

И.В. Короткова, Т.В. Сахно, Ю.Э. Сахно, И.К. Дробитько

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ АНИОН-РАДИКАЛОВ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ИМИНОВ

Представлены результаты квантово-химических расчетов энергетических характеристик молекул фторсодержащих иминов и их анион-радикалов, участвующих в реакциях электрохимического карбоксилирования с получением фторсодержащих аминокислот. Сопоставлены экспериментальные данные по выходам соответствующих аминокислот и рассчитаны величины энергий образования анион-радикалов (АР) иминов, плотности зарядов на реакционных фрагментах молекул и АР. В качестве показателя степени делокализации электронной плотности использовали распределение спиновой плотности по атомам в анион-радикалах.

ВВЕДЕНИЕ. Фторсодержащие аминокислоты, в числе которых производные N-фенилфенилглицина, в настоящее время рассматривают как один из наиболее перспективных классов низкомолекулярных биорегуляторов, тем не менее они остаются мало изученными, что связано с трудностью их получения. Интерес к ним обусловлен не только биологической активностью самих аминокислот, но и возможностью их включения в более сложные молекулы пептидов или белков [1]. Их широкое использование в медицине, фармакологии и других областях привлекает значительное внимание исследователей [2, 3]. Наличие атомов фтора значительным образом влияет на кислотно-основные свойства функциональных групп аминокислот, придает им способность к образованию водородных связей F...H, увеличивает липофильность молекул аминокислот [4, 5]. Для детального изучения биологического действия фторсодержащих аминокислот необходимы оптически чистые формы этих соединений, что подчеркивает актуальность поиска удобных методов синтеза этих соединений.

В работах [6, 7] показана возможность получения фторсодержащих производных N-фенилфенилглицина с использованием процесса электрохимического карбоксилирования соответствующих фторсодержащих иминов. Промежуточными частицами при этом являются образующиеся при захвате электрона анион-радикалы. Анион-радикалы являются крайне реакционноспособными частицами и могут вступать в различные превращения, приводящие к снижению выхода аминокислот, в частности, взаимодействовать с исходным имином или между собой с образованием димеров. Возможность образования подобных димеров

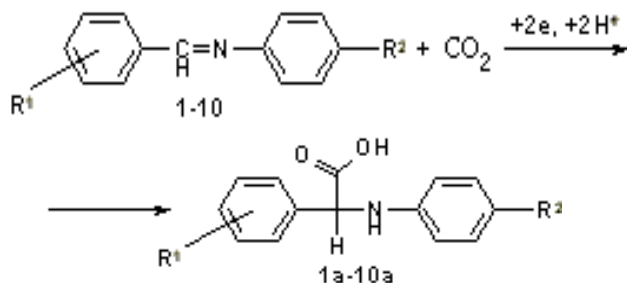
ранее была показана для ряда иминов, не содержащих атом фтора [8]. Достаточно высокие скорости протекания обоих процессов (взаимодействия анион-радикала с исходным имином, $k=10^2-10^5$ л/моль·с или димеризация двух анион-радикалов, $k=10-10^4$ л/моль·с), существенно ограничивают их исследование экспериментальными методами, что стимулирует работы по изучению строения и реакционной способности таких частиц с помощью квантово-химических методов. Авторами работы [6] показано, что при добавлении в раствор имина диоксида углерода наблюдаются изменения, которые связывают с взаимодействием АР имина с молекулой CO_2 , приводящие к образованию соответствующей аминокислоты. Поскольку CO_2 является более сильным электрофилом, чем имин, реакция карбоксилирования должна доминировать над образованием димера.

В связи с этим изучение электронной и геометрической структуры иминов и их АР необходимо для лучшего понимания полученных экспериментально закономерностей и возможного прогнозирования их фотофизических свойств. В настоящей работе с целью изучения реакционной способности некоторых фторсодержащих иминов и их анион-радикалов выполнены расчеты энергий образования анион-радикалов, проведен анализ структуры молекулярных орбиталей, заполняемых при возбуждении, и влияние типа заполненной МО на геометрические и зарядовые характеристики методом Хартри-Фока, так как этот метод чаще всего применяется при изучении систем как с открытыми, так и с закрытыми электронными оболочками. Результаты квантово-химических расчетов фторсодержащих иминов позволяют оценить стабильность их АР, которая с большой

вероятностью коррелирует с их реакционной способностью. Таким образом, была поставлена задача — сопоставить данные квантово-химических расчетов с экспериментальными данными по препаративному карбоксилированию в модельных системах [6].

Для проведения расчетов энергий образования и распределения плотности заряда в молекулах, радикалах и анион-радикалах использовали программный пакет HyperChem. Расчеты нейтральных иминов проводили полуэмпирическим методом AM1, используя в качестве приближения неограниченный метод Хартри–Фока, применимость которого для описания фотохимической активности ряда гетероароматических молекул показана в работах [9, 10].

В качестве объектов были использованы имины, содержащие атомы фтора в различных положениях в бензильном фрагменте (1–3), а также имины, имеющие атом фтора в пара-положении бензильного фрагмента и электронодонорные (4, 5) или электроноакцепторные (6–10) заместители в фенильном фрагменте:



- 1: $R_1 = \text{пара-F}, R_2 = \text{H}$; 6: $R_1 = \text{пара-F}, R_2 = \text{F}$;
 2: $R_1 = \text{мета-F}, R_2 = \text{H}$; 7: $R_1 = \text{пара-F}, R_2 = \text{Cl}$;
 3: $R_1 = \text{орто-F}, R_2 = \text{H}$; 8: $R_1 = \text{пара-F}, R_2 = \text{Br}$;
 4: $R_1 = \text{пара-F}; R_2 = \text{OCH}_3$; 9: $R_1 = \text{пара-F}, R_2 = \text{CF}_3$;
 5: $R_1 = \text{пара-F}; R_2 = \text{CH}_3$; 10: $R_1 = \text{пара-F}, R_2 = \text{COOEt}$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. Согласно полученным в работе [6] экспериментальным данным, выход аминокислоты в результате карбоксилирования исходной модельной системы — незамещенного имиона ($R_1=R_2=\text{H}$) составляет 84 %. Наличие атома фтора в мета-положении имиона 2 не влияет на выход соответствующей аминокислоты (85 %), тогда как при введении атома фтора в пара- (имин 1) или орто- (имин 3) положения бензильного фрагмента иминов выход соответствующих аминокислот 1а снижается до 47 %, а 3а — до 44 %. Авторы полагают, что увеличение устойчи-

Т а б л и ц а 1

Квантово-химические расчеты энергий образования модельных соединений

Модельные соединения	$E_{\text{мол}}$	$E_{\text{АР}}$	ΔE	γ
	ккал/моль			
1	52932.7	52855.8	76.9	47
2	52932.6	52887.9	44.7	85
3	52919.1	52854.0	65.1	44
4	63130.0	63117.0	13.0	28
5	56385.4	56294.1	91.3	54
6	62726.4	62685.1	41.3	46
7	59884.7	59848.5	36.2	39
8	60709.9	60693.1	16.8	15
9	85792.9	85772.3	20.6	30
10	75368.6	75353.9	14.7	27

П р и м е ч а н и е. γ — выход аминокислоты в реакции электрохимического карбоксилирования.

вости анион-радикала имиона уменьшает вероятность его димеризации, что способствует преимущественному протеканию процесса по пути карбоксилирования АР иминов. Учитывая энергию образования АР из соответствующей молекулы имиона, можно провести корреляцию между величиной выхода аминокислот (γ) и стабильностью образующегося анион-радикала (ΔE).

В табл. 1 представлены величины энергии образования молекул иминов ($E_{\text{мол}}$) и их анион-радикалов ($E_{\text{АР}}$), полученных методом AM1. Как видно из данных табл. 1, АР иминов 1–3, 5, 6 обладают большей стабильностью (ΔE) и соответствующие аминокислоты образуются с большими выходами (>44 %). В случае иминов 8–10 образующиеся анион-радикалы менее стабильны в данных условиях и производные их аминокислот (4а, 7а–10а) образуются с низкими выходами (39–15 %).

Представляет интерес исследование природы заместителей на выход соответствующих аминокислот в процессе электрохимического карбоксилирования модельных иминов. Влияние заместителей на физико-химические свойства ионов и молекул с существенно неоднородным зарядовым распределением, как правило, характеризуют с помощью различных наборов σ -гамметовских констант. В случае свободных радикалов применение этих шкал не всегда эффективно, и для описания эффектов заместителей было предложено порядка

10 специальных “радикальных” шкал заместителей [11—13]. Установлено, что альтернативные радикалы (например, бензильного типа) могут быть стабилизированы независимо от типа введенного заместителя как электронодонорными, так и электроноакцепторными группами, что проявляется в увеличении спиновой делокализации по сравнению с незамещенными системами [14].

Авторы работы [6] исследовали влияние природы различных заместителей как в бензильном, так и в фенильном фрагменте иминов на выходы соответствующих фторсодержащих аминокислот. Полагают, что в общем случае просматривается тенденция к уменьшению выхода аминокислот с введением электроноакцепторных заместителей в ароматическое ядро как бензильного, так и фенильных фрагментов молекул иминов, которые находятся в прямом сопряжении с реакционным центром (атомом углерода $>C=N-$ связи), по которому происходит карбоксилирование. Наблюдаемое снижение выхода может быть связано с уменьшением электронной плотности на атоме углерода и его реакционной способности вследствие уменьшения нуклеофильных свойств при взаимодействии анион-радикала имиона с CO_2 [6].

Нами было рассмотрено распределение π -электронной плотности на атомах углерода и азота $>C=N-$ фрагмента в имионах 6–10, содержащих электроноакцепторные заместители в фенильном фрагменте. Результаты расчета представлены в табл. 2. Имины расположены в порядке возрастания эффективности выхода соответствующих аминокислот. Как показывает расчет, последовательное снижение выхода аминокислот (γ) в ряду: имин 6 ($\gamma=46\%$)—имин 7 ($\gamma=39\%$)—имин 8 ($\gamma=15\%$), по-видимому, следует связывать с заменой в фенильном фрагменте имиона атома фтора на хлор и бром соответственно. Анализ распределения электронной плотности на атомах реакционного фрагмента $>C=N-$ в этих молекулах показывает, что наблюдаемые изменения сопровождаются уменьшением электронной плотности на атоме углерода и увеличением на атоме азота: имин 6 ($qC=-0.277$ и $qN=0.087$), имин 7 ($qC=-0.082$ и $qN=-0.192$), имин 8 ($qC=-0.065$ и $qN=-0.276$).

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что основное изменение электронной плотности наблюдается на атоме азота, уменьшение которой сопровождается увеличением эффективности выхода аминокислоты. Четкой корреляционной зависимости изменения электронной плотности на

Т а б л и ц а 2

Распределение π -электронной плотности на атомах углерода и азота $>C=N-$ фрагмента в имионах с электроноакцепторными заместителями

Имин	Выход аминокислоты, %	ΔE , эВ	qC	qN
8	15	16.8	-0.065	-0.276
10	27	14.7	-0.110	-0.270
9	30	20.6	-0.101	-0.246
7	39	36.2	-0.082	-0.192
6	46	41.3	-0.277	0.087

атоме углерода и эффективности выхода аминокислот не наблюдается.

Ранее для комплексов с α -диимионами было установлено, что многие их свойства в возбужденных состояниях изменяются в соответствии с так называемым правилом энергетического интервала, то есть в первую очередь определяются разностью энергий основного и возбужденного состояния. Кроме того, предполагалась зависимость изменений длин связей и валентных углов в лигандах от распределения электронной плотности на орбитали лиганда, принимающей электрон с центрального атома. Приход электрона на π^* - или σ^* -орбиталь имиона вызывает изменение геометрической структуры молекулы. Установлено, что наибольшие изменения геометрии происходят в тех фрагментах иминов, на которых в AP сосредоточена спиновая плотность, воздействие которой на изменение соответствующих геометрических параметров определяется узловой структурой орбитали [15]. Именно по распределению спиновой плотности можно непосредственно судить о степени делокализации электрона по π -электронной системе имиона.

Таким образом, изменяя конформацию имиона, можно найти такую резонансную форму, в которой спиновая плотность на исследуемом фрагменте будет максимальной. Нами были рассмотрены три резонансные формы для исходного незамещенного имиона и иминов с атомами фтора в различных положениях в бензильном фрагменте (1–3). Резонансные формы иминов отличались наличием или отсутствием сопряжения с предполагаемым реакционным фрагментом $>C=N-$. Произведен оценочный расчет (с оптимизацией геометрии) для структур с торсионным углом 0°

(плоская молекула) и 90° (I – поворот фенильного фрагмента, при котором сопряжение не нарушено; II – поворот бензильного фрагмента, сопряжение с $>C=N-$ отсутствует).

В ряду исходная молекула (незамещенный имин)—имины 1—3 общая энергия резонансных форм молекул отличается на 0.13 и 1.25 эВ, 1.52 и 0.36, 1.28 и 0.37 эВ, а для имина 3 более стабильной является форма молекулы с перпендикулярно повернутым фенильным кольцом, и энергии этих форм отличаются на 1.96 и 2.13 эВ. В наших исследованиях определены энергия низшей вакантной молекулярной орбитали (НВМО), распределение π -заряда на фрагменте $>C=N-$ в исходных молекулах иминов, а также распределение полной π -электронной плотности и спиновой плотности на этой связи в АР. Установлено, что в основном состоянии АР иминов 3,4,6–8,10, а также в исходном незамещенном имине, НВМО является орбиталью σ -типа с энергией 1.63, 1.77, –1.2, –1.99, –2.9, 2.83 эВ соответственно. Энергия НВМО в молекулах данных иминов практически одинакова и составляет –10.4 эВ. Изменения положения ВЗМО и НВМО в основном состоянии данных АР (иминов 3,4,6–8,10) практически не наблюдается и потому энергетическая щель составляет: –4.39, 5.11, –4.48, –5.11, –5.75, 4.19, 3.99 эВ, что хорошо соответствует выходам продуктов реакции.

В основном состоянии АР иминов 1,2,5,9 НВМО представляет собой орбиталь π -типа, которая состоит в интересующей нас области фрагмента $>C=N-$ из атомных орбиталей (АО) P_z -типа атома азота и углерода. В табл. 3 приведены данные по распределению электронной (q) и спиновой (σ) плотности на исследуемом фрагменте в указанных АР.

Как видно из представленных данных, электронная плотность сосредоточена на атоме азота во всех АР, кроме 5. В то же время спиновая заселенность во всех АР смещена на атом углерода. Суммарная спиновая заселенность $\Sigma \sigma(C)+\sigma(N)$ на данном фрагменте во всех АР более 40 %, что хорошо коррелирует с величинами эффективности выхода аминокислот.

ВЫВОДЫ. Таким образом, изучено влияние электронного строения иминов на процессы электрохимического карбоксилирования. Показано, что рост стабильности анион-радикалов иминов ведет к уменьшению вероятности димеризации анион-радикалов и увеличению выходов аминокислот. Анализ электронного строения иминов позволяет

Т а б л и ц а 3

Распределение электронной ($q(C)$, $q(N)$) и спиновой ($\sigma(C)$, $\sigma(N)$) заселенности на фрагменте $>C=N-$ в АР иминов 1, 2, 5, 9

Заселенность	1	2	5	9
$q(C)$	–0.019	0.231	–0.482	0.348
$q(N)$	–0.312	–0.483	0.473	–0.102
$\sigma(C)$	0.222	0.380	0.372	0.221
$\sigma(N)$	0.185	0.309	0.109	0.182
$\Sigma \sigma(C)+\sigma(N)$, %	41	69	48	40
Выход (γ), %	47	85	54	30

до проведения препаративного карбоксилирования оценить выходы соответствующих N-фенилфенилглицинов. На основе корреляционных зависимостей сделаны выводы о реакционной способности иминов в реакциях электрохимического карбоксилирования, которые соответствуют полученным авторами [6] экспериментальным данным. Установлена линейная корреляция между величинами выходов аминокислот и электронными плотностями на соответствующих атомах. Показано, что большее значение π - и общей электронной плотности наблюдается у атома азота, тем самым $>C=N-$ двойная связь является вероятным центром для электрофильной атаки у азота и нуклеофильной у углерода.

РЕЗЮМЕ. Представлено результати квантово-хімічних розрахунків енергетичних характеристик молекул імінів та їхніх аніон-радикалів, що приймають участь у реакціях електрохімічного карбоксилювання з утворенням фторовмісних амінокислот. Порівняно експериментальні дані щодо виходів відповідних амінокислот і розраховані величини енергій утворення аніон-радикалів (АР) імінів, густини зарядів на реакційних фрагментах молекул і АР. Як показник ступеня делокалізації електронної густини використовували розподіл спінової густини по атомах в аніон-радикалах.

SUMMARY. The paper presents the results of quantum-chemical investigation of energy characteristics of imines molecule and their anion-radicals, which take place in reactions of electrochemical carboxylation and due to formation of fluorine-containing amino acids. The experimental results where the value of appropriate amino acids produced was compared with theoretically calculated results such as: the energy formation of anion radicals (AR) imines, the charge density on the reactive fragments of molecules and AR. As an indicator of the degree of

delocalization of electron density using the spin density distribution of atoms in the anion radicals.

1. *Molteni V., Penzotti J., Wilson D.M. et al.* // J. Med. Chem. -2004. -**47**. -P. 2426—2429.
2. *Солошонок В.А., Галаев И.Ю., Шишкіна И.П. и др.* // Биоорганическая химия. -1993. -**19**, № 4. -С. 467—472.
3. *Kukhar' V.P., Soloshonok V.A.* Fluorine-containing Amino Acids: Synthesis and Properties.- Chichester: John Wiley and Sons, 1995.
4. *Smart B.E.* // J. Fluorine Chem. -2001. -**109**. -P. 3—11.
5. *Ismail F.M.D.* // Ibid. -2002. -**118**. -P. 27—33.
6. *Koshechko V.G., Titov V.E., Bondarenko V.N., Pokhodenko V.D.* // Ibid. -2008. -**29**. -P. 701—706.
7. *Титов В.Е., Бондаренко В.М., Кошечко В.Г., Походенко В.Д.* // Теорет. и эксперим. химия. -2008. -**44**, № 5. -С. 271—277.
8. *Hess U., Thiele R.* // J. f. prakt. Chemie. Band. -1982. -Hft 3. -S. 385—399.
9. *Короткова И.В., Сахно Т.В.* // Журн. физ. химии. -1999. -**73**, № 1. -С. 83—86.
10. *Короткова И.В., Сахно Т.В.* // Укр. хим. журн. -2007. -**73**, № 11—12. -С. 82—86.
11. *Dust J.M., Arnold D.R.* // J. Amer. Chem. Soc. -1983. -**105**. -P. 1221—1227.
12. *Bordwell F. G., Bausch M.J.* // Ibid. -1986. -**108**. -P. 1979—1985.
13. *Adam W., Harrer H.M, Kita F., Nau W.M.* // Pure and Appl. Chem. -1997. -**69**, № 1. -P. 91—96.
14. *Высоцкий Ю.Б., Брянцев В.С.* // Теорет. и эксперим. химия. -2002. -**38**, № 6. -С. 337—340.
15. *Любимова О.О., Барановский В.И.* // Журн. структур. химии. -2003. -**44**, № 5. -С. 796—804.

Полтавское отделение Академии наук технологической кибернетики Украины

Поступила 14.07.2010