

*Глубокоуважаемому Яну Павловичу Страдыню
по случаю 80-летнего юбилея
с самыми добрыми пожеланиями*

Л. И. Беленький^{1*}, И. Д. Нестеров¹, Н. Д. Чувылкин¹

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЗОЛОВ

1. АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ 1,2- И 1,3-АЗОЛОВ

Проведены квантово-химические расчёты структур молекул 1,2-азолов (пиразола, изоксазола, изотиазола), 1,3-азолов (имидазола, оксазола, тиазола) и соответствующих интермедиатов в реакции электрофильного замещения (модельный электрофил — протон): ионов азолия, биполярных ионов (илидов/карбенов), катионных σ -комплексов, а также энергий активации распада илидов. Расчёты выполнены для газовой фазы и водного раствора методом V3LYP в базе 6-31G(d) с поправками на энергии нулевых колебаний. Учёт эффектов сольватации проводился в рамках модели перекрывающихся сфер (IEFPCM). Анализ результатов расчётов позволяет объяснить некоторые особенности электрофильного замещения в азолах по двум альтернативным механизмам: традиционному механизму присоединения–отщепления с промежуточным образованием катионных σ -комплексов и механизму отщепления–присоединения, ключевыми интермедиатами которого являются илиды (карбены).

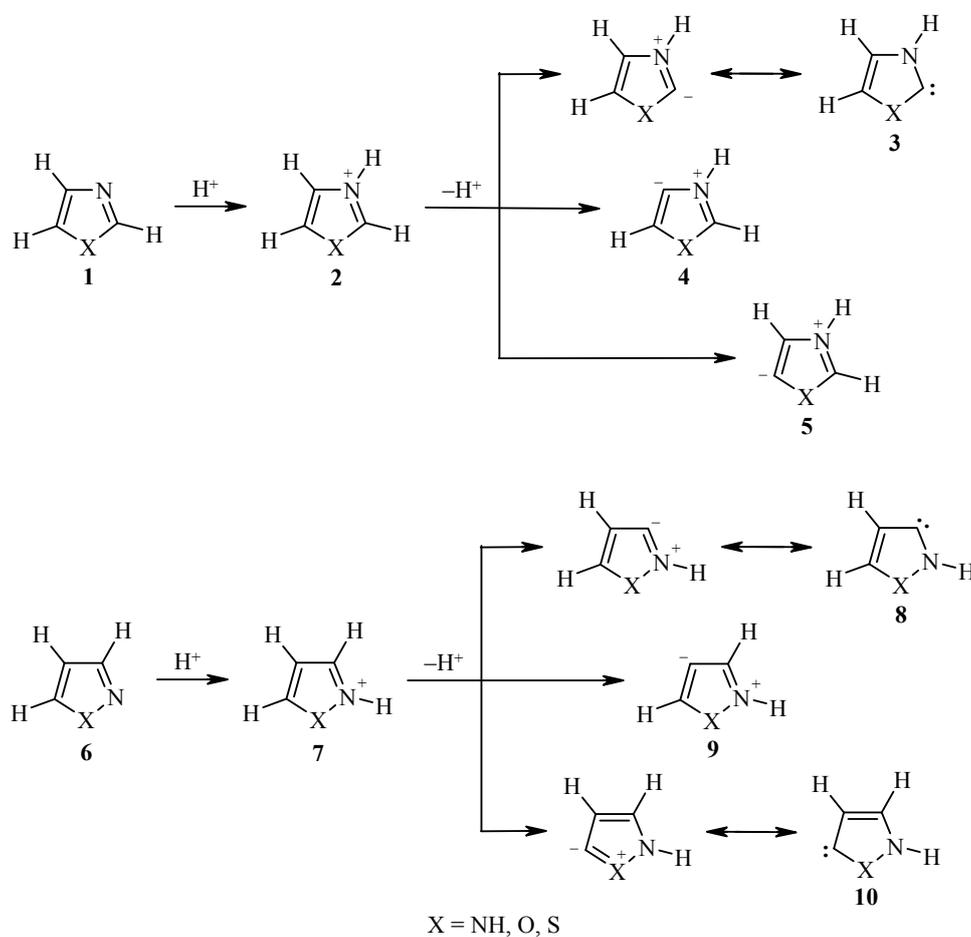
Ключевые слова: 1,2-азолы, 1,3-азолы, квантово-химические расчёты, метод V3LYP/6-31G(d), электрофильное замещение.

Последние два десятилетия отмечены резким и неуклонным ростом интереса к химии карбенов и прежде всего N-гетероциклических карбенов. Об этом свидетельствуют сотни публикаций и десятки обзоров, которые ежегодно появляются в литературе. Один из первых обзоров, посвящённых гетероароматическим карбенам, был опубликован в 1992 г. в журнале "Химия гетероциклических соединений" [1]. В специальном выпуске журнала "Chemical Reviews", посвящённом химии карбенов [2], значительное место отведено N-гетероциклическим карбенам. Наконец, два из девяти обзоров, составляющих специальный первый номер ХГС этого года и посвящённых современным проблемам и тенденциям развития химии гетероциклов и смежных с ней областей, касаются химии N-гетероциклических карбенов [3, 4].

Большая популярность N-гетероциклических карбенов обусловлена перспективностью использования таких частиц, а также их комплексов с металлами в качестве эффективных катализаторов разнообразных реакций. При этом как бы в тени остаются некоторые специфические свойства и особенности N-гетероциклических карбенов, непосредственно не связанные с их каталитической активностью. К числу таких структурных особенностей следует отнести то, что многие из рассматриваемых карбенов представляют собой по сути резонансные илиднокарбеновые гибриды (схема 1, соединения **3**, **8**, **10**), благодаря чему реакции электрофильного замещения в азолах могут протекать по специфичному для них и зачастую обуславливающему необычную лёгкость замещения механизму отщепления–присоединения

