строение RuH^+ . Длины связей приведены в Å.

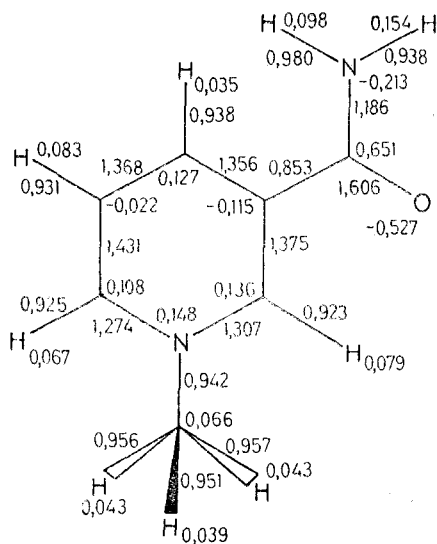
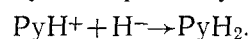


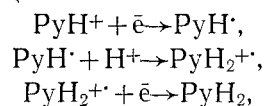
Рис. 4. Электронное строение RuH^+ .

на гетероцикле, в то время как ВЗМО практически полностью локализована на атомах $\text{N}_{(18)}$ и $\text{O}_{(17)}$ карбамидной группы. При этом наиболее вероятными реакционными центрами при взаимодействии с мягкими нуклеофилами являются атомы $\text{C}_{(4)}$ и $\text{C}_{(6)}$ и в несколько меньшей степени — $\text{N}_{(1)}$. Действительно, при взаимодействии четвертичных пиридиновых солей с дитионитами [10] или с цианидами [11] присоединение нуклеофильных групп идет по атому $\text{C}_{(4)}$. Возможности присоединения нуклеофильных реагентов по $\text{C}_{(2)}$, видимо, не способствуют как стерические факторы, так и существенное уменьшение степени сопряжения карбамидной группы с 1-алкильным фрагментом по сравнению с присоединением по углеродному атому в положении 4.

Одной из важных реакций RuH^+ является двухэлектронное восстановление (которое сопровождается протонированием), что с формальной точки зрения соответствует гидридному переносу:



Сопоставление RuH^+ и RuH_2 (см. [1]) позволяет сделать вывод о сильных различиях в их строении. Следовательно, процесс переноса гидрид-иона может играть существенную роль лишь в тех случаях, когда в системе присутствуют очень сильные восстановители — соединения, легко генерирующие гидрид-ион; аналогично, для протекания обратной реакции необходимо наличие сильных окислителей — акцепторов гидрид-иона. Отметим, что соответствующие изменения в пространственном и электронном строении производных 1,4-дигидропиридинов для любой из стадий соответствующего многостадийного «гидрид-эквивалентного» процесса, например для следующей последовательности элементарных превращений:

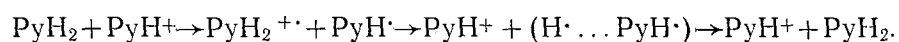


заметно меньше, что свидетельствует о возможности более «мягкого» пути — через стадии с относительно небольшими потенциальными барьерами. Видимо, именно эти реакции играют основную роль в биохимических процессах.

При рассмотрении проблемы гидридного переноса возникают специфические трудности, связанные с решением вопроса о скоростях и при-

роде переносимой частицы или частиц. Во-первых, высокая поляризуемость самого гидрид-иона ($0,0147 \text{ нм}^{-3}$ — максимальное значение среди анионов [12]) приводит к тому, что при его переносе от центра к центру электронное облако существенно делокализовано между ними на всех стадиях процесса: в связи с этим высказываются мнения о «медленном» переносе электрона при «быстром» переносе атома водорода (или протона и электрона — постадийно). Во-вторых, относительно большие перестройки в реагенте при отрыве гидрид-иона, связанные в значительной мере с локализацией заряда на малой частице, в соответствии с теорией Хеммонда, должны соответствовать большой величине активационного барьера. Поэтому гидридный перенос, по нашему мнению, может быть эффективен только в полярных средах, при значительном различии в окислительно-восстановительных свойствах реагентов и при относительной нестабильности возможных интермедиатов в многостадийных процессах.

Теоретическое рассмотрение проблемы гидридного переноса, основанное на результатах квантовохимических расчетов, также представляет определенные трудности (см. [13]). Во-первых, при квантовохимическом исследовании строения переходного состояния реакции совершенно необходимо учитывать возможные изменения всех пространственных и электронных координат. Например, даже для, казалось бы, симметричного переходного состояния в реакции гидрид-эквивалентного переноса между 1,4-дигидропиридином и соответствующей солью пиридиния необходимо учитывать и несимметричный тип потенциальной поверхности, что соответствует несовпадению структур для прямой и обратной реакции [14]:



Несимметричный вид потенциальной поверхности существенно усложняет проведение корректных расчетов таких сложных процессов, особенно ввиду необходимости учета как синглетных («чистый» гидридный перенос [13]), так и триплетных («бирадикальный» путь, включающий стадии одноэлектронного переноса с образованием бирадикальных пар) состояний системы. Поэтому, по нашему мнению, полученные в ряде работ «квантовохимические доказательства» наличия гидридного переноса не являются вполне убедительными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нестеренко А. М., Буряк Н. И., Полумбрик О. М., Ясников А. А. ХГС, 1988, в печати.
2. Ясников А. А. Органические катализаторы, коферменты и ферменты. Киев: Наукова думка, 1982, с. 166.
3. Клоппман Н. В кн.: Реакционная способность и пути реакций / Под ред. Г. Клоппмана. М.: Мир, 1979, с. 66.
4. Bielski B. H. J., Chan P. C. J. Amer. Chem. Soc., 1980, vol. 102, p. 1713.
5. Косовер Э. В кн.: Свободные радикалы в биологии / Под ред. У. Прайор. М.: Мир, 1979, т. 2, с. 7.
6. Dohlman J., Becker R. J. Magn. Reson., 1977, vol. 27, p. 371.
7. Pople J. A., Beveridge D. L. Approximate Molecular Orbital Theory. N. Y. etc.: Mc Graw Hill B. C., 1970. 294 p.
8. Voet D. J. Amer. Chem. Soc., 1973, vol. 95, p. 3763.
9. Bingham R. C., Dewar M. J. S., Lo D. H. J. Amer. Chem. Soc., 1975, vol. 97, p. 1285.
10. Узиенко А. Б., Павлова Е. К., Ясников А. А. Укр. хим. журн., 1975, т. 41, с. 393.
11. Skala V., Kuthan J. Coll., 1978, vol. 43, p. 3064.
12. Некрасов Б. В. Основы общей химии. М.: Химия, 1970, т. 3, с. 95.
13. Verhoeven I. V. Nucleic Acids. Symp. Ser., 1984, N 14, p. 1.
14. Eikeren P. von, Kenney P., Tormakian R. J. Amer. Chem. Soc., 1979, vol. 101, p. 7402.

Институт органической химии
АН Украинской ССР, Киев 252660

Поступило 21 V 1986