ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении **77, № 2, 2024** Chemical Journal of Armenia

DOI: 10.54503/0515-9628-2024.77.2-231

ՄԻՔԱՅԵԼԻ ՄԻԱՑՄԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ՔԵՄՈՍԵԼԵԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇՈՒՄԸ ՔՎԱՆՏԱՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՇՎԱՐԿՆԵՐՈՎ

Ա. Վ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Ջ. Խ. ՊԱՊԱՆՅԱՆ, Ա.Ս. ԳԱԼՍՏՅԱՆ

Երևանի պետական համալսարան,
0025, Երևան, Ալեք Մանուկյան 1
E-mail: artyom.petrosyan@edu.ysu.am

Ընդունված է 01.03.2024

Ուսումնասիրվել է մերկապտոբենզթիազոլի և ակրիլոնիտրիլի միջև ընթացող Միքայելի միացման ռեակցիան, որը, համաձայն փորձնական տվյալների, մեծամասամբ ընթանում է N*-միացման ուղղությամբ: Քանի որ Պիրսոնի տեսությունը չի բացատրում այդ արդյունքը, իրականացվել են ռեակցիայի մեխանիզմի բոլոր փուլերի համար քվանտաքիմիական հաշվարկներ (*Gaussian *09 ծրագրով) ընթացող* S*- և* N*- միացումների համար: Կատարվել է ելանյութերի, անցողիկ վիճակների, միջանկյալ արգասիքների և վերջանյութերի երկրաչափական և էներգետիկ պարամետրերի հաշվարկ, ստացված անցումային վիճակների ճշտությունը հաստատվել է* IRC *մեթոդով: Պարզվել է, որ* S*-միացման ժամանակ ստացվող միջանկյալ անիոնն անկայուն է, հետևաբար՝ այդ ռեակցիան ընթանում է սինքրոն եռմոլեկուլային մեխանիզմով:* N*-միացման ժամանակ ստացվող անիոնը կայուն է, ինչը թույլ է տալիս, որ այդ ռեակցիան ընթանա երկփուլ և երկմոլեկուլային մեխանիզմով: Բացի դրանից, ցույց է տրվել, որ փորձնականորեն ստացվող տվյալները համընկնում են հաշվարկային տվյալների հետ, քանի որ* N*-միացումը ձեռնտու է և՛ կինետիկորեն, և՛ թերմոդինամիկորեն:*

Ծանոթ. 11, նկ.7, գծ.3.

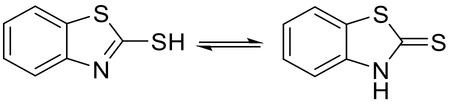
Բանալի բառեր. *Միքայելի ռեակցիա, քեմոսելեկտիվություն, քվանտաքիմիական հաշվարկներ:*

Նախաբան

Միքայելի միացման ռեակցիան օրգանական սինթեզում կիրառվող դասական ռեակցիաներից է, որը հաճախ օգտագործվում է ածխածին-ածխածին և հետերոատոմ-ածխածին կապերի ստացման համար [1]։ Քանի որ որոշ համակարգեր կարող են մի քանի ռեակցիոն կենտրոններով հանդես գալ որպես Միքայելի դոնոր, առաջ է քաշվում այդ ռեակցիաների քեմոսելեկտիվության հարցը, և կարևորվում է այնպիսի պայմանների մշակումը, որոնցում կապահովվի ռեակցիաների ընթացքը միայն մեկ ուղղությամբ։

