

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

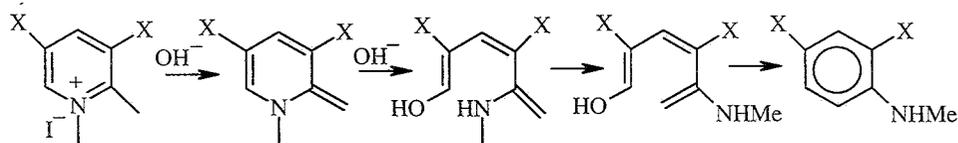
## О МЕХАНИЗМЕ ИЗОМЕРИЗАЦИОННОЙ РЕЦИКЛИЗАЦИИ ДИАЦЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ

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.

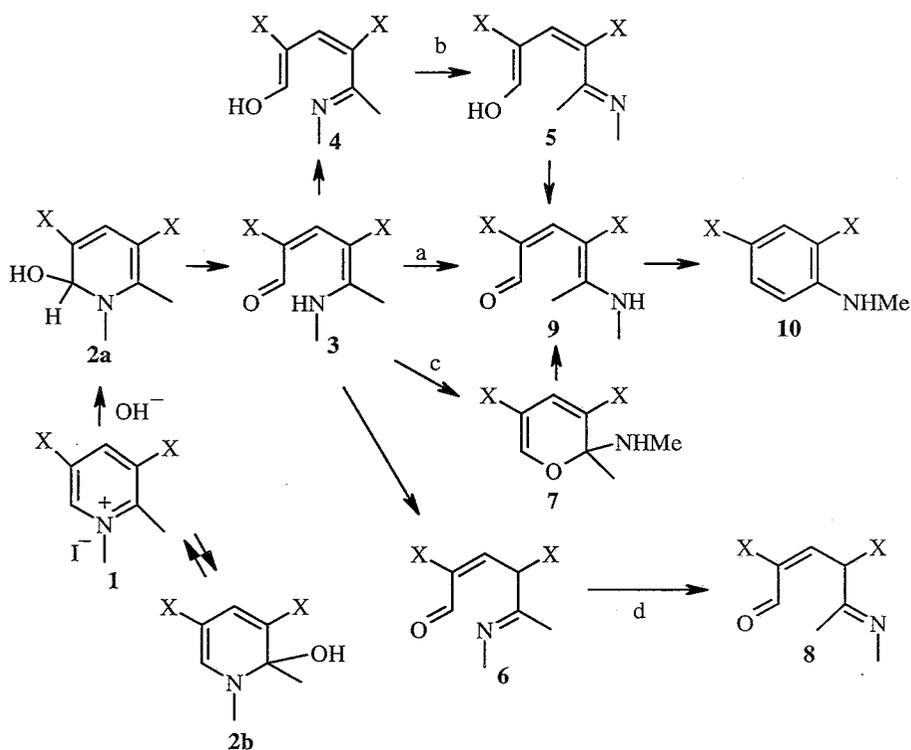
1) В ряде случаев (рециклизация индолизинов, никотирина, раскрытие солей Цинке и т. д.) образование ангидрооснований в принципе невозможно.

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  $\alpha$ -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  $\sigma$ -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**).

