

Посвящается Э. Я. Лукевицу  
в связи с его 70-летием

Л. И. Беленький, И. Д. Нестеров, Н. Д. Чувылкин

### КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛЯРНОСТИ РАСТВОРИТЕЛЯ НА НАПРАВЛЕННОСТЬ СУЛЬФИРОВАНИЯ ПИРРОЛА

Относительная устойчивость изомерных  $\sigma$ -комплексов, образующихся в процессе сульфирования пиррола по  $\alpha$ - или  $\beta$ -положению ( $\alpha$ -изомер энергетически более выгоден), не согласуется с экспериментально установленной позиционной селективностью замещения (образованием  $\beta$ -пирролсульфоукислоты). Однако квантово-химические расчеты энергетических параметров взаимодействия пиррола и  $\text{SO}_3$  с учетом эффекта сольватации в модельном растворителе – хлористом метиле ( $\epsilon = 8.93$ ) – приводят к выводу о том, что для менее выгодного  $\beta$ -изомера  $\sigma$ -комплекса рассчитанная энергия активации перегруппировки в более выгодную  $\beta$ -пирролсульфоукислоту меньше, чем на пути образования  $\alpha$ -пирролсульфоукислоты. Показано, что значительное увеличение полярности модельной среды при переходе к ДМСО ( $\epsilon = 46.7$ ) не приводит к существенному изменению энергетических параметров реакции. Объяснение позиционной селективности при сульфировании пиррола с использованием  $\text{Py}\cdot\text{SO}_3$ , по предварительным данным, связано с участием пиридина в процессе превращения  $\sigma$ -комплексов в продукты. Расчеты проведены методами B3LYP/6-31G(d) и HF/3-21+G с использованием модели перекрывающихся сфер для учета сольватации.

**Ключевые слова:** квантово-химические расчеты, метод B3LYP/6-31G(d), позиционная селективность замещения, сульфирование пиррола.

Ранее [1] с использованием методов *ab initio* (MP2/6-31G(d)//RHF/6-31G(d)) и в рамках теории функционала плотности (B3LYP/6-31G(d)) нами были выполнены расчеты молекул пиррола, фурана, тиюфена, селенофена, а также соответствующих бензаннелированных систем и гетарениевых ионов, возникающих при их C-протонировании. Результаты этих расчетов согласуются в целом с имеющимися экспериментальными данными по позиционной селективности не только для катализируемого кислотами изотопного обмена водорода, но и других реакций электрофильного замещения пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом и их разнообразных производных. Лишь для наиболее активных и наименее селективных соединений – пиррола и его N-замещенных – имеются расхождения с экспериментом: расчеты указанными методами молекул N-замещенных пирролов (заместители при атоме азота R = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ , Ph,  $\text{PhSO}_2$ , 4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ) и гетарениевых ионов, возникающих при их  $\alpha$ - и  $\beta$ -протонировании, предсказывают предпочтительность  $\alpha$ -замещения [2],

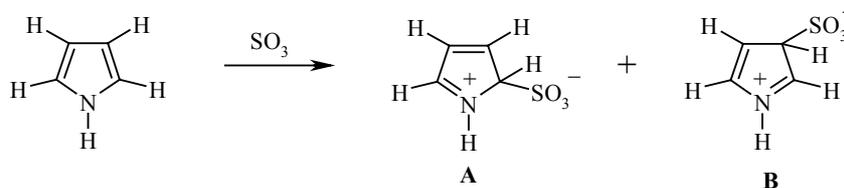
хотя для ряда реакций подобных N-замещенных и самого пиррола известны случаи преимущественного или даже исключительного  $\beta$ -замещения, как это имеет место при силилировании пиррола [3] и сульфировании незамещенного пиррола и N-метилпиррола пиридинсульфотриоксидом [4] (подробнее см., в обобщающей работе [5]).