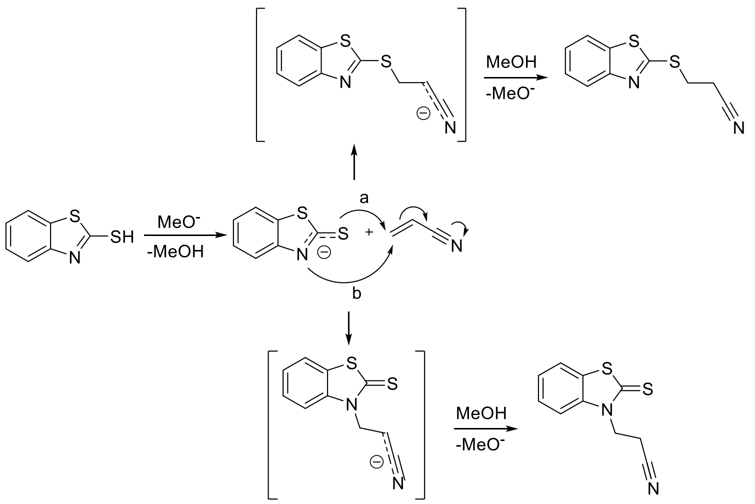
Բենզթիազոլային օղակը հանդիպում է մի շարք կենսաբանորեն ակտիվ միացություններում, որոնք ցուցաբերում են հակաքաղցկեղային, հակամանրէային, հակաօքսիդանտ և այլ հատկություններ [2-4]։ Հաշվի առնելով այս հանգամանքը՝ կարևոր է այդ օղակի վրա տարվող ռեակցիաների համար լավագույն պայմանների մշակումը։

Վերը նշված միացությունների սինթեզի համար լավ ելանյութ է մերկապտոբենզթիազոլը (ՄԲԹ), որը հանդես է գալիս երկու տաուտոմերային՝ թիոլային և թիոնային ձևերով (գծապատկեր 1)։



Գծապատկեր 1. Մերկապտոբենզթիազոլի տաուտոմերիան

Տաուտոմերիայի առկայությունը ՄԲԹ-ի մոլեկուլում հնարավորություն է տալիս նրան Միքայելի միացման ռեակցիայի մեջ մտնելու երկու ռեակցիոն կենտրոններով՝ ազոտով և ծծմբով (գծապատկեր 2)։ Գրականության մեջ հաղորդվում է ՄԲԹ-ի և Միքայելի ակցեպտորների միջև ռեակցիայի երկու ուղղություններով ընթացքի մասին՝ S- *և* N-*տեղակալված ածանցյալների ստացմամբ [5,6]։*

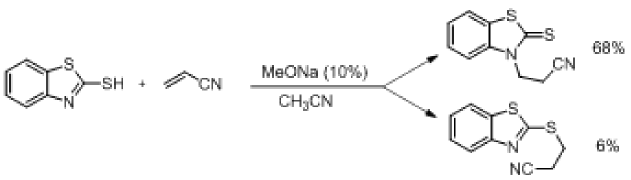


Գծապատկեր 2. N- *և* S- *միացումների մեխանիզմը։* a- N-*միացում*, b- S-*միացում*

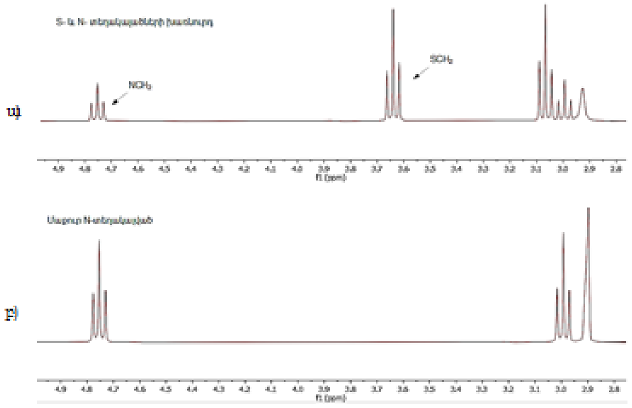
ՄԲԹ-ի և ակրիլոնիտրիլի միջև ռեակցիան, ըստ Պիրսոնի՝ փափուկ և կոշտ հիմքերի և թթուների տեսության, պետք է ընթանա ծծմբի ատոմին միացմամբ, քանի որ ակրիլոնիտրիլի վրա առաջացող մասնակի դրական լիցքավորված ածխածինը, լինելով փափուկ էլեկտրաֆիլ, պետք է փոխազդի փափուկ նուկլեոֆիլի՝ մերկապտո-խմբի հետ։ Սակայն փորձնական տվյալները վկայում են հակառակի մասին. ռեակցիան ավելի ընտրողական է ազոտի նկատմամբ [6]։ Քանի որ Պիրսոնի տեսությունը չի բացատրում ռեակցիայի նման ընթացքը, որոշվեց իրականացնել այս ռեակցիայի ընթացքի համակարգչային մոդելավորում՝ դրա մեխանիզմի բացահայտման համար։

