

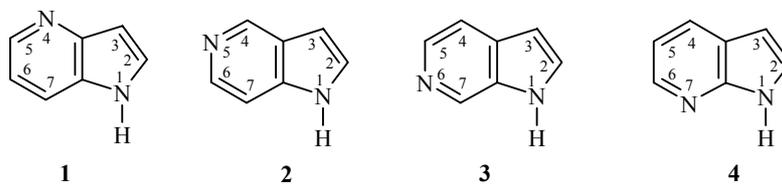
Дж. А. Кереселидзе, З. В. Пачулия, Т. Ш. Заркуа, Ш. А. Самсония

КОРРЕЛЯЦИИ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
АЗАИНДОЛОВ И ИХ РЕАКЦИИ

Квантово-химическим полуэмпирическим методом AM1 рассчитаны энтальпии образования, энергии ионизации, сродство к электрону, разности энергий высшей заполненной и низшей вакантной орбиталей, заряды на атомах, порядки связей и дипольные моменты для 4-, 5-, 6- и 7-азаиндолов. Построены корреляции между рассчитанными физико-химическими характеристиками и константами *para*-заместителей по Гаммету и индукционными константами. Количественно описан перенос протона $1\text{H} \rightarrow 7\text{H}$ в 7-азаиндоле.

Ключевые слова: азаиндолы, дипольные моменты, заряды на атомах, корреляции, перенос протона, полуэмпирические квантово-химические расчеты, порядки связей, потенциалы ионизации, сродство к электрону, энтальпии образования.

Изучению электронного строения и реакционной способности азаиндолов посвящены многие обзоры [1–4] и оригинальные исследования [5–10]. Формально азаиндолы представляют собой продукты замещения одного из атомов углерода в бензольном кольце индола на атом азота [1, 11].



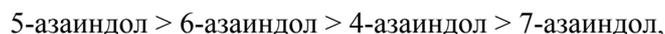
Систематического исследования влияния заместителей в пиридиновом кольце на свойства азаиндолов не проводилось, а рассматривались лишь отдельные случаи [12–16]. С целью систематического изучения влияния заместителей в пиридиновом кольце на реакционную способность азаиндолов нами квантово-химическим полуэмпирическим методом AM1 рассчитаны энтальпии образования (ΔH), энергии ионизации (I), сродство к электрону (A), разности энергий высшей заполненной и низшей вакантной орбиталей (ΔE), заряды на атомах (q_i), порядки связей (P_{ij}) и дипольные моменты (μ) (см. таблицу).

Результаты расчетов незамещенных азаиндолов, а также индола приведены в таблице.

Рассчитанные характеристики индола и азаиндолов

Параметр	Индол	4-Азаиндол	5-Азаиндол	6-Азаиндол	7-Азаиндол
ΔH , кДж·моль ⁻¹	248.7	311.8	302.2	307.2	315.6
I , эВ	8.4	8.9	8.7	8.8	8.8
A , эВ	0.3	0.5	0.6	0.5	0.5
$\Delta\Delta E$, эВ	8.7	9.4	9.3	9.3	9.3
μ , Д	1.89	3.68	3.87	3.28	1.44
$-q_1$	0.212	0.210	0.211	0.204	0.203
$-q^N$		0.094	0.161	0.130	0.147
$-q_2$	0.081	0.075	0.085	0.070	0.076
$-q_3$	0.200	0.182	0.180	0.204	0.192
P_{23}	1.642	1.641	1.649	1.628	1.637

Обращает на себя внимание, что значения дипольного момента хорошо соответствуют ($\Delta\mu/\mu < 10\%$) экспериментальным данным для индола [17] и 7-азаиндола [18]. Из таблицы видно, что стабильность изучаемых гетероциклов уменьшается в ряду:



т. е. самым неустойчивым является 7-азаиндол (315.6 кДж/моль). На основании данных таблицы можно составить ряды изменений рассчитанных характеристик индола и азаиндолов.

Авторы работы [19] квантово-химическим методом в π -электронном приближении рассчитали потенциалы ионизации и сродство к электрону индола и азаиндолов и получили их ряды изменения. В частности, по их данным, потенциалы ионизации увеличиваются в ряду:



что находится в хорошем соответствии с нашими результатами (таблица). Однако значения сродства к электрону располагаются в несколько ином порядке.

Судя по значениям дипольного момента, более полярным должен быть 5-азаиндол, а менее полярным – 7-азаиндол. На основании сравнения рядов изменения дипольного момента и заряда на пиррольном атоме азота в азаиндолах можно полагать, что они изменяются симбатно. Следовательно, можно предположить, что значение дипольного момента азаиндолов в определенной степени обусловлено величиной заряда на пиррольном атоме азота q_1^N .

