УДК 547.022 + 544.16 + 544.424.2

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПИРИДИЛЗАМЕЩЕННЫХ ИЗОНИТРОЗОДИКЕТОНОВ В СИНТЕЗЕ *пара*-НИТРОЗОФЕНОЛОВ

© 2019 г. Е. В. Роот^{а, b}, П. О. Краснов^{а, c}, А. А. Кукушкин^a, Г. А. Субоч^a, М. С. Товбис^{a, *}

^а ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий им. академика М.Ф. Решетнева», 660049, Россия, г. Красноярск, пр. Мира 82

^b ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 1

^с ФГБОУ ВО «Сибирский федеральный университет», 660041, Россия, г. Красноярск, пр. Свободный 79 *e-mail: tovbis@bk.ru

> Поступила в редакцию 17 января 2019 г. После доработки 28 марта 2019 г. Принята к публикации 12 апреля 2019 г.

При проведении циклоконденсации сложных эфиров ацетондикарбоновой кислоты с пиридилзамещенными изонитрозо-β-дикетонами были синтезированы перзамещенные *пара*нитрозофенолы. Выход целевого продукта зависел от положения атома азота в пиридиновом кольце, и в случае α-пиридинового заместителя он был существенно ниже. Посредством квантово-химических вычислений методом DFT B3LYP-D3/6-311G(d,p) показано, что причиной снижения реакционной способности карбонильной группы, связанной с α-пиридиновым заместителем, является их близкое к компланарному расположение. Другие заместители, β- и γ-пиридиновые циклы, расположены под бо́льшим углом к карбонилу, что повышает его реакционную способность.

Ключевые слова: *napa*-нитрозофенол, пиридиновый заместитель, азотсодержащие гетероциклические соединения, эфиры ацетондикарбоновой кислоты, квантово-химические расчеты.

DOI: 10.1134/S0514749219070139

Ранее мы сообщали о получении ряда перзамещенных нитрозофенолов со сложноэфирными группами и пиридиновыми заместителями в ароматическом кольце [1, 2]. Синтез полностью замещенных нитрозофенолов осуществляли с помощью циклизации изонитрозо-β-дикетонов, содержащих пиридиновые фрагменты с эфирами ацетондикарбоновой кислоты (схема 1).

Полностью замещенные нитрозофенолы, не содержащие пиридиновые заместители, при

восстановлении легко давали соответствующие аминофенолы [3, 4], которые проявляли значительную биологическую активность, оказывая антигипертензивное и антиаритмическое действие на животных. Учитывая такие полезные свойства, можно полагать, что введение пиридиновых фрагментов позволит получать аминофенолы с новыми проявлениями биологической активности за счет α-, β- и γ-пиридиновых остатков. При этом невозможно предсказать, введение какого из изомерных пиридиновых



Pyr	R ₂	Выход, %
α-Пиридил	Me	41
α-Пиридил	Et	37
β-Пиридил	Me	76
β-Пиридил	Et	68
ү-Пиридил	Me	80
ү-Пиридил	Et	76

Таблица 1. Выход пиридилзамещенных нитрозофенолов в зависимости от положения атома азота в пиридиновом кольце.

заместителей придаст более важные виды биологической активности.

Однако, при получении шести пиридилзамещенных нитрозофенолов в виде калиевых солей в работе [1] было обнаружено, что образование αпиридилзамещенных нитрозофенолов шло медленнее и с меньшими выходами, чем для других пиридиновых заместителей (табл. 1).

Поэтому в настоящей работе для выявления причины резкого снижения выхода целевого *пара*нитрозофенола с α -пиридиновым заместителем нами осуществлено квантово-химическое моделирование молекулярного и электронного строения как исходных 1α , 1β , 1γ , так и промежуточных соединений 2α , 2β , 2γ , 3α , 3β , 3γ (схема 2). В качестве нуклеофильного реагента была выбрана молекула диметилового эфира ацетондикарбоновой кислоты.