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

ՄԲԹ-ի և ակրիլոնիտրիլի փոխազդեցությունն իրականացվել է ացետոնիտրլիլի միջավայրում՝ եռման պայմաններում, որպես կատալիզատոր 10 մոլ-% նատրիումի մեթանոլատի 1 մոլ/լ կոնցենտրացիայով լուծույթի ավելացմամբ։ Ստացված ռեակցիոն խառնուրդից անջատվել է երկու ֆրակցիա, որոնցից մեկը, ըստ ^{1}H *ՄՄՌ անալիզի տվյալների (նկար 1), պարունակում է* N-*տեղակալված պրոդուկտ։ Մյուս ֆրակցիան պարունակում է* S- *և* N- *տեղակալված պրոդուկտների խառնուրդ։ Վերահաշվարկից պարզ է, որ ռեակցիան 68% ելքով ընթացել է* N-*տեղակալման ուղղությամբ, իսկ 6% ելքով՝* S-*տեղակալման ուղղությամբ (գծապատկեր 3)։*



Գծապատկեր 3. S- *և* N-*տեղակալման ռեակցիաներ*

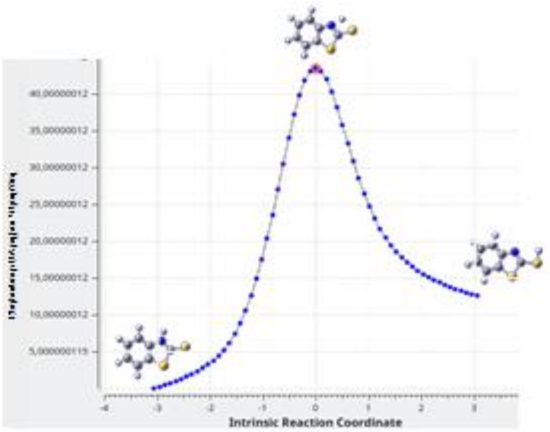


Նկար 1. Հատված ռեակցիոն խառնուրդից անջատված երկու ֆրակցիաների ^{1}H *ՄՄՌ սպեկտրից։ ա)-* N- *և* S-*միացման պրոդուկտների խառնուրդ, բ)-* N-*միացման պրոդուկտ*

Քվանտաքիմիական հաշվարկներ

Քվանտաքիմիական հաշվարկներն իրականացվել են Gaussian *09 ծրագրային փաթեթի միջոցով [7]։ Խտության ֆունկցիոնալի տեսության (*DFT, B3LYP/*6-31*+G*(*d*))* *մեթոդով իրականացվել են ՄԲԹ-ի հնարավոր երկու տաուտոմեր ձևերի կառուցվածքների օպտիմալացում և դրանց ընդհանուր էներգիաների (*total energy*)* *հաշվարկ ացետոնիտրիլի միջավայրում։ Համաձայն հաշվարկի տվյալների՝ ստացված կառուցվածքներից առավել ցածր ընդհանուր էներգիա ունի թիոնային ձևը (էներգիաների տարբերությունը՝ 12.155 կկալ/մոլ)։ Քանի որ տաուտոմերների միջև փոխակերպումը պայմանավորված է ջրածնի ներմոլեկուլային անցումով, ազոտի և ծծմբի ատոմների միջև, գոյություն ունի էներգետիկ պատնեշ։ էներգետիկ պատնեշի էներգիան հաշվելու համար Բերնիի ալգորիթմի [8] միջոցով (*G*09* opt=ts *բանալիով) գտնվել է անցողիկ վիճակին (*TS*)* *համապատասխանող կառուցվածքը՝ իր էներգետիկ, երկրաչափական, ինչպես նաև տատանողական հաճախությունների տվյալներով։ Անցողիկ վիճակը բնութագրվել է տատանողական հաճախությունների շարքում թվով մեկ բացասական հաճախության*

առկայությամբ (-1731 սմ$^{-1}$), որն էլ նկարագրում է ջրածնի անցման մոդը ազոտից ծծմբին։



