

И.В. КУЛАКОВ¹, И.А. ПУСТОЛАЙКИНА², А.А. АЙНАБАЕВ¹, О.А. НУРКЕНОВ¹

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГИДРАЗИДА N-D-ПСЕВДОЭФЕДРИНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ С ОРТОМУРАВЬИНЫМ ЭФИРОМ МЕТОДАМИ КВАНТОВОЙ ХИМИИ

Методами квантовой химии исследована реакция взаимодействия гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты с ортомуравьиным эфиром. Квантово-химические расчеты выполнены полуэмпирическим методом с параметризацией PM3 пакета программ Gaussian2003. Получены данные о геометрии, распределении зарядов, термодинамической устойчивости интермедиатов и альтернативных продуктов исследуемой реакции. На основании полученных данных выявлены факторы, влияющие на нетипичное поведение гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты в реакции взаимодействия с ортомуравьиным эфиром.

Изучение химических свойств и реакционной способности гидразидов представляет интерес в связи с тем, что большинство его производных обладают широким спектром биологической активности, в том числе и выраженной противотуберкулезной активностью [1-5]. Ранее нашими сотрудниками был осуществлен синтез гидразидов и ацилгидразидов N-аминоуксусных кислот на основе физиологически активных эфедриновых алкалоидов [6].

Известно, что модификация исходных гидразидов под действием подходящих реагентов является одним из способов уменьшения их токсичности, а также получения на их основе новых диазогетероциклов.

С целью изучения взаимосвязи биоактивности полученного гидразида, а также получения на его основе 1,3,4-оксадиазолов была проведена конденсация гидразида N-*d*-псевдоэфедринилуксусной кислоты (1) с ортомуравынным эфиром. Ортомуравынnyй эфир широко применяется в органической химии для синтеза разнообразных гетероциклических систем [7]. Описывается применение ортомуравынного эфира при синтезе 1,3,4-оксадиазолов из гидразидов карбоновых кислот [8].

Реакцию конденсации проводили при кипячении гидразида (1) с трехкратным количеством ортомуравынного эфира в течении 8-10 часов. При инертности или отсутствии гидроксильной группы в молекуле гидразида (1) однозначным продуктом реакции был бы замещенный 1,3,4-оксадиазол, образовавшийся по схеме 1:

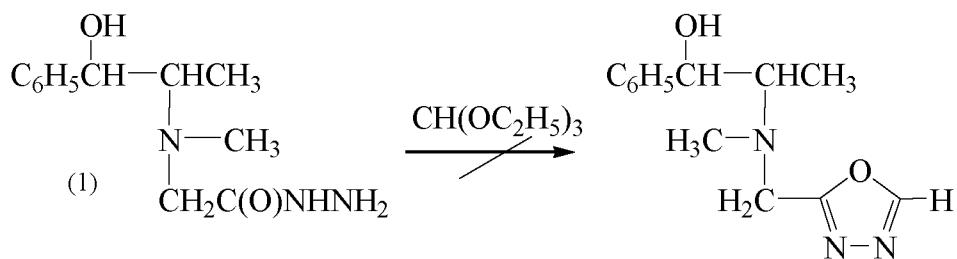


Схема 1

Однако нами практически с количественным выходом из реакционной смеси был выделен (*5S,6S*)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолон (2), образование которого доказано как сравнительными физико-химическими константами и химическими взаимопревращениями, так и полной идентичностью спектра ПМР морфолона-2, полученного в реакции с ПМР-спектром морфолона-2, синтезированного ранее. При этом пространственная конфигурация образующегося морфолона аналогична исходному алкалоиду.

Образование морфолона протекает, возможно, через ряд промежуточных интермедиатов, включающих образование как гидразонов, так и переэтерифицированных замещенных эфиров с последующей внутримолекулярной нуклеофильной атакой кислородом алcoxигруппы на электроннодефицитный атом углерода карбонильной группы с замыканием кольца (Схема 2).

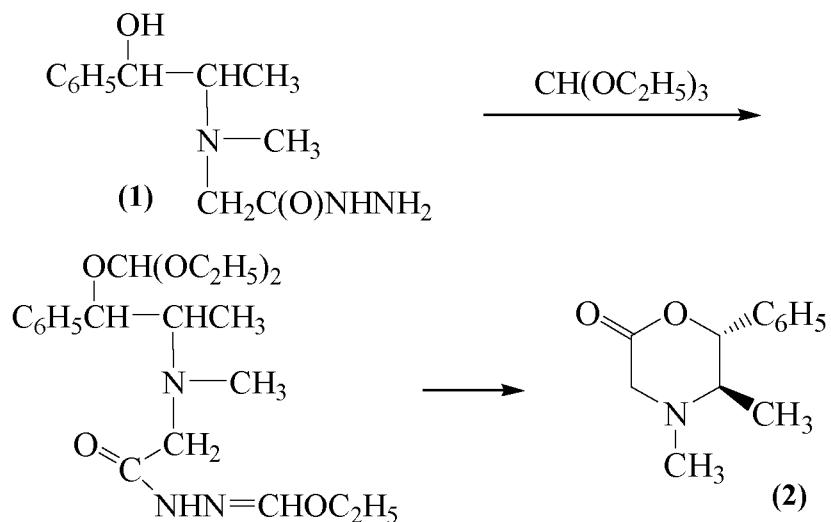


Схема 2

Нами была предпринята попытка объяснения нетипичного поведения гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты в реакции с ортомуравыным эфиром методами квантовой химии. Для расчетов нами был использован программный квантово-химический пакет Gaussian-2003; для визуализации расчетных структур был привлечен графический пакет GaussView 3.09.

Взаимодействие гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты (1) с ортомуравыным эфиром привело к образованию (*5S,6S*)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолона (2) по пути II, вместо ожидаемого 1,3,4-оксадиазола по пути I. На схеме 3 обозначены 2 реакционных центра интермедиатов I и II, расположенных на атомах углерода. В зависимости от величины частичного положительного заряда на соответствующем атоме углерода возможно предпочтительность протекания реакции по пути I или II.

