

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

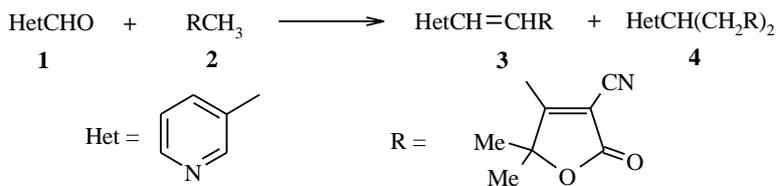
**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
РЕАКЦИИ 3-ПИРИДИНКАРБАЛЬДЕГИДА
С 4,5,5-ТРИМЕТИЛ-3-ЦИАНО-2(5Н)-ФУРАНОНОМ**

Конденсация пиридинкарбальдегидов с 4,5,5-триметил-3-циано-2(5Н)-фураноном и 4,6,6-триметил-3-циано-5,6-дигидро-2(2Н)-пираноном приводит к образованию продуктов кротоновой конденсации и соединений типа аддукта Михаэля. Модельное исследование механизма полуэмпирическим квантово-химическим методом AM1 на примере реакции 3-пиридинкарбальдегида с 4,5,5-триметил-3-циано-2(5Н)-фураноном показало, что указанные продукты могут образовываться параллельно из одного и того же промежуточного соединения.

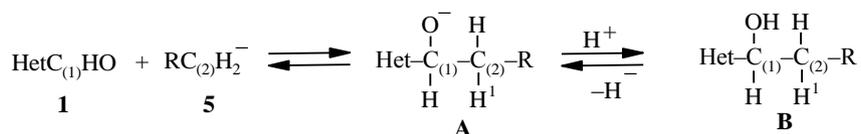
Ключевые слова: 3-пиридинкарбальдегид, 2(5Н)-фуранон, конденсация, полуэмпирический метод AM1.

В литературе сообщалось, что конденсация 2- и 4-пиридинкарбальдегидов и 2-хинолинкарбальдегида с ацетофеноном, а также 2-хинолинкарбальдегида с ацетальдегидом в присутствии щелочного катализатора осуществляется по нетрадиционному механизму и наряду с продуктом кротоновой конденсации образуются соединения типа аддукта Михаэля [1–3]. Данные о необычном механизме реакции в настоящее время практически отсутствуют. Высказано предположение, что михаэлевские аддукты могут образоваться путем альдольной конденсации альдегида и СН-кислоты с последующей дегидратацией и присоединением второй молекулы нуклеофильного реагента по двойной связи образовавшегося олефина [1, 3].

Аналогичное протекание реакции нами было установлено в случае взаимодействия 2-, 3- и 4-пиридинкарбальдегидов с такими γ - и δ -лактонами, как 4,5,5-триметил-3-циано-2(5Н)-фуранон и 4,6,6-триметил-3-циано-5,6-дигидро-2(2Н)-пиранон [4]. В присутствии каталитических количеств NaOH в растворе метанола при 20–78 °С выход михаэлевского продукта составлял 25–65%. В настоящей работе проведено модельное квантово-химическое исследование механизма реакции на примере взаимодействия 3-пиридинкарбальдегида (1) с 4,5,5-триметил-3-циано-2(5Н)-фураноном (2), приводящего к продукту кротоновой конденсации 3 и продукту присоединения по Михаэлю 4.



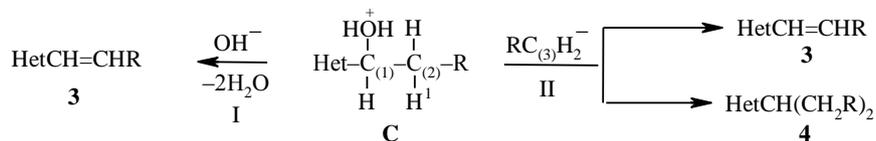
Исходя из общей схемы механизма, предложенной для конденсации альдегидов с СН-кислотами в присутствии щелочного катализатора [5], можно представить, что атака альдегида анионом RC_2H_2^- (**5**), образовавшимся в присутствии щелочного катализатора, приводит к интермедиату **A**, который, присоединяя протон, превращается в интермедиат **B**. В результате отщепления воды от интермедиата **B** образуется ненасыщенный продукт **3**.