Все вычисления, включающие в себя оптимизацию геометрии и расчет колебательных спектров, проводились методом DFT B3LYP-D3/6-311G(d,p) [5–8] с использованием программного пакета ORCA [9, 10]. Отсутствие отрицательных частот колебаний в рассматриваемых соединениях

указывало на то, что их геометрическое строение является равновесным. Помимо этого, полученные частоты были использованы посредством анализа свободных мод для оценки изменения свободной энергии Гиббса, происходящей в результате соответствующих химических реакций (схема 2). При моделировании нейтральных молекул использовался метод ограниченной теории Кона-Шэма (RKS), в случае молекул с дополнительно добавленным электроном – метод ограниченной теории открытых оболочек Кона-Шэма (ROKS) [11].

Квантово-химическим расчетам соединений 1α , **1** β и 1γ предшествовало молекулярно-механическое моделирование структуры их наиболее устойчивых конформеров, выполненное методом силового поля MMFF94 [12] в программном пакете Avogadro 1.1.1 [13]. В результате последующих DFT вычислений показано, что данные соединения достаточно близки по строению (рис. 1). В частности, можно указать, опираясь на значения торсионного угла O¹C¹C²C³ (табл. 2), что угол между плоскостью пиридинового кольца и плоскостью, образованной атомами O¹, C¹ и C² (рис. 1), достаточно мал и находится в интервале 0.5°–1.5°.



Схема 2.



Рис. 1. Строение соединений (а) 1α, (б) 1β и (в) 1γ.

Пиридин	Структу	Структура 1		Структура 2			
	$O^{I}C^{I}C^{2}C^{3}$, град	$f^{\dagger}(\mathbf{C}^{l})$	конформер	ΔE , eV	$O^{I}C^{I}C^{2}C^{3}$, град	$f^{\dagger}(\mathbf{C}^{I})$	
α 1.453	1 452	0.056	Ι	0,000	-23.384	0.065	
	1.433		П	0,049	-106.573	0.075	
β –179.207	0.048	I	0,139	-44.696	0.062		
		П	0,000	-127.625	0.073		
γ –179.533	0.051	Ι	0,162	-52.372	0.065		
	-179.355	0.031	II	0,000	-123.680	0.076	

Таблица 2. Параметры рассматриваемых структур.

В случае молекул 2α , 2β и 2γ рассматривалось по два возможных поворотных изомера, отличающихся друг от друга, в том числе, степенью поворота пиридинового кольца относительно плоскости, образованной атомами O¹, C¹ и C² (табл. 2). Конформеры I всех трех соединений ровно, как и конформеры II, имеют схожее геометрическое строение (рис. 2). Однако первый является энергетически более выгодной формой молекулы 2α , в то время как вторые – молекул 2β и 2γ . Об этом можно судить по значениям ΔE , представляющих собой разность между полной энергией одного из двух конформеров определенного соединения и полной энергией наиболее стабильного из них (табл. 2). Таким образом, далее, говоря о молекулах 2α , 2β и 2γ , будут рассматриваться их наиболее устойчивые конформеры.

Резкое снижение выхода целевого *пара*нитрозофенола с α -пиридиновым заместителем может быть обусловлено невозможностью протекания данной реакции вследствие термодинамических факторов. Однако, полученные значения изменения свободной энергии Гиббса ΔG_{298} при химическом превращении соединений **2** в соединения **3** при температуре 298 К отрицательны (α : –10.8 ккал/моль; β : –4.85 ккал/моль; γ : –5.66 ккал/моль), что указывает на самопроизвольность протекания этого процесса.



Рис. 2. Строение рассматриваемых конформеров соединений 2.

