

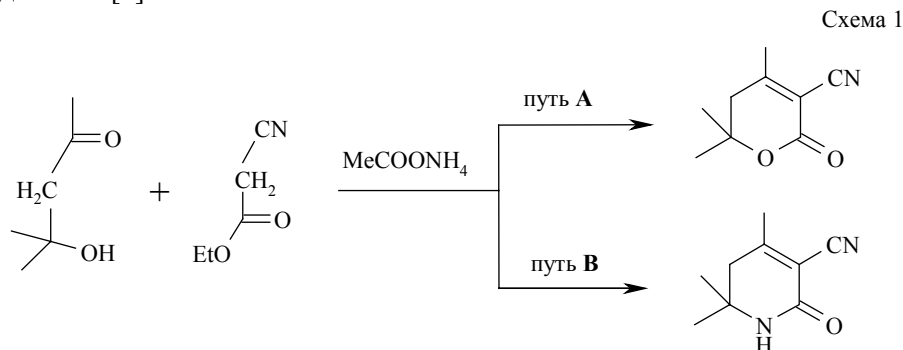
М. Флейшер, Д. Янсоне, Э. Лукевиц

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ АМ1
МЕХАНИЗМА ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ 4-ГИДРОКСИ-4-МЕТИЛ-2-
ПЕНТАНОНА С ЦИАКУСУСНЫМ ЭФИРОМ**

Установлено, что взаимодействие 4-гидрокси-4-метил-2-пентанона с циануксусным эфиром в присутствии ацетата аммония представляет собой последовательно-параллельный многостадийный каскадный процесс. Региоселективность реакции обусловлена направлением электрофильной атаки образовавшегося на первой стадии интермедиата – этилового эфира 3,5-дигидрокси-3,5-диметил-2-цианогексановой кислоты.

Ключевые слова: лактам, лактон, АМ1, каскадная реакция, механизм, циклоконденсация.

Реакция 4-гидрокси-4-метил-2-пентанона с циануксусным эфиром в присутствии ацетата аммония имеет не только важное прикладное значение, но и представляет значительный теоретический интерес в виду того, например, что в зависимости от условий проведения реакции, можно получить либо кислород-, либо азотсодержащее гетероциклическое соединение [1].



В присутствии каталитических количеств ацетата аммония образуется лактон (путь А). Напротив, при значительном увеличении количества ацетата аммония, когда он выступает в качестве реагента, образуется лактам (путь В).

В данной работе для исследования механизма реакции циклоконденсации был использован полуэмпирический квантово-химический метод АМ1 [2]. Как показывает практика, получаемые этим методом значения энергий активации, сродства к протону и теплоты депротонирования хорошо согласуются с экспериментальными данными [3]. Кроме того, для реакций присоединения и циклизации метод АМ1 дает результаты, по степени точности сопоставимые с расчетами уровня *ab initio* [4].

Механизм активации одного из реагентов – диацетонового спирта, был рассмотрен нами ранее [5]. Было установлено, что под воздействием компонентов катализатора с энергией активации, равной 7.3 ккал/моль, происходит протонирование молекулы спирта.

При взаимодействии другого реагента – циануксусного эфира с ацетат-анионом, нуклеофильной атаке подвергается метиленовая группа. В результате передачи одного из атомов водорода аниону происходит депротонирование молекулы циануксусного эфира. Найденная энергия активации этого процесса составляет 5.2 ккал/моль.

Реакция между обеими активированными частицами – протонированным диацетоновым спиртом и депротонированным циануксусным эфиром, протекает безбарьерно с теплотой $\Delta H = -140.4$ ккал/моль и приводит к образованию аддукта с простой связью C–C. В выбранном нами исходном положении (рис. 1*a*) расстояние между разноименно заряженными атомами C(1) и C(2) составляло 4.708 Å.

В полученном аддукте (рис. 1*b*) это расстояние равно 1.559 Å, что соответствует стандартному значению одинарной связи [6]. Согласно номенклатурным правилам IUPAC аддукт носит название этиловый эфир 3,5-дигидрокси-3,5-диметил-2-цианогексановой кислоты (**1**).

