

М. Х. Мамарахмонов, Л. И. Беленький^а, Н. Д. Чувылкин^а,
Х. М. Шахидоятов

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПИРИМИДИН-4-ОНОВ

2. УСТОЙЧИВОСТЬ В ГАЗОВОЙ ФАЗЕ ТАУТОМЕРОВ ПИРИМИДИН-2,4-ДИОНА, 2-ТИОКСО-, 2-СЕЛЕНОКСО-, 2-АМИНО- И 2-АЦЕТИЛАМИНОПИРИМИДИН-4-ОНОВ, А ТАКЖЕ ИХ 6-МЕТИЛ- И 6-ФЕНИЛЗАМЕЩЕННЫХ

На основании результатов квантово-химических расчетов, выполненных полуэмпирическим методом PM3 без учета эффекта растворителя, рассмотрены относительная стабильность в газовой фазе и наиболее вероятные реакционные центры при электрофильной атаке таутомеров пириимидин-2,4-диона, 2-тиоксо-, 2-селено-, 2-амино- и 2-ацетиламинопириимидин-4-онов, а также их 6-метил- и 6-фенилзамещенных.

Ключевые слова: 2-аминопириимидин-4-он, 2-ацетиламинопириимидин-4-он, пириимидин-2,4-дион, 2-селеноксопириимидин-4-он, 2-тиоксопириимидин-4-он, квантово-химические расчеты, метод PM3, реакции с электрофилами, таутомерия.

Разработка путей синтеза биологически активных гетероциклических соединений представляет большой практический и теоретический интерес, поскольку к указанному ряду относятся почти две трети рекомендуемых в настоящее время фунгицидов, гербицидов, дефолиантов и других подобных препаратов. В частности, актуально изучение реакционной способности 2-замещенных пириимидин-4-онов в реакциях электрофильного замещения.

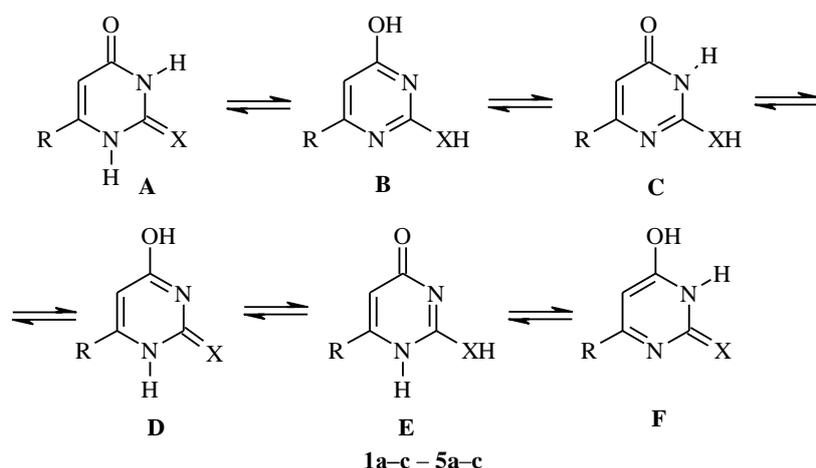
6-Замещенные 2-оксо-, 2-тиоксо-, 2-селеноксо-, 2-амино- и 2-ацетиламинопириимидин-4-оны, синтезы которых описаны в работах [2–8], обладают множественной реакционной способностью. Это обусловлено наличием в их молекулах подвижных протонов, а также атомов с высокой нуклеофильностью, способных легко присоединять протоны. Между направленностью реакций и лактам-лактимной таутомерией рассматриваемых соединений, по нашему мнению, существует неразрывная взаимосвязь. Таутомерные превращения и устойчивость гетероциклов, а также результаты квантово-химических исследований реакций с их участием многократно обсуждались в литературе [9–11].

Некоторые оценки устойчивости таутомерных форм, реакционной способности, а также предсказание возможных путей дальнейших превращений гетероциклических соединений, в частности пириимидин-2,4-дионов, сделанные на основе результатов квантово-химических расчетов как

* Сообщение 1 см. [1].

для газовой фазы [12–15], так и с учетом влияния растворителя [16], хорошо согласуются с экспериментом. Таутомерное равновесие рассматриваемых соединений можно контролировать, используя его зависимость от температуры, типа растворителя (протонный, полярный, неполярный), свойств заместителей в положениях 2 и 6. В монографии Райхардта [17] с учетом данных, опубликованных в литературе вплоть до 90 гг., сделаны выводы о влиянии растворителей на таутомерные равновесия. С появлением новых экспериментальных и теоретических методов эти данные обновляются.

