

Л. И. Беленький, Н. Д. Чувылкин

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА РЕАКЦИИ ПИРИДИНОВ С ТРИХЛОРМЕТИЛАРЕНАМИ

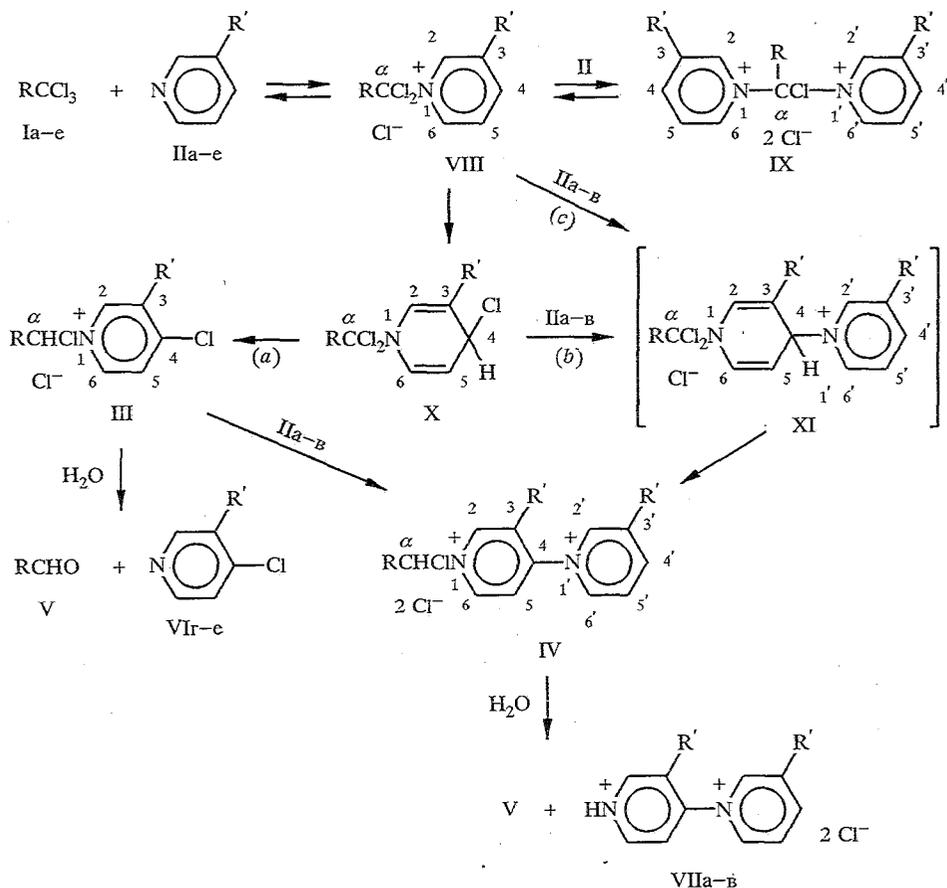
Полуэмпирическим квантово-химическим методом MNDO рассчитаны модели основных конечных и промежуточных продуктов, обнаруженных ранее при изучении механизма взаимодействия трихлорметиларенов с пиридинами. Рассчитаны также модели некоторых предполагаемых нестабильных интермедиатов ключевой окислительно-восстановительной стадии рассматриваемого процесса — ароматизации 4-хлор- или 4-пиридилиозамещенных 1-(α,α -дихлорарилметил)-1,4-дигидропиридинов с переносом водорода из положения 4 дигидропиридинового цикла на бензильную дихлорметиленовую группу и образованием хлоридов N-(α -хлорарилметил)-4-хлорпиридиния или дихлоридов N-(α -хлорарилметил)-4-пиридилиопиридиния.

