

В. Н. Яровенко, С. Л. Семенов, И. В. Заварзин, Н. Д. Чувылкин,  
М. М. Краюшкин

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОННОГО  
СТРОЕНИЯ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА  
2-МЕТИЛ-4Н-ТИЕНО[3,2-*b*]ПИРРОЛ-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

В приближении MNDO проведено квантово-химическое исследование, показавшее, что селективность ацилирования метилового эфира 2-метил-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты в условиях реакции Фриделя–Крафтса в присутствии  $AlCl_3$  в большей степени зависит от распределения электронной плотности в комплексах, чем от структурных параметров.

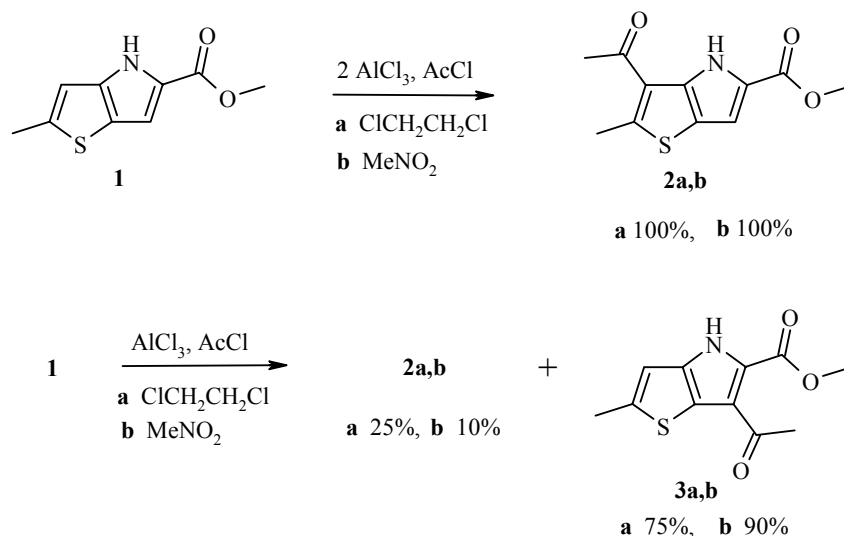
**Ключевые слова:** тиенопирролы, молекулярная структура, полуэмпирические квантово-химические расчеты, региоселективное ацилирование.

Тиенопирролы являются аналогами индолов и поэтому представляют значительный интерес в синтезе различных биоактивных веществ. Большое внимание уделяется созданию физиологически активных соединений на основе эфиров 4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты [1–3].

Учитывая электроноизбыточный характер тиенопирролов, их модификацию осуществляют, как правило, с помощью электрофильных процессов. Одним из привлекательных методов функционализации тиенопирролов является введение ацильных групп, которые в дальнейшем можно превращать в различные функциональные группы, в том числе в гетероциклические фрагменты. Однако серьезной и малоизученной проблемой является проведение региоселективных реакций с тиенопирролами, имеющими свободные положения как в тиофеновом, так и в пиррольном цикле.

Ранее нами было показано, что в присутствии двукратного избытка  $AlCl_3$  ацилирование метилового эфира 2-метил-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты (**1**) проходит региоселективно в положение 3 дигетероцикла, давая продукт **2**, в то время как при использовании эквивалентных количеств  $AlCl_3$  и тиенопиррола образуется смесь 3- и 6-ацилпроизводных **2** и **3** (схема 1) [4].

С целью оценки влияния структурных и электронных факторов на селективность ацилирования в настоящей работе сопоставлены рассчитанные теплоты реакций и экспериментально установленные доли образующихся изомеров, а также вычисленные распределения электронной плотности в комплексах тиенопиррола с  $AlCl_3$  и возможные маршруты электрофильной атаки в неполярных и полярных растворителях.



Расчеты проводились с помощью программы MOPAC [5] стандартным полуэмпирическим квантово-химическим методом MNDO с полной оптимизацией геометрии молекул тиенопиррола **1**, монокетонов **2**, **3**, комплексов с хлористым алюминием **4–8** и  $\sigma$ -комплексов **9**, **10** (схема 2).

### Обсуждение полученных результатов

Полученные методом MNDO оптимизированные геометрические параметры структур **1–10** представлены в табл. 1 и 2, структурные формулы указанных соединений с принятой нами нумерацией атомов приведены на схеме 2.

