

И. Л. Далингер*, Д. В. Хакимов, Т. К. Шкинева, И. А. Вацадзе,
Г. П. Попова, Т. С. Пивина, С. А. Шевелев

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ДИ- И ТРИНИТРОПИРАЗОЛОВ

Методами квантовой химии (DFT B3LYP/6-31G* (3-21G)) выполнены расчёты пространственного и электронного строения 3,5-динитро-4-хлор- и 3,4,5-тринитропиразолов, а также их модельных σ -комплексов. Исследованы возможные причины "аномальной" реакционной способности 3,4,5-тринитропиразола, 3,5-динитро-4-хлорпиразола и их производных.

Ключевые слова: динитропиразолы, тринитропиразолы, σ -комплексы, нуклеофильное замещение, реакционная способность, селективное замещение, квантово-химические расчёты.

Ранее в наших работах было показано, что 3,4- и 3,5-динитропиразолы являются важными исходными соединениями для направленной функционализации пиразольного цикла за счёт селективного замещения 3-NO₂- или 5-NO₂-групп под действием *S*-, *N*- и *O*-нуклеофилов [1–6]. Замещение NO₂-группы в динитропиразолах подчиняется общеизвестным правилам в ряду пиразолов: положение 4 является местом электрофильной атаки, а положения 3 и 5 – места нуклеофильной атаки, что, вероятно, связано с зарядовым распределением в пиразольном кольце [7, 8].

Недавно при изучении нуклеофильного замещения в производных 3,4,5-тринитропиразола (TNP) нами впервые на широком круге примеров обнаружено* [9, 10], что при действии *S*-, *N*- и *O*-нуклеофилов на анион TNP (ATNP) происходит обращение реакционной способности и замещению подвергается NO₂-группа в положении 4, более предрасположенному к электрофильному замещению.

В то же время в 1-метил-3,4,5-тринитропиразоле (MTNP)*, 1-метокси-метил-3,4,5-тринитропиразоле [11] и в неионизированном TNP (HTNP) [12] нуклеофильное замещение происходит согласно общим правилам, и замещается нитрогруппа в положении 5. Однако при замене NO₂-группы в производных TNP на атом хлора закономерности нуклеофильного замещения меняются. Так, в случае аниона 3,5-динитро-4-хлорпиразола и 1-метил-3,5-динитро-4-хлорпиразола нуклеофильная атака происходит по атому C-4, несущему атом хлора, а нитрогруппы не затрагиваются вовсе [13], и, таким образом, в данном случае направление нуклеофильного замещения не зависит от способности производных 3,5-динитро-4-хлорпиразолов (CDNP) к ионизации.

Для объяснения "аномальной" реакционной способности TNP и CDNP были привлечены квантово-химические расчёты, выполненные с использованием программного комплекса GAUSSIAN 98 [14] в Вычислительном центре

* I. L. Dalinger, I. A. Vatsadze, T. K. Shkineva, G. P. Popova, S. A. Shevelev, Y. V. Nelyubina, *J. Heterocycl. Chem.*, в печати.

Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН. Поиск глобального минимума осуществлялся полуэмпирическим квантово-химическим методом функционала плотности (DFT) с гибридным обменно-корреляционным потенциалом B3LYP в валентно-расщеплённом базисе 6-31G*. Положения стационарных точек фиксировались на основе матрицы Гессе по отсутствию мнимых частот. Расчёты σ -комплексов и термодимических эффектов реакций выполнены в базисе 3-21G.

Следует отметить, что вначале выполнялись расчёты тринитропиразолов (аниона, самого пиразола и *N*-метилпроизводного) в базисе 6-311++G(d,p). Данный базис значительно увеличивал время расчётов, однако значительных изменений в электронных и геометрических параметрах соединений получено не было – вот почему для выполнения всего комплекса вычислений далее использовался базис 6-31G(d). Заметим также, что базис 3-21G оказался в некоторых случаях максимально возможным, в котором удалось локализовать σ -комплексы (причём только для тринитропиразолов).

Эффективные заряды на атомах оценивались с использованием метода NPA (natural population analysis [15] в B3LYP/6-31G(d)).

Результаты расчётов длин валентных связей 3,5-динитро-4-хлор- и тринитропиразолов в газовой фазе представлены на рис. 1–3 (нумерация атомов дана на примере HTNP (рис. 2)).