Обычно родственные полуэмпирические квантово-химические методы MNDO, AM1 и PM3 позволяют достаточно точно оценить геометрию и электронную структуру соединений с гетероатомами N, O и S. Поэтому в данной работе для исследования таутомерных превращений (см. схему) и вероятных реакционных центров пиримидин-2,4-дионов (**1a–c**), 2-тиоксо- (**2a–c**), 2-селеноксо- (**3a–c**), 2-амино- (**4a–c**) и 2-ацетиламинопиримидин-4-онов (**5a–c**) при их взаимодействии с электрофилами мы обратились к варианту PM3 в пакете программ MOPAC [18], поскольку он содержит параметры для атома селена.



1 X = O, 2 X = S, 3 X = Se, 4 X = NH, 5 X = NAc; 1–5 a R = H, b R = Me, c R = Ph

Геометрия изучаемых соединений полностью оптимизировалась в приближении PM3. В случаях, где было необходимо учитывать водородные связи CO...HN и CN...HO, применялась содержащаяся в указанном пакете соответствующая вычислительная процедура.

Результаты расчетов приведены в табл. 1–3. Во всех случаях теплота образования таутомера **A** условно принята за уровень отсчета энергии, что облегчает сопоставление таутомерных форм **A–F** соединений (табл. 1). Относительные теплоты образования ΔH_f соотносятся с устойчивостью таутомеров (наименьшие теплоты у более стабильных таутомеров) и их реакционной способностью. Поскольку расчеты проводились для нейтральных изолированных молекул в основном состоянии, то относительная

Таблица 1

Относительные теплоты образования ΔH_f и энергии ВЗМО E_f таутомерных форм соединений 1–5

Соединение	ΔH_f , ккал/моль						E_f , эВ					
	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F
1a	0	9.9	13.1	12.4	14.8	10.7	-9.79	-9.91	-9.48	-9.50	-9.56	-9.33
1b	0	8.4	7.3	8.7	15.0	11.8	-9.62	-9.78	-9.38	-9.39	-9.43	-9.27
1c	0	10.7	13.9	12.0	14.6	12.0	-9.43	-9.54	-9.23	-9.27	-9.32	-9.26
2a	0	-8.9	-1.7	8.7	-0.6	11.2	-9.27	-9.32	-9.42	-8.82	-9.56	-8.84
2b	0	-7.7	-7.4	8.5	-0.2	12.2	-9.21	-9.25	-9.37	-8.76	-9.46	-8.75
2c	0	-5.3	-2.5	12.6	-0.4	12.2	-9.15	-9.21	-9.25	-8.68	-9.32	-8.71
3a	0	4.3	7.5	10.3	11.6	13.2	-8.83	-9.42	-9.51	-8.42	-9.57	-8.45
3b	0	5.5	5.2	10.1	12.4	13.9	-8.77	-9.36	-9.47	-8.36	-9.45	-8.34
3c	0	8.1	8.8	13.9	12.4	13.8	-8.72	-9.30	-9.32	-8.26	-9.34	-8.28
4a	0	-8.4	-7.1	4.8	2.6	1.7	-9.17	-9.11	-9.17	-8.65	-9.33	-8.72
4b	0	-9.1	-6.5	4.7	2.6	14.2	-9.11	-9.02	-9.11	-8.57	-9.24	-8.57
4c	0	-0.2	1.4	7.4	2.4	14.0	-9.02	-9.57	-9.30	-8.52	-9.15	-8.63
5a	0	38.9	-2.8	7.2	5.2	11.2	-9.38	-9.45	-9.14	-8.92	-9.36	-8.91
5b	0	-0.8	-2.5	6.4	4.8	11.7	-9.31	-9.20	-9.08	-8.86	-9.26	-8.83
5c	0	6.6	-1.0	10.2	5.7	13.1	-9.21	-9.14	-9.04	-8.81	-9.26	-8.83

