

М. Ю. Соловьёв, М. В. Дорогов, Ю. В. Новожилов, К. В. Карамышева

Анализ реакционной способности некоторых фенилпиразолов в реакции S_EAr на основании квантово-химических расчетов

Проведен теоретический анализ реакционной способности ряда производных 1-фенилпиразола в реакции сульфохлорирования. С помощью метода PM3 показано, что региоселективность этих реакций определяется величиной орбитального вклада атома углерода в ВЗМО, а также величиной эффективного заряда атома углерода. В ходе расчета установлено, что электрофильная атака в большинстве соединений происходит в положение 4-циклической системы пиразола.

Ключевые слова: пиразол, 1-фенилпиразол, сульфохлорирование, региоселективность, электрофильная атака, орбитальный вклад атома в ВЗМО, электрофильное замещение, эффективный заряд атома, σ -комплекс, реакционный центр, гетероцикл.

M. Ju. Soloviev, M. V. Dorogov, Ju. V. Novozhilov, K. V. Karamysheva

Analysis of reactivity of some phenylpyrazole in $SEAr$ reaction using semi-empirical calculations

Reactivity of 1-phenylpyrazole series in chlorosulfonation was investigated using PM3 semi-empirical calculations. Regioselectivity of these reactions is determined by orbital contribution in HOMO and effective charge on carbon atoms. In the majority of the investigated compounds electrophile attacks carbon atom in 4-position of the pyrazole heterocycle.

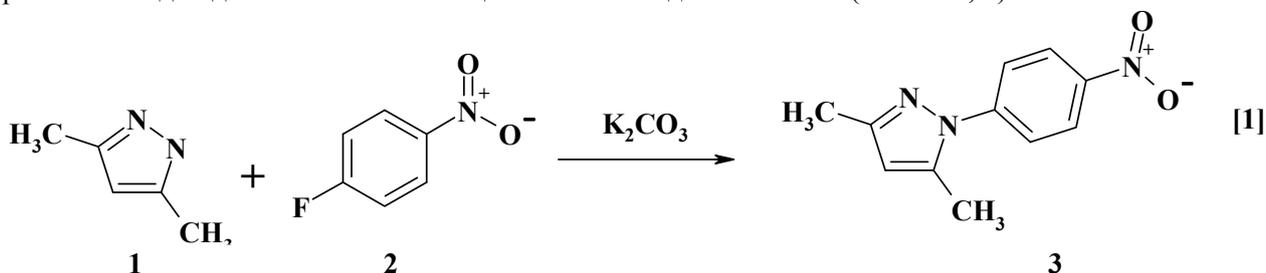
Keywords: pyrazole, 1-phenylpyrazole, chlorosulfonation, regioselectivity, σ -complex, electrophilic attack, orbital contribution in HOMO, electrophile, effective charge on atom, reaction center, heterocycle.

Производные пиразола представляют собой устойчивые квазиароматические соединения. Многие из них обладают терапевтически значимыми видами биологической активности, таким образом, изучение закономерностей их превращений представляет интерес с точки зрения поиска новых лекарственных средств, обладающих сходными свойствами с известными биологически активными пиразолами.

В современной препаративной органической химии существует два общих подхода к синтезу фенилпиразолов: ароматическое нуклеофильное замещение атома галогена в активированных арилгалогенидах действием 1-незамещенных пи-

разолов и построение пиразольного кольца путем конденсации фенилгидразинов с 1,3-дикарбонильными соединениями.

Получение фенилпиразолов путем 1-ариллирования пиразола или его производных подробно описано в различных источниках [3, 5, 7]. Недостатком этого метода является ограниченность разнообразия субстратов: реакция возможна либо только с участием активированных арилгалогенидов, как например, синтез соединения **3** (Схема 1), либо с применением карбоната цезия в присутствии катализаторов для неактивированных арилгалогенидов, как в синтезе соединений **6** и **9** (Схемы 2, 3).