Чтобы оценить вероятность отдельных постулируемых стадий конденсации и того или иного пути образования продуктов реакции, нами полуэмпирическим методом AM1 проведено квантово-химическое исследование энергетики процессов взаимодействия реагентов и превращения предполагаемых интермедиатов. Расчет поверхности потенциальной энергии (ППЭ) реакционной системы, состоящей из триметилфуранона **2** и иона OH^- , показывает, что образование аниона **5** протекает безбарьерно. Теплота реакции составляет -378.9 кДж/моль.

При исследовании взаимодействия молекулы альдегида **1** с анионом **5** установлено, что для образования интермедиата **A** реагирующая система должна пройти через переходное состояние, преодолевая энергетический барьер в 90.8 кДж/моль. Теплота образования интермедиата **A** равна -3.3 кДж/моль. Анализ частот нормальных колебаний показывает, что для интермедиата **A** они только положительные и, следовательно, этой структуре соответствует минимум на ППЭ системы. Анион **A** характеризуется длиной связи $\text{C}(1)-\text{C}(2)$, равной 1.631 \AA , и высоким сродством к протону (1257.7 кДж/моль). Из характера изменения теплоты реакции по мере превращения аниона **A** в интермедиат **B** следует, что захват протона осуществляется самопроизвольно.

Как показали расчеты, источником протонов в данном случае могут быть представляющие собой гидратированные ионы натрия комплексы: $[\text{H}_2\text{O} \dots \text{Na}]^+$. После присоединения протона связь $\text{C}(1)-\text{C}(2)$ становится прочнее и длина ее в интермедиате **B** достигает 1.538 \AA , что соответствует экспериментально определенной величине для простой связи $\text{C}-\text{C}$ [6].



Интермедиат **B** также характеризуется достаточно высоким сродством к протону (520.0 кДж/моль). Протонирование проходит безбарьерно и способствует дальнейшему уменьшению длины связи $\text{C}(1)-\text{C}(2)$ в интермедиате **C** до 1.508 \AA . Теплота протонирования равна -280.5 кДж/моль.

Последующее превращение интермедиата **C** зависит от природы атакующего нуклеофила. При атаке гидроксильной группой образуется ненасыщенный продукт **3** (маршрут I).

На рис. 1 показаны структуры реакционной системы, состоящей из интермедиата **C** и аниона OH^- (*a*), промежуточного комплекса, в котором анион OH^- связан водородной связью с атомом H^1 (*b*) и продуктов реакции в виде соединения **3** и двух молекул воды (*c*). Визуализация процесса показывает, что отрыв первой молекулы воды происходит, когда расстояние от H^1 до O группы OH^- составляет 3.856 Å. При приближении гидроксильной группы на расстояние 1.239 Å образуется мостиковая структура за счет водородных связей $\text{H}^1\text{--O}$ и $\text{H}^1\text{--C}(2)$ (рис.1, *b*). Затем разрывается связь $\text{H}^1\text{--C}(2)$, уходит вторая молекула воды и образуется соединение **3** (рис.1, *c*). Расчетная длина двойной связи (1.348 Å) согласуется с экспериментальной величиной [6]. Предсказанная теплота образования продукта кротоновой конденсации **3** по такому маршруту составляет -973.0 кДж/моль.

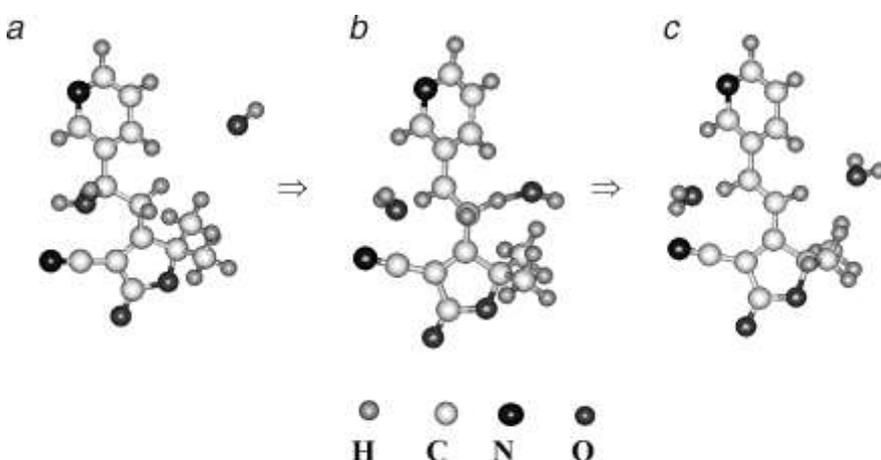


Рис.1. Превращения протонированного интермедиата **C** при взаимодействии с группой OH^- (по данным полуэмпирического метода AM1):
a – реакционная система, состоящая из протонированного интермедиата **C** и группы OH^- ; *b* – промежуточный комплекс с мостиковой связью $\text{H}^1\text{--O--H}$;
c – продукты реакции – соединение **3** и две молекулы воды

