

М. А. Аширматов, Б. А. Ураков, Х. М. Шахидоятов

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ВЛИЯНИЯ РАЗМЕРА КАТИОНА
НА НАПРАВЛЕНИЕ РЕАКЦИИ МЕТИЛИРОВАНИЯ
СОЛЕЙ 2,4-ДИОКСОХИНАЗОЛИНА

Изучено влияние размера катиона на двойственную реакционную способность литиевой, натриевой и калиевой солей 2,4-диоксоХиназолина в реакциях метилирования в жидкой и твердой фазах. Полученные результаты подтверждены данными квантово-химических расчетов и ИК спектроскопии.

Известно, что соединения, содержащие группировки $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{X}$, $-\text{NH}-\text{C}=\text{X}$ ($\text{X}=\text{O}, \text{S}, \text{NH}$) и др., проявляют двойственную (множественную) реакционную способность в реакциях электрофильного замещения [1—3]. Существенное влияние при этом оказывают природа противоиона и уходящей группы, эффект среды, электронные свойства заместителей и др. В литературе имеются данные по качественному составу и количественному соотношению продуктов метилирования гетероциклических амидов и тиоамидов [4, 5], однако роль того или иного нуклеофильного центра в реакциях алкилирования не обсуждалась.

В настоящей работе приведены результаты наших модельных исследований реакционной способности солей 2,4-диоксоХиназолина (ДОХ) в реакциях метилирования. Для выяснения природы противоиона на направление реакции мы провели метилирование солей 2,4-диоксоХиназолина в жидкой и твердой фазах. Реакции проводились в растворе диметилформамида (концентрация 0,6 моль/л), где субстрат взаимодействовал с электрофильным реагентом и проявлял себя как контактная ионная пара. В качестве алкилирующего агента были использованы йодистый метил и диметилсульфат. Если пренебречь эффектом сольватации, то механизм взаимодействия ионных пар с электрофилом в жидкой и твердой фазах должен быть одинаковым. Поэтому соли 2,4-диоксоХиназолина в твердом состоянии можно моделировать контактными ионными парами.

В твердой фазе реакция проведена выдерживанием сухой навески субстрата в атмосфере йодистого метила или диметилсульфата. Как видно из табл. 1, с увеличением размера катиона возрастает выход продукта метилирования по N^1 -атому. Уменьшение выхода продукта метилирования по N^1 -атому в жидкой фазе по сравнению с выходом в твердой, по-видимому, объясняется сольватацией и последующей частичной ионизацией реакционных центров субстрата молекулами растворителя. В твердом состоянии соли 2,4-диоксоХиназолина йодистым метилом не метилируются. По всей вероятности, это связано с относительно слабой электрофильностью йодистого метила.

В литературе имеется несколько работ, посвященных изучению влияния противоиона на двойственную реакционную способность амбидентных анионов на примере роданинов, ацетоуксусных эфиров и пирролов [1, 6, 7]. Однако данные о воздействии природы противоиона на направление реакции в гетерофазных условиях отсутствуют. Для объяснения влияния противоиона на реакционную способность солей 2,4-диоксоХиназолина и анализа возможного механизма процесса в газовой фазе нами проведены квантово-химические расчеты методом MNDO [8].

Таблица 1

Зависимость соотношения изомерных продуктов метилирования солей 2,4-диоксохиназолина от природы катиона и алкилирующего агента

Катион	Алкилирующий агент	Изомерный состав, %			
		Жидкая фаза		Твердая фаза	
		N ¹	N ³	N ¹	N ³
Li ⁺	CH ₃ I	6	94	—	—
	(CH ₃ O) ₂ SO ₂	13	87	25	75
Na ⁺	CH ₃ I	18	82	—	—
	(CH ₃ O) ₂ SO ₂	26	74	40	60
K ⁺	CH ₃ I	28	72	—	—
	(CH ₃ O) ₂ SO ₂	42	58	50	50

Как отмечено выше, реакционная способность полидентных анионов определяется многими факторами. Выяснение количественного вклада каждого фактора очень сложно. В этой работе мы попытались отделить и количественно оценить роль только одного фактора — влияния природы противоиона на направление реакции метилирования 2,4-диоксохиназолина. При отсутствии других факторов, связанных со свойствами среды (природа растворителя), а также при постоянстве структурных и других эффектов (температуры, концентрационный, специфика алкилирующего агента и т. д.) реакция начинается с образования комплекса вследствие координации аниона хиназолона катионом металла.