Взаимодействие аддукта **1** с компонентами катализатора приводит к образованию предреакционного комплекса с теплотой комплексообразования $\Delta H = -99.9$ ккал/моль (рис. 2*a*). Как видно из рисунка, имеются два наиболее вероятных направления атаки аддукта протоном, источником которого служит катион аммония: это либо атом O(1) гидроксильной группы при атоме C(1), либо атом O(2) этоксигруппы.

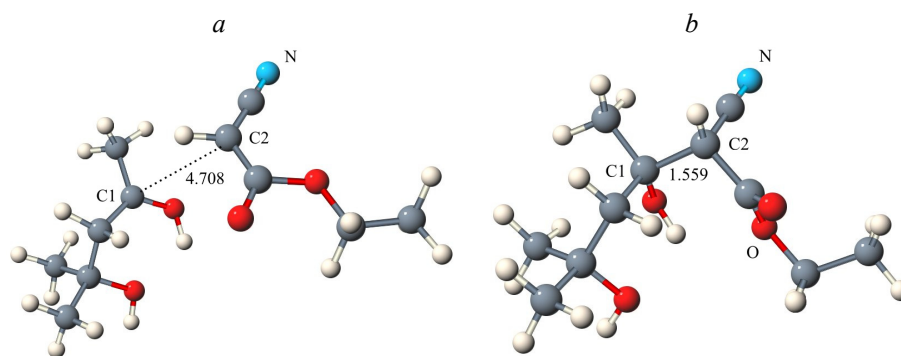


Рис. 1. Взаимодействие между протонированным диацетоновым спиртом и депротонированным циануксусным эфиром: *a* – начальное состояние; *b* – продукт реакции – этиловый эфир 3,5-дигидрокси-3,5-диметил-2-цианогексановой кислоты (расстояния здесь, а также на рис. 2–4, 6 указаны в ангстремах)

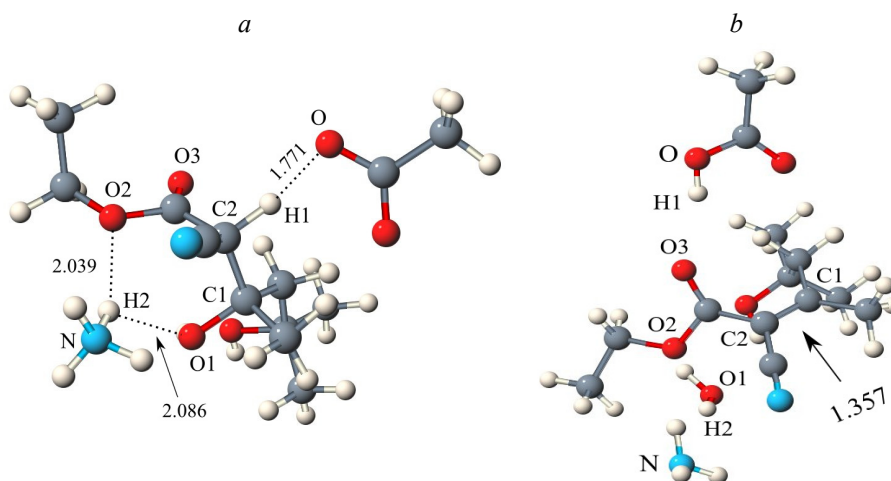


Рис. 2. Реакция дегидратации аддукта **1**: *a* – предреакционный комплекс; *b* – продукты реакции: этиловый эфир (*Z*)-5-гидрокси-3,5-диметил-2-цианогекс-2-еновой кислоты, уксусная кислота, H_2O , молекула NH_3

В качестве координаты реакции было выбрано расстояние $\text{O}(1)\text{--H}(2)$. После достижения системой переходного состояния (энергия активации $E_a = 11.8$ ккал/моль) происходит дегидратация аддукта **1**, в результате которой образуется соединение с двойной связью $\text{C}(1)\text{--C}(2)$ (1.357 \AA) – продукт альдольной конденсации Кнёвенагеля – этиловый эфир (*Z*)-5-гидрокси-3,5-диметил-2-цианогекс-2-еновой кислоты (**2a**) (рис. 2*b*). Теплота этой реакции $\Delta H = -51.7$ ккал/мол.