Как следует из представленных расчётов, длины валентных связей и значения валентных углов пиразольного цикла достаточно консервативны и практически не меняются при замене нитрогруппы на атом хлора. Нитрогруппа

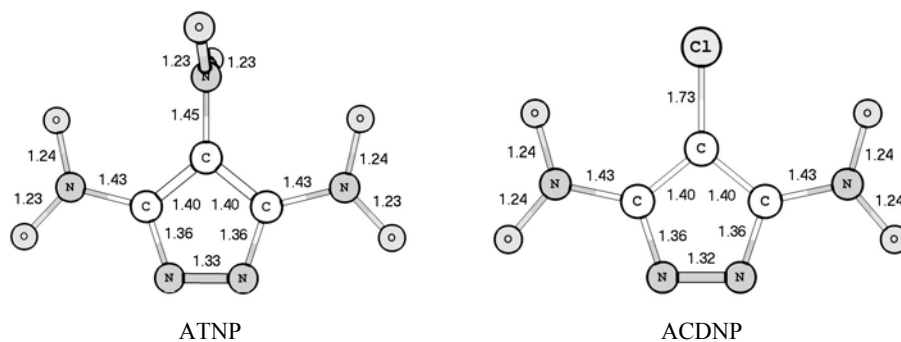


Рис. 1. Геометрические параметры ATNP и ACDNP

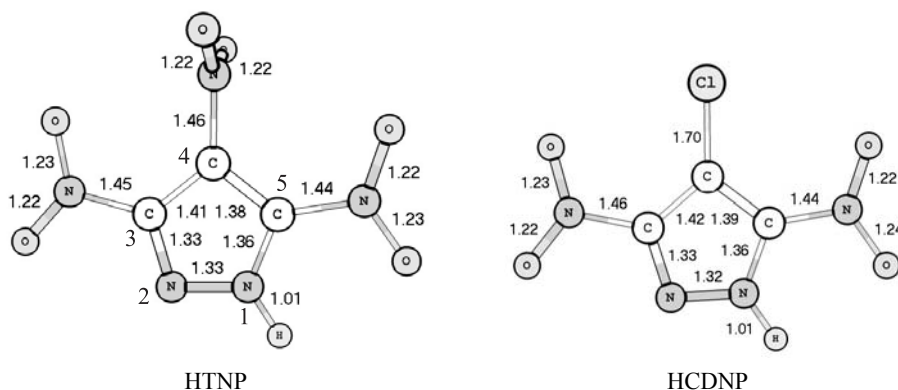


Рис. 2. Геометрические параметры HTNP и HCDNP

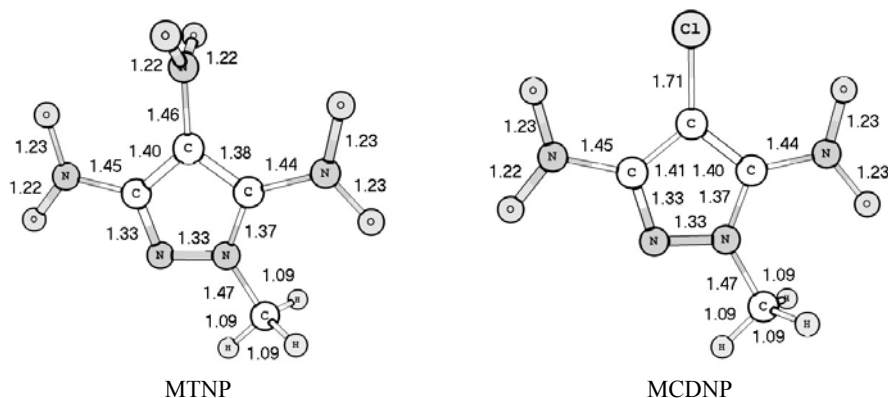


Рис. 3. Геометрические параметры MTNP и MCDNP

при атоме углерода С-4 в АТNP и НТNP повернута относительно пиразольного кольца примерно на 90° , в то время как положения двух других нитрогрупп практически совпадают с плоскостью цикла, находясь с ним в сопряжении.

Сравнение результатов выполненных расчётов геометрических параметров соединений в газовой фазе с результатами рентгеноструктурного анализа тринитропиразолов* [16, 17] выявило хорошее их соответствие в газовой и твёрдой фазах – максимальное отличие в рассчитанных длинах связей пиразольного кольца от данных РСА составляет 0.015 \AA .