Из анализа значений зарядов атомов $C_{(2)}$ и $C_{(3)}$ (q_2 и q_3) видно, что положение 3 является электрофильным центром как в индоле, так и в азаиндолах, чего можно было ожидать [20]. Вместе с тем, самой высокой реакционной способностью при электрофильном замещении обладают индол и 6-азаиндол. Из ряда для q_3 видно, что 5-азаиндол менее склонен к электрофильному замещению в положении 3, было показано ранее экспериментально [2]. Здесь же надо отметить, что порядок связи P_{23} почти симбатно изменяется с величиной заряда на атоме $C_{(2)}$ (q_2). Следовательно, можно предположить, что в значение P_{23} основной вклад вносит заряд q_2 .

Как видно из ряда изменения значений ΔE , реакция с переносом электрона должна быть характерна для индола. Для азаиндолов эта реакция менее вероятна вследствие более широкой энергетической щели – ΔE .

Большая часть работы посвящена корреляциям между физико-химическими характеристиками замещенных в пиридиновом кольце азаиндолов и *para*-константами заместителя по Гаммету σ_p и индукционными константами σ_I .

Результаты корреляционного анализа зависимости зарядов на атомах в 4-, 5-, 6- и 7-производных азаиндолов от значений константы *para*-заместителей по Гаммету (σ_p) и индукционной константы (σ_I) позволяют сделать некоторые выводы.

Величина заряда на атоме $C_{(2)}$ (q_2) для 4-замещенных 5-, 6- и 7-азаиндолов и 6-замещенных 4-, 5- и 7-азаиндолов антибатно зависит от σ_p (рис. 1). Следовательно, электронодонорные заместители в пиридиновом кольце способствуют, а электроноакцепторные препятствуют процессу электрофильного замещения в положении 2 азаиндолов. Для этих зависимостей константа реакции $\rho < 0$, а коэффициент корреляции $r \approx 0.98$.

Зависимости q_2 от индукционной константы σ_I для 4-замещенных 5- и 6-азаиндолов и 6-замещенных 4- и 5-азаиндолов имеют нисходящую параболическую форму (рис. 2). Зависимость заряда на атоме $C_{(3)}$ для 6-замещенного 4-азаиндола имеет восходящую параболическую форму (рис. 3). При этом электронодонорные заместители в положении 6 уменьшают, а электроноакцепторные увеличивают заряд в положении 3.

В азаиндолах, как и в индолах, порядок связи P_{23} в значительной степени предопределяет соотношение продуктов электрофильного замещения в положениях 2 и 3. Из корреляционного анализа зависимостей P_{23} от влияния заместителей в пиридиновом кольце видно, что для 4-замещенных 6- и 7-азаиндолов и 6-замещенных 4-, 5- и 7-азаиндолов P_{23} зависит от σ_p антибатно (рис. 4), а для 5-замещенных 6- и 7-азаиндолов – симбатно (рис. 5). Зависимости P_{23} от σ_I для 6-замещенных 4- и 5-азаиндолов и 4-замещенного 6-азаиндола имеют нисходящую параболическую форму (рис. 6).

Следующая физико-химическая характеристика, для которой также проводился корреляционный анализ, – энергия ионизации, соотносящаяся с энергией высшей заполненной молекулярной орбитали азаиндола. Значение I для всех замещенных азаиндолов симбатно зависит от σ_p -константы (рис. 7), а зависимость от константы σ_I имеет параболическую форму (рис. 8). По данным [21], в ряду 4- и 7-азаиндолов влияние заместителей на энергию ионизации обусловлено, главным образом, индукционным эффектом. В общем для всех производных азаиндолов электронодонорные заместители уменьшают энергию ионизации, а электроноакцепторные увеличивают.

Разность энергий высшей заполненной и низшей вакантной орбиталей ΔE коррелирует только с индукционной константой заместителя σ_I . Зависимости ΔE от σ_I для всех производных 4-, 5- и 6-азаиндолов имеют параболическую форму (рис. 9).

