

Е. Г. Атавин, В. О. Тихоненко, Р. С. Сагитуллин

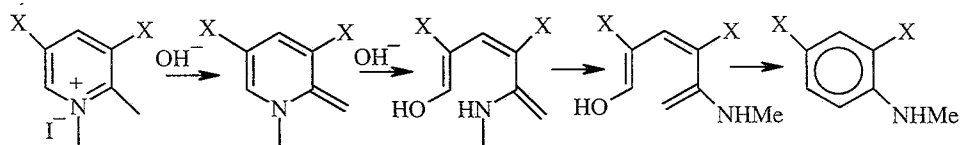
О МЕХАНИЗМЕ ИЗОМЕРИЗАЦИОННОЙ РЕЦИКЛИЗАЦИИ ДИАЦЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ

Рассмотрен механизм рециклизации пиридиниевых солей на примере их диацетильных производных. Энтальпии образования интермедиатов оценивались методом молекулярной механики (ММХ88). Обсуждается природа лимитирующей стадии реакции.

Ключевые слова: пиридиниевые соли, рециклизация, ММХ88.

Круг соединений, способных к изомеризационной рециклизации, существенно расширился за счет производных пиридиниевых солей, содержащих ацильные, амидные, сложноэфирные, а также циано- и мостиковые полиметиленовые заместители. Осуществлены превращения, расширяющие традиционные представления о синтетических возможностях рециклизации [1, 2]. Обсуждение полученных результатов и поиск новых синтетических направлений требуют уточнения механизма этой реакции и развития методов теоретического прогнозирования рециклизации. Обсуждаемые ниже результаты получены для 3,5-диацетильных производных пиридиниевых солей, но они, по-видимому, могут быть распространены и на другие соединения, способные к рециклизации.

В ранних работах первая стадия изомеризационной рециклизации пиридиниевых солей представлялась как кислотно-основное равновесие с образованием ангидрооснования, что позволило достичь определенных успехов в квантово-химическом описании рециклизации [3].



В дальнейшем этот механизм был оставлен по следующим причинам.

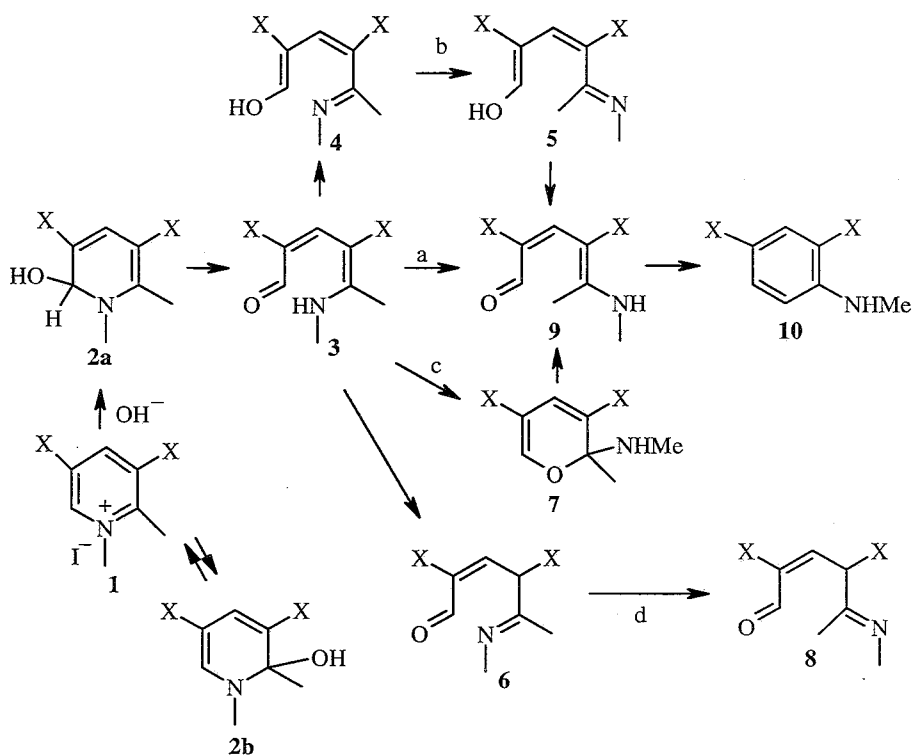
1) В ряде случаев (рециклизация индолизинов, никотирина, раскрытие солей Цинке и т. д.) образование ангидрооснований в принципе невозможно.