Следовательно, причиной резкого снижения выхода целевого пара-нитрозофенола с α-пиривсей линовым заместителем. по видимости, являются кинетические факторы протекания данной реакции. Подтверждением тому служит меньшая электрофильность атома углерода С¹ в соединении 2a (конформер I) по сравнению с соединениями 2β и 2у (конформеры II) (табл. 2), оцененная с помощью конденсированной функции Фукуи $f^{\dagger}(C^{I}) = q(C^{I})_{N} - q(C^{I})_{N+1}$ [14]. Здесь $q(C^{I})_{N}$ и $q(C^{I})_{N+1}$ – эффективные заряды атома углерода в случае нейтральной молекулы и молекулы с дополнительно добавленным электроном, рассчитанные в соответствии со схемой анализа заселенностей атомных орбиталей по Малликену [15, 16].

Интересным представляется также то, что значения функций $f^{+}(C^{1})$ в случае соединений 1 меньше, чем в случае соединений 2 (табл. 2). То есть первый этап присоединения молекулы диметилового эфира ацетондикарбоновой кислоты в $1 \rightarrow 2$ приводит к увеличению переходе электрофильности атомов углерода С¹. Данный факт связан с искажением геометрии структуры и, в частности, с поворотом пиридинового кольца вокруг связи $C^{1}-C^{2}$. В результате этих изменений происходит нарушение сопряженности связей гетероцикла с соседней карбонильной группой С¹=О¹. Исходя из значений торсионного угла $O^{1}C^{1}C^{2}C^{3}$ (табл. 2), в случае соединения 2a(конформер I) наблюдается наименьший поворот пиридинового кольца по сравнению со структурами 2β и 2γ (конформеры II). Это, в свою очередь, сопровождается и большей сопряжённостью связей α-пиридила и карбонильной группы. В результате электрофильность, а, следовательно, и реакционная способность по отношению к нуклеофильному агенту, атома углерода C^{l} в соединении 2 α (конформер I) меньше по сравнению со структурами 2β и 2у (конформеры II).

Именно поэтому реакция изонитрозо-βдикетонов, содержащих α-пиридиновый заместитель, с эфирами ацетондикарбоновой кислоты протекает медленнее, чем для таких же соединений с β-пиридиновым или γ-пиридиновым заместителями.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАУТРЫ

- Кукушкин А.А., Роот Е.В., Кондрасенко А.А., Субоч Г.А., Товбис М.С. *ЖОрХ*. 2015, *51*, 749. [Root E.V., Kondrasenko А.А., Suboch G.A., Tovbis M.S. *Russ. J. Org. Chem.* 2015, *51*, 733.] doi 10.1134/ S1070428015050255
- Кукушкин А.А., Кулумаева Е.В., Кондрасенко А.А., Роот Е.В., Субоч Г.А., Товбис М.С. *ЖОрХ*. 2016, *52*, 1219. [Kukushkin А.А., Kulumaeva E.V. Kondrasenko A.A, Root E.V., Suboch G.A., Tovbis M.S. *Russ. J. Org. Chem.* 2016, *52*, 1212.] doi 10.1134/ S1070428016080224
- Слащинин Д.Г., Роот Е.В., Задов В.Е., Соколенко В.А., Товбис М.С. *ЖОрХ*. 2010, 46, 527. [Slashchinin D.G., Root E.V., Zadov V.E., Sokolenko W.A., Tovbis M.S. *Russ. J. Org. Chem.* 2010, 46, 517.] doi 10.1134/ S1070428010040111
- 4. Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтарев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Синяшин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.Ф., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И., Голубчиков О.А., Семейкин А.С., Березин Д.Б., Стужин П.А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федоров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климочкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С., Сагитуллина Г.П., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Грачев М.К., Масленникова В.И., Коротеев М.П., Брель А.К., Лисина С.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Субоч Г.А., Товбис М.С., Миронович Л.М., Иванов С.М., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Буров О.Н., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н. ЖОрХ. 2018, 54, 161. [Konovalov A.I., Antipina I.S., Burilov V.A., Madzhidov T.I., Kurbangalieva A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Mamedov V.A., Zakharova L.Ya., Gavrilova E.L., Sinyashin O.G., Balova I.A., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin M.Yu., Kuznetsov M.A., Molchanov A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsadze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosyan V.S., Nenaidenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Shmigol' T.A., Korlyukov A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I.,

Golubchikov O.A., Semeikin A.S., Berezin D.B., Stuzhin P.A., Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Fedorov A.Yu., Nyuchev A.V., Orlov V.Yu., Begunov R.S., Rusakov A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Yu., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Fisyuk A.S., Sagitullina G.P., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Grachev M.K., Maslennikova V.I., Koroteev M.P., Brel' A.K., Lisina S.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Suboch G.A., Tovbis M.S., Mironovich L.M., Ivanov S.M., Kurbatov S.V., Kletskii M.E., Burov O.N., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N., *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 157.] doi: 10.1134/ S107042801802001X

- Becke A.D. J. Chem. Phys. 1993, 98, 5648. doi 10.1063/1.464913
- Krishnan R., Binkley J.S., Seeger R., Pople J.A. J. Chem. Phys. 1980, 72, 650. doi 10.1063/1.438955
- Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. J. Comput. Chem. 2011, 32, 1456. doi 10.1002/jcc.21759

- Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H. J. Chem. Phys. 2010, 132, 154104. doi 10.1063/1.3361663
- Neese F. WIREs Comput. Mol. Sci. 2012, 2, 73. doi org/10.1002/wcms.81
- Neese F. WIREs Comput. Mol. Sci. 2017, 8, e1327. doi 10.1002/wcms.1327
- Filatov M., Shaik S. Chem. Phys. Lett. 1998, 288, 689. doi 10.1016/S0009-2614(98)00364-9
- Halgren T.A. J. Comp. Chem. 1996, 17, 490. doi 10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/6<490::AID-JCC1>3.0.CO;2-P
- 13. Hanwell M.D., Curtis D.E., Lonie D.C., Vandermeersch T., Zurek E., Hutchison G.R. J. Cheminf. 2012, 4, 17.
- 14. Yang W., Mortier W.J. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 5708. doi 10.1021/ja00279a008
- Mulliken R.S. J. Chem. Phys. 1955, 23, 1833. doi 10.1063/1.1740588
- Mulliken R.S. J. Chem. Phys. 1955, 23, 1841. doi 10.1063/1.1740589

Reactivity of Pyridyl-Substituted Isonitrosodiketones in the Synthesis of *para*-Nitrosophenols

E. V. Root^{a, b}, P. O. Krasnov^{a, c}, A. A. Kukushkin^a, G. A. Suboch^a, and M. S. Tovbis^{a, *}

^a Reshetnev Siberian State University of Science and Technology, 660037, Russia, Krasnoyarsk, pr. Krasnoyarskiy rabochiy 31

^b Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, 660022, Russia,Krasnoyarsk, ul. Partizana Zheleznyaka 1

^c Siberian Federal University, 660041, Russia, Krasnoyarsk, pr. Svobodniy 79 *e-mail: tovbis@bk.ru

Received January 17, 2019; revised March 28, 2019; accepted April 12, 2019

When carrying out the cyclocondensation of the acetonedicarboxylic acid esters with pyridsubstituted isonitroso- β -diketones persubstituted *para*-nitrosophenols was synthesized. Yields of compounds depended on the position of nitrogen atom in the pyridine ring. In the case of alpha-pyridine substituent the yield of the target product was significantly reduced. Quantum chemical calculations by DFT B3LYP-D3/6-311G(d,p) method have shown that the reason for the decrease in the reactivity of the carbonyl group associated with the alpha-pyridine substituent is their location in the same plane. Other substituents, β -and γ -pyridine cycles, are located at an angle to the carbonyl group which increases its reactivity.

Keywords: *para*-nitrosophenol, pyridine substituent, nitrogen-containing heterocyclic compounds, acetonedicarboxylic acid esters, quantum chemical calculations