Что касается порядков связей кольца, то в анионе тринитропиразола АТNP они наиболее выровнены и составляют $1.35\text{--}1.40$ (т. е. близки к полуторным). Для НТNP и МТNP порядок связи N–N пиразольного кольца наименьший (1.30), однако в среднем здесь наблюдается аналогичная АТNP выровненность порядков связей ($1.35\text{--}1.40$).

Анализ зарядового распределения в АТNP показал, что заряд на атоме С-3 (как и на атоме С-5) положительный ($+0.185$) и соответственно выше, чем отрицательный заряд на атоме С-4 (-0.009). Таким образом, если предположить, что нуклеофильное замещение является зарядово-контролируемой реакцией, то нуклеофильная атака в АТNP должна происходить по атому С-3 (или С-5), в то время как, согласно синтетическим экспериментам, атака происходит по атому С-4. Этот результат свидетельствует о том, что данная реакция не подчиняется зарядовому контролю.

Следует отметить (табл. 1), что заряды на атомах аниона 3,5-динитро-4-хлорпиразола (АCDNP), неионизированного 3,5-динитро-4-хлорпиразола (HCDNP) и *N*-метил-3,5-динитро-4-хлорпиразола (MCDNP) не соответствуют результатам синтетического эксперимента: так, например, для АCDNP заряд на С-3 (или С-5) положительный ($+0.165$), а на атоме С-4 (-0.149) – отрицательный и, следовательно, зарядовый контроль реакции в данном случае также не наблюдается. В то же время значения зарядов в НТNP и МТNP соответствуют результатам синтетического эксперимента, а именно предпочтительности нуклеофильной атаки по атому углерода С-5.

Таким образом, результаты квантово-химических расчётов позволяют предположить, что нуклеофильное замещение при атоме углерода в АТNP, а также в HCDNP, его анионе и *N*-метильном производном не является зарядово-контролируемой реакцией.

* См. сноску на с. 1760.

Заряды на атомах углерода в исследованных нитропиразолах, а. е.

Атом	ATNP	HTNP	MTNP	ACDNP	HCDNP	MCDNP
C-3	0.185	0.234	0.232	0.165	0.217	0.215
C-4	-0.009	0.029	0.033	-0.149	-0.13	-0.124
C-5	0.185	0.249	0.254	0.165	0.229	0.235

Далее методами Хартри–Фока и DFT мы попытались определить переходные состояния для реакции атаки нитропиразолов модельным нуклеофилом HS^- , однако ни один из активированных комплексов локализовать на поверхности потенциальной энергии нам не удалось. Однако мы смоделировали некие приближения к переходным состояниям этой реакции, для чего рассчитали σ -комплексы соответствующих тринитропиразолов (подробнее об этом приближении см. [18]) и оценили их термодинамическую предпочтительность в отношении друг друга.

Вероятной причиной неудачи в локализации σ -комплексов 3,5-динитро-4-хлорпиразолов является то обстоятельство, что атом хлора либо группа HS^- при моделировании начинают удаляться друг от друга и на каком-то критическом расстоянии программа завершает расчёт как неудачный. Поскольку, согласно некоторым данным, дианионы являются крайне нестабильными структурами, точечный расчёт энергии σ -комплексов (как приближения) для 3,5-динитро-4-хлорпиразолов в связи с большими сомнениями в его целесообразности и возможной ошибке при такого рода расчётах нами не проводился.

Примеры расчётов модельных σ -комплексов представлены в табл. 2 и на рис. 4.

Как следует из полученных результатов, самым устойчивым σ -комплексом для ATNP является C-4- σ -ATNP, в HTNP – это комплекс C-5- σ -HTNP и в MTNP – комплекс C-5- σ -MTNP.

Далее мы рассчитали термодинамические эффекты реакций (энтальпии реакций) нуклеофильной атаки для всех исследуемых нитропиразолов. Результаты этих расчётов, представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что наиболее устойчивыми продуктами данных реакций являются соединения, получающиеся при замене уходящей группы (хлор, нитрогруппа) на группу SH при атоме C-4 в ATNP, ACDNP, HCDNP, MCDNP, а также при замене уходящей группы на SH-группу при атоме C-5 в HTNP и MTNP, что совпадает с результатами синтетического эксперимента.