Взаимодействие аниона **5** с интермедиатом **C** (маршрут II) осуществляется региоселективно и в зависимости от направления атаки может обуславливать образование обоих продуктов реакции **3** и **4**. При атаке анионом атома Н (стартовое расстояние $\text{C}(3)\text{--H}^1$ 3.725 Å, угол $\text{C}(1)\text{--C}(2)\text{--C}(3)$ 105°) после сближения реагентов на расстояние между атомами $\text{C}(2)$ и $\text{C}(3)$, равное 3.671 Å, происходит дегидратация. При приближении аниона $\text{RC}(3)\text{H}_2^-$ к атому $\text{C}(2)$ на расстояние 2.806 Å сначала образуется промежуточный комплекс за счет водородной связи $\text{C}(2)\text{--H}^1\text{--C}(3)$, затем разрывается связь $\text{C}(2)\text{--H}^1$, появляется продукт **3** и исходный метилфуранон **2**. В этом случае теплота образования пиридилвиниллактона **3** составляет -605.4 кДж/моль.

Следовательно, маршрут I образования этого продукта, согласно предсказанию, более предпочтителен из-за соотношения величин сродства к протону анионов ОН⁻ и **5** (1505.9 и 378.9 кДж/моль соответственно). Атака анионом **5** другого реакционного центра интермедиата **С**, а именно атома С(1) (стартовое расстояние между С(1) и С(3) 3.348 Å, угол С(3)–С(1)–С(2) 89.9°), обуславливает уход молекулы воды при сближении реагентов на расстояние 3.068 Å и последующее образование соединения типа аддукта Михаэля **4**. Теплоты образования продуктов **3** и **4** в этом случае сравнимы (–605.4 и –656.1 кДж/моль соответственно) и, следовательно, их возникновение должно быть равновероятным с термодинамической точки зрения.

Таким образом, в целом (с учетом обоих маршрутов) образование соединения **3** более вероятно, чем соединения **4**. Действительно, при комнатной температуре выход продукта кротоновой конденсации **3** выше выхода продукта **4** (таблица).

Влияние температуры и количества катализатора на направление реакции конденсации*

Молярное отношение альдегид : NaOH	Температура реакции, °С	Время, ч	Выход продукта, %	
			кротоновой конденсации	типа аддукта Михаэля
1 : 0.06	20	2.5	45.0	33.8
1 : 0.06	78	2.5	39.7	–
1 : 0.3	20	2.5	27.0	–
–	20	2.5	<1%	<1%
–	20	14.0	18.4	56.3

* Соотношение альдегида **1** и фуранона **2** 1 : 1.

При повышении температуры до 78 °С образуется только соединение **3**. Если рассматривать превращение протонированного интермедиата **С** по маршрутам I и II как элиминирование и замещение, то следует отметить, что указанный экспериментальный факт согласуется с существующим в литературе представлением о том, что с повышением температуры должна преобладать реакция элиминирования [5, 7].

С другой стороны, при увеличении концентрации катализатора в зоне реакции до соотношения альдегид:NaOH 1 : 0.3 также образуется только продукт **3**, поскольку, как и следовало ожидать, значительно возрастает скорость превращения по маршруту I. В то же время, в отсутствие катализатора более благоприятным становится маршрут II, а основным продуктом – соединение **4**. Таким образом, полученный экспериментальный материал свидетельствует в пользу предложенной модели конденсации альдегида **1** с лактоном **2**.

Образование соединения **4** сопровождается обращением конфигурации тетраэдрического атома углерода (Вальденовское обращение), что указывает на протекание реакции по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения S_N2 [7]. На рис. 2 показана молекулярная структура соединения **4**, оптимизированная методом AM1. Согласно расчетам, угол между плоскостями фурановых циклов составляет 60°, а между последними и плоскостью кольца пиридина – 161.9 и 121.6°.