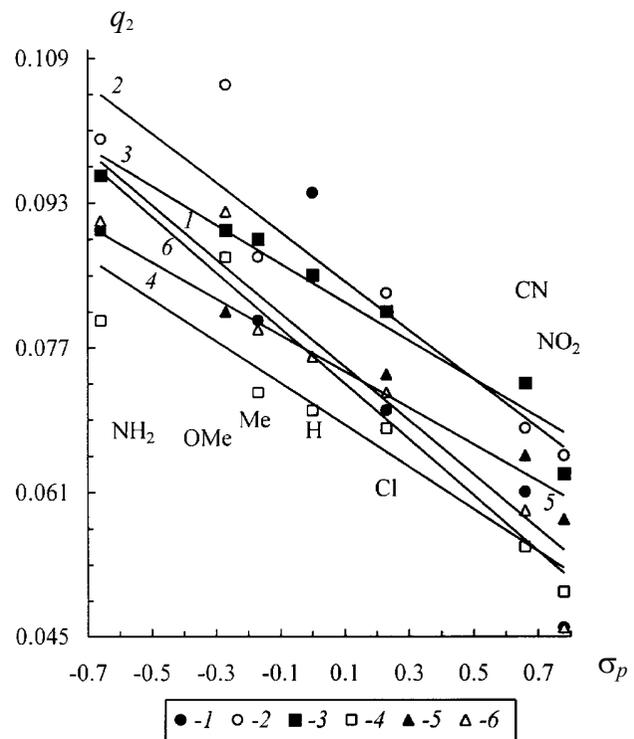


Рис. 1. Зависимости q_2 от σ_p для 6-замещенного 4-азаиндола (1), 5-азаиндола (3) и 7-азаиндола (6); 4-замещенного 5-азаиндола (2), 6-азаиндола (4) и 7-азаиндола (5)

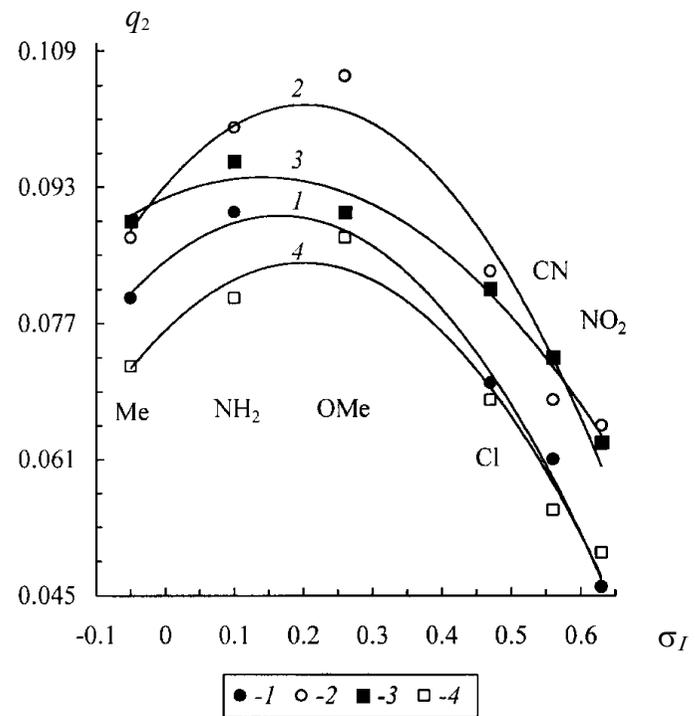


Рис. 2. Зависимости q_2 от σ_I для 6-замещенного 4-азаиндола (1) и 5-азаиндола (3); 4-замещенного 5-азаиндола (2) и 6-азаиндола (4)

