

УДК 547.233:544.435.4

А.В. Токарь, В.П. Ренге, С.И. Оковитый, Л.И. Касьян

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА АКТИВАЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО РЕАГЕНТА В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ N-ГЛИЦИДИЛИРОВАНИЯ КАРКАСНЫХ СУЛЬФОАМИДОВ

Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара

С использованием метода функционала плотности в приближении $V3LYP/6-311+G(d,p)$, а также теории Меллера-Плессета второго порядка $MP2/6-311+G(d,p) // V3LYP/6-311+G(d,p)$ исследованы основные пути N-активации каркасных сульфониамидов в каталитической системе эпихлоргидрин-триметиламин. Показано, что образование межмолекулярной водородной связи $>NH\cdots O<$ является необходимым условием для реализации нуклеофильного катализа реакции N-глицидилирования, протекающей при участии органических оснований.

Повышенное внимание исследователей к сульфониамидам с каркасными фрагментами вызвано, прежде всего, перспективностью использования этих структур в качестве биологически активных соединений [1]. Активность такого рода побуждает к целенаправленной модификации группы $-SO_2NH-$, осуществляемой путем введения N-глицидильного фрагмента, с целью получения промежуточных продуктов на пути синтеза соединений, содержащих сразу несколько полициклических углеродных остовов [2].

Как показывают результаты многочисленных кинетических исследований [3–5], механизм каталитического N-глицидилирования сульфониамидов (**I**, $R=Alk, Ar$) эпихлоргидрином (ЭХГ) всегда включает стадию предшествующей активации нуклеофильного реагента при участии катализаторов различной природы, таких как третичные амины, галогениды тетраалкиламмония, соли металлов. Образующийся при этом анион способен к дальнейшему взаимодействию с молекулой ЭХГ, давая в качестве конечных продуктов соответствующие N-глицидильные производные сульфониамидов (схема 1).

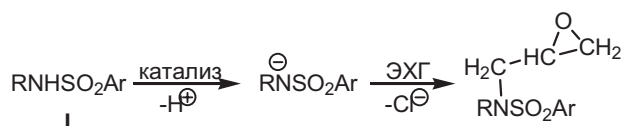
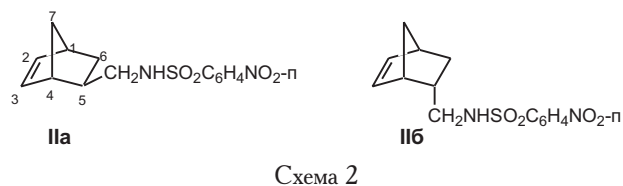


Схема 1

Для подобного рода процессов, протекающих при участии органических оснований, предложено два возможных механизма катализа — общесосновный и нуклеофильный [6]. При этом схема общесосновного катализа должна включать непосредственную активацию сульфониамида катализатором. Для реализации такой схемы необходимым условием является перенос протона в исходном или переходном состоянии от сульфониамидной группировки, проявляющей слабые нуклеофильные свойства [7]. Поэтому в апротонной среде (раствор ЭХГ, $\epsilon=22,6$ при 22°C) [8] осуществление общесосновного катализа представляется маловероятным. Вместо этого активация сульфониамидов достигается в условиях раскрытия эпоксидного цикла молекулы ЭХГ с образованием алколят-аниона, pK_a которого составляет ~ 13 [6].

Целью данного исследования является разработка теоретических моделей, адекватно описывающих особенности депротонирования сульфониамидной группы стереоизомерных N-(*p*-нитрофе-

нилсульфонил)-экзо/эндо-5-аминометилбицикло-[2.2.1]гепт-2-енов (IIa,б, схема 2) в каталитической системе ЭХГ—триметиламин (ТМА) в условиях реакции N-глицидилирования.



На начальных этапах исследования при помощи метода функционала плотности в приближении V3LYP/6-311+G(d,p) [9], а позднее и теории Меллера-Плессета второго порядка MP2/6-311+G(d,p)//V3LYP/6-311+G(d,p) [10,11], были рассчитаны значения сродства к протону (СП) N-анионных форм каркасных сульфонамидов (IIa,б) в газовой фазе. Полученные результаты представлены ниже (схема 3).