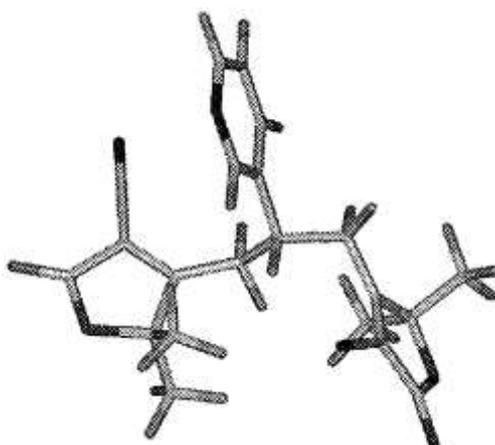


Рис.2. Пространственная структура молекулы 4,4'-[2-(3-пиридил)-1,3-пропандиил]бис[5,5-диметил-2-оксо-2(5Н)-фуран-3-карбонитрила] **4** по данным полуэмпирического метода AM1

Характер зависимости теплоты образования продукта **3** из комплекса **C** и аниона OH^- от числа итерационных шагов (n) при оптимизации свидетельствует об отсутствии активационного барьера на этой стадии реакции (рис. 3). Согласно приведенному графику, наиболее резко изменяется энергия системы (на ~ 419 кДж/моль) в момент образования водородной связи и отщепления молекулы воды (стрелка соответствует структуре, показанной на рис. 1, *b*).

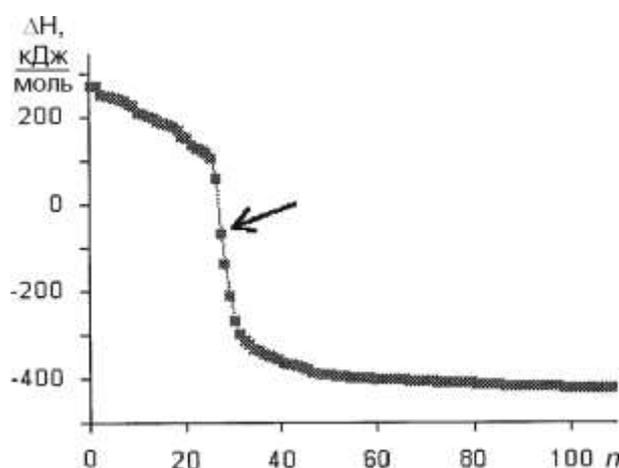


Рис.3. Изменение теплоты образования системы протонированный интермедиат **C** – группа OH^- в процессе оптимизации, приводящей к продукту **3** (стрелка соответствует структуре *b* на рис. 1)

В пользу предполагаемой в литературе малой вероятности образования соединения **4** путем присоединения второй молекулы метилфуранона по двойной связи продукта кротоновой конденсации **3** говорит, на наш взгляд, также следующее. По расчетным данным, соединение **3** довольно сильно поляризовано (дипольный момент 5.5 D), однако олефиновые атомы

углерода, скорее всего, обладают избытком электронной плотности (их вычисленные заряды равны $-0,062$ и $-0,156$), что неблагоприятно для присоединения второго аниона **5** к нуклеофильному олефину **3**. Согласно результатам тонкослойной хроматографии, оба продукта в условиях реакции образуются практически одновременно.

Таким образом, квантово-химический анализ механизма конденсации 3-пиридинальдегида с триметилфураноном показывает, что возможно параллельное образование двух продуктов реакции из одного и того же промежуточного соединения, представляющего собой протонированный продукт альдольной конденсации 3-пиридинкарбальдегида с 4,5,5-триметил-3-циано-2(5H)-фураноном. Взаимодействие указанного промежуточного соединения с гидроксильной группой и последующая дегидратация приводят к пиридилвинилфуранону. В то же время реакция этого интермедиата с анионом триметилфуранона протекает региоселективно и может привести к образованию как продукта кротоновой конденсации, так и соединения типа аддукта Михаэля.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Выход продуктов реакции определяли при помощи ВЭЖХ на колонке Nova-Pak Silica (3.9×150 мм). Расход элюента (2% MeOH + 98% CHCl₃) 1 мл/мин. Детектор спектрофотометрический ($\lambda = 254$ нм). Спектр ЯМР ¹H записан на приборе Mercury-200 В (200 МГц) в DMSO-d₆, внутренний стандарт ТМС.

