

МЕХАНИЗМ ПЕРЕГРУППИРОВКИ 2-НИТРАМИНОПИРИДИНОВ В 5-НИТРО- И (ИЛИ) 3-НИТРО-2-АМИНОПИРИДИНЫ

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

Ереванский государственный университет

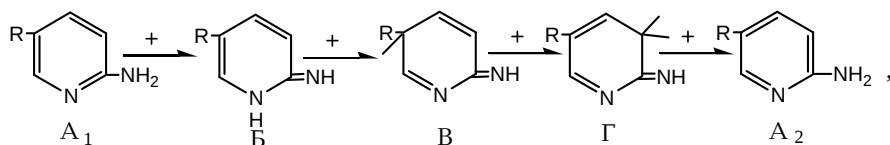
Поступило 10 XII 2006

Установлен механизм перегруппировки 2-нитраминопиридинов в 5-нитро- и (или) 3-нитро-2-аминопиридины. Показано, что этот механизм является гетеролитическим, межмолекулярным и трехстадийным. Выявлено, что перегруппировка любых вышеуказанных соединений, содержащих заместитель в положениях С(3) или С(5) их кольца, должна приводить к образованию только одного продукта, тогда как в отсутствие заместителей в этих двух положениях их кольца должны образоваться оба продукта.

Табл. 2, библи. ссылок 6.

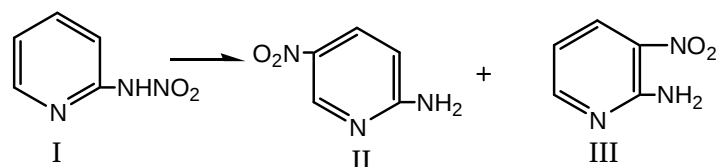
Ранее на базе принципов определения главных таутомеров (ОГТ) шестичленных гетероароматических соединений [1,2] была создана теория прототропной таутомерии [3], с помощью которой можно, в частности, выявить механизм электрофильных перегруппировок любого таутомерного вещества.

Согласно теории прототропной таутомерии, таутомерными формами 2-аминопиридинов являются члены определенной последовательности, полученной из их ароматической формы А с помощью операции 1,3-переноса протона группы NH₂ методом итерации [3]. Эту последовательность представим в виде следующего сонаправленного вектора:
где R может быть в любом другом положении кольца, а знак (+) указывает на направление переноса протона группы NH₂ по часовой стрелке.



Главными таутомерами таких соединений, согласно их принципу ОГТ, должны быть соответствующие формы А и Б, причем форма А должна быть значительно стабильнее, чем форма Б [1]. Достоверность принципа ОГТ незамещенного 2-аминопиридина подтверждена квантовохимическими расчетами теплот образования (ΔH) его таутомерных форм А-Г [1]. Такие расчеты, проведенные методом РМ-3 [4], показывают, что разность энергий (ΔH) между главными таутомерами этого соединения в газовой фазе равна 16,47 ккал/моль. Поскольку 2-аминопиридины в растворах также будут существовать почти целиком в своей форме А, то их реакции электрофильного замещения должны приводить к образованию только N-производных. Действительно, в реакциях нитрования 2-аминопиридина и 2-аминопиколинов образуются 2-нитраминопиридины (I), которые затем под действием серной кислоты перегруппировываются в 5-нитро- и (или) 3-нитро-2-аминосоединения (II) и (III) [5,6].

Механизм этой перегруппировки, выявленный нами ранее с помощью теории прототропной таутомерии, включает в себя образование амбидентного иона из формы Б данного соединения I. В этом ионе происходит миграция электрофуга NO_2 в положения С(5)

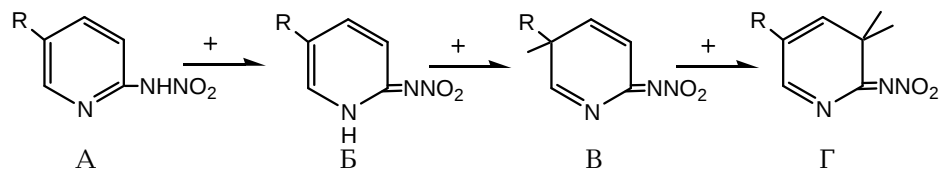


или С(3) его кольца с образованием одного или двух новых ионов, которые превращаются в молекулы. Последние в случае их реализации таутомеризуются в продукты II и (или) III данного соединения I [3].

