

*Посвящается профессору Л. И. Беленькому
с благодарностью и чувством глубокого уважения*

М. Флейшер, Д. Янсоне, Л. Лейте, Э. Лукевиц

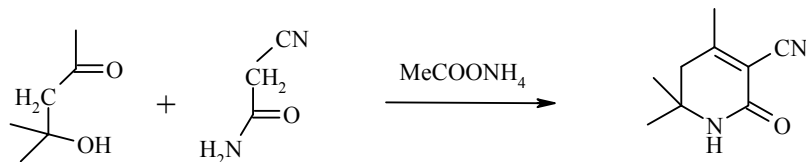
**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА
ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ 4-ГИДРОКСИ-4-МЕТИЛ-2-ПЕНТАНОНА
С ЦИАНОАЦЕТАМИДОМ МЕТОДОМ АМ1**

Методом АМ1 исследован механизм образования 4,6,6-триметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрила при взаимодействии 4-гидрокси-4-метил-2-пентанона с цианоацетамидом в присутствии ацетата аммония. Установлено, что в условиях реакции амид легко переходит в иминольную таутомерную форму, которая и принимает участие в дальнейшей реакции. Показано, что реакция является каскадным процессом с образованием двух интермедиатов. Конечный продукт – 4,6,6-триметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил – образуется из продукта конденсации Кневенагеля по механизму внутримолекулярного нуклеофильного замещения. На основании полученных значений энергии активации можно заключить, что лимитирующей стадией является процесс депротонирования цианоацетиминола.

Ключевые слова: лактам, каскадная реакция, квантово-химические расчеты, метод АМ1, реакция Кневенагеля, циклоконденсация.

Гетероциклические соединения являются одним из наиболее распространенных в природе классов органических соединений и широко используются в химии, биологии, медицине, технике [1, 2]. Шестичленные лактамы, такие как 4,6,6-триметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил и его производные, являются потенциальными сердечно-сосудистыми, противораковыми, нейротропными препаратами [3]. Для получения гетероциклических соединений, в том числе лактамов, часто применяется метод циклоконденсации, однако данных по механизму этого типа реакций имеется недостаточно [4].

Нами было установлено, что реакция 4-гидрокси-4-метил-2-пентанона с цианоацетамидом в присутствии ацетата аммония приводит к образованию 4,6,6-триметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрила [5]:



Выяснение механизма таких реакций представляет большой интерес

как с практической, так и с теоретической точки зрения. Механизм химической реакции – это совокупность элементарных стадий, из которых складывается превращение исходных реагентов в конечные продукты. Полная информация о механизме должна включать данные о последовательности изменения геометрии и энергии каждого участника реакции для каждой точки пути, ведущего от исходного состояния к конечному. Однако выявление указанных характеристик, за редким исключением, не поддается прямому экспериментальному определению. Поэтому нахождение критических параметров механизма реакции требует привлечения теоретических подходов [4].

Особую значимость теоретические методы имеют в случаях отсутствия достоверной информации о ходе реакции, например об энергии активации, составе и строении возможных интермедиатов, времени их жизни и т. д.

В данной работе использован полуэмпирический квантово-химический метод AM1 [6]. Выбор метода обусловлен его способностью рассчитывать энергии активации, сродство к протону и энтальпии депротонирования, хорошо совпадающие с экспериментальными данными [7]. Кроме того, для реакций присоединения и циклизации метод AM1 дает надежные результаты, по степени точности сопоставимые с результатами уровня *ab initio* [8].

Моделирование взаимодействия цианоацетамида с катализатором показало, что в равновесном состоянии взаимное расположение катиона аммония, молекулы цианоамина и ацетат-аниона может оказаться благоприятным для таутомерного превращения амидной группы (рис. 1а). В качестве координаты реакции было выбрано расстояние между терминальным атомом O(1) цианоацетамида и ближайшим к нему атомом H(1) катиона аммония. Найденное таким образом переходное состояние характеризуется низким значением энергии активации, равным 2.9 ккал/моль. После преодоления системой точки перевала происходит перенос атома H(1) к атому O(1), и вслед за этим ацетат-анион захватывает атом H(2) амидной группы. В результате такой перегруппировки получается иминольный таутомер цианоацетамида и молекулы аммиака и уксусной кислоты (рис. 1б).