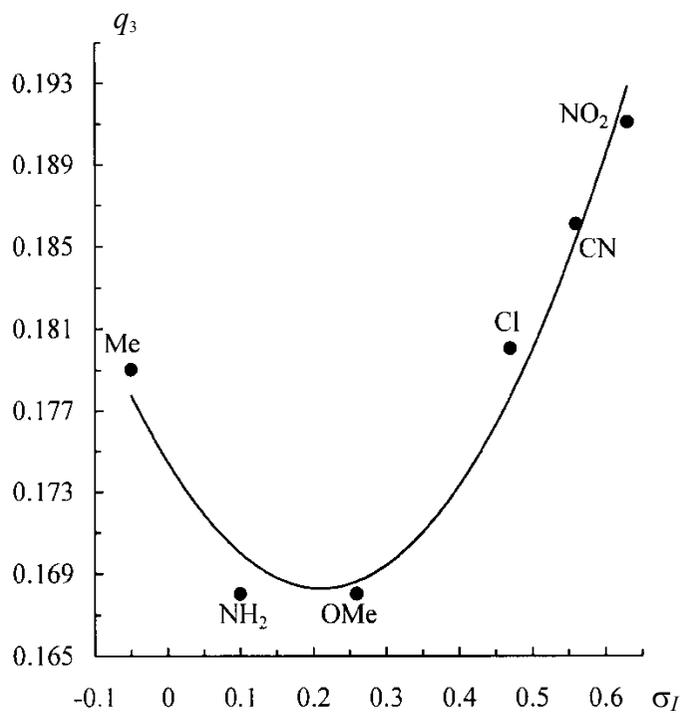


Рис. 3. Зависимость q_3 от σ_I для 6-замещенного 4-азаиндола

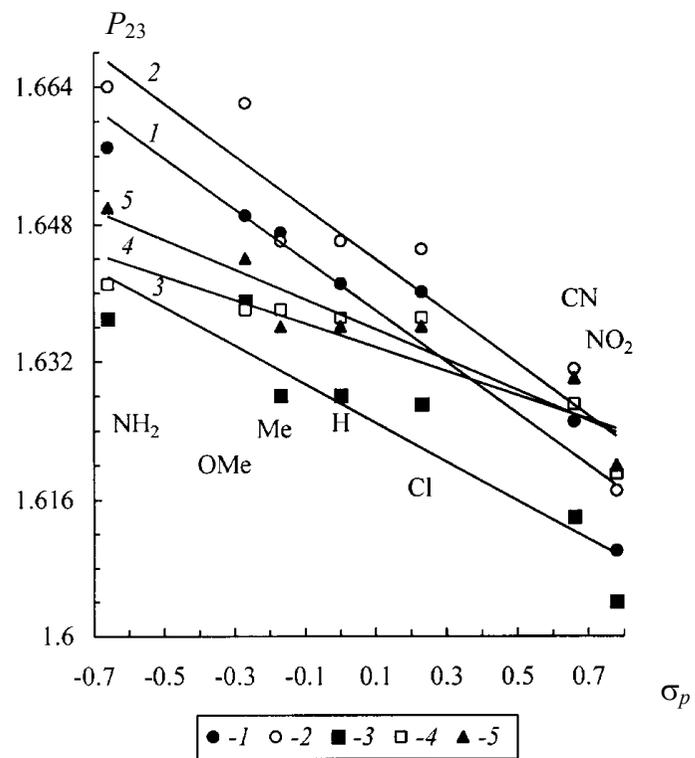


Рис. 4. Зависимости P_{23} от σ_p для 6-замещенного 4-азаиндола (1), 5-азаиндола (2) и 7-азаиндола (5); 4-замещенного 6-азаиндола (3) и 7-азаиндола (4)

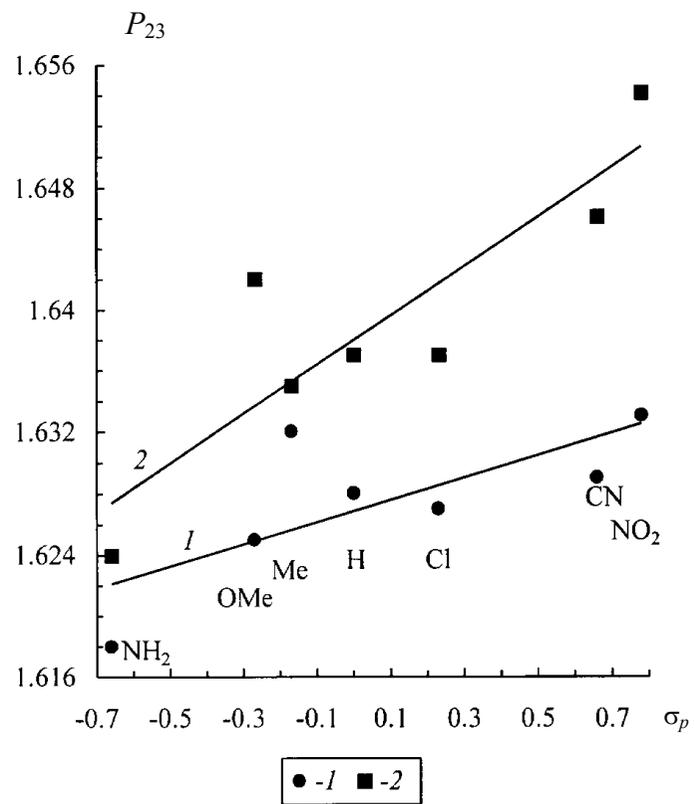


Рис. 5. Зависимости P_{23} от σ_p для 5-замещенного 6-азаиндола (1) и 7-азаиндола (2)

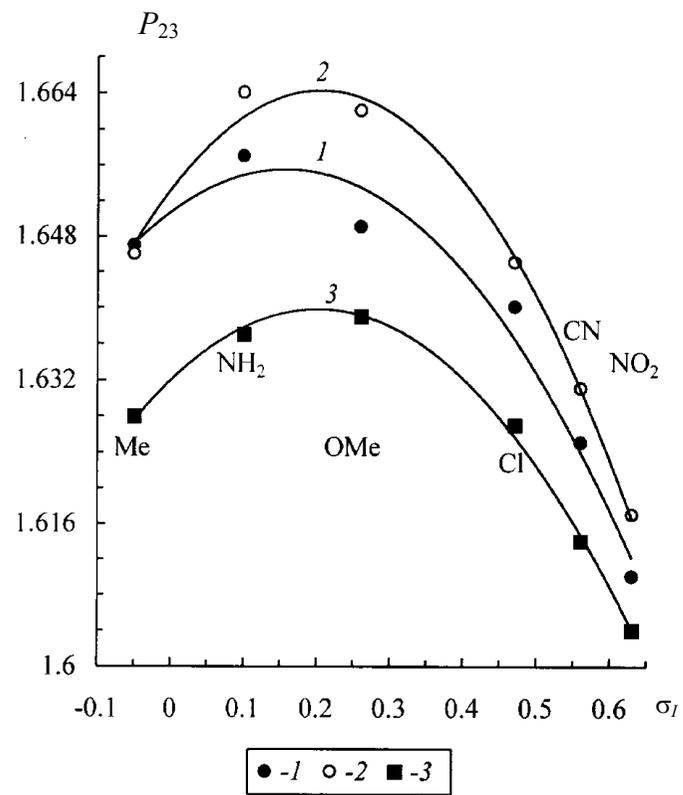


Рис. 6. Зависимости P_{23} от σ_I для 6-замещенного 4-азаиндола (1) и 5-азаиндола (2); 4-замещенного 6-азаиндола (3)

