

Д. Янсоне, М. Флейшер*, Ю. Попелис,
Г. Андреева, Л. Баумане, Э. Абеле

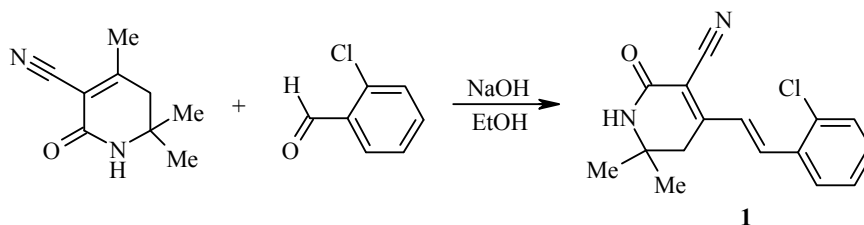
**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА
транс-цис-ФОТОИЗОМЕРИЗАЦИИ 6,6-ДИМЕТИЛ-2-ОКСО-
4-[2-(2-ХЛОРФЕНИЛ)ВИНИЛ]-1,2,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-
3-КАРБОНИТРИЛА**

Проведено квантово-химическое исследование полуэмпирическим методом AM1 механизма *транс-цис*-фотоизомеризации 6,6-диметил-2-оксо-4-[2-(2-хлорфенил)винил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрила. Показано, что процесс изомеризации протекает в возбуждённом синглетном состоянии S₁, путём вращения 2-хлорфенильного заместителя вокруг связи C(2)–C(3). Электронные спектры поглощения изомеров рассчитаны методом INDO/S. Наибольшей интенсивностью отличаются переходы, обусловленные возбуждением электрона с ВЗМО на НСМО.

Ключевые слова: 6,6-диметил-2-оксо-4-[2-(2-хлорфенил)винил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил, *транс-цис*-фотоизомеризация, полуэмпирический метод AM1, INDO/S, MOPAC2009.

Биологическая активность, присущая многим органическим соединениям, как правило, связана только с одной из изомерных форм вещества. Поэтому изучение механизма стереоизомеризации синтезированных соединений представляет интерес не только с теоретической точки зрения, но имеет также важное практическое значение.

В продолжение наших ранее проведённых исследований по синтезу биологически активных соединений класса δ-лактамов в результате конденсации 4,6,6-триметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрила с 2-хлорбензальдегидом в этаноле в присутствии каталитических количеств NaOH был получен 6,6-диметил-2-оксо-4-[2-(2-хлорфенил)винил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (**1**).



Согласно данным ЯМР ¹H спектроскопии, синтезированное соединение **1** имеет *транс*-конфигурацию относительно экзоциклической двойной связи [1]. Результаты биологических испытаний показали, что соединение **1** проявляет высокую цитотоксичность *in vitro* в отношении многослойных

опухолевых клеток HT-1080 (фибросаркома человека) и MG-22A (гепатома мыши) (LC_{50} 2–3 мкг/мл) [1].

В настоящей работе нами установлено, что при облучении спиртового раствора *транс*-алкена **1** ($0.34 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹) дневным светом в УФ спектре поглощения наблюдаются изменения, характерные для процесса фотоиндуцированной *транс-цис*-изомеризации: снижение интенсивности длинноволновой полосы, сопровождающееся небольшим гипсохромным сдвигом (с 340 до 320 нм) и некоторое увеличение интенсивности поглощения в высокочастотной, так называемой "цисоидной", области спектра (рис. 1) [2]. Фотостационарное равновесие устанавливается приблизительно в течение 1 ч. На основе результатов ВЭЖХ-анализа установлено, что фотостационарная смесь содержит 91% *цис*-изомера и 9% *транс*-изомера.

В спектре ЯМР ¹H продукта **1**, растворённого в ДМСО-d₆, после облучения дневным светом наблюдается уменьшение интенсивности двух дублетов при 7.30 и 7.66 м. д. ($J = 16.0$ Гц), характерных для *транс*-расположенных протонов –CH=CH–, и появление двух новых дублетов при 6.71 и 7.14 м. д. ($J = 12.2$ Гц), характерных для –CH=CH– протонов в *цис*-положении. Удваиваются кроме того комплекты сигналов в спектре ЯМР ¹³C, а также сигналы протонов фенильного и тетрагидропиридинового колец соединения **1**.

С целью выяснения молекулярного механизма фотоизомеризации соединения **1** нами было проведено квантово-химическое исследование с использованием полуэмпирического метода AM1 [3]. Полученные структурные, электронные и энергетические характеристики соединения в основном и двух нижних возбуждённых состояниях приведены в табл. 1 и на рис. 2, 3.

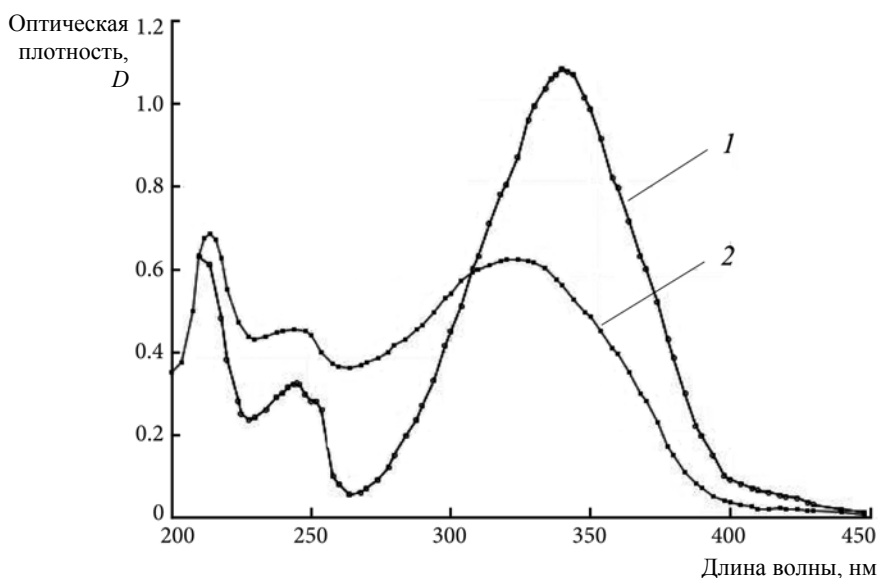
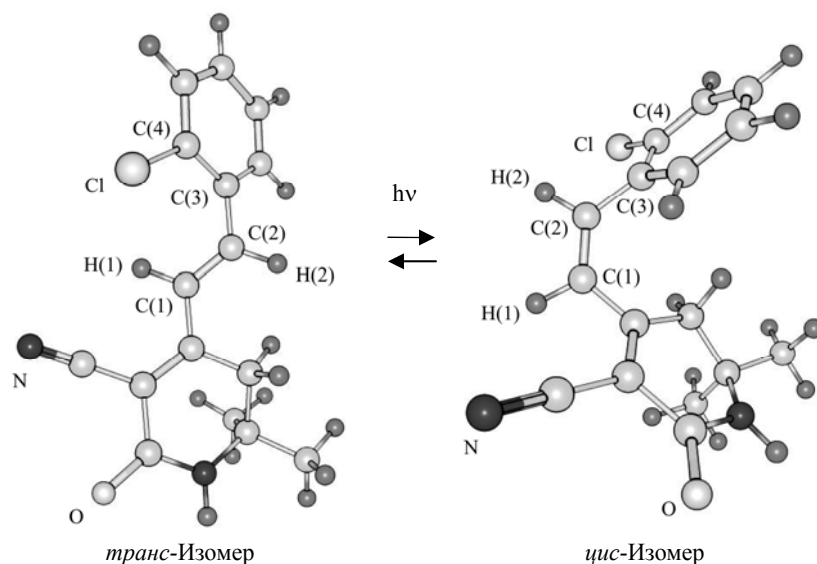


Рис 1. Спектр поглощения **1** в этаноле при 20 °С до (1) и после (2) облучения дневным светом в течение 1 ч

Характеристики *транс*- и *цис*-изомеров соединения **1** в электронных состояниях S_0 , S_1 и T_1 , рассчитанные методом AM1

Расчётные характеристики	Электронное состояние	Изомер	
		<i>транс</i>	<i>цис</i>
Теплота образования, ккал/моль	S_0	37.4	38.5
	S_1	121.3	117.7
	T_1	71.5	70.0
Двугранный угол Н(1)–С(1)–С(2)–Н(2), град.	S_0	179.8	-2.2
	S_1	90.6	89.8
	T_1	96.6	96.2
Двугранный угол С(1)–С(2)–С(3)–С(4), град.	S_0	52.0	134.5
	S_1	1.7	179.0
	T_1	0.2	179.6
Длина связи С(1)–С(2), Å	S_0	1.342	1.339
	S_1	1.381	1.386
	T_1	1.437	1.440
Порядок связи С(1)–С(2)	S_0	1.855	1.882
	S_1	1.100	1.091
	T_1	1.056	1.053
Длина связи С(2)–С(3), Å	S_0	1.457	1.456
	S_1	1.438	1.440
	T_1	1.402	1.402
Порядок связи С(2)–С(3)	S_0	1.011	1.011
	S_1	1.364	1.359
	T_1	1.426	1.424