Разница энергий ($\Delta\epsilon$) ГО таутомерных форм соединений 1–5

Соединение	$\Delta\epsilon$ взмо–нсмо, эВ					
	A	B	C	D	E	F
1a	9.2	9.5	8.9	8.8	9.3	8.7
1b	9.1	9.3	8.9	8.7	9.1	8.7
1c	8.3	8.6	8.3	8.1	8.3	8.4
2a	8.0	8.6	8.4	7.5	8.8	7.5
2b	7.9	8.5	8.5	7.6	8.8	7.4
2c	7.6	8.2	8.1	7.2	8.3	7.2
3a	7.2	8.2	7.7	6.8	7.9	6.7
3b	7.3	8.3	7.8	6.9	7.8	6.7
3c	7.0	8.3	7.5	6.5	7.7	6.5
4a	8.8	8.9	8.7	8.1	9.1	8.3
4b	8.7	8.8	8.6	8.2	9.0	8.3
4c	8.0	8.7	8.3	7.5	8.1	7.9
5a	8.8	8.7	8.5	8.2	9.0	8.2
5b	8.7	8.9	8.5	8.2	9.0	8.1
5c	8.0	8.3	8.2	7.8	8.7	7.8

стабильность той или иной формы соответствует разреженной газовой фазе. Тем не менее, приведенные в табл. 1 относительные теплоты образования уверенно могут быть использованы при сравнительных оценках долей таутомеров А–F вследствие довольно сильных их различий в абсолютном большинстве случаев.

Влияние заместителей на устойчивость таутомеров 1A–F – 5A–F

Пиримидин-2,4-дионы. Для соединений 1a–c всегда энергетически наиболее выгодна диоксоформа А, которая устойчивее диоксоформы В на 9.9, 8.4 и 10.7 ккал/моль соответственно [1]. Надо отметить, что заместители в положении 6 мало влияют на стабильность таутомеров. Поскольку обе карбонильные группы расположены симметрично относительно этого положения и отрицательный заряд на атоме N(3) частично компенсируется зарядами двух соседних электроположительных атомов C(2) и C(4), то в результате атом водорода в положении 3 становится более подвижным. Вывод о том, что соединения 1a–c скорее всего существуют в форме А, согласуется с данными работы [5] о наличии в ИК спектре соединения 1b характеристических полос поглощения групп NH и C=O.

2-Тиоксопиримидин-4-оны. В случае тиоксопиримидинонов 2a и 2c полностью доминирует диоксоформа В; она выгоднее диоксоформы А на 8.9 и 5.3 ккал/моль соответственно. В отличие от соединений 2a,c и пиримидиндионов 1 для метилзамещенного 2b энтальпии образования таутомеров В и С различаются всего на ~0.3 ккал/моль, что свидетельствует о вероятности существования обеих форм. Заметим, что в ИК спектре соединения 2b имеется полоса поглощения, относящаяся к карбонильной группе [5].

2-Селеноксопиримидин-4-оны. Для всех соединений **3a–c** доминирует диоксоформа **A**, которая устойчивее их диоксиформы **B** на 4.3, 5.5 и 8.1 ккал/моль соответственно. В ИК спектрах соединений **3b,c** [5, 6] имеются полосы валентных колебаний с $\nu_{C=O} = 1685 \text{ см}^{-1}$.

2-Аминопиримидин-4-оны. Для 2-аминозамещенных соединений **4a,b** таутомеры **B** и **C** энергетически более выгодны, чем **A**. Согласно данным табл. 1, для них диоксиформа **B** немного устойчивее монооксоформы **C** (на 1.3 и 2.6 ккал/моль соответственно). В случае фенилзамещенного **4c** различия в стабильности таутомеров **A**, **B** и **C** сравнительно малы, и их существование можно считать более или менее равновероятным. Отметим, что в ИК спектре нейтральной молекулы **4b** наблюдается полоса поглощения карбонильной группы [5], а наличие в спектрах ЯМР ^1H соединений **4b** и **4c** сигналов аминогрупп подтверждает сделанный выше вывод о предпочтительности таутомеров **B** и **C**.

2-Ацетиламинопиримидин-4-оны. Независимо от заместителей в положении 6 среди соединений **5a–c** доминирует монооксоформа **C**. Энергетический барьер таутомерного перехода $C \rightarrow A$ для этих соединений не ниже 2.8, 2.5 и 1.0 ккал/моль соответственно. Для соединения **5b** таутомер **B** лишь на 0.8 ккал/моль стабильнее, чем **A**.

Таким образом, в разреженной газовой фазе для всех пиримидин-2,4-дионов и 2-селеноксопиримидин-4-онов более устойчива диоксоформа **A**. Для 2-тиоксопиримидин-4-онов, а также 2-аминопиримидин-4-онов доминирует диоксиформа **B**. Для ацетиламинопиримидин-4-онов во всех случаях выгоднее таутомерная форма **C**. Таутомеры **D**, **E** и **F** почти всегда менее стабильны, чем **A** и **B** (см. табл. 1) и потому выше не обсуждались.