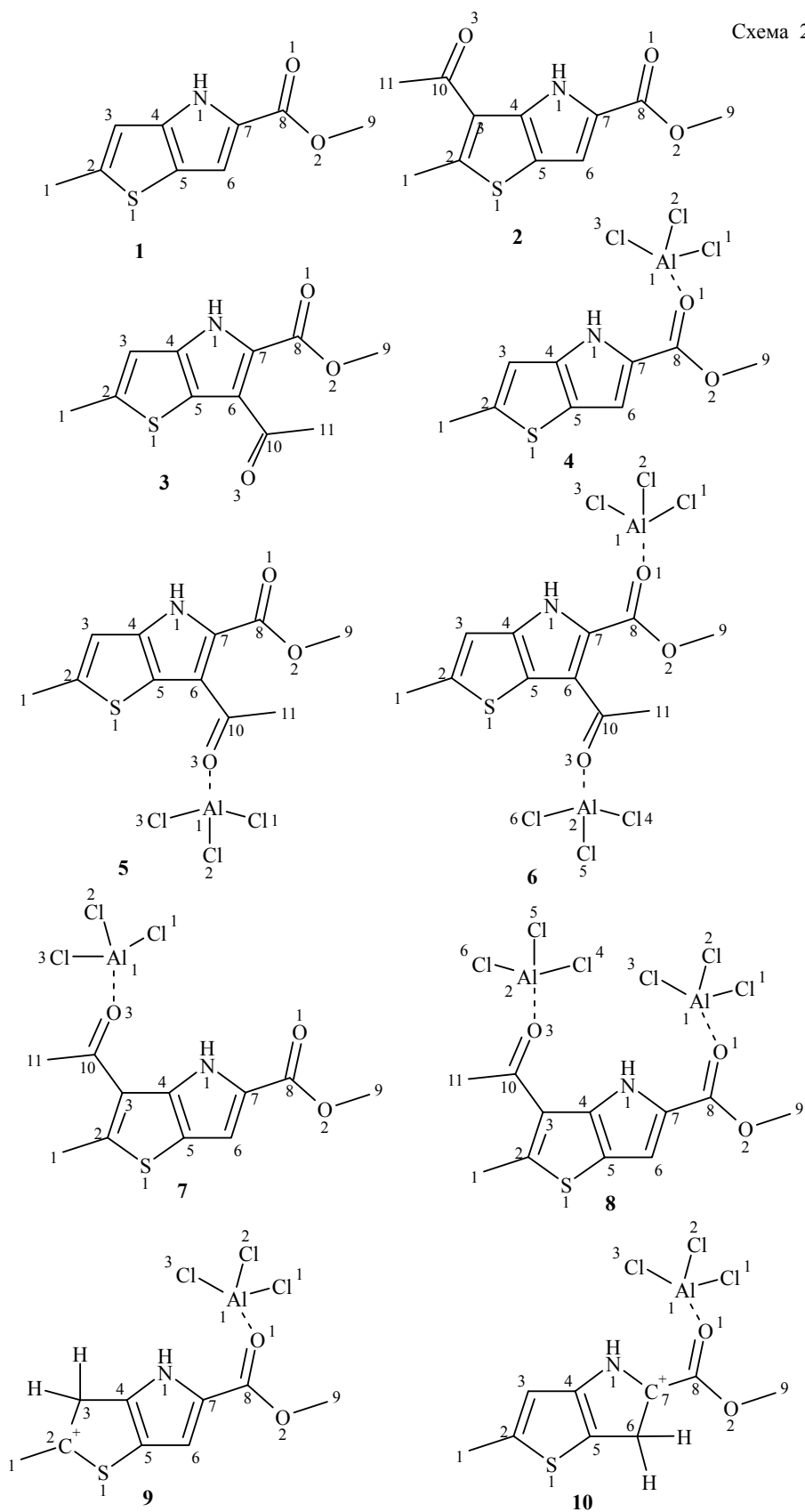
Как показали выполненные нами квантово-химические расчеты, переход от свободной молекулы тиенопиррола **1** к комплексу **4** сопряжен с незначительным укорочением связи C(7)–C(8) (от 1.48 до 1.46 Å) и небольшим удлинением связи C(8)=O(1) (от 1.23 до 1.26 Å).

