

АКАДЕМИЯ НАУК ЛАТВИЙСКОЙ ССР

**Х** **И** **М** **И** **Я**  
**етероциклических**  
**С** **оединений**

ОТДЕЛЬНЫЙ ОТТИСК ● ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЗИНАТНЕ» ● РИГА

УДК 547.24:577.150:539.193

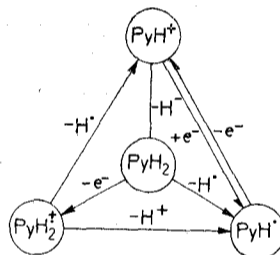
А. М. Нестеренко, Н. И. Буряк, О. М. Полумбрик, А. А. Ясников  
**ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ  
 ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ**

**2\*. 1-МЕТИЛ-3-КАРБОКСИАМИДО-1,4-ДИГИДРОПИРИДИН  
 И ЕГО КАТИОН-РАДИКАЛ**

В приближении МЧПДП/3 рассчитаны пространственное и электронное строение 1-метил-1,4-дигидроникотинамида и его катион-радикала. Результаты сопоставлены с физико-химическими свойствами производных 1,4-дигидропиридина.

Окислительно-восстановительные превращения коферментов НАДН и НАДФН лежат в основе важнейших биохимических процессов [1]. Структурными моделями этих коферментов являются соответствующие 1,4-дигидропиридины [2]; обладая высокой физиологической активностью, они нашли применение в качестве антиоксидантов, средств химизации сельского хозяйства, лекарственных препаратов [3]. Исследование их свойств систематизировано в обзорах [2, 4, 5], однако отсутствуют обоснованные подходы к интерпретации экспериментальных данных, а выводы, основанные на использовании тех или иных теоретических представлений, противоречивы [6, 7].

Элементарные реакции переноса электрона, водорода и его ионов, протекающие без нарушения целостности цикла, можно представить следующей схемой взаимных превращений производных 1,4-дигидропиридина:



где  $\text{PyH}_2$  — 1,4-дигидропиридин,  $\text{PyH}_2^{+\bullet}$  — его катион-радикал,  $\text{PyH}\cdot$  — соответствующий пиридинильный радикал, а  $\text{PyH}^+$  — катион пиридиния. Экспериментально доказана только обратимость реакции одноэлектронного окисления пиридинильного радикала [8]. Реакция одноэлектронного окисления  $\text{PyH}_2$ , по данным авторов [6], не является ни равновесной, ни обратимой.

Для оценки реакционной способности 1,4-дигидропиридинов в окислительно-восстановительных реакциях нами изучено электронное и пространственное строение простейшей модели НАДН — 1-метил-1,4-дигидроникотинамида (далее  $\text{PyH}_2$ ) и его катион-радикала методом МЧПДП/3 [9, 10] с полной оптимизацией геометрии. Расчеты были выполнены на ЭВМ БЭСМ-6 по программе [11]. Исходное строение  $\text{PyH}_2$  было выбрано в соответствии с данными рентгеноструктурного анализа [12] и расчетами производных дигидропиридина [13]. Для расчета дублетных состояний использован метод «полуэлектрона» [14].

Данные о пространственном строении  $\text{PyH}_2$  приведены на рис. 1. В целом имеется удовлетворительное соответствие между расчетными

\* Сообщение 1 см. [22].

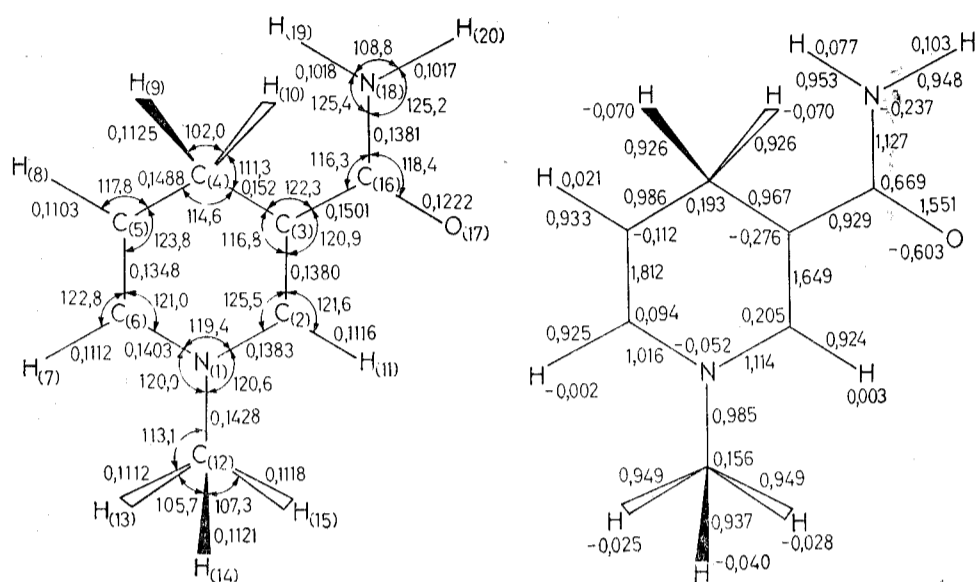


Рис. 1. Пространственное строение и нумерация атомов в  $\text{RuH}_2$ . Длины связей приведены в нм.

Рис. 2. Зарядовое распределение в  $\text{RuH}_2$ .

и экспериментальными значениями длин связей и валентных углов (см. [13]). По сравнению с незамещенным 1-метил-1,4-дигидропиридином введение карбамидной группы сказывается мало: существенно изменяются только длины связей у атома  $\text{C}_{(3)}$  и валентный угол  $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(4)}-\text{C}_{(5)}$  (от 123,1 до 114,6°) [13]. Связь  $\text{CO}$  карбамидной группы копланарна плоскости кольца, атом азота также расположен в этой плоскости, однако аминогруппа, которая имеет практически плоское строение, повернута относительно указанной плоскости на 10,9°.

Нами выполнены расчеты обоих стабильных конформеров  $\text{RuH}_2$ : изображенного на рис. 1 (названного по аналогии с [13] — *транс*) и соответствующего расположению карбонильной группы около атома  $\text{C}_{(4)}$  (*цис*-конформер). В соответствии с данными [13], наиболее устойчива *транс*-конформация, однако энтальпия конформационного перехода относительно невелика ( $\Delta H = 12,4$  кДж/моль, таблица).

Результаты расчетов (таблица) свидетельствуют, что в целом физико-химические свойства конформеров различаются незначительно, а поэтому отдельное рассмотрение *цис*-конформера нецелесообразно. В то же время расположение карбамидной группы сильно сказывается на величине дипольного момента  $\text{RuH}_2$ , который для *цис*-конформера на  $\sim 2$ Д больше, чем для *транс*-, что согласуется с результатами [15] ( $\mu_{\text{эксп}} = 4,00 \pm 0,05$ Д).

Данные, характеризующие зарядовое распределение в  $\text{RuH}_2$ , а также индексы Вайберга связей [16] приведены на рис. 2. Полученные результаты свидетельствуют, что  $\text{RuH}_2$  является высокополярным соединением, в котором метильная и карбамидная группы сравнительно слабо сопрягаются с гетероциклом, а кратные связи  $\text{C}=\text{C}$  существенно локализованы. Формальные заряды на заместителях гетероцикла невелики (таблица), однако близкое расположение группы  $\text{CO}$  приводит к заметной поляризации связи  $\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(3)}$ . По сравнению с незамещенными 1,4-дигидропиридинами [13] заряды на других атомах гетероцикла изменяются незначительно\*. Вместе с тем введение электроноакцепторной карбамидной группы приводит к некоторому увеличению потенциала

\* В работе [13] имеются досадные опечатки в данных о зарядовом распределении в 1-метил-1,4-дигидропиридине.

Физико-химические свойства и электронное строение  $\text{PyH}_2$  и  $\text{PyH}_2^+$