Реакционная способность соединений **1a–c – 5a–c** по отношению к электрофилам

Установить реакционную способность рассматриваемых соединений **1–5**, обладающих несколькими реакционными центрами, по отношению к электрофильным агентам весьма сложно. Считается, что реакции, контролирующиеся по орбитальному механизму, протекают при меньшей, а в случае зарядового контроля – при большей разнице энергий граничных орбиталей (ГО) реагирующих систем (см. табл. 2). Эта тенденция определяется в соответствии с принципом ЖМКО Пирсона [19, 20] "жесткостью" или "мягкостью" реагирующих систем.

При обсуждении реакционной способности соединений часто обращаются к уровням энергии ВЗМО и НСМО как к индексам реакционной способности. В зависимости от разнесения этих уровней [21] реакции разделяют на два типа: зарядово-контролируемые и орбитально-контролируемые. В случае зарядово-контролируемых реакций вероятными реакционными центрами являются атомы с максимальными отрицательными зарядами (q). При орбитальном контроле максимальная π -электронная плотность (ρ) на центрах, которые охватывает ВЗМО, может служить оценкой реакционной способности по отношению к электрофилам.

Заряды на атомах и распределение π -электронных плотностей на ВЗМО соединений 1–5

Соединение	Форма	Заряды на атомах, e				π -Электронные плотности на ВЗМО			
		N(1)	N(3)	X	O(4)	N(1)	N(3)	X	O(4)
1a	A	0.09	-0.01	-0.39	-0.35	0.42	0.00	0.07	0.08
1b	A	0.08	-0.01	-0.39	-0.36	0.39	0.00	0.07	0.08
1c	A	0.08	-0.01	-0.39	-0.36	0.25	0.00	0.05	0.07
2a	B	-0.18	-0.18	0.16	-0.21	0.10	0.04	0.63	0.01
2b	B	-0.12	-0.25	0.15	-0.21	0.10	0.04	0.62	0.01
2c	B	-0.12	-0.17	0.15	-0.18	0.07	0.06	0.61	0.00
3a	A	0.26	0.15	-0.29	-0.32	0.10	0.08	0.75	0.00
3b	A	0.26	0.15	-0.30	-0.33	0.10	0.08	0.75	0.00
3c	A	0.25	0.16	-0.30	-0.33	0.10	0.08	0.75	0.00
4a	B	-0.21	-0.27	0.13	-0.22	0.17	0.06	0.35	0.02
4b	B	-0.21	-0.27	0.13	-0.22	0.16	0.07	0.35	0.02
4c	A	0.15	0.01	-0.23	-0.37	0.27	0.06	0.22	0.01
5a	C	-0.24	0.05	0.05	-0.36	0.28	0.11	0.08	0.14
5b	C	-0.23	0.05	0.05	-0.37	0.26	0.10	0.08	0.15
5c	C	-0.23	0.05	0.05	-0.37	0.19	0.07	0.07	0.14

Зарядовый контроль реакций. Согласно табл. 3, в газовой фазе для соединений **1a–c** центрами электрофильной атаки являются атомы кислорода в положениях 2 и 4, причем заряд на первом из них во всех случаях несколько выше, чем на втором. Заместители в положении 6 почти не изменяют распределение зарядов на этих центрах.

В соединении **2a** отрицательный заряд на атоме кислорода выше ($q = -0.21$), чем на атомах N(1) и N(3) ($q = -0.18$), а на атоме серы сосредоточен положительный заряд ($q = 0.16$). В соединении **2b** метильная группа в положении 6 своим $-I$ -эффектом уменьшает (по сравнению с соединением **2a**) заряд на атоме N(1) (см. табл. 2) и одновременно увеличивается до -0.25 заряд на атоме N(2). При этом заряды на атомах серы и кислорода остаются прежними. Наибольшие заряды несут атомы N(3) и O(4). Поскольку благодаря сопряжению с ароматическим кольцом фенильная группа в соединении **2c** обладает $-I$ - и $+M$ -эффектами, она заметно уменьшает отрицательный заряд на указанных атомах (до -0.17 и -0.18 соответственно), снижая вероятность электрофильной атаки по этим центрам.

В ряду соединений **3a–c** максимальные заряды локализованы на атомах селена и кислорода, причем во всех случаях заряд на атоме O(4) на -0.03 больше, чем на атоме Se(2).