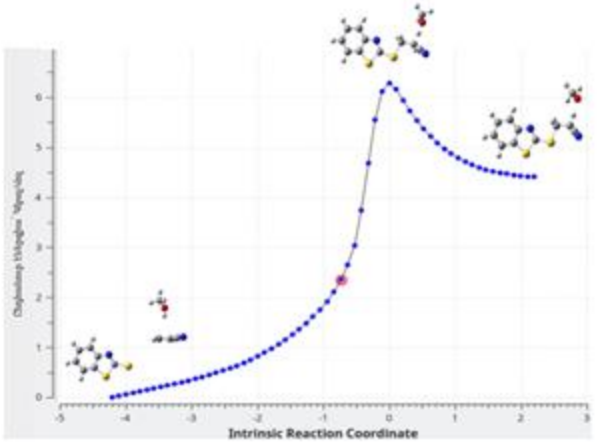
Նկար 2. Ջրածնի անցման IRC *կորը*

Լրացուցիչ կատարվել է ռեակցիոն կոորդինատի հաշվարկ՝ IRC *(*Intrinsic Reaction Coordinate*) մեթոդով [9-11], ռեակցիայի ուղիղ և հակադարձ ուղղությունների համար՝ որպես ելակետ ընդունելով անցողիկ վիճակի կառուցվածքը։ Ըստ* IRC *հաշվարկի տվյալների՝ ուղիղ և հակադարձ ռեակցիաների արդյունքում առաջանում են ՄԲԹ-ի թիոնային և թիոլային ձևերը (նկար 2), ինչն էլ ապացուցում է գտնված անցումային վիճակի կառուցվածքի ճշմարտացիությունը։*

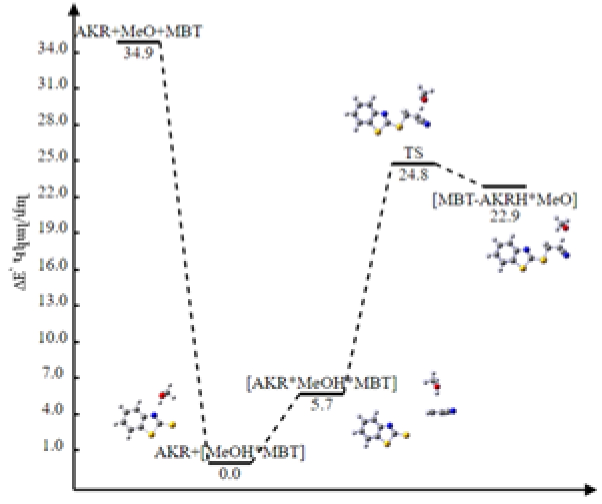
Միքայելի ռեակցիայի առաջին փուլը ՄԲԹ-ից ջրածնի պոկումն է մեթիլատ անիոնով, որի արդյունքում առաջացած ՄԲԹ-ի անիոնը ակրիլոնիտրիլի հետ մտնում է Միքայելի միացման ռեակցիայի մեջ։ Անիոնագոյացման ռեակցիայի էնթալպիայի հաշվարկի համար իրականացվել է ացետոնիտրիլի միջավայրում մեթիլատ անիոնի և ՄԲԹ համակարգի երկրաչափության օպտիմալացում։ Ստացված տվյալների համաձայն՝ ՄԲԹ-ից պրոտոնի պոկումը էկզոթերմ պրոցես է, որի էնթալպիայի փոփոխությունը -34.86 կկալ/մոլ է։

Ակրիլոնիտրիլի միացումը ՄԲԹ-ի անիոնին կարող է իրականանալ կամ ծծմբի, կամ ազոտի ատոմով։ Հաշվարկների արդյունքում ստացված տվյալների համաձայն՝ ծծմբի ատոմին միանալիս ստացվող անիոնն անկայուն է, քանի որ C-S *կապով առաջացող անիոնային վիճակը ստացիոնար կետ չէ պոտենցիալ էներգիայի մակերևույթի վրա։ Դա անհնար է դարձնում մեթանոլի մոլեկուլից պրոտոնի անցումը ոչ սինքրոն ձևով և վերջանյութի ստացումը։ Ընդ որում, երբ որպես պրոտոնի դոնոր հանդես է գալիս մեթանոլը, ռեակցիան ընթանում է հարևան դիրքի ածխածնին պրոտոնի միացմամբ, այլ ոչ*