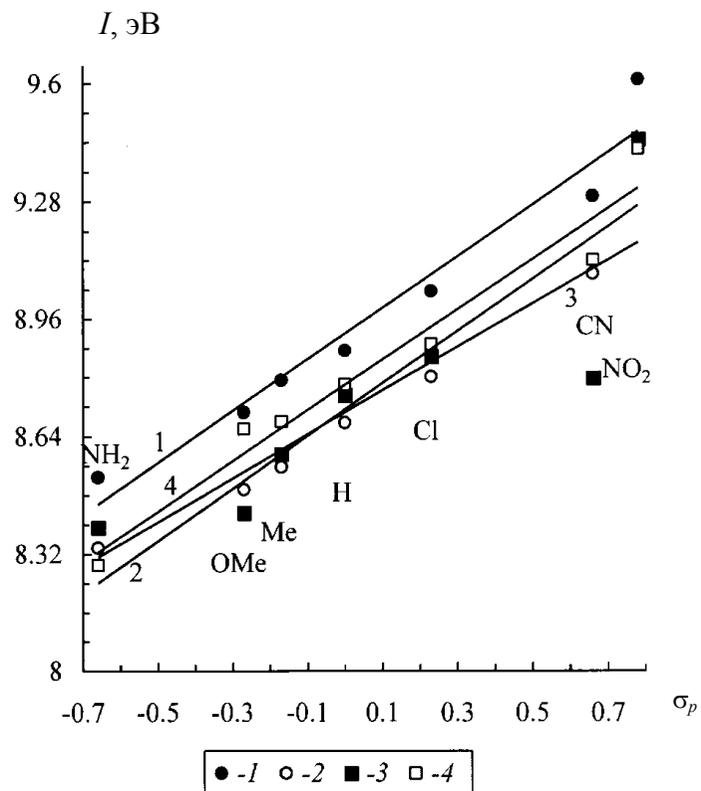


Рис. 7. Зависимости I от σ_p для 5-замещенного 4-азаиндола (1); для 7-замещенного 5-азаиндола (2) и 6-азаиндола (3); 4-замещенного 7-азаиндола (4);

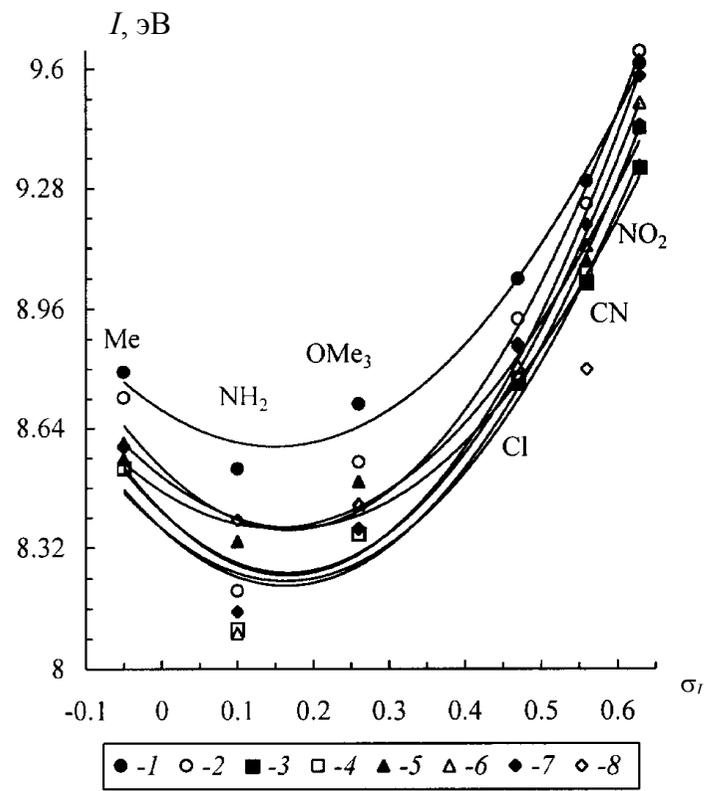
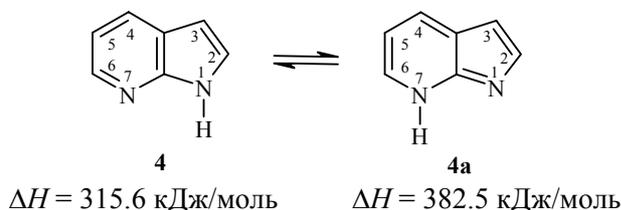