Рис. 2. Оптимальная геометрия *транс*- и *цис*-изомеров соединения **1** в основном электронном состоянии S_0 , рассчитанная методом AM1

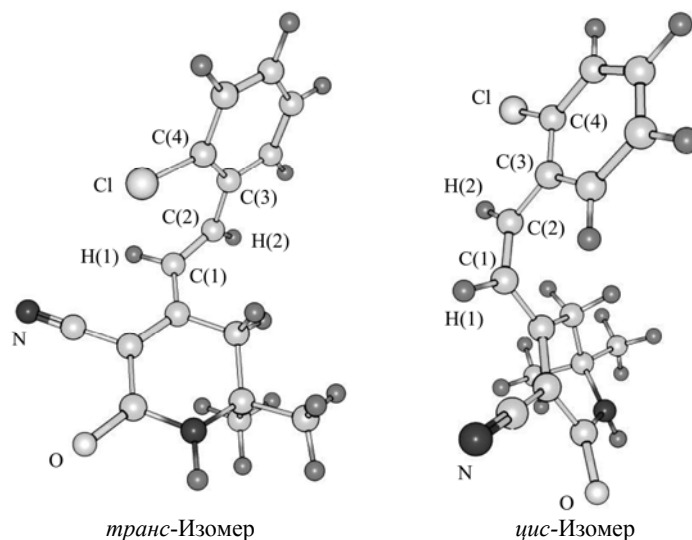


Рис. 3. Геометрия *транс*- и *цис*-изомеров молекулы **1** в состоянии S_1 , рассчитанная методом АМ1

Согласно расчётам, двугранный угол $H(1)-C(1)-C(2)-H(2)$, характеризующий изомерную форму соединения, для *транс*-изомера в основном состоянии равен 179.8° , а для *цис*-изомера он составляет -2.2° . Судя по значениям теплот образования, *транс*-форма является энергетически более предпочтительной структурой, нежели *цис*-изомер. Однако в растворе, как мы видим, значительно преобладает *цис*-форма. Такое фотоиндуцированное образование термодинамически менее стабильной формы какого-либо соединения из более стабильной называют "оптическим насосом" [4]. Сравнение рассчитанных значений порядка связи $C(1)-C(2)$ свидетельствует о том, что двойная связь *цис*-изомера является более прочной, чем в случае *транс*-конфигурации. Порядок связи $C(2)-C(3)$ между центральным мостиком и арильным заместителем для обоих изомеров одинаков и равен 1.011.

Согласно расчётам, при переходе в возбуждённое состояние S_1 , термодинамически более стабильной структурой становится *цис*-изомер (табл. 1, рис. 3). Небольшое удлинение связи $C(1)-C(2)$ (на 0.039 и 0.047 Å в *транс*- и *цис*-изомере соответственно) сопровождается существенным уменьшением (с 1.855 до 1.100 у *транс*-формы и с 1.882 до 1.091 у *цис*-изомера) порядка связей, что указывает на превращение кратной связи в одинарную и, следовательно, на возможность вращения вокруг неё. Для многих соединений, как например для молекулы стильбена, принято считать, что процесс фотохимической *транс-цис*-изомеризации происходит в результате такого вращения фрагментов структуры вокруг разрыхлённой центральной $C=C$ связи [5]. Из полученных нами данных следует, что для соединения **1** такой механизм изомеризации невозможен в силу особенностей строения изомеров в состоянии S_1 . Как видно по рис. 3, структуры *транс*- и *цис*-изомеров близки по строению. Значения двугранных углов $H(1)-C(1)-C(2)-H(2)$ практически совпадают (90.6° и 89.8° у *транс*- и *цис*-форм соответственно). Основное различие связано с ориентацией 2-хлорфенильного заместителя. В *транс*-изомере двугранный угол $C(1)-C(2)-C(3)-C(4)$ равен 1.7° , а в *цис*-изомере он составляет 179.0°

(табл. 1). Следовательно, взаимная *транс-цис*-изомеризация должна протекать путём вращения 2-хлорфенильного кольца вокруг связи C(2)–C(3). Поиск переходного состояния такого процесса проведён в режиме внутренней координаты реакции, в качестве которой был выбран торсионный угол C(1)–C(2)–C(3)–C(4). Переходному состоянию системы соответствует теплота образования 127.6 ккал/моль с координатой реакции равной 80.1°. С учётом данных табл. 1 следует, что энергия активации *транс*→*цис* перехода равна 6.3 ккал/моль, а энергия активации обратного *цис*→*транс* перехода значительно больше и составляет 9.9 ккал/моль.