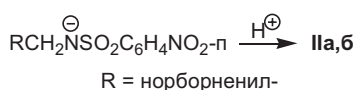
Анализ расчетных данных свидетельствует о незначительном влиянии стереохимических особенностей бициклического углеродного остова на прочность N—H-связи в исследуемых молекулах.

Наряду с использованием термодинамического подхода к описанию процессов NH-депротонирования, нами были предприняты попытки изучения отдельных участков поверхностей потенциальной энергии (ППЭ), описывающих непосредственное взаимодействие структур (IIa,б) с молекулой ТМА в рамках упомянутых ранее теоретических приближений [9–11]. Основой для такого рода взаимодействий может служить способность субстратов к образованию водородных связей типа >NH...N(CH₃)₃. Однако в этом случае перенос протона между атомами азота чаще всего оказывается затруднен ввиду повышенной основности соответствующих N-анионных форм сульфонами-

дов [7].

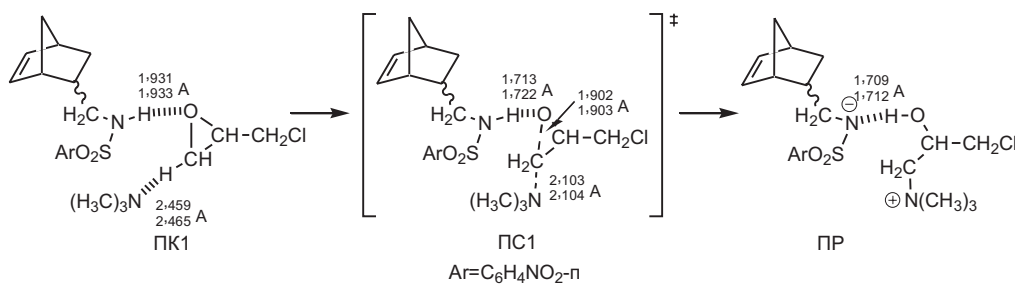
Принимая во внимание эти данные, нами была апробирована теоретическая модель, воссоздающая процессы N-активации соединений (IIa,б) в условиях α-раскрытия эпоксидного цикла молекулы ЭХГ при участии триметиламина (ТМА). Выбранное направление атаки нуклеофила в значительной степени определяется повышенными стерическими требованиями к образованию соответствующих активированных комплексов. Для всех стационарных точек были рассчитаны наборы колебательных частот, согласно которым переходные состояния (ПС1) характеризовались одной мнимой частотой, а все частоты структур, отвечающих минимумам на ППЭ, были положительными [12]. Активационные параметры реакций рассчитывались относительно предреакционных комплексов (ПК1) в газовой фазе с учетом поправок на энергию нулевых колебаний [13]. Результаты расчетов приведены ниже (схема 4) [14].

Анализ полученных данных показал, что активация атома азота сульфонамидной группы достигается за счет переноса протона на атом кислорода эпоксидного цикла молекулы ЭХГ при образовании продуктов реакции (ПР), представляющих собой контактные ионные пары [15,16]. Сопоставление этих результатов с данными о терминальном раскрытии эпоксидного цикла молекулы ЭХГ триметиламином в условиях электрофильной активации атома кислорода [17] свидетельствует о существенном понижении активационных барьеров исследуемых процессов. При этом разность соответствующих значений DE_{акт} составляет ~40,0 кДж/моль (приближение MP2/6-311+G(d,p)//V3LYP/6-311+G(d,p)) и определяется значительным стабилизирующим влиянием межмолекулярной водородной связи >NH...O<.



