

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես 59, №1, 2006 Химический журнал Армении

УДК 541.623. + 541.27

**ПРИНЦИПЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛАВНЫХ ТАУТОМЕРОВ ШЕСТИЧЛЕННЫХ
ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

А. В. МХИТАРЯН, Р. Ф. ПАПОЯН и А. А. АВЕТИСЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 14 X 2004

Предложены принципы определения структур главных таутомеров любых монозамещенных и большинства ди- и тризамещенных пиридинов и диазинов. В основе этих принципов лежит различие в электроотрицательности гетероатома X в одной, двух или трех группах XH ($X = O, NH, S$), содержащихся в ароматической форме данного соединения. Две наиболее стабильные таутомерные формы каждого из вышеуказанных гетероциклов определяются без привлечения каких-либо результатов его экспериментальных или теоретических исследований. Применение системного подхода к исследованию таутомерии шестичленных гетероароматических соединений позволяет выделить из множества изомерных структур данного соединения те, которые могут находиться в равновесии друг с другом. Поэтому после определения всех таких структур, среди которых содержатся и главные таутомеры данного моно-, ди- и тризамещенного пиридина или диазина, легко выявляется его потенциальная реакционная способность. Достоверность вышеуказанных принципов подтверждена квантовохимическими расчетами теплот образования всех тех изомерных структур, которыми можно представить данное соединение. Такие расчеты, проведенные методом PM-3 для достаточно большого числа различных моно- и дизамещенных шестичленных гетероциклов, полностью соответствуют принципу определения главных таутомеров данного соединения.

Табл. 3, библиографических ссылок 7.

При экспериментальном исследовании таутомерии гетероароматических соединений часто возникают трудности в определении их главных таутомеров. Классическим примером является барбитуровая кислота, доминирующая структура которой изображалась в разные времена различными таутомерными формами [1]. Сложность в определении главных таутомеров данного соединения заключается в том, что в зависимости от метода исследования (ИК, УФ, ПМР спектроскопии) можно получить взаимоисключающие данные, т.к. эти методы опери-

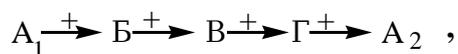
руют в разных областях концентраций вещества. Кроме того, исследования таутомерии гетероароматических соединений существенно ограничены их малой растворимостью в подходящих растворителях [1-3].

Более надежные, а иногда и единственные данные о структурах и энергиях главных таутомеров можно получить с помощью квантовохимических расчетов. Однако в подобных исследованиях, как правило, не учитываются все таутомерные формы, которыми можно представить данное соединение, а их выбор часто бывает произвольным [4-6].

В данной работе предложены принципы определения главных таутомеров (ОГТ) большинства шестичленных гетероциклов, содержащих в их ароматической форме А одну, две или три группы ХН (Х=О, NH, S). Принципы ОГТ некоторых ди- и тризамещенных шестичленных гетероциклов имеют свои особенности, и потому каждый из этих принципов будет рассмотрен отдельно.

При теоретическом исследовании таутомерии гетероароматических соединений применен системный подход, который упорядочивает множество изомерных структур данного соединения таким образом, чтобы из его формы А образовались одна или несколько последовательностей этих структур. Каждый последующий член данной последовательности образуется из предыдущего с помощью операции 1,3-переноса протона методом итерации. Каждая последовательность, образованная из формы А любого шестичленного гетероцикла, является конечной и ограниченной двумя ее резонансными формами А₁ и А₂. Число последовательностей, образованных из одной и той же формы А₁ данного соединения, зависит от числа и положения ХН групп в его форме А. Из формы А₁ моно- и большинства ди- и тризамещенных шестичленных гетероциклов можно образовать соответственно одну, две и три последовательности, каждая из которых состоит из пяти членов.

Из формы А любых монозамещенных шестичленных гетероциклов можно образовать одну последовательность, которая с учетом обеих ее резонансных форм А₁ и А₂ состоит из пяти членов. Обозначим знаками (+) и (-) направления переноса протона группы ХН по часовой и против часовой стрелок, соответственно. Тогда эту последовательность можно представить в виде следующего сонаправленного вектора:



где переход двух, не различимых по структуре и энергии, форм А₁ и А₂ друг в друга происходит с изменением знака направления переноса протона.

Выбор одной из резонансных форм в качестве первого члена последовательности не существен, если группа ХН в форме А данного соединения не находится в α-положении к атому азота. В этом

случае обе формы Б и Г будут содержать группу (СН-С=X (X=O, NH,S). В противном случае перенос протона группы ХН в одном из направлений (+) или (-) приведет к образованию формы Б, которая содержит группу -NH-C=X, и выбор формы А₁ станет однозначным. В дальнейшем такую форму возьмем в кавычки и назовем таутомером “Б”. Таутомер “Б” может образоваться из формы А многих монозамещенных и почти всех ди- и тризамещенных гетероциклов.