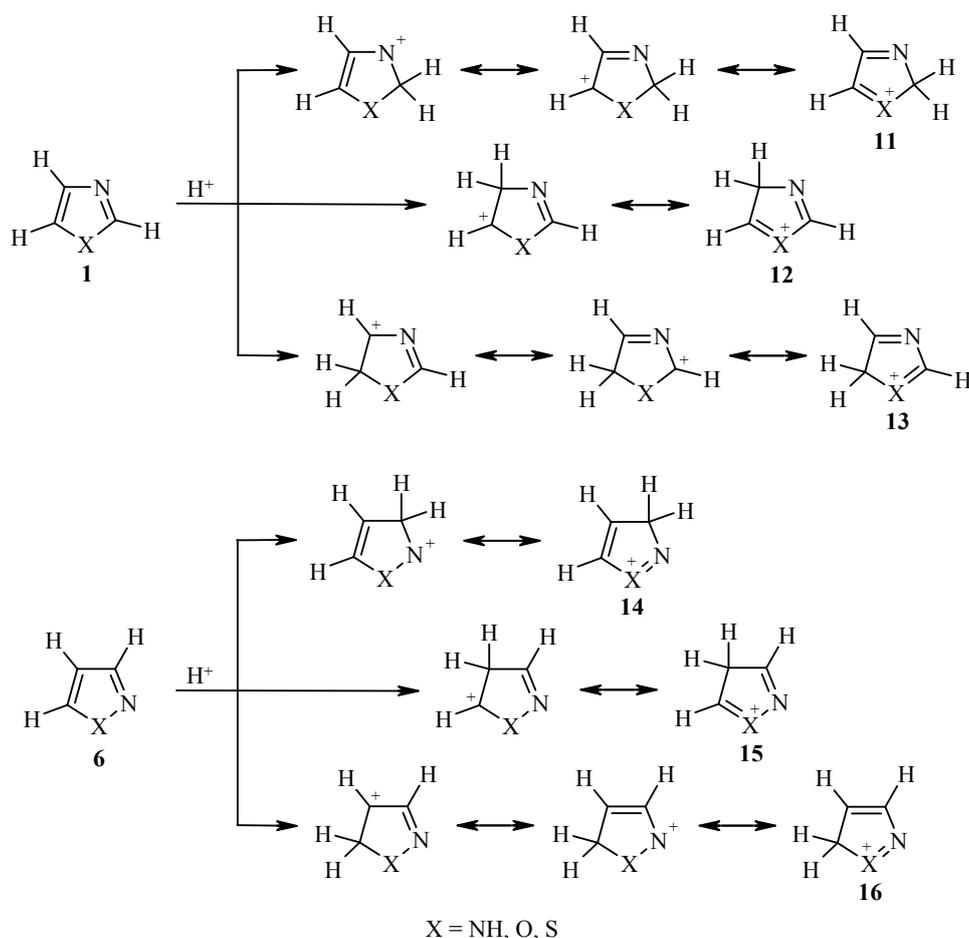
с участием илидных (или карбеновых) интермедиатов. Указанный механизм на примерах 1,3-азолов (соединения **1–5**) и 1,2-азолов (соединения **6–10**) иллюстрирует схема 1 [5]. В этом случае электрофил E^+ (здесь и далее $E^+ = H^+$) сначала атакует третичный ("пиридиновый") атом азота, после чего происходит С-депротонирование азолиевого катиона с образованием илидного (карбенового) интермедиата, который далее подвергается второй электрофильной атаке, завершающей процесс замещения при атоме углерода. При этом формально ни на одной из стадий не нарушается ароматичность гетероцикла. Так, энергии ароматической стабилизации синглетных имидазол-2-илидена и оксазол-2-илидена, определяемые как разности полных энергий последних и соответствующих неароматических 4,5-дигидропроизводных, составляют около 20 и 10 ккал/моль соответственно [6].

Схема 1



Азолы, несомненно, способны реагировать и по обычному механизму ароматического электрофильного замещения (присоединения–отщепления) с образованием промежуточных катионных σ -комплексов, когда электрофил E^+ атакует один из атомов углерода цикла, причём образуется неароматический катионный σ -комплекс (интермедиат Уэланда), в геминальном узле которого находится группа E (схема 2, структуры **11–16**). Последующее депротонирование интермедиата приводит к продукту замещения с восстановлением ароматичности.

Схема 2



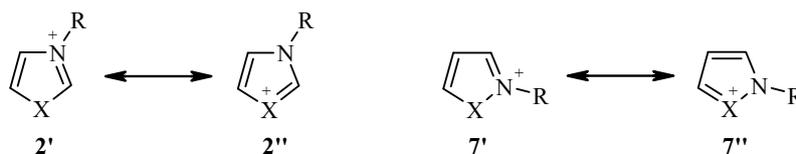
Уже из упомянутых соображений ароматичности следует, что при первоначальном взаимодействии азола и электрофила более выгодно присоединение по атому азота с образованием азолиевого катиона, нежели по одному из атомов углерода. Образование азолиевого катиона должно приводить к снижению концентрации свободного азола в реакционной смеси, затрудняющему замещение по обычному пути присоединения–отщепления (степень такого снижения различна и может быть оценена по значениям pK_a азолов). В то же время для реализации альтернативного илидного механизма требуется определённой силы C–H-кислотность азолиевого катиона и наличие в достаточной концентрации основания, способного депротонировать катион с образованием илида.

Важным аспектом при рассмотрении электрофильного замещения является его регионаправленность (позиционная селективность). В азолах она может меняться в зависимости от того, по какому из двух возможных путей происходит замещение. Поэтому понимание особенностей указанных путей и условий, благоприятствующих реализации того или другого из них, представляет значительный интерес.

Основные экспериментальные данные по илидному замещению 1,3-азолов, начиная со статьи Бреслоу о роли тиазолиевых илидов в процессе декарбосилирования пировиноградной кислоты с участием тиамина, в которой

впервые сформулированы представления об илидном механизме [7], суммированы в обзоре [5], включая результаты исследований H/D-обмена. Следует лишь напомнить работу [8], в которой кинетика дейтерирования имидазола была изучена в интервале pD 0–14 и показано, что легче всего обмен проходит по положению 2. В работе [9] измерены скорости H/D-обмена между 4-метилзамещёнными солями *N*-метилимидазолия, *N*-метилтиазолия и *N*-метилоксазолия и D_2O в интервале pH 4–8 и показано, что реакция протекает по положению 2 по илидному механизму, причём особо отмечено стабилизирующее влияние вторичных ("пиррольных") атомов азота в илидах **3** (см. также обзор [10]). Для 1,2-азолов отметим здесь некоторые работы, содержащие ценные сведения, касающиеся изотопного обмена водорода в пиразоле [11] и изотиазоле [12], а также статью Вудворда и Олофсона, показавших, что при взаимодействии изоксазолиевых солей даже со слабыми нуклеофилами образуются не ожидаемые илиды **8**, а продукты расщепления гетероцикла [13].