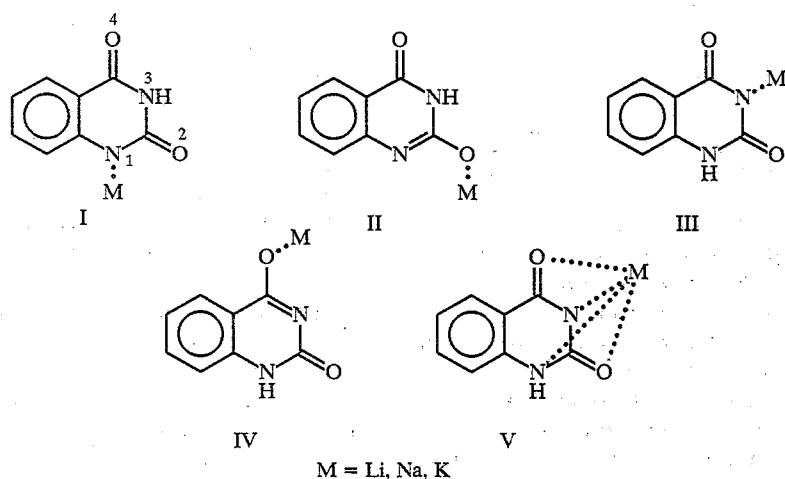
При моделировании влияния природы противоиона на направление реакции солей 2,4-диоксохиназолина в газообразном состоянии можно воспользоваться известными структурными данными [9], реализуя процедуру полной оптимизации геометрии методом MNDO. Структуры комплексов аниона 2,4-диоксохиназолина (ДОХ⁻) с катионом металла (M⁺) рассмотрены в нескольких вариантах в зависимости от его ориентации по отношению к реакционным нуклеофильным центрам N¹, O², N³ и O⁴. Катион M⁺ располагался как в молекулярной плоскости (I—IV), так и над ней (V), координируясь в последнем случае со всеми гетероатомами.

Таблица 2

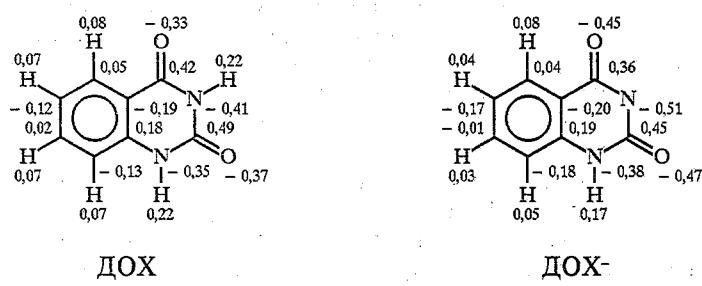
Рассчитанные методом MNDO энталпии образования и заряды на атомах солей 2,4-диоксохиназолина

Соединение	M	ΔH _f , ккал/моль	N ¹	O ²	N ³	O ⁴	H ¹	H ³	M
ДОХ	—	-53,1	-0,35	-0,37	-0,41	-0,33	0,22	0,22	—
	—	-85,1	-0,38	-0,47	-0,51	-0,45	0,16	—	—
I	Li	-79,1	-0,48	-0,45	-0,35	—	—	0,21	0,56
	Na	-98,4	-0,47	-0,44	-0,39	-0,36	—	0,21	0,58
	K	-145,8	-0,51	-0,38	-0,39	-0,37	—	0,20	0,58
II	Li	-66,4	-0,42	-0,52	-0,40	-0,38	—	0,20	0,66
	Na	-98,4	-0,47	-0,44	-0,39	-0,36	—	0,21	0,58
	K	-145,8	-0,51	-0,38	-0,40	-0,37	—	0,20	0,58
III	Li	-74,7	-0,33	-0,45	-0,53	-0,37	0,21	—	0,56
	Na	-94,5	-0,36	-0,41	-0,51	-0,41	0,20	—	0,56
	K	-135,6	-0,34	-0,38	-0,50	-0,36	0,20	—	0,51
IV	Li	-77,1	-0,36	-0,40	-0,53	-0,42	0,20	—	0,56
	Na	-94,5	-0,36	-0,41	-0,52	-0,41	0,19	—	0,57
	K	-135,6	-0,34	-0,38	-0,50	-0,35	0,20	—	0,51
V	Li	-34,8	-0,40	-0,37	-0,47	-0,35	0,10	—	0,60
	Na	-89,8	-0,39	-0,38	-0,47	-0,37	0,19	—	0,58
	K	-169,2	-0,38	-0,38	-0,38	-0,45	0,38	—	0,57

Согласно расчетным данным (табл. 2), в основном состоянии молекулы связь N^3-H более поляризована, чем N^1-H . Поэтому протон связи N^3-H должен легче и быстрее подвергаться замещению на катион металла, что экспериментально подтверждено изучением кислотно-основных свойств производных 2,4-диоксохиназолина [10].