СП, кДж/моль		
V3LYP/6-311+G(d,p)	1378,1 (экзо-)	1378,3 (эндо-)
MP2/6-311+G(d,p)//V3LYP/6-311+G(d,p)	1386,2 (экзо-)	1387,8 (эндо-)

Схема 3



DE _{акт} , кДж/моль		
V3LYP/6-311+G(d,p)	72,3 (экзо-)	72,2 (эндо-)
MP2/6-311+G(d,p)//V3LYP/6-311+G(d,p)	67,9 (экзо-)	68,6 (эндо-)

Схема 4

Как показывают результаты проведенных ранее квантово-химических исследований [18], взаимодействие ЭХГ с ТМА завершается образованием 2,3-эпоксипропилтриметиламмоний хлорида (III) в качестве конечного продукта реакции (схема 5). Подобного рода системы могут представлять значительный интерес при обсуждении механизмов каталитических процессов, сопряженных с введением глицидильного фрагмента.

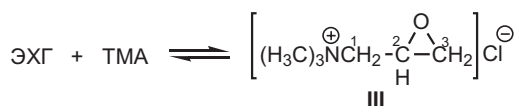


Схема 5

Действительно, α -раскрытие эпоксидного цикла соединения (III) хлорид-анионом при электрофильном содействии каркасных сульфонамидов (IIa,б) в предреакционных комплексах (ПК2) через структуры соответствующих переходных состояний (ПС2) приводит к образованию тех же продуктов (ПР, схема 6), что и в рассмотренном ранее случае (схема 4).

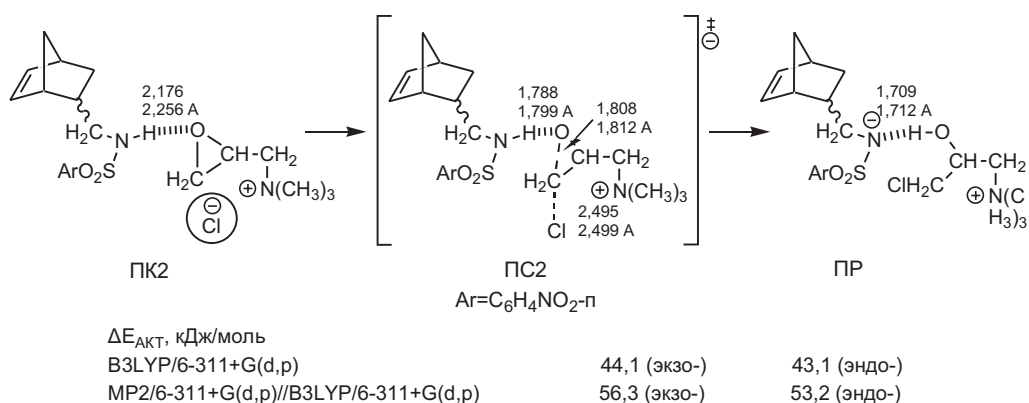


Схема 6

Сравнительный анализ рассчитанных значений $\Delta E_{\text{АКТ}}$ для альтернативных путей активации свидетельствует о большей эффективности катализа хлорид-ионами, нуклеофильность которых в значительной степени превосходит таковую для третичных аминов.