Свойство	$\text{PyH}_2$		$\text{PyH}_2^+$	
	<i>цис</i>	<i>транс</i>	<i>цис</i>	<i>транс</i>
Энергия образования, кДж/моль	-75,303	-87,678	616,595	610,412
Дипольный момент $\mu$ , Д	6,199	4,059	—	—
Заряд				
на атомах гетероцикла	0,041	0,052	0,332	0,341
на атомах Н у гетероцикла	-0,113	-0,124	0,317	0,305
на карбамидной группе	0,011	0,009	0,161	0,159
на метильной группе	0,061	0,063	0,190	0,196
Константа СЦС, мТл, на ядре				
$\text{N}_{(1)}$	—	—	1,086	1,081
$\text{N}_{(18)}$	—	—	0,951	0,909
$\text{H}_{(9)}$	—	—	6,275	6,364
Вклад в ГМО* БАО на атоме				
$\text{N}_{(1)}$	0,569	0,569	0,548	0,546
$\text{C}_{(2)}$	-0,155	-0,150	-0,159	-0,154
$\text{C}_{(3)}$	-0,482	-0,494	-0,486	-0,507
$\text{C}_{(4)}$	0,111	0,093	0,118	0,096
$\text{C}_{(5)}$	-0,423	-0,420	-0,443	-0,435
$\text{C}_{(6)}$	-0,216	-0,203	-0,211	-0,193
$\text{H}_{(9)}$	0,236	0,237	0,250	0,249

\* Для  $\text{PyH}_2$  приведено строение высшей занятой, а для  $\text{PyH}_2^+$  — строение однократно занятой молекулярной орбитали.

ионизации (от 7,42 [13] до 7,92 эВ); полученный результат согласуется с экспериментом (8,0 эВ [2]).

Данные о строении граничных молекулярных орбиталей  $\text{PyH}_2$  приведены в таблице. Рассмотрение строения ВЗМО позволяет предположить, что в реакциях с мягкими электрофилами наиболее вероятными реакционными центрами являются атомы  $\text{N}_{(1)}$ ,  $\text{C}_{(5)}$  и  $\text{C}_{(3)}$  и атомы водорода метиленовой группы в положении 4. В частности последний факт, как и наличие существенного отрицательного заряда на последних, говорит в пользу легкости отрыва одного из них или в виде нейтральной частицы, или в виде соответствующего иона. Такому отрыву благоприятствует также пониженная кратность (и, следовательно, меньшая прочность) соответствующих связей С—Н (рис. 2).

При взаимодействии  $\text{PyH}_2$  с жесткими электрофилами (например, с протоном) наиболее вероятными реакционными центрами являются атомы  $\text{C}_{(3)}$  и  $\text{C}_{(5)}$ \*. Поскольку протонирование атома  $\text{C}_{(3)}$  должно приводить не только к разрыву двойной связи  $\text{C}_{(2)}=\text{C}_{(3)}$ , но и к утрате сопряжения карбамидной группы с кольцом (что дестабилизирует указанный интермедиат), наиболее вероятным реакционным центром в указанной реакции должен быть атом  $\text{C}_{(5)}$ . По данным расчета в катионе 1,4,5-тригидроникотинамида ( $\text{PyH}_3^+$ ) наиболее вероятным реакционным центром при взаимодействии с нуклеофилами является атом  $\text{C}_{(6)}$ .

Вместе с тем в реакциях с мягкими нуклеофилами наиболее вероятный реакционный центр в  $\text{PyH}_2$  — не углеродный атом карбамидной группы (характерный реакционный центр при реакциях с жесткими нуклеофилами), а ближайшие к атому азота атомы  $\text{C}_{(2)}$  и  $\text{C}_{(6)}$ .

Результаты квантовохимического расчета пространственного строения катион-радикала 1-метил-1,4-дигидроникотинамида ( $\text{PyH}_2^{\cdot+}$ ) приведены на рис. 3. Из сопоставления рис. 1 и 3 следует, что процесс окисления  $\text{PyH}_2$  до  $\text{PyH}_2^{\cdot+}$  сопровождается существенным удлинением кратных связей гетероцикла, в то время как остальные связи в гетеро-

\* Протонирование  $\text{PyH}_2$  по карбонильной или аминогруппе не приводит к образованию высокореакционноспособных продуктов и является, вероятно, достаточно быстрым и обратимым процессом, относительно мало влияющим на реакционную способность атомов гетероцикла.