Следовательно, можно предположить, что структура, в которой H при N^3 замещен на M , является наиболее вероятной. Об этом же свидетельствуют ИК спектры солей 2,4-диоксохиназолина, в которых полосы поглощения при 3200 cm^{-1} , характерные для группы N^3-H , исчезают. Расчет показывает, что анион 2,4-диоксохиназолина (DOX^-) проявляет полидентный характер, о чем свидетельствует значительное сосредоточение дополнительного отрицательного заряда на всех реакционных центрах: N^1 , O^2 , N^3 и O^4 .



Теперь рассмотрим возможные изменения электронного строения исследуемых систем в зависимости от природы иона металла. В случае литиевой соли 2,4-диоксохиназолина ион лития преимущественно координирован у атома N^1 (структуре I ионной пары Li^+-DOX^- стабильнее, чем II, на $\sim 0,6$ эВ; относительно III — на $\sim 0,2$ эВ, по сравнению с IV — на $\sim 0,1$ эВ и с V — на $\sim 1,9$ эВ). Однако экспериментальные данные свидетельствуют о меньшей вероятности координации Li^+ по N^1 , нежели по O^4 . Исчезновение в ИК спектрах литиевой соли 2,4-диоксохиназолина полосы поглощения карбонильной группы ($C=O$) при 1715 cm^{-1} и появление нового пика в области 1550 cm^{-1} , соответствующей карбонильной группе в хелатных соединениях, свидетельствуют о связывании иона Li^+ с атомами O^4 и N^3 . Размытые и расщепленные единичными максимумами полосы поглощения в области $3300...3200 \text{ cm}^{-1}$ обусловлены наличием межмолекулярной водородной связи группы NH .

Межмолекулярные взаимодействия, таким образом, исключают возможность образования ионной пары. Видимо, именно это обстоятельство и

затрудняет замещение катионом лития протона при N^1 в большей степени, чем при N^3 . Поскольку квантово-химические расчеты проведены для свободной ионной пары, на которую не действуют межмолекулярные силы, вполне возможно, что в таком состоянии наиболее благоприятной является координация катиона Li^+ по N^1 , а в иных случаях, когда нельзя пренебречь окружением, — по O^4 (как доказано экспериментально). Низкая стабильность структур II и V подтверждена данными ИК спектров, исключающими координацию катиона лития с анионом DOX^- вне плоскости молекулы, а также по атому кислорода группы $C^2=O$ (полосы поглощения при $1660\ldots1665\text{ cm}^{-1}$, соответствующие связи $C^2=O$, не исчезают).

Распределения электронных плотностей и значения энергетических характеристик в случае натриевой и калиевой солей 2,4-диоксохиназолина показывают, что ион металла способен координироваться с двумя нуклеофильными центрами: по атомам O^2 и N^1 (табл. 2), возможно, с симметричным расположением между ними, чему благоприятствует больший объем катионов K^+ и Na^+ , чем Li^+ .

Однако в действительности для натриевой соли наиболее вероятной является структура, в которой ион натрия координирован атомами O^4 и N^3 . Об этом свидетельствуют ИК спектры, в которых полоса поглощения группы $C^4=O$ смешена в низкочастотную область на $160\ldots165\text{ cm}^{-1}$, а для $C^2=O$ — на $20\ldots25\text{ cm}^{-1}$. Не исключаются также иные варианты, например расположение иона натрия на оси, перпендикулярной плоскости аниона.

Для калиевой соли 2,4-диоксохиназолина, согласно расчету методом MNDO, ион K^+ должен быть расположен над плоскостью аниона (несколько ближе к N^3 и O^4 , нежели к N^1 и O^2), так как структура V наиболее стабильна по сравнению с другими (I—IV). При таком расположении ион калия координируется со всеми реакционными центрами полидентного аниона, существенно увеличивая их электронную плотность. Из табл. 2 видно, что добавочная электронная плотность в большей степени локализована на атоме O^4 , чем на N^1 и O^2 .

При взаимодействии калиевой соли 2,4-диоксохиназолина с алкилирующими агентами уходящая группа связывается с ионом калия, а электрофильный остаток — со всеми нуклеофильными центрами, имеющими высокую основность по отношению к протону. При этом выход продуктов метилирования определяется, в первую очередь, основностью реакционных центров. Поскольку основность атомов азота больше, чем атомов кислорода, реакции идут по атомам азота.

Экспериментальные данные показывают, что выход продукта метилирования по N^3 низкий. Это связано с близким расположением к N^3 иона калия, т. е. с экранированием данного центра. При проведении реакции в жидкой или твердой фазе выход продуктов метилирования по реакционным центрам N^3 и N^1 выравнивается. Подобно этому при атаке литиевой соли 2,4-диоксохиназолина алкилирующим агентом его уходящая группа взаимодействует с ионом лития, а электрофильный остаток направляется к реакционному центру, имеющему наибольшую электронную плотность и основность по отношению к протону. В результате этого образуется преимущественно продукт метилирования по N^3 .

