

Шифр «Аміноліз»

**«Квантово-хімічне дослідження механізму амінолізу
3,4-епоксисульфолана»**

Анотація

Актуальність роботи. Вивчення механізмів хімічних реакцій є одним з найважливіших завдань сучасної хімії. Коли механізм реакції детально вивчений (відомі всі проміжні стадії, будова інтермедіатів, є дані про можливу структуру перехідних станів), значно спрощується завдання вибору каталізатора, розчинника й інших умов проведення реакції для селективного одержання потрібних продуктів. Разом з тим, установлення механізму навіть найпростішої хімічної реакції є дуже важким завданням.

Актуальність дослідження епоксисульфоланів обумовлена насамперед їх високою реакційною здатністю по відношенню до широкого кола реагентів: спиртів, тіоспиртів, тіофенолів, тіоціанатів, ацилхлоридів, кислот.

Метою роботи є вивчити особливості взаємодії 3,4-епоксисульфалана з водним розчином аміаку, водою та гідрокси-аніоном, а також дослідити взаємодію 3,4-епоксисульфалана з водою в присутності каталізатора, детальний теоретичний аналіз.

Для досягнення поставленої мети необхідно розв'язати наступні **задачі**:

1. За допомогою квантово-хімічних розрахунків дослідити реакцію амінолізу 3,4-епоксисульфолана з водним розчином аміаку.
2. Дослідити механізм взаємодії 3,4-епоксисульфолана з водою в присутності каталізатора.

Використана методика дослідження. РСМ/М062Х із застосуванням наборів базисних функцій 6-31G* та 6-311++G**.

Загальна характеристика наукової роботи. Робота містить: вступ, два розділи, висновки, список використаної літератури. Кількість сторінок – 19; кількість рисунків – 2; кількість схем – 2; кількість використаних джерел – 15.

Ключові слова: аміноліз, 3,4-епоксисульфолан, цисоїдна і трансоїдна атака, каталіз.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
1. БУДОВА ТА РЕКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ СУЛЬФОЛАНОВМІСНИХ ЕПОКСИДНИХ СПОЛУК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	5
1.1. Сульфолановмісні епоксидні сполуки.....	5
1.2. Методи синтезу епоксисульфоланів.....	6
2. КВАНТОВО-ХІМІЧНІ РОЗРАХУНКИ РЕАКЦІЙ 3,4- ЕПОКСИСУЛЬФОЛАНУ (ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ).....	9
2.1. Дослідження механізму реакції амінолізу 3,4-епоксисульфолану водним розчином аміаку за допомогою квантово-хімічних розрахунків.....	9
2.2. Дослідження механізму взаємодії 3,4-епоксисульфолану з водою в присутності каталізатора.....	14
ВИСНОВКИ	17
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	18

ВСТУП

Механізм хімічної реакції – це сукупність елементарних стадій, з яких складається процес перетворення вихідних реагентів у продукти. Повна інформація про механізм повинна містити відомості про послідовність елементарних стадій перетворення, а також про природу всіх елементарних актів. Визначення цих параметрів є завданням одного з найбільш важливих розділів теоретичної органічної хімії, тому що пряме експериментальне виявлення певних характеристик внутрішніх механізмів, за рідкими винятками, неможливе.

Аліциклічні епоксидні сполуки являють собою багатообіцяючі в практичному відношенні і широко досліджувані органічні синтони, на основі яких отримано значне число фармакологічно активних сполук. Напруженість і полярність епоксидного циклу забезпечує оксиранам широкий спектр трансформацій під дією різних реагентів. Відмінною особливістю α -окисів в порівнянні з насиченими ациклічними ефірами є їх висока хімічна активність, яка проявляється передусім у реакціях розкриття епоксидного циклу під дією різноманітних реагентів.

1. БУДОВА ТА РЕКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ СУЛЬФОЛАНОВМІСНИХ ЕПОКСИДНИХ СПОЛУК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

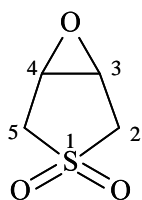
1.1. Сульфолановмісні епоксидні сполуки.