Соли азолия типов **2** и **7** наглядно изображаются двумя предельными формами, одна из которых имеет кватернизованный "пиридиновый" атом азота (формы **2'**, **7'**), а другая – оксониевый (производные оксазола и изоксазола) или сульфониевый (производные тиазола и изотиазола) атом X (формы **2''**, **7''**). Для производных имидазола и пиразола ($X = NR$) обе формы одинаковы.



На основе результатов простых квантово-химических расчётов [14] был сделан вывод о том, что структура тиазолиевых ионов гораздо ближе форме с сульфониевым атомом, чем структура оксазолиевых ионов форме с оксониевым атомом.

Настоящая работа является первой в запланированном нами цикле сообщений по квантово-химическому изучению методом теории функционала плотности (DFT) реакций электрофильного замещения азолов с целью выявления особенностей, обусловленных как дуалистическим механизмом таких реакций, так и природой "пиридиновых" и "пиррольных" гетероатомов, в частности относительной стабильностью ониевых состояний последних. Необходимость использования единого и достаточно простого метода для исследования большого числа разнообразных азолов определяется возможностью сопоставления объектов, принадлежащих как к одному классу, например 1,2-азолов, так и изомерных соединений из разных классов (1,2-азол – 1,3-азол).

В связи с этим отметим, что результаты выполненных нами [15, 16] за последние 10 лет расчётов неэмпирическими методами Хартри–Фока (HF) и MP2 пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом хорошо согласуются с нашими данными, полученными в рамках метода DFT с использованием функционала B3LYP. При этом показано, что субстратная и особенно позиционная селективность реакций пиррола, фурана и тиофена с электрофилами коррелирует с изменением стабильности ониевых соединений в ряду $N > S > O$ (см. обзоры [15, 16]). Важнейшей характеристикой, позволяющей судить о позиционной селективности, является разность энергий двух

изомерных ионов. В специальной методической работе [17] нами сопоставлено влияние на указанную разность таких факторов, как учёт энергии нулевых колебаний, расширение набора базисных функций и эффект сольватации, причём установлено, что именно последний играет наибольшую роль.

В данной статье мы ограничились рассмотрением влияния неспецифической сольватации, поскольку исследование эффекта специфической сольватации должно быть предметом дополнительной большой работы.

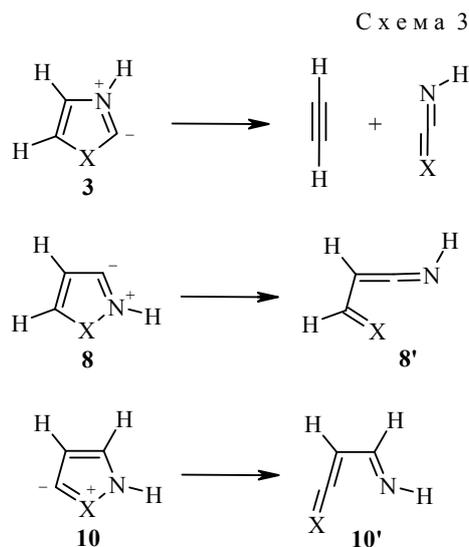
В настоящей работе нами выполнен ряд квантово-химических расчётов, результаты которых позволяют на полуквантовом уровне рассмотреть некоторые детали электрофильного замещения в азолах*. Как и ранее [20], все квантово-химические расчёты выполнены с полной оптимизацией геометрических параметров методом DFT (функционал B3LYP, базис 6-31G(d)) с помощью программы Gaussian 98 [23].

При выборе метода расчёта, основываясь на предыдущем опыте [5, 15, 17, 24, 25], мы руководствовались результатами для сходных гетероароматических соединений [15, 17, 20], полученными с использованием приближений HF и B3LYP. Следует подчеркнуть, что нашей задачей не было получение наиболее точных значений полных энергий изучаемых объектов. Это обусловлено двумя причинами: 1) вычисленные значения энергий существенно зависят от используемого метода расчёта, причём для большинства исследуемых биполярных ионов соответствующие экспериментальные данные отсутствуют; 2) все выводы делаются нами на основании рассмотрения не полных энергий, а их разностей, которые, как показано нами ранее [15, 17], на фоне доминирующей роли сольватационных эффектов мало зависят от используемого приближения, расширения базисного набора функций и учёта энергий нулевых колебаний.

На первом этапе в качестве субстратов были выбраны незамещённые 1,3-азолы (имидазол, оксазол, тиазол) и изомерные им 1,2-азолы (пиразол, изоксазол, изотиазол), а в качестве модельного электрофила использован протон. Нужно отметить, что выбор протона является естественным не только при первичном принципиальном рассмотрении процесса замещения, но и представляет особый интерес, поскольку известные данные по дейтеробмену в азолах позволяют сопоставить теоретические выводы с экспериментальными уже на этом этапе. С целью лучшего качественного соответствия теоретической модели реальным условиям протекания электрофильного замещения в растворах расчёты проведены и их результаты сопоставлены для газовой фазы и для водного раствора.

Расчитанные разности энергий для биполярных ионов **3–5** (схема 1) и катионов **11–13** (схема 2), а также для предшествующих им 1,3-азолов в свободной (соединение **1**) и протонированной (соединение **2**) формах представлены в табл. 1, а длины связей и валентные углы – в табл. 2; аналогичные данные для 1,2-азолов – в табл. 3 и 4. Энергии активации превращений (схема 3) наиболее выгодных изомеров – илидов – приведены в табл. 1 и 3.

* Ранее была показана возможность проведения в рамках метода DFT при использовании гибридного функционала B3LYP достоверных расчётов структурных и энергетических характеристик пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом и соответствующих бензанилированных систем [15, 17–20], а также азолов, например, пиразола [21] и оксазола [22]. К аналогичным результатам и выводам для гетероциклов способно также привести приближение HF [15, 19, 20].



Геометрия илидов **3** и **8**, а также переходных состояний TS **3** и TS **8**, предшествующих их раскрытию, представлена на рис. 1.