Копланарность, присущая изолированной молекуле тиенопиррола, практически сохраняется во всех комплексах с AlCl<sub>3</sub>. Угол отклонения связи C=O карбоксильной группы от плоскости кольца дигетероцикла находится в пределах от –11 до –17°, т. е. по существу, не нарушаются условия, обеспечивающие эффективное сопряжение модифицированной комплексообразованием карбонильной группы с ароматической системой.

В табл. 3 приведены рассчитанные в приближении MNDO энтальпии образования ( $\Delta H_f$ ), дипольные моменты ( $\mu$ ), энергии граничных молекулярных орбиталей ( $\epsilon_f$ ,  $\epsilon_v$ ) и их разности, а также заряды на атомах ( $Q$ ).

Комплексообразование тиенопиррола **1** с AlCl<sub>3</sub> (структура **4**) сопровождается существенным переносом электронной плотности с донорного молекулярного фрагмента (тиенопиррола) на акцептор (AlCl<sub>3</sub>), при этом

Схема 2



Длины связей ( $d$ ) структур 1–10, оптимизированные методом MNDO

Связь	$d$ , Å									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C(1)–C(2)	1.49	1.49	1.49	1.49	1.53	1.49	1.50	1.49	1.49	1.50
C(2)–C(3)	1.38	1.39	1.38	1.38	1.40	1.38	1.40	1.38	1.52	1.39
C(3)–C(4)	1.44	1.45	1.44	1.45	1.45	1.44	1.45	1.45	1.50	1.43
C(4)–N(1)	1.38	1.38	1.38	1.37	1.38	1.38	1.37	1.37	1.38	1.41
C(4)–C(5)	1.43	1.43	1.42	1.44	1.43	1.43	1.43	1.44	1.43	1.42
C(5)–S(1)	1.67	1.66	1.67	1.67	1.66	1.67	1.66	1.67	1.66	1.64
C(5)–C(6)	1.42	1.42	1.42	1.41	1.42	1.43	1.42	1.42	1.42	1.49
C(6)–C(7)	1.41	1.41	1.42	1.43	1.41	1.42	1.42	1.43	1.36	1.54
C(7)–C(8)	1.48	1.48	1.48	1.46	1.48	1.50	1.47	1.47	1.49	1.51
C(8)–O(1)	1.23	1.23	1.23	1.26	1.23	1.23	1.26	1.26	1.26	1.23
C(8)–O(2)	1.36	1.36	1.38	1.34	1.36	1.36	1.33	1.33	1.33	1.32
O(2)–C(9)	1.41	1.41	1.41	1.42	1.41	1.40	1.42	1.42	1.43	1.43
C(3)–C(10)	–	1.50	–	–	–	–	1.49	1.49	–	–
C(6)–C(10)	–	–	1.50	–	1.48	1.49	–	–	–	–
C(10)–C(11)	–	1.52	1.53	–	1.53	1.53	1.53	1.52	–	–
C(10)–O(3)	–	1.23	1.22	–	1.25	1.24	1.25	1.24	–	–
O(1)–Al(1)	–	–	–	1.80	–	1.82	–	1.84	1.85	1.89
Al(1)–Cl(1)	–	–	–	2.11	–	2.11	–	2.11	2.12	2.11
Al(1)–Cl(2)	–	–	–	2.12	–	2.12	–	2.11	2.08	2.07
Al(1)–Cl(3)	–	–	–	2.13	–	2.13	–	2.12	2.13	2.13
O(3)–Al(2)	–	–	–	–	1.83	1.84	1.83	1.81	–	–
Al(2)–Cl(4)	–	–	–	–	2.11	2.11	2.11	2.12	–	–
Al(2)–Cl(5)	–	–	–	–	2.12	2.11	2.11	2.12	–	–
Al(2)–Cl(6)	–	–	–	–	2.12	2.12	2.12	2.13	–	–