Как показал расчет, интермедиат **2a** обладает высоким сродством к протону. Протон присоединяется к несущему значительный отрицательный заряд (-0.328) терминальному атому $\text{O}(3)$ ($\Delta H = -154.0$ ккал/моль), усиливая при этом дифференциацию зарядов на атомах $\text{C}(3)$ и $\text{O}(4)$: положительный заряд на атоме $\text{C}(3)$ увеличивается с 0.355 до 0.465 , а отрицательный заряд на атоме $\text{O}(4)$ возрастает с -0.329 до -0.393 . Увеличивается также индекс свободной валентности атома $\text{C}(3)$ с 0.172 до 0.270 .

Нуклеофильная атака протонированного интермедиата **2a** ацетат-анионом направлена на атом $\text{H}(3)$ гидроксильной группы при изопротильном атоме углерода (рис. 3). Реакция протекает самопроизвольно с $\Delta H = -156.8$ ккал/моль.

По мере сближения реагирующих частиц происходит изменение геометрии катиона, последовательно ведущее к уменьшению расстояния между разноименно заряженными атомами $\text{O}(4)$ и $\text{C}(3)$. При замыкании связи между этими атомами образуется циклический карбокатион (рис. 3*b*), который после передачи протона $\text{H}(3)$ ацетат-аниону, превращается в интермедиат 2-гидрокси-4,6,6-триметил-2-этокси-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-карбонитрил (**3a**) (рис. 3*c*).

Последней стадией данного маршрута является реакция отщепления этилового спирта. После атаки протоном атома кислорода этоксигруппы образуется молекула этилового спирта и промежуточный карбокатион ($\Delta H = -138.0$ ккал/моль).

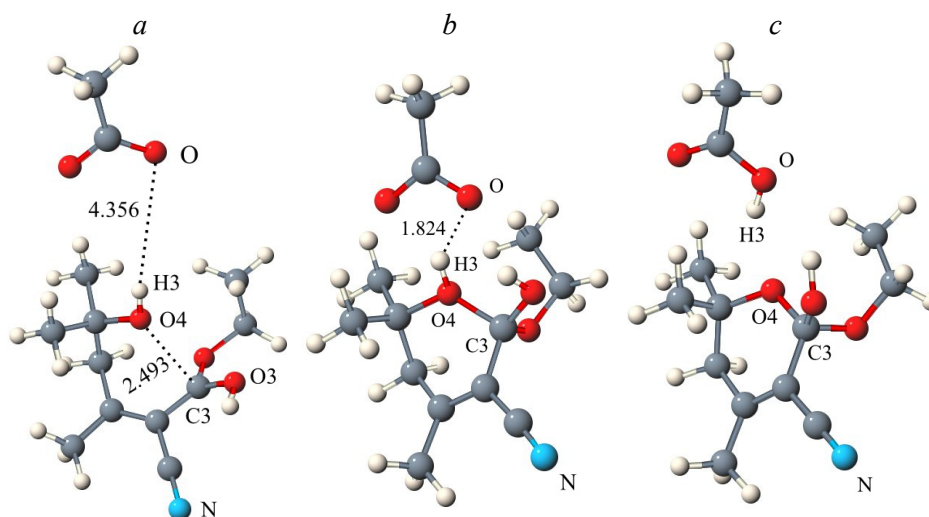


Рис. 3. Взаимодействие протонированного продукта реакции Кнёвенагеля **2a** с ацетат-анионом: *a* – начальное положение; *b* – промежуточное состояние; *c* – продукты реакции: 2-гидрокси-4,6,6-триметил-2-этокси-5,6-дигидро-2H-пиран-3-карбонитрил и уксусная кислота.