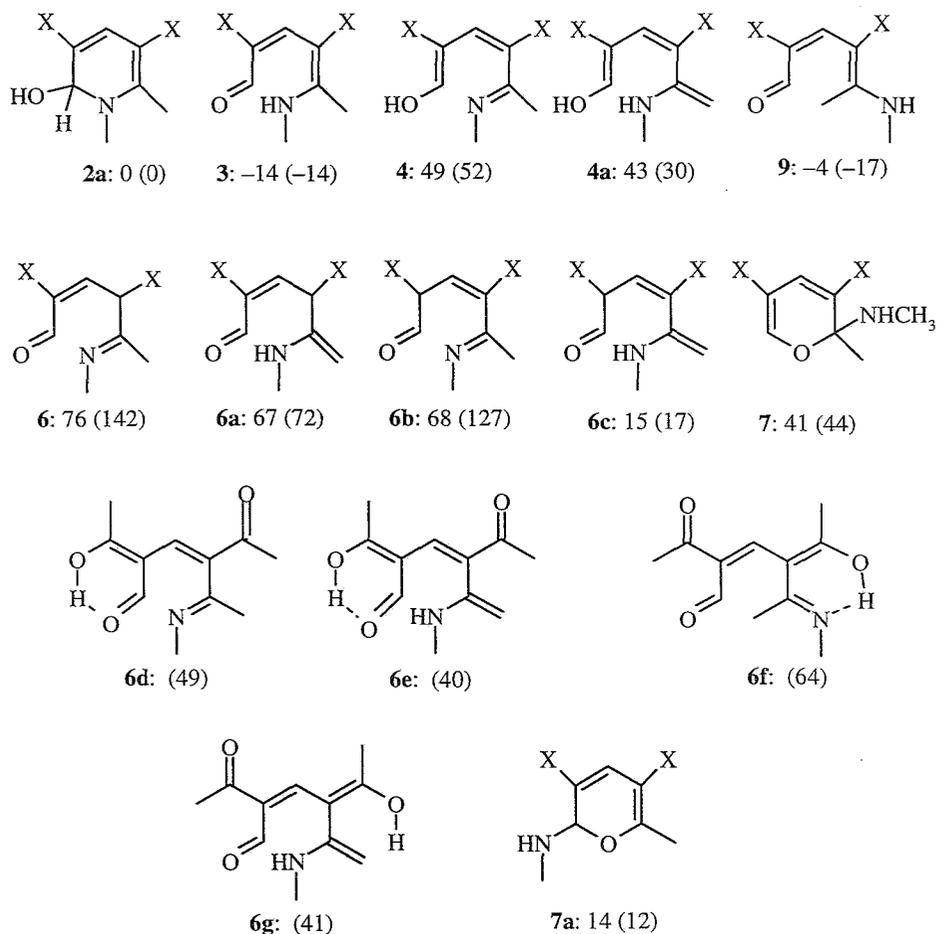
\* Здесь и далее первое значение относится к незамещенной пиколиниевой соли ( $X = H$ ), а второе (в скобках) — к ее 3,5-диацетильному производному ( $X = COCH_3$ ).

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").

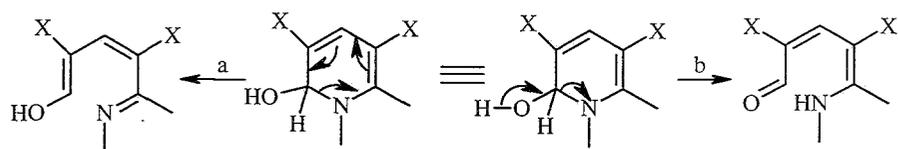
Раскрытие псевдооснования **2a** может приводить к образованию ряда таутомерных интермедиатов (таблица), однако Больцмановские факторы всех форм, помимо енаминных с неразрывной цепью сопряжения (**3**, **9**), исчезающе малы.

Таблица

Энтальпии образования возможных интермедиатов рециклизации относительно соответствующих псевдооснований, ккал/моль, X = H (X = COCH<sub>3</sub>)



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



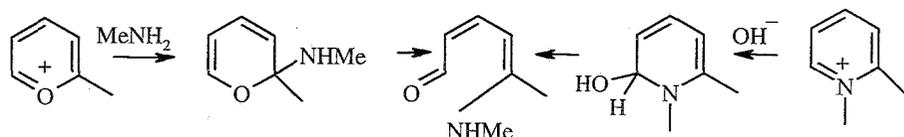
следует, по-видимому, предпочесть ионный вариант, поскольку:

1) образование раскрытых форм никогда не отмечалось для нуклеофилов, не способных к ионному раскрытию цикла ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{CN}^-$  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 енаминовых 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).

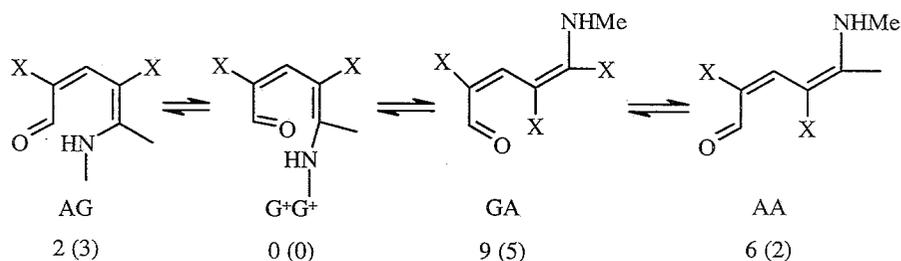


Иначе говоря, использование пирилеиновых солей дает редкую возможность "забросить" пиридиниевую систему в верхнюю часть потенциальной поверхности не термическим путем, а за счет внутренней энергии реагентов. Известно, что рециклизация пирилеиновых солей под действием метиламина приводит к солям  $\alpha$ -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 пирилеи 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  $\gamma$ -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 амино- и карбонильной групп в AG- и  $\text{G}^+\text{G}^+$ -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  $\gamma$ -метильного заместителя, препятствующего расщеплению замещенных пиридиниевых 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  $\pi$ -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  $\alpha$ -пиколиния к иодиду 3,5-диацетил- $\alpha$ -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  $\alpha$ -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. Lusic, 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