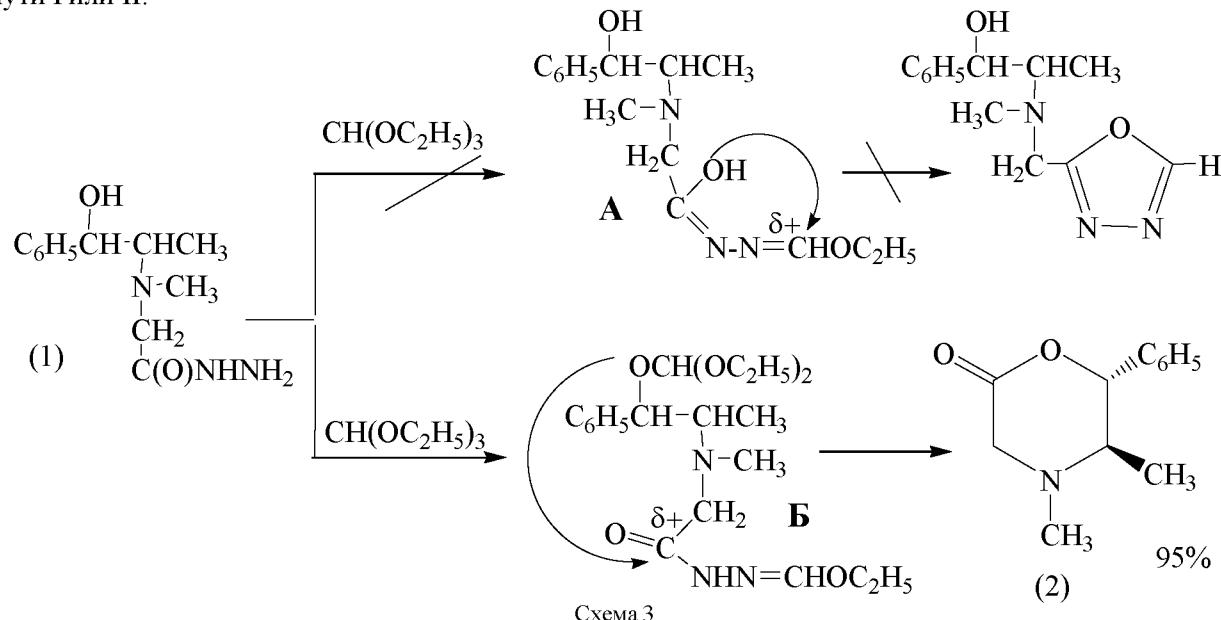


Таблица 1. Распределение зарядов в интермедиате А

№ атома в Z-матрице	Атом	Заряд	№ атома в Z-матрице	Атом	Заряд
1	C	-0,114718	23	C	-0,105109
2	C	-0,084738	24	H	0,056831
3	C	-0,103982	25	H	0,022179
4	C	-0,097490	26	H	0,056769
5	C	-0,103205	27	C	-0,077671
6	C	-0,099995	28	H	0,100782
7	H	0,107937	29	H	0,051331
8	H	0,122576	30	C	0,092844
9	H	0,101739	31	O	-0,215799
10	H	0,101527	32	N	-0,145532
11	H	0,101053	33	N	-0,164171
12	C	0,132894	34	H	0,191092
13	H	0,072865	35	C	0,068325
14	C	-0,091313	36	H	0,126326
15	H	0,076717	37	O	-0,187874
16	C	-0,139150	38	C	0,053367
17	H	0,039798	39	H	0,040259
18	H	0,059338	40	H	0,061412
19	H	0,052419	41	C	-0,157119
20	N	-0,059572	42	H	0,050037
21	O	-0,313949	43	H	0,054063
22	H	0,208496	44	H	0,058411

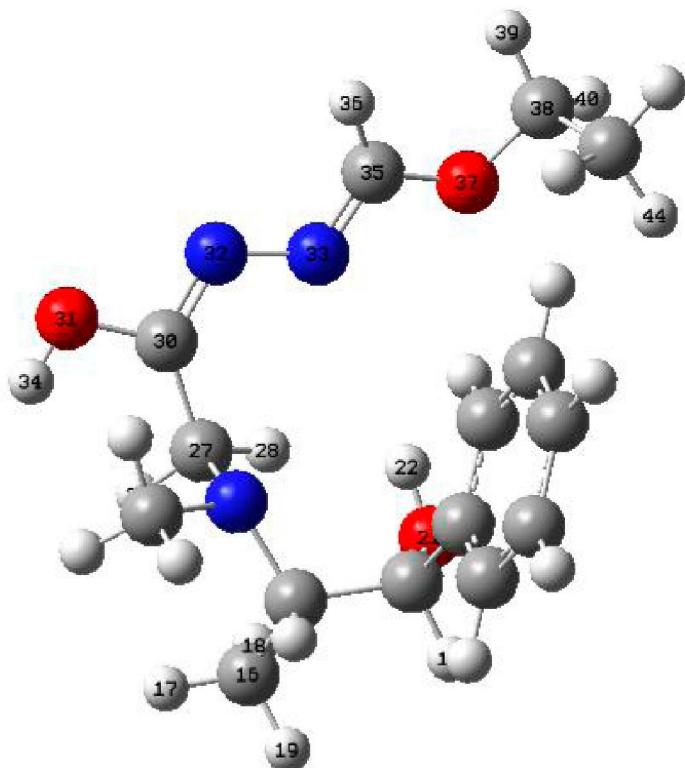


Рис. 1. Геометрия интермедиата А

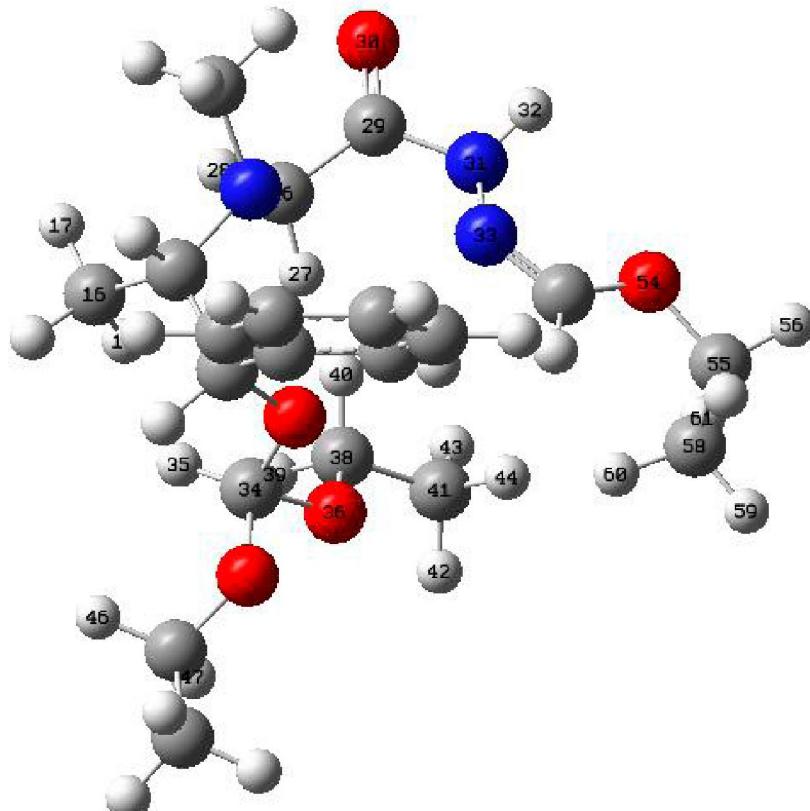


Рис. 2. Геометрия интермедиата Б

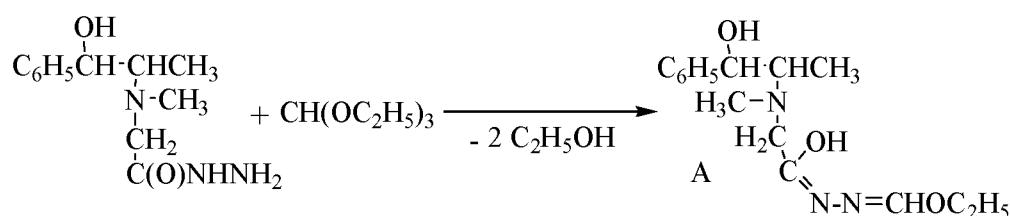
Таблица 2. Распределение зарядов в интермедиате Б

№ атома в Z-матрице	Атом	Заряд	№ атома в Z-матрице	Атом	Заряд
1	C	-0,112084	32	H	0,078444
2	C	-0,059627	33	N	-0,192346
3	C	-0,068488	34	C	0,300668
4	C	-0,111794	35	H	0,066077
5	C	-0,106282	36	O	-0,264156
6	C	-0,102269	37	O	-0,268117
7	H	0,096631	38	C	0,056629
8	H	0,125592	39	H	0,020075
9	H	0,098747	40	H	0,044976
10	H	0,100236	41	C	-0,131225
11	H	0,100363	42	H	0,047479
12	C	0,133720	43	H	0,045761
13	H	0,052294	44	H	0,060084
14	C	-0,087781	45	C	0,069011
15	H	0,077431	46	H	0,017948
16	C	-0,149115	47	H	0,033614
17	H	0,053251	48	C	-0,120079
18	H	0,043085	49	H	0,049346
19	H	0,046323	50	H	0,041585
20	N	-0,024675	51	H	0,054283
21	O	-0,252871	52	C	0,047041
22	C	-0,106923	53	H	0,141559
23	H	0,061114	54	O	-0,222599
24	H	0,025494	55	C	0,072402
25	H	0,050380	56	H	0,058433
26	C	-0,096162	57	H	0,040781
27	H	0,090798	58	C	-0,162251
28	H	0,052043	59	H	0,051399
29	C	0,260405	60	H	0,065863
30	O	-0,373035	61	H	0,053018
31	N	0,027496			

Для оценки величины зарядов на реакционных центрах нами был выполнен расчет геометрии промежуточных продуктов реакции А и Б в полуэмпирическом приближении PM3. На рисунках 1, 2 приведена геометрия предполагаемых интермедиатов реакции взаимодействия гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты с ортомуравыным эфиром, полученная при полной оптимизации всех параметров. В таблицах 1, 2 приведено распределение зарядов на атомах интермедиатов А и Б. Сравнительный анализ распределения зарядов показывает, что величина частичного положительно-го заряда на реакционном центре интермедиата А (атом C35, заряд +0,068325) значительно меньше (почти в 4 раза), чем на реакционном центре Б (атом C29, заряд +0,2604050). Соответственно, можно говорить о предпочтительности протекания реакции по реакционному центру интермедиата Б.

Представляло интерес сравнить устойчивость промежуточных интермедиатов реакции взаимо-действия гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты (1) с ортомуравыным эфиром.

Образование интермедиата А условно можно выразить следующим уравнением:



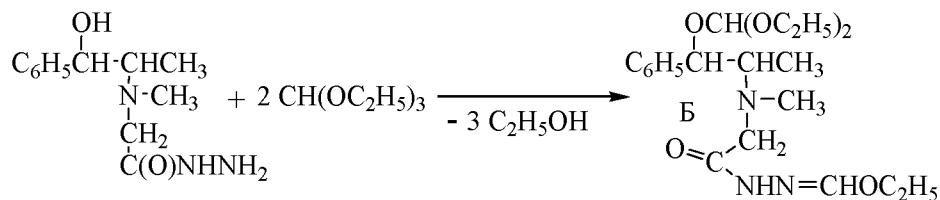
-0,05980317 A.U. -0,26157788 A.U. -0,09068115 A.U. -0,10917527 A.U.

Таблица 3. Полные энергии реагентов и интермедиатов

Молекула	E_{total} , A.U.	E_{total} , кДж/моль
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{N}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}(\text{O})\text{NNH}_2 \end{array}$	-0,05980317	-157,0127444
$\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$	-0,26157788	-686,7706313
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	-0,09068115	-238,0826339
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N} \\ \\ \text{A} \quad \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{CHOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	-0,10917527	-286,638798
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{B'} \quad \text{N}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{NHN}=\text{CHOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	-0,11675343	-306,5351964
$\begin{array}{c} \text{OCH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{B} \quad \text{N}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{NHN}=\text{CHOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	-0,25342757	-665,3720576

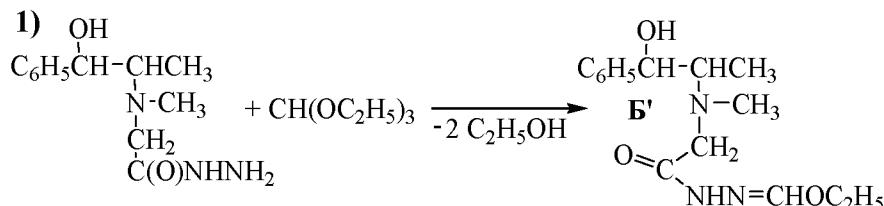
Образование интермедиата Б условно можно выразить следующим уравнением:

Уравнение 1



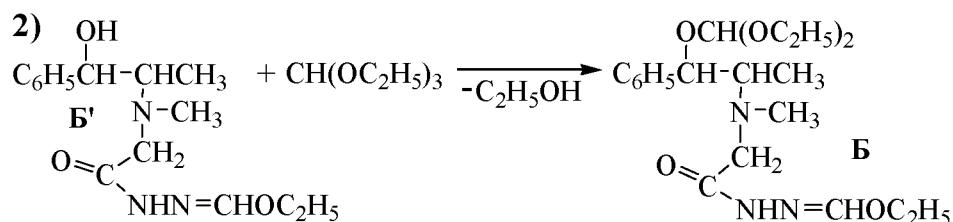
Данную реакцию условно можно разбить на 2 элементарных акта:

Уравнение 2



-0,05980317 A.U.	-0,26157788 A.U.	-0,09068115 A.U.	-0,11675343 A.U.
------------------	------------------	------------------	------------------

Уравнение 3



В таблице 3 приведены полные энергии реагентов и интермедиатов по уравнениям 1, 2, 3.