Таким образом, по данным расчета, для газовой фазы ион лития литиевой соли 2,4-диоксохиназолина связан с атомом N^1 , а в жидкой и твердой фазах — с атомом O^4 , и электрофил атакует атом N^3 , образуя преимущественно метилированный по N^3 продукт. Катионы натрия и калия могут симметрично координироваться атомами O^4 и N^3 . Для иона калия предпочтительнее структура, в которой он взаимодействует со всеми нуклеофильными реакционными центрами. В случае калиевой соли электрофильный агент присоединяется к атомам N^3 и N^1 , образуя продукты метилирования. При этом за счет частичного экранирования реакционного центра N^3 выход обоих алкилзамещенных выравнивается. С увеличением

размера катиона увеличивается выход продукта метилирования по N^1 -реакционному центру. Метилирование солей 2,4-диоксохиназолина с участием ионных пар, независимо от агрегатного состояния субстрата или алкилирующего агента, идет по двум реакционным центрам — по атомам азота в положениях 1 и 3.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в таблетках КВг и на приборе UR-29 в растворе, спектры ПМР — на приборе INM-4H-100 (растворитель CF_3COOH , внутренний стандарт ТМС). Для ТСХ применяют пластинки Silufol UV-254. Система хлороформ—метанол, 5 : 1.

1-Метил-2,4-диоксохиназолин получен реакцией N -метилантраниловой кислоты с цианатом калия в присутствии уксусной кислоты [11]. Выход 48%. $T_{пл} \sim 230^{\circ}\text{C}$ (вода—спирт). Спектр ПМР (CF_3COOH): 3,65 (3Н, С), 7,1...7,6 м. д. (4Н, м).

3-Метил-2,4-диоксохиназолин получен метилированием 2,4-диоксохиназолина и последующим отделением его от изомерного 1-метил-2,4-диоксохиназолина на колонке. Выход 16%. $T_{пл} 218\ldots 219^{\circ}\text{C}$ (спирт). Спектр ПМР (CF_3COOH): 3,33 м. д. (3Н, С), 7,0...7,7 (4Н, м).

Реакции метилирования в жидкой фазе. К раствору 0,01 моль (1,62 г) 2,4-диоксохиназолина добавляют 0,01 моль гидрида металла и перемешивают 20 мин при комнатной температуре. Затем по каплям добавляют 0,01 моль метилирующего агента и перемешивают в течение 4 ч. По окончании реакции отгоняют растворитель в вакууме и смесь продуктов алкилирования анализируют методом ТСХ и спектроскопии ПМР.

Реакции метилирования в твердой фазе. Навеску соли по 0,2 г выдерживают в атмосфере диметилсульфата или йодистого метила в вакуум-эксикаторе в течение 24 ч. Затем реакционную смесь анализируют методом ТСХ со свидетелями и спектроскопией ПМР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Несмеянов А. Н., Кабачник М. И. // ЖОХ. — 1955. — Т. 25. — С. 42.
2. Шевелев С. А. // Успехи химии. — 1970. — Т. 39. — С. 1773.
3. Курц А. Л., Масиас А., Генкина Н. К., Белецкая И. П., Рейтвов О. П. // ДАН. — 1969. — Т. 187. — С. 807.
4. Рами С. М., Гинак А. И., Басова Ю. Г. // ЖОрХ. — 1981. — Т. 17. — С. 846.
5. Ураков Б. А., Юн Л. М., Абдуллаев Н. Д., Шахидоятов Х. М. // ДАН УзССР. — 1989. — № 1. — С. 37.
6. Масиас А., Торрес Д., Белецкая И. П. // ЖОрХ. — 1979. — Т. 15. — С. 665.
7. Hobbs P. C., McMillin K. C., Papadopoulos P. P. // J. Amer. Chem. Soc. — 1962. — Vol. 84. — P. 43.
8. Dewar M. J. S., Thiel W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1977. — Vol. 99. — P. 4899.
9. Ташходжаев Б., Янгибаев С., Шахидоятов Х. М. // Ж. структур. химии. — 1985. — Т. 26. — С. 155.
10. Albert A., Phillips J. N. // J. Chem. Soc. — 1956. — N 6. — P. 1294.
11. Mayeda S. // J. Pharm. Soc. Japan. — 1916. — N 417. — P. 17.

Институт химии растительных веществ
АН Республики Узбекистан,
Ташкент 700170

Поступило в редакцию 19.08.93
После переработки 19.03.96