В работе [5] было высказано предположение, что согласия расчетных данных с экспериментальными можно достичь, если использовать в качестве модельного электрофила не протон, а более близкие к реальным частицы, и учесть влияние растворителя. Действительно, результаты квантово-химических расчетов методами MP2/6-31G(d)//RHF/6-31G(d) и B3LYP/6-31G(d)  $\sigma$ -комплексов, образуемых пирролом, N-метилпирролом и N-(*трет*-бутил)пирролом не с протоном, а с триметилсилил-катионом в качестве модельного электрофила [6], даже без учета влияния растворителя согласуются с экспериментальными данными [3] об образовании  $\beta$ -замещенных при триметилсилилировании триметилсилилтрифлатом пиррола и его N-замещенных.

Однако исследование методом B3LYP/6-31G(d) сульфирования тех же пирролов с использованием в качестве электрофила молекулы SO<sub>3</sub> [6] дало не вполне однозначные результаты: с одной стороны, они указывали на предпочтительность  $\sigma$ -комплексов, образующихся при атаке  $\alpha$ -положения, а с другой – свидетельствовали о большей термодинамической выгодности  $\beta$ -сульфокислот и ее возрастании при переходе от пиррола к N-метилпирролу и далее к N-(*трет*-бутил)пирролу. Эти результаты были интерпретированы с учетом обратимости первой стадии сульфирования и повышенной стабильности  $\sigma$ -комплексов, возникающих при атаке  $\alpha$ -положения.

Недавно нами было показано [7], что при квантово-химическом рассмотрении ключевой стадии реакции образования  $\alpha$ - и  $\beta$ -пирролсульфокислот – внутримолекулярной перегруппировки соответствующих изомерных интермедиатов,  $\sigma$ -комплексов **A** и **B** (схема 1) – результаты расчетов не противоречат экспериментальным данным только при учете влияния растворителя.

Схема 1



Рассчитанные методом B3LYP/6-31G(d) [7] энергии активации внутримолекулярной перегруппировки указанных изомерных  $\sigma$ -комплексов в газовой фазе близки, причем энергетический барьер на пути образования  $\alpha$ -пирролсульфокислоты даже несколько меньше. Учет влияния модельного растворителя, в качестве которого выступал

хлористый метилен, в рамках модели перекрывающихся сфер (DPCM) [8] привел к увеличению энергии активации внутримолекулярной перегруппировки интермедиата **A**: его энергия сольватации оказалась больше, чем для соответствующего ему переходного состояния перегруппировки. Напротив, при учете сольватации изомеров  $\sigma$ -комплекса и переходного состояния энергетический барьер на пути образования  $\beta$ -пирролсульфо кислоты стал значительно меньше, чем в случае перегруппировки изомерного интермедиата **A**. В совокупности с термодинамическим предпочтением  $\beta$ -изомера сульфокислоты это согласуется с экспериментальными данными о преимущественном образовании  $\beta$ -пирролсульфо кислоты.

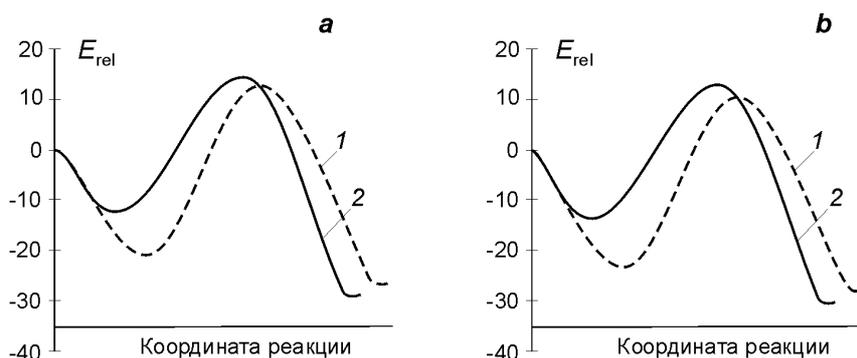
Поскольку рассмотрение взаимодействия пиррола с  $\text{SO}_3$  в среде хлористого метилена ( $\epsilon = 8.93$ ) привело [7] даже к качественно иному, по сравнению с неполярной газовой фазой ( $\epsilon = 1$ ), выводу об относительной предпочтительности  $\alpha$ - и  $\beta$ -путей замещения, в настоящей работе изучен эффект увеличения полярности модельной среды. Для анализа была выбрана среда ДМСО ( $\epsilon = 46.7$ ) в сравнении с уже изученным хлористым метиленом. Расчеты проведены в рамках теории функционала плотности методом B3LYP/6-31G(d) с использованием пакета программ Gaussian 98; как и ранее, учет эффекта сольватации осуществлен с помощью модели перекрывающихся сфер (DPCM) [8].