Если форма Б в последовательности, образованной из формы А₁ данного монозамещенного соединения, является таутомером “Б”, то его главными таутомерами будут формы А и Б. Большая по сравнению с формой Г термодинамическая устойчивость таутомера “Б” обусловлена делокализацией неподеленной пары электронов азота в его группе NH-C=X. Энергия делокализации является количественной мерой степени делокализации, а следовательно, и одним из показателей степени “ароматичности” данного соединения. Степень делокализации электронов азота зависит от электроотрицательности атома X в группе NH-C=X, которая увеличивается в ряду атомов S<N<O. Вследствие высокой степени указанной делокализации связь N-C в амидной группе является частично двоясвязанной, и поэтому такой таутомер “Б” приобретает “ароматический” характер. Из-за прочности и планарности связей NH-C=O в таутомере “Б” относительная стабильность (ΔΔН) форм А и Б ОН-замещенных гетероциклов должна быть незначительной. Однако форма А амино- и меркаптозамещенных гетероциклов будет значительно стабильнее, чем их форма Б, т.к. слабый эффект делокализации в группе NH-C=X таутомера “Б” не приведет к существенной стабилизации их формы Б. Если форма Б данного соединения не является таутомером “Б”, то его форма А будет доминирующей.

Из формы А большинства дизамещенных шестичленных гетероциклов можно образовать две последовательности из пяти членов. Каждая из них образуется из одной и той же формы А₁ данного соединения с помощью 1,3-переноса протона одной из его групп ХН или УН (X, Y = O, NH, S). Обозначим протоны групп ХН и УН символами Н¹ и Н² и представим две эти последовательности в следующем виде:



где знаки направления переноса протонов Н¹ и Н² могут быть одинаковыми или разными.

Рассмотрим все три варианта расположения этих групп в форме А дизамещенных гетероциклов.

Вариант первый: обе группы ХН и УН в форме А данного соединения находятся в α-положении к двум разным кольцевым атомам азота. При этом переносы обеих протонов Н¹ и Н² из формы А₁ приводят к образованию таутомера “Б”, т.е. форм Б и Д, содержащих

группы $\text{NH}-\text{C}=\text{X}$ и $\text{NH}-\text{C}=\text{Y}$, соответственно. Подобными соединениями являются лишь 2,3-дизамещенные пиазины и 3,6-дизамещенные пиридазины.

Если группы XH и YH в форме A указанных диазинов являются одинаковыми, то две последовательности, образованные из их формы A_1 , будут идентичными из-за симметричного расположения этих групп относительно кольцевых атомов азота. Следовательно, их главными таутомерами должны быть формы A и B ($\text{B} \rightleftharpoons \text{D}$).

Пусть атом X в группе XH является более электроотрицательным гетероатомом, чем атом Y в группе YH . Тогда форма B такого соединения будет устойчивее, чем его форма D , т.к. стабилизирующий фактор группы $\text{NH}-\text{C}=\text{X}$ в структуре B будет больше, чем фактор группы $\text{NH}-\text{C}=\text{Y}$ в структуре D .

Главными таутомерами подобных соединений должны быть также их формы A и B , причем ΔH этих форм будет незначительной лишь в том случае, когда форма B будет содержать амидную группу.

Несмотря на то, что формы A и B данного соединения всегда будут стабильнее, чем формы B и Г , все они являются его истинными таутомерными формами. Вероятность образования форм B и Г не равна нулю, и в некоторых случаях из этих форм могут быть получены их производные.

В отличие от структур первой последовательности структуры D , E и Ж , образованные из формы A_1 этого же соединения, являются его квазиформами. Вероятность их реализации равна нулю, т.к. энергии двух переходов $\text{A}_1 \rightarrow \text{B}$ и $\text{A}_1 \rightarrow \text{D}$ должны быть различны, а энергетически более выгодным является переход $\text{A}_1 \rightarrow \text{B}$. Даже в том случае, когда переходы $\text{A}_1 \rightarrow \text{B}$ и $\text{A}_1 \rightarrow \text{D}$ будут достаточно близки по их энергиям, форма D не может образоваться из формы A данного соединения, т.к. равновесие между этими формами будет полностью смещено в сторону формы A .

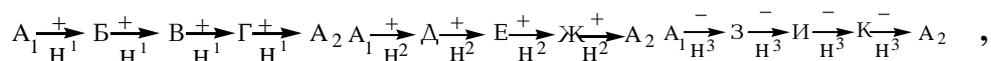
Второй вариант расположения групп XH и YH в форме A данного соединения предполагает получение таутомера "Б" только в одной из двух последовательностей, образованных из его формы A_1 .

Пусть форма B является таутомером "Б", тогда форма D будет содержать группировку $\text{CH}-\text{C}=\text{Y}$ в молекуле. Если две группы XH и YH являются одинаковыми, то их главными таутомерами будут формы A и B , а квазиформами – структуры D , E и Ж . Если группы XH и YH являются разными и атом X в группе $\text{NH}-\text{C}=\text{X}$ является более электроотрицательным, чем атом Y в группе $>\text{CH}-\text{C}=\text{Y}$, то задача определения структур главных таутомеров сводится к предыдущей. При этом ΔH формы B будет незначительной лишь в том случае, если она будет содержать амидную группу. Если же Y является более электроотрицательным атомом, чем X , то их главными таутомерами будут

формы А и Д, а квазиформами – структуры Б, В и Г. Причина изменения $\Delta\Delta\text{H}$ форм Б и Д заключается в том, что стабилизирующий фактор группы NH-C=X , содержащейся в форме Б, будет слабым, т.к X в этом случае может быть только группой NH или S. Форма Д всегда будет значительно стабильнее, чем форма Б данного соединения, если она будет содержать группировку $>\text{CH-C=O}$.