Т а б л и ц а 2

Относительные энергии σ -комплексов, ккал/моль

Атом Z*	σ -ATNP	σ -HTNP	σ -MTNP
C-3	3.58	26.20	29.06
C-4	0	10.10	10.74
C-5	3.58	0	0

* Z – атом, при котором соответствующая группа пиразола, связанного с атомом углерода NO_2 , имеет связь с группой SH.

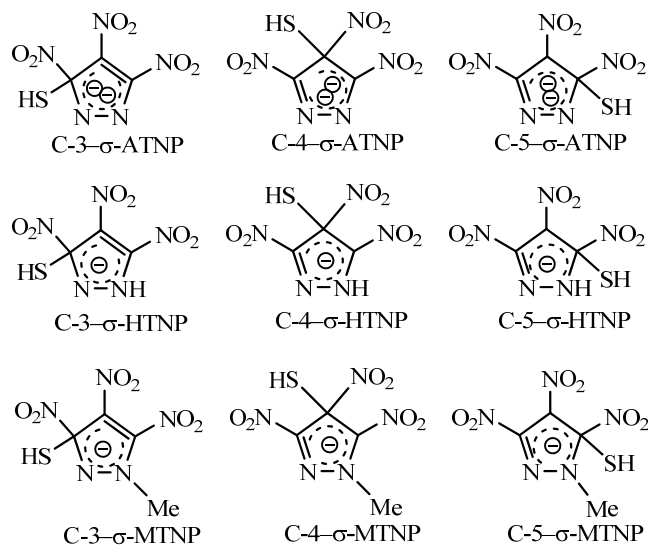


Рис. 4. σ -Комплексы ATNP, HTNP и MTNP

В ряде работ (см., например, [19–22]) анализ предпочтительности мест нуклеофильной атаки осуществлялся на основе индексов реакционной способности Фукуи. В настоящей работе при расчёте индексов Фукуи для некоторых атомов были получены отрицательные значения этих величин (например, в ATNP для C-4 (–0.00014) и C-5 (–0.00028)), что является физически нереализуемым случаем. Таким образом, оценка реакционной способности на основе индексов Фукуи в данном случае не является корректной, что следует принимать во внимание исследователям, выполняющим расчёты этих индексов.

В результате выполненного исследования методами квантовой химии рассчитаны геометрические и энергетические параметры 3,5-динитро-4-хлор- и 3,4,5-тринитропиразолов, а так же их σ -комплексов. Полученные значения длин связей тринитропиразолов в газовой фазе находятся в хорошем соответствии с данными рентгеноструктурного анализа.

На примере нуклеофила SH^- осуществлено моделирование нуклеофильного замещения в ди- и тринитропиразолах. Результаты квантово-химических расчётов энергий σ -комплексов свидетельствуют о том, что нуклеофильная атака в ATNP должна происходить по атому углерода C-4, а в HTNP и MTNP – по атому углерода C-5.

Термохимические эффекты реакций атаки аниона SH^- в соединениях ATNP, HTNP и MTNP так же свидетельствуют о том, что с термодинамической точки зрения наиболее выгодными продуктами реакции являются продукты, получающиеся при замещении атома C-4 в ATNP и атома C-5

Таблица 3

Термохимические эффекты реакции нуклеофильной атаки в исследованных пиразолах, ккал/моль

Атом	ATNP	HTNP	MTNP	ACDNP	HCDNP	MCDNP
C-3	9.77	–1.08	0.34	19.79	7.33	7.97
C-4	2.125	–8.06	–7.73	–37.86	–39.25	–39.85
C-5	9.77	–9.91	–9.68	19.79	8.55	8.54

в HTNP и MTNP. В случае же производных 3,5-динитро-4-хлорпиразолов (ACDNP, HCDNP, MCDNP) из оценки термодимического эффекта реакции атаки аниона SH⁻ следует, что наиболее выгодными продуктами реакций являются те, в которых замещается атом хлора при С-4 на SH-группу.

