

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 544.188:544.313.2

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ 1,2,4-ТРИАЗИНА
В РЕАКЦИЯХ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ И НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

© 2011 А.С. Бунев*, В.Е. Стацюк, Я.А. Тудакова

Тольяттинский государственный университет

Статья поступила 23 апреля 2010 г.

Методами B3LYP/6-311+G(d,p) и MP2/6-31G(d,p) изучено электронное строение молекулы 1,2,4-триазина. Получены количественные характеристики реакционной способности в виде зарядов атомов, коэффициентов Фукуи. Определены термодинамические характеристики для реакции протонирования и присоединения гидрид-аниона к молекуле 1,2,4-триазина.

Ключевые слова: 1,2,4-триазин, метод функционала плотности, электронное строение, коэффициенты Фукуи, термодинамические параметры.

1,2,4-Триазин — представитель класса шестичленных гетероциклических соединений, содержащих в своем составе три атома азота. Многочисленные производные 1,2,4-триазина характеризуются широким спектром фармакологических свойств, включающих в себя антиВИЧ активность, канцеролитическую или антибиотическую активность [1—5].

Основные представления о реакционной способности 1,2,4-триазина складывались на основе анализа большого массива экспериментальных данных, однако в настоящее время в современной литературе отсутствуют обобщенные квантово-химические данные о реакционной способности молекулы 1,2,4-триазина в реакциях с электрофильными и нуклеофильными реагентами, за исключением редких сообщений о расчете зарядов [6, 7], изучении термодинамической стабильности катионов 1,2,4-триазиния с привлечением низкого уровня теории [8], что, безусловно, не дает полноценной картины реакционной способности представленной структуры. Целью данной работы явилось квантово-химическое исследование молекулы 1,2,4-триазина различными по типу неэмпирическими методами (DFT, MP2) с привлечением разных дескрипторов (заряды, коэффициенты Фукуи) реакционной активности, а также оценка термодинамической стабильности катионов и анионов 1,2,4-триазина.

Методика расчета. Геометрия молекулы 1,2,4-триазина **1** полностью оптимизирована в рамках различных по уровню теорий: B3LYP/6-311+G(d,p) и MP2/6-31G(d,p). Выбор именно этих методов и валентно-расщепленных базисных наборов обусловлен хорошей сходимостью между результатами рентгеноструктурных исследований 3-амино-1,2,4-триазина [9] и выполненного нами квантово-химического расчета данного соединения (см. рисунок).

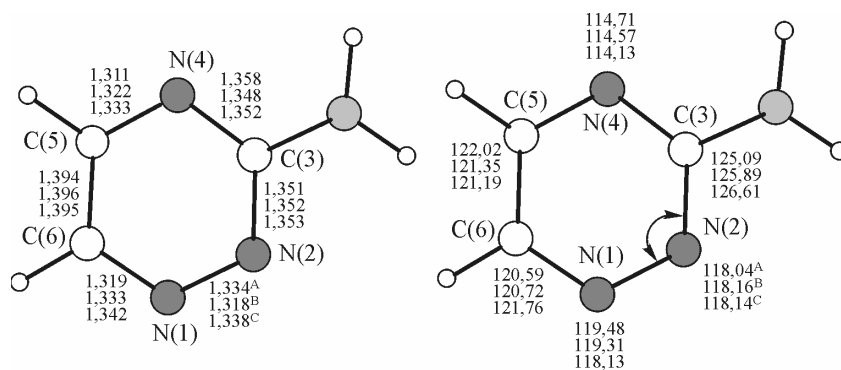
Частоты нормальных колебаний рассчитаны в гармоническом приближении теми же методами. Во всех случаях достижение минимума на поверхности потенциальной энергии молекул контролировали с помощью собственных значений Гессiana, которые были положительны.