Валентные углы ( $\omega$ ) структур 1–10, оптимизированные методом MNDO

Валентный угол	$\omega$ , град.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C(1)–C(2)–C(3)	127	129	127	127	128	127	129	126	120	125
C(2)–C(3)–C(4)	109	109	110	109	109	109	109	109	99	110
C(3)–C(4)–C(5)	113	113	113	113	113	113	113	113	123	115
C(4)–C(5)–S(1)	110	110	110	111	111	110	111	110	111	112
C(4)–C(5)–C(6)	108	108	108	107	108	108	108	107	105	112
C(5)–C(6)–C(7)	107	107	106	107	107	106	107	107	107	97
C(5)–C(4)–N(1)	108	108	108	109	108	108	108	109	111	108
C(4)–N(1)–C(7)	109	108	108	109	108	108	108	109	110	111
N(1)–C(7)–C(8)	120	120	119	122	120	120	121	121	128	124
C(7)–C(8)–O(1)	126	126	126	126	126	123	124	125	139	121
O(1)–C(8)–O(2)	120	120	120	118	121	115	120	119	114	121
C(8)–O(2)–C(9)	125	125	125	128	125	127	128	128	125	124
C(8)–O(1)–Al(1)	–	–	–	174	–	169	–	179	147	144
O(1)–Al(1)–Cl(1)	–	–	–	103	–	101	–	104	97	107
O(1)–Al(1)–Cl(2)	–	–	–	104	–	103	–	102	168	111
O(1)–Al(1)–Cl(3)	–	–	–	104	–	105	–	102	108	111
C(2)–C(3)–C(10)	–	128	–	–	–	–	127	127	–	–
C(3)–C(10)–C(11)	–	117	–	–	–	–	119	120	–	–
C(3)–C(10)–O(3)	–	121	–	–	–	–	122	118	–	–
C(10)–O(3)–Al(2)	–	–	–	–	155	157	158	160	–	–
O(3)–Al(2)–Cl(4)	–	–	–	–	103	102	102	101	–	–
O(3)–Al(2)–Cl(5)	–	–	–	–	102	103	103	103	–	–
O(3)–Al(2)–Cl(6)	–	–	–	–	105	102	104	103	–	–
C(5)–C(6)–C(10)	–	–	126	–	125	119	–	–	–	–
C(6)–C(10)–C(11)	–	–	117	–	121	119	–	–	–	–
C(6)–C(10)–O(3)	–	–	121	–	118	119	–	–	–	–

заряды на атомах углерода в положениях 3 и 6 дигетероцикла при переходе от изолированной молекулы тиенопиррола **1** к его комплексу с  $\text{AlCl}_3$  **4** изменяются с  $-0.05$  до  $-0.07$  и с  $0.03$  до  $0.10$ . Комплексообразование с  $\text{AlCl}_3$  сопровождается существенным увеличением дипольного момента системы по сравнению с исходными реагентами, причем наибольшими дипольными моментами обладают образующиеся комплексы **6–8** (табл. 3).

При присоединении протона к комплексу **4** положения 3 и 6 в соединениях **9–10** в целом становятся менее доступными для электрофильной атаки ацилирующего агента. Вычисленная энтальпия реакции изолированной молекулы **1** с ацилирующим комплексом  $\text{MeCOCl}\cdot\text{AlCl}_3$  (схема 3, табл. 2–4) свидетельствует, что в газовой фазе более предпочтительным должно быть образование комплекса **5** в качестве конечного продукта. В то же время можно ожидать, что при проведении реакции в полярном растворителе в соответствии с сольватационной моделью Онзагера для сферических электронейтральных систем [6] более устойчивым окажется изомерный комплекс **7**, так как его дипольный момент существенно выше (табл. 3), что приведет к образованию смеси продуктов. Таким образом, конкуренция электронных факторов (заряды на атомах) и сольватационных эффектов (дипольные моменты) не исключает протекания реакции между **1** и ацилирующим комплексом  $\text{MeCOCl}\cdot\text{AlCl}_3$  по двум реакционным центрам, в результате чего будет образовываться смесь продуктов, соотношение которых трудно предсказать.

