

Посвящается Михаилу Григорьевичу Воронкову

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

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА СУЛЬФИРОВАНИЯ ПИРРОЛА

В рамках теории функционала плотности (метод B3LYP/6-31G(d)) проведено детальное квантово-химическое изучение сульфирования пиррола с учетом влияния растворителя (модель перекрывающихся сфер) на энергетические характеристики образования и возможные пути превращения σ -комплексов, образующихся при атаке α - и β -положений гетероцикла. Рассмотрена возможность взаимопревращения указанных изомерных σ -комплексов посредством α/β -миграции группы SO_3 . Образование пирролсульфокислот изучено на примере внутримолекулярной перегруппировки σ -комплексов. Сопоставление соответствующих энергий активации показывает, что, в отличие от реакции в газовой фазе, образование β -сульфокислоты становится предпочтительным в среде хлористого метилена: энергия сольватации α -изомера σ -комплекса больше энергии для переходного состояния его перегруппировки и ее продукта – α -пирролсульфокислоты, а это приводит к увеличению кинетического барьера и уменьшению выигрыша в энергии на пути образования последней. Обратная тенденция в изменении энергетических характеристик на пути к β -изомеру при учете сольватации приводит к согласию данных расчета с экспериментально наблюдаемым преимущественным образованием β -пирролсульфокислоты.

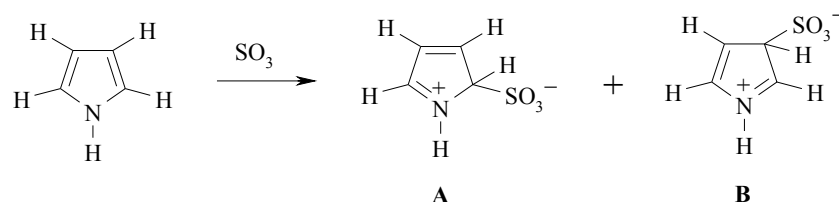
Ключевые слова: квантово-химические расчеты, метод B3LYP/6-31G(d), позиционная селективность замещения. сульфирование пиррола.

Результаты расчетов [1], которые были выполнены методами *ab initio* (MP2/6-31G(d)//RHF/6-31G(d)) и в рамках теории функционала плотности (B3LYP/6-31G(d)) для молекул пиррола, фурана, тιοфена, селенофена, а также соответствующих бензаннелированных систем и гетарениевых ионов, возникающих при C-протонировании, в целом согласуются с имеющимися экспериментальными данными по позиционной селективности не только для катализируемого кислотами изотопного обмена водорода, но и для других реакций электрофильного замещения пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом и ряда их производных. Только для наиболее активных и наименее селективных молекул пиррола и его N-замещенных имеются расхождения с экспериментом: исследование методами RHF/6-31G(d), MP2/6-31G(d)//RHF/6-31G(d) и B3LYP/6-31G(d) молекул разнообразных N-замещенных пирролов и гетарениевых ионов, возникающих при их α - и β -протонировании, предсказывает во всех случаях предпочтительность α -замещения [2], хотя для ряда реакций подобных N-замещенных и самого пиррола известны случаи преимущественного β -замещения (см., в частности, обобщающую работу [3]).

В работе [3] 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. Результаты квантово-химических расчетов методами MP2/6-31G(d)//RHF/6-31G(d) и B3LYP/6-31G(d) σ -комплексов, образуемых пирролом, N-метилпирролом и N-(*трет*-бутил)-пирролом не с протоном, а с триметилсилил-катионом в качестве модельного электрофила, даже без учета влияния растворителя согласуются с экспериментальными данными об образовании β -замещенных при триметилсилилировании триметилсилилтрифлатом пиррола и его N-замещенных [4]. Однако результаты исследования методом B3LYP/6-31G(d) сульфирования тех же пирролов с использованием в качестве электрофила молекулы SO₃ [4] оказались не вполне однозначными, поскольку указывали на предпочтительность σ -комплексов, образующихся при атаке α -положения, но в то же время свидетельствовали о большей термодинамической выгодности β -сульфокислот и ее возрастании при переходе от пиррола к N-метилпирролу и далее к N-(*трет*-бутил)пирролу. Для объяснения такого противоречия в работе [4] было высказано предположение о том, что более стабильные σ -комплексы, образующиеся при атаке α -положения, медленнее превращаются в α -сульфокислоту, чем изомерные σ -комплексы, возникающие при атаке β -положения, – в β -сульфокислоту, причем количество минорного β -интермедиата восполняется за счет обратимости первой стадии сульфирования.