Изменение энтальпии системы, отсчитываемое от переходного состояния, равно –33.5 ккал/моль. Очевидно, что соответствующее значение (с положительным знаком) будет энергией активации реакции обратного превращения иминольной формы таутомера в амидную. Энергетический профиль реакции таутомерного превращения цианоацетамида в цианоацетиминол, полученный методом внутренней координаты реакции (ВКР), показан на рис. 2.

Как правило, амидная таутомерная форма химических соединений термодинамически более стабильна, нежели иминольная [9]. Эта закономерность имеет место и в нашем случае, когда речь идет об изолированных таутомерах. Расчет показывает, что цианоацетамидная форма приблизительно на 14.5 ккал/моль является более стабильной молекулярной структурой, чем цианоацетиминольная. Однако, как мы видим, в условиях изучаемой реакции преобладающим становится иминольный таутомер, который и принимает участие в дальнейших стадиях реакции.

a

b

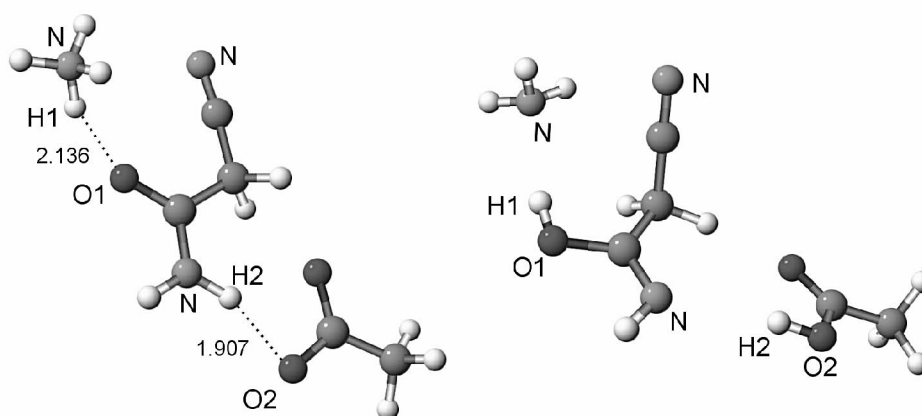


Рис. 1. Реакция таутомерного превращения цианоацетамида: *a* – начальное состояние; *b* – конечное состояние системы, состоящей из иминого таутомера и молекул уксусной кислоты и аммиака (расстояния указаны в ангстремах)

Активация реагентов, по нашим представлениям, может протекать следующим образом. Вначале, при взаимодействии цианоацетиминола с ацетат-анионом, формируется стабильный промежуточный комплекс с энтальпией образования -28.3 ккал/моль. Вслед за этим метиленовая группа цианоацетиминола подвергается атаке ацет-анионом, в результате которой происходит депротонирование цианоацетиминола. Найденная энергия активации этого процесса составляет 12.8 ккал/моль. В образовавшемся карбанионе наибольший отрицательный заряд (-0.544) находится на атоме углерода, ближайшем к цианогруппе.