В целом, сопоставление полученных результатов с имеющимися экспериментальными данными позволяет сделать однозначный вывод о том, что нуклеофильный механизм катализа, учитывающий ассоциацию ЭХГ с молекулой сульфонида, наиболее полно и с единых позиций объясняет особенности протекания исследуемых процессов. Следует также отметить, что предложенные схемы активации оказались приемлемыми не только для третичных аминов, но и для катализаторов иной природы, среди которых особо следует упомянуть галогениды тетраалкиламмония и соли металлов [19].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фармакотерапия сульфаниламидными и сульфанидами препаратами / В.А. Макаров, А.Н. Кудрин, В.П. Черных, С.М. Дроговоз. — К.: Здоровье, 1991. — 184 с.
2. Амины с каркасными фрагментами и их производные / Л.И. Касьян, А.О. Касьян, С.И. Оковитый, И.Н. Тарабара. — Днепропетровск: изд-во ДНУ, 2009. — 652 с.
3. Карат Л.Д., Стрельцов В.И. Взаимодействие N-замещенных сульфонамидов с эпихлоргидрином при катализе третичными аминами // Журн. прикл. химии. — 1993. — Т.66. — Вып.5. — С.1069-1073.
4. Карат Л.Д., Стрельцов В.И., Карпов О.Н. Кинетика реакции сульфонамидов с 1-хлор-2,3-эпоксипропаном, катализируемой галогенидами тетраалкиламмония // Журн. орган. химии. — 1992. — Т.28. — Вып.12. — С.2459-2463.
5. Карат Л.Д., Стрельцов В.И., Карпов О.Н. Катализ солями металлов реакций сульфонамидов с α -оксидами // Кинетика и катализ. — 1993. — Т.34. — Вып.4. — С.667-669.
6. Перепічка І.В. Феноліз епіхлоргідрину в умовах каталізу органічними основами: Автореф. дис...канд. хім. наук: 02.00.03 / Донецький національний університет. — Донецьк, 2001. — 18 с.
7. Петров Э.С. Равновесная NH-кислотность органических соединений // Успехи химии. — 1983. — Т.52. — Вып.12. — С.1974-1992.
8. Пакен А.М. Эпоксидные соединения и эпоксидные смолы. — Л.: Госхимиздат, 1962. — 964 с.
9. Becke A.D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories // J. Chem. Phys. — 1993. — Vol.98. — № 2. — P.1372-1377.
10. Frisch M.J., Head-Gordon M., Pople J.A. A direct MP2 gradient method // Chem. Phys. Lett. — 1990. — Vol.166. — № 3. — P.275-280.
11. Frisch M.J., Head-Gordon M., Pople J.A. Semi-direct algorithms for the MP2 energy and gradient // Chem. Phys. Lett. — 1990. — Vol.166. — № 3. — P.281-289.
12. Using redundant internal coordinates to optimize equilibrium geometries and transition states / C. Peng,

P.Y. Ayala, H.B. Schlegel, M.J. Frisch // J. Comput. Chem. — 1996. — Vol.17. — № 1. — P.49-56.

13. Scott A.P., Radom L. Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree-Fock, Moller-Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory, and Semiempirical Scale Factors // J. Phys. Chem. — 1996. — Vol.100. — № 41. — P.16502-16513.

14. *The theoretical investigation of activation mechanism for nucleophilic reagent in the reaction of cage sulfonamides with epichlorohydrin* / Tokar A.V., Okovytyy S.I., Renge V.P. et al. // Modern problems of physical chemistry: V International Conference: Abstr. of Papers. — Donetsk. — 2011. — P.252.

15. Беспалько Ю.Н., Швед Е.Н., Олейник Н.М. Особенности каталитического поведения оснований в реакции алифатических карбоновых кислот с α-окисью // Теор. и эксп. химия. — 2008. — Т.44. — Вып.5. — С.292-297.

16. Беспалько Ю.Н., Швед Е.Н., Олейник Н.М. Влияние строения карбоновых кислот на активационные параметры каталитического ацидолиза эпихлоргидрина // Теор. и эксп. химия. — 2010. — Т.46. — Вып.3. — С.184-189.

17. *The quantum-chemical investigation of epichlorohydrin-trimethylamine reaction mechanism in vacuo* / Tokar A.V., Okovytyy S.I., Renge V.P. et al. // Methods and Applications of Computational Chemistry: 4th International Symposium: Abstr. of Papers. — Lviv. — 2011. — P.152.

18. *Квантово-химическое исследование механизма взаимодействия триметиламина с эпихлоргидрином в газовой фазе* / Токарь А.В., Оковитый С.И., Ренге В.П. и др. // Химическая термодинамика и кинетика: Тез. докл. — Донецк. — 2011. — С.133.

19. *Артемошина А.А., Ренге В.П., Токарь А.В. Квантово-химическое исследование механизма активации нуклеофильного реагента в реакции N-глицидилирования карбоновых сульфонамидов* // Актуальные вопросы химии: Тез. докл. IX Всеукраинская конф. молодых ученых и студентов. — Днепропетровск. — 2011. — С.10.

Поступила в редакцию 9.02.2012