2) Соединения, ангидрооснования которых образуются легко, оказались вообще неспособными к рециклизации до тех пор, пока образование ангидрооснования не было блокировано [4].

3) Значительная величина разности энтальпий образования псевдо-основания и системы "ангидрооснование-вода" (90 ккал/моль* для α -пиколина) делает невозможным одновременное существование их в растворе (но это не препятствует выведению исходной соли из сферы реакции в виде осадка ангидрооснования).

Таким образом, более естественно постулировать в качестве интермедиатов рециклизации псевдооснования [5] нейтральные аналоги анионных σ -комплексов, а ангидрооснования считать побочными продуктами реакции.

Механизм образования ароматических аминов **10** из пиридиниевых солей **1** можно представить в виде четырех вариантов последовательных превращений интермедиатов, отличающихся способом сближения метиленовой и карбонильной компонент (переходом *E*-формы **3** в *Z*-форму **9**; некоторые интермедиаты, имеющие большую энтальпию образования и не внесенные в эту схему, представлены в таблице, с. 925):



Вариант **a** предполагает сближение карбонильной и метиленовой групп вращением непосредственно вокруг двойной связи $C=C$, в вариантах **b** и **d** порядок соответствующей связи предварительно изменяется в результате различных таутомерных превращений (другие примеры возможных таутомеров **4a**, **6a-g** приведены в таблице). Вариант **c** учитывает возможность образования требуемого *Z*-изомера путем промежуточного образования и раскрытия циклической системы (**7**).

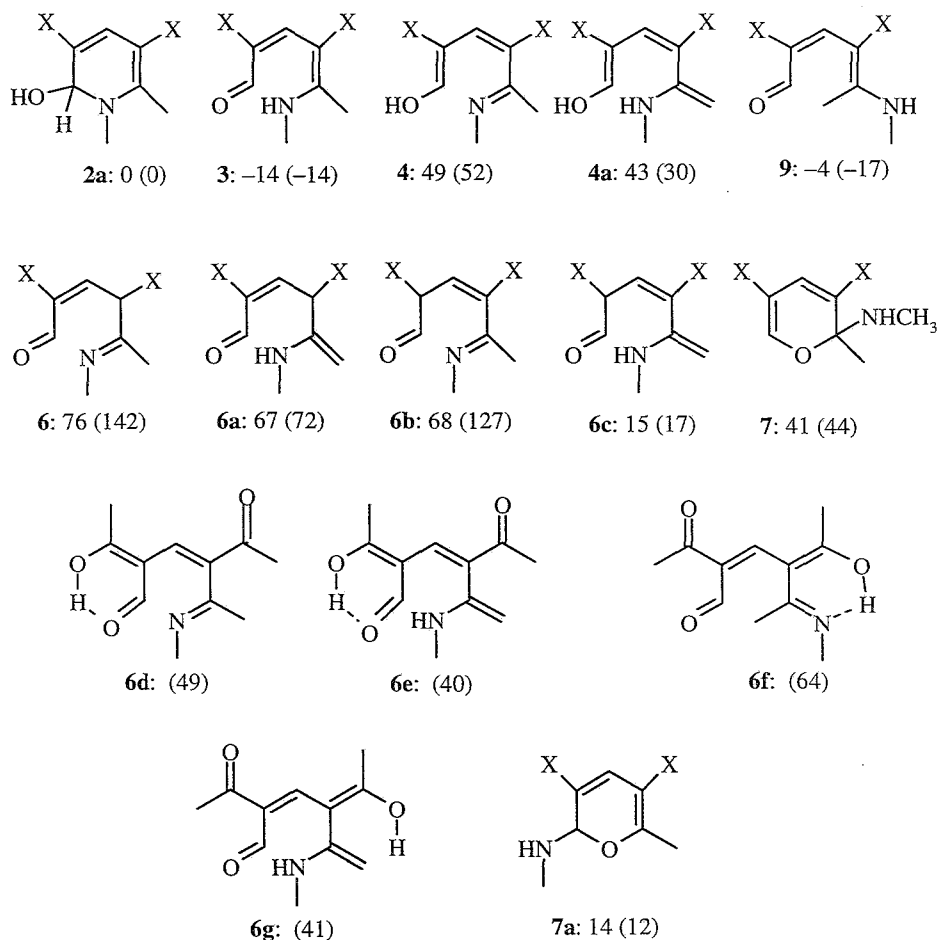
* Здесь и далее первое значение относится к незамещенной пиколиниевой соли ($X = H$), а второе (в скобках) — к ее 3,5-диацетильному производному ($X = COCH_3$).