Функции Фукуи [10—12] рассчитывались по формулам:

$$f^{(+)} = \rho(N_0 + 1) - \rho(N_0), \quad (1)$$

$$f^{(-)} = \rho(N_0) - \rho(N_0 - 1). \quad (2)$$

* E-mail: a.s.bunев@gmail.com



Сопоставление структурных параметров 3-амино-1,2,4-триазина ^APCA, ^BV3LYP/6-311+G(*d,p*), ^CMP2/6-31G(*d,p*)

Стабильность катионов и анионов 1,2,4-триазина оценивали исходя из термодинамических данных, рассчитанных для реакций, изображенных на схеме.

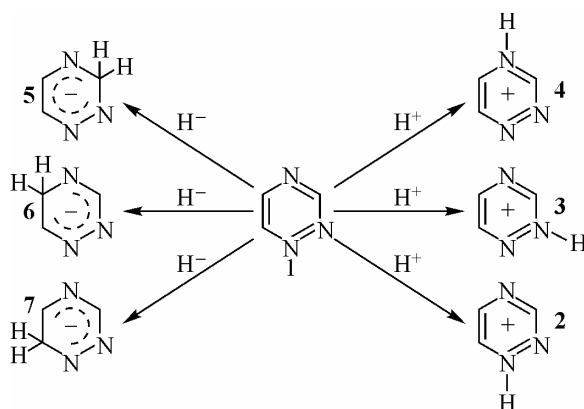


Схема. Протонирование и присоединение гидрид-аниона к молекуле 1,2,4-триазина

Все расчеты выполнены с использованием программы GAMESS [13].

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 приведены геометрические характеристики молекулы 1,2,4-триазина. При сопоставлении геометрических параметров молекулы 1,2,4-триазина с аналогами структурного ряда (пиридин, пиридазин) наилучшая сходимость результатов наблюдается для метода V3LYP/6-311+G(*d,p*). Так, сравнение длины связи N(1)—N(2), рассчитанной методом функционала плотности, с аналогичной длиной связи в пиридазине, опреде-

Т а б л и ц а 1

Значение длин связей и валентных углов в молекуле 1,2,4-триазина

Метод	Длина связи, Å						Валентный угол, град.					
	N(1)—N(2)	N(2)—C(3)	C(3)—N(4)	N(4)—C(5)	C(5)—C(6)	C(6)—N(1)	N(1)—N(2)—C(3)	N(2)—C(3)—N(4)	C(3)—N(4)—C(5)	N(4)—C(5)—C(6)	C(5)—C(6)—N(1)	C(6)—N(1)—N(2)
V3LYP/6-311+G(<i>d,p</i>)	1,333	1,332	1,339	1,326	1,397	1,330	118,10	127,02	114,14	120,55	121,63	118,26
MP2/6-31G(<i>d,p</i>)	1,348	1,342	1,347	1,337	1,397	1,342	118,02	127,43	114,03	120,70	122,26	117,56

Значения зарядов (q) атомов по Малликену и коэффициентов Фукуи (f) в молекуле 1,2,4-триазина

Атом	Метод						Атом	Метод					
	V3LYP/6-311+G(d,p)			MP2/6-31G(d,p)				V3LYP/6-311+G(d,p)			MP2/6-31G(d,p)		
	q	$f^{(+)}$	$f^{(-)}$	q	$f^{(+)}$	$f^{(-)}$		q	$f^{(+)}$	$f^{(-)}$	q	$f^{(+)}$	$f^{(-)}$
N(1)	-0,079	0,229	0,238	-0,234	0,219	0,255	N(4)	-0,198	0,203	0,196	-0,497	0,220	0,101
N(2)	-0,124	0,157	0,224	-0,295	0,207	0,191	C(5)	0,053	0,146	0,101	0,125	0,200	0,066
C(3)	0,007	-0,019	0,082	0,307	-0,037	0,073	C(6)	-0,119	0,001	0,090	0,034	-0,013	0,120

ленной методом PCA, дает разницу 0,003 Å. При аналогичном рассмотрении связей N(2)—C(3), C(3)—N(4), N(4)—C(5) и C(6)—N(1) по отношению к связи N(1)—C(2) в молекуле пиридина (результаты PCA) наблюдается также хорошая сходимость (разница в длинах составляет 0,006, 0,001, 0,012 и 0,008 Å соответственно).