Недавно была обнаружена не известная ранее реакция восстановительной конденсации, протекающая при взаимодействии трихлорметиларенов ArCCl_3 (I) с гидросиламином или гидразинами в пиридине и приводящая к ряду продуктов, которые можно рассматривать как производные соответствующих альдегидов ArCHO , причем предполагалось, что восстановителями в этой реакции являются гидросиламин и гидразины [1, 2]. Позднее было показано [3—6], что роль восстановителя в действительности играют пиридин или его 3-замещенные (II), взаимодействие которых с трихлорметиларенами приводит к соответствующим замещенным в бензольном кольце солям 1-(α -хлорбензил)-4-хлорпиридиния (III) или 1-(α -хлорбензил)-4,1'-бипиридиния (IV). Соли III и IV при гидролизе гладко превращаются в альдегиды (V) и 4-хлорпиридины (VI) или N-(4-пиридил)пиридиниевые соли (VII) соответственно. Указанные выше превращения представлены схемой 1 [5, 6]. Производные (оксимы, азины, гидразоны) ароматических альдегидов V образуются при взаимодействии последних или солей III, IV с гидросиламином или гидразинами на стадии, не связанной с восстановлением или окислением.

Первой стадией на данной схеме является образование нестабильной монопиридиниевой соли (VIII), которая может далее превращаться в биспиридиниевую соль (IX). Обе эти стадии можно рассматривать как обратимые. При проведении реакции стерически не затрудненных трихлорметиларенов Ia—в с пиридином в таких инертных растворителях, как хлороформ или метилендихлорид, соли IX могут быть выделены с высокими выходами (они выпадают в осадок при добавлении диэтилового эфира); в случае же *o,o'*-дизамещенных соединений Iг—е продуктами оказываются соли 1-(α -хлорбензил)-4,1'-бипиридиния IV, не растворимые в хлороформе и хлористом метиле [6].

Соли IV могут образоваться либо через замещенные 1-(α,α -дихлорбензил)-4-хлор-1,4-дигидропиридины (X) из 4-хлорпиридиниевых солей III (путь *a*), либо при взаимодействии с пиридинами хлордигидропиридина X (путь *b*) или монопиридиниевой соли VIII (путь *c*), причем реализация двух последних возможностей предполагает образование дигидропиридилпиридиниевого интермедиата (XI). Все соединения, изображенные на схеме, кроме интермедиата XI, были выделены или идентифицированы в продуктах реакции [5, 6], в связи с чем путь *a* представляется более вероятным.

Схема 1



I, III—V, VIII—XI a R' = Ph, б R' = 2,4-Me₂C₆H₃, в R' = 2,4,5-Me₃C₆H₂, г R' = 2,4,6-Me₃C₆H₂,
 д R' = 2,3,4,6-Me₄C₆H, е R' = 2,3,5,6-Me₄C₆H II—IV, VI—XI a R' = H, б R' = 3-Me, в R' = 3-OH,
 г R' = 3-CONH₂, д R' = 3-COOEt, е R' = 3-Br

В настоящей работе с целью квантово-химического исследования механизма отдельных стадий описанного в работах [5, 6] процесса восстановительной конденсации стандартным полуэмпирическим методом MNDO [7] рассчитаны модели основных конечных (III, IV) и промежуточных (VIII—XI) продуктов, приведенных на схеме 1 (см. табл. 1), а также модели некоторых предполагаемых нестабильных интермедиатов (XII—XV) и молекула пиридина (см. табл. 2).

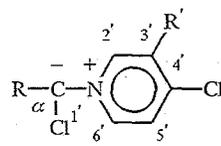
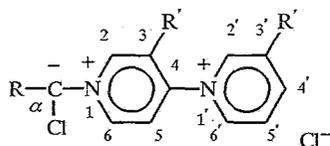
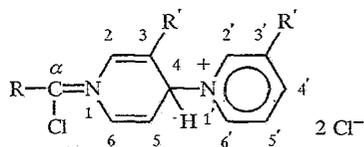
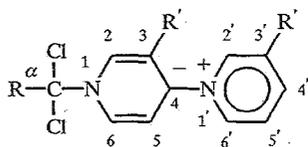


Таблица 1

Результаты квантово-химических расчетов методом MNDO моделей основных конечных (III, IV) и промежуточных (VIII—XI) продуктов восстановительной конденсации трихлорметиларенов с пиридином