Для подтверждения и детализации этого механизма методом РМ-3 проведены расчеты ΔH всех молекул и ионов, которые могли бы образоваться в процессе реакций трех соединений типа I, а также расчеты электронного строения их таутомерных форм А и Б и полученных из них амбидентных ионов.

Главными таутомерами 2-нитраминопиридинов, согласно их принципу ОГТ, должны быть первые два члена следующей последовательности:

Соединения I, в отличие от 2-аминопиридинов, могут существовать в двух таутомерных



формах, т.к. подвижность протона группы NH , связанной с сильной акцепторной группой NO_2 , должна быть значительно больше, чем в группе NH_2 . Поэтому величина ΔH между формами А и Б данного соединения I в газовой фазе и растворах должна быть малой независимо от наличия заместителя R, его природы и положения в кольце. Действительно, расчеты ΔH таутомерных форм А и Б незамещенного соединения (Ia), 3-метил- и 5-

метилзамещенных соединений (Iб) и (Iв) в газовой фазе показывают, что величина $\Delta\Delta H$ между ними не превышает 2 ккал/моль. При этом форма Б каждого из этих соединений более стабильна, чем их соответствующая форма А (табл. 1).

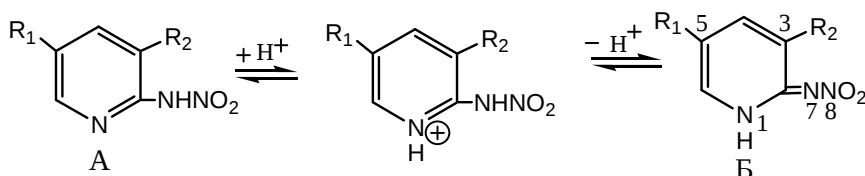
Таблица 1

Теплоты образования (ΔH , ккал/моль) таутомерных форм А и Б соединений Ia-в и заряды на их атомах

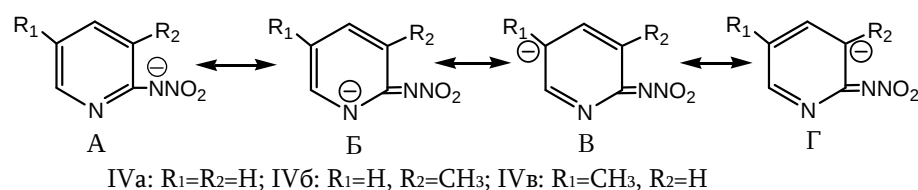
Соединение	Формы	ΔH	N(1)	C(3)	C(5)	N(7)	N(8)
Ia	А	41,42	-0,111	-0,160	-0,171	-0,249	1,256
	Б	39,89	0,332	-0,173	-0,171	-0,618	1,315
Iб	А	35,04	-0,08	-0,148	-0,171	-0,266	1,266
	Б	33,38	0,254	-0,086	-0,152	-0,593	1,293
Iв	А	31,82	-0,105	-0,153	-0,139	-0,247	1,256
	Б	30,24	0,339	-0,168	-0,136	-0,621	1,315

Поскольку перегруппировка соединений Ia-в катализируется кислотой, то равновесие между их главными таутомерами должно быть сильно смещено в сторону формы Б.