В таблице представлены относительные энергии образования интермедиатов **A** и **B** (схема 1) из пиррола и  $\text{SO}_3$  ( $E_{\text{int}}$ ) (за ноль приняты суммарные значения энергий пиррола и  $\text{SO}_3$ , соответственно, в хлористом метилене и ДМСО), энергии активации их внутримолекулярной перегруппировки ( $E_a$ ) в конечные  $\alpha$ - и  $\beta$ -пирролсульфо кислоты, относительные энергии продуктов реакции ( $E_{\text{prod}}$ ), а также разности энергий соответствующих изомеров ( $\Delta E_{\text{int}}$ ,  $\Delta E_{\text{TS}}$  и  $\Delta E_{\text{prod}}$ ), рассчитанные для сред хлористого метилена и ДМСО.

Т а б л и ц а 1

**Относительные энергии и их разности для  $\sigma$ -комплексов **A** и **B** ( $E_{\text{int}}$  и  $\Delta E_{\text{int}}$ ), изомерных форм сульфокислоты ( $E_{\text{prod}}$  и  $\Delta E_{\text{prod}}$ ), переходных состояний  $\text{TS}_\alpha$  и  $\text{TS}_\beta$  ( $\Delta E_{\text{TS}}$ ) и энергии активации внутримолекулярной перегруппировки  $\sigma$ -комплексов (рис. 2) в  $\alpha$ - и  $\beta$ -формы сульфокислоты ( $E_a$ ), ккал/моль**

Модельная среда	$E_{\text{int}}^\alpha$	$E_{\text{int}}^\beta$	$\Delta E_{\text{int}}$	$E_a^\alpha$	$E_a^\beta$	$\Delta E_{\text{TS}}$	$E_{\text{prod}}^\alpha$	$E_{\text{prod}}^\beta$	$\Delta E_{\text{prod}}$
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ( $\epsilon = 8.93$ )	-20.9	-12.0	-8.9	33.5	26.2	-1.6	-25.6	-28.0	2.4
ДМСО ( $\epsilon = 46.70$ )	-23.2	-13.4	-9.8	33.7	26.1	-2.2	-27.1	-29.6	2.5



Энергетические профили альтернативных путей сульфирования пиррола. За ноль относительной энергии системы ( $E_{rel}$ , ккал/моль) принята суммарная энергия исходных пиррола и  $SO_3$  в хлористом метиле (рис. *a*) и ДМСО (рис. *b*): 1 –  $\alpha$ -путь, 2 –  $\beta$ -путь