Это означает, что фотовозбуждение *транс*-изомера с последующим переходом в *цис*-форму является энергетически более выгодным процессом, нежели обратное превращение, и будет приводить в фотостационарном состоянии к преобладанию *цис*-изомера в растворе. Найденное различие в значениях энергий активации должно по мере накопления *цис*-формы соединения **1** приводить к смещению максимума поглощения спектра в сторону больших частот, что и наблюдалось нами в экспериментальных УФ спектрах. Расчёты прямой дезактивации состояния S₁ показывают, что *транс*- и *цис*-изомеры превращаются в соответствующие изомеры основного состояния молекулы.

Для многих химических соединений установлено, что *транс-цис*-изомеризация протекает с участием триплетных состояний [6–8]. Как показывают расчёты, при интеркомбинационном переходе в это состояние существенных изменений в пространственном строении изомеров соединения **1** не происходит. По табл. 1 видно, что двугранные углы как H(1)–C(1)–C(2)–H(2), так и C(1)–C(2)–C(3)–C(4) близки своим значениям в состоянии S₁. Перераспределение электронной плотности в молекуле, вызванное переходом, приводит к небольшому ослаблению центральной связи C(1)–C(2) и увеличению порядка связи C(2)–C(3) в обеих изомерных формах до значения приблизительно 1.425, что должно в значительной степени затруднить вращение фенильного кольца вокруг этой связи. Дезактивация состояния T₁, в отличие от возбужденного состояния S₁, приводит как для *транс*-, так и для *цис*-изомера только к *транс*-изомеру основного состояния.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу синглетного механизма процесса *транс-цис*-фотоизомеризации соединения **1**.

Электронные спектры поглощения обеих изомерных форм были рассчитаны полуэмпирическим методом INDO/S [9], с использованием оптимизированной методом AM1 геометрии основного состояния. Полученные значения энергий переходов и сил осцилляторов приведены в табл. 2. Анализ показал, что наибольшей интенсивностью отличаются переходы, обусловленные возбуждением электрона с высшей занятой молекулярной орбитали на низшую вакантную молекулярную орбиталь ($\pi \rightarrow \pi^*$). Для *транс*-изомера наибольшему значению силы осциллятора (0.867) соответствует энергия перехода с длиной волны 327.7 нм. Это значение находится в хорошем согласии с максимумом полосы поглощения ($\lambda = 340$ нм) экспериментального спектра. В случае *цис*-изомера найденное значение силы осциллятора (0.446) приблизительно в два раза меньше, а энергия электронного перехода 315.2 нм близка положению максимума ($\lambda = 320$ нм) экспериментального спектра равновесной смеси, в которой значительно преобладает *цис*-изомер (рис. 1).

Рассчитанные спектральные характеристики *транс*- и *цис*-изомеров соединения 1

<i>транс</i> -Изомер		<i>цис</i> -Изомер	
Энергия, нм	Сила осциллятора	Энергия, нм	Сила осциллятора
337.7	0.009	342.7	0.007
327.7	0.867	315.2	0.446
283.9	0.006	283.3	0.004
257.4	0.115	250.1	0.133
250.1	0.030	241.0	0.184
229.0	0.031	240.5	0.124
226.4	0.081	225.9	0.019
226.1	0.148	222.7	0.170
223.4	0.085	217.7	0.059
220.6	0.010	216.3	0.044

Таким образом, проведённое исследование позволило выявить особенности электронного механизма фотоиндуцированного процесса *транс*-*цис*-изомеризации, дать интерпретацию экспериментально наблюдаемым УФ спектрам поглощения 6,6-диметил-2-оксо-4-[2-(2-хлорфенил)винил]-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрила.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектры соединения **1** в этаноле зарегистрированы на спектрофотометре Unicam SP 1800. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Varian 400 MR (400 и 100 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Анализ ВЭЖХ выполнен в условиях обращённо-фазовой хроматографии. Измерения проводили на хроматографе Varian ProStar, на колонке фирмы Alltech, заполненной сорбентом Apollo C18 4.6×150 мм. Подвижная фаза: ацетонитрил–0.1% раствор фосфорной кислоты в воде (рН 2.3). Линейный градиент (15 мин) от 40 до 100% ацетонитрила, затем 5 мин в изократическом режиме (100% ацетонитрил). Расход подвижной фазы 1 мл/мин.