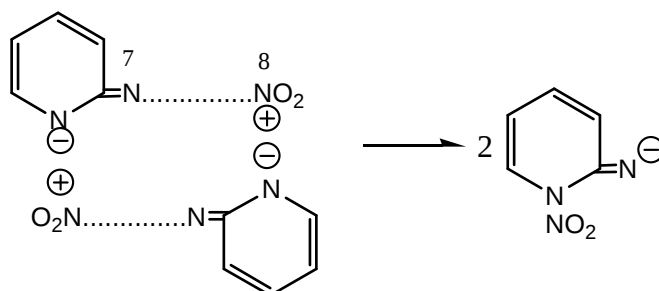
Ia: $R_1=R_2=H$; Iб: $R_1=H$, $R_2=CH_3$; Iв: $R_1=CH_3$, $R_2=H$



При переходах форм А соединений Ia-в в их формы Б наиболее сильно изменяются заряды на кольцевом атоме азота и на атоме азота иминной группы (табл. 1). Положительный заряд на атоме N(1) и большой отрицательный заряд на атоме N(7) форм Б соединений Ia-в указывают на сильное смещение электронной плотности в сторону атома N(7). Поэтому подвижность водорода в группе NH будет увеличена и из форм Б соединений Ia-в с помощью аниона кислоты, присутствующего в реакционной смеси, могут образоваться амбидентные ионы (IV). Эти ионы представим в виде следующего резонансного гибрида:

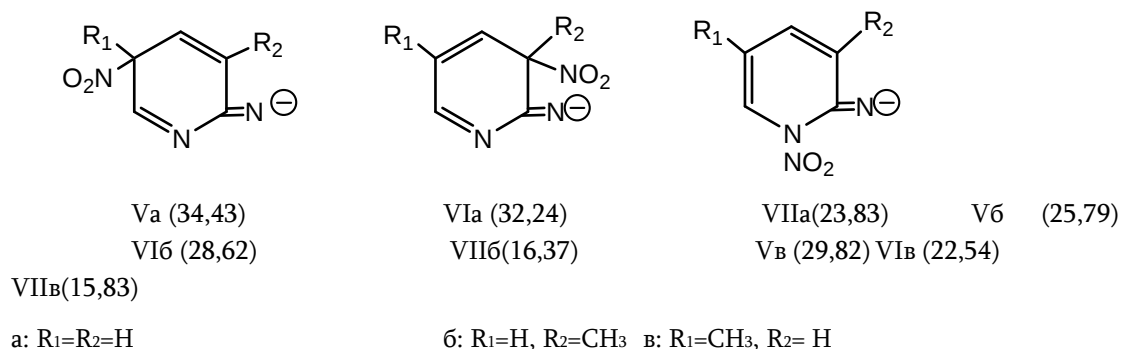


Наибольший вклад в электронную структуру ионов IVa-в должна вносить резонансная форма Б, и поэтому присоединение протона к этим ионам приведет к возврату исходной таутомерной формы Б соединений Ia-в. Однако ионы IV могут трансформироваться в другие ионы после синхронного разрыва связи N(7)-N(8) и присоединения электрофуга NO₂ к одному из отрицательных центров кольца данного иона IV. Такие реакции могут иметь место только между двумя одинаковыми ионами IV, образованными из формы Б данного соединения I, например:



метилпроизводных соединений Ia-в в газовой фазе, равны -228,7, -236,7 и -238,3 ккал/моль, соответственно. Следовательно, первая стадия реакций любых соединений типа I должна быть экзотермической, и поэтому их перегруппировку нужно проводить вначале при охлаждении реакционной смеси.

Направление атаки электрофуга NO₂ на одно или более положений кольца данного иона IV зависит от его электронного строения. Наибольшие отрицательные заряды в кольце ионов IVa и IVв находятся на атомах C(5) и C(3), а в кольце иона IVб – на атомах C(5) и N(1). При этом на атоме азота нитрогруппы, содержащейся в ионах IVa-в, как и в соединениях Ia-в, сосредоточен большой положительный заряд (табл. 1 и 2). Поэтому электрофуг NO₂ может атаковать отрицательные центры кольца ионов IVa-в с образованием трех новых ионов (V, VI и VII), которые представим вместе с величинами их ΔH (ккал/моль):