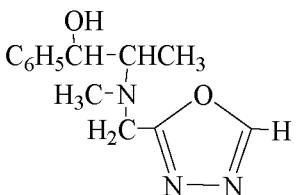
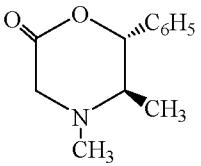
Как видно из данных таблицы 3, интермедиат Б' на 19,89639845 кДж/моль (0,00758 А.У.) термодинамически стабильнее интермедиата А.

Энергия активации, рассчитанная как разница между полной энергией интермедиатов и продуктов реакции, для уравнения 1 составила 80,97931 кДж/моль (0,030843 А.У.), для уравнения 2 – 61,08291 кДж/моль (0,023265 А.У.). Т.е. энергия активации во втором случае на 19,8964 кДж/моль меньше.

СПРАВОЧНО: Для уравнения 3 энергия активации составила 89,85114 кДж/моль (0,034223 А.У.).

Для сравнения термодинамической стабильности 2 альтернативных продуктов реакции взаимодействия гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты с ортомуравыным эфиром нами был выполнен квантовохимический расчет молекул 1,3,4-оксадиазола и (5S,6S)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолона. Их геометрия, полученная при полной оптимизации всех параметров, представлена на рисунках 3 и 4. В таблице 4 приведены полные энергии 1,3,4-оксадиазола и (5S,6S)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолона.

Таблица 4. Полные энергии 1,3,4-оксадиазола и (5S,6S)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолона (2.39)

Молекула	E _{total} , А.У.	E _{total} , кДж/моль
	-0,01529695	-40,16201985
	-0,09385398	-246,4128737

Как видно из данных таблицы 4, молекула (5S,6S)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолона, включающая в себя шестичленный цикл, имеет значительно большую термодинамическую стабильность (на 206,251 кДж/моль), чем молекула 1,3,4-оксадиазола, включающая в себя пятичленный цикл, что еще раз подтверждает хорошо известный факт о большей предпочтительности и стабильности при образовании шестичленного цикла.

Таким образом, выполненные квантово-химические расчеты позволили выявить следующие факторы, влияющие на нетипичное поведение гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты в реакции с ортомуравыным эфиром:

1) значительно больший (почти в 4 раза) частичный положительный заряд (+0,2604050) на реакционном центре интермедиата, ведущего к образованию (5S,6S)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолона, по сравнению с зарядом на интермедиате 1,3,4-оксадиазола (+0,068325);