Наконец, при третьем варианте расположения групп XH и YH в форме А дизамещенных гетероциклов, когда ни одна из форм Б или Д не является таутомером “Б”, форма А данного соединения будет доминирующей. Однако и в этом случае можно определить вторую по стабильности структуру данного соединения. Это будет та из структур Б или Д, содержащих соответственно группировки CH-C=X и CH-C=Y , в которых один из атомов X или Y будет более электроотрицательным.

Из формы А₁ тризамещенных гетероциклов можно образовать три разные последовательности, каждая из которых содержит пять членов. Вид этих последовательностей, образованных с помощью 1,3-переноса протонов Н¹, Н² и Н³ соответствующих групп XH, YH, ZH, следующий:



где знаки направления переноса двух из трех протонов будут одинаковыми.

Принципы ОГТ рассматриваемых в данной работе ди- и тризамещенных гетероароматических соединений аналогичны. За исключением 3,4,5-тризамещенных пиридинов, одна из форм Б, Д или З, образованная из формы А₁ остальных тризамещенных гетероциклов будет соответствовать структуре таутомера “Б”. Пусть форма З содержит группу NH-C=X и Z в группе ZH данного тризамещенного шестичленного гетероцикла, является более электроотрицательным гетероатомом, чем X и Y в группах XH и YH. Тогда главными таутомерами таких соединений должны быть их формы А и З, а квазиформами – структуры Б-Г и Д-Ж. Если из этих трех атомов наиболее электроотрицательным является, например, атом Y, то главными таутомерами таких соединений будут их формы А и Д, а квазиформами – все другие структуры остальных двух последовательностей.

Возможность графического изображения структур рассматриваемых ди- и тризамещенных гетероциклов не ограничивается структурами, которые являются членами последовательностей, образованных из их формы А. Каждый член данной последовательности образуется из предыдущего с помощью переноса протона Нⁱ (i=1,2,3). Если произвести перенос протона Н^j (j≠i) из структур последовательностей, то из некоторых из них можно получить новые структуры с двумя экзоциклическими связями C=X в молекуле (X=O, NH, S).

Среди множества структур данного соединения можно выделить те, которые образуются непосредственно из его формы А. Структуры каждой из последовательностей, образованных из формы А₁ любого соединения, находятся в равновесии друг с другом, т.к. каждая из них имеет возможность переноса ее протона Н¹ в направлении как (+), так и (-). Очевидно, что только такие структуры могут быть таутомерными формами данного гетероароматического соединения.

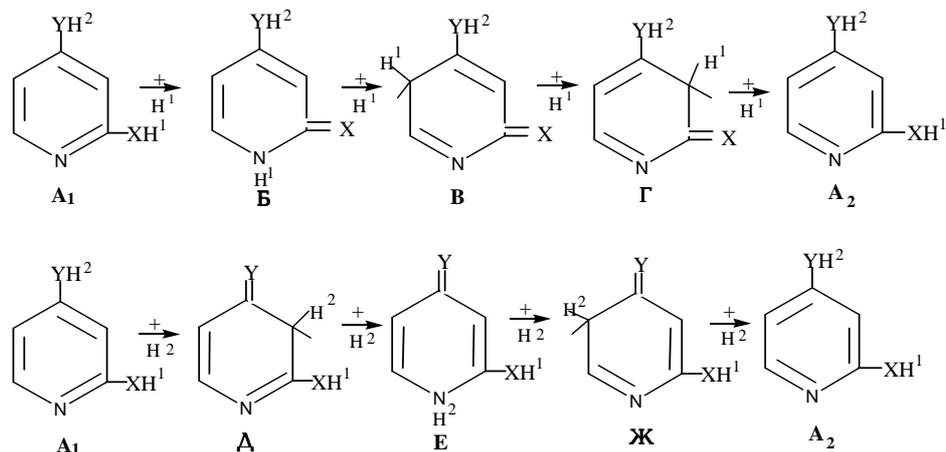
Теперь докажем следующее утверждение.

Если имеется возможность изображения каких-либо структур, которые не являются членами последовательностей, образованных из формы А данного соединения, то они не являются его таутомерными формами.

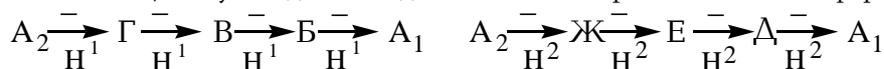
При доказательстве этого утверждения мы исходим из следующих известных или очевидных положений.

Положение 1. Две резонансные формы А₁ и А₂ являются одной и той же формой А данного соединения. Выбор одной из этих форм в качестве первого члена последовательностей, образованных из формы А данного соединения, обусловлен его принципом ОГТ. Согласно этому принципу, одна из структур последовательностей, образованных из формы А₁ данного ди- или тризамещенного шестичленного гетероцикла, должна принадлежать к числу его главных таутомеров.

Рассмотрим сначала частный случай образования двух последовательностей из формы А₁ 2,4-дизамещенных пиридинов.

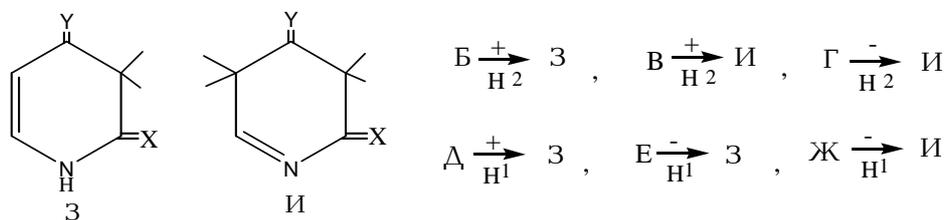


Исключив энергетический фактор образования структур из формы А₁ данного соединения (см. положение 1), получим две последовательности, образованные из его формы А₂.