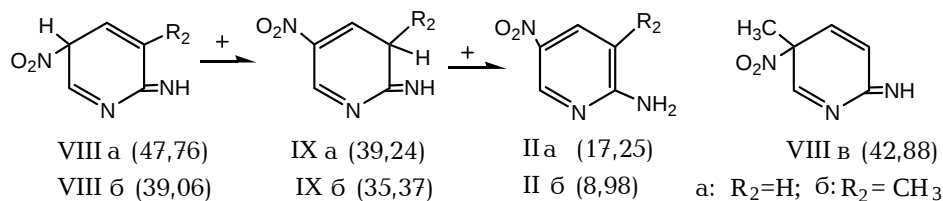


**Теплоты образования ΔH , ккал/моль) и заряды на атомах
ионов IVa-в**

Ионы	ΔH	N(1)	C(3)	C(5)	N(7)	N(8)
IVa	-14,55	-0,212	-0,228	-0,303	-0,677	1,317
IVá	-22,54	-0,219	-0,197	-0,301	-0,674	1,319
IVâ	-23,87	-0,213	-0,227	-0,283	-0,675	1,317

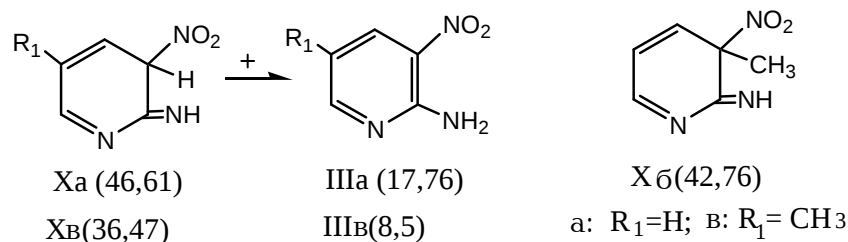
Ионы IVa-в значительно стабильнее (табл.2), чем соответствующие ионы V, VI и VII, поэтому образование новых ионов энергетически не выгодно. Вместе с тем, ионы VII не могут быть интермедиатами в перегруппировках соединений I а-в, т.к. полученные из них молекулы не являются продуктами реакций любого из соединений типа I. Однако некоторые из ионов V и VI могут превращаться в молекулы, которые способны таутомеризоваться в более стабильные, чем исходные соединения, продукты II и (или) III. Например, соединения VIII, полученные из ионов Va и Vб, будут трансформированы в 5-нитро-2-аминопиридины через их соответствующие таутомерные формы (IX). Эти превращения также представим вместе с величинами ΔH (ккал/моль) соединений VIII, IX и II.

Ион IVв не будет трансформироваться в ион Vв, т.к. соединение VIIIв, полученное из него, не является продуктом перегруппировки соединения Iв [6]. Соединения типа VIII не



будут образованы, если в положении C(5) их кольца содержится какой-либо заместитель. Следовательно, все те соединения I, в которых заместитель находится в этом положении их кольца, не могут перегруппировываться в структуры II. Наоборот, эти структуры должны быть продуктом перегруппировки тех соединений I, в которых отсутствует заместитель в положении C(5) их кольца.

Ионы IVa и IVb будут превращаться в соответствующие ионы VI, поскольку полученные из них соединения Xa и Xb могут таутомеризоваться в 3-нитро-2-аминопиридины. Эти таутомерные переходы вместе с величинами ΔH соединений X и III представим в следующем виде:



Ион VI б не может реализоваться, т.к. полученное из него соединение Xб не способно таутомеризоваться и не является продуктом перегруппировки исходного соединения Ib [6]. Отсюда следует, что структура III не может образоваться в перегруппировках любых соединений типа I, если в положении C(3) их кольца содержится заместитель. Наоборот, в отсутствие заместителя в этом положении кольца соединений I их продуктами перегруппировки должны быть 3-нитро-2-аминосоединения III. Если же в соединениях I отсутствуют заместители в положениях C(3) и C(5) их кольца, то перегруппировка таких молекул должна приводить к образованию двух ароматических структур II и III.