թե նիտրիլային ազոտին, քանի որ, ի տարբերություն հարևան դիրքի ածխածնի, նիտրիլային խմբի ազոտի և մեթանոլի մոլեկուլի միջև տեղի չի ունենում պրոտոնի անցում։ ՄԲԹ-ի անիոնի և ակրիլոնիտրիլի S-*միացման և մեթանոլի մոլեկուլից պրոտոնի սինքրոն անցման համար* TS *հաշվարկով գտնվել է անցումային վիճակ, որի գոյությունը նույնպես հաստատվել է* IRC *մեթոդով (Նկար 3), և դուրս են բերվել դրա երկրաչափական և էներգետիկ պարամետրերը (Նկար 4)։*



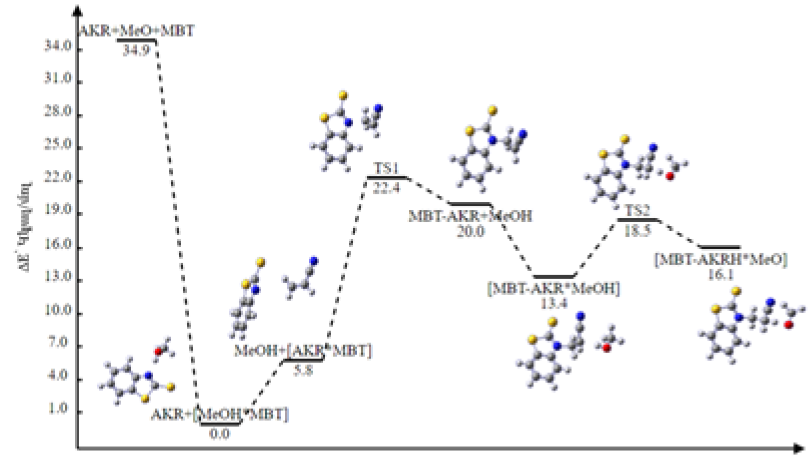
Նկար 3. S-*միացման ռեակցիայի* IRC *կորը*



Նկար 4. S-*միացման ռեակցիայի էներգետիկ դիագրամը*

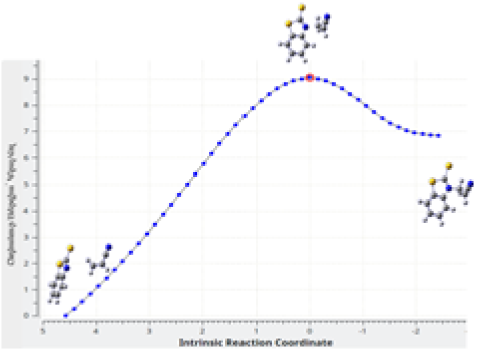
Ի տարբերություն ծծմբի ատոմով միացման՝ ազոտով միացման ժամանակ առաջացող անիոնը կայուն է։ Սա նշանակում է, որ ռեակցիան կարող է ընթանալ ոչ թե սինքրոն, այլ երկու փուլով՝

կայուն միջանկյալ անիոնի առաջացում և այնուհետև պրոտոնի փոխանցում։

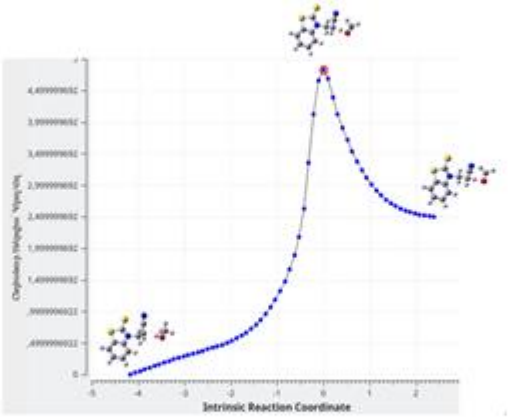


Նկար 5. N-*միացման ռեակցիայի էներգետիկ դիագրամը*

Այս մեխանիզմի համար նույնպես իրականացվել են հաշվարկներ՝ անցումային վիճակների ստացմամբ (Նկար 5), որոնք նույնպես հաստատվել են IRC *մեթոդով (Նկար 6, 7)։*