Последующее взаимодействие карбокатиона с ацетат-анионом является безбарьерным экзотермическим процессом ($\Delta H = -154.7$ ккал/моль). На рис. 4*a* показано выбранное нами стартовое положение. После сближения реагирующих частиц и захвата протона гидроксильной группой карбокатиона атомом O(1) ацетат-аниона образуется конечный продукт реакции гетероциклизации 4,6,6-триметил-2-оксо-5,6-дигидро-2H-пиран-3-карбонитрил (**4**) (рис. 4*b*).

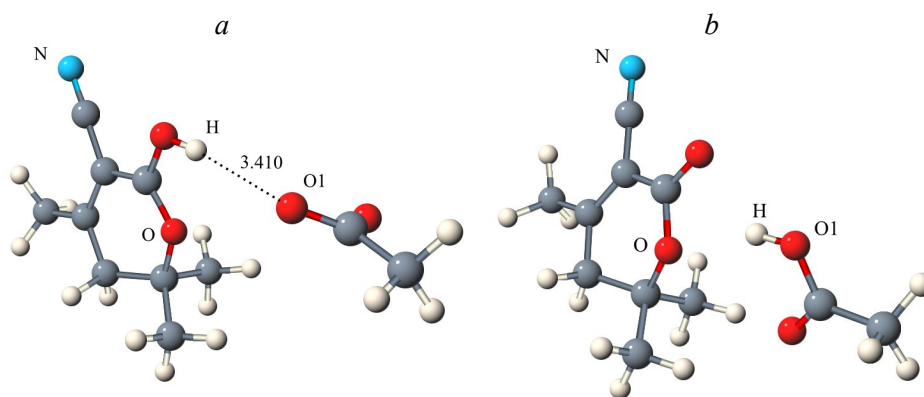


Рис. 4. Взаимодействие циклического карбокатиона с ацетат-анионом: *a* – начальное состояние; *b* – конечный продукт реакции циклоконденсации 4,6,6-триметил-2-оксо-5,6-дигидро-2H-пиран-3-карбонитрил

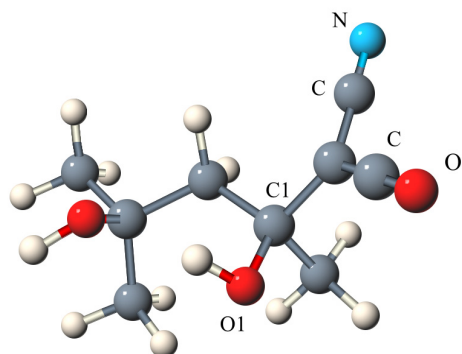


Рис. 5. Оптимизированная методом AM1 структура интермедиата **2b**

Теперь рассмотрим ход реакции в случае, когда атака протона направлена на атом O(2) этоксигруппы (рис. 2a). Как показывает расчет, в этом случае имеет место реакция электрофильного бимолекулярного элиминирования, в результате которой образуется производное кетена 3,5-дигидрокси-3,5-диметил-2-оксометилгексаннитрил (**2b**) (рис. 5).

Комплекс, состоящий из интермедиата **2b** и молекулы аммиака, образовавшейся на предыдущей стадии реакции, активируется путем захвата протона атомом O(1) гидроксильной группы при атоме C(1). Последующее взаимодействие протонированного комплекса с ацетат-анионом протекает самопроизвольно ($\Delta H = -185.5$ ккал/моль) (рис. 6).