Соединение *транс*-1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2$); 2.87 (2H, с, 5- CH_2); 7.30 (2H, д, $J = 16.0$, $-\text{CH}=\text{}$); 7.66 (2H, д, $J = 16.0$, $-\text{CH}=\text{}$); 7.46, 7.47, 7.57 и 7.89 (4H, все м, H Ar); 8.10 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.2 ($(\text{CH}_3)_2$); 36.7 (C-5); 50.7 (C-6); 106.6 (C-3); 114.7 (C \equiv N); 127.1 и 135.9 ($-\text{CH}=\text{CH}-$); 128.0 (C-5'); 128.1 (C-6'); 130.2 (C-3'); 131.7 (C-4'); 132.7 (C-1'); 133.6 (C-2'); 158.6 (C-4); 160.3 (C-2).

Соединение *цис*-1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.06 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2$); 2.28 (2H, с, 5- CH_2); 6.71 (2H, д, $J = 12.2$, $-\text{CH}=\text{}$); 7.14 (2H, д, $J = 12.2$, $-\text{CH}=\text{}$); 7.31, 7.34, 7.41 и 7.54 (4H, все м, H Ar); 8.20 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.1 ($(\text{CH}_3)_2$); 40.3 (C-5); 50.7 (C-6); 108.2 (C-3); 114.4 (C \equiv N); 127.2 и 159.8 ($-\text{CH}=\text{CH}-$); 127.2 (C-4'); 129.5 (C-6'); 130.6 (C-5'); 131.0 (C-3'); 132.3 (C-1'); 134.2 (C-2'); 159.8 (C-4); 160.6 (C-2).

Квантово-химические расчёты были выполнены полуэмпирическим методом AM1 по программе MOPAC2009 [10] с полной оптимизацией всех геометрических параметров как основного, так и двух низших возбуждённых состояний изомеров. Расчёты возбуждённых состояний проводились с использованием ключевого слова программы OPEN(2,2). Уточнение переходного состояния, локализованного методом внутренней координаты реакции, проведено минимизацией нормы градиента (NLLSQ).

Спектроскопические параметры *транс*- и *цис*-изомеров соединения **1**, позволяющие проводить интерпретацию и предсказание электронных спектров поглощения, были рассчитаны методом INDO/S-CI [9] по программе ArgusLab 4.0.1 [11]. Расчёты конфигурационного взаимодействия включали в себя однократно возбуждённые конфигурации, построенные из 10 высших занятых и 10 виртуальных молекулярных орбиталей. Учёт влияния среды (этанол) осуществлён введением соответствующих значений диэлектрической постоянной (24.55), коэффициента преломления (1.361) и плотности масс (0.789). Рисунки 1–3 были получены с использованием программ JPlot [12] и ChemCraft [13].

Работа выполнена при финансовой поддержке Европейского социального фонда (проект № 2009/0203/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/023).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Э. Лукевиц, Д. Янсоне, Л. Лейте, Ю. Попелис, Г. Андреева, И. Шестакова, И. Домрачева, В. Бридане, И. Канепе, *XГС*, 1529 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1226 (2009)].
2. Э. Штерн, К. Тиммонс, *Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии*, Мир, Москва, 1974, с. 51.
3. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebish, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
4. *Введение в фотохимию органических соединений*, под ред. Г. О. Беккера, Химия, Ленинград, 1976, 273.
5. C. Jiang, R. Xie, F. Li, R. E. Allen, *Chem. Phys. Lett.*, **474**, 263 (2009).
6. Дж. Барлтроп, Дж. Койл, *Возбуждённые состояния в органической химии*, Мир, Москва, 1978, 448 с.
7. J. Michl, V. Bonačić-Koutecky, *Electronic Aspects of Organic Photochemistry*, Wiley, New York, 1990, p. 475.
8. W. M. Horspool, in *Photochemistry*, A. Gilbert (Ed.), Specialist Periodical Reports, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1997, vol. 28, p. 537.
9. M. C. Zerner, G. H. Loew, R. F. Kirchner, U. T. Mueller-Westerhoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 589 (1980).
10. J. J. P. Stewart. *Program package MOPAC2009*. <http://OpenMOPAC.net>
11. *ArgusLab 4.0.1 Program*. <http://www.planaria-software.com>
12. *JPlot 1.2 Program*. <http://www.cig.ensmp.fr/~vanderlee>
13. *ChemCraft 1.3 Program*. <http://www.chemcraft.boom.ru>

*Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: misha@osi.lv*

Поступило 4.08.2011