Аліциклічні епоксидні сполуки є широко досліджувані органічні синтони, на основі яких отримано значне число фармакологічно активних сполук, в тому числі які мають відношення до проблеми канцерогенезу. Напруженість і полярність епоксидного циклу забезпечує оксиранам широкий спектр трансформацій під дією різних реагентів. [1 – 3].

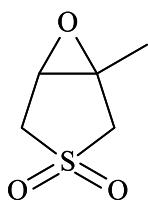
Відмінною особливістю α -окисів у порівнянні з насиченими ациклічними ефірами є їх висока хімічна активність, яка проявляється передусім у реакціях розкриття епоксидного циклу під дією різноманітних реагентів.

У цьому огляді приділено увагу синтезу епоксидних сполук, що включають сульфолановий тіолан-1,1-діоксидний цикл, їх біологічній активності та практичному застосуванню. Інтерес до хімії епоксисульфоланів обумовлений перш за все високою реакційною здатністю останніх щодо широкого кола реагентів: амінів, азидів, спиртів, тіолів, фенолів, тіофенолів та інш. З огляду на доступність і можливість промислового одержання багатьох епоксисульфоланів, а також різноманітну біологічну активність сполук, отриманих на їх основі, слід визнати актуальність вивчення сполук цієї групи [4; 5].

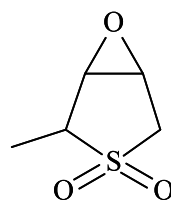
1.2 Методи синтезу епоксисульфоланів. Серед величезної кількості епоксидних сполук, кількість речовин, що мають у своїй структурі сульфолановий фрагмент, вельми обмежена. У сучасній літературі описані такі епоксисульфолани (рис. 1):



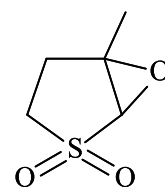
1.1



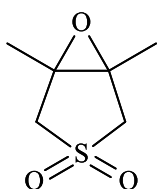
1.2



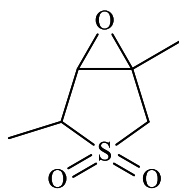
1.3



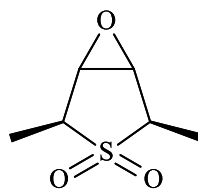
1.4



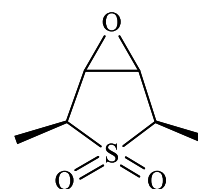
1.5



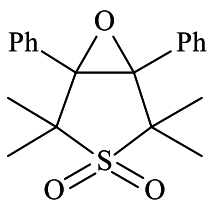
1.6



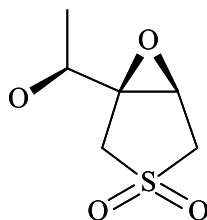
1.7



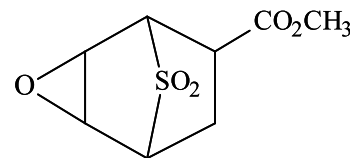
1.8



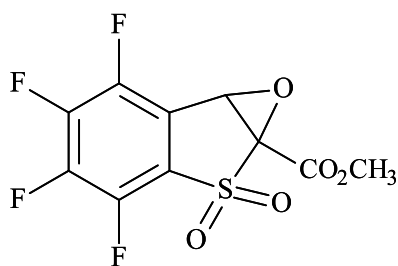
1.9



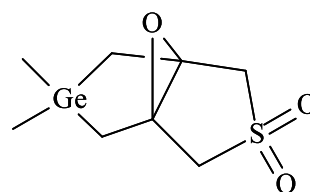
1.10



1.11



1.12



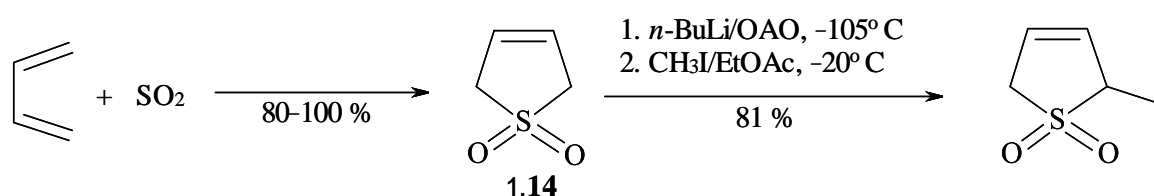
1.13

Рис.1. 3,4-епоксисульфолан 1.1 та деякі його відомі аналоги.

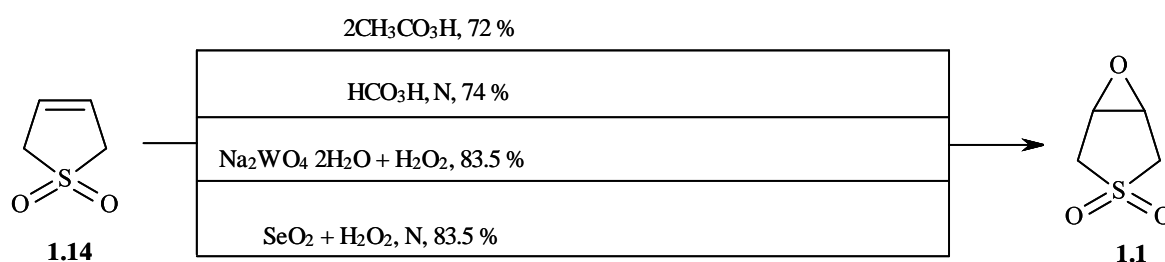
З наведених сполук найбільш вивченим є 3,4-епоксисульфолан 1.1. Вперше він був отриманий (Ван Лохізен і Бейкер, 1949) елімінуванням бромистого водню з 4-бром-3-гідроксисульфолана у присутності водної

суспензії карбонату барію при 80°C (вихід 75%). Найбільш прийнятним методом отримання епоксиду 1.1 і деяких його аналогів 1.2; 1.3; 1.5; 1.6–1.8 є епоксидування подвійного зв'язку промислово доступного сульфолену–3 або його метилвмісних аналогів. Можливість отримання бутадієнсульфонів в промислових масштабах обумовлена легко протікаючою високостереоспецифічною реакцією циклоприєднання діоксиду сірки до різних спряжених дієнів [4;8;9].

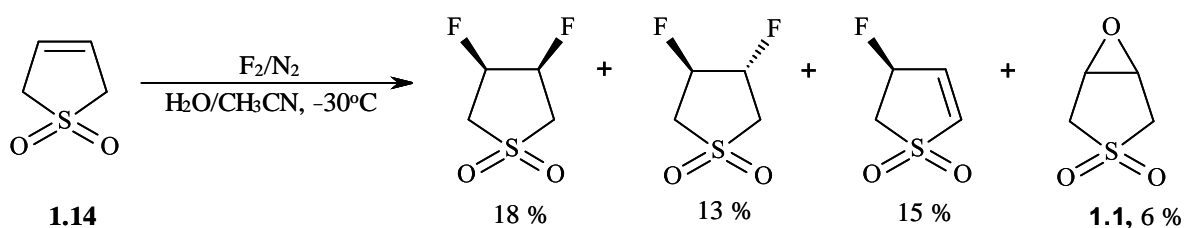
Цікаво зазначити, що можливе введення метильних (та інших) груп у вихідний сульфолен через присутність СН–кислотних центрів у α -положеннях по відношенню до сульфонільної групи [9;10]:



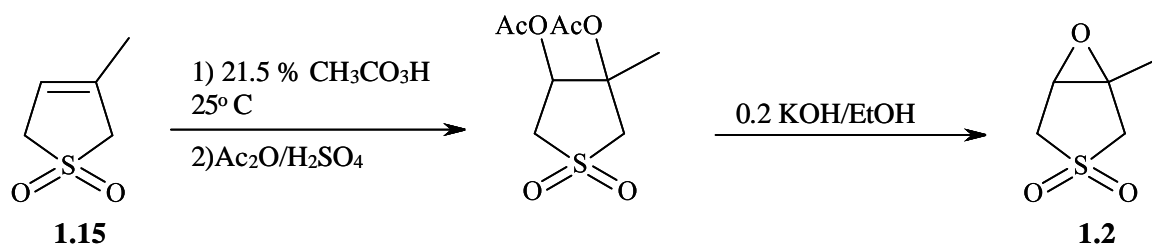
Повне вивчення епоксидування сульфолену–3 у різних умовах проведено такими вченими: Дітманн, Сторк, Штюрценхофкер, найбільш вдалі приклади окислення показані нижче:



Епоксид 1.1 можна виділяти за допомогою колонкової хроматографії з виходом 6% в якості одного з продуктів фторування сульфолену 1.14 [7].



Вперше цей епоксид синтезували в 1938 році, виходячи з β -ізопренсульфона 1.15:



2. КВАНТОВО-ХІМІЧНІ РОЗРАХУНКИ РЕАКЦІЙ 3,4-ЕПОКСИСУЛЬФОЛАНУ (ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ) 3,4-

2.1 Дослідження механізму реакції амінолізу 3,4-епоксисульфолану водним розчином аміаку за допомогою квантово-хімічних розрахунків.

Взаємодія 3,4-епоксисульфолана (1) з водним розчином аміаку, приводить до утворення транс- та цис-аміноспиртів (3а та 3b). Може бути запропоновано декілька можливих шляхів протікання реакції, а саме: шляхи A1, A2 – класичне транс-розкриття епоксидного циклу внаслідок тилової атаки (S_N2 -подібний механізм), шлях B1, B2 – цис-розкриття епоксиду та шлях C, C1 – ізомеризація в спирт (2), до подвійного з'вязку якого відбувається анти- або син-приєднання аміака (шляхи D1, D2, D3, E1, E2, E3) (схема 1).

Однак, отримані експериментальні дані не дозволяють зробити однозначний висновок щодо механізму протікання реакції: чи реалізуються виключно шляхи C-E, або ж можливе також одночасне протікання конкуруючих процесів (шляхи A1, A2, B1, B2), які також можуть призводити до утворення ізомерних аміноспиртів (3а та 3b). Тому особливості амінолізу 3,4-епоксисульфолана (1) аміаком у водному середовищі описані з залученням квантово-хімічних розрахунків (програмний пакет Gaussian 09, наближення M06-2X/6-31++G**); вплив розчинника враховано за допомогою методу континууму, який поляризується (модель SMD) та з використанням супермолекулярного наближення [11-15]. Частоти гармонійних коливань були розраховані для визначення стаціонарних точок (мінімуми з усіма позитивними частотами; перехідному стану відповідає наявність однієї уявної частоти).

Структури відповідних перехідних станів, які отримані у результаті дослідження лімітуючих стадій можливих шляхів (A-E) подано на рис. 2. Розраховані значення енергій активації утворення транс- та цис-аміноспиртів

(3a та 3b) скориговані відносно енергії нульових коливань (коефіцієнт 0.980627) та наведені на схемі 1.

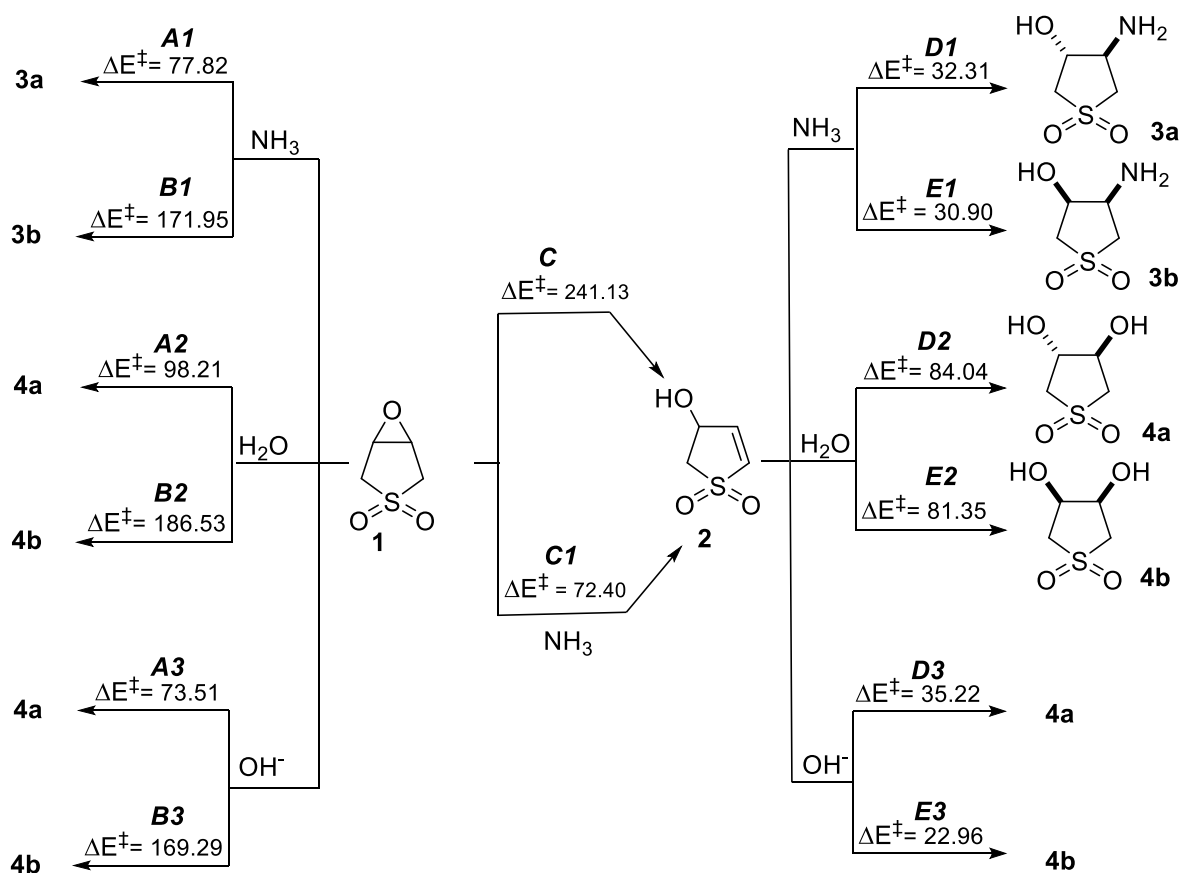


Схема 1. Можливі шляхи реакції взаємодії 3,4-епоксисульфолана з водою, аміаком та гідрокси-аніоном. Значення енергій активації (ΔE^\ddagger) вказані в кДж/моль.

Як видно з отриманих даних, значення енергії активації при реалізації шлях A1, A2 (класичне транс-розкриття епоксидного циклу) нижче, ніж у випадку шляху B1, B2 (схема 1). Це пов'язане з тим, що при цис-розкритті утворюється більш стиснений перехідний комплекс: в утворенні містка з водневих зв'язків, через який в подальшому відбувається перенос протону від молекули нуклеофілу, що атакує, на атом Оксигену епоксидного циклу, бере участь три молекули води; тоді як у випадку транс-атаки - дві молекули. З огляду на високе значення енергії активації для цис-розкриття епоксиду (1) (шлях B), цей напрям не реалізується.

Ізомеризація епоксиду (1) в 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксид (2) (схема 1) може відбуватися внаслідок мономолекулярного перегрупування (перехідний стан ПС С, рис. 2), яке характеризується високою енергією активації (241.13 кДж/моль). Можна припустити, що наявність молекул, які можуть приймати участь у переносі протону, сприятиме зниженню енергії активації. Так, за каталізу комплексом $\text{NH}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, перегрупуванню епоксисульфолану (1) відповідає енергія активації 72.40 кДж/моль (шлях С1, ПС С1, рис. 2). При цьому варто зазначити, що перехідний стан С1 відповідає узгодженому, але дуже асинхронному процесу, в якому протон з групи CH_2 передається атому Нітрогену, при цьому довжина зв'язку Н-Оер, що утворюється, знаходиться в межах водневого зв'язку (близько 2Å). Структури перехідного стану видно (ПС С1, рис. 2), що перенос протону відбувається під дією молекули аміака через місток водневих зв'язків, в якому бере участь 4 молекули води, що корелюється із експериментальними даними.

Серед можливих напрямків А-С (схема 1), значення енергії активації для шляху С найменше, а, отже, це найбільш енергетично вигідний напрямок протікання реакції. Ізомерні транс- та цис-аміноспирти (3а та 3б) переважно утворюються при подальшому анти- та син-приєднанні аміаку у 3 положення сульфоланового циклу спирту (2) (шляхи D, E). При цьому в перехідному стані реалізується координація атома Нітрогену аміаку не безпосередньо з атомом Гідрогену гідроксильної групи, а через молекулу води (ПС D, ПС E, рис. 2), що сприяє збільшенню реакційної здатності аміну. Зважаючи на те, що реакція амінолізу протікає у водному середовищі, то варто врахувати протікання тих же процесів (транс- та цис-розкриття епоксиду (1), анти- або син-приєднання до подвійного зв'язку спирту (2)) за участю конкуруючих нуклеофілів – води та гідроксид-іонів. Структури відповідних перехідних станів подано на рис. 2. Оскільки вода є слабкішим нуклеофілом, ніж аміак та гідроксид-іон, то значення енергій активації для тих же процесів є прогнозовано вищими; однак в усіх випадках тилова атака нуклеофілу на епоксид (1) є вигіднішою, порівняно із фронтальною (цис-розкриття). При цьому ізомеризація

епоксисульфолану (1) в 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксид (2) лишається найбільш енергетично вигідним напрямком протікання реакції.

Тож, утворення діолів (4a та 4b) може відбуватися при транс-розкритті 3,4-епоксисульфолану (1) гідроксид-іоном або водою, а також при анти- та син-приєднанні молекули води або гідроксид-іону до подвійного зв'язку спирту (2).

Варто зазначити, що хоча значення енергій активації для транс-розкриття епоксиду (1) гідроксид-іоном та приєднання його до сполуки (2) мало відрізняються порівняно із аміаком, однак аміноспирти (3a та 3b) є основними продуктами реакції через значно більшу концентрацію аміаку у розчині, порівняно з гідроксид-іонами. Таким чином, показано, що взаємодія епоксисульфолану (1) з водним розчином аміаку переважно відбувається шляхом його ізомеризації у 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксид (2) за каталізу комплексом $\text{NH}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, при цьому, з огляду на наявність ряду конкуруючих нуклеофілів, утворюються ізомерні аміноспирти (3a та 3b) та діоли (4a та 4b).

Найбільш вірогідними шляхами утворення сполук (4a та 4b) є транс-розкриття 3,4-епоксисульфолану (1) гідроксид-іоном або водою, а також анти- та син-приєднання молекули води або гідроксид-іону до подвійного зв'язку спирту (2). Хоча значення енергій активації для транс-розкриття епоксиду (1) гідроксид-іоном та приєднання його до сполуки (2) мало відрізняються порівняно із аміаком, однак транс- та цис-4-аміно-3-гідроксисульфолани (3a та 3b) є основними продуктами реакції через більшу нуклеофільність аміаку в порівнянні з водою, та значно менший вміст гідроксид-іонів у розчині. Варто відзначити, що ізомерні транс- та цис-аміноспирти (3a та 3b) переважно утворюються при анти- та син-приєднанні аміаку у 3 положення сульфоланового циклу спирту (2). Класичне транс-розкриття епоксидного циклу сполуки (1) внаслідок тилової атаки аміака вносить незначний вклад в накопичення транс-ізомеру (3a).

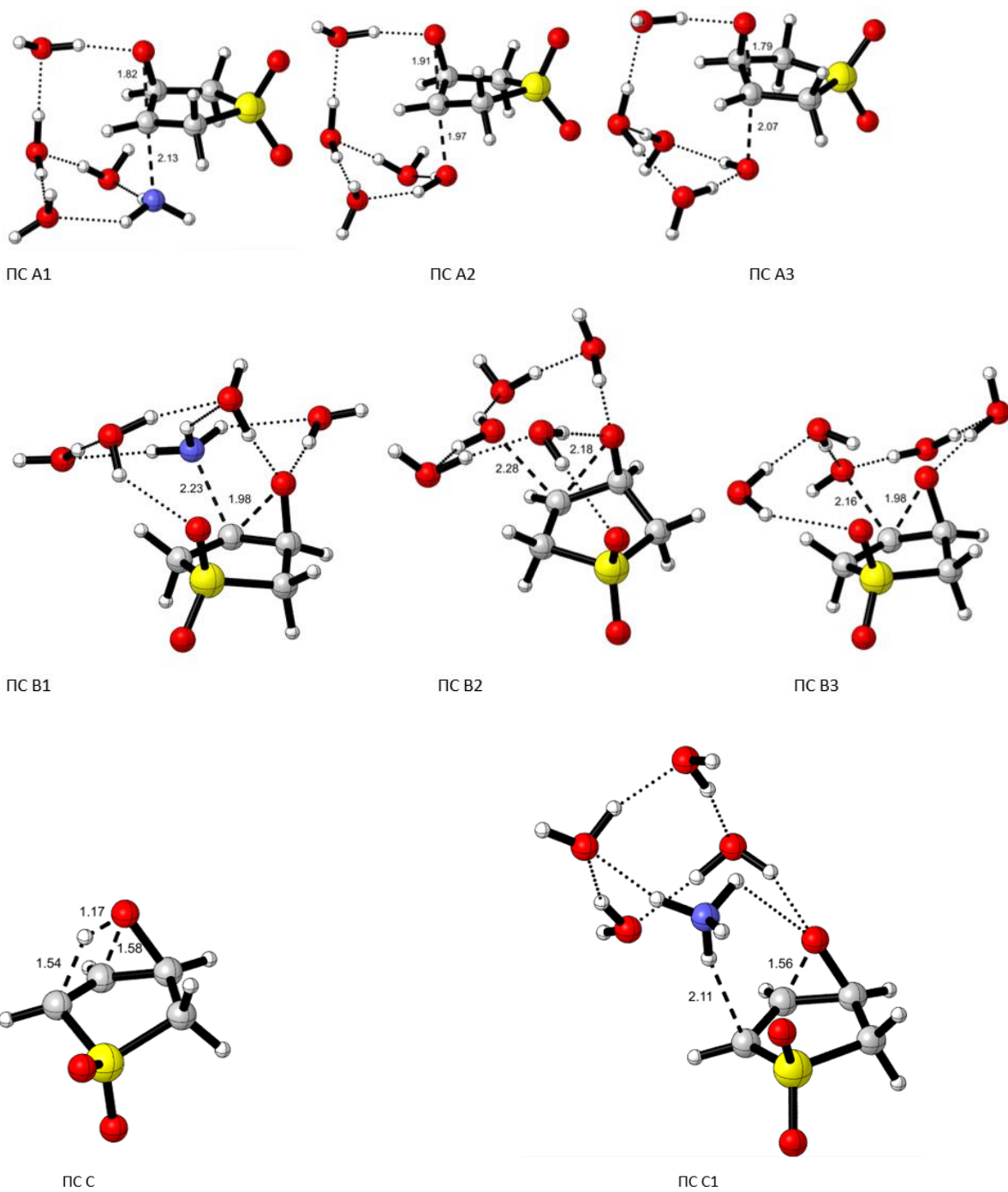


Рисунок 2. Структури перехідних станів (ПС).

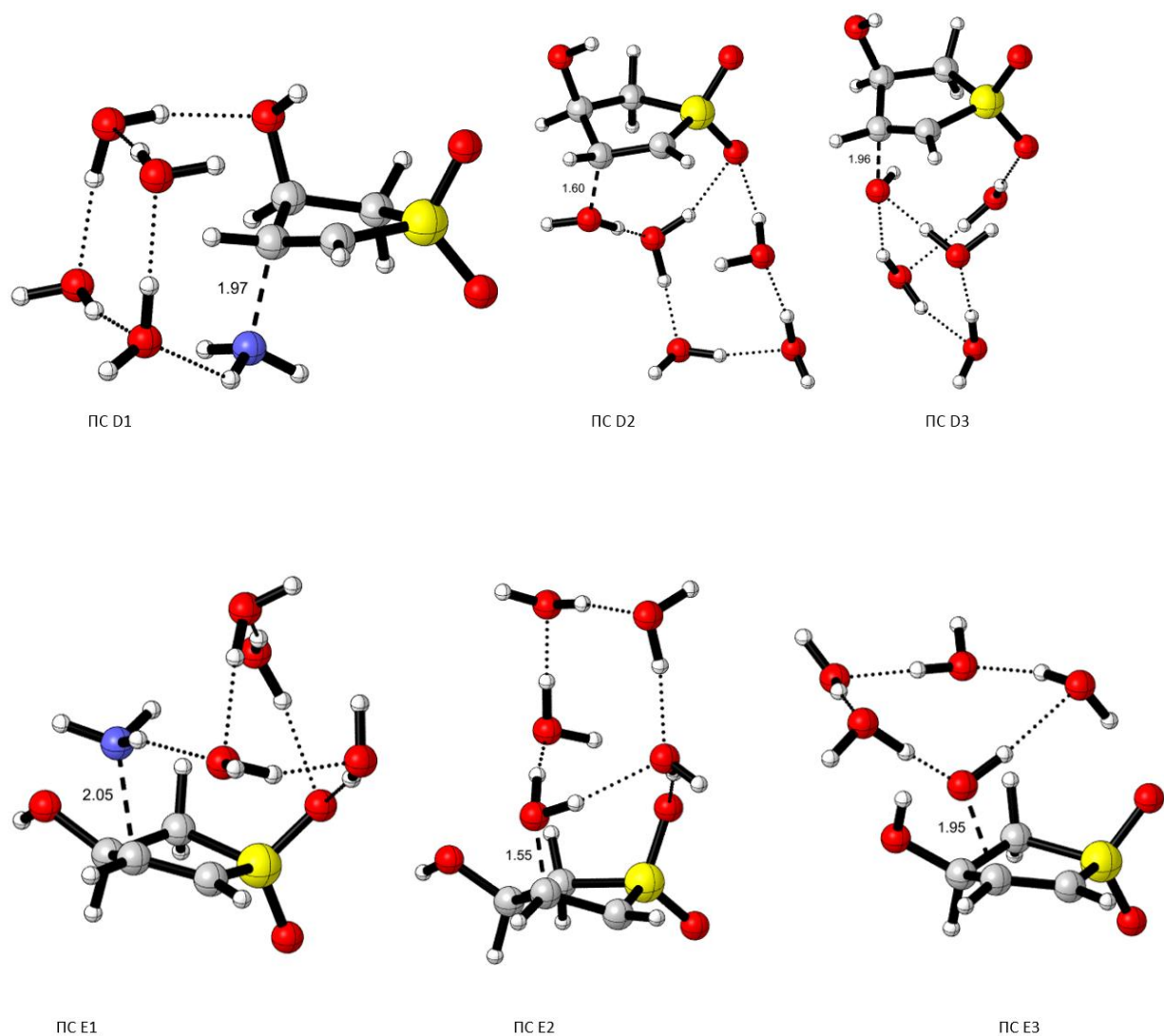


Рисунок 2 (продовження). Структури перехідних станів.

2.2 Дослідження механізму взаємодії 3,4-епоксисульфолану з водою в присутності каталізатора.

За допомогою методу РСМ/М06-2Х/6-31++G(d,p) нами було проведено квантово-хімічне дослідження механізму взаємодії 3,4-епоксисульфолану з молекулою води в присутності таких молекул як каталізаторів: NH_3 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ та H_2O .

У ході дослідження було встановлено, що на першій стадії найбільш вигідним є перегрупування епоксидної сполуки в аліловий спирт. Ізомеризація епоксиду (1) в 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксид (2) (схема) може відбуватися внаслідок мономолекулярного перегрупування, яке характеризується високою енергією активації (241.13 кДж/моль). Можна припустити, що наявність молекул, які можуть приймати участь у переносі протону, сприятиме зниженню енергії активації. Так, за каталізу комплексом $\text{NH}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, перегрупуванню епоксисульфолану (1) відповідає енергія активації 74.60 кДж/моль. З структури перехідного стану видно, що перенос протону відбувається під дією молекули аміака через місток водневих зв'язків, в якому бере участь 4 молекули води, що корелюється із експериментальними даними.

Після перегрупування епоксидної сполуки в аліловий спирт 2 (шлях а), відбувається син- та анти- приєднання нуклеофілу до подвійного зв'язку сполуки (2).

Показано, що шляхи утворення стереоізомерних діолів транс- і цис-3,4-дігідроксисульфоланів 3а та 3б характеризуються близькими величинами енергій активації. При використанні в якості каталізатору води енергія активації транс-3,4-дігідроксисульфолану становить 31.26 кДж/моль, а цис-3,4-дігідроксисульфолану - 33.35 кДж/моль.

Знайдені перехідні стани приєднання води до алілового спирту в присутності аніліну як каталізатора. Енергія активації транс-3,4-дігідроксисульфолану становить 29.16 кДж/моль, а цис-3,4-дігