

УДК 539.6+541.571.9+541.572.52+541.6

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ ОКИСЛЕНИЯ АКРИДАНОВ

© 2008 М.А. Гришина^{1*}, В.А. Потемкин¹, А.И. Матерн²¹Челябинский государственный университет²Уральский государственный технический университет

Статья поступила 22 марта 2007 г.

Проведено моделирование взаимодействий производных акридана с окислителями с использованием комбинации методов квантовой химии (DFT B3LYP/6-311G(*d,p*)), молекулярной механики, модели MERA, алгоритма MOPS. Результаты моделирования сопоставлены с данными РСА, потенциалами окисления акриданов, потенциалами восстановления продуктов реакции окисления. Показано, что отщепление гидрид-аниона в результате реакций акриданов с окислителями является следствием двухступенчатого процесса: на первой стадии происходит перенос электронной плотности с ВЗМО акридана на НСМО окислителя, затем — отрыв водорода от молекулы акридана за счет образования водородной связи с атомом кислорода окислителя. Детали механизма установлены в результате моделирования комплексов "акридан—окислитель" в рамках алгоритма MOPS с континуальным учетом растворителя. Найдена зависимость логарифмов констант скоростей процессов от параметров строения модельных комплексов с коэффициентами корреляции не менее 0,93.

Ключевые слова: моделирование, комплексы, топологический анализ, акридан, структура, НАДН.

Проблема отщепления гидрид-аниона от дигидропиридинов и их аналогов имеет фундаментальное значение для органической и биоорганической химии и остается предметом многочисленных исследований и дискуссий уже почти три десятилетия [1—4]. Важность понимания этого механизма объясняется тем, что конверсия дигидропиридинов с переносом гидрид-аниона лежит в основе важнейших процессов в живой природе, протекающих с участием никотинамидадениндинуклеотидов (НАДН-НАД, НАД(Ф)Н-НАД(Ф)) — основных участников процессов метаболизма и энергообеспечения клетки [5—7]. Основной парадокс подобных процессов заключается в отрыве гидрид-аниона от атома углерода дигидропиридинов (например, [8]). Процесс отрыва гидрид-аниона вполне логичен для гидридов металлов. В подобных системах происходит смещение электронной плотности вдоль связи Н—М от атома металла к атому водорода, что обеспечивает возможность отрыва гидрид-аниона от атома металла. Что касается связей С—Н, характеризующихся незначительным смещением электронной плотности от атома водорода к атому углерода, процесс отрыва гидрид-аниона кажется невероятным.

Для выяснения причин, определяющих протекание данного процесса в системах, подобных системе НАДН и убихинона, на настоящий момент проведено множество экспериментальных исследований (например, [8—12]). Среди этих систем важное место занимают производные акридана, для которых на настоящий момент проведены исследования реакций с производными бензохинона, а также другими окислителями, имитирующими убихинон. Определены теплоты реакций, ЭПР-спектры реакционной ячейки, окислительно-восстановительные потенциалы, константы депротонирования участников реакций и т.д. Однако проведенные исследования не

* E-mail: maria_grishina@csu.ru

дают полной информации о механизме и причинах подобных процессов. Для выяснения природы данного явления необходима совокупность экспериментальных и теоретических исследований, включающих рассмотрение электронных, энергетических и геометрических характеристик как участников реакций, так и процессов в целом. Поэтому в настоящей работе рассмотрены реакции 9-R-10-метил-9,10-дигидроакридинов (**I**) (схема 1) с такими окислителями как дихлордициано-*n*-бензохинон (DDQ), тетрацианэтилен (TCNE), хлорат железа, 2-(*n*-трифторметилбензил)-малононитрил (S). Данные реакции интересны еще и в связи с тем, что в ряде случаев они могут протекать не только по направлению расщепления связи C—H (с образованием продукта **II**), но и по направлению расщепления связи C—C (с образованием продукта **III**) [8].