Эффекты сольватации учтены в приближении перекрывающихся сфер (IEFPCM) [23]. Локализация переходных состояний проводилась с помощью стандартной процедуры по программе Gaussian 98 [23], что позволило рассчитать энергии активации и сравнить различные пути реакции. Для каждого локализованного переходного состояния был рассчитан колебательный спектр, в котором была лишь одна мнимая частота, чем доказывался характер критической точки.

Т а б л и ц а 1

Рассчитанные для газовой фазы (ГФ) и водного раствора (ВР) методом B3LYP/6-31G(d) с учётом поправок на энергии нулевых колебаний разности энергий ($\Delta E_{i-j} = E_i - E_j$) 1,3-азолов **1, ионов 1,3-азолия **2**, биполярных ионов **3–5**, катионных σ -комплексов **11–13** и энергии активации превращений (схема 3) илидов **3** ($E_a(3)$), характеризующие интермедиаты электрофильного замещения в 1,3-азолах, ккал/моль**

X	Среда	ΔE_{2-1}	ΔE_{3-1}	ΔE_{4-1}	ΔE_{5-1}	ΔE_{11-2}	ΔE_{12-2}	ΔE_{13-2}	$E_a(3)$
NH	ГФ	-228.1	30.1	49.9	49.9	31.5	31.8	27.7	66.4
	ВР	-277.7	29.3	44.3	44.3	27.9	27.4	24.4	68.9
O	ГФ	-210.7	32.8	51.8	55.8	30.9	33.5	25.5	44.2
	ВР	-265.0	29.2	45.8	46.6	29.4	31.1	23.4	46.7
S	ГФ	-215.9	32.7	50.0	49.7	31.9	34.9	28.0	48.9
	ВР	-268.1	29.6	45.1	42.7	30.4	32.8	26.1	50.7

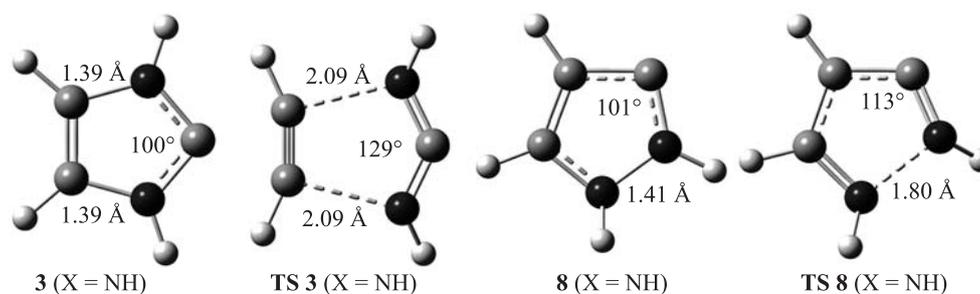


Рис. 1. Длины связей и валентные углы в молекулах илидов (карбенов) **3**, **8** и соответствующих переходных состояний TS **3**, TS **8**, предшествующих разрыву цикла илида

Длины связей (d_{i-j}) и валентные углы (φ_{i-j-k}), характеризующие геометрию пятичленных циклов 1,3-азолов **1**, катионов **2** и **13**, биполярных ионов **3**, а также переходных состояний **TS 3** раскрытия цикла в биполярных ионах (рис. 1, схема 3), полученные в результате полной оптимизации геометрических параметров методом B3LYP/6-31G(d) для газовой фазы

X	Соединение	d_{i-j}^* , Å					φ_{i-j-k} , град.				
		d_{1-2}	d_{2-3}	d_{3-4}	d_{4-5}	d_{1-5}	φ_{2-1-5}	φ_{1-2-3}	φ_{2-3-4}	φ_{3-4-5}	φ_{1-5-4}
NH	1	1.37	1.32	1.38	1.37	1.38	107.2	111.8	105.2	110.8	105.0
	2	1.34	1.34	1.38	1.36	1.38	110.0	107.0	110.0	106.5	106.5
	3	1.37	1.37	1.39	1.36	1.39	114.6	99.9	114.6	105.5	105.5
	TS 3	1.26	1.26	2.09	1.24	2.09	101.0	129.3	101.0	104.2	104.2
	13	1.31	1.38	1.30	1.50	1.46	108.7	113.7	105.4	113.0	99.2
O	1	1.36	1.29	1.39	1.36	1.37	104.1	114.8	104.0	109.3	107.8
	2	1.31	1.32	1.39	1.35	1.38	108.0	109.7	108.8	105.2	108.3
	3	1.37	1.36	1.40	1.34	1.38	111.7	102.1	113.6	104.2	108.4
	TS 3	1.21	1.27	1.87	1.25	2.18	97.2	128.8	106.0	109.1	98.9
	13	1.29	1.36	1.31	1.48	1.46	106.1	116.9	104.2	111.9	100.9
S	1	1.75	1.30	1.38	1.37	1.73	88.5	115.3	110.4	116.1	109.7
	2	1.69	1.33	1.38	1.36	1.74	90.9	111.5	115.1	111.4	111.1
	3	1.74	1.35	1.40	1.35	1.76	95.5	103.6	121.0	111.3	108.6
	TS 3	1.60	1.24	2.04	1.24	2.50	84.7	132.5	108.7	108.7	105.3
	13	1.69	1.36	1.31	1.49	1.82	89.1	118.6	110.0	117.8	104.5

* Нумерация атомов в циклах:



Первой стадией электрофильного замещения в азолах по илидному механизму или конкурирующему механизму присоединения–отщепления (схема 1) является атака электрофилом "пиридинового" атома азота гетероцикла. Реакционная способность азолов в этом процессе, как упомянуто выше, тесно связана с их основностью. Сопоставление изменений энергий азолов в результате их N-протонирования (значений ΔE_{2-1} и ΔE_{7-6} в табл. 1 и 3) позволяет расположить их в следующий ряд относительной активности: имидазол > тиазол \approx пиразол > оксазол > изотиазол > изоксазол, что согласуется с экспериментальными данными об их основности. Более того, наблюдается хорошая корреляция рассчитанных нами для водной среды значений ΔE_{2-1} и ΔE_{7-6} с экспериментальными значениями pK_a [26] соответствующих сопряжённых азолов кислот в воде (рис. 2).