Структура	III* (R = Me)	III* (R = Ph)	IV* ²	VIII*	IX* ²	X	XI*
Энтальпия обр., ΔH_f , ккал/моль	179,7	211,2	453,6	187,7	511,4	6,6	220,4
Потенциал ионизации, I_f , эВ	15,3	12,8	17,8	15,2	18,0	9,3	12,6
Разность орбиталь- ных энергий НВМО и ВЗМО, $\Delta E_f \rightarrow \nu$	9,0	6,8	8,4	9,0	8,9	8,9	7,4
Заряды на атомах, Q :							
α -C	0,19	0,28	0,18	0,24	0,31	0,33	0,30
α -H	0,08	0,08	0,10	—	—	—	—
α -Cl	-0,10	-0,11	-0,07	-0,07	-0,04	-0,19 (-0,17)	-0,13 (-0,14)
1-N	-0,18	-0,18	-0,15	-0,18	-0,23	-0,32	-0,32
2-C	0,16	0,16	0,17	0,16	0,16	0,12	0,17
6-C	0,15	0,14	0,18	0,15	0,12	0,10	0,16
3-C	-0,08	-0,08	-0,07	-0,09	-0,07	-0,16	-0,25
5-C	-0,08	-0,08	-0,07	-0,09	-0,08	-0,16	-0,25
4-C	0,13	0,12	0,14	0,12	0,14	0,20	0,25
1'-N	—	—	-0,16	—	-0,22	—	-0,16
2'-C	—	—	0,15	—	0,14	—	0,13
6'-C	—	—	0,15	—	0,15	—	0,13
3'-C	—	—	-0,08	—	-0,08	—	-0,09
5'-C	—	—	-0,08	—	-0,08	—	-0,09
4'-C	—	—	0,14	—	0,15	—	-0,08
2,3,5,6-H	~0,14	~0,14	~0,14	~0,13	~0,13	~0,10	~0,10
4-H	—	—	—	0,13	0,13	0,04	0,05
2',3',5',6'-H	—	—	~0,14	—	~0,13	—	~0,12
4'-H	—	—	0,14	—	0,13	—	0,12
4-Cl	0,04	0,03	—	—	—	-0,24	—
C _R	0,00	* ³	-0,01	0,01	0,00	0,02	0,01
H _R	~0,04	~0,07	~0,05	~0,05	~0,05	~0,03	~0,05

* Катион.

*² Дикатион.*³ Заряды на атомах C_i: -20, C_o: 0,00 (-0,01), C_m: -0,06 (-0,06), C_p: 0,01.

С целью упрощения расчеты были проведены для R = Me и R' = H. Правомерность последнего условия не вызывает сомнения, так как все обсуждаемые превращения наиболее полно изучены именно при использовании незамещенного пиридина (II, R' = H). Чтобы проверить допустимость замены в выбранных моделях арильной группы на метильную, были рассчитаны две структуры (III и XV, R = Ph) и показано, что распределения электронных плотностей в их пиридиновых циклах очень близки к найденным для аналогов с метильными группами.

Результаты расчета модели пиридиновой соли VIII показывают, что в ее катионе имеются четыре положительно заряженных центра — углеродные атомы в дихлорметиленовой группе (α -C) и в положениях 2, 4 и 6 пиридинового кольца. Именно эти центры могут подвергаться атаке нуклеофилами — хлорид-анионами или молекулами пиридина.

Таблица 2

Результаты квантово-химических расчетов методом MNDO пиридина (II, R' = H) и моделей возможных нестабильных интермедиатов (XII—XV) восстановительной конденсации трихлорметиларенов с пиридином