Для каждого из рассмотренных соединений **I** и окислителей определена геометрия структур, соответствующих глобальному минимуму потенциальной энергии. Для этого

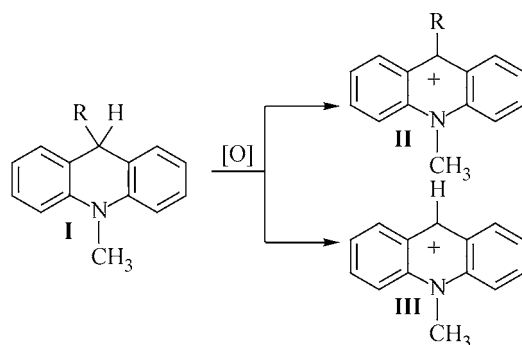
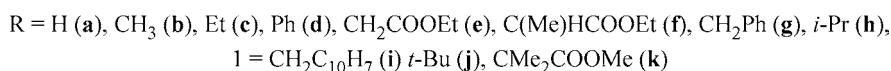


Схема 1



использовано программное обеспечение Globa в силовом поле MM3 [13—15]. Показано, что система колец молекул **I** имеет непланарное строение (рис. 1). Такое строение молекулы в случае соединения **Ia** приводит к неэквивалентному окружению атомов водорода в положении 9. Данные результаты моделирования хорошо согласуются с исследованиями, приведенными в [8].

Для оценки качества моделирования структур молекул проведено сопоставление расчетной геометрии с результатами рентгеноструктурного исследования [16, 17] незамещенных по атому N9 аналогов (9-R-9,10-дигидроакридинов **IV**) (см. таблицу) (R=CH₃, *i*-Pr, *t*-Bu). Показано, что расчетные значения длин связей и валентных углов неплохо согласуются с данными рентгеноструктурного анализа соответствующих аналогов. Так, отклонение длин связей не превышает 0,02 Å, валентных углов — 2,7°. Более значительными отклонениями (13,8°) характеризуются величины торсионных углов. Связано это с тем, что при формировании кристалла соединений **IV** происходит деформация торсионных углов заместителя R за счет образования водородных связей с соседней молекулой, в которых участвуют атом азота и водорода в положении 10 акрида.

Результаты сравнения позволяют предположить, что используемые методы адекватно описывают геометрию молекул **I**. Поэтому для каждой из расчетных структур найдены энергетические, электронные, геометрические и орбитальные характеристики с использованием комплекса квантовохимических (DFT B3LYP/6-311G(*d,p*)), молекулярно-механических методов (силовое поле MM3), а также модели MERA [18]. Найдена зависимость потенциала окисления соединений **I** от энергии их высшей занятой

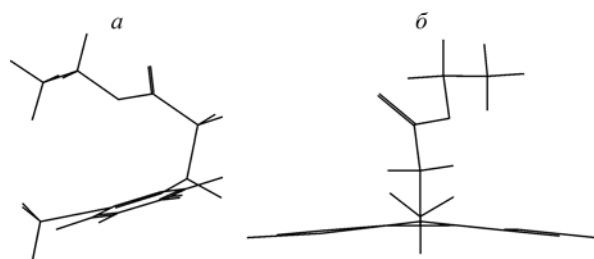
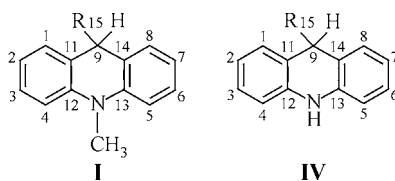


Рис. 1. Геометрическое строение молекул акрида на примере соединения **Ie**: вид со стороны бензольного кольца — *a*, вид со стороны атома азота N9 — *b*

Длина связи C9—C15 (r_{C9-C15} , Å),
валентные углы C11—C9—C15 (α_1 , град.), C14—C9—C15 (α_2 , град.), C11—C9—C14 (α_3 , град.),
торсионные углы C12—C11—C9—C15 (β_1 , град.), C13—C14—C9—C15 (β_2 , град.)



Соединение	r_{C9-C15}	α_1	α_2	α_3	β_1	β_2
Ib (расч.)	1,543	108,8	108,8	113,9	108,5	108,5
IVb (PCA)	1,531	110,9	110,1	111,2	94,9	94,7
Ih (расч.)	1,560	107,7	112,3	113,0	106,0	103,3
IVh (PCA)	1,554	113,4	110,2	110,4	95,9	97,7
Ij (расч.)	1,576	110,7	110,7	111,4	97,7	97,7
IVj (PCA)	1,556(6)	113,8(4)	113,4(4)	109,5	93,5	93,7

Примечание. Длина связи C9—C15 (Å), валентные α_1 , α_2 , α_3 и торсионные углы β_1 и β_2 (град.).

молекулярной орбитали, рассчитанной методом DFT B3LYP/6-311G(*d,p*). Коэффициент корреляции составил $K = 0,95$, что показывает возможность использования данных подходов для оценки электронных характеристик рассмотренных молекул.

Сравнение энергий ВЗМО и НСМО соединений **I** и перечисленных окислителей показывает, что соединения **I** обладают значительно более высокой энергией ВЗМО, а значит, и более выраженными нуклеофильными свойствами, нежели рассмотренные окислители. Поэтому наиболее вероятным электронным переходом в системах "соединение **I**—окислитель" является электронный переход с ВЗМО молекулы **I** на НСМО окислителя (схема 2, величины энергий ВЗМО и НСМО приведены в электрон-вольтах). Более того, в случае такого окислителя, как DDQ, этот электронный переход не требует дополнительных энергетических затрат (данный переход выделен на схеме 2 жирной линией).

По этой причине приведенные в [10] константы скорости реакции с DDQ в несколько раз превышают константы скорости реакций с TCNE. Перенос электронной плотности с молекулы **I** на молекулу окислителя объясняет образование катион-радикала I^+ , регистрируемого в ЭПР спектрах реакционной смеси [8].

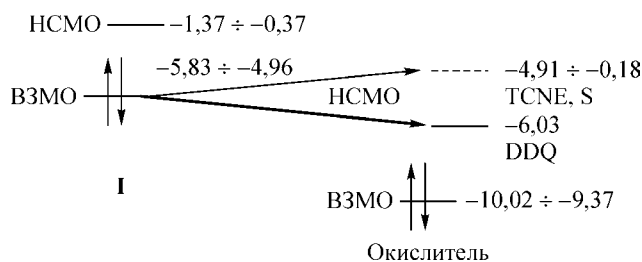


Схема 2

Для оценки возможности электронного переноса в рамках алгоритма MOPS, аналогичного подходу, описанному в [19], проведено моделирование комплексов окислителей с молекулами **I**. Данный алгоритм осуществляет поиск наиболее выгодных структур комплексов вдоль колебательных мод гессиаана с континуальным учетом растворителя (в данном случае при расчетах использованы характеристики CH_3CN , в котором проводилась реакция соединений **I** с окислителями [8]), что позволяет определять структуру наиболее выгодного комплекса независимо от первоначального расположения молекул относительно друг друга. Обнаружено, что в случае сопряженных систем (DDQ, TCNE, S) наиболее выгодным является параллельное расположе-

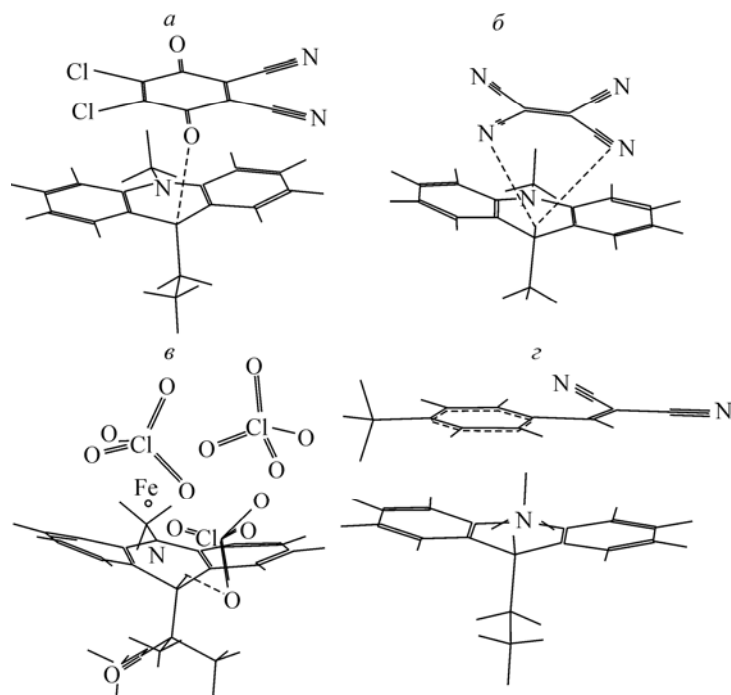


Рис. 2. Структуры модельных комплексов соединений **I** с окислителями на примере соединения **Ic** и DDQ — *a*, **Ib** и TCNE — *б*, **Iк** и $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ — *в*, **Iс** и S — *г*

ние колец акрида и окислителя (рис. 2, *a*, *б*). В случае хлората железа наблюдается ориентация хлорат-анионов и катиона железа по дуге, обхватывающей систему акрида (см. рис. 2, *в*). Несмотря на кажущиеся отличия в строении, для всех комплексов, независимо от окислителя, характерна координация электроотрицательных атомов кислорода или азота окислителя около положительно заряженного атома водорода H(9) молекулы **I**, что может инициировать его отщепление. В случае хлората железа и DDQ расстояние между атомом кислорода окислителя и атомом водорода соединения **I** составляет $2,8 \div 2,9 \text{ \AA}$, что соответствует расстоянию ван-дер-ваальсова контакта. В случае TCNE доминирует взаимодействие делокализованных электронных облаков, сходное со стэкинг-взаимодействиями. Как следствие, не наблюдается контакта H(9)...N (межъядерное расстояние $3,5 \text{ \AA}$).

Таким образом, процесс переноса водорода может начинаться с образования комплекса "соединение **I**—окислитель", сопровождающегося переносом электронной плотности с ВЗМО молекулы **I** на НСМО окислителя. При этом на молекуле **I** в комплексе концентрируется положительный заряд, равный $0,13 \div 0,17$ ат. ед. Кроме того, при переносе электронной плотности с молекулы **I** на окислитель происходит увеличение заряда (по Малликену) на атоме водорода H(9) соединения **I** (так, например, до образования комплекса с DDQ в соединении **Ib** он равен $+0,135$, после — $+0,151$) и понижение заряда на атоме кислорода окислителя (в DDQ заряд атома кислорода равен $-0,241$, в комплексе с соединением **Ib** он становится равным $-0,290$). Данный процесс приводит к дополнительному электростатическому связыванию между атомами водорода молекулы **I** и кислорода окислителя, что может инициировать процесс отщепления водорода от молекулы **I**. Связывание атомов водорода и кислорода в полученных при моделировании комплексах акриданов с DDQ, $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$, TCNE подтверждается проведенным в рамках теории AIM [20] топологическим анализом электронной плотности, определенной DFT BLYP/6-311G(*d,p*). Показано, что помимо критических точек (3, -1) электронной плотности, определяющих стэкинг-взаимодействия, имеется критическая точка (3, -1), находящаяся в пространстве между ядрами атома водорода акрида и атома кислорода окислителя, определяющая их связывание (рис. 3). Таким образом, соединение **I** выступает в роли частицы, передающей электронную плотность окислителю, и в роли частицы, отщепляющей водород. При отщеплении водорода происходит образование частицы **II**. Однако существенное распределение НСМО на атоме углерода C(9), а также его высокая стерическая доступность при отрыве водорода позволяют участвовать данному атому в обратном процессе рекомбинации — процессе присоединения водорода и образования частицы I^+ . Тогда, чем более устойчив, или, другими словами, термодинамически стабилен катион **II**, тем более вероятно протекание только прямого процесса — отщепления водорода от соединения **I**. Действительно, найдена зависимость потенциалов восстановления катионов **II** (E_{II}), характеризующих их реакционную способность, от теплоты образования катионов **II** (HF_{II}) ($K = 0,83$).

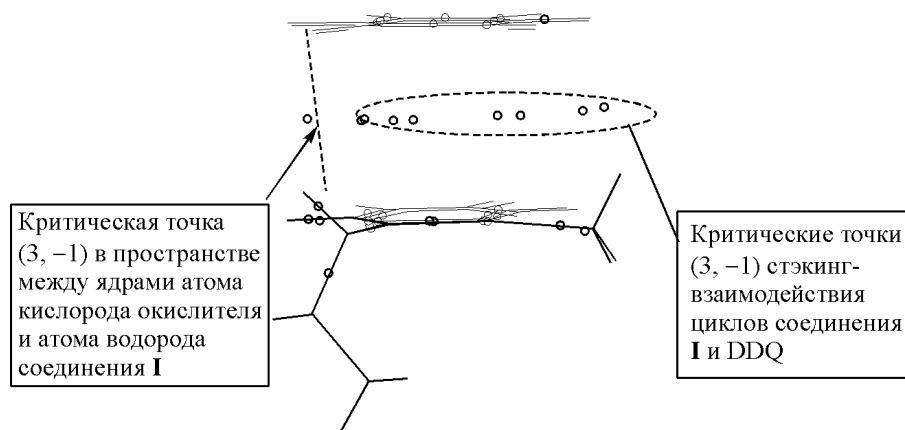


Рис. 3. Критические точки (3, -1) электронной плотности на примере комплекса соединения **I** с DDQ

В том случае, если данный процесс является обратимым, т.е. образовавшийся катион **II** вследствие низкой стабильности присоединяет атом водорода по атому углерода C(9) с максимальной заселенностью НСМО, образуется нестабильная частица Γ^+ . В последней происходит другой из возможных вариантов деструкции — отщепление заместителя R и стабилизация за счет образования катиона **III**. Действительно, в случае производных акридана, взаимодействующих с окислителями преимущественно по направлению образования продукта **III** [8], соответствующие катионы **II** обладают низкой стабильностью и высоким распределением НСМО орбитали на атоме C(9) ($p_{\text{НСМО}} = 0,207 - 0,219$) [21]. Катионы **II**, обладающие низким распределением НСМО на атоме C(9) ($p_{\text{НСМО}} = 0,186 - 0,207$), имеют низкую реакционную способность по отношению к атому водорода, поэтому отщепляют его необратимо.

Найдены зависимости логарифма константы скорости ($\ln k$) реакции соединений **I** с окислителями DDQ и TCNE от энергии (ΔE_{DDQ} и E_{TCNE}) образования соответствующих комплексов "соединение **I**—окислитель", а также от доли ($d_{\text{C}(9)}$) свободной поверхности атома углерода C(9) катиона **II**. Полученные зависимости описывают величину $\ln k$ с коэффициентами корреляции 0,99 и 0,93 соответственно (рис. 4):

$$\ln k_{\text{DDQ}} = 251 + 204 \cdot d_{\text{C}(9)} + 302 \cdot \Delta E_{\text{DDQ}},$$

$$\ln k_{\text{TCNE}} = -15,9 + 274 \cdot d_{\text{C}(9)} + 11,7 \cdot \Delta E_{\text{TCNE}},$$

где $\Delta E_{\text{DDQ}} = E_{\text{I-DDQ}} - E_{\text{I}} - E_{\text{DDQ}}$ и $\Delta E_{\text{TCNE}} = E_{\text{I-TCNE}} - E_{\text{I}} - E_{\text{TCNE}}$. При этом E_{DDQ} , E_{TCNE} и E_{I} — полная энергия молекул DDQ, TCNE и **I**; $E_{\text{I-DDQ}}$ и $E_{\text{I-TCNE}}$ — полная энергия комплексов "соединение **I**—окислитель". Величины полных энергий рассчитаны методом DFT BLYP/6-311-G(d,p), величины $d_{\text{C}(9)}$ рассчитаны с использованием алгоритма Коннолли [21].

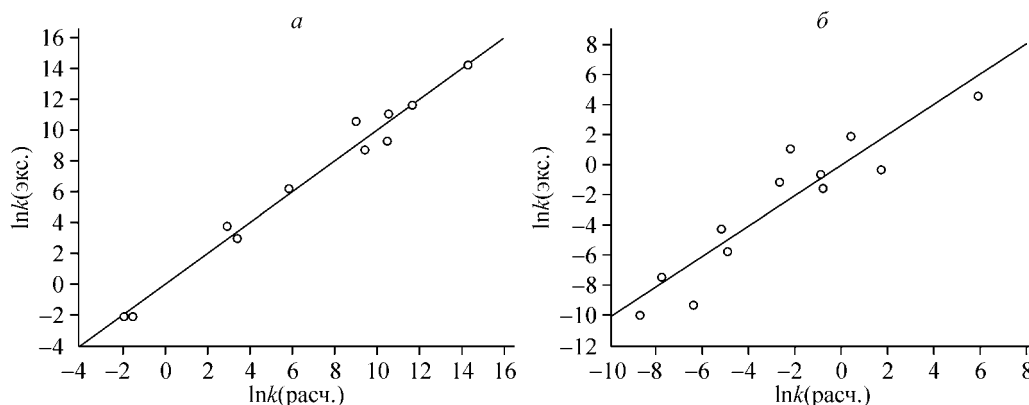


Рис. 4. Зависимость расчетной и экспериментальной величины $\ln k$ для реакции **I**: DDQ — а, TCNE — б

Данные взаимосвязи вполне подтверждают принятые выше предположения.

Таким образом, проведенное моделирование процессов взаимодействия производных акрида с окислителями показало, что суммарный процесс — отщепление гидрид-аниона у производных акрида окислителями — является следствием переноса электронной плотности с ВЗМО акрида на НСМО окислителя с образованием комплексов "акридан—окислитель" и отрывом в данном комплексе атома водорода от производного акрида молекулой окислителя. Найдены зависимости логарифмов констант скоростей от параметров строения модельных комплексов "акридан—окислитель". Качество моделирования проверено при сопоставлении расчетных характеристик рассмотренных частиц с экспериментальными данными по потенциалам окисления, данными РСА, константами скоростей процессов.

Работа выполнена при поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (07-03-96041-р_урал_а, 07-04-96053-р_урал_а), "СКИФ-ГРИД", а также гранта фонда "Научный потенциал" (Human Capital Foundation).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Косовер Э. Пиридинил-радикалы в биологии // Свободные радикалы в биологии Т. 2. / Ред. У. Прайор. — М.: Мир, с. 9.
2. Постовский И.Я., Чупахин О.Н., Матерн А.И. // Химия гетероцикл. соед. — 1984. — **10**. — С. 1299 — 1314.
3. Ohno A. // J. Phys. Org. Chem. — 1995. — **8**, N 9. — P. 567 — 576.
4. Fukuzumi S. // Bull. Chem. Soc. Jpn. — 2006. — **79**, N 2. — P. 177 — 195.
5. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия. — М.: Высш. шк., 2002.
6. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. — М.: Дрофа, 2005.
7. Варфоломеев С.Д. Химическая энзимология. — М.: Академия, 2005.
8. Fukuzumi S., Tokuda Y., Kitano Y. et al. // J. Amer. Chem. Soc. — 1993. — **115**, N 20. — P. 8960 — 8968.
9. Zhu X.-Q., Cao L., Liu Ya. et al. // Chem. Eur. J. — 2003. — **9**. — P. 3937 — 3945.
10. Fukuzumi S., Ohkubo K., Tokuda Y., Suenobu T. // J. Amer. Chem. Soc. — 2000. — **122**, N 18. — P. 4286 — 4294.
11. Zhu X.-Q., Li H.-R., Li Q. et al. // Chem. Eur. J. — 2003. — **9**. — P. 871 — 880.
12. Fukuzumi S., Koumitsu S., Hironaka K., Tanaka T. // J. Amer. Chem. Soc. — 1987. — **109**, N 2. — P. 305 — 316.
13. Griewank A.O. // J. Opt. Theor. Appl. — 1981. — **34**. — P. 11 — 39.
14. Butler R.A.R., Slaminka E.E. // J. Comput. Phys. — 1993. — **99**. — P. 28 — 32.
15. Rogers J.W., Donnelly R.A. // SIAM J. Optim. — 1995. — **5**. — P. 871 — 891.
16. Chu S.S.C., Rosenstein R.D. // Acta Crystallogr. B. — 1979. — **35**. — P. 480 — 482.
17. Chu S.S.C., Rosenstein R.D., Napoleone V. // Ibid. — 1980. — **36**. — P. 2505 — 2507.
18. Потемкин В.А., Барташевич Е.В., Белик А.В. // Журн. физ. химии. — 1998. — **72**, № 4. — С. 650 — 656.
19. Барташевич Е.В., Потемкин В.А., Гришина М.А., Белик А.В. // Журн. структур. химии. — 2002. — **43**, № 6. — С. 1112 — 1119.
20. Бейдер Р. Атомы в молекулах: квантовая теория. — М.: Мир, 2001.
21. Connolly M.L. // J. Appl. Crystallogr. — 1983. — **16**. — P. 548 — 558.