Цель настоящей работы – более детальное квантово-химическое изучение сульфирования пиррола с учетом влияния растворителя на образование и возможные пути превращения σ -комплексов **A** и **B** (схема 1).



Расчеты проведены в рамках теории функционала плотности методом B3LYP/6-31G(d) с использованием пакета программ Gaussian 98; учет эффекта сольватации осуществлен с помощью модели перекрывающихся сфер (DPCM) [5]. В качестве модельного растворителя использован хлористый метилен. В данной статье мы сосредоточились именно на влиянии растворителя, поскольку воздействие других факторов требует отдельного специального исследования. Эти вопросы находятся в процессе изучения, однако уже сейчас можно отметить, что, например, некоторое расширение базисного набора функций и учет нулевых колебаний не влияют на качественное изменение изложенных ниже результатов.

В начале первой стадии реакции предпочтительность зарождения связи между атомом серы молекулы SO₃ и одним из атомов углерода пиррола, согласно теории граничных орбиталей, отдается атому в α -положении, имеющему больший коэффициент ВЗМО (0.66 против 0.37 для β -атома для газовой фазы, по данным расчетов методом B3LYP). Учет сольватации

не приводит к изменению значений коэффициентов и на данном этапе не корректирует известной тенденции.

Относительные энергии (E_{rel}) образования интермедиатов **A** и **B** из пиррола и SO_3 (ΔE_1) (в растворе – относительно сольватированных пиррола и SO_3), энергии активации их перегруппировки (E_a) в конечные α - и β -сульфо кислоты путем переноса *inco*-протона от атома углерода к одному из атомов кислорода сульфогруппы, а также относительные энергии продуктов реакции (ΔE_2) приведены в табл. 1. Согласно результатам расчетов, присоединение молекулы SO_3 к пирролу как в α -, так и в β -положение происходит безактивационно с образованием соответствующих σ -комплексов **A** и **B** (рис. 1). Предпочтительной является атака α -положения, ведущая к образованию термодинамически более выгодного интермедиата **A** (табл. 1).

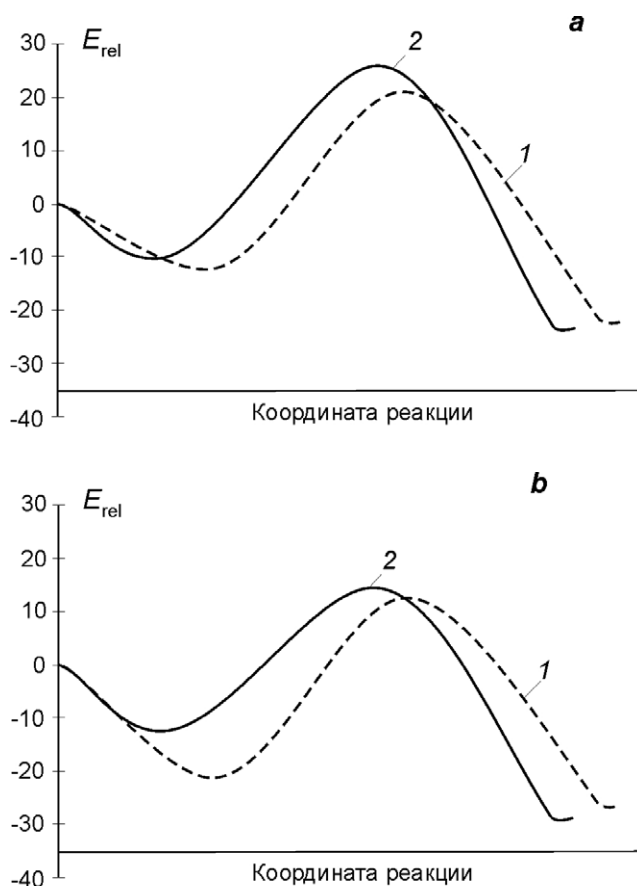


Рис. 1. Энергетические профили альтернативных путей сульфирования пиррола. За ноль относительной энергии системы (E_{rel} , ккал/моль) принята суммарная энергия изолированных молекул пиррола и SO_3 в газовой фазе (а) и среде хлористого метилена (b): 1 – α -путь, 2 – β -путь

По данным расчетов для газовой фазы (рис. 1, а), различие в энергиях σ -комплексов **A** и **B** должно привести к значительному преобладанию

формы **A** в предполагаемой равновесной смеси изомеров, то есть доля β -изомера **B** при обычных условиях не должна превышать 2% от общего числа молекул, что свидетельствует не в пользу преимущественного образования β -пирролсульфокислоты в результате реакции в газовой фазе. Указанное соотношение изомеров оценено по Больцману в предположении, что предэкспоненциальные множители для α - и β -замещенных и другие соответствующие факторы одинаковы:

$$N_{\alpha}/N_{\beta} = \exp[-(E^{\alpha} - E^{\beta})/RT], \quad (1)$$

где N_{α} и N_{β} – число молекул α - и β -изомеров σ -комплекса в 1 моль равновесной смеси, E^{α} и E^{β} – энергии изомеров, R – универсальная газовая постоянная, T – абсолютная температура.