Նկար 6. N-*միացման ռեակցիայի առաջին փուլի* IRC *կորը*



Նկար 7. N-միացման ռեակցիայի երկրորդ փուլի IRC կորը

Ստացված հաշվարկային տվյալներից երևում է, որ N-միացման ռեակցիան պետք է ընթանա ավելի արագ, քանի որ վերջինիս ակտիվացման էներգիաները (22.4 և 18.5 կկալ/մոլ ելանյութերի նկատմամբ) ավելի փոքր են, քան S-միացման դեպքում (24.8 կկալ/մոլ): Բացի դրանից, S-միացումը, ըստ ստացված տվյալների, ընթանում է մեկ փուլով և եռմոլեկուլային մեխանիզմով, ինչը փոքրացնում է այդ ռեակցիայի ընթացքի հավանականությունը: N-միացման ռեակցիան ձեռնտու է նաև թերմոդինամիկական տեսանկյունից, քանի որ ստացվող վերջանյութերից ավելի ցածր ընդհանուր էներգիա ունի N-միացման արգասիքը (էներգիաների տարբերությունը՝ 6.77 կկալ/մոլ):

Եզրակացություններ

Մերկապտոբենզթիազոլի և ակրիլոնիտրիլի միջև ընթացող Միքայելի միացման ռեակցիան 10% նատրիումի մեթիլատի ավելացմամբ մեծամասամբ ընթանում է N-միացման ուղղությամբ, ինչը հակասում է Պիրսոնի տեսությանը: Քվանտաքիմիական հաշվարկների տվյալները ցույց են տալիս, որ N-միացումն ավելի ձեռնտու է և՛ կինետիկորեն, և՛ թերմոդինամիկորեն, քանի որ վերջինս ընթանում է երկու փուլով և երկմոլեկուլային մեխանիզմով, և այդ փուլերի ակտիվացման էներգիաներն ավելի ցածր են, քան S-միացման ժամանակ, որն ընթանում է եռմոլեկուլային մեխանիզմով: Բացի սրանից, ստացվող վերջանյութերից ավելի ցածր ընդհանուր էներգիա ունի N-միացման արգասիքը: Ցույց է տրվել, որ երկու ռեակցիաների դեպքում էլ, երբ պրոտոնի դոնորը մեթանոլն է, պրոտոնի միացումն ընթանում է ակրիլոնիտրիլից առաջացած կարբանիոնի վրա, այլ ոչ թե նիտրիլային ազոտի:

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХЕМОСЕЛЕКТИВНОСТИ РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ПО МИХАЭЛЮ С ПОМОЩЬЮ КВАНТОВО – ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ

А. В. ПЕТРОСЯН, З. Х. ПАПАНЯН, А. С. ГАЛСТЯН

Изучена реакция присоединения Михаэля меркаптобензтиазола с акрилонитрилом, которая, согласно экспериментальным данным, протекает преимущественно в направлении N-сочетания. Поскольку теория Пирсона не объясняет этот результат, были проведены квантово-химические расчеты всех стадий механизма реакции (с помощью программы Gaussian 09) для протекающих S- и N-присоединений. Проведен расчет геометрических и энергетических параметров исходных материалов, переходных состояний, промежуточных и конечных продуктов, точность полученных переходных состояний подтверждена методом IRC. Установлено, что полученный при S-соединении промежуточный анион нестабилен, поэтому данная реакция протекает по синхронному тримолекулярному механизму. Анион, полученный при N-соединении, стабилен, что позволяет протекать этой реакции двумя стадиями и по бимолекулярному механизму. Кроме того, было показано согласие экспериментальных данных с расчетными, поскольку N-соединение выгодно как кинетически, так и термодинамически.