Структура	II (R' = H)	XII	XIII*	XIV* ²	XV (R = Me)	XV (R = Ph)
Энтальпия обр., ΔH_f , ккал/моль	28,7	92,1	475,8	245,1	48,2	78,6
Потенциал ионизации, I_f , эВ	9,7	6,7	17,4	10,9	7,7	7,6
Разность орбитальных энергий НВМО и ВЗМО, $\Delta E_f \rightarrow \nu$	9,7	5,9	8,1	5,7	6,9	6,9
Заряды на атомах, Q:						
α -C	—	0,34	0,31	-0,01	-0,18	-0,11
α -Cl	—	-0,18 (-0,22)	0,10	-0,03	-0,09	-0,09
1-N	-0,23	-0,31	-0,15	0,05	0,09	0,09
2-C	0,05	0,04	0,05	-0,12	-0,11	-0,12
6-C	0,05	0,07	0,04	-0,11	-0,10	-0,11
3-C	-0,12	-0,05	-0,08	0,08	0,04	0,04
5-C	-0,12	-0,07	-0,08	0,07	0,04	0,04
4-C	-0,01	-0,14	0,18	-0,24	-0,10	-0,11
1'-N	—	0,08	-0,18	-0,05	—	—
2'-C	—	-0,11	0,12	0,14	—	—
6'-C	—	-0,11	0,15	0,14	—	—
3'-C	—	0,01	-0,08	-0,10	—	—
5'-C	—	0,01	-0,08	-0,10	—	—
4'-C	—	-0,15	0,13	0,08	—	—
2,6-H	0,08	-0,08	-0,14	-0,12	-0,10	-0,10
3,5-H	0,08	0,06	-0,14	-0,12	-0,10	-0,10
4-H	0,07	—	-0,14	-0,12	—	—
2',6'-H	—	0,09	-0,14	-0,12	—	—
3',5'-H	—	0,07	-0,14	-0,12	—	—
4'-H	—	0,07	-0,14	-0,12	—	—
4-Cl	—	—	—	—	-0,10	-0,10
4'-Cl	—	—	—	—	—	—
C _R	—	+0,02	-0,01	+0,07	+0,11	* ³
H _R	—	-0,03	-0,08	-0,03	-0,11	-0,06

* Дикатион.

*² Катион.*³ Заряды на атомах C_i: -0,03; C_o: -0,02 (-0,02), C_m: -0,07 (-0,07), C_p: -0,04.

Нуклеофильное замещение подвижного α -Cl-атома в аналогах солей типа III или VIII является хорошо изученной реакцией, которая достаточно легко реализуется при отсутствии стерических препятствий и, как следует из литературных данных [8—11], приводит к превращению N-(α -галогеналкил)пиридиниевых солей в биспиридиниевые соли типа IX. Образование монопиридиниевых солей VIII и превращение последних в соли IX экспериментально подтверждено для трихлорметиларенов Ia—в [5, 6], однако оно затруднено при наличии заместителей вблизи реакционного центра как в трихлорметиларенах (*o,o'*-дизамещенные соединения Ig—e), так и в производных пиридина (2-метил-, 2,3- и 2,6-диметилпиридины, 8-метилхинолин) [6]. Атака α -C-атома соли VIII хлорид-анионом может

рассматриваться как этап нуклеофильного замещения пиридиниевого фрагмента по типу реакции S_N2 , приводящей к исходным трихлорметиларену I и пиридину II.

Нуклеофильная атака кольца различных пиридиниевых катионов хорошо изучена и направляется по положениям 2 (б) и 4 гетероцикла, причем образование 2- и 6-замещенных пиридинов и дигидропиридинов обычно рассматривают в качестве кинетически контролируемого, а 4-замещенных — термодинамически контролируемого процесса [12]. Учитывая это, а также наличие в солях типа VIII объемистого α, α -дихлорбензильного остатка, способного экранировать положения 2 и 6 катиона пиридиния, нуклеофильная атака положения 4 представляется наиболее вероятной. Такая атака пиридином должна приводить к солям типа XI, аналоги которых рассматривались ранее в качестве интермедиатов при образовании N-(4-пиридил)пиридиниевых солей [13—16] (остаток $ClSO$ вместо $RCCl_2$), а также в реакциях гетарилрования N-ацилпиридиниевыми солями [17] (остаток RCO вместо $RCCl_2$).

Взаимодействие пиридиниевых солей с галогенид-анионами изучено меньше, чем с другими нуклеофилами, однако оно подчиняется общим закономерностям [12], так что превращение VIII \rightarrow X представляется вполне естественным. Отметим при этом, что синтез пиридилпиридиниевых солей из 4-галогенпиридинов известен [18], а замещение пиридином галогена в 4-хлорпиридиниевых солях III с образованием пиридилпиридиниевых солей IV должно осуществляться еще легче, как и взаимодействие пиридина с «аллильным» хлоридом X, приводящее к пиридиниевой соли XI.