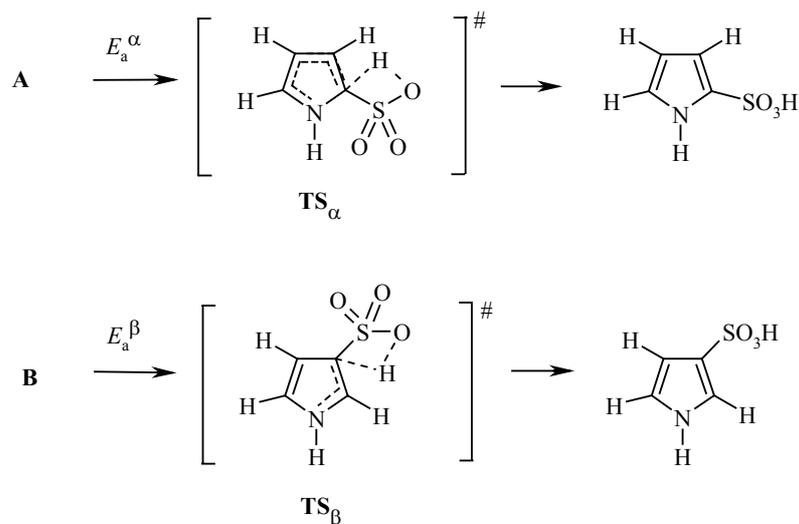
В обеих средах присоединение молекулы  $SO_3$  к пирролу как в  $\alpha$ -, так и в  $\beta$ -положение, по данным расчетов, происходит безактивационно с образованием соответствующих  $\sigma$ -комплексов **A** и **B** (рисунок). Предпочтительной является атака  $\alpha$ -положения, ведущая к образованию термодинамически более выгодного интермедиата **A** ( $\Delta E_{int} < 0$ , таблица). Разность энергий  $\Delta E_{int}$   $\sigma$ -комплексов **A** и **B** свидетельствует о значительном преобладании  $\sigma$ -комплекса **A** в предполагаемой равновесной смеси изомеров. В хлористом метиле доля  $\sigma$ -комплекса **B** при обычных условиях должна быть  $\sim 3 \cdot 10^{-5} \%$  от общего числа молекул при оценке соотношения изомеров по Больцману:

$$N_{\alpha}/N_{\beta} = \exp[-(\Delta E_{int})/RT], \quad (1)$$

где  $N_{\alpha}$  и  $N_{\beta}$  – количество молекул изомерных  $\sigma$ -комплексов **A** и **B** в 1 моль равновесной смеси;  $\Delta E_{int} = E_{int}^{\alpha} - E_{int}^{\beta}$  – разность энергий изомеров;  $R$  – универсальная газовая постоянная;  $T$  – абсолютная температура. При переходе к более полярной среде ДМСО выигрыш в энергии при образовании комплексов **A** и **B** из исходных пиррола и  $SO_3$  увеличивается ( $E_{int}$ , таблица). При этом энергетическое преимущество ( $\Delta E_{int}$ ) интермедиата **A** по сравнению с **B** заметно возрастает и доля интермедиата **B** в равновесной смеси **A** и **B**, оцененная по уравнению (1), уменьшается примерно в пять раз ( $6 \cdot 10^{-6} \%$  от общего числа молекул) по сравнению со средой хлористого метилена.

Вторая стадия процесса образования сульфокислоты в простейшем случае может свестись к внутримолекулярной перегруппировке  $\sigma$ -комплекса: переносу *inco*-протона к одному из атомов кислорода сульфогруппы через четырехчленное переходное состояние (схема 2).

Схема 2



Как в среде хлористого метилена, так и в ДМСО переходное состояние  $\text{TS}_\alpha$  перегруппировки, приводящей к  $\alpha$ -изомеру сульфокислоты, энергетически более выгодно, чем его  $\beta$ -аналог  $\text{TS}_\beta$  (рисунок;  $\Delta E_{\text{TS}} < 0$ , таблица). При этом различие в энергиях переходных состояний  $\text{TS}_\alpha$  и  $\text{TS}_\beta$   $\Delta E_{\text{TS}}$  незначительно по сравнению с термодинамическим преимуществом интермедиата **A** по отношению к **B** ( $\Delta E_{\text{int}}$ , таблица), и менее выгодный  $\beta$ -изомер  $\sigma$ -комплекса **B** по энергии оказывается ближе к переходному состоянию  $\text{TS}_\beta$ , чем  $\alpha$ -изомер **A** к изомерному аналогу  $\text{TS}_\alpha$ . Вследствие этого активационный барьер  $E_a$  на пути образования  $\beta$ -пирролсульфокислоты оказывается существенно ниже, чем для  $\alpha$ -изомера (таблица). Если оценить отношение констант скоростей перегруппировки  $\beta$ - и  $\alpha$ -изомеров  $\sigma$ -комплекса по формуле:

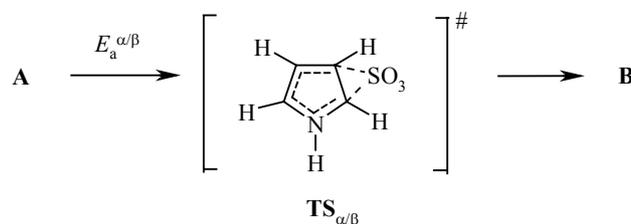
$$k_\beta/k_\alpha = \exp[-(E_a^\beta - E_a^\alpha)/RT], \quad (2)$$

где  $k_\alpha$  и  $k_\beta$  – константы скоростей перегруппировки соответственно  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров  $\sigma$ -комплексов в сульфокислоты;  $E_a^\alpha$  и  $E_a^\beta$  – энергии активации этих процессов, то, по данным расчета, для хлористого метилена при обычных условиях оно составит  $\sim 2.5 \cdot 10^5$ . При переходе к среде ДМСО увеличение разности энергий переходных состояний  $\text{TS}_\alpha$  и  $\text{TS}_\beta$   $\Delta E_{\text{TS}}$  оказывается сопоставимо с увеличением разности энергий интермедиатов **A** и **B**  $\Delta E_{\text{int}}$  (таблица). При этом активационный барьер  $E_a$  на пути образования  $\beta$ -пирролсульфокислоты несколько уменьшается, и отношение констант скоростей перегруппировки  $\beta$ - и  $\alpha$ -изомеров  $\sigma$ -комплекса ( $k_\beta/k_\alpha$ ), оцененное по уравнению (2), составляет  $\sim 4 \cdot 10^5$  против  $2.5 \cdot 10^5$  для хлористого метилена.

Наличие хотя бы незначительного количества менее выгодного интермедиата **B** в реакционной смеси, дающее возможность протекания

реакции по менее затрудненному пути образования  $\beta$ -пирролсульфо-кислоты, может обеспечиваться за счет обратимости первой стадии сульфирования [6] или посредством  $\alpha/\beta$ -миграции группы  $\text{SO}_3$  в  $\sigma$ -комплексе (схема 3).

Схема 3



И в среде хлористого метилена, и в ДМСО более вероятным представляется осуществление  $\alpha/\beta$ -миграции, требующее меньших энергетических затрат. Так, рассчитанная для раствора в хлористом метилена энергия активации  $E_a^{\alpha/\beta}$  изомеризации комплекса **A** в изомер **B** составляет всего лишь 11.0 ккал/моль, тогда как при диссоциации **A** на исходные пиррол и  $\text{SO}_3$  требуется затратить 20.9 ккал/моль ( $-E_{\text{int}}^{\alpha}$ , таблица). В случае ДМСО энергия активации  $E_a^{\alpha/\beta}$  незначительно возрастает по сравнению с рассчитанной для хлористого метилена, составляя 12.6 ккал/моль, и соотношение энергетических затрат на путях изомеризации и диссоциации комплекса **A** (12.6 против 23.2 ккал/моль соответственно) по-прежнему свидетельствует в пользу осуществления  $\alpha/\beta$ -миграции.