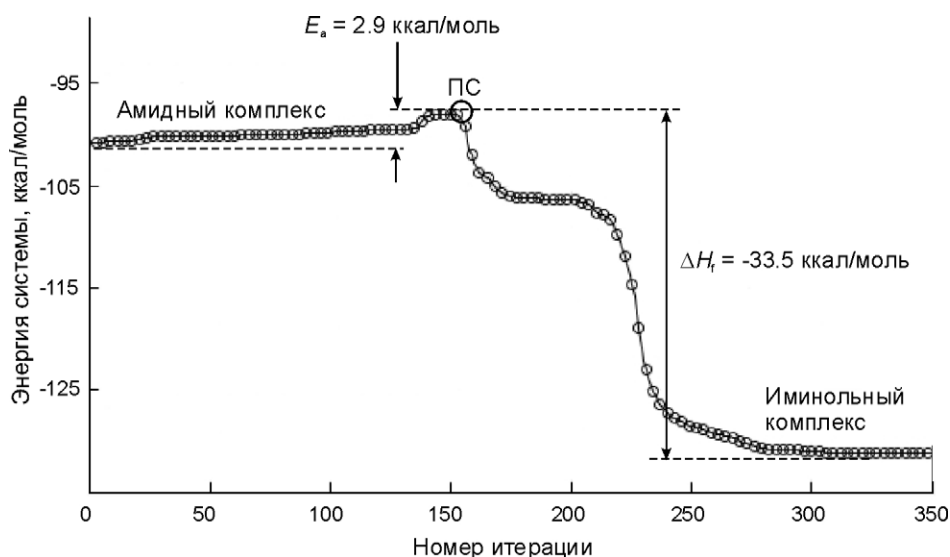


Рис. 2. Энергетический профиль реакции таутомерного превращения цианоацетамида, полученный методом ВКР (ПС – переходное состояние)

В то же время в молекуле диацетонового спирта под воздействием

компонентов катализатора происходит существенное перераспределение электронной плотности, ведущее к усилению нуклеофильных свойств атома кислорода карбонильной группы. Отрицательный заряд на нем увеличивается с -0.325 до -0.480 , что должно способствовать переносу протона от катиона аммония к молекуле диацетонового спирта. Рассчитанная энергия активации процесса $E_a = 7.3$ ккал/моль. В образовавшемся таким образом катионе наибольший положительный заряд (0.364) находится на атоме углерода протонированной карбонильной группы.

Далее рассматривалось взаимодействие между обеими активированными частицами – протонированным диацетоновым спиртом и депротонированным цианоацетиламином. В выбранном нами исходном состоянии (рис. 3а) расстояние между разноименно заряженными атомами C(1) и C(2) равно 3.334 Å. Реакция между ними протекает спонтанно и приводит к образованию аддукта с простой связью C–C (рис. 3б).

Рассчитанная длина связи C(1)–C(2) (1.561 Å) соответствует стандартным экспериментальным значениям [10]. Энтальпия реакции $\Delta H = -145.1$ ккал/моль. Согласно номенклатурным правилам IUPAC полученный аддукт носит название 3,5-дигидрокси-2-циано-3,5-диметилгексанимидиевая кислота.

Из рис. 3б видно, что в полученном аддукте гидроксильная группа при атоме C(1) и атом H(1) находятся в *транс*-положении относительно друг друга. Такое расположение благоприятствует протеканию стереоспецифической реакции элиминирования *E2*, при которой от одного из соседних атомов углерода отщепляется протон, а от другого – нуклеофил, и между этими атомами углерода образуется кратная связь [11].

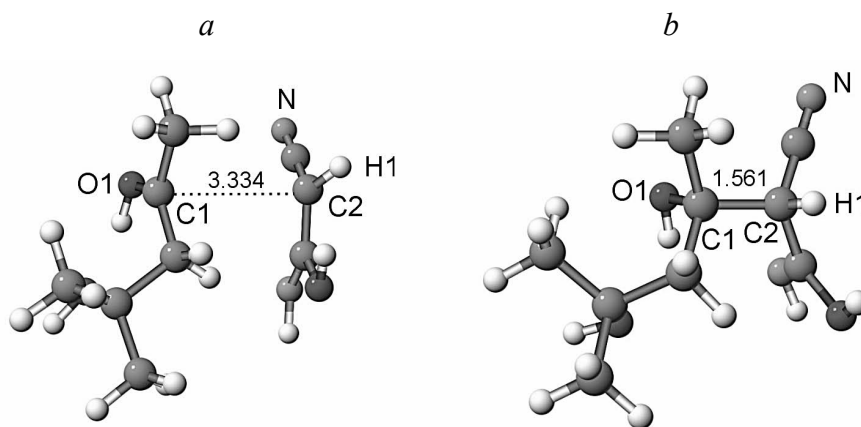


Рис. 3. Взаимодействие между протонированным диацетоновым спиртом и депротонированным цианоацетиламином: *a* – начальное состояние; *b* – продукт реакции 2-циано-3,5-дигидрокси-3,5-диметилгексанимидиевая кислота (расстояния указаны в ангстремах)