4,4'-[2-(3-Пиридил)-1,3-пропандирил]бис(5,5-диметил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-карбонитрил) (4). Раствор 0.35 г (3.23 ммоль) 3-пиридинальдегида, 0.98 г (6.47 ммоль) 4,5,5-триметил-3-циано-2(5H)-фуранона и 0.00735 г (0.18 ммоль) NaOH в 3.5 мл этилового спирта перемешивают 6 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Получают 0.58 г (1.48 ммоль, 45.7%) соединения **4** с т. пл. 154–156 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ , м. д., J (Гц): 1.32 и 1.55 (6 H и 6 H, с и с, 4 гем-CH₃); 3.14–3.39 (4H, м, 2CH₂); 3.88 (1H, м, CH); 7.39 (1H, м, $J = 8.0$ и 4.6, 5-H_{Het}); 7.91 (1H, м, $J = 8.0$ и 2.0, 4-H_{Het}); 8.50 (1 H, м, $J = 4.6$ и 1.4, 6-H_{Het}); 8.59 (1H, м, $J = 2.0$, 2-H_{Het}). Найдено, %: С 67.55; Н 5.37; N 10.68. C₂₂H₂₁N₃O₄. Вычислено, %: С 67.51; Н 5.41; N 10.74.

Синтез соединения **3** и его физико-химические характеристики представлены в работе [4].

Квантово-химические расчеты выполнены методом AM1 по программе MOPAC 5.0 [8] с полной оптимизацией геометрии реагентов, продуктов реакции и реакционных систем в режиме BFGS [9]. Переходное состояние реакции конденсации пиридинальдегида с анионом фуранона было предварительно локализовано в режиме реакционной координаты, в качестве которой выбрано расстояние между атомами C(1) и C(2) реагирующих молекул. Дальнейшее уточнение переходного состояния проводилось путем минимизации нормы градиента (вариант NLLSQ). Сродство к протону рассчитывалось как разность полных энергий молекулы и ее протонированной формы. Ввиду отсутствия в программе MOPAC 5.0 соответствующих параметров атом натрия моделировался в расчетах квазичастицей "sparkle" [10]. Компьютерный дизайн реакционной системы был выполнен с использованием пакета программ LabVision [11].

Дополнительная информация о декартовых координатах промежуточного комплекса **A**, а также об изменениях геометрии в ходе реакций, протекающих по маршруту I и маршруту II с образованием соединения **4**, может быть запрошена у авторов (e-mail: misha@osi.lv). XYZ формат данных пригоден для программ молекулярной визуализации и анимации ReView (Jeffrey J.Gosper, Chemistry Dept. Brunel University, Uxbridge, Middx, UK, 1996) и XMol Version 1.3.1 (Minnesota Supercomputer Center, Inc., Minneapolis MN, 1993).

Работа выполнена при финансовой поддержке Латвийского совета по науке (Программа "Развитие современных методов органической химии с целью создания промышленного производства новых медицинских препаратов в Латвии").

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. S. Marvel, L. E. Coleman, G. P. Scott, *J. Org. Chem.*, **20**, 1785 (1955).
2. С. В. Цукерман, К.-С. Чанг, В. Ф. Лаврушин, *ЖОХ*, **34**, 832 (1964).
3. N. Wachter-Jurcsak, C. Radu, K. Redin, *Tetrah. Lett.*, **39**, 3903 (1998).
4. Д. Янсоне, Л. Лейте, М. Флейшер, Ю. Попелис, И. Мажейка, Э. Лукевиц, Г. Меликян, А. Аветисян, *ХГС*, 298 (1998).
5. J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, 4th edn., New York, 1992.
6. F. A. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, No. 12, S1 (1987).
7. К. Ингольд, *Теоретические основы органической химии*, Мир, Москва, 1973.
8. J. J. P. Stewart, *Program package MOPAC* (QCPE N 455). Version 5.0.
9. D. F. Shanno, J. Optimiz, *Theory Appl.*, **46**, 87 (1985).
10. J. J. P. Stewart, *Program package MOPAC. Manual*, Ch. 6.
11. *LabVision* (Version 1, 1992), TRIPOS associates Inc., 1699 S. Hanley Rd., St. Louis, MO, 63144, USA.

Латвийский институт
органического синтеза,
Рига LV-1006
e-mail: leite@osi.lanet.lv

Поступило в редакцию 23.05.2000