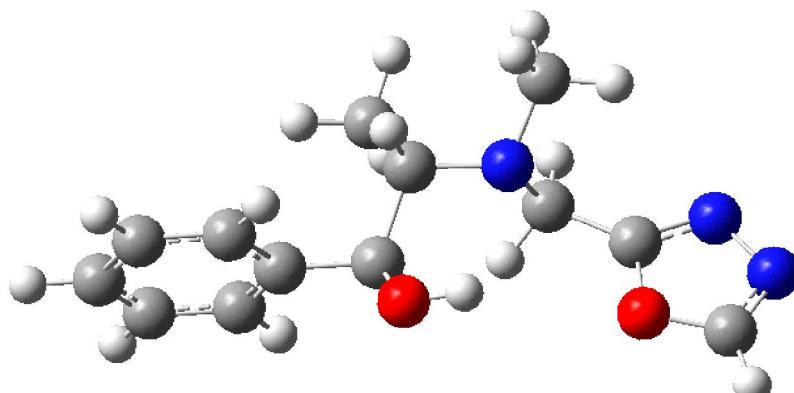


Рис. 3. Геометрия 1,3,4-оксациазола

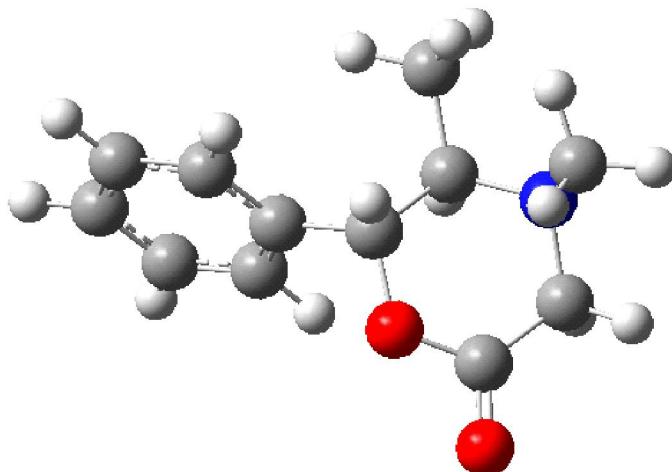


Рис. 4. Геометрия (5S,6S)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолона (2)

- 2) большая (на 19,89639845 кДж/моль) термодинамическая устойчивость интермедиата (5S,6S)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолона по сравнению с интермедиатом 1,3,4-оксациазола;
- 3) большая (на 206,251 кДж/моль) термодинамическая устойчивость (5S,6S)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолона по сравнению с 1,3,4-оксациазолом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медне К.К. Совещание по проблеме изыскания и изучения новых лекарственных препаратов, Рига. 1959. С. 53.
2. Бердинский И.С., Сенницкая Л.В., Черешнева Л.Ф. // ХФЖ. 1973. № 1. С. 10.
3. Marcu C., Bratu V., Matuckian M. Farmacia (RPR), 1963. V. 11, №10. P. 617.
4. Черных В.П., Валяшко Н.Н., Джсан-Темирова Т.С. // ХФЖ. 1972. № 7. С. 8.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства, 14-е изд., Т.2, М. : «Нов. волна», 2001. С. 306.
6. Нуруков О.А., Кулаков И.В., Газалиев А.М. // ЖОХ. 1999. Т.69. Вып. 10. С. 1743.
7. Межерицкий В.В., Олехнович Е.П., Лукьянин С.М., Дорофеенко Г.Н. Ортоэфиры в органическом синтезе. Изд. Ростовского университета, 1976. 176 с.
8. Несынов Е.П., Греков А.П. // Успехи химии. 1964. Т.33. Вып. 10. С.1638.

Резюме

N-d-жалғанәфедринилсірке қышқылы гидразидінің ортоқұмырска әфирімен өзара әрекеттесу реакциясы кванттық химия әдістерімен зерттелді. Квантты-химиялық есептеулер жартылай әмпирікалық PM3 пакетінің Gaussian 2003 бағдарламасымен жүзеге асырылды. Зерттелген реакцияның интермедиаттары мен баламалы өнімдерінің термодинамикалық тұрақтылығы, зарядтардың орналасуы және геометриясы туралы мәліметтер алынды. Алынған мәліметтердің негізінде ортоқұмырска әфирімен өзара әрекеттесу реакциясы барысында N-d-жалғанәфедринилсірке қышқылы гидразидінің өзгешелігіне әсер ететін факторлар анықталды.

Summary

Methods of quantum chemistry investigate reaction of interaction hydrazide of N-d-pseudoephedrinylacetyl acid with orthoformate an ether. Quantum-chemical calculations are executed semi-empirical by a method with parametrization PM3 of software package Gaussian2003. The data on geometry, distribution of charges, thermodynamic stability intermediates and alternative products of researched reaction are received. On

the basis of the received data the factors influencing atypical behaviour hydrazide of N-d-pseudoephedrinylacetyl acid of an acid in reaction of interaction with orthoformate by an ether are revealed.

¹ТОО “Институт органического
синтеза и углехимии РК”, г. Караганда

² Карагандинский государственный
университет им. Е.А.Букетова Поступила 16.11.2007 г.