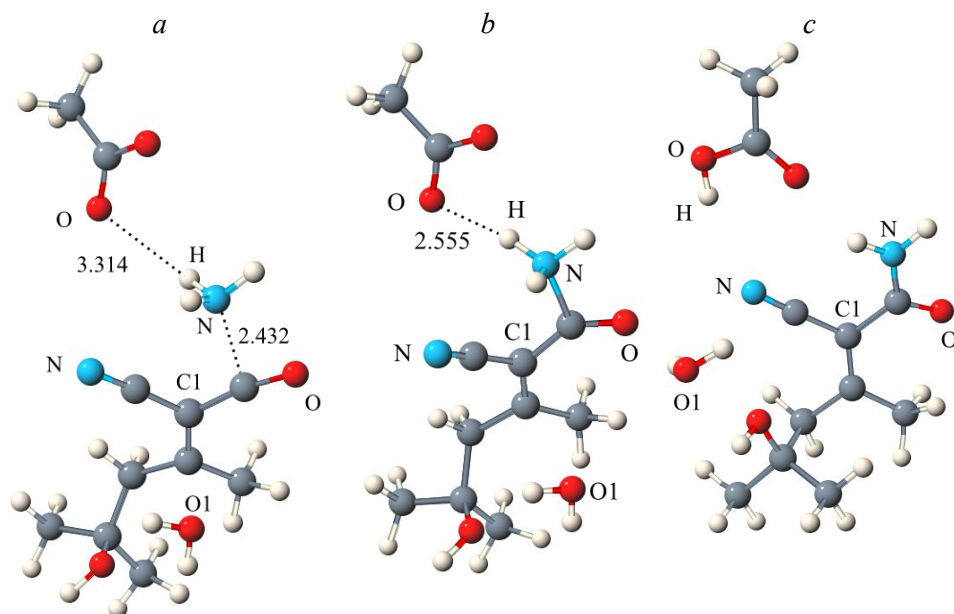


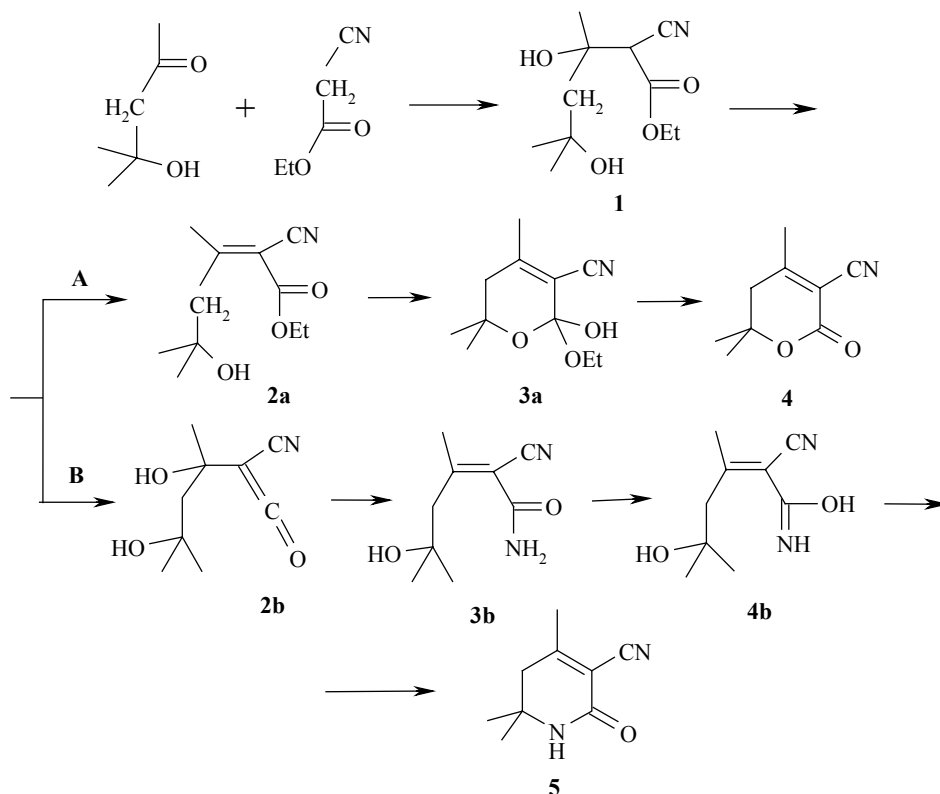
Рис. 6. Взаимодействие протонированного комплекса с ацетат-анионом: *a* – отщепление молекулы H_2O ; *b* – присоединение молекулы аммиака к карбонильной группе; *c* – продукты реакции: амид (*E*)-5-гидрокси-3,5-диметил-2-цианогекс-2-еновой кислоты, уксусная кислота, H_2O

Вначале наблюдается отщепление молекулы H_2O от атома C(1) (рис. 6a). Затем к этому атому углерода присоединяется молекула NH_3 (рис. 6b), и после захвата ацетат-анионом одного из атомов водорода, образуется амид (*E*)-5-гидрокси-3,5-диметил-2-цианогекс-2-еновой кислоты (**3b**) (рис. 6c).