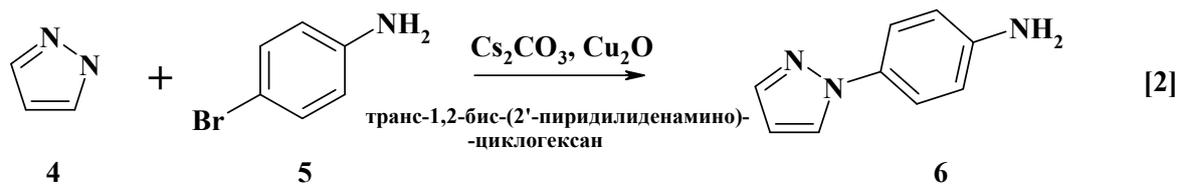


Схема 2

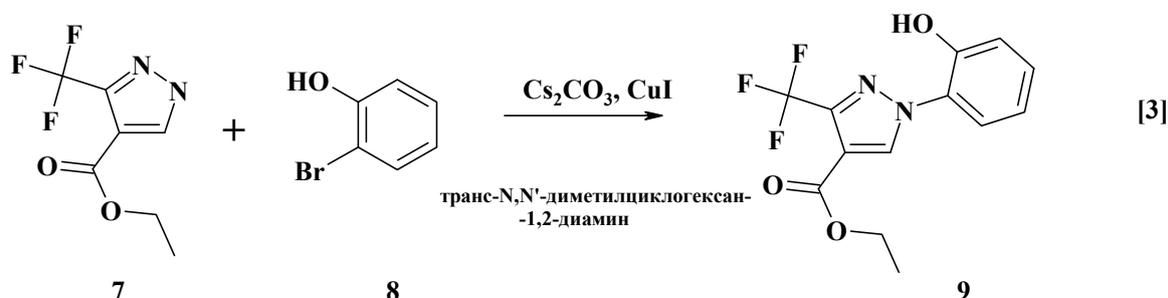


Схема 3

Другой подход к синтезу фенилпиразолов состоит в конденсации фенилгидразинов с 1,3-дикарбонильными соединениями (ацетилацетон, АУЭ, малоновый диальдегид) и их производны-

ми. Данный подход является классическим и позволяет получать широкое разнообразие фенилпиразолов в мягких условиях (Схемы 4, 5) [2, 6].

