

ТЕХНОЛОГІЯ БРОДІННЯ, БІОТЕХНОЛОГІЯ ТА ФАРМАЦІЯ

УДК 655.63

А. І. Кархут, Х. Б. Болібрух, І. І. Губицька, В. Т. Самборський, С. В. Половкович
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
E-mail: *spolovkovych@ukr.net*

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ТА DFT ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ АЗО-БІС-2,4-ДИХЛОРО-1,3,5-ТРИАЗИНУ ЗІ СТИРОЛОМ

© Кархут А. І., Болібрух Х. Б., Губицька І. І., Самборський В. Т., Половкович С. В., 2017

В результаті взаємодії азо-біс-ціанурхлориду зі стиरोлом був виділений один з ізомерів інвертованої реакції Дільса-Альдера з високим виходом. Для пояснення селективності реакції були проведені термодинамічні розрахунки на M06-2X/6-31G (d, p) рівні. Протікання реакції досліджувалось по трьох шляхах – з утворенням продукту нормальної ДА та двох регіоізомерів інвертованої ДА реакції. Встановлено що утворення виділеного продукту може відбуватись по двох шляхах, як через ІДА, так і через НДА реакцію з подальшим [3,3]-сігматропним перегрупуванням у однаковий продукт, що добре узгоджується з виділенням виключно цієї сполуки. Утворення іншого ІДА ізомеру кінетично та термодинамічно не вигідне. Будова продукту підтверджена ¹H-ЯМР, ІЧ- та мас-спектроскопією.

Ключові слова: 1,3,5-триазин, реакція Дільса-Альдера, DFT-розрахунки.

A. Karkhut, Ch. Bolibrukh, I. Gubitska, V. Samborskyi, S. Polovkovych

EXPERIMENTAL AND DFT STUDIES OF AZO-BIS-2,4-DICHLORO-1,3,5-TRIAZINE AND STYRENE INTERACTION

© Karkhut A., Bolibrukh Ch., Gubitska I., Samborskyi V., Polovkovych S., 2017

As a result of azo-bis-cyanuric chloride and styrene interaction single product of inverse electron demand Diels-Alder reaction was isolated. To explain the reaction selectivity thermodynamic calculations on M06-2X/6-31G (d, p) level were performed. Three ways of interaction were analyzed – with the formation of one normal electron demand and two inverse electron demand DA reaction regioisomers. It was found that the formation of described product take place in two ways, both through IEDDA reaction and through NEDDA reaction with further [3,3]-sigmatropic rearrangement to the same product which is consistent to the experimentally found formation of single compound. The formation of other IEDDA isomer is both kinetically and thermodynamically inconvenient. Product structure is confirmed by ¹H-NMR, IR and mass-spectroscopy.

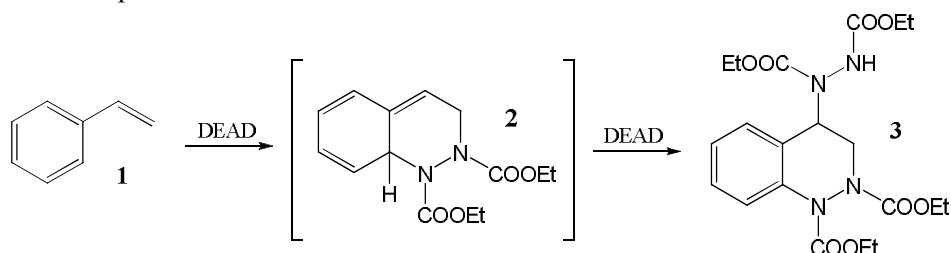
Key words: 1,3,5-triazine, Diels-Alder reaction, DFT studies.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Реакція Дільса-Альдера є одним з найзручніших методів побудови шестичленних циклів. Змінюючи природу дієну та дієнофілу, вона дає змогу отримувати найрізноманітніші карбоциклическі та гетероциклическі