Рис. 8. Зависимости I от σ_I для 5-замещенного 4-азаиндола (1) и 6-азаиндола (7); 6-замещенного 4-азаиндола (2) и 5-азаиндола (4); 4-замещенного 5-азаиндола (3) и 6-азаиндола (6); 7-замещенного 5-азаиндола (5) и 6-азаиндола (8)

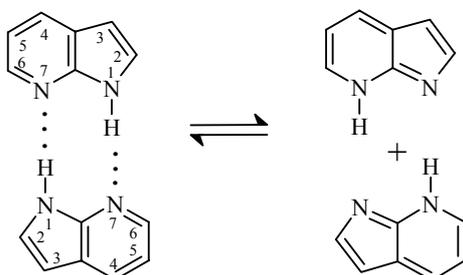
Зависимости дипольного момента μ производных 5- и 6-азаиндолов от σ_r -константы имеют параболическую форму (рис. 10), что характерно и для других азотсодержащих гетероциклических соединений [22].

Известно, что 7-азаиндол может находиться в двух таутомерных формах 1Н-(а) и 7Н-(б), что доказано спектральными методами [23, 24].



Разность энтальпий образования 7-азаиндола **4** и 7Н-азаиндола **4а** составляет 66.9 кДж/моль, что указывает на эндотермичность процесса переноса протона 1→7.

Принято, что этот процесс осуществляется по димерному механизму [25], который и был использован для построения энергетической диаграммы в режиме координаты реакции (рис. 11). Из рис. 11 видно, что энтальпия активации $\Delta\Delta H^\ddagger = 83.6 \text{ кДж/моль}$, а энтальпия реакции $\Delta\Delta H = 69.8 \text{ кДж/моль}$. Последнее значение хорошо согласуется с разностью энтальпий образования отдельных таутомеров (66.9 кДж/моль).



На основании полученных данных можно сделать общий вывод, что перегруппировка 1Н–7Н в 7-азаиндоле является равновесным процессом, сдвинутым в сторону 7-азаиндола, что подтверждается значением константы равновесия K_T , рассчитанным по методу, предложенному нами ранее [26].

Известно, что перенос протона в азаиндолах между атомами азота характерен только для 7-азаиндола. С целью изучения возможности реализации переноса протона 1 → 4 нами была построена модель двух параллельно располагающихся 4-азаиндолов. В этой модели протоны пиррольного азота расположены над и под пиридиновыми атомами азота на расстоянии 2.0 Å. В режиме координаты реакции (R_{NH}) была построена энергетическая диаграмма переноса протона 1 → 4 в 4-азаиндоле (рис. 12),

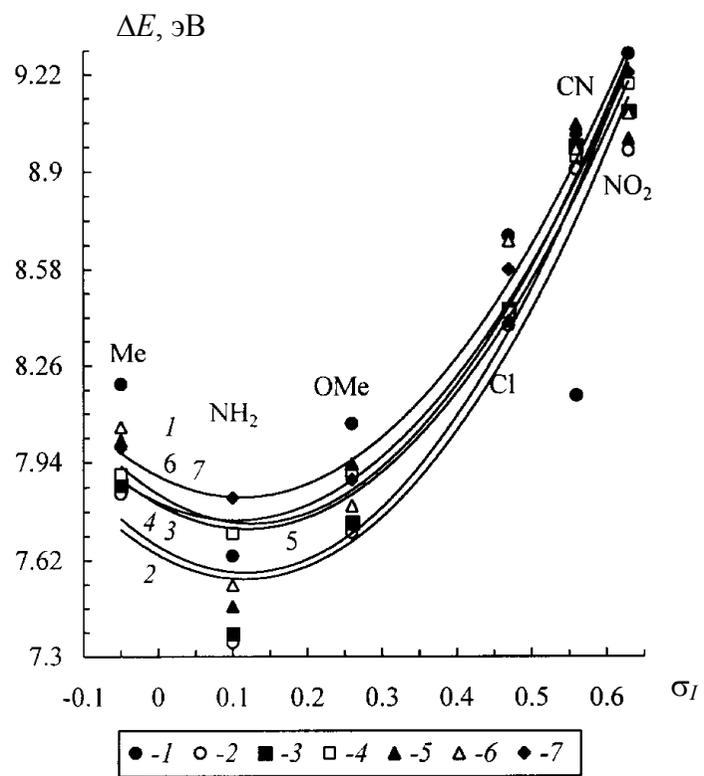


Рис. 9. Зависимости ΔE от σ_I для 6-замещенного 4-азаиндола (1) и 5-азаиндола (3); 4-замещенного 5-азаиндола (2) и 6-азаиндола (5); 7-замещенного 5-азаиндола (4) и 6-азаиндола (7); 5-замещенного 6-азаиндола (6)