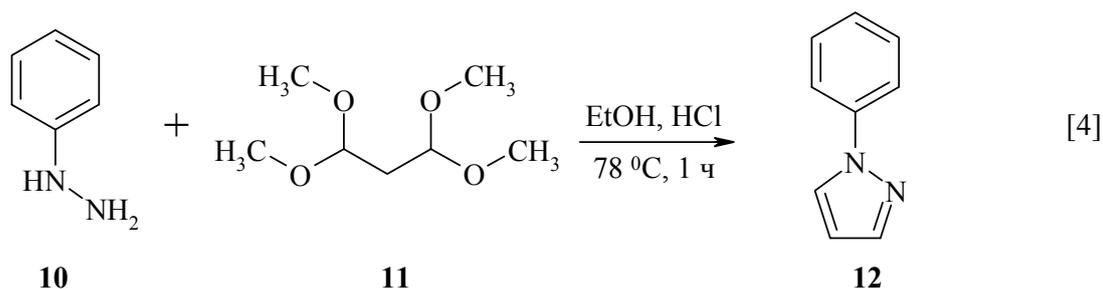


Схема 4

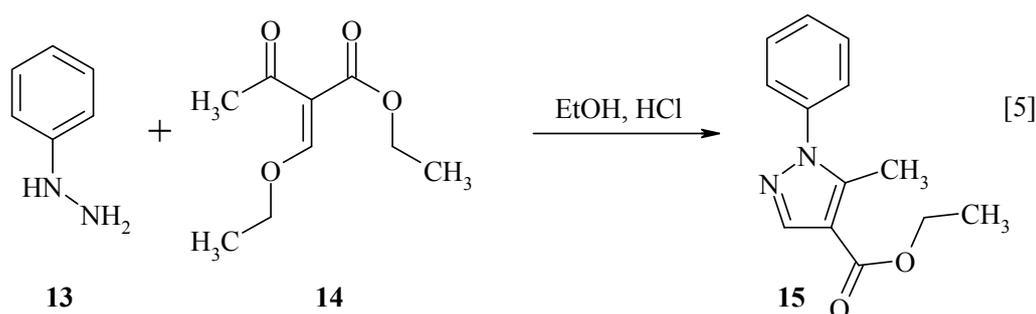


Схема 5

Реакции электрофильного замещения у углеродного атома в системе замещенных фенилпиразолов реакции S_{EAr} представляют большой научный интерес с точки зрения установления и обоснования решающего направления электрофильной атаки.

Очевидной теоретической предпосылкой к обоснованию региоселективности реакции S_{EAr}

в системе фенилпиразола является представление о преимущественной электрофильной атаке атома азота, обладающего избыточной электронной плотностью в силу высокой электроотрицательности. Такая атака не приводит к образованию продуктов замещения и, по общепринятому допущению, не оказывает существенного влия-

ния на оценку реакционной способности атомов углерода обоих циклов.

Выделяют два основных подхода к объяснению относительной реакционной способности различных гетероциклов и региоселективности процессов [1].

Первый подход основывается на оценке свойств основного состояния гетероциклов. В нашем случае, рассматривая электрофильную атаку π -электронной системы гетероцикла, следует учитывать общее распределение π -электронной плотности невозбужденной молекулы гетероцикла. Соответственно, положение с наивысшей электронной плотностью и будет местом первоначальной атаки. Также реакционное взаимодействие в данном случае удобно рассматривать с точки зрения энергий и коэффициентов так называемых *граничных молекулярных орбиталей* гетероциклического соединения – высшей занятой (ВЗМО) и низшей вакантной (НВМО) молекулярных орбиталей [4]. В частности, место электрофильной атаки определяется коэффициентом ВЗМО (c^2p_z), показывающим орбитальный вклад соответствующей орбитали данного атома гетероцикла в ВЗМО. Таким образом, можно считать, что атака осуществляется по атому углерода с наибольшим коэффициентом ВЗМО.

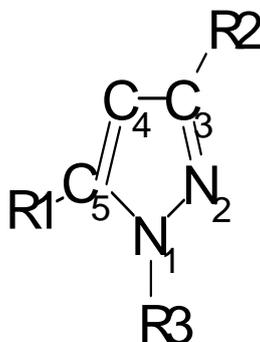
Второй подход основывается на использовании интермедиата реакции в качестве подводя-

щей модели переходного состояния. Например, в реакциях электрофильного замещения энергии промежуточных σ -комплексов можно применять для оценки относительных энергий переходных состояний. Энергия активации процесса в данном случае рассчитывается как разность энергий переходного и исходного состояний.

В настоящей работе проводился расчет реакционной способности соединений на основе значений зарядов и орбитальных вкладов соответствующих атомов углерода производных 1-фенилпиразола. Расчет осуществляли с помощью программы Chem 3D Ultra V. 6.0 с использованием полуэмпирического метода PM3 [8]. Вероятность электрофильной атаки по тому или иному положению рассматривается как совокупность значений орбитального вклада и величины отрицательного заряда на данном атоме.

В ходе расчета было выявлено, что электрофильная атака в данных производных фенилпиразола может проходить либо в положение 4-гетероциклической системы, либо в положение 4-бензольного кольца, которое наиболее активно вследствие воздействия азота пиразола.