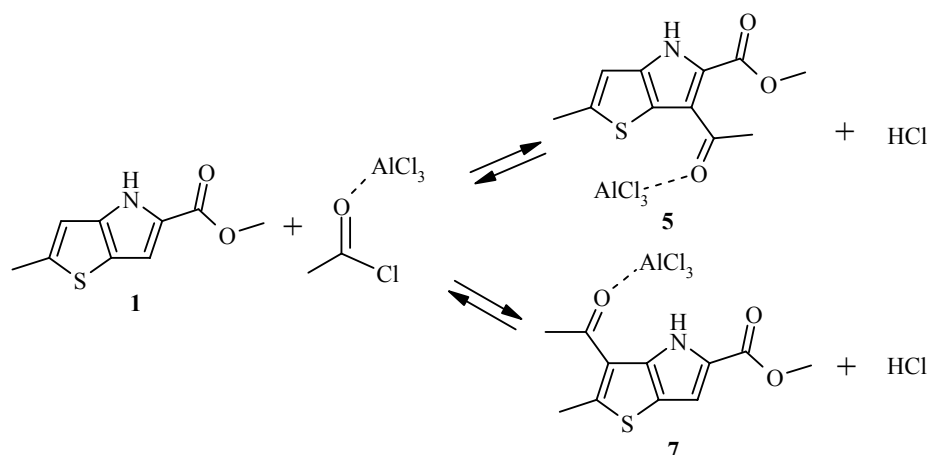
Т а б л и ц а 3

Характеристики тиенопиррола **1**, монокетон $\text{ов}$  **2, 3**, их комплексов с  $\text{AlCl}_3$  **4–8** и  $\sigma$ -комплексов **9, 10**, вычисленные в приближении MNDO \*

Соединение	$\Delta H_f$ , ккал·моль $^{-1}$	$\mu$ , D	$\epsilon_f$ , эВ	$\epsilon_v$ , эВ	$\epsilon_v - \epsilon_f$ , эВ	$Q$ , а. е.	
						C(3)	C(6)
<b>1</b>	-43.9	0.8	-8.8	-0.6	8.2	-0.05	0.03
<b>2</b>	-81.8	2.4	-9.0	-0.8	8.2	-0.12	0.03
<b>3</b>	-82.1	3.3	-9.0	-0.8	8.2	-0.04	-0.06
<b>4</b>	-210.7	9.9	-9.7	-1.9	7.8	-0.07	0.10
<b>5</b>	-237.8	14.2	-9.9	-2.0	7.9	-0.05	-0.14
<b>6</b>	-393.6	12.1	-10.5	-2.8	8.3	-0.08	-0.07
<b>7</b>	-243.9	9.9	-9.6	-1.9	7.7	-0.20	-0.03
<b>8</b>	-406.8	14.7	-10.6	-2.6	8.0	-0.20	0.09
<b>9</b>	-23.4	-	-14.0	-7.2	6.8	0.04	0.13
<b>10</b>	-19.1	-	-13.9	-7.0	6.9	0.00	0.08

\*  $\Delta H_f$  – энтальпии образования,  $\mu$  – дипольный момент,  $\epsilon_f$  – энергия ВЗМО,  $\epsilon_v$  – энергия НВМО,  $Q$  – заряд на атоме.

Схема 3



В случае же реакции комплекса **4** с ацилирующим агентом  $\text{MeCOCl} \cdot \text{AlCl}_3$  (схема 4, табл. 3 и 4) можно ожидать образования только комплекса **6**, так как существенная разница в зарядах на атомах углерода в положениях 3 и 6 в комплексе **4** направляет электрофильный атакующий агент в положение 3. (Вычисленные в приближении MNDO энтальпии образования: комплекса  $\text{MeCOCl} \cdot \text{AlCl}_3$   $\Delta H_f = -210.1$  ккал·моль<sup>-1</sup>; молекулы  $\text{HCl}$   $\Delta H_f = -15.3$  ккал·моль<sup>-1</sup>.)

Аналогично, сравнив вычисленные энтальпии реакций и дипольные моменты комплексов **6** и **8**, можем сделать вывод, что в этом случае будет образовываться только комплекс **6** (табл. 3, 4, схема 4). Следовательно, согласованное влияние электронных факторов (заряды на атомах) и сольватационных эффектов (дипольные моменты) делает благоприятным протекание реакции только по положению 3 тиенопиррола.