Уточним, что в результате нуклеофильной атаки исходной соли **1** возможно образование двух псевдооснований – **2a** ($\Delta H_{\text{обр}} = -21$ (-116) ккал/моль) и **2b** ($\Delta H_{\text{обр}} = -33$ (-132) ккал/моль). Однако легко убедиться, что раскрытые формы, образующиеся из несколько более выгодного основания **2b**, не могут привести к продуктам рециклизации. Отсутствие же продуктов их межмолекулярной конденсации объясняется, по-видимому, малым временем жизни интермедиатов по сравнению со временем релаксации гидратной оболочки катиона пиридиниевой соли ("клетки растворителя").

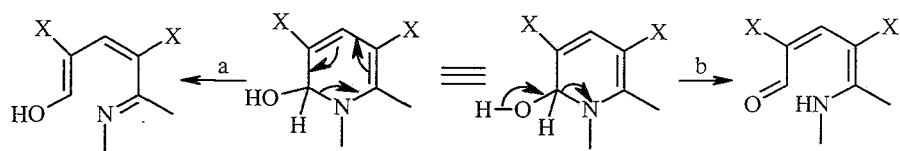
Раскрытие псевдооснования **2a** может приводить к образованию ряда таутомерных интермедиатов (таблица), однако Больцмановские факторы всех форм, помимо енаминных с неразрывной цепью сопряжения (**3**, **9**), исчезающе малы.

Таблица

Энтальпии образования возможных интермедиатов рециклизации относительно соответствующих псевдооснований, ккал/моль, X = H (X = COCH₃)



Из двух возможных вариантов раскрытия цикла псевдооснований — электроциклического (а) и ионного (b)



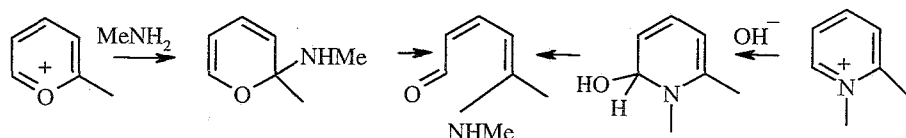
следует, по-видимому, предпочесть ионный вариант, поскольку:

1) образование раскрытых форм никогда не отмечалось для нуклеофилов, не способных к ионному раскрытию цикла (Cl^- , Br^- , I^- , CN^- и т. д.),

2) энтальпия образования иминных форм **4**, образующихся при электроциклическом раскрытии, выше энтальпии образования соответствующих псевдооснований на 49–52 ккал/моль (таблица).

Этот дополнительный вклад в величину общего потенциального барьера рециклизации должен был сделать его практически непреодолимым, однако рециклизация диацетильных производных пиридиниевых солей идет в мягких условиях [6]. В то же время образование енаминных форм **3** при ионном раскрытии экзотермично ($\Delta H = -14$ ккал/моль).

Легко видеть, что наборы возможных раскрытых форм, образующихся из пирилеиновых солей под действием метиламина, а также из солей пиколина в щелочной среде, частично совпадают (в определенных условиях они приводят также к одинаковым продуктам).