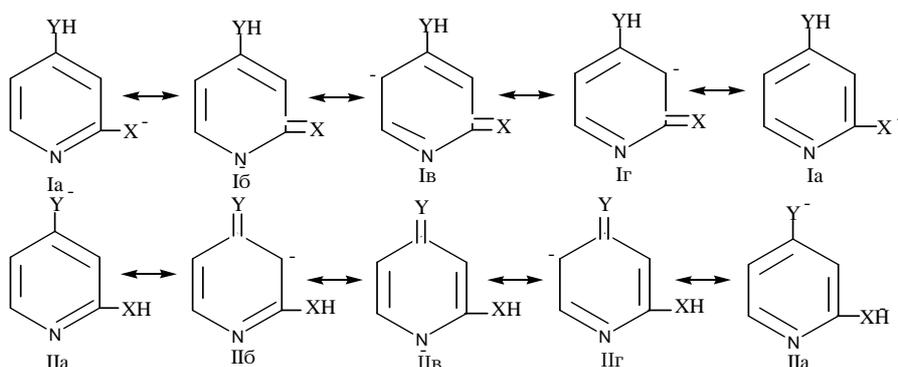
Положение 2. Синхронный перенос двух протонов H^1 и H^2 из любой структуры данного соединения невозможен, т.к. энергетическая выгодность этих процессов не может быть равнозначной.

Если исключить энергетический фактор образования структур из формы А данного соединения (см. положение 1) и произвести перенос протона H^j ($j \neq i$) из структур Б-Ж, то можно получить лишь две новые структуры З и И:



Положение 3. При отрыве протона H^i ($i = 1, 2, 3$) из формы А данного соединения будет образован амбидентный ион, который можно графически изобразить в виде нескольких резонансных форм. Смысл их изображения заключается лишь в том, что с их помощью можно легко определить положения отрицательных центров в электронной структуре образовавшегося иона.

При отрыве протонов H^1 и H^2 из формы А 2,4-дизамещенного пиридина будут образованы амбидентные ионы I и II (см. положения 2 и 3), в структурах которых присутствуют все связи, содержащиеся в формах Б, В, Г и Д, Е, Ж, соответственно.



Присоединение протонов H^1 и H^2 к соответствующим резонансным формам Ia и IIa приведет к возврату исходной формы А. Формальное присоединение протона H^i к резонансным формам Ib-г и IIб-г приведет к образованию структур Б-Г и Д-Ж, соответственно. Эти структуры, являющиеся членами двух последовательностей, могут быть получены непосредственно из формы А данного соединения, и потому могут быть его таутомерными формами. В зависимости от степени вклада резонансных форм Ib и Ic в электронную структуру амбидентного иона I, из

формы А данного соединения будет образована одна из его форм В или Г. Если же из формы А образуется амбидентный ион II, то степень вклада резонансных форм IIб и IIг будет определять образование формы Д или Ж, соответственно. Переходы между структурами В и Д или Г и Ж невозможны, т. к. для всякого такого перехода требуется возврат к исходной форме А данного соединения. Следовательно, структуры одной из последовательностей будут истинными таутомерными формами данного соединения, а структуры другой – его квазиформами. Заметим, что структуры В-Ж могут быть получены непосредственно из формы А данного соединения лишь в том случае, если не учтен энергетический фактор образования одной из этих структур.

Из вышеуказанного следует, что структуры З и И не могут непосредственно образоваться из формы А данного соединения. Однако эти структуры не могут быть получены также и из остальных таутомерных форм 2,4-дизамещенных пиридинов.

В основе принципа ОГТ данного соединения лежит различие в электроотрицательностях гетероатомов в группах ХН и УН, содержащихся в его форме А. Чем выше электроотрицательность гетероатома, тем ниже электронная плотность вокруг связанного с ним протона, и тем быстрее произойдет отрыв этого протона. Если группы ХН и УН в форме А данного соединения являются одинаковыми, то, согласно его принципу ОГТ, должен произойти отрыв протона Н¹, т.к. только в этом случае может быть получен таутомер “Б”. Депротонирование групп ХН и УН приведет к образованию амбидентных ионов I и II. Поэтому активационные энергии (Е_{акт}), требующиеся для отрыва протонов Н¹ и Н² из формы А данного соединения, определяют относительную устойчивость его форм В и Д.

Пусть главными таутомерами данного соединения будут его формы А и Б. Тогда между формами А и Б будет установлено равновесие, положение которого будет определяться величиной ΔH формы Б. Чем больше будет эта величина, тем сильнее будет смещено равновесие в сторону формы А и в предельном случае эта форма будет доминирующей. Если разность энергий между формами А и Б будет незначительной, то между этими формами установится устойчивое равновесие. Поэтому Е_{акт.}, требующаяся для отрыва протона Н² из формы Б, должна быть больше, чем Е_{акт.}, требующаяся для отрыва протона Н¹, и структура З не может быть получена из формы Б.

Если главными таутомерами данного соединения будут его формы А и Д, то структура З не может получаться из форм Д и Е, т.к. для ее образования из этих форм необходим 1,3-перенос протона Н¹, а не энергетически более выгодный перенос протона Н².

Аналогичным образом можно показать, что структура И не может образоваться из форм В, Г и Ж данного 2,4-дизамещенного пиридина.