Отметим, что во всех рассмотренных 3,5-динитро-4-хлорпиразолах корреляция между зарядовым распределением и реакционной способностью не обнаружена. Можно предположить, что в исследованных нитропиразолах механизм реакции нуклеофильного замещения подчиняется термодинамическому, а не зарядовому контролю. В то же время анализ зарядового распределения на атомах С-3, С-4 и С-5 в рассмотренных нитропиразолах указывает на то, что только в случае HTNP и MTNP наблюдается зарядовое распределение, соответствующее зарядово-контролируемой реакции нуклеофильной атаки анионом SH⁻ и отвечающее синтетическому эксперименту. В ATNP, ACDNP, HCDNP и MCDNP рассматриваемые реакции этому контролю не подчиняются.

Таким образом, на примере взаимодействия 3,5-динитро-4-хлор-, 3,4,5-тринитропиразолов и их производных с модельным тиолат-анионом установлены возможные причины, определяющие региоселективность нуклеофильного замещения в рассмотренных соединениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. Л. Далингер, И. А. Вацадзе, Т. К. Шкинева, И. О. Кортусов, Г. П. Попова, В. В. Качала, С. А. Шевелев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1739 (2010). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **59**, 1786 (2010).]
2. А. А. Зайцев, Т. И. Черкасова, И. Л. Далингер, В. В. Качала, Ю. А. Стреленко, И. В. Федянин, В. Н. Солкан, Т. К. Шкинева, Г. П. Попова, С. А. Шевелев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2004 (2007). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **56**, 2074 (2007).]
3. А. А. Зайцев, И. О. Кортусов, И. Л. Далингер, В. В. Качала, Г. П. Попова, С. А. Шевелев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2054 (2009). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **58**, 2118 (2009).]
4. А. А. Зайцев, И. Л. Далингер, А. М. Старосотников, В. В. Качала, Ю. А. Стреленко, Т. К. Шкинева, С. А. Шевелев, *Журн. орган. химии*, **41**, 1538 (2005). [*Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*, **41**, 1507 (2005).]
5. А. А. Зайцев, И. А. Вацадзе, И. Л. Далингер, В. В. Качала, Ю. В. Нелюбина, С. А. Шевелев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2045 (2009). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **58**, 2109 (2009).]
6. А. А. Зайцев, Д. В. Зайко, И. Л. Далингер, В. В. Качала, Т. К. Шкинева, С. А. Шевелев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2058 (2009). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **58**, 2122 (2009).]
7. J. H. Boyer, in *Organic Nitro Chemistry Series*, VCH, Essen, 1986, vol. 1, p. 368.
8. А. А. Зайцев, И. Л. Далингер, С. А. Шевелев, *Успехи химии*, **78**, 643 (2009). [*Russ. Chem. Rev.*, **78**, 589 (2009).]
9. I. L. Dalinger, I. A. Vatsadze, G. P. Popova, T. K. Shkineva, S. A. Shevelev, *Mendeleev Commun.*, **20**, 253 (2010).
10. I. L. Dalinger, I. A. Vatsadze, G. P. Popova, T. K. Shkineva, S. A. Shevelev, *Mendeleev Commun.*, **20**, 355 (2010).
11. I. L. Dalinger, I. A. Vatsadze, T. K. Shkineva, G. P. Popova, S. A. Shevelev, *Mendeleev Commun.*, **21**, 149 (2011).
12. I. L. Dalinger, I. A. Vatsadze, T. K. Shkineva, G. P. Popova, S. A. Shevelev, *Mendeleev Commun.*, **22**, 43 (2012).

13. I. L. Dalinger, I. A. Vatsadze, T. K. Shkineva, G. P. Popova, S. A. Shevelev, *Synthesis*, **44**, 2058 (2012).
14. M. J. Frish, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komazomi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzales, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *GAUSSIAN 98. Revision A.9*, Gaussian Inc., Pittsburgh, 1998.
15. A. E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, **78**, 4066 (1983).
16. Y. V. Nelyubina, I. L. Dalinger, K. A. Lyssenko, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 2892 (2011).
17. G. Herve, C. Roussel, H. Graindorge, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 3177 (2010).
18. П. Сайкс, *Механизмы реакций в органической химии*, Химия, Москва, 1991, с. 146.
19. R. G. Parr, W. Yang, in *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989, p. 99.
20. R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4049 (1984).
21. F. Mendez, J. L. Gazquez, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 9298 (1994).
22. P. Pérez, L. R. Domingo, M. J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron*, **59**, 3117 (2003).

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

Поступило 29.12.2011