Действительно, соединение Ia, его 4- и 6-метилзамещенные производные перегруппировываются в смесь 5-нитро- и 3-нитро-2-аминопиридинов, тогда как перегруппировка соединений Ib и Ib приводит к образованию только одной структуры II и III, соответственно [5,6].

Из вышеизложенного следует, что перегруппировка соединений I происходит по гетеролитическому механизму и является межмолекулярной и трехстадийной. На первой стадии образуется амбидентный ион IV, полученный из таутомерной формы Б данного соединения I. Эта реакция экзотермическая, и поэтому приводит к диполь-дипольному взаимодействию между двумя одинаковыми ионами. В результате такого взаимодействия электрофуг NO₂ мигрирует к атомам C(5) и (или) C(3) кольца данного иона IV с образованием ионов V и (или) VI, соответственно. Процесс образования новых ионов энергетически невыгоден, т.к. каждый из них менее стабилен, чем исходный ион IV. Несмотря на это, некоторые ионы V и VI, реагируя с серной кислотой, превращаются в молекулы, которые являются интермедиатами в реакциях соединений I. Образование интермедиатов VIII и (или) X на второй стадии обусловлено возможностью их таутомеризации в структуры II и (или) III. Если такая возможность отсутствует хотя бы в одном из соединений типа VIII или X, то оно не будет образовано. В этом случае равновесие между ионом IV, полученным из формы Б соединения I, и одним из ионов V или VI будет полностью смещено в сторону исходного иона IV. Таутомеризация интермедиатов VIII и (или) X на третьей стадии требует затраты энергии для отрыва протона из этих соединений. Поэтому реакции ионов V и (или) VI с серной кислотой, приводящие к образованию одного или двух интермедиатов, должны быть

также экзотермическими. Действительно, реакции образования соединений VIIIa, VIIIб, Ха и Хв идут с выделением тепла. Рассчитанные величины теплот реакций образования вышеуказанных соединений VIII составляют -54,5 и -54,6 ккал/моль, а величины теплот реакций образования соединений X равны -53,5 и -53,9 ккал/моль, соответственно. Перегруппировка любого соединения типа I должна быть экзотермической, а ее движущей силой является образование более стабильных ароматических структур II и (или) III, чем его главные таутомеры.

Таким образом, механизм перегруппировки 2-нитраминопиридинов в 5-нитро- и (или) 3-нитро-2-аминопиридины подтвержден и полностью детализирован. Действительно, миграция группы NO₂ в положения C(5) и (или) C(3) кольца данного соединения I происходит в амбидентном ионе IV, а не в каком-нибудь другом интермедиате, образованном в процессе его перегруппировки. Определены структуры всех молекул и ионов, которые должны участвовать в реакциях любых соединений типа I. Установлена причина миграции группы NO₂, содержащейся в ионах IV, в положения C(3) и (или) C(5) кольца данного иона IV, и выявлена движущая сила перегруппировки любого соединения типа I.

2-ՆԻՏՐԱՄԻՆՈՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ՎԵՐԱՄԲԱՎՈՐՄԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄԸ

5-ՆԻՏՐՈ ԵՎ (ԿԱՄ) 3-ՆԻՏՐՈ-2-ԱՄԻՆՈՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ

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

Ավելի վաղ, պրոտոտրոպ տաուտոմերիայի տեսության օգնությամբ, մեր կողմից բացահայտվել էր 2-նիտրամինոպիրիդինների վերախմբավորման մեխանիզմը 5-նիտրո և (կամ) 3-նիտրո-2-ամինոպիրիդինների: Այդ մեխանիզմի հաստատման և մանրամասնելու համար PM-3 մեթոդով կատարվել են բոլոր այն մոլեկուլների և իոնների առաջացման ջերմության հաշվարկները, որոնք կարող էին առաջանալ նշված դասի միացությունների որոշ ներկայացուցիչների ռեակցիաների ընթացքում: Այդ միացությունների առավել կայուն տաուտոմերային ձևից ստացվող իոնների էլեկտրոնային կառուցվածքի հաշվարկները մատնանշում են NO₂ էլեկտրոնֆուզի միգրացիայի հնարավորությունը դեպի տվյալ ամբիդենտ իոնի օղակի տարբեր դիրքերը: Յուրյ է տրվել, որ այդ էլեկտրոնֆուզը կարող է անցնել ելային իոնի օղակի միայն C(3) և (կամ) C(5) ատոմներին, առաջացնելով մեկ կամ երկու նոր իոններ: 2-Նիտրամինոպիրիդինների վերախմբավորման հետագա փուլը պայմանավորված է նոր իոններից այնպիսի մոլեկուլների առաջացման հնարավորությամբ, որոնք կարող են տաուտոմերվել նրանց ռեակցիաների արգասիքներին: Յուրյ է տրվել, որ օղակի C(3) կամ C(5) դիրքերում տեղակալիչ պարունակող վերը նշված միացությունների վերախմբավորումը պետք է բերի միայն մի արգասիքի առաջացմանը, մինչդեռ այդ օղակի երկու դիրքերում տեղակալիչների բացակայության ժամանակ պետք է առաջանան արգասիքներից երկուսն էլ: 2-Նիտրամինոպիրիդինների վերախմբավորման մեխանիզմը հետերոլիտիկ, միջմոլեկուլային և եռափուլ է: Հաստատված է NO₂ էլեկտրոնֆուզի միգրացիայի պատճառը դեպի տվյալ ամբիդենտ իոնի օղակի C(3) և (կամ) C(5) դիրքերը և բացահայտված է 2-նիտրամինոպիրիդինների վերախմբավորման շարժիչ ուժը:

THE REARRANGEMENT MECHANISM OF THE 2-NITRAMINOPIRIDINES TO THE 5-NITRO- AND (OR) 3-NITRO-2-AMINOPIRIDINES

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

Earlier the mechanism of rearrangement of the 2-nitraminopiridines to the 5-nitro- and (or) 3-nitro-2-aminopiridines has been revealed by us by means of prototropic tautomerism theory. Calculations of the heat of formation for all molecules and ions which may form during the reactions of several representatives of the above-indicated class of compounds have been carried out using PM-3 method to confirm and work out in detail this mechanism. Calculations of the electronic structure of the ions obtained from the most stable tautomeric forms of these compounds indicate the possibility of NO₂ electrofug migration to the different positions of the given ambident ion's ring. It has been shown that this electrofug may migrate only to the C(3) and/or C(5) atoms of the initial ion's ring forming one or two new ions. Subsequent stage of the rearrangement of the 2-nitraminopiridines is caused by the possibility of formation from the new ions such molecules which may undergo tautomerisation to their reactions' products. It has been shown that the rearrangement of any of the indicated compounds containing the substituent in the positions C(3) or C(5) of their ring must lead to the formation of the single product whereas in the absence of the substituents in this two positions of their ring – may form both products. The mechanism of the rearrangement of the 2-nitraminopiridines is heterolytic, intramolecular and three-step. It has been established the reason of the NO₂ electrofug migration to the C(3) and/or C(5) positions of the ring of the given ambident ion and the moving force of the rearrangement of the 2-nitraminopiridines has been revealed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Мхитарян А.В, Папоян Р.Ф, Аветисян А.А. // Хим.ж.Армении, 2006, т.59, №1, с.21.
- [2] Мхитарян А.В, Папоян Р.Ф, Аветисян А.А. // Хим.ж.Армении, 2006, т.59, №4, с. 31.
- [3] Мхитарян А.В, Папоян Р.Ф, Аветисян А.А. // Хим.ж.Армении, 2007, т.60, №3, с. 415.
- [4] Stewart James J.P. // Comput.Chem., 1989, v.10, p.221.
- [5] Korte F. //Ber., 1952, b.85, №11, s.10.
- [6] Pino L.N., Zehrung W.S. //J.Am.Chem.Soc., 1955, v.77, p.3154.