Так как ни одна из структур З или И не может получаться из формы А или какой-либо другой формы данного соединения, то эти структуры не могут быть его таутомерными формами.

Таким образом, таутомерными формами данного ди- или тризамещенного шестичленного гетероцикла могут быть только те его структуры, которые являются членами последовательностей, образованных из его формы А. Доказательством этого утверждения обоснован системный подход к исследованию таутомерии гетероароматических соединений.

Структуры с двумя связями $C=X$ в молекуле, которые формально могут быть получены из таутомерных форм рассматриваемых ди- или тризамещенных гетероциклов, являются их ложными формами. Эти псевдоформы могут быть только графически изображены, но не могут быть образованы из формы А или остальных таутомерных форм данного соединения. Число псевдоформ тризамещенных гетероциклов может быть достаточно большим, т.к. из некоторых их таутомерных форм можно формально получить две разные структуры с двумя связями $C=X$ в молекуле. Кроме того, из этих псевдоформ можно образовать новые псевдоформы с тремя связями $C=X$ в молекуле.

Достоверность принципов ОГТ рассматриваемых гетероциклов может быть установлена с помощью экспериментальных или теоретических методов исследования их таутомерии.

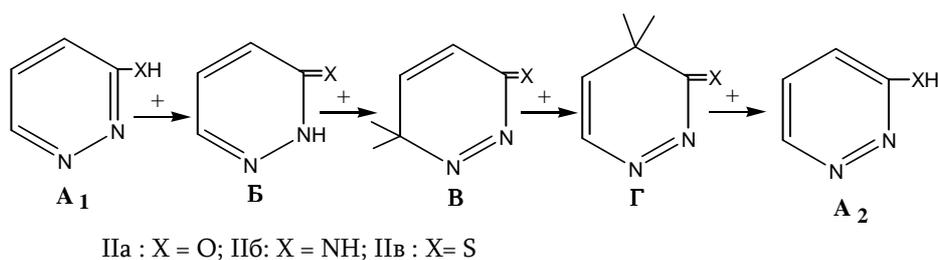
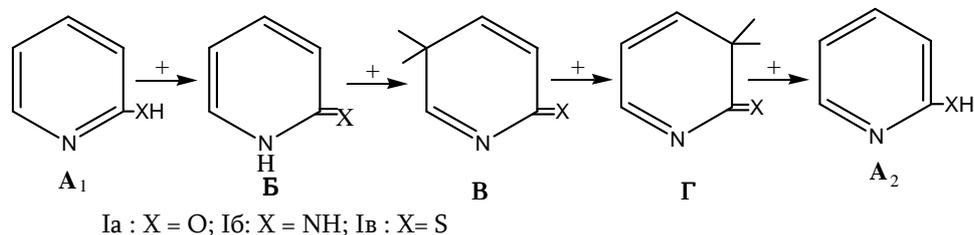
Экспериментальные данные о структурах главных таутомеров данного соединения могут приводить к неверным выводам, особенно когда они делаются исходя из его реакционной способности.

Однако хорошей проверкой достоверности принципа ОГТ рассматриваемых гетероциклов могут служить результаты расчетов теплот образования всех возможных таутомерных форм данного соединения. Если такая проверка, проведенная для достаточно большого числа различных гетероциклов, приведет к подтверждению их принципа ОГТ, то его применение к любому соединению будет вполне обоснованным. Тогда, исходя из принципа ОГТ данного соединения, можно легко выявить его наиболее стабильные формы без привлечения каких-либо дополнительных экспериментальных или расчетных данных.

Расчеты теплот образования таутомерных форм различных моно-, ди- и тризамещенных гетероциклов проведены с помощью полуэмпирического метода РМ-3. Вычисленные этим методом и экспериментально определенные величины теплот образования самых разнообразных соединений находятся в хорошем согласии друг с другом [7].

Из многочисленных примеров, подтверждающих справедливость применения принципа ОГТ рассматриваемых соединений, в данной работе приведем лишь некоторые из них.

Выбор формы А₁ данного соединения в качестве первого члена последовательности определяется возможностью образования из нее таутомера “Б”. Среди монозамещенных гетероциклов такую возможность имеют, например, пиридины (I) и пиридазины (II), замещенные в положениях 2 и 3, соответственно. Поэтому последовательности, образованные из их формы А₁, имеют следующий вид:



Исходя из принципа ОГТ соединений I и II следует ожидать, что их наиболее стабильными структурами должны быть формы А и Б. При этом ΔH формы Б должна быть незначительной для гидроксизамещенного аналога, тогда как форма А для amino- и меркаптозамещенных аналогов должна быть значительно стабильнее, чем их форма Б.

Рассчитанные величины относительных стабильностей таутомерных форм А-Г соединений Ia-в и II а-в полностью согласуются с предсказаниями их принципа ОГТ (табл. 1).