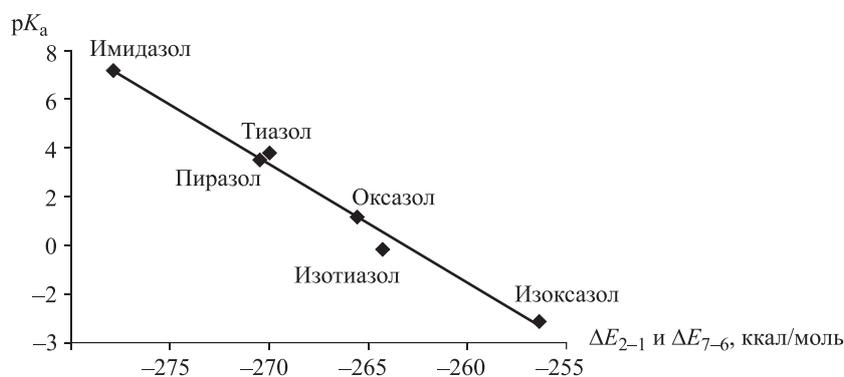


Рис. 2. Корреляция рассчитанных для водной среды значений ΔE_{2-1} и ΔE_{7-6} с экспериментальными значениями pK_a [18] соответствующих сопряжённых кислот в воде

Т а б л и ц а 3

Рассчитанные для газовой фазы (ГФ) и водного раствора (ВР) методом B3LYP/6-31G(d) с учетом поправок на энергии нулевых колебаний разности энергий ($\Delta E_{i-j} = E_i - E_j$) 1,2-азолов **6**, ионов 1,2-азолия **7**, биполярных ионов **8–10**, катионных σ -комплексов **14–16** и энергии активации превращений (схема 3) илидов **8** и **10** ($E_a(\mathbf{8})$ и $E_a(\mathbf{10})$), характеризующие интермедиаты электрофильного замещения в 1,2-азолах, ккал/моль

X	Среда	ΔE_{7-6}	ΔE_{8-6}	ΔE_{9-6}	ΔE_{10-6}	ΔE_{14-7}	ΔE_{15-7}	ΔE_{16-7}	$E_a(\mathbf{8})$	$E_a(\mathbf{10})$	ΔE_{8-8}	ΔE_{10-10}
NH	ГФ	-216.1	52.7	69.7	52.7	29.7	20.5	28.5	7.6	7.6	-28.2	-28.2
	ВР	-268.3	47.1	60.0	47.1	29.8	18.8	28.0	13.0	13.0	-23.6	-23.6
O	ГФ	-203.6	—*	65.0	—*	47.9	26.4	37.3	—*	—*	—*	—*
	ВР	-256.6	39.4	59.2	45.7	46.5	22.0	34.6	-0.5**	-0.3**	-45.3	-53.2
S	ГФ	-212.2	41.3	59.8	43.4	42.5	31.7	36.1	1.0	2.3	-16.9	-17.4
	ВР	-263.9	39.9	54.5	39.5	41.4	28.9	34.2	1.8	5.9	-19.2	-14.3

* На поверхности потенциальной энергии (ППЭ) нет минимума, отвечающего структуре илида **8** или **10**.

** На ППЭ есть соответствующие илидам **8** и **10** минимумы, но с учётом поправок на энергии нулевых колебаний энергии илидов оказались выше, чем энергии переходных состояний раскрытия цикла.

Т а б л и ц а 4

Длины связей (d_{i-j}) и валентные углы (φ_{i-j-k}), характеризующие геометрию пятичленных циклов 1,2-азолов **6**, катионов **7** и **15**, биполярных ионов **8** и **10**, а также переходных состояний **TS 8** и **TS 10** раскрытия цикла в биполярных ионах (рис. 1, схема 3), полученные в результате полной оптимизации геометрических параметров методом B3LYP/6-31G(d) для газовой фазы

X	Соединение	d_{i-j}^* , Å					φ_{i-j-k} , град.				
		d_{1-2}	d_{2-3}	d_{3-4}	d_{4-5}	d_{1-5}	φ_{2-1-5}	φ_{1-2-3}	φ_{2-3-4}	φ_{3-4-5}	φ_{1-5-4}
NH**	6	1.35	1.33	1.41	1.38	1.36	113.4	103.9	112.1	104.5	106.1
	7	1.35	1.34	1.39	1.39	1.34	109.0	109.0	108.0	106.0	108.0
	8	1.41	1.34	1.45	1.37	1.37	103.8	115.0	101.4	110.3	108.9
	TS 8	1.81	1.28	1.40	1.41	1.32	97.1	103.1	113.2	108.6	115.9
	15	1.42	1.29	1.50	1.48	1.29	115.2	104.3	113.3	100.2	107.0
O***	6	1.40	1.31	1.42	1.36	1.35	108.9	105.0	112.5	103.2	110.4
	7	1.36	1.32	1.41	1.37	1.35	105.6	111.1	107.7	104.6	111.0
	8	1.52	1.29	1.44	1.37	1.33	99.9	114.0	104.2	108.2	113.7
	TS 8	1.57	1.28	1.44	1.37	1.32	98.9	112.6	105.6	107.9	114.9
	10	1.43	1.32	1.39	1.41	1.35	109.5	107.7	108.5	108.8	105.5
S	15	1.53	1.28	1.49	1.47	1.26	109.7	103.3	115.2	99.2	112.5
	6	1.68	1.32	1.43	1.37	1.72	94.9	108.4	117.4	110.1	109.1
	7	1.70	1.34	1.40	1.38	1.71	90.0	114.0	112.5	111.0	112.6
	8	1.88	1.29	1.44	1.37	1.71	84.9	116.2	109.1	114.4	115.3
	TS 8	2.27	1.24	1.40	1.40	1.68	79.8	103.9	121.0	111.9	122.8
	10	1.80	1.34	1.40	1.41	1.65	95.4	106.8	114.7	114.9	108.2
	TS 10	2.18	1.30	1.44	1.37	1.58	86.2	100.3	120.4	111.6	121.6
	15	1.74	1.29	1.50	1.48	1.64	96.3	108.7	118.5	105.2	111.3

* Нумерация атомов в циклах: 

** Илиды **8** и **10** в случае пиразола (X = NH) тождественны.

*** Приведены геометрические параметры, рассчитанные для водного раствора.

Депротонирование азолиевых катионов **2** и **7** (схема 1) приводит к нейтральным биполярным ионам **3–5** и **8–10**, изомерным исходным 1,3- и 1,2-азолам соответственно. Энергии биполярных ионов во всех случаях значительно больше энергий азолов **1** и **6** (ΔE_{3-1} , ΔE_{4-1} , ΔE_{5-1} и ΔE_{8-6} , ΔE_{9-6} , $\Delta E_{10-6} > 0$, табл. 1 и 3). Сопоставление относительных энергий ($\Delta E_{3-1} < \Delta E_{4-1} \approx \Delta E_{5-1}$ и $\Delta E_{8-6} \approx \Delta E_{10-6} < \Delta E_{9-6}$) показывает, что предпочтение следует отдать илидам, в которых формальный карбанионный центр расположен рядом с одним из гетероатомов (соединения **8**, **10**) или особенно между ними (илид **3**).