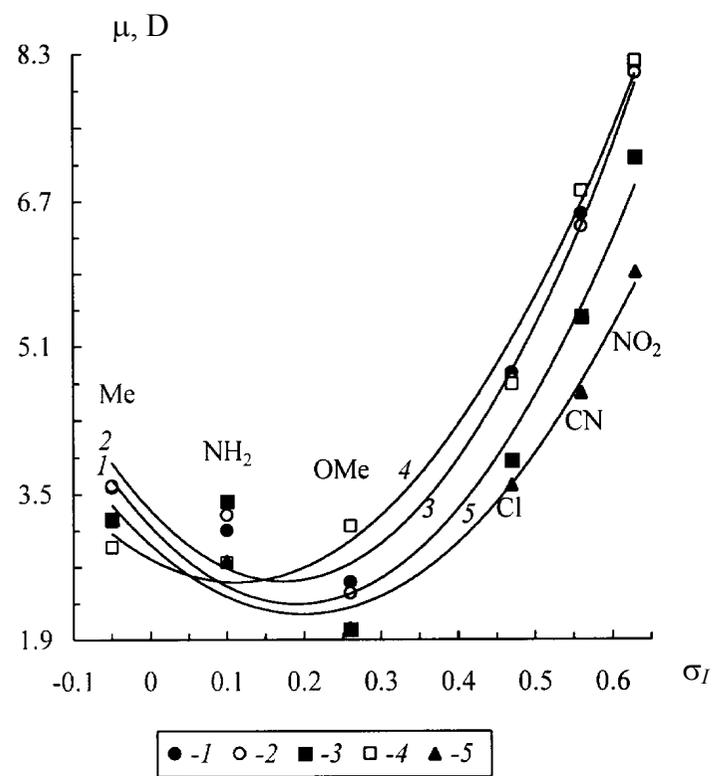


Рис. 10. Зависимости μ от σ_I для 4-замещенного 5-азаиндола (1) и 6-азаиндола (3); 6-замещенного 5-азаиндола (2); 5-замещенного 6-азаиндола (4); 7-замещенного 6-азаиндола (5)

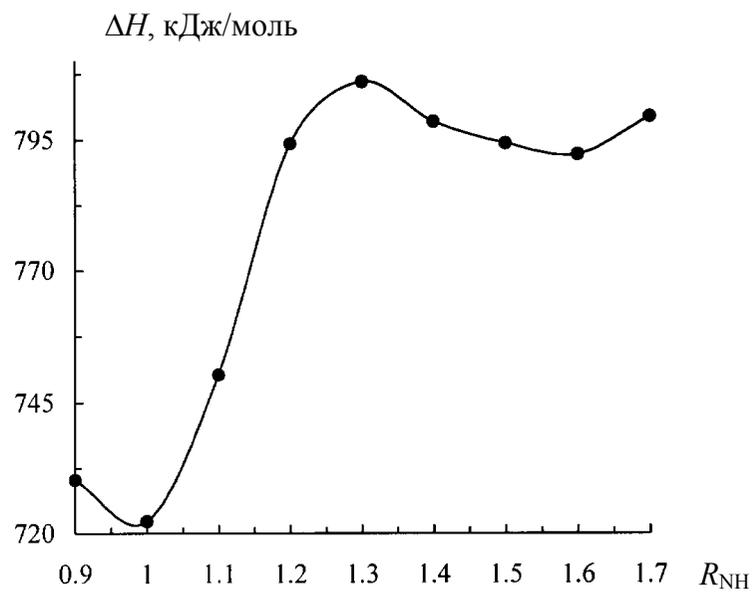


Рис. 11. Зависимость энтальпии (ΔH) от координаты реакции (R_{NH}) для процесса переноса протона 1 \rightarrow 7

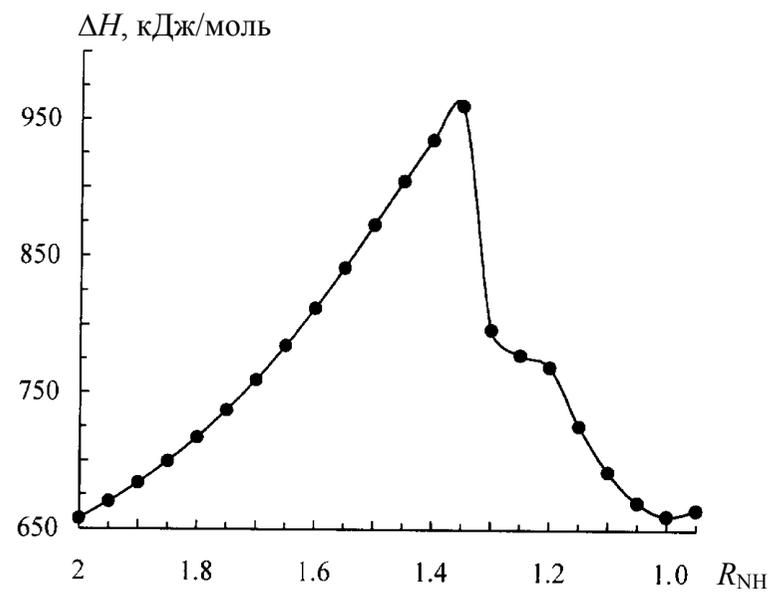


Рис. 12. Зависимость энтальпии (ΔH) от координаты реакции (R_{NH}) для процесса переноса протона 1 \rightarrow 4