a

b

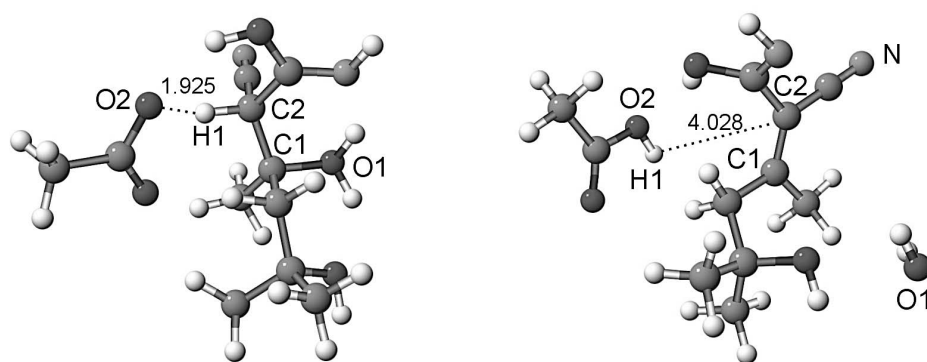


Рис. 4. Реакция между протонированным аддуктом и ацетат-анионом: *a* – предреакционный комплекс; *b* – продукты реакции: 5-гидрокси-3,5-диметил-2-циано-2-гексенимидовая кислота, уксусная кислота и вода (расстояния указаны в ангстремах)

Активация аддукта моделировалась его взаимодействием с протоном, помещенным в стартовом положении на расстоянии 2.817 Å от атома O(1) гидроксильной группы. Процесс присоединения протона к этому атому протекает спонтанно с $\Delta H = -142.9$ ккал/моль.

Далее рассматривалось взаимодействие протонированного аддукта с ацетат-анионом. В результате безбарьерного сближения этих частиц формируется нейтральный комплекс с высокой теплотой комплексообразования ($\Delta H = -107.4$ ккал/моль) (рис. 4*a*). Расстояние между атомом O(2) и атомом H(1) составляет 1.925 Å.

Следующая за этим реакция переноса протона H(1) от протонированного аддукта к ацетат-аниону протекает с незначительной энергией активации: $E_a = 1.6$ ккал/моль. После перехода системой седловой точки, вначале наблюдается присоединение протона H(1) к атому O(2) ацетат-аниона, и затем от атома C(1) отщепляется молекула воды (уходящий нуклеофил) (рис. 4*b*). В результате реакции связь между атомами C(1) и C(2) становится кратной и характеризуется длиной 1.354 Å, что соответствует стандартному значению двойной связи [10]. Энтальпия этой стадии реакции составляет 57.1 ккал/мол. Полученный интермедиат – 5-гидрокси-3,5-диметил-2-циано-2-гексенимидовая кислота – является продуктом альдольной конденсации Кневенагеля [12].

В этом соединении наибольший отрицательный заряд (-0.349) локализован на атоме O(2) гидроксильной группы при изопротильном атоме C(3). Можно ожидать, что именно этот атом будет подвергаться атаке электрофильной частицей. На рис. 5*a* показано стартовое положение при моделировании взаимодействия продукта реакции Кневенагеля с протоном. Реакция протекает спонтанно. Post processing визуализация процесса показывает, что в момент присоединения протона к атому кислорода гидроксильной группы расстояние между атомом C(3) и атомом N(1) иминовой группы составляет 3.932 Å.

Далее наблюдается постепенное изменение геометрии катиона, после-

довательно ведущее к уменьшению расстояния между отрицательно заряженным (-0.298) атомом N(1) и несущим положительный заряд (0.342) атомом C(3). Когда это расстояние достигает значения 3.119 \AA , происходит отрыв молекулы H_2O от атома C(3) (рис. 5*b*). Вслед за этим (через 10 циклов оптимизации) происходит замыкание связи между атомами C(3) и N(1), в результате чего образуется циклический карбокатион, показанный на рис. 5*c*. Энтальпия этой реакции $\Delta H = -180.3$ ккал/моль. Следовательно, данная стадия реакции представляет собой внутримолекулярное нуклеофильное замещение с асинхронным механизмом отщепления–присоединения.