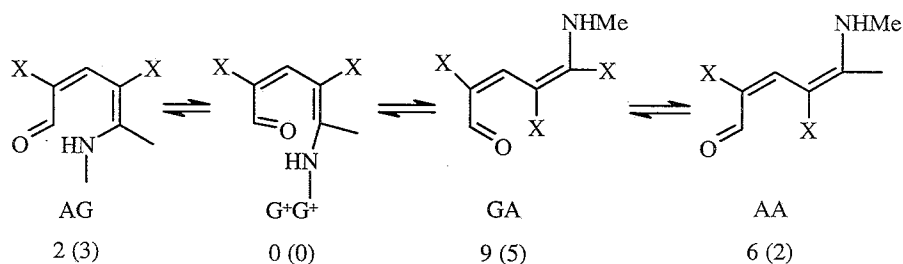


Иначе говоря, использование пирилеиновых солей дает редкую возможность "забросить" пиридиниевую систему в верхнюю часть потенциальной поверхности не термическим путем, а за счет внутренней энергии реагентов. Известно, что рециклизация пирилеиновых солей под действием метиламина приводит к солям α -пиколина, а вторичными аминами, для которых образование исходных солей невозможно, — к соответствующим анилинам [7]. То, что реакцию можно направить в мягких условиях в сторону как исходных веществ, так и продуктов рециклизации, означает, что раскрытые формы находятся в верхней части потенциальной поверхности в области, близкой к переходному состоянию.

Отметим, что преимущественное образование из солей пирилея пиридиниевых солей, а не продуктов рециклизации — анилинов — объясняется, по-видимому, значительно более низкой энергией образования псевдооснования **7a** (таблица), приводящего, в отличие от псевдооснования **7**, к пиридилам (кинетический контроль реакции).

В рамках обсуждаемого механизма четыре стадии могут претендовать на роль лимитирующей — образование псевдооснования (стадия **1–2a**), раскрытие псевдооснования (**2a–3**), *E-Z*-изомеризация форм **3** и **9** и альдольно-кетоновая конденсация (**9–10**).

Известно, что наличие метильной группы в γ -положении пиридинового ядра приводит к значительному снижению выхода продукта рециклизации, что было использовано ранее для развития альтернативных представлений о механизме рециклизации в присутствии гидросульфита натрия [8]. Однако этот эффект вполне можно объяснить в рамках предлагаемого механизма, если в качестве стадии, лимитирующей скорость рециклизации, выбрать *E-Z*-изомеризацию. Для раскрытой *E*-формы **3** имеется следующее конформационное равновесие:



По-видимому, близкое пространственное расположение амина- и карбонильной групп в AG- и G^+G^+ -конформерах *E*-формы благоприятно для протекания обратной реакции образования псевдооснования **2a** и исходной соли **1**, а ее изомеризация в *Z*-форму требует более значительных затрат. Взаимное же удаление указанных функциональных групп в GA- и AA-конформерах делает непосредственно возможным протекание лишь прямой реакции образования *Z*-формы и далее конечного продукта **10**. Введение метильной группы в пиридиновое кольцо затрудняет образование GA-конформера, повышая его внутреннюю энергию из-за стерических взаимодействий на 2–3 ккал/моль (известно близкое поведение полиметильных производных бутадиена [9, 10]). В соответствии с постулатом Хеммонда о близости структуры переходного состояния к структуре ближайшего интермедиата так же должна измениться и энергия переходного состояния, что приведет к уменьшению скорости реакции примерно в 50 раз.

Отметим, что аналогичным образом можно объяснить ингибирующее влияние γ -метильного заместителя, препятствующего расщеплению замещенных пиридиновых солей в щелочной среде (реакция Цинке–Кенига [11]).