Сольватация существенно влияет на энергетические и структурные характеристики участников реакции. В табл. 2 представлены энергии сольватации ΔE_{solv} интермедиатов **A** и **B**, переходных состояний TS_{α} и TS_{β} при переносе *inco*-протона, переходного состояния α/β -миграции группы SO_3 $\text{TS}_{\alpha/\beta}$ и изомерных пирролсульфокислот, а также значения соответствующих дипольных моментов. Геометрические параметры приведены в табл. 3. По сравнению с газовой фазой, в растворе для обоих интермедиатов **A** и **B** наблюдается укорочение "двойных" связей ($\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(4)}$ и $\text{C}_{(5)}-\text{N}_{(1)}$ в молекуле **A**; $\text{N}_{(1)}-\text{C}_{(2)}$ и $\text{C}_{(4)}-\text{C}_{(5)}$ в молекуле **B**) и удлинение "одинарных" ($\text{N}_{(1)}-\text{C}_{(2)}$, $\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(3)}$, $\text{C}_{(4)}-\text{C}_{(5)}$ и $\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(3)}$, $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(4)}$, $\text{C}_{(5)}-\text{N}_{(1)}$ в **A** и **B** соответственно), а также значительное укорачивание связей $\text{C}-\text{S}$, что указывает на увеличение устойчивости σ -комплексов при учете сольватации.

Выигрыш в энергии при образовании комплексов **A** и **B** из исходных пиррола и SO_3 увеличивается при переходе к раствору (табл. 1), причем термодинамическая предпочтительность более полярного α -изомера **A** (табл. 2) значительно возрастает (рис. 1, *b*). По сравнению с газовой фазой доля интермедиата **B** в равновесной смеси **A** и **B**, оцененная по уравнению (1), ничтожно мала ($\sim 3 \cdot 10^{-5}\%$ от общего числа молекул), что не позволяет объяснить преимущественное образование продукта β -замещения эффектом растворителя на данном этапе реакции.

Т а б л и ц а 1

Относительные энергии σ -комплексов **A** и **B** (ΔE_1), изомерных пирролсульфокислот (ΔE_2) и энергии активации внутримолекулярной перегруппировки (E_a) через переходные состояния TS_{α} и TS_{β} (рис. 2)

Модельная среда	ΔE_1 , ккал/моль		E_a , ккал/моль		ΔE_2 , ккал/моль	
	A	B	TS_{α}	TS_{β}	α -Сульфо-кислота	β -Сульфо-кислота
Газовая фаза	-11.8	-9.6	32.5	34.9	-21.5	-22.3
CH_2Cl_2	-20.9	-12.0	33.5	26.2	-25.6	-28.0

Т а б л и ц а 2

Энергии сольватации σ -комплексов А и В, переходных состояний TS_{α} и TS_{β} (рис. 2), переходного состояния $TS_{\alpha/\beta}$ (рис. 3) и изомерных α - и β -сульфокислот (ΔE_{solv}), а также значения их дипольных моментов в газовой фазе и хлористом метиле

Свойство	А	В	TS_{α}	TS_{β}	$TS_{\alpha/\beta}$	α -Сульфокислота	β -Сульфокислота
ΔE_{solv} , ккал/моль	-13.5	-6.8	-12.6	-15.5	-5.0	-8.5	-10.1
μ (газ), D	6.45	4.77	8.19	10.20	4.05	3.99	5.43
μ (раствор), D	11.15	9.42	10.24	12.69	5.85	5.47	6.20

Т а б л и ц а 3

Длины связей (l) пиррольного цикла и C-S в молекуле пиррола, σ -комплексах А и В, переходных состояниях TS_{α} и TS_{β} (рис. 2), переходном состоянии $TS_{\alpha/\beta}$ (рис. 3) и α - и β -сульфокислотах в газовой фазе и хлористом метиле