Таким образом, при реализации илидного механизма замещение в 1,3-азолах должно протекать по положению 2, а в 1,2-азолах – по положениям 3 и 5, что согласуется с результатами экспериментов [5]. Однако, принимая во внимание мягкость реальных условий и высокую скорость дейтерообмена по положению 2 рассматриваемых 1,3-азолов, даже минимальная среди приведённых разность энергий илидного интермедиата **3** и исходного азола **1** ($\Delta E_{3-1} \approx 30$ ккал/моль) представляется завышенной. Учёт эффектов сольватации при моделировании водной среды в приближении IEFPCM незначительно повлиял на ΔE_{3-1} (табл. 1), что может свидетельствовать о существенной роли специфической сольватации.

Важной характеристикой илидов как возможных промежуточных частиц при электрофильном замещении является их стабильность по отношению к побочным процессам. Простейшими примерами мономолекулярных реакций разложения служат [3+2]-распад илидов **3** и раскрытие цикла илидов **8** и **10** (схема 3). Соответствующие энергии активации ($E_a(\mathbf{3})$, $E_a(\mathbf{8})$ и $E_a(\mathbf{10})$; табл. 1, 3) показывают, что илиды **3** должны быть устойчивы по отношению к распаду, тогда как раскрытие цикла илидов **8** и **10** может происходить крайне легко, сопровождаясь существенным выигрышем в энергии (ΔE_{8-8} и $\Delta E_{10-10} < 0$, табл. 3). Изоксазолные илиды, согласно полученным данным, вообще не могут существовать (по крайней мере, при отсутствии какого-либо стабилизирующего взаимодействия с молекулами среды), что соответствует наблюдаемой экспериментально лёгкости их раскрытия с образованием α -оксокетенимина **8'** ($X = O$) [13].

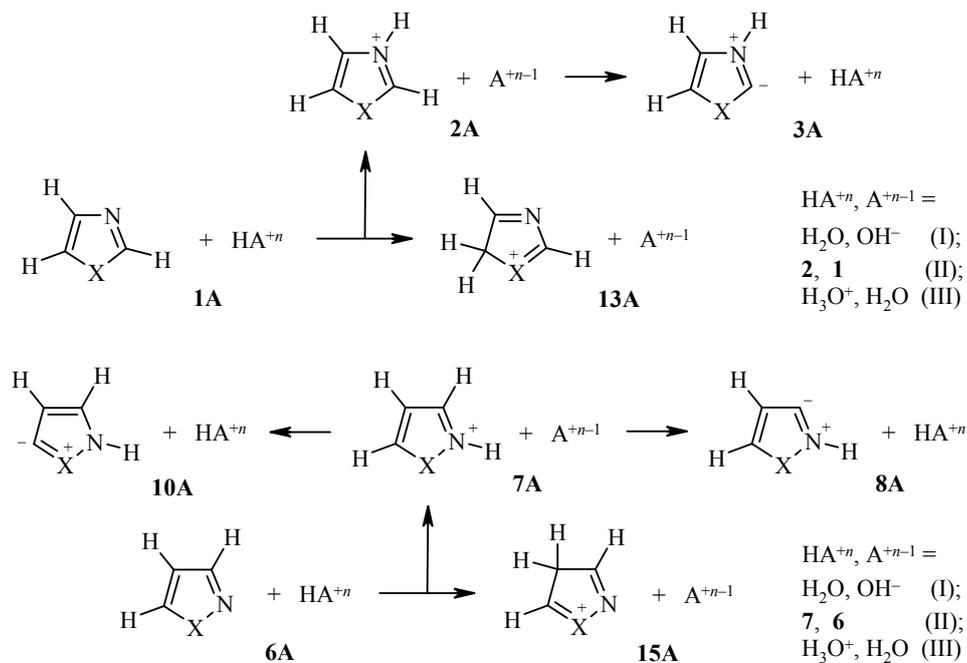
C-Протонирование азолов по различным положениям, приводящее к изомерам катионных σ -комплексов (схема 2), как показывают разности ΔE_{11-2} , ΔE_{12-2} , ΔE_{13-2} и ΔE_{14-7} , ΔE_{15-7} , ΔE_{16-7} (табл. 1 и 3), энергетически менее выгодно по сравнению с N-протонированием. Предпочтительными для атаки являются атомы C-5 в 1,3-азолах ($\Delta E_{13-2} < \Delta E_{11-2} < \Delta E_{12-2}$) и C-4 в 1,2-азолах ($\Delta E_{15-7} < \Delta E_{16-7} < \Delta E_{14-7}$), что хорошо объяснимо при рассмотрении резонансных структур изомерных катионов [5]. Энергетически менее выгодными являются те изомеры, в которых в распределении положительного заряда участвует меньшее число атомов либо одним из них оказывается двухвалентный атом азота. Энергетическое преимущество наиболее выгодного изомера σ -комплекса над следующим за ним по предпочтительности больше для 1,2-азолов (8.0 против 3.8 ккал/моль для 1,3-азолов), что должно свидетельствовать о большей позиционной избирательности при электрофильном замещении по механизму присоединения–отщепления в ряду 1,2-азолов по сравнению с 1,3-азолами.

