

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 тиамидов [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 влияния 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  $\text{N}^1$ -атому. Уменьшение выхода продукта метилирования по  $\text{N}^1$ -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 <sup>1</sup>	N <sup>3</sup>	N <sup>1</sup>	N <sup>3</sup>
Li <sup>+</sup>	CH <sub>3</sub> I	6	94	—	—
	(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	13	87	25	75
Na <sup>+</sup>	CH <sub>3</sub> I	18	82	—	—
	(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	26	74	40	60
K <sup>+</sup>	CH <sub>3</sub> I	28	72	—	—
	(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	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 (температурный, концентрационный, специфика алкилирующего агента и т. д.) реакция начинается с образования комплекса вследствие координации аниона хиназона катионом металла.

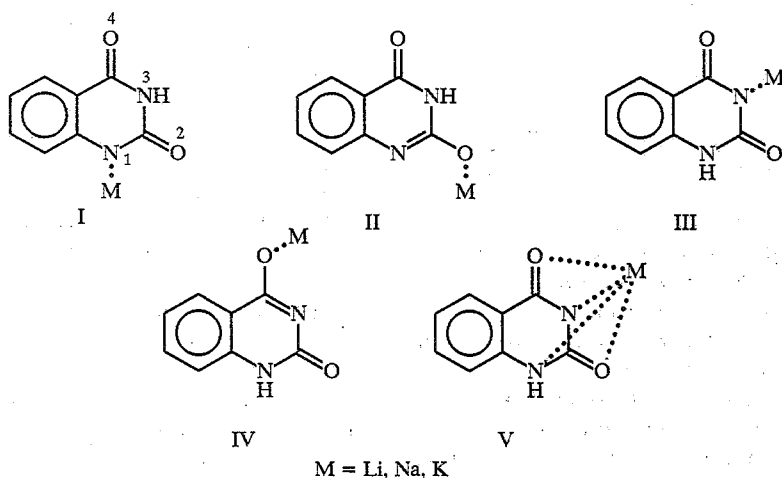
При моделировании влияния природы противоиона на направление реакции солей 2,4-диоксохиназолина в газообразном состоянии можно воспользоваться известными структурными данными [9], реализуя процедуру полной оптимизации геометрии методом MNDO. Структуры комплексов аниона 2,4-диоксохиназолина (DOX<sup>-</sup>) с катионом металла (M<sup>+</sup>) рассмотрены в нескольких вариантах в зависимости от его ориентации по отношению к реакционным нуклеофильным центрам N<sup>1</sup>, O<sup>2</sup>, N<sup>3</sup> и O<sup>4</sup>. Катион M<sup>+</sup> располагался как в молекулярной плоскости (I—IV), так и над ней (V), координируясь в последнем случае со всеми гетероатомами.

Таблица 2

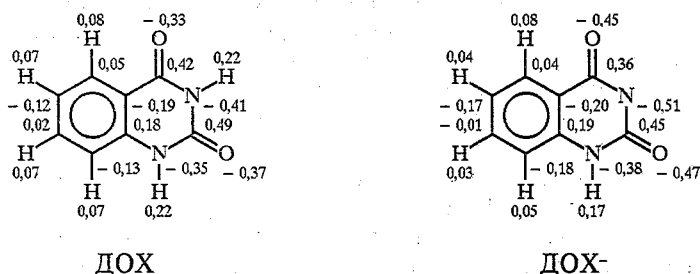
Рассчитанные методом MNDO энтальпии образования и заряды на атомах солей 2,4-диоксохиназолина

Соединение	M	$\Delta H_f$ ккал/моль	N <sup>1</sup>	O <sup>2</sup>	N <sup>3</sup>	O <sup>4</sup>	H <sup>1</sup>	H <sup>3</sup>	M
DOX	—	-53,1	-0,35	-0,37	-0,41	-0,33	0,22	0,22	—
Анион	—	-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  $3200\text{ см}^{-1}$ , характерные для группы  $N^3-H$ , исчезают. Расчет показывает, что анион 2,4-диоксохиназолина ( $DOX^-$ ) проявляет полиидентный 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  $N^1$  (структура 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 ( $C^4=O$ ) при  $1715\text{ см}^{-1}$  и появление нового пика в области  $1550\text{ см}^{-1}$ , 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  $3300...3200\text{ см}^{-1}$  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 пренебрегать 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  $1660...1665\text{ см}^{-1}$ , 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  $C^4=O$  смещена в низкочастотную область на  $160...165\text{ см}^{-1}$ , а для  $C^2=O$  — на  $20...25\text{ см}^{-1}$ . 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<sup>1</sup>-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 KBr и на приборе UR-29 в растворе, спектры ПМР — на приборе INM-4H-100 (растворитель CF<sub>3</sub>COOH, внутренний стандарт TMS). Для ТСХ применяют пластинки Silufol UV-254. Система хлороформ—метанол, 5 : 1.

1-Метил-2,4-диоксохиназолин получен реакцией N-метилантралиновой кислоты с цианатом калия в присутствии уксусной кислоты [11]. Выход 48%.  $T_{пл} \sim 230^\circ\text{C}$  (вода—спирт). Спектр ПМР (CF<sub>3</sub>COOH): 3,65 (3H, C), 7,1...7,6 м. д. (4H, 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%.  $T_{пл} 218...219^\circ\text{C}$  (спирт). Спектр ПМР (CF<sub>3</sub>COOH): 3,33 м. д. (3H, C), 7,0...7,7 (4H, м).

Реакции метилирования в жидкой фазе. К раствору 0,01 моль (1,62 г) 2,4-диоксохиназолина добавляют 0,01 моль гидроксида 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 спектроскопией 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., Реутов О. П. // ДАН. — 1969. — Т. 187. — С. 807.
4. Рамис 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. Тахходжаев 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