Табл. 2 содержит рассчитанные значения зарядов атомов по Малликену и коэффициентов Фукуи в рамках вышеуказанных методов. Использование заряда, как возможного дескриптора селективности атаки электрофильных и нуклеофильных частиц, позволяет сделать следующие выводы.

Электрофильной атаке в первую очередь подвергаются атомы азота. Все рассмотренные методы показали, что реакционная способность атомов азота уменьшается в ряду N(4) > N(2) > N(1). Однако расчет термодинамических параметров (табл. 3) дает иной ряд активности.

Так, при рассмотрении значений изменения энтальпии и энергии Гиббса реакции протонирования молекулы 1,2,4-триазина в рамках метода V3LYP/6-311+G(d,p) катион **3** является самым стабильным, энтальпия его образования больше на 2,89 ккал/моль, чем катиона **2** и на 15,33 ккал/моль для катиона **4**. Анализ изменения энергии Гиббса также позволяет заключить, что образование катиона **4** является маловероятным. Таким образом, учитывая данные термодинамической стабильности катионов 1,2,4-триазиния, можно предложить следующий ряд реакционной способности атомов азота по отношению к электрофильным реагентам: N(2) ≈ N(1) > N(4). Подобная зависимость наблюдается и при рассмотрении коэффициентов Фукуи $f^{(-)}$ (см. табл. 2). Значения $f^{(-)}$ для атомов N(1) и N(2) близки в рамках всех рассмотренных методов, что хорошо коррелирует с близкими значениями энтальпии и энергии Гиббса образования катионов **2**, **3**. Рассчитанные параметры реакционной способности хорошо согласуются с экспериментальными работами; так, в работах [6, 7] по изучению алкилирования 1,2,4-триазинов показано, что наличие различных электронодонорных (MeO—, MeS—, NH₂—, Me₂N— и др.) заместителей в положении 3 триазиновой системы дает соотношение продуктов

Т а б л и ц а 3

Изменение энтальпии ΔH , энергии Гиббса ΔG для реакций протонирования и присоединения гидрид-аниона к молекуле 1,2,4-триазина

Реакция	Метод			
	V3LYP/6-311+G(d,p)		MP2/6-31G(d,p)	
	ΔH , ккал/моль	ΔG , ккал/моль	ΔH , ккал/моль	ΔG , ккал/моль
1→2	-76,67	-75,74	-40,75	-39,84
1→3	-79,56	-78,69	-41,26	-40,37
1→4	-64,23	-71,36	-34,77	-33,91
1→5	-93,63	-85,82	-70,61	-62,81
1→6	-101,54	-93,66	-80,16	-72,24
1→7	-88,74	-80,94	-66,17	-58,35

N(1)/N(2) алкилирования 100/0, введение же в положение 6 объемного фенильного радикала изменяет региоселективность атаки метилирующего реагента на противоположную, соотношение продуктов N(1)/N(2) алкилирования составляет 0/100, а продуктов N(3) алкилирования не обнаружено вовсе. Как следует из данных табл. 2, на атомах углерода сосредоточен положительный заряд, что указывает на высокую степень электронодефицитности гетероцикла, что, в свою очередь, не позволяет реализовать механизм электрофильной атаки по атомам углерода, и только введение заместителей электронодонорного характера, как показано

в работе [14], делает возможным данное превращение. С другой стороны, электронодефицитность атома углерода в 1,2,4-триазине делает их центром нуклеофильной атаки.