Связь	$l, \text{\AA}$							
	Пиррол	А	В	TS_{α}	TS_{β}	$TS_{\alpha/\beta}$	α -Сульфокислота	β -Сульфокислота
Газовая фаза								
N(1)-C(2)	1.375	1.404	1.358	1.402	1.339	1.368	1.376	1.363
C(2)-C(3)	1.378	1.420	1.390	1.420	1.410	1.390	1.380	1.380
C(3)-C(4)	1.425	1.380	1.430	1.390	1.450	1.420	1.410	1.420
C(4)-C(5)	1.378	1.400	1.370	1.400	1.360	1.370	1.380	1.370
C(5)-N(1)	1.375	1.340	1.380	1.340	1.400	1.370	1.360	1.380
C(2)-S(6)	-	2.240	-	1.870	-	2.790	1.740	-
C(3)-S(6)	-	-	2.610	-	1.890	2.830	-	1.740
Хлористый метилен								
N(1)-C(2)	1.374	1.429	1.331	1.403	1.332	1.363	1.376	1.359
C(2)-C(3)	1.379	1.450	1.420	1.430	1.420	1.400	1.380	1.380
C(3)-C(4)	1.425	1.360	1.450	1.380	1.450	1.420	1.410	1.420
C(4)-C(5)	1.379	1.420	1.350	1.400	1.350	1.370	1.380	1.370
C(5)-N(1)	1.374	1.320	1.400	1.330	1.390	1.370	1.360	1.370
C(2)-S(6)	-	1.990	-	1.840	-	2.670	1.730	-
C(3)-S(6)	-	-	2.200	-	1.840	2.700	-	1.730

Вторая стадия процесса образования сульфокислоты в простейшем случае может свестись к внутримолекулярной перегруппировке σ -комплекса: переносу *инсо*-протона к одному из атомов кислорода сульфогруппы через

четырёхчленное переходное состояние (рис. 2, табл. 3). Как и в случае интермедиатов **A** и **B**, переходное состояние перегруппировки α -изомера TS_α энергетически более выгодно, чем его β -аналога TS_β (рис. 1). При рассмотрении системы в газовой фазе (рис. 1, *a*) численное выражение этого преимущества сопоставимо с различием в энергиях σ -комплексов **A** и **B**. В совокупности это приводит к близким значениям энергий активации процессов перегруппировки α - и β -изомеров в газовой фазе (E_a , табл. 1). Энергетический барьер на пути образования α -пирролсульфо кислоты тем не менее ниже, чем в случае β -изомера. Если аналогично уравнению (1) оценить отношение констант скоростей перегруппировки β - и α -изомеров σ -комплекса по формуле:

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

где k_α и k_β – константа скоростей перегруппировки, соответственно, α - и β -изомеров σ -комплекса в сульфокислоты, E_a^α и E_a^β – энергия активации этих процессов, то для обычных условий оно составит примерно 0.02. Следовательно, кинетические параметры, оцененные для газовой фазы, свидетельствуют в пользу пути α -замещения.

При переходе к среде хлористого метилена энергии переходных состояний TS_α и TS_β заметно уменьшаются за счет сольватации (табл. 2), тогда как их геометрические параметры остаются во многом схожими с рассчитанными для газовой фазы (табл. 3). В отличие от интермедиатов **A** и **B**, более полярным является β -изомер переходного состояния TS_β , и при учете сольватации в большей степени уменьшается энергия его, а не менее полярного α -изомера TS_α (табл. 2). При этом разность энергий переходных состояний TS_α и TS_β становится незначительной по сравнению с термодинамическим преимуществом интермедиата **A** в растворе (рис. 1, *b*), и менее выгодный β -изомер σ -комплекса **B** по энергии оказывается ближе к переходному состоянию TS_β , чем α -изомер **A** к изомерному аналогу TS_α . Вследствие этого активационный барьер E_a на пути образования β -пирролсульфо кислоты существенно ниже (табл. 1), и отношение констант скоростей перегруппировки β - и α -изомеров σ -комплекса (k_β/k_α), оцененное по уравнению (2), составляет уже не 0.02 (см. выше), а примерно $2.5 \cdot 10^5$.

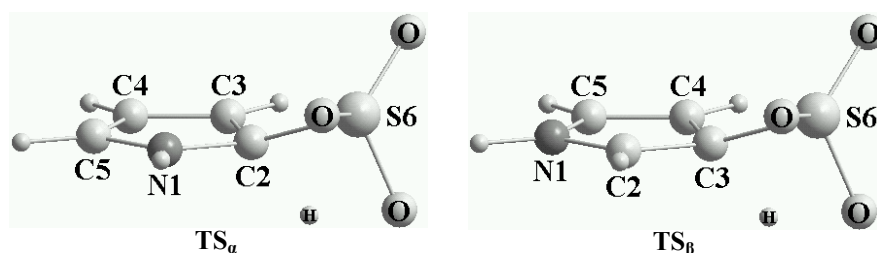


Рис. 2. Переходные состояния внутримолекулярного переноса *inco*-протона к атому кислорода сульфогруппы

Следовательно, рассчитанные с учетом эффекта сольватации кинетические параметры превращения σ -комплексов **A** и **B** в продукты реакции позволяют дать объяснение преимущественному образованию β -изомера

пирролсульфоукислоты. Однако сама возможность перегруппировки, ведущей к наблюдаемому продукту, должна быть обеспечена наличием хотя бы незначительного количества его предшественника – термодинамически менее выгодного интермедиата **B** – в реакционной смеси.