В табл. 3 приведены оценки методом MNDO теплот отдельных стадий процесса восстановительной конденсации, относящиеся к газовой фазе или неполярным растворителям. Так, реакция VIII + $Cl^- \rightarrow$ X (1) должна быть сильно экзотермичной. Напротив, реакция VIII + Py \rightarrow XI (2), аналогичная предложенным в литературе для описания механизма синтеза пиридилпиридиниевых солей [13—16], оказывается слабо эндотермичной. Конечно, оцененное различие теплот реакций (1) и (2) даже для неполярных

Таблица 3

Результаты оценок методом MNDO теплот некоторых реакций в газовой фазе (или неполярном растворителе), моделирующих возможные стадии процесса восстановительной конденсации трихлорметиларенов с пиридином

Реакция	Теплота, (ккал/моль)
VIII + $Cl^- \rightarrow$ X (1)	-125
VIII + Py \rightarrow XI (2)	5
X \rightarrow III + Cl^- (3)	120
X + Py \rightarrow XI + Cl^- (4)	130
III + Py \rightarrow IV + Cl^- (5)	190
XI \rightarrow IV + Cl^- (6)	180
XI + $Cl^- \rightarrow$ XII + HCl (7)	-90
XI \rightarrow XIII + Cl^- (8)	200
XII \rightarrow XIV + Cl^- (9)	100

гидрид-иона крайне сомнительна, а реакция ароматизации различных N-замещенных 1,4-дигидропиридинов в действительности обычно включает стадии перемещения двух электронов и протона, причем возможны различные последовательности элементарных актов одноэлектронного переноса и перемещения протона. Подобный механизм реализуется и в случае электрохимического окисления 1,4-дигидропиридинов [20]: сначала происходит перенос электрона, сопровождающийся отщеплением протона от образовавшегося катион-радикала, а затем переносится второй электрон и возникает ароматическая система.

Таким образом, превращения $X \rightarrow III$ и $XI \rightarrow IV$, по-видимому, включают по несколько стадий, причем окисление и восстановление, скорее всего, происходят в пределах одного соединения типа X или XI. Действительно, возникновение катион-радикала, как свидетельствуют данные, приведенные в табл. 1, в случае неполярных и слабополярных растворителей должно быть сопряжено с преодолением значительного потенциала ионизации (9,3 и 12,6 эВ) и поэтому маловероятно. Внутримолекулярные же смещения электронов в указанных соединениях способны осуществляться сравнительно легко (ср. величины $\Delta E_{f \rightarrow \nu}$ в табл. 1 и 2, коррелирующие с энергиями электронных возбуждений, принятыми в подобных случаях за меру реакционной способности [21]).

С другой стороны, перенос протона, судя по данным работы [6], может происходить межмолекулярно, так что его отрыв, промотированный каким-то структурным преобразованием, вполне приемлем в качестве первой стадии реакции. Такой отрыв H^+ от катиона соли XI в неполярных или малополярных растворителях, по-видимому, экзотермичен: по данным метода MNDO, энтальпия газофазного процесса $XI + Cl^- \rightarrow XII + HCl$ (7) близка к -90 ккал/моль.

Изображенная на схеме илидная структура XII не отражает рассчитанного распределения электронных плотностей в этом интермедиате. В частности, обращает на себя внимание высокий отрицательный заряд на атоме 1-N ($Q = -0,32$). Следует подчеркнуть также, что реакция (8) — отщепление хлорид-аниона от группы CCl_2 в соли XI с образованием дикатиона XIII — как элементарный акт процесса, требующий значительно большего, чем в других случаях, расхода энергии, представляется маловероятной. Подобный же отрыв хлорид-аниона от цвиттер-иона XII (9) энергетически наименее предпочтительнее, а образующийся дикатион XIV легко превращается в соль IV простым присоединением протона по α -C-атому. Аналогичный интермедиат XV можно рассматривать как предшественник соли III. Существенно при этом отметить, что из всех рассчитанных модельных структур лишь XIV и XV имеют отрицательно заряженный α -C-атом, что должно способствовать присоединению протона по этому центру.