Схема 4

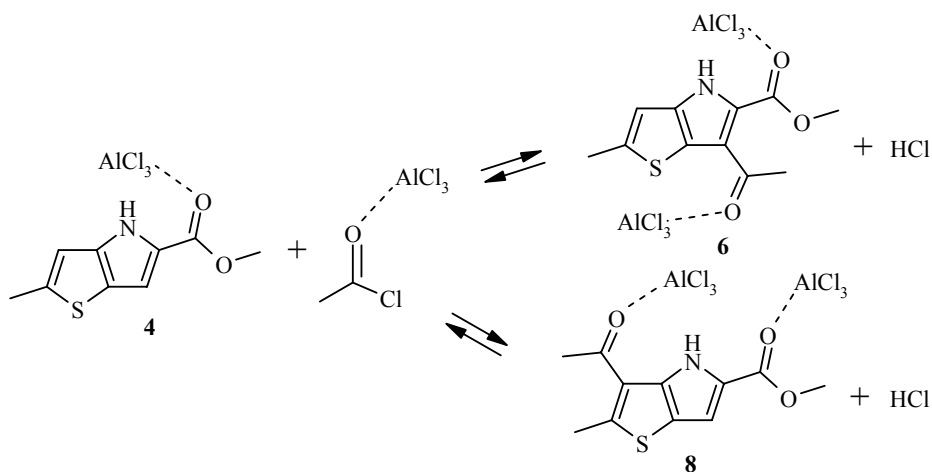


Таблица 4

### Рассчитанные методом MNDO энтальпии реакций

Реакция	$\Delta H_{r(3)}$ , ккал·моль <sup>-1</sup>	$\Delta H_{r(6)}$ , ккал·моль <sup>-1</sup>	$\Delta H_{r(6)} - \Delta H_{r(3)}$ , ккал·моль <sup>-1</sup>	$\mu_{(3)}$ , Д	$\mu_{(6)}$ , Д	$\Delta\mu$ , Д
Схема 3	-5.3 (5)	0.8 (7)	6.1	9.9	14.2	4.3
Схема 4	1.3 (6)	11.9 (8)	10.6	14.7	12.1	2.6

$\Delta H_{r(3)}$  – энтальпии реакции по положению 3 тиенопиррола,  $\Delta H_{r(6)}$  – энтальпии реакции по положению 6 тиенопиррола,  $\Delta H_{r(6)} - \Delta H_{r(3)}$  – разность энтальпий реакций по положению 6 и 3,  $\mu_{(3)}$  – дипольный момент комплекса при атаке по положению 3,  $\mu_{(6)}$  – дипольный момент комплекса при атаке по положению 6 дигетероцикла.

Таким образом, из результатов выполненных нами квантово-химических расчетов можно сделать вывод о том, что процесс ацилирования метилового эфира 2-метил-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты в условиях реакции Фриделя–Крафтса в присутствии  $AlCl_3$  в большей степени определяется распределением электронной плотности в рассмотренных системах, тогда как роль структурных параметров является менее значительной. Электронное строение изолированной молекулы тиенопиррола **1** и его комплексов с  $AlCl_3$  указывает на то, что региоселективное ацилирование в положение 3 тиенопиррола должно происходить при использовании избытка  $AlCl_3$ , а при применении эквимольных количеств тиенопиррола и  $AlCl_3$  должна образовываться смесь монокетонных **2** и **3**.

Выводы, сделанные на основе квантово-химических расчетов молекул тиенопиррола и его комплексов с хлористым алюминием, согласуются с экспериментальными данными и, следовательно, данный расчетный метод может использоваться для оценки селективности процессов ацилирования тиенопирролов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. J. Manoury, M. Aletru, EP Pat. 252809; *Chem. Abstr.*, **110**, 135070 (1989).
2. H. S. Andersen, T. K. Jones, D. D. Holsworth, WO Pat. 9940914; *Chem. Abstr.*, **131**, 170342 (1999).
3. A. J. Barker, J. G. Kettle, A. W. Faull, WO Pat. 9946268; *Chem. Abstr.*, **131**, 214301 (1999).
4. В. Н. Яровенко, С. Л. Семенов, И. В. Заварзин, А. В. Игнатенко, М. М. Краюшкин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 431 (2003).
5. Т. Кларк, *Компьютерная химия*, Мир, Москва, 1990, 383 с. [T. Clark, *A Handbook of Computational Chemistry*, J. Wiley and Sons, New York, 1985.]
6. Б. Я. Симкин, И. И. Шейхет, *Квантово-химическая и статистическая теория растворов. Вычислительные методы и применение*, Химия, Москва, 1989, 256 с.

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

Поступило в редакцию 01.07.2004