DETERMINATION OF CHEMOSELECTIVITY OF THE MICHAEL ADDITION REACTION USING QUANTUM CHEMICAL CALCULATIONS

A. V. PETROSYAN, Z.K. PAPANYAN, A. S. GALSTYAN

Yerevan State University, 1 Alek Manukyan str. 0025, Yerevan, RA
E-mail: artyom.petrosyan@edu.ysu.am

The Michael addition reaction of mercaptobenzothiazole with acrylonitrile was studied, which, according to experimental data, proceeds predominantly in the direction of N-addition. Since Pearson's theory does not explain this result, quantum chemical calculations of all stages of the reaction mechanism were performed (using the Gaussian 09 program) for the occurring S- and N-additions. The geometric and energetical parameters of the starting materials, transition states, intermediates and the final products were calculated, the accuracy of the obtained transition states was confirmed by the IRC method. It has been established that the intermediate anion obtained by S-compound is unstable, therefore this reaction proceeds according to a synchronous trimolecular mechanism. The anion obtained from the N-compound is stable, which allows this reaction to proceed in two stages and according to a bimolecular mechanism. In addition, the experimental data were shown to agree with the calculated ones, since the N-addition is favorable both kinetically and thermodynamically.

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

[1] *Malkar, R.S., Jadhav, A.L., Yadav, G.D.* - Innovative catalysis in Michael addition reactions for C-X bond formation // Molecular Catalysis, 2020, v. 485, p.110814.

[2] *Azam, M.A.; Suresh B.* - Biological Activities of 2-Mercaptobenzothiazole Derivatives: A // Review. Sci. Pharm. 2012, v. 80, p. p. 789-824.

[3] *Singh M., Singh S.K., Gangwar M., NathG., Singh, S.K.* - Design, synthesis and mode of action of some benzothiazole derivatives bearing an amide moiety as antibacterial agents // RSC Adv., 2014, v. 4(36), p.p. 19013–19023.

[4] *Greco M.N., Hageman W.E., Powell E.T., Tighe, J.J., Persico, F.J.* - Benzothiazole hydroxy ureas as inhibitors of 5-lipoxygenase: use of the hydroxyurea moiety as a replacement for hydroxamic acid // J. Med. Chem., 1992, v. 35(17), p. 3180–3183.

[5] *Zhi-Ying Gong, Cheng-Li Yang, Wan-Li Lin, Dan Wang, Jie Ma, Zhi-Bing Dong* - Michael Addition Reaction of Benzothiazol-2-thiol/Benoxazol-2-thiol with α, β-Unsaturated Esters: Chemoselective Construction of C−S and C−N Bonds // ChemSelect, 2023, v.8(13), e202300552.

[6] *Anan'eva, K. V., Rozhkova, N. K.* - Benzazolin-2-thiones in the michael reaction. 2. Reaction of benzothiazolin- and benzoxazolin-2-thiones with acrylonitrile, acrylamide, and methyl acrylate in the presence of basic catalysts. // Chem.Heterocycle. Compd., 1986, v. 22(5), p.564–567.

[7] *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. Jr.; 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.; OchterskiJ.W.; Martin R.L.; Morokuma K.; Zakrzewski, V.G.; Voth, G.A.; Salvador, P.; Dannenberg, J.J.; Dapprich S.; Daniels, A.D.; Farkas, Ö.; Foresman, J.B.; Ortiz, J.V.; Cioslowski, J.; Fox, D.J.* - Gaussian 09, Revision E.01 // Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

[8] *Schlegel H.B.* - Optimization of Equilibrium Geometries and Transition Structures // J. Comp. Chem., 1982, v. 3, p.p. 214-218.

[9] *Hratchian, H.P., Schlegel, H.B.* - Accurate reaction paths using a Hessian based predictor-corrector integrator // J. Chem. Phys., 2004, v. 120, p.p. 9918-9924.

[10] *Hratchian H.P., Schlegel H.B.* - In Theory and Applications of Computational Chemistry: The First 40 Years // *Dykstra Ed.C.E., Frenking G., Kim K.S., Scuseria G.* // Elsevier, Amsterdam, 2005, p.p. 195-249.

[11] *Hratchian H.P., Schlegel H.B.* - Using Hessian updating to increase the efficiency of a Hessian based predictor-corrector reaction path following method // J. Chem. Theory and Comput., 2005, v. 1, p.p. 61-69.