На основе полученных в результате расчета значений орбитальных вкладов исследуемые соединения можно объединить в несколько групп (табл. 1). Данные, представленные в таблице, относятся к группе соединений общей формулой



В первую группу таблицы отнесены те соединения, в которых занято положение 4-бензольного кольца. Соответственно, электрофильная атака всегда протекает в положение 4-циклической системы пиразола.

Во вторую группу таблицы входят соединения, у которых заместители в бензольном кольце – слабые доноры или акцепторы. Они не способны в достаточной степени активировать ароматическое ядро бензольного кольца, поэтому электрофильная атака протекает в положение 4-

гетероциклической системы. Об этом свидетельствует согласованность действия зарядового и орбитального факторов.

Следует также отметить, что все соединения данной группы относятся к 3,5-диметилпиразолам, что, с одной стороны, в большей степени активизирует положение 4-гетероциклической системы, а с другой стороны, создает пространственные препятствия, затрудняющие атаку в данное положение. Однако, судя по расчетам, стерический фактор в данном случае не является решающим.

К третьей группе таблицы также отнесены соединения с заместителями, являющимися слабыми донорами или акцепторами электронной плотности в бензольном кольце, но, в отличие от соединений второй группы, не содержащие заместителей R1 и R2. Электрофильная атака протекает в положение 4- гетероциклической системы. Действия зарядового и орбитального фактора не согласованы.

Четвертая группа таблицы включает в себя соединения, содержащие в *мета*-положении бензольного кольца алкоксигруппу. Кроме того, соединения четвертой группы таблицы являются *C*-незамещенными или монометилпиразолами. Вследствие несогласованной ориентации алкоксигруппы и азота пиразола *пара*-положение ароматической системы не достаточно активно, и электрофильная атака идет в положение 4- гетероциклической системы. Также этому способствует отсутствие стерического фактора, препятствующего атаке в положение 4- пиразола.

К пятой группе таблицы относятся и соединения, содержащие алкокси группу в *мета*-положении ароматической системы, но являющиеся 3,5-диметилпиразолами. В данном случае несогласованное действие алкоксигруппы и азота пиразола не мешает протеканию электрофильной атаки в положение 4- бензольного кольца, так как стерический фактор затрудняет электрофильную атаку. Об этом свидетельствуют значения орбитальных вкладов.

К шестой группе таблицы относятся соединения, содержащие метокси группу в положении 3- бензольного кольца. Во всех трех системах положение 4- ароматической системы достаточно активно благодаря согласованной ориентации метоксигруппы и азота пиразола, что позволяет проследить влияние различных комбинаций заместителей циклической системы пиразола на направление электрофильной атаки.

Согласно расчетам атака в положение 4- гетероциклической системы идет только в случае 3-метилпиразола, тогда как в случае 3,5-диметилпиразола и в отсутствие заместителей в пиразольном цикле атака осуществляется в положение 4- бензольного кольца. Это объясняется тем, что наиболее выгодное распределение электронной плотности для атаки в положение 4- циклической системы пиразола устанавливается при наличии одного заместителя в гетероциклической системе. Это, с одной стороны, придает ей большую активность, чем в отсутствие заместителя, и, с другой стороны, не создает стерического эффек-

та, затрудняющего электрофильную атаку, как в случае системы 3,5-диметилпиразола.

К седьмой группе таблицы были отнесены соединения, для которых направление электрофильной атаки не может быть определено в рамках первого подхода, базирующегося на оценке свойств основного состояния гетероциклов. Величины зарядов и орбитальных вкладов, полученные в ходе расчета, не позволяют сделать однозначный вывод о преимущественном направлении электрофильной атаки, поскольку их действие несогласовано, а значения орбитальных вкладов в ВЗМО очень близки. Так, в соединении **47**, с одной стороны, заместители согласованно ориентируют электрофильную атаку в 6-е положение, но, с другой стороны, метильные группы в положениях 1 и 5 создают стерические препятствия, затрудняющие электрофильную атаку в 6-е положение бензольного кольца. В другом случае (соединение **48**) ориентация заместителей в бензольном кольце несогласованная, тем не менее не существует стерических затруднений для атаки по 4-му положению ароматической системы в отличие от положения 4- гетероциклической системы в обоих случаях. Таким образом, определить преимущественное положение электрофильной атаки можно, только рассчитав энергию активации реакции сульфохлорирования по каждому из наиболее вероятных положений.