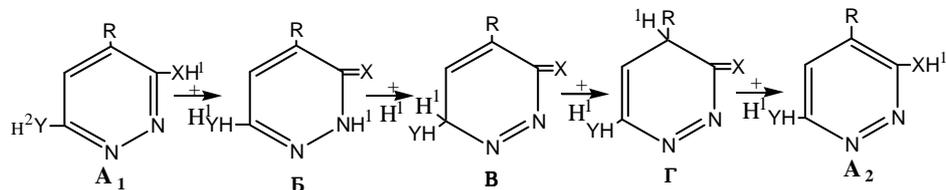
Таблица 1

Относительные стабильности таутомерных форм 2-замещенных пиридинов (I) и 3-замещенных пиридазинов (II), ΔH , ккал/моль

Соединение	X	А	Б	В	Г
Ia	O	0	0,16	11,74	10,74
Iб	NH	0	16,46	17,53	17,35
Iв	S	0	17,29	33,77	35,56
II а	O	0	1,97	13,0	12,14
II б	NH	0	15,53	16,38	16,26
II в	S	0	18,11	33,22	35,42

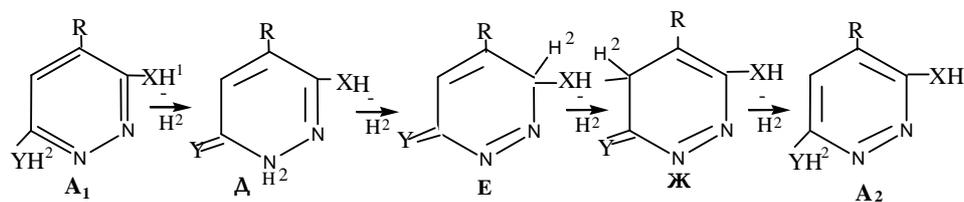
Выбор формы A_1 данного дизамещенного гетероцикла в качестве первого члена двух последовательностей также определяется возможностью образования из нее таутомера “Б”.

Формы Б и Д, образованные из формы A_1 3,6-дизамещенных пиридазинов (III) с помощью переноса протона H^1 группы XH и протона H^2 группы YH , являются таутомерами “Б”. Две последовательности, образованные из формы A_1 соединений (III), имеют следующий вид:



IIIa: $X=Y=O$; IIIб: $X=Y=NH$; IIIв: $X=Y=S$;

IIIг: $X=O, Y=NH$; IIIд: $X=O, Y=S$; IIIе: $X=NH, Y=S$



При тождественности групп XH и YH ($R=H$) формы Б и Д, В и Е, Г и Ж также будут одинаковы, и потому из формы A_1 таких соединений III не могут быть образованы квазиформы. В соответствии с их принципом ОГТ следует ожидать, что наиболее стабильными структурами данного соединения должны быть его формы А и Б ($B \equiv Д$). При этом $\Delta\Delta H$ этих форм должна быть незначительной лишь в том случае, когда в форме Б будет содержаться амидная группа. Формы Б и Д подобных соединений III будут различаться только в том случае, когда их форма А будет содержать какой-либо заместитель в положениях 4 и (или) 5. Тогда одна из форм Б или Д будет более устойчивой.

Действительно, величины $\Delta\Delta H$ таутомерных форм III а-в находятся в полном соответствии с их принципом ОГТ (табл. 2). Главными таутомерами соединений III а-в являются их формы А и Б, причем $\Delta\Delta H$ этих форм для IIIа составляет лишь 2,71 ккал/моль, тогда как $\Delta\Delta H$ форм А и Б для IIIб и IIIв равны 11,68 и 18,82 ккал/моль, соответственно. Наличие метильного заместителя в положении 4 соединения IIIа приводит к повышению стабильности таутомеров “Б”, причем из двух таких форм Б и Д более устойчивой оказалась форма Д.

Если X в группе XH является более электроотрицательным гетероатомом, чем Y в группе YH , то, согласно принципу ОГТ таких соединений III, их главными таутомерами должны быть структуры А и Б, а квазиформами – структуры Д, Е и Ж.

Результаты расчетов $\Delta\Delta H$ таутомерных форм соединений III г-е полностью согласуются с их принципом ОГТ (табл.2).

Таблица 2

Относительные стабильности таутомерных форм 3,6-дизамещенных пиридазинов (III а-е), $\Delta\Delta H$, ккал/моль

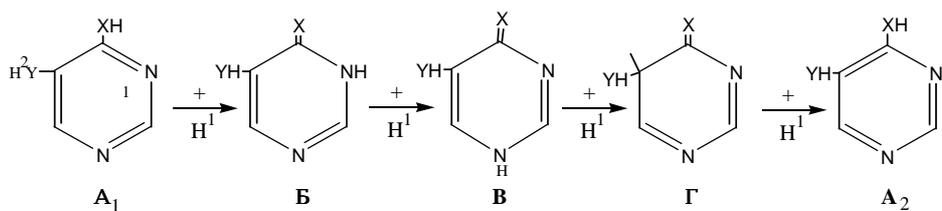
Соединение	X	Y	R	A	Б	В	Г	Д	Е	Ж
III а	O	O	H	0	2,71	20,43	12,88			
	O	O	CH ₃	0	1,83	18,79	15,78	0,44	16,70	9,95
III б	NH	NH	H	0	11,68	21,40	15,26			
III в	S	S	H	0	18,82	39,19	35,01			
III г	O	NH	H	0	3,23	19,61	8,61	12,92	25,27	19,07
	O	NH	CH ₃	0	2,54	18,53	12,51	13,13	24,10	18,64
III д	O	S	H	0	0,66	18,87	9,51	16,48	39,35	34,87
	O	S	CH ₃	0	1,90	17,67	15,57	15,78	37,31	27,64
III е	NH	S	H	0	16,31	24,83	16,60	18,62	41,99	33,89
	NH	S	CH ₃	0	16,79	24,70	20,99	18,34	40,70	33,33

Форма Б соединений IIIг и IIIд, в которой содержится амидная группа, значительно устойчивее, чем их форма Д. Формы Д, Е и Ж принадлежат к числу наименее стабильных структур данного соединения.