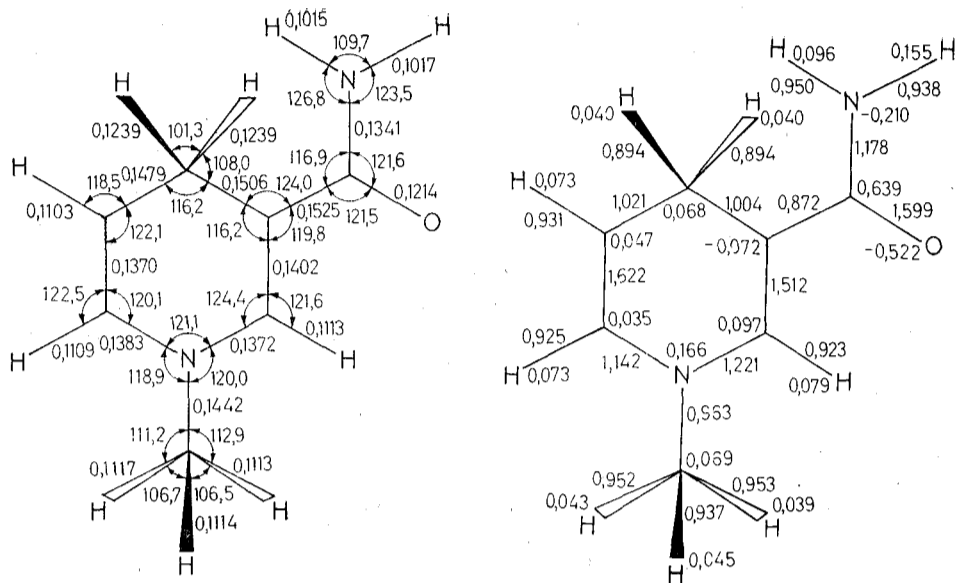


Рис. 3. Пространственное строение  $\text{RuH}_2^+$ . Длины связей приведены в Å.

Рис. 4. Электронное строение  $\text{RuH}_2^+$ .

цикле становятся короче. И метильная, и карбамидная группы в большей степени удалены от гетероцикла и, следовательно, несколько в меньшей степени склонны к сопряжению с гетероциклом. Что касается связей  $\text{C}_{(4)}-\text{H}_{(9)}$  ( $\text{H}_{(10)}$ ), то существенное изменение их длины должно, по-видимому, способствовать отрыву протона или атома водорода от  $\text{RuH}_2^+$ .

Как следует из приведенных на рис. 4 данных о зарядовом распределении в  $\text{RuH}_2^+$ , при одноэлектронном окислении  $\text{RuH}_2$  [17—19] наибольшая часть электронной плотности переносится с гетероцикла 1,4-дигидропиридина (в первую очередь с атома азота и углеродных атомов  $\text{C}_{(3)}$  и  $\text{C}_{(5)}$ ) и с атомов водорода в положении 4. Изменения суммарной величины заряда на метильной и карбамидной группах, по-видимому, играют менее существенную роль (таблица). Отметим, что в гетероцикле индексы Вайберга связей в  $\text{RuH}_2^+$  по сравнению с  $\text{RuH}_2$  изменяются антибатно изменениям в длинах соответствующих связей.

Отрыв электрона от  $\text{RuH}_2$  не сопровождается кардинальными изменениями в структуре граничных МО (таблица) и, по-видимому,  $\text{RuH}_2^+$  является катион-радикалом  $\pi$ -типа. При этом наибольшая доля спиновой плотности находится на орбиталях гетероцикла и атомах водорода метиленовой группы, что делает указанные атомы наиболее вероятными реакционными центрами в свободнорадикальных реакциях. Попутно отметим относительно большие абсолютные значения констант сверхтонкой структуры (СТС) на ядрах азота и протонах в  $\text{RuH}_2^+$ , которые рассчитаны нами не ограниченным по спину методом Хартри—Фока в приближении ЧПДП [20] (пространственное строение  $\text{RuH}_2^+$  соответствовало рис. 3). Значения констант СТС на других ядрах заметно меньше, однако ввиду большого числа ядер с  $a_{\text{H}}$ , превышающим 0,1 мТл, в спектре ЭПР изученного катион-радикала возможно наложение многочисленных линий, что, несомненно, затруднит его интерпретацию. Причиной повышенного по сравнению с другими радикалами значения  $a_{\text{H}_{(9)}}$ , по нашему мнению, является существенное ослабление соответствующей связи  $\text{C}-\text{H}$  (что следует из сопоставления индексов Вайберга на рис. 2 и рис. 4); такой частичный «разрыв» связи свидетельствует также об относительной легкости отрыва атома водорода от  $\text{RuH}_2^+$ .