На основании проведенных расчетов значения энергии активации реакции S_EAr в случае соединений **47** и **48** для 4-го положения гетероцикла ниже, чем для 4-го положения ароматического фрагмента (табл. 2).

Итак, очевидно, что у исследуемых производных 1-фенилпиразола положение 4- гетероциклической системы следует рассматривать как наиболее вероятный реакционный центр субстрата электрофильного замещения по совокупности действия зарядового и орбитального факторов.

В то же время проведенные расчеты показывают, что появление в бензольном кольце сильных доноров и ориентантов первого рода (например, метоксигруппа) может стать причиной преимущественной электрофильной атаки бензольного кольца. Однако введение в гетероциклическую систему R1 и R2 (также ориентантов первого рода, но более слабых доноров) в положения 3- и 5- наиболее вероятно усилит реакционную способность положения 4-.

Таблица 1

Значения орбитальных вкладов в ВЗМО и эффективных зарядов атомов исследуемых соединений

№ группы	№ соединения	R1	R2	R3	Эффективный заряд на атоме		C ² p _z	
					Ph, 4-	пиразол, 4-	Ph, 4-	пиразол, 4-
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1			4-MePh		-0,21		0,14
	2		Me	4-MePh		-0,21		0,15
	3	Me	Me	4-MePh		-0,22		0,10
	4			4-MeOPh		-0,22		0,08
	5		Me	4-MeOPh		-0,23		0,13
	6	Me	Me	4-MeOPh		-0,22		0,10
	7			4-BrPh		-0,22		0,15
	8		Me	4-BrPh		-0,21		0,16
	9	Me	Me	4-BrPh		-0,21		0,16
	10			4-FPh		-0,21		0,10
	11		Me	4-FPh		-0,22		0,03
	12	Me	Me	4-FPh		-0,21		0,10
	13			4-O ₂ NPh		-0,05		0,17
	14		Me	4-O ₂ NPh		-0,20		0,19
	15	Me	Me	4-O ₂ NPh		-0,20		0,18
	16			4-F ₃ CMePh		-0,21		0,18
	17		Me	4-F ₃ CMePh		-0,20		0,17
	18	Me	Me	4-F ₃ CMePh		-0,21		0,13
2	19	Me	Me	3-MePh	-0,10	-0,22	0,09	0,10
	20	Me	Me	3-ClPh	-0,10	-0,22	0,09	0,11
	21	Me	Me	2-ClPh	-0,07	-0,22	0,03	0,03
	22	Me	Me	3-FPh	-0,12	-0,22	0,06	0,07
	23	Me	Me	2-FPh	-0,06	-0,22	0,03	0,04
3	24			3,5-Me ₂ Ph	-0,11	-0,21	0,14	0,15
	25		Me	3,5-Me ₂ Ph	-0,25	-0,22	0,01	0,14
	26			2-MePh	-0,10	-0,22	0,05	0,20