Расчетные термодинамические характеристики завершающего этапа реакции как для хлористого метилена, так и для ДМСО свидетельствуют о предпочтительности образования  $\beta$ -пирролсульфо-кислоты (рисунок;  $E_{\text{prod}}$ , таблица): в отличие от менее выгодного  $\beta$ -изомера **B** интермедиата,  $\beta$ -сульфо-кислота обладает меньшей энергией, чем ее  $\alpha$ -изомер ( $\Delta E_{\text{prod}} > 0$ ). При некотором уменьшении относительных энергий  $E_{\text{prod}}^{\alpha}$  и  $E_{\text{prod}}^{\beta}$  количественное выражение термодинамического преимущества  $\beta$ -формы сульфокислоты ( $\Delta E_{\text{prod}}$ ) остается практически неизменным при переходе от хлористого метилена к ДМСО.

В целом, сопоставление энергетических параметров взаимодействия молекул пиррола и  $\text{SO}_3$ , рассчитанных для модельных сред хлористого метилена и ДМСО, показывает, что значительное различие в полярности растворителя не оказывает существенного влияния на количественные соотношения термодинамических и кинетических характеристик  $\alpha$ - и  $\beta$ -путей замещения и, как следствие, на качественный вывод. Преимущество образования  $\beta$ -пирролсульфо-кислоты, выявленное, в отличие от газовой фазы, для обеих полярных сред, чуть отчетливее выражено в случае ДМСО. Выполненные квантово-химические расчеты с учетом влияния растворителя позволяют вполне адекватно охарактеризовать его роль в определении энергетических параметров механизма реакции сульфирования.

Помимо учета сольватации, важным направлением в приближении расчетной модели реакции к реальным условиям сульфирования пиррола является изучение роли основания. Наиболее существенной для

обеспечения энергетической предпочтительности одного из путей реакции представляется возможность образования продуктов за счет депротонирования  $\alpha$ - и  $\beta$ -интермедиатов **A** и **B**. В качестве основания при этом может выступать пиридин, освобождающийся в результате взаимодействия  $\text{Py}\cdot\text{SO}_3$  и пиррола на стадии образования  $\sigma$ -комплексов. К данному моменту нами получены предварительные результаты методом HF/3-21+G [8] при изучении депротонирования  $\alpha$ - и  $\beta$ -интермедиатов пиридином в газовой фазе. Рассчитанные энергии активации (5.2 против 9.3 ккал/моль для  $\beta$ - и  $\alpha$ -изомера соответственно) и отношение констант скоростей ( $k_\beta/k_\alpha \approx 1.0 \cdot 10^3$ ), оцененное по формуле (2), свидетельствуют о преимуществе  $\beta$ -пути протекания реакции сульфирования пиррола при использовании  $\text{Py}\cdot\text{SO}_3$ . Более углубленное изучение роли основания, в том числе с учетом эффектов сольватации, станет предметом наших дальнейших исследований.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. И. Беленький, И. А. Суслов, Н. Д. Чувылкин, *XTC*, 38 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 36 (2003)].
2. L. I. Belen'kii, T. G. Kim, I. A. Suslov, N. D. Chuvylkin, *ARKIVOC*, xiii, 59 (2003).
3. M. W. Majchrzak, G. Simchen, *Tetrahedron*, **42**, 1299 (1986).
4. A. Mizuno, Y. Kan, H. Fukami, T. Kamei, K. Miyazaki, S. Matsuki, Y. Oyama, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6605 (2000).
5. Л. И. Беленький, Т. Г. Ким, И. А. Суслов, Н. Д. Чувылкин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 837 (2005).
6. Л. И. Беленький, Н. Д. Чувылкин, А. И. Серых, И. А. Суслов, *ЖОрХ*, **41**, 1362 (2005).
7. Л. И. Беленький, И. Д. Нестеров, Н. Д. Чувылкин, *XTC*, 1647 (2006).
8. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. S. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Peterson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malik, A. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. V. Gill, B. Johnson, W. Heng, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian 98, Revision A. 5*, Gaussian Inc., Pittsburgh (PA), 1998.

Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Москва 119991  
e-mail: libel@ioc.ac.ru

Поступило 05.10.2006