Ранее [5] было показано, что под действием ацетата аммония амидная форма химического соединения легко переходит в иминольную таутомерную форму. Следовательно в условиях изучаемой реакции будет иметь место превращение соединения **3b** в 5-гидрокси-3,5-диметил-2-цианогекс-2-енимидную кислоту (**4b**). Согласно [5], соединение **4b** по механизму внутри- молекулярного нуклеофильного замещения превращается в 4,6,6-три- метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (**5**), т. е. в конечный продукт реакции, идущей по пути **B** (схема 1).

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что взаимодействие диацетонового спирта с циануксусным эфиром в присутствии ацетата аммония представляет собой последовательно-параллельный многостадийный каскадный процесс. Региоселективность реакции обусловлена направлением электрофильной атаки образовавшегося на первой стадии аддукта **1**. При атаке протоном гидроксильной группы реакция протекает по пути **A**, который состоит из последовательно образующихся интермедиатов **2a**, **3a**, и конечным продуктом является лактон **4** (схема 2).

Схема 2



В том случае, когда протон присоединяется к атому кислорода этокси-группы, реализуется маршрут реакции **В**. Вначале образуется кетен **2b**. В условиях избытка ацетата аммония он превращается в амид **3b**, иминольный таутомер которого **4b** далее превращается в продукт реакции лактам **5**.

Следует отметить возросший в последние годы интерес к исследованию каскадных реакций. Это связано в первую очередь с поиском новых стратегий целенаправленного синтеза сложных органических соединений. Различные аспекты этой проблематики отражены в большом числе обзоров и монографий [7–12].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Квантово-химические расчеты были выполнены полуэмпирическим методом AM1 [2] с использованием программного пакета MOPAC 6.0 [13]. Полная оптимизация геометрических параметров всех структур и реакционных комплексов проводилась с ключевыми словами программы EF и PRECISE. Предварительная локализация переходных состояний проводилась методом координаты реакции. Дальнейший поиск осуществлялся минимизацией нормы градиента (NLLSQ). Верификация характера стационарных точек (минимум/максимум) поверхности потенциальной энергии проводилась путем анализа частот колебаний системы. Компьютерный дизайн реакционных систем и post processing визуализация были реализованы с помощью программ ChemCraft [14] и Jmol [15].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Янсоне, М. Флейшер, Г. Андреева, Л. Лейте, Е. Лукевиц, *XTC*, 1863 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1537 (2005)].
2. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
3. K. M. Merz, R. Hoffmann, M. J. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5636 (1989).
4. R. Rajamani, J. Gao, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12768 (2003).
5. М. Флейшер, Д. Янсоне, Л. Лейте, Е. Лукевиц, *XTC*, 209 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 184 (2006)].
6. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, S1 (1987).
7. Т.-Л. Но, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, 1992, 502 p.
8. В. М. Trost, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **34**, 259 (1995).
9. В. П. Литвинов, *Успехи химии*, **72**, 75 (2003).
10. K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 7134 (2006).
11. L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006, 672 p.
12. H. Pellissier, *Tetrahedron*, **62**, 2143 (2006).
13. J. J. P. Stewart, *MOPAC*, Version 6; QCPE N 455: Bloomington, 1984.
14. ChemCraft: <http://chemcraft.boom.ru>.
15. Jmol: <http://www.chem.columbia.edu/~gezelter>.

Латвийский институт органического синтеза,
Puga LV-1006
e-mail: misha@osi.lv

Поступило 05.01.2007