	27		Me	2-MePh	-0,10	-0,22	0,03	0,19
	28			3-MePh	-0,10	-0,21	0,13	0,16
	29		Me	3-MePh	-0,10	-0,20	0,11	0,16
	30			3-ClPh	-0,10	-0,21	0,13	0,15
	31		Me	3-ClPh	-0,10	-0,21	0,11	0,16
	32			2-ClPh	-0,08	-0,22	0,09	0,11
	33		Me	2-ClPh	-0,08	-0,21	0,07	0,10
	34			3-FPh	-0,13	-0,21	0,13	0,17
	35		Me	3-FPh	-0,06	-0,21	0,11	0,17
	36			2-FPh	-0,07	-0,22	0,09	0,13
	37		Me	2-FPh	-0,07	-0,22	0,03	0,04
4	38			2-MeOPh	-0,05	-0,23	0,07	0,09
	39		Me	2-MeOPh	-0,05	-0,23	0,06	0,08
	40			2-EtOPh	-0,04	-0,23	0,07	0,08
	41		Me	2-EtOPh	-0,05	-0,23	0,06	0,89
5	42	Me	Me	2-MeOPh	-0,09	-0,24	0,07	0,02
	43	Me	Me	2-EtOPh	-0,09	-0,22	0,07	0,03
6	44			3-MeOPh	-0,18	-0,20	0,15	0,14
	45		Me	3-MeOPh	-0,18	-0,22	0,11	0,10
	46	Me	Me	3-MeOPh	-0,18	-0,20	0,01	0,15
7	47	Me	Me	3,5-Me ₂ Ph	-0,11	-0,22	0,11	0,10
	48	Me	Me	2-MePh	-0,08	-0,22	0,03	0,02

Таблица 2

Значения энергий активации реакции S_EAr

Соединение	Энергия активации, кДж/моль	
	пиразол, 4-	Ph, 4-
47	67,74	88,59
48	95,25	119,32

Кроме того, в ряде случаев обращают на себя внимание слабые отличия между значениями эффективного заряда и орбитального вклада сразу на нескольких атомах углерода, а также тот

факт, что зарядовый и орбитальный факторы действуют несогласованно.

Таким образом, на основании полученных результатов можно считать, что региоселективность электрофильного замещения системы замещенного 1-фенилпиразола легко достижима для ограниченного круга производных; в большинстве случаев для получения чистого от изомеров продукта электрофильного замещения требуется определение узкого интервала условий

реакции. При этом наличие в бензольном кольце 1-фенилпиразола активных донорных заместителей, таких как алкоксигруппы, может способствовать преимущественному направлению заместителя при электрофильном замещении в бензольное кольцо. В частности, система 3,5-диметил-1-фенилпиразола наиболее вероятно будет подвергаться электрофильному замещению в положении 4- гетероциклической системы.

Библиографический список

1. Джилкрист, Т. Химия гетероциклических соединений [Текст] : [пер. с англ.] / Т. Джилкрист. – М., 1996.
2. Bajnati A., Kokel B., Hubert-Habart M. Synthese regiospecifique d'acyl-4 pyrazoles a partir d'acyl-5 pyrimidines. Bulletin de la Societe Chimique de France, 1987, № 2. – p. 318–324.
3. Cristau H.-J., Cellier P. P., Spindler J.-F., Taillefer M. Mild Conditions for Copper-Catalysed N-Arylation of Pyrazoles. Europ. J. of Org. Chem., 2004, № 4. – p. 695–709.
4. Fleming I., Frontier Orbitals and Organical Chemical Reactions, Wiley-Interscience, London, 1976.
5. Mackay M. F., Trantino G. J., Wilshire J. F. The Reaction of Some N-(Nitrophenyl)azoles with Alkali: Preparation of the Corresponding Azoxybenzenes. X-Ray Structure of 2,2'-Bis(1",2",4"-triazol-1"-yl)azoxybenzene. Aust. J. of Chem., 1993, vol. 46, № 4. – p. 417–425.
6. Muri E., Barreiro E., Miranda A., Fraga C. Synthesis of new benzylic ethers of oximes derived from 1-phenylpyrazole compounds. Synth. Comm., 1998, vol. 28, № 7. – p. 1299–1321.
7. Patent: S. Kitamura, T. D. Aicer, S. Gonzales. Amide compounds (Takeda Pharmaceuticals Company Ltd.) WO2008/11130 A2, 2008.
8. Stewart J. J. P. / Optimization of Parameters for Semi-Empirical Methods I-Method / J. Comp. Chem. 1989, № 10. – p. 209.