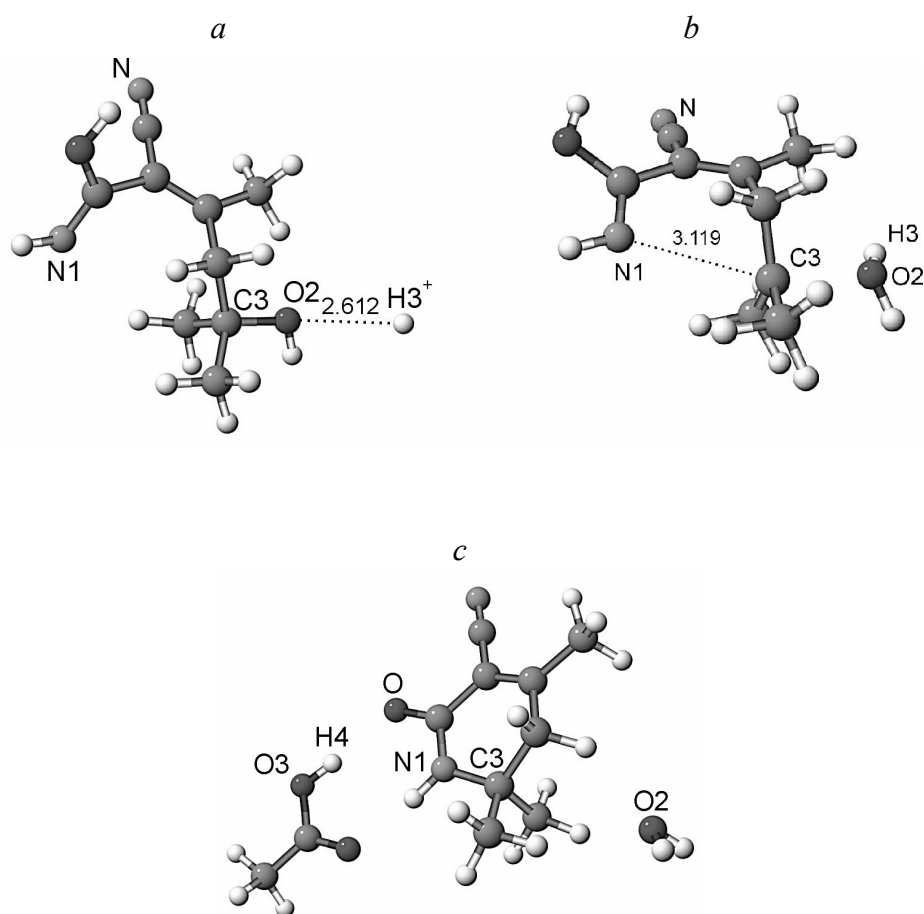


Рис. 5. Взаимодействие продукта реакции Knoevenagеля с протоном: *a* – начальное состояние; *b* – промежуточное состояние; *c* – продукты реакции: циклический карбокатион и вода (расстояния указаны в ангстремах)

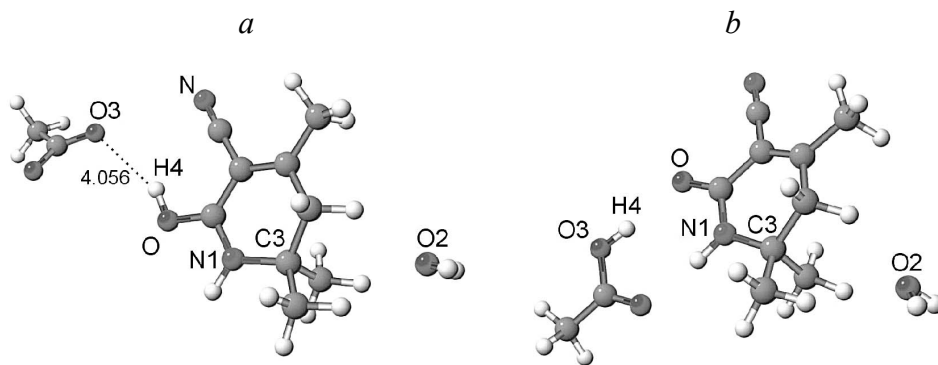
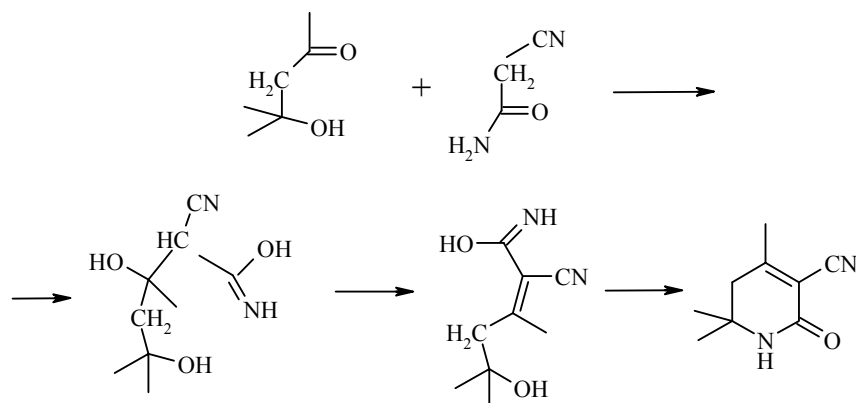