Таким образом, проведенные расчеты моделей основных конечных и промежуточных продуктов, а также некоторых нестабильных интермедиатов, предположение о возможности возникновения которых в новой окислительно-восстановительной системе трихлорметиларен — пиридиновое основание сделано в настоящей работе, говорят в пользу образования N-замещенных 4-хлор-1,4-дигидропиридинов X как стадии детального механизма рассмотренных превращений (схема 1) в неполярных растворителях. Соединения X выступают в качестве наиболее вероятных предшественников как 4-хлорпиридиновых солей III и 1-(4-пиридил)пиридиновых солей IV (схема 1, путь a), так и биспиридиновых солей IX (схема 2). Полученные результаты хорошо согласуются с имеющимися экспериментальными данными, в частности с выделением или обнаружением интермедиатов III, VIII и X [5, 6]. Следует также отметить, что проведенные расчеты не позволяют сделать вывод о предпочтительности внутримолекулярного или межмолекулярного переноса электронов или

протона в соединениях X и XI. Тем не менее полученные результаты удовлетворительно коррелируют с приведенными ранее с экспериментальными данными [6], свидетельствующими о межмолекулярном переносе протона в ходе окислительно-восстановительных превращений X → III или XI → IV.

Авторы выражают искреннюю благодарность И. С. Поддубному и С. А. Шевелеву за плодотворное обсуждение механизма рассмотренных превращений. Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 95-03-09748).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Броховецкий Д. Б., Бельный Л. И., Краюшкин М. М. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1989. — № 3. — С. 748.
2. Belen'kii L. I., Brokhovetskii D. B., Krayushkin M. M. // Tetrahedron. — 1991. — Vol. 47. — P. 447.
3. Бельный Л. И., Поддубный И. С., Краюшкин М. М. // Изв. АН. Сер. хим. — 1993. — № 11. — С. 1928.
4. Belen'kii L. I., Poddubnyi I. S., Krayushkin M. M. // Mendeleev Commun. — 1993. — N 3. — P. 97.
5. Belen'kii L. I., Poddubnyi I. S., Krayushkin M. M. // Tetrah. Lett. — 1995. — Vol. 28. — P. 5075.
6. Бельный Л. И., Поддубный И. С., Краюшкин М. М. // ХГС. — 1995. — № 6. — С. 830.
7. Кларк Т. Компьютерная химия. — М.: Мир, 1990. — С. 383.
8. Almaroqi B., George A. V., Isaacs N. S. // Tetrahedron. — 1986. — Vol. 42. — P. 601.
9. Olofson R. A., Zimmerman D. M., Schnur R. C. // J. Labelled Compds. — 1972. — Vol. 8. — P. 397.
10. Anders E., Markus F., Meske H., Tropsch J. G., Maas G. // Chem. Ber. — 1987. — Bd 120. — S. 735.
11. Anders E., Tropsch J. G., Katritzky A. R., Rasala D., Van den Eynde J.-J. // J. Org. Chem. — 1989. — Vol. 54. — P. 4808.
12. Поддубный И. С. // ХГС. — 1995. — № 6. — С. 774.
13. Koenigs E., Greiner H. // Ber. — 1931. — Bd 64. — S. 1049.
14. Krohnke F. // Angew. Chem. — 1953. — Bd 65. — S. 605.
15. Jerchel D., Fischer H., Thomas K. // Chem. Ber. — 1956. — Bd 89. — S. 2921.
16. Thomas K., Jerchel D. // Angew. Chem. — 1958. — Bd 70. — S. 719.
17. Шейнкман А. К. // ХГС. — 1974. — № 1. — С. 3.
18. Wibaut J. P., Broekman F. W. // Rec. trav. chim. — 1961. — Vol. 80. — P. 309.
19. Lehninger A. L., Nelson D. L., Cox M. M. Principles of Biochemistry, 2nd ed.—N. Y.: Worth Publishers, 1993. — P. 554.
20. Страдынь Я., Огль Я., Дубурс Г. // ХГС. — 1994. — № 1. — С. 135.
21. Pearson R. G. // J. Amer. Chem. Soc. — 1988. — Vol. 110. — P. 2092.