Из полученных нами данных следует, что в  $\text{RuH}_2^+$  изменение конформации карбамидной группы от *транс*- к *цис*-положению приводит к существенному ослаблению связей  $\text{C}_{(4)}-\text{H}_{(9)}$  ( $\text{H}_{(10)}$ ), возрастанию заряда на указанных водородных атомах и, следовательно, облегчает отрыв протона молекулами оснований или растворителя. Одной из причин такого влияния карбамидной группы, кроме поляризующих эффектов карбонильного фрагмента, является возникновение относительно сильной водородной связи ( $\text{O}_{(17)}-\text{H}_{(9)}$ ), энергия разрыва которой в приближении МЧПДП/3 составляет около 39,5 кДж/моль; наличие такой водородной связи приводит также к относительной стабилизации *цис*-конформера и уменьшению энтальпии конформационного перехода. Подчеркнем, что в  $\text{RuH}_2$  образование водородных связей данного типа маловероятно из-за одноименных зарядов на указанных атомах. Полученные данные согласуются с предположением, что карбамидная группа в случаях окисления  $\text{RuH}_2$  сильными окислителями может изменять свою ориентацию [21].

В целом полученные расчетные данные свидетельствуют, что  $\text{RuH}_2^+$  должен иметь высокую реакционную способность и быстро гибнуть (например, путем депротонирования). Действительно, время его существования в водных растворах составляет  $\sim 1$  мс [6]. Основным продуктом его распада является радикал  $\text{RuH}^\cdot$ , который образуется также и при одноэлектронном восстановлении пиридинильных солей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ясников А. А. Органические катализаторы, коферменты и ферменты. Киев: Наукова думка, 1982, с. 164.
2. Kuthan J., Kurjurst A. Ind. Eng. Prod. Res. Dev., 1982, vol. 21, p. 191.
3. Институт органического синтеза. 1957—1981 / Под ред. Я. Ф. Фрейманиса. Рига: Зинатне, 1982. 239 с.
4. Берберова Н. Т., Охлобыстин О. Ю. ХГС, 1984, № 8, с. 1011.
5. Постовский И. Я., Чупахин О. Н., Матери А. И. ХГС, 1984, № 10, с. 1299.
6. Carlson B. W., Miller L. L., Neta P., Grodkowski J. J. Amer. Chem. Soc., 1984, vol. 106, p. 7233.
7. Fukuzumi S., Kondo Yu., Tanaka T. J. Chem. Soc., Perkin 2, 1984, N 4, p. 673.
8. Косовер Э. В кн.: Свободные радикалы в биологии / Под ред. У. Прайора. М.: Мир, 1979, т. 2, с. 7.
9. Bingham R. C., Dewar M. J. S., Lo D. H. J. Amer. Chem. Soc., 1975, vol. 97, p. 1285.
10. Полуэмпирические методы расчета электронной структуры / Под ред. Дж. Сигола, М.: Мир, 1980, т. 2, с. 5.
11. Нестеренко А. М., Маслов В. Г. ЖСХ, 1979, т. 20, с. 949.
12. Carle J. M. Acta Crystallogr., 1961, vol. 14, p. 497.
13. Bodor N., Pearlman R. J. Amer. Chem. Soc., 1978, vol. 100, p. 4946.
14. Нестеренко А. М. ЖСХ, 1983, т. 24, с. 106.
15. Kuthan J., Musil L. Coll., 1975, vol. 40, p. 3169.
16. Armstrong D. R., Perkins P. G., Stewart J. J. P. J. Chem. Soc. Dalton Tr., 1973, N 8, p. 838.
17. Powell M. F., Bruice T. C. J. Amer. Chem. Soc., 1983, vol. 105, p. 1014.
18. Огле Я. В., Страдынь Я. П., Дубур Г. Я., Лусис В. К., Кадыш В. П. ХГС, 1980, № 9, с. 1263.
19. Страдынь Я. П., Бейлис Б. И., Дубур Г. Я., Слонская Т. Л. Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим., 1978, № 3, с. 373.
20. Pople J. A., Beveridge D. L. Approximate Molecular Orbital Theory. New York etc.: Mc Graw Hill B. C., 1970. 294 p.
21. Moitoux J., Elving P. J. J. Amer. Chem. Soc., 1980, vol. 102, p. 6533.
22. Нестеренко А. М., Буряк Н. И., Полумбрик О. М., Ясников А. А. ХГС, 1987, № 12, с. 1640—1644.