В целом полученные данные указывают на то, что в 1,3-азолах **1** замещение может происходить как по обычному пути, так и по илидному. Последний может оказаться предпочтительным в силу того, что азолиевый катион **2**, предшествующий илиду **3**, энергетически существенно выгоднее

катионных σ -комплексов **11–13**. Однако для этого требуется наличие в реакционной среде основания, способного депротонировать катион **2** (схема 1) с выигрышем или умеренными затратами энергии. Разность энергий 1,2-азолов **6** и соответствующих илидных интермедиатов **8** и **10** значительно больше разности энергий 1,3-азолов, что наряду с лёгкостью раскрытия цикла илидов **8** и **10** (схема 3) делает менее вероятным замещение по илидному пути в 1,2-азолах. Напротив, разности энергий азолиевых катионов **7** и соответствующих σ -комплексов **15** меньше аналогичных разностей для 1,3-азолов (между катионами **2** и **13**), так что электрофильное замещение по обычному пути для 1,2-азолов должно быть более характерно, чем для 1,3-азолов.

Ключевые интермедиаты илидного и обычного путей замещения – илиды и катионные σ -комплексы – различаются по составу и заряду, что делает невозможным непосредственное сопоставление их энергий с целью выяснения предпочтительности того или другого пути. Такая предпочтительность может зависеть от условий, силы кислоты, протонирующей азол, и силы основания, депротонирующего азолиевый катион с образованием илида. Чтобы проиллюстрировать это, мы рассмотрели альтернативные процессы замещения I–III с участием энергетически наиболее выгодных гетероциклических интермедиатов и протонной кислоты HA – слабой (I), средней силы (II) и сильной (III) (схема 4). В случае I в качестве кислоты выступает молекула воды, а в качестве основания гидроксид-ион. Возможна также ситуация, когда кислотой, взаимодействующей с азолом, будет соответствующий азолиевый катион, а основанием сам свободный азол (случай II). В случае III кислотой является ион гидроксония, а основанием – молекула воды. Изменения относительной энергии системы азол–кислота в процессе замещения с участием интермедиатов представлены в табл. 5 и 6. Рис. 3 отображает эти изменения для имидазола.

Схема 4



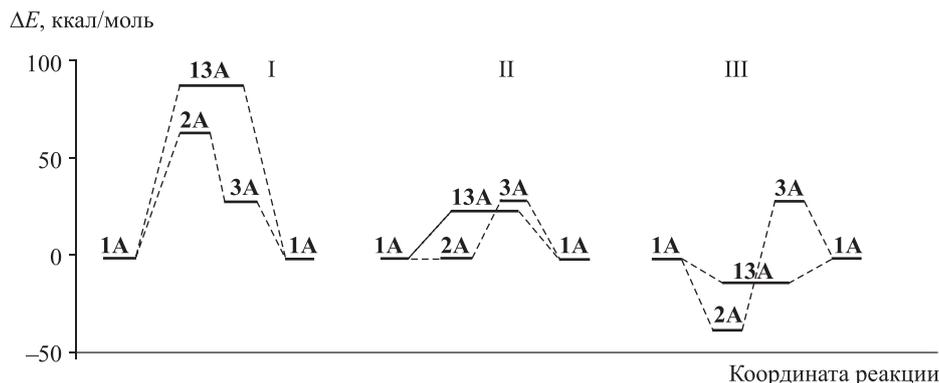


Рис. 3. Изменения относительной энергии системы имидазол–кислота в процессе замещения с образованием интермедиатов **2** (илидное замещение) и **13** (замещение по механизму присоединения–отщепления). Системы: азолиевый катион – гидроксид-ион (**2A**), илид–вода (**3A**), σ -комплекс – гидроксид-ион (**13A**). Условия: кислота HA слабая (I), средней силы (II) и сильная (III)

Из рис. 3 видно, что в случае I, когда кислота является слабой, как N-, так и C-протонирование азота энергетически невыгодно, однако при этом суммарная энергия азолиевого катиона и гидроксид-иона (**2A**) или илида и воды (**3A**) меньше, чем σ -комплекса и гидроксид-иона (**13A**). Это обуславливает преимущество илидного пути замещения. В случае II, когда в условиях реакции азол и азолиевый катион могут одновременно существовать в достаточной концентрации и вступать во взаимодействие, энергии промежуточных состояний системы при обычном (**13A**) и илидном (**3A**) путях замещения близки (рис. 3). Наконец, в случае III, когда азолиевый катион образуется при участии сильной кислоты и депротонируется слабым основанием, N-протонирование остаётся энергетически более выгодным, однако суммарная энергия катионного σ -комплекса и основания (**13A**) значительно меньше суммы энергий илида и кислоты (**3A**). Поэтому предпочтительным становится путь обычного замещения по механизму присоединения–отщепления.

Таблица 5

Рассчитанные для газовой фазы (ГФ) и водного раствора (ВР) методом B3LYP/6-31G(d) с учётом поправок на энергии нулевых колебаний относительные энергии* системы 1,3-азол–кислота (схема 4) при электрофильном замещении, протекающем через энергетически наиболее выгодные изомеры илидного (**3**) и катионного (**13**) интермедиатов, ккал/моль

X	Среда	I**				II**			III**		
		1A	2A	3A	13A	2A	3A	13A	2A	3A	13A
NH	ГФ	0.0	195.4	30.1	223.1	0.0	30.1	27.7	-60.5	30.1	-32.8
	ВР	0.0	65.3	29.3	89.6	0.0	29.3	24.4	-37.1	29.3	-12.8
O	ГФ	0.0	212.7	32.8	238.2	0.0	32.8	25.5	-43.2	32.8	-17.7
	ВР	0.0	78.0	29.2	101.4	0.0	29.2	23.4	-24.4	29.2	-1.0
S	ГФ	0.0	207.5	32.7	235.5	0.0	32.7	28.0	-48.4	32.7	-20.4
	ВР	0.0	74.8	29.6	100.9	0.0	29.6	26.1	-27.6	29.6	-1.5

* $E_{\text{отн}}(\mathbf{2A}) = E(\mathbf{2}) + E(\text{A}^{+n-1}) - E(\mathbf{1}) - E(\text{HA}^{+n})$; $E_{\text{отн}}(\mathbf{3A}) = E(\mathbf{3}) - E(\mathbf{1})$;

$E_{\text{отн}}(\mathbf{13A}) = E(\mathbf{13}) + E(\text{A}^{+n-1}) - E(\mathbf{1}) - E(\text{HA}^{+n})$.