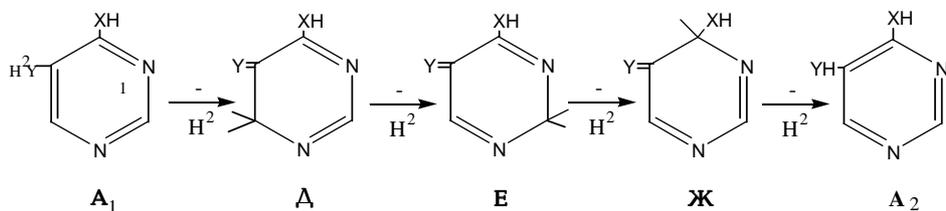
Наличие заместителя в положениях 4 и (или) 5 соединений III г-е, а также сольватационные эффекты могут привести к изменению $\Delta\Delta H$ таутомерных форм данного соединения. Однако эти изменения не могут повлиять на принцип ОГТ любого из рассматриваемых моно-, ди- и тризамещенных гетероциклов. Действительно, наличие метильного заместителя в положении 4 соединений III г-е приводит к небольшому изменению $\Delta\Delta H$ их таутомерных форм (табл. 2). Однако принцип ОГТ этих замещенных соединений III г-е остается неизменным.

Если ни одна из групп XH и YH не является OH-группой, то, согласно принципу ОСГТ таких соединений III, их форма А должна быть значительно стабильнее, чем форма Б. Расчеты $\Delta\Delta H$ таутомерных форм соединения IIIе подтверждают справедливость такого вывода (табл. 2).

Возможность применения принципа ОГТ рассматриваемых соединений подтверждается также расчетами $\Delta\Delta H$ таутомерных форм 4,5-дизамещенных пиримидинов (IV). Выбор формы А₁ определяется возможностью образования из нее формы Б, которая содержит группу NH-C=X в молекуле. Две последовательности, образованные из формы А₁ соединений IV, имеют следующий вид:



IVa: X=Y=O; IVб: X=Y= NH; IVв: X=Y= S; IVг: X =O, Y=NH;



IVд: X=O, Y=S; IVе: X=NH, Y=S; IVж: X=NH, Y=O; IVз X=S, Y=O

Если две группы XH и YH в форме А соединений IV являются одинаковыми, то их главными таутомерами должны быть формы А и Б, а квазиформами – структуры Д, Е и Ж. При этом $\Delta\Delta H$ формы Б должна быть незначительной лишь в том случае, если эта форма Б будет содержать амидную группу в молекуле.

Действительно, расчеты $\Delta\Delta H$ форм Б – Ж соединений IVa-в показывают, что их формы А и Б являются наиболее стабильными, а $\Delta\Delta H$ формы Б соединения IVa составляет лишь 0,5 ккал/моль. Формы Д, Е и Ж принадлежат к числу наименее стабильных форм соединений IVa-в и они являются их квазиформами (табл. 3).

Таблица 3

Относительная стабильность ($\Delta\Delta H$, ккал/моль) таутомерных форм 4,5-дизамещенных пириимидинов (IV а-з)

Соединение	X	Y	A	Б	В	Г	Д	Е	Ж
IV а	O	O	0	0,5	9,19	18,67	8,74	11,74	18,49
IV б	NH	NH	0	16,62	21,22	27,49	20,5	21,97	27,15
IV в	S	S	0	17,78	26,89	42,09	34,60	33,93	41,22
IV г	O	NH	0	0,6	8,06	16,82	15,82	17,93	24,61
IV д	O	S	0	0,86	9,47	18,03	34,08	34,09	41,23
IV е	NH	S	0	18,47	18,95	24,72	31,74	32,61	42,85
IV ж	NH	O	0	16,94	17,59	21,90	6,28	9,87	18,78
IV з	S	O	0	17,91	27,78	38,09	10,42	12,42	18,35

Если XH и YH в форме А соединений IV являются разными и X более электроотрицателен, чем атом Y, то их главными таутомерами должны быть формы А и Б, а квазиформами – структуры Д, Е и Ж.

При этом ΔH формы Б должна быть незначительной лишь в том случае, когда эта форма Б будет содержать амидную группу.

Действительно, расчеты ΔH таутомерных форм А-Ж соединений IV г-е находятся в полном согласии с их принципом ОГТ (табл.3).

Если Y в группе YH является более электроотрицательным атомом, чем X в группе XH, то их главными таутомерами, согласно принципу ОГТ, должны быть формы А и Д, а квазиформами – структуры Б, В и Г. Действительно, расчеты ΔH таутомерных форм соединений IVж,з показывают, что их форма Д значительно стабильнее, чем форма Б, а их квазиформы Б, В и Г – наименее стабильные структуры (табл.3).

Эти и другие, не приведенные в данной работе примеры расчетов ΔH таутомерных форм различных моно-, ди- и тризамещенных гетероциклов подтверждают достоверность принципа ОГТ рассматриваемых соединений.

Таким образом, принцип ОГТ данного соединения позволяет выделить из множества его таутомерных форм наиболее стабильные структуры исходя из электроотрицательности гетероатома в группах XH, содержащихся в его форме А. Этот выбор делается без привлечения результатов каких-либо экспериментальных или теоретических исследований. Принцип ОГТ любого из рассматриваемых гетероциклов позволяет качественно оценить разность энергий между структурами главных таутомеров и тем самым выявить его потенциальную реакционную способность. Заместители кольца (алкил, галоген и т.д.) и сольватационные эффекты могут привести к изменению ΔH главных таутомеров и, следовательно, к изменению реакционной способности данного соединения. Особый интерес представляют те соединения, для которых, согласно их принципу ОГТ, форма А должна быть значительно стабильнее, чем вторая структура главного таутомера. В этих случаях поиск второй реализуемой структуры данного гетероцикла можно осуществить с помощью квантовохимического исследования влияния заместителей на положение равновесия между структурами главных таутомеров.

ՎԵՑԱՆԴԱՄԱՆԻ ՀԵՏԵՐՈԱՐՈՄԱՏԻՎ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԳԼԽԱՎՈՐ ՏԱՌԻՏՈՄԵՐՆԵՐԻ ՈՐՈՇՄԱՆ ՄԿՋԲՈՒՆՔՆԵՐԸ

Ա. Վ. ՄԻՒԹԱՐՅԱՆ, Ռ. Ֆ. ՊԱՊՈՅԱՆ և Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

Առաջարկվել են ցանկացած մոնո- և դի- ու տրիտեղակաված պիրիդինների և դիազինների մեծամասնության գլխավոր տաուտոմերների որոշման սկզբունքները, որոնց հիմքում ընկած է տվյալ միացության արոմատիկ ձևում պարունակվող մեկ, երկու կամ երեք XH խմբերի (X=O, NH, S) X հետերոատոմի էլեկտրաբացասականության տարբերությունը: Վերը նշված հետերոցիկլերից յուրաքանչյուրի երկու ամենից ավելի կայուն տաուտոմերային ձևերը որոշվում են առանց նրա որևէ փորձարարական կամ տեսական հետազոտությունների արդյունքների ներգրավման: Համակարգված մոտեցման կիրառումը վեցանդամանի հետերոարոմատիկ միացությունների տաուտոմերիայի

հետազոտումը թույլ է տալիս տվյալ միացության իզոմերային կառուցվածքների բազմությունից առանձնացնել նրանք, որոնք կարող են գտնվել մեկը մյուսի հետ հավասարակշռության մեջ: Ուստի բոլոր այդպիսի կառուցվածքների որոշումից հետո, որոնց մեջ պարունակվում են նաև տվյալ մոնո-, դի- և եռտեղակալված պիրիդինի կամ դիազինի գլխավոր տաուտոմերները, հեշտ բացահայտվում է նրա պոտենցիալ ռեակցիոնունակությունը: Վերը նշված սկզբունքների ճշտությունը հաստատվել է տվյալ միացության բոլոր իզոմերային կառուցվածքների գոյացման ջերմությունների քվանտաքիմիական հաշվարկներով: Այդպիսի հաշվարկները, կատարված տարբեր մոնո- և դիտեղակալված վեցանդամանի հետերոցիկլների բավական մեծ թվի համար, լիովին համապատասխանում են տվյալ միացության գլխավոր տաուտոմերների որոշման սկզբունքին:

THE PRINCIPLES OF DETERMINATION OF THE MAIN TAUTOMERS OF SIX-MEMBER HETEROAROMATIC COMPOUNDS

A. V. MKHITARYAN, R. Ph. PAPOYAN and A. A. AVETISSYAN

The principles of determination of the main tautomers of any mono- and majority of di- and trisubstituted pyridines and diazines have been suggested in the present work. A difference in the electronegativity of the heteroatom X (X = O, NH, S) in the single, two or three XH groups contained in the aromatic form of the present compound is taken in the base of these principles. The two most stable tautomeric forms of each above mentioned heterocycle are determined without drawing in any results of its experimental or theoretical investigations. An application of the system approach to the investigation of the tautomerism of six-member heteroaromatic compounds permits to isolate among great number of isomeric structures of the present compounds those which may be in the equilibrium one with another. Therefore, the potential reaction ability of the present mono-, di- and trisubstituted pyridine or diazine may be easily revealed after the determining of the whole number of such structures among which its main tautomers contain also. The trustworthiness of the principles indicated above has been confirmed by means of quantum-chemical calculations of the heats of formation for all those isomeric structures by means of which the present compound may be represented. Such calculations carried by means of PM-3 method correspond completely to the principles of determination of the main tautomers of the present compound for sufficiently great number of different mono-, di- and trisubstituted six-member heterocycles.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Катрицкий А.Р. // Успехи химии, 1972, т.41, №4, с. 700.
- [2] Advances in Heterocyclic Chemistry. Suppl. 1 (Eds A.R.Katritzky, A.J.Boulton), Academic Press, New York, 1976.
- [3] Шейкнер Ю.Н. // Изв. СО АН СССР, сер.хим (2), 1980, вып.1, №2, с. 37.
- [4] Bodor N., Dewar M.J.S., Harget A.J. // J.Am.Chem.Soc., 1970, v.92, №10, p.2299.
- [5] Katritzky A.R., Szafran M. // J.Chem.Soc., Perkin Trans 2, 1990, p.871.
- [6] Мамарахмонов М.Х., Аширматов М.А., Шахидоятов Х.М. // Химия гетероциклических соединений, 2001, №8, с. 1082.
- [7] Stewart James J.P. // Comput. Chem., 1989, v. 10, №2, p. 221.