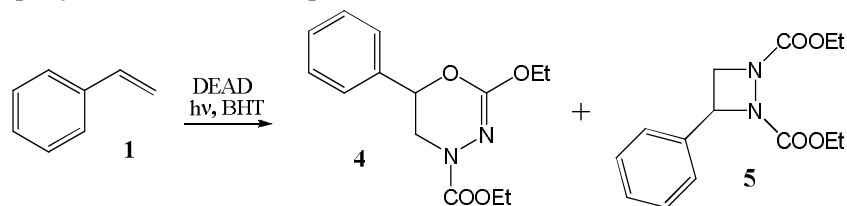
сполуки, нерідко з високою регіо- та стереоселективністю [1–3]. Хоча емпіричні правила цієї селективності добре відомі, на сучасному рівні розвитку обчислювальної хімії її можна достовірно передбачити та кількісно оцінити методами молекулярного моделювання, серед яких найпривабливішою є теорія функціонала густини (DFT) як у “чистому”, так і у гібридному (з врахуванням точного HF-обміну) варіанті [4, 5]. Розрахунки на DFT рівні мають високу точність, що наближається до точності MP2, але значно легше за пост-HF методи масштабуються (N^3 для чистих функціоналів і N^4 для гібридних). Усе це робить DFT методом вибору для розрахунку термодинамічних та спектральних характеристик невеликих (~100 атомів) молекул [6].

Свою чергою, 1,3,5-триазин є дуже зручною сполучною ланкою, що поєднує у молекулі різноманітні фрагменти та модифікує властивості сполук. Атоми хлору 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину легко заміщаються як через власний акцепторний вплив на ядро, так і через електронodefіцитні властивості самого триазинового циклу, причому ступінчастість цього заміщення легко контролюється температурними умовами та природою нуклеофілу [7]. Дієни та дієнофіли, кратні системи яких спряжені з триазиновим ядром, є високоактивними в реакціях циклоприєднання, однак мало досліджені. Так, наприклад, найближчий аналог азо-біс-ціанурхлориду – азодикарбоновий естер (DEAD) – дуже добре досліджена сполука [8], що використовується в органічній хімії, а дослідження азоціанурхлориду обмежувались реакцією Дільса-Альдера з найпростішими дієнами [9]. У зв'язку з цим дослідження реакцій азоціанурхлориду зі складнішими спряженими системами є актуальним завданням.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Взаємодія стиrolу з азодикарбоновим естером (DEAD) доволі добре досліджена [10]. Стирол у цій реакції виступає дієном, однак продукт моноприєднання не був виділений у жодних умовах. Натомість був виділений продукт приєднання другої молекули DEAD у альфа-положення з відновленням ароматичності ядра за дозволенним радикальним процесом. На радикальний механізм вказує припинення реакції під час додавання вловлювачів вільних радикалів.



Натомість під дією світла у присутності інгібіторів замість продукту [4+2] приєднання була виділена суміш продуктів [2+2] і [2+4] приєднання:



Отже, наведені схеми показують реакційну здатність і стиrolу, і азодикарбонового ефіру як дієну і дієнофілу у цьому циклоприєднанні і показують основні шляхи моделювання реакції стиrolу з азоціанурхлоридом.

Мета роботи – дослідити реакцію азо-біс-ціанурхлориду із стиrolом та встановити її механізм методами молекулярного моделювання.

Експериментальна частина. DFT-розрахунки були виконані програмою GAUSSIAN 09 [11] з використанням гібридного функціонала M06-2X [12] і базисного набору 6-31G (d, p) [13] в усіх оптимізаціях, включно з перехідними станами. Ефект розчинника (хлороформ) враховувався з

використанням моделі РСМ [14] (polarisable continuum medium). Для підтвердження досягнення стаціонарної точки і розрахунку термодинамічних параметрів оптимізованих структур були проведені частотні розрахунки на тому самому рівні теорії (досягнення мінімуму підтверджувалось відсутністю уявних частот молекули, досягнення перехідного стану – однією уявною частотою, що відповідає координаті реакції). Початкові геометрії перехідних станів вибирались після проведення сканів поверхонь потенційної енергії. Порівняно зі стабільністю продуктів і перехідних станів використовувалась різниця їх енергій Гібса. Наведені повні енергії включно з ZPE були одержані для температури 298,15 К.