Анализируя распределение зарядов и значений коэффициентов Фукуи $f^{(+)}$, можно предложить следующую последовательность селективности атаки нуклеофильными реагентами атомов углерода: $C(5) > C(3) > C(6)$. Для подтверждения корректности использования значений распределения зарядов были проведены расчеты термодинамической стабильности анионов 1,2,4-триазиния **5**—**7** (см. схему и табл. 3). Как следует из данных табл. 3, все расчетные модели показали, что наибольшей стабильностью обладает анион **6**. Энтальпия его образования (метод V3LYP/6-311+G(d,p)) на 7,84 ккал/моль больше, чем для аниона **5**, и на 15,72 ккал/моль больше для аниона **7**, что позволяет расположить атомы углерода в ряд селективности по отношению к нуклеофильным реагентам в следующем порядке: $C(5) > C(3) > C(6)$. Действительно, как отмечено в работах [15—17] присоединение нуклеофильных реагентов различного типа (C-, S-, O-, N-нуклеофилов) подтверждает предложенный ряд реакционной способности атомов углерода в субстрате.

Таким образом, из представленных результатов можно сделать следующие выводы:

- Рассмотренные методы V3LYP/6-311+G(d,p) и MP2/6-31G(d,p) позволяют описать электронное строение и геометрические характеристики молекулы 1,2,4-триазина и его замещенных и могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения рассматриваемой системы.
- На основании расчета распределения зарядов, коэффициентов Фукуи и термодинамических параметров образования катионов и анионов 1,2,4-триазиния выстроены ряды реакционной способности атомов углерода и азота молекулы 1,2,4-триазина в реакциях присоединения катиона водорода и гидрид-аниона. Для реакций протонирования ряд активности атомов располагается следующим образом: $N(2) \approx N(1) > N(4)$, для атаки гидрид-анионом: $C(5) > C(3) > C(6)$.
- Совпадение рассчитанных рядов реакционной способности атомов углерода и азота в молекуле 1,2,4-триазина по отношению к катиону и гидрид аниону водорода с экспериментальными данными позволяет качественно систематизировать реакционную способность 1,2,4-триазина в реакциях с электрофилами и нуклеофилами различной природы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Abdel-Rahman R.M.* // Pharmazie. – 2001. – **56**. – P. 195.
2. *Abdel-Rahman R.M.* // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2000. – **66**. – P. 15.
3. *Tanyolac S., Yalcin M., Ulkuseven B.* // Rev. Inorg. Chem. – 1997. – **17**. – P. 333.
4. *Abdel-Rahman R.M.* // Trends Heterocycl. Chem. – 1999. – **6**. – P. 125.
5. *Abdel-Rahman R.M.* // Pharmazie. – 2001. – **56**. – P. 275.
6. *Алексеев С.Г., Торгаишев П.А., Федоров М.А. и др.* // Химия гетероцикл. соед. – 1988. – **4**. – С. 525.
7. *Chupakhin O.N., Rusinov G.L., Beresnev G.L. et al.* // J. Heterocycl. Chem. – 2001. – **38**. – P. 901.
8. *Khabibulina V., Volovodenko A.P., Trifonov R.E. et al.* // Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) – 2003. – **39**. – P. 616.
9. *Perpetuo G.J., Janczak J.* // Acta. Crystallogr., Sect. C. – 2002. – **58**. – P. 431.
10. *Yang W., Mortier W.J.* // J. Amer. Chem. Soc. – 1986. – **108**. – P. 5708.
11. *Cioslowski J., Martinov M., Mixon S.T.* // J. Phys. Chem. – 1993. – **97**. – P. 10948.
12. *Lee C., Yang W., Parr R.G.* // J. Mol. Struct. (Theochem). – 1988. – **163**. – P. 305.
13. *Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A. et al.* // J. Comput. Chem. – 1993. – **14**. – P. 1347.
14. *Kozhevnikov D.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N.* Advances in Heterocyclic Chemistry / Ed. A.R. Katritzky. – N. Y.: Academic Press, 2002. – **82**. – P. 261.
15. *Chupakhin O.N., Charushin V.N., Van Der Plas H.C.* // Tetrahedron. – 1988. – **44**. – P. 1.
16. *Rykowski A., Wolinska E., Van Der Plas H.C.* // Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) – 2001. – **37**. – P. 1418.
17. *Kozhevnikov D.N., Prokhorov A.M., Rusinov V.L., Chupakhin O.N.* // Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.). – 2004. – **40**. – P. 911.