Казалось бы, что переход от *E*-формы к *Z*-форме естественнее осуществить вращением вокруг одинарной связи соответствующих таутомерных интермедиатов (варианты механизма **a** и **d**), однако образование самих этих интермедиатов требует значительных затрат энергии – 63 (66) ккал/моль (таблица). Образование циклической формы **7** (вариант **c**) также требует больших энергетических затрат – 28 (26) ккал/моль. Отметим, что в обоих случаях мы говорим не о барьере соответствующих стадий путей **a**, **c**, **d**, а лишь о заметно меньшей величине разности энтальпий образования интермедиатов **4** и **6**. В этой ситуации определенный интерес приобретает анализ возможности прямого вращения вокруг двойной связи (вариант механизма **b**). Высокий барьер (65 ккал/моль) делает вращение вокруг этиленовой связи невозможным. Однако известны случаи снижения этого барьера при частичном

понижении порядка двойной связи из-за взаимодействия с π -системой заместителей или сопряжения с неподеленной парой гетероатома. Особенно значительное снижение барьера вращения наблюдается при наличии одновременно донорных и акцепторных заместителей ("push-pull" замещение, 10–25 ккал/моль [12]). Оценка методом молекулярной механики вкладов заместителей показывает, что введение ацетильной группы снижает величину барьера с 65 до 44, аминогруппы (енаминная форма аминоэтилена) – до 33, их совместное присутствие – до 18 ккал/моль. Абсолютное значение величины обсуждаемого барьера вращения не столь важно, поскольку он является лишь одним из вкладов в энергию активации. Однако изменение величины этого барьера при сравнении близких по строению солей может служить индексом реакционной способности, поскольку остальные вклады в энергию активации, связанные с переходом от исходной соли к *E*-форме **3**, будут приблизительно одинаковы, так как складываются из энтальпий разрыва и образования одноступенчатых связей. Например, снижение этого барьера при переходе от иодида α -пиколиния к иодиду 3,5-диацетил- α -пиколиния (от 23 до 8 ккал/моль) отвечает ускорению соответствующей лимитирующей элементарной стадии примерно в миллион раз. Это качественно согласуется с неспособностью к рециклизации иодметилата α -метилпиколиния в отличие от его легко рециклизуемого диацетильного производного.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код 96-03-33389) и Министерства образования России (грант 97-0-9.4-290).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. P. Shkil, R. S. Sagitullin, *Tetrah. Lett.*, **34**, 5967 (1993).
2. Р. С. Сагитуллин, С. П. Громов, А. Н. Кост, *ДАН*, **236**, 634 (1977).
3. Ю. Б. Высоцкий, Б. П. Земский, Т. В. Ступникова, Р. С. Сагитуллин, *ХГС*, 381 (1980).
4. Т. В. Ступникова, Б. П. Земский, Р. С. Сагитуллин, А. Н. Кост, *ХГС*, 291 (1982).
5. J. W. Bunting, *Adv. Heterocycl. Chem.*, Acad. Press, New York, **25**, 1 (1979).
6. G. P. Shkil, V. Lysis, D. Muceniece, R. S. Sagitullin, *Tetrahedron*, **51**, 8599 (1995).
7. И. Ф. Бельский, Г. Н. Дорофеев, Н. С. Простаков, В. П. Шерстюк, Ю. И. Чумаков, *Гетероциклы в органическом синтезе*, Техника, Киев, 1970, 108.
8. Р. С. Сагитуллин, С. П. Громов, А. Н. Кост, *ДАН*, **243**, 937 (1978).
9. Л. В. Вилков, В. С. Мастрюков, Н. И. Садова, *Определение геометрического строения свободных молекул*, Химия, Ленинград, 1978, 83.
10. J. Benet-Buchholz, R. Boese, T. Naumann, M. Traetteberg, *The Chemistry of Dienes and Polyenes*, Ed. Z. Rappoport, John Wiley & Son Ltd., 1997, 1, 25.
11. Th. Zinke, *Ann. Chim.*, **330**, 361 (1903).
12. T. J. Dwyer, P. G. Jasien, *J. Mol. Struct. (Theochem.)*, **363**, 139 (1996).

Омский государственный университет,
Омск 644077, Россия
e-mail: atavin@univer.omsk.su

Поступило в редакцию 11.11.99