из которой видно, что энтальпия активации $\Delta\Delta H^\ddagger = 302.4$ кДж/моль. Высокий энергетический барьер, по-видимому, связан с пространственной напряженностью предлагаемой модели.

В результате проведенного корреляционного анализа можно заключить, что полученные данные могут служить для количественного описания реакционной способности исследуемых азаиндолов, а также для планирования целенаправленного синтеза производных азаиндолов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. Н. Яхонтов, *Успехи химии*, **37**, 1258 (1968).
2. Л. Н. Яхонтов, А. А. Прокопов, *Успехи химии*, **49**, 815 (1980).
3. A. R. Katritzky, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, 1984, vol. 4, p. 497.
4. R. E. Willete, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **9**, 27 (1968).
5. D. Hand, B. Bishop, M. Cameron, J. S. Edwards, I. F. Cottell, S. H. B. Wright, *Synthesis*, 877 (1996).
6. Z. Hang, Z. Yang, N. A. Meanwell, J. F. Kadow, T. Wang, *J. Org. Chem.*, **67**, 2345 (2002).
7. M. S. Lee, E. K. Yum, *J. Korean Chem. Soc.*, **23**, 535 (2002).
8. C. Morot, P. Charvot, L. Morin-Allory, M. C. Viand, G. Goillaumet, P. Renard, D. Lesieur, A. Michel, *J. Med. Chem.*, **41**, 4453 (1998).
9. C. N. Hodge, P. E. Aldrich, Z. R. Wasserman, C. H. Fernandez, G. A. Nemeth, A. Arnanitis, R. S. Cheeseman, S. J. Chorvat, E. Ciganek, T. E. Christos, *J. Med. Chem.*, **42**, 819 (1999).
10. H. Yokoyama, H. Watanabe, T. Omi, Sh. Ishiuchi, M. Fujii, *J. Phys. Chem. A*, **105**, 9366 (2001).
11. T. K. Adler, A. Albert, *J. Chem. Soc.*, 1794 (1960).
12. Л. Н. Яхонтов, М. А. Портнов, В. А. Азимов, Е. И. Лапан, *ЖОрХ*, **5**, 956 (1969).
13. S. Minakata, M. Komatsu, Y. Ohshiro, *Synthesis*, 661 (1992).
14. S. Minakata, S. Itoh, M. Komatsu, Y. Ohshiro, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 992 (1992).
15. J. Y. Mereur, B. Iosep, *Curr. Org. Chem.*, **5**, 471 (2001).
16. О. В. Зволинский, В. Г. Плешаков, Н. С. Простаков, *ХГС*, 227 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 202 (1996)].
17. *Справочник химика*, Ленинград, Москва, 1963, т. 1, с. 974.
18. W. Saminati, S. Di Bernardo, *J. Mol. Struct.*, **233**, 415 (1990).
19. Д. А. Бочвар, А. А. Багатурянц, *Теор. и эксперим. химия*, **3**, 793 (1967).
20. Ш. А. Самсония, И. Ш. Чикваидзе, Дж. А. Кереселидзе, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 1653 (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 1276 (1982)].
21. Л. Н. Яхонтов, *ЖОрХ*, **3**, 580 (1967).
22. Т. Дж. Кикалишвили, Дж. А. Кереселидзе, *Изв. АН Грузии, Сер. хим.*, **28**, 129 (2002).
23. K. C. Ingham, M. Ashraf-El-Baioumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1674 (1974).
24. P.-T. Chon, W.-Sh. Yu, Y.-Ch. Chen, Ch.-Y. Wei, Sh. S. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 12927 (1998).
25. M. Moreno, F. Douhal, J. M. Lluch, O. Castano, M. Frutos, *J. Phys. Chem. A*, **105**, 3887 (2001).
26. Дж. А. Кереселидзе, Т. Ш. Заркуа, Т. Дж. Кикалишвили, Э. Дж. Чургулия, М. С. Макаридзе, *Успехи химии*, **71**, 1120 (2002).

Тбилисский государственный университет
им. И. Джавахишвили, Тбилиси 0128, Грузия
e-mail: keres@tsu.edu.ge

Поступило 11.10.2005
После доработки 09.04.2006