Рис. 6. Взаимодействие циклического карбокатиона с ацетат-анионом: *a* – начальное состояние; *b* – конечный продукт реакции циклоконденсации: 4,6,6-триметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (расстояния указаны в ангстремах)

Последней стадией изучаемой реакции является взаимодействие циклического карбокатиона с ацетат-анионом. Выбранное нами стартовое положение показано на рис. 6*a*. Расстояние между атомом Н(4) и атомом О(3) равно 4.056 Å. Реакция протекает безбарьерно. После сближения реагирующих частиц и захвата протона гидроксильной группы карбокатиона атомом кислорода ацетат-аниона образуется конечный продукт гетероциклоконденсации – 4,6,6-триметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (рис. 6*b*). Энтальпия этой стадии реакции $\Delta H = -143$ ккал/моль.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что взаимодействие диацетонового спирта с цианоацетамидом в присутствии ацетата аммония представляет собой многостадийный каскадный процесс, включающий в себя последовательное образование двух интермедиатов и завершающийся образованием по механизму внутримолекулярного нуклеофильного замещения конечного продукта реакции – 4,6,6-триметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрила. Судя по найденным энергиям активации, лимитирующей стадией реакции является процесс депротонирования цианоацетиминола.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Квантово-химические расчеты выполнены полуэмпирическим методом AM1 [6] с использованием программного пакета MOPAC 6.0 [13]. Полная оптимизация геометрических параметров всех структур проводилась с повышенной точностью. Для предварительной локализации переходных состояний использовался метод координаты реакции. Дальнейший поиск осуществлялся минимизацией нормы градиента. Верификация характера стационарных точек (минимум/максимум) поверхности потенциальной энергии проводилась путем анализа частот колебаний системы. Для получения энергетического профиля реакции таутомерного превращения цианоацетамида был применен метод внутренней координаты реакции. Компьютерный дизайн реакционных систем и post processing визуализация были реализованы с помощью программ ChemCraft [14] и Jmol [15].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles. Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003, 572 p.
2. R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Elsevier, Amsterdam, 2004, 550 p.
3. N. Veretennikova, A. Skorova, D. Jansone, E. Lukevics, L. Leite, G. Melikyan, *Drugs Fut.*, **27**, Suppl. A, 457 (2002).
4. V. I. Minkin, B. Y. Simkin, R. M. Miniaev, *Quantum Chemistry of Organic Compounds: Mechanisms and Reactions*, Springer-Verlag, Berlin, 1990, 270 p.
5. Д. Янсоне, М. Флейшер, Г. Андреева, Л. Лейте, Е. Лукевиц, *XTC*, 1863 (2005).
6. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
7. K. M. Merz, R. Hoffmann, M. J. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5636 (1989).
8. R. Rajamani, J. Gao, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12768 (2003).
9. A. Sygula, *J. Chem. Res. (S)*, 56 (1989).
10. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, No. 12, S1 (1987).
11. C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Cornell Univ. Press, Ithaca, 1969, ch. 9.
12. G. Jones, *Org. React.*, Wiley, New York, **15**, 204 (1967).
13. J. J. P. Stewart, *MOPAC*, Version 6, QCPE N 455, Bloomington, 1984.
14. ChemCraft: <http://chemcraft.boom.ru>.
15. Jmol: <http://www.chem.columbia.edu/~gezelter>.

Латвийский институт органического
синтеза, Пуга LV-1006
e-mail: misha@osi.lv

Поступило в редакцию 07.11.2005