Как отмечено выше, существование некоторой доли σ -комплексов **B** в ходе реакции может достигаться за счет обратимости первой стадии сульфирования. Более вероятной, однако, представляется возможность поддержания концентрации интермедиата **B** посредством α/β -миграции группы SO_3 в σ -комплексе **A** через переходное состояние $\text{TS}_{\alpha/\beta}$ (рис. 3). Действительно, рассчитанная энергия активации превращения комплекса **A** в изомер **B** в газовой фазе составляет всего лишь 2.5 ккал/моль, тогда как при диссоциации **A** на исходные пиррол и SO_3 требуется затратить 11.8 ккал/моль (табл. 1). Растворитель не столь значительно влияет на энергию переходного состояния $\text{TS}_{\alpha/\beta}$, как в случае σ -комплекса **A** (табл. 2), и соотношение энергетических затрат, необходимых для осуществления изомеризации и диссоциации, по-прежнему, свидетельствует в пользу α/β -миграции: 11.0 против 20.9 ккал/моль соответственно. Следовательно, α/β -миграция способна обеспечить наличие необходимого количества интермедиата **B** в реакционной смеси и кинетический контроль образования β -изомера сульфокислоты на стадии протонного переноса (перегруппировки) в σ -комплексах.

Термодинамические характеристики завершающего этапа реакции также свидетельствуют о предпочтительности β -замещения. По результатам расчетов для газовой фазы, выигрыш в энергии при превращении термодинамически менее выгодного интермедиата **B** в β -пирролсульфокислоту, более устойчивую по сравнению с α -изомером (рис. 1, *a*), препятствует осуществлению α -замещения (табл. 1). В растворе энергии обоих изомеров сульфокислоты заметно уменьшаются (табл. 2), в отличие от их геометрических параметров, остающихся практически неизменными (табл. 3), причем разность энергий (рис. 1, *b*) при этом увеличивается вследствие преобладающей сольватации более полярного β -изомера (табл. 2). В совокупности с изменениями относительных энергий σ -комплексов в пользу α -изомера **A** (рис. 1, *b*), значительное уменьшение энергии β -пирролсульфокислоты при учете влияния растворителя приводит к еще более выраженному энергетическому предпочтению β -замещения по сравнению с газовой фазой (табл. 1).

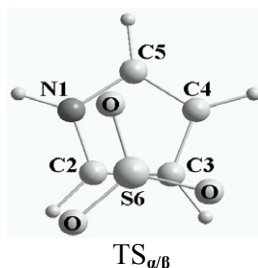


Рис. 3. Переходное состояние α/β -миграции сульфогруппы.

Таким образом, рассмотрение расчетных энергетических характеристик взаимодействия пиррола с SO_3 в модельной среде хлористого метилена наглядно свидетельствует в пользу преимущественного

образования β -пирролсульфокислоты. Сравнение результатов, полученных для раствора и газовой фазы, позволило прояснить роль растворителя. Энергия сольватации α -интермедиата **A** больше, чем для переходного состояния его перегруппировки **TS _{α}** и α -пирролсульфокислоты, что приводит к увеличению активационного барьера и уменьшению термодинамического выигрыша в энергии на пути образования этой формы. Обратное соотношение энергий сольватации трех соответствующих β -изомеров (σ -комплексов, **TS** и конечных продуктов), напротив, облегчает образование β -пирролсульфокислоты. Вместе с тем, более глубокое понимание влияния полярности среды на маршруты сульфирования пиррола требует дальнейшего изучения.

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. Л. И. Беленький, Т. Г. Ким, И. А. Суслов, Н. Д. Чувылкин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 837 (2005).
4. Л. И. Беленький, Н. Д. Чувылкин, А. И. Серых, И. А. Суслов, *ЖОрХ*, **41**, 1362 (2005).
5. 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. Menucci, 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,
119991 Москва
e-mail: libel@ioc.ac.ru

Поступило 28.08.2006
После доработки 12.10.2006