В соединениях **4a,b** максимальный отрицательный заряд сосредоточен на атоме N(3) и равен -0.27 , а атомы N(1) и кислорода имеют заряды $q = -0.21$ и -0.22 соответственно. В соединении **4c**, для которого доминирует диоксоформа **A**, вероятными реакционными центрами являются N(2) и кислород с зарядами -0.23 и -0.37 , соответственно, при этом атака электрофила по атому кислорода предпочтительнее.

Для соединений **5a–c** во всех случаях реакционными центрами являются атомы N(1) с $q = -0.24$ и кислорода с $q = -0.36$, причем вероятность атаки по второму выше. Реакции по положительно заряженным центрам N(2) и N(3), естественно, не рассматриваются.

Орбитальный контроль реакций. Как видно из табл. 3, на ВЗМО соединений **1a–c** максимальные π -электронные плотности сосредоточены в области атомов N(1). В соединениях **2a–c** и **3a–c** π -электронная плотность наибольшая на атомах S и Se соответственно. Максимальные π -орбитальные плотности в соединениях **4a,b** сосредоточены на иминном атоме N(2), а в соединении **4c** – на атомах N(1) и N(2). Для всех соединений **5a–c** максимумы π -электронной плотности соответствуют атомам N(1) и кислорода, которые могут рассматриваться как конкурирующие реакционные центры по отношению к электрофильным агентам.

Экспериментальные данные [5–8] по метилированию соединений **1–5** в различных растворителях действием метилиодида или метилтозилата лучше согласуются с предсказаниями, которые можно сделать в предположении зарядового контроля алкилирования. Лишь при переходе от MeI в качестве "мягкого" к метилтозилату как "жесткому" агенту для соединения **1b** наблюдалось некоторое увеличение образования продукта

метилования по N(1), а для тиона **2b** – продукта S-алкилирования. В остальных случаях направленность метилирования обоими агентами в общих чертах не противоречила зарядовому контролю.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Х. Мамарахмонов, М. А. Аширматов, Х. М. Шахидоятов, *ХГС*, 1082 (2001).
2. И. И. Грандберг, *Практические работы и семинарские занятия по органической химии*, Высшая школа, Москва, 1978, 148.
3. А. Меррей, Д. Л. Уильямс, *Синтезы органических соединений с изотопами галоидов, азота, кислорода фосфора, серы*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1962, 429.
4. А. Р. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 6200 (1954).
5. К. А. Захидов, Дис. канд. хим. наук, Ташкент, 1993.
6. Х. И. Нурбаев, К. А. Захидов, Э. О. Орипов, Р. А. Самиев, Х. М. Шахидоятов, *Узб. хим. журн.*, №1-2, 96 (1996).
7. Э. О. Орипов, К. А. Захидов, Х. М. Шахидоятов, *Тез. докл. V Всесоюз. конф. по химии гетероцикл. соед.*, Черноголовка, 1991, 299.
8. К. А. Захидов, Э. О. Орипов, Х. М. Шахидоятов, *Тез. докл. 18-й конф. по химии и технологии органич. соед. серы*, Казань, 1992, 69.
9. А. Н. Несмеянов, М. И. Кабачник, *ЖОХ*, **25**, 41 (1955).
10. А. Р. Катрицкий, *Успехи химии*, **41**, 700 (1972).
11. О. А. Реутов, А. Л. Курц, *Успехи химии*, **46**, 1965 (1977).
12. М. А. Аширматов, Х. М. Шахидоятов, *ХГС*, 1246 (1993).
13. Л. И. Беленький, Н. Д. Чувылкин, *ХГС*, 1535 (1996).
14. Д. К. Данович, В. Г. Закжевский, В. К. Воронов, Е. С. Домнина, *Теор. и эксперим. химия*, 716 (1989).
15. А. З. Джуманазарова, И. А. Абронин, В. П. Литвинов, Г. М. Жидомиров, В. А. Корсунов, *ХГС*, 1461 (1979).
16. И. А. Абронин, К. Я. Бурштейн, Г. М. Жидомиров, *Журн. структур. химии*, **21**, 145 (1980).
17. К. Райхардт, *Растворители и эффекты среды в органической химии*, Мир, Москва, 1991.
18. Т. Кларк, *Компьютерная химия*, Мир, Москва, 1990.
19. R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.*, **45**, 581 (1968).
20. R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.*, **45**, 643 (1968).
21. Г. Клопман, *Реакционная способность и пути реакций*, Мир, Москва, 1977.

*Институт химии растительных веществ
им. С. Ю. Юнусова АН Республики
Узбекистан, Ташкент 700170
e-mail: mtx@icrs.org.uz*

Поступило в редакцию 18.05.2002

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