** I: $\text{HA}^{+n} = \text{H}_2\text{O}$, II: $\text{HA}^{+n} = \mathbf{2}$, III: $\text{HA}^{+n} = \text{H}_3\text{O}^+$.

Рассчитанные для газовой фазы (ГФ) и водного раствора (ВР) методом B3LYP/6-31G(d) с учётом поправок на энергии нулевых колебаний относительные энергии* системы 1,2-азол-кислота (схема 4) при электрофильном замещении, протекающем через энергетически более выгодные изомеры илидного (8 и 10) и катионного (15) интермедиатов, ккал/моль

X	Среда	I**					II**				III**			
		6A	7A	8A	10A	15A	7A	8A	10A	15A	7A	8A	10A	15A
NH	ГФ	0.0	207.3	52.7	52.7	227.9	0.0	52.7	52.7	20.5	-48.6	52.7	52.7	-28.0
	ВР	0.0	74.7	47.1	47.1	93.5	0.0	47.1	47.1	18.8	-27.7	47.1	47.1	-8.9
O	ГФ	0.0	219.8	***	***	246.2	0.0	***	***	26.4	-36.1	***	***	-9.7
	ВР	0.0	86.3	39.4	45.7	108.3	0.0	39.4	45.7	22.0	-16.1	39.4	45.7	5.9
S	ГФ	0.0	211.3	41.3	43.4	243.0	0.0	41.3	43.4	31.7	-44.6	41.3	43.4	-12.9
	ВР	0.0	79.0	39.9	39.5	108.0	0.0	39.9	39.5	28.9	-23.4	39.9	39.5	5.6

* $E_{\text{отн}}(7A) = E(7) + E(A^{+n-1}) - E(6) - E(HA^{+n})$; $E_{\text{отн}}(8A) = E(8) - E(6)$;

$E_{\text{отн}}(10A) = E(10) - E(6)$; $E_{\text{отн}}(15A) = E(15) + E(A^{+n-1}) - E(6) - E(HA^{+n})$.

** I: $HA^{+n} = H_2O$, II: $HA^{+n} = 7$, III: $HA^{+n} = H_3O^+$.

*** На IIIЭ нет минимума, отвечающего структуре илида 8 или 10.

В реальных условиях дейтерообмена, даже в сильнокислой среде, сильные кислота (D_3O^+) и основание (DO^-) могут сосуществовать за счёт диссоциации D_2O , так что может проходить как образование, так и депротонирование азолиевого катиона. В таких условиях реакция легко протекает по илидному пути и наблюдается хорошее согласие теоретических и экспериментальных кинетических данных [27]. Однако в принципе, если диссоциация D_2O будет подавлена за счёт уменьшения полярности реакционной среды, возможна реализация обычного пути замещения, как в случае III.

Таким образом, проведённое теоретическое исследование позволяет объяснить некоторые особенности электрофильного замещения в азолах. Более точные, детальные и соотносимые с экспериментом выводы из расчётов могут быть получены с непосредственным учётом взаимодействия азолов и электрофильных реагентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О. П. Швайка, Н. И. Коротких, А. Ф. Асланов, *XTC*, 1155 (1992). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **28**, 971 (1992).]
2. A. J. Arduengo III, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **109**, 3209 (2009).
3. Н. И. Коротких, В. Ш. Саберов, Н. В. Глиняная, К. А. Маричев, А. В. Киселев, А. В. Книшевицкий, Г. Ф. Раенко, О. П. Швайка, *XTC*, 25 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 19 (2013).]
4. J. Elguero, I. Alkorta, R. M. Claramunt, P. Cabildo, P. Gornago, M. Ángeles Farrán, M. Ángeles Garcia, C. López, M. Pérez-Torralla, D. Santa Maria, D. Sanz, *XTC*, 191 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 177 (2013).]
5. Л. И. Беленький, Н. Д. Чувылкин, *XTC*, 1535 (1996). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **32**, 1319 (1996).]
6. S. Gronert, J. R. Keeffe, R. A. More O'Ferrall, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 3381 (2011).
7. R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1762 (1957).
8. J. D. Vaughan, Z. Mughrabi, E. C. Wu, *J. Org. Chem.*, **35**, 1141 (1970).
9. P. Haake, L. P. Bausher, W. B. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1113 (1969).
10. A. Dondoni, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.*, **24**, 381 (1985).

11. E. Chung Wu, J. D. Vaughan, *J. Org. Chem.*, **35**, 1146 (1970).
12. R. A. Olofson, J. M. Landesberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4263 (1966).
13. R. V. Woodward, R. A. Olofson, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1007 (1961).
14. P. Naake, W. B. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 4044 (1963).
15. Л. И. Беленький, Т. Г. Ким, И. А. Суслов, Н. Д. Чувылкин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 837 (2005). [*Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, **54**, 853 (2005).]
16. Л. И. Беленький, Н. Д. Чувылкин, И. Д. Нестеров, *ХГС*, 256 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 241 (2012).]
17. Н. Д. Чувылкин, И. Д. Нестеров, Л. И. Беленький, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1425 (2007). [*Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, **56**, 1481 (2007).]
18. V. S. Jursic, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1079 (1996).
19. Л. И. Беленький, И. А. Суслов, Н. Д. Чувылкин, *ХГС*, 38 (2003). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **39**, 36 (2003).]
20. В. Н. Яровенко, Л. В. Христофорова, Л. И. Беленький, Н. Д. Чувылкин, М. М. Краюшкин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2270 (2011). [*Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, **60**, 2315 (2011)].
21. V. S. Jursic, *J. Org. Chem.*, **60**, 4721 (1995).
22. V. S. Jursic, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1021 (1996).
23. 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, 1998.
24. Л. И. Беленький, Н. Д. Чувылкин, И. А. Суслов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1955 (2001). [*Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, **50**, 2046 (2001).]
25. Н. Д. Чувылкин, А. М. Токмачев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 183 (2001). [*Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, **50**, 188 (2001).]
26. В. А. Островский, Г. В. Ерусалимский, М. Б. Щербинин, *Журн. орган. химии*, **29**, 1297 (1993). [*Russ. J. Org. Chem.*, **29**, 1073 (1993).]
27. R. A. Coburn, J. M. Landesberg, D. S. Kemp, R. A. Olofson, *Tetrahedron*, **26**, 685 (1970).

¹ *Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия
e-mail: libel@ioc.ac.ru*

Поступило 14.08.2013