Індекси глобальної електрофільності w та нуклеофільності N [15] розраховувались за такими рівняннями:

$$w = \frac{m^2}{2h};$$

$$N = \epsilon_{\text{HOMO}} - \epsilon_{\text{HOMO (TCE)}},$$

у яких μ та η – відповідно електронегативність та хімічна жорсткість:

$$m = \frac{e_{\text{HOMO}} + e_{\text{LUMO}}}{2};$$

$$h = e_{\text{LUMO}} - e_{\text{HOMO}}.$$

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M-80” у таблетках з KBr з діапазоном вимірювання 4000–400 cm^{-1} . ^1H -ЯМР спектри записували на спектрометрі “Varian Mercury” (400 MHz) (CDCl_3 , хімічні зсуви ^1H виражені у δ -шкалі щодо внутрішнього стандарту – тетраметилсилану, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням). LC-MS-дані одержані на приладі Agilent 1100/DAD/HSD/VLG119562. Елементний аналіз виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю речовин проводили методом ТШХ на пластинках „Silufol UV-254” і „Merk Kieselgel 60 F254”. Визначаючи температуру топлення сполук поправку на виступаючий стовпчик ртуті не проводили.

6,8-дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-феніл-3,4-дигідро-2H-[1,3,5]триазино [2,1-с] [1,2,4] триазин (7).

До розчину 0,5 г (1,53 ммоль) 1,2-біс (4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл) діазену **6** у 10 мл хлороформу додавали кілька кристалів бутилгідрокситолуолу (іонолу) та 0,175 г (1,68 ммоль, 1,1 екв) стиролу однією порцією. Реакційну масу витримували під час перемішування за кімнатної температури 6 год, при цьому інтенсивний колір азоціанурхлориду **6** зникав, після чого розчинник відганяли у вакуумі. Одержану безколірну склоподібну речовину розчиняли в ацетоні та осаджували гексаном, і очищали колонковою хроматографією у системі хлороформ – етилацетат (2:1), $R_f=0,74$. Вихід 79 %, безбарвний порошок, нестійкий до дії кислот, $T_{\text{топл.}} = 161 - 162$ °С.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 7,95 д. (8,0; 2H; $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7,58-7,30 м. (3H; $\text{CH}_{\text{аром}}$); 6,54 уш. т. (2x8,1; 1H; CH); 5,54 д. д. (14,6; 9; 1H; CH_2); 4,05 д. д. (14,3; 7,8; 1H; CH_2). ІЧ (KBr, cm^{-1}): 1758, 1709, 1659, 1627, 1591, 1577, 1417, 1341, 1313, 1248, 1179, 1115, 1031, 890, 881.

LC-MS (m/z): Обчислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_8\text{Cl}_4 + \text{H}^+]$ 431.08, знайдено 430,1.

Обчислено: C 39,210; H 1,87; N 26,05; Cl 32,97.

Знайдено: C 24,89; H 4,20; N 12,75; P 18,84.

Виклад основного матеріалу та обговорення результатів. Так само, як і DEAD, азоціанурхлорид є аза-дієнофілом і сильним дегідрогенуючим агентом, оскільки має високо розташовану вакантну зв'язуючу орбіталь. Його граничні орбіталі (-0,289 Ha / -0,145 Ha) загалом подібні до DEAD (-0,262 Ha / -0,094 Ha), хоча лежать нижче і дещо делокалізованіші з азозв'язку на ядра 1,3,5-триазину. Як було встановлено, це виявляється в активнішій взаємодії як з рядом дієнів, так і з субстратами, здатними дегідрогенуватись, а також вищій активності у деяких нестандартних реакціях, наприклад, у ролі дієну в електрон-інвертованих реакціях Дільса-Альдера (DA_{INV}).

Додатковим фактором активації азозв'язку є його напруженість – на відміну від плоского азобензолу азоціанурхлорид має значне відхилення від планарності – двограний кут між ядром триазину та азозв'язком за результатами DFT розрахунків становить 40,5°. Це пояснюється великим об'ємом неподілених електронних пар нітрогенів азозв'язку та циклів і, відповідно, стеричними перешкодами.

Для кількісної оцінки реакційної здатності реагентів були розраховані їхні глобальні індекси реакційності – глобальна електрофільність ω , що є функцією електронегативності і хімічної жорсткості, та нуклеофільність N . Глобальна електрофільність показує стабільність енергії системи під час отримання електричного заряду ззовні і описує як схильність електрофіла “притягувати” додатковий електричний заряд, так і опір системи щодо обміну електричним зарядом з оточуючим середовищем. Ця величина дає змогу швидко, тільки за значеннями HOMO та LUMO дієну та дієнофілу, оцінити їх взаємну активність та можливий механізм реакції (полярність перехідного стану, можливість утворення цвіттеріонних інтермедіатів та ін.).

Відповідно до класифікації, запропонованої Домінго та ін. (електрофіли: $\omega > 1.50$ eV – сильні, $1.50 > \omega > 0.80$ eV – середні, $\omega < 0.80$ eV – слабкі; нуклеофіли: $N > 3.00$ eV – сильні, $3.00 > N > 2.00$ eV – середні, $N < 2.00$ eV – слабкі) [16, 17], азо-біс-ціанурхлорид, можна розглядати як дуже сильний електрофіл і дуже слабкий нуклеофіл. За рівнем електрофільності азоціанурхлорид значно перевищує бета-нітростирен, МАНГ та азодикарбоновий естер і наближається до таких активних речовин, як 4-нітробензодифуроксан (таблиця), для якого описаний цвіттеріонний механізм циклоприєднання. Це робить цікавим дослідження його реакцій як з класичними 1,3-дієнами на зразок диметилбутадієну, так і зі складнішими сполуками. Глобальна електрофільність стирулу $\omega = 1,13$ та нуклеофільність $N = 2,90$ є достатніми, щоб очікувати великої полярності його циклоприєднання з азоціанурхлоридом.

Глобальні індекси реакційної здатності сильних електрофілів

Сполука	HOMO, eV	LUMO, eV	ω , eV	N , eV
тетраціаноетилен	-8,95	-4,74	5,55	0
азоціанурхлорид	-7,87	-3,95	4,45	1,09
сим-тетразин	-6,94	-3,23	3,48	2,01
МАНГ	-8,22	-3,08	3,11	0,74
нітроетилен	-8,20	-2,67	2,67	0,75
DEAD	-7,13	-2,56	2,57	1,82

Вибір розчинника для роботи з азоціанурхлоридом виявився дуже обмеженим його розчинністю та високою реакційною здатністю. Він нерозчинний в аліфатичних розчинниках та тетрахлорметані, миттєво реагує з ДМФА, ДМСО, первинними та вторинними спиртами, на світлі реагує з тетрагідрофураном, діоксаном та іншими простими етерами, повільно реагує з третинними спиртами, оцтовою кислотою, дуже повільно руйнується в ацетонітрилі. Абсолютно інертними за кімнатної температури розчинниками виявились ароматичні – бензол і толуол та хлоровані аліфатичні – дихлорметан, дихлоретан, хлороформ та ін. У цих розчинниках розчинність сполуки виявилась приблизно однаковою – близько 5 %, а розчини доволі стабільними для проведення реакцій.

Реакція з діоксаном та тетрагідрофураном досліджувалась детальніше. Ці прості етери виявили зовсім різну активність щодо фотоіндукованого СН-приєднання азоціануру. Якщо розчин 1 у тетрагідрофурані знебарвлювався за півгодини за опромінення дуговою ртутною лампою ДРШ-250 навіть під час використання світлофільтра УФ-1,4х (пропускання $\sim >400$ нм), то діоксановий розчин не змінює свого забарвлення під час опромінення колби без фільтра (пропускання стінки $\sim >320$ нм). Імовірно це пояснюється впливом атомів оксигену – під час аналізу ПМР-спектра

продукту реакції з тетрагідрофураном виявилось, що він фактично повністю складається з β -ізомеру, а α -ізомер не був зареєстрований зовсім. Це підтверджується положенням триплету СН на 4,68 м. ч. (прогнозоване для α -СН 5,60 м. ч., для β -СН 4,70 м. ч.). З цього можна зробити висновок, що діоксан є доволі стабільним розчинником для роботи з азоціанурхлоридом, а α -положення простих ефірів є стійким до фото-індукованої атаки азоціанурхлоридом.

У зв'язку з високим очікуваним рівнем полярності реакції Дільса-Альдера азоціанурхлориду зі стиолом як розчинника був обраний хлороформ через свою достатню полярність та інертність. У менш полярних розчинниках, таких як бензол та діоксан, швидкість реакції та вихід продукту значно знижувались. Присутність вловлювачів вільних радикалів виявилась необхідною, за їх відсутності стириол під дією азоціанурхлориду швидко полімеризується. Найкращі результати були одержані з іонолом (2,6-дитретбулил-4-метилфенолом). Реакцію проводили за кімнатної температури протягом шести годин, її хід легко контролюється після зникнення інтенсивно-червоного забарвлення азоціанурхлориду. У таких кінетично контрольованих умовах після упарювання реакційної маси у вакуумі і переосадження гексаном з ацетону був виділений у доволі чистому вигляді один з ізомерів інвертованої реакції Дільса-Альдера. Продукт – біла речовина, що не кристалізується, добре розчинна у полярних органічних розчинниках, може бути додатково очищений колонковою хроматографією у системі хлороформ-етилацетат (2:1). Реакцію показано на схемі 1:

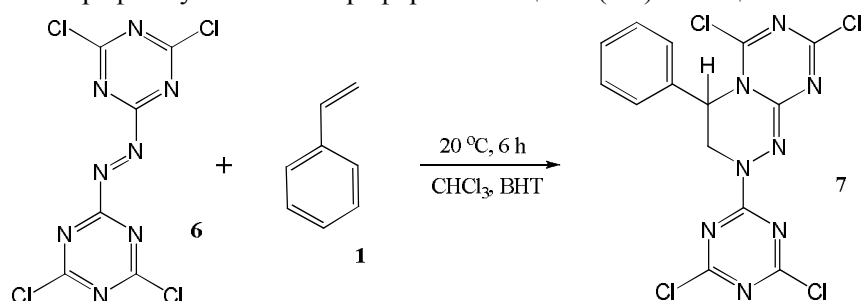


Схема 1

Будова продукту **7** підтверджена ПМР, ІЧ- та мас-спектроскопією. У ПМР-спектрі продукту **7**, крім сигналів протонів ароматичного ядра, спостерігається характерна АМХ система новоутвореного гетероциклу–6,54 м. ч. (поширений триплет 2x8,1 Гц), що відповідає СН в α -положенні щодо бензольного ядра, та двох подвоєних дублетів, що відповідають двом діастереотопним протонам СН₂ групи (5,54 м. ч., 14,6 і 9 Гц та 4,05 м. ч. 14,3 і 7,8 Гц). У ІЧ-спектрі, крім інтенсивних валентних коливань, характерних для триазинового циклу, можна спостерігати дещо зміщені С=N коливання новоутвореного гетероциклу.

З метою дослідження механізму реакції та можливості виділення інших ізомерів приєднання було виконано DFT розрахунки енергій активації та продуктів можливих шляхів реакції, використовуючи гібридний функціонал M06-2X, що добре зарекомендував себе у термодинамічних розрахунках процесів з розривами та $\delta - \pi$ перетвореннями зв'язків. Досліджувані шляхи зображені на схемі 2, одержані енергетичні профілі реакцій – на рис. 1.

З одержаних результатів бачимо, що кінетично проходження нормальної (TS2) і регіоселективної інвертованої (TS4) реакції є фактично однаково імовірним. Це пояснюється великою полярністю їх перехідних станів і вигідністю електрофільної атаки N=N зв'язком азоціанурхлориду β -положення стириолу, з якої починаються обидві реакції. Утворений продукт нормальної реакції **8** є термодинамічно нестабільним. Відновлення ароматичності бензольного ядра може реалізуватись двома шляхами – через [1, 3] або через [3, 3] сигматропне перегрупування. [1, 3] зсув протона з утворенням продукту **9** хоча і дозволений по симетрії та термодинамічно вигідний, вимагає геометрично неможливої у цьому випадку топології Мебіуса, тому не реалізується. Натомість [3,3] перегрупування проходить через вигідний шестичленний перехідний стан TS3 (див. рис. 2) і веде до термодинамічно вигідного продукту інвертованої реакції Дільса-Альдера **7**. Утворення другого регіоізомеру (**10**) інвертованої реакції Дільса-Альдера не вигідне ні кінетично, ні термодинамічно – перехідний стан TS1, майже на 10 ккал/моль вищий від TS2.

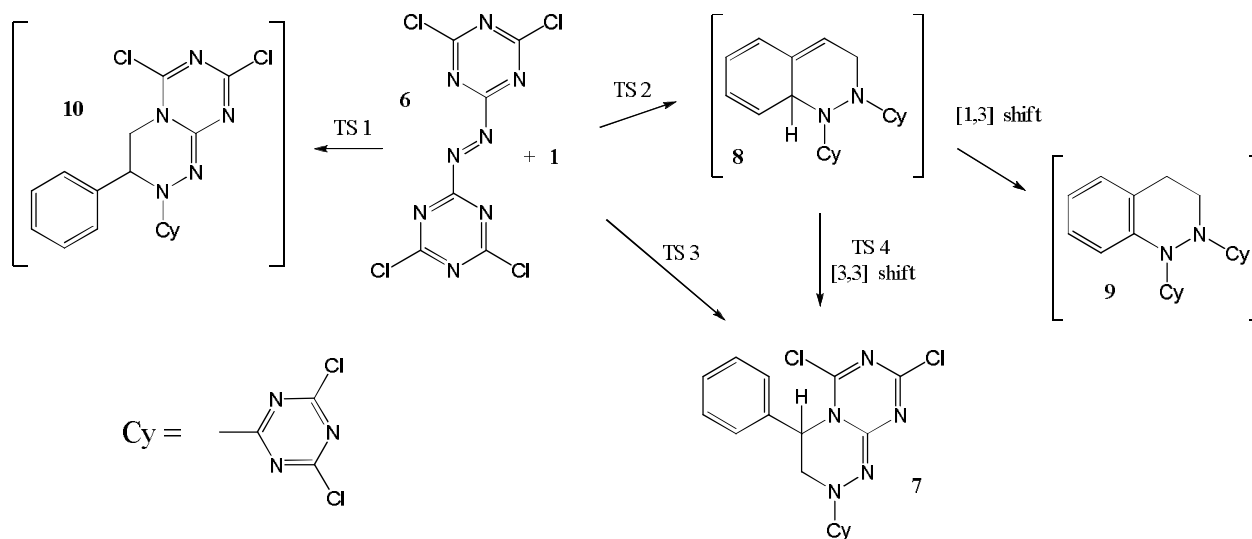


Схема 2

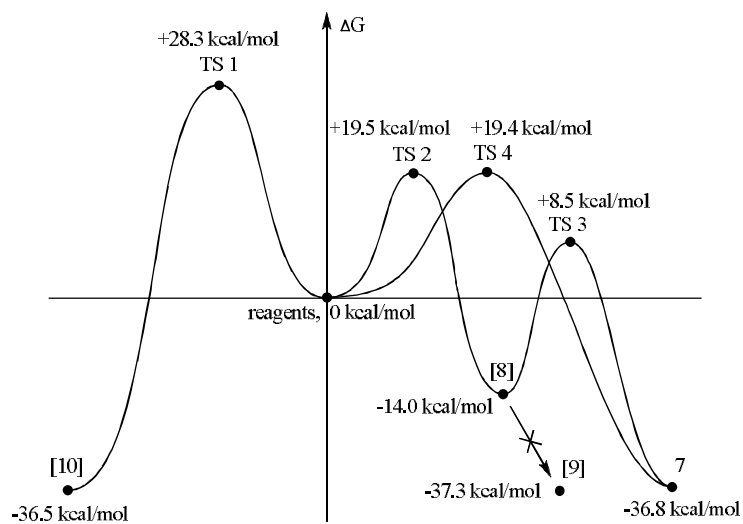


Рис. 1. M06-2X/6-31G (d, p) розраховані енергетичні профілі реакції

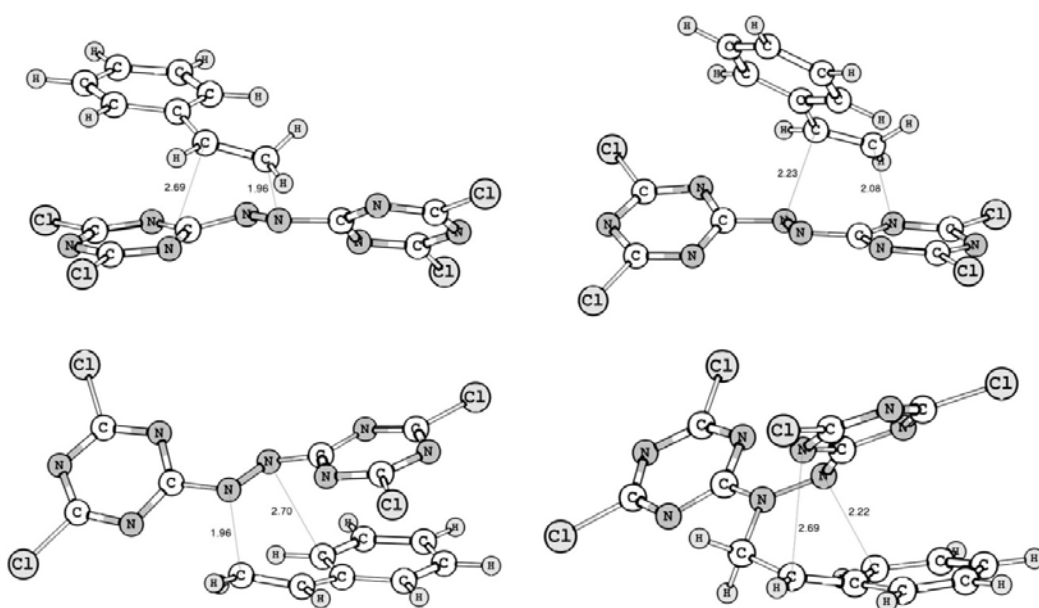


Рис. 2. M06-2X/6-31G (d, p) геометрії перехідних станів

Висновки. Реакцію азоціанурхлориду зі стиролом досліджено експериментально та DFT методами. Показано, що одержана сполука – 6,8-дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-феніл-3,4-дигідро-2H-[1,3,5] триазино [2,1-с][1,2,4] триазин (**5**) може утворюватись двома шляхами – через інвертовану ДА реакцію або через нормальну ДА реакцію з подальшим [3,3]-сігматропним перегрупуванням і є термодинамічно та кінетично вигідним продуктом. Також досліджено стабільність азо-ціанурхлориду у різних розчинниках та їхній вплив на перебіг реакції.

1. W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, UK, 1990. 2. F. Fringuelli, A. Taticchi, *The Diels–Alder Reaction*, J. Wiley & Sons, Chichester, UK, 2002. 3. E. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41 (2002) 1650–1667. 4. Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7512. 5. Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, 1989. 6. Willoughby P. H., Jansma M. J., Hoye T. R., *Nature Protocols*, 2014, 9(3), 643. 7. S-TRIAZINES and DERIVATIVES dwin M. S molin and Lorence Rapoport Central Research Division, American Cyanamid Company, Stamford, Connecticut. 8. L. A. Paquette, ed. (1995). *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. 3. Chichester: Wiley. p. 1790. 9. Loew P., Weis C. D., *J. Heterocyclic Chem.*, 1976, 13, 829. 10. 1,4-Cycloaddition Reaction: The Diels-Alder Reaction in Heterocyclic Syntheses: The Diels-Alder Reaction in Heterocyclic Syntheses /Jan Hamer/ Academic Press / New York and London 11. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J, Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas O., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J., *Gaussian 09, Revision B.01*, Gaussian, Inc., Wallingford, 2009. 12. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* 2008, 120, 215. 13. Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* 1971, 54, 724. 14. Cossi M., Rega N., Scalmani G., Barone V., *J Comp Chem*, 2003, 24, 669. 15. Parr, R. G.; von Szentpaly, L.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1922. 16. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. *Quantitative characterization of the local electrophilicity of organic molecules. Understanding the regioselectivity on diels-alder reactions. J. Phys. Chem. A* 2002, 106, 6871–6875. 17. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. *Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels-Alder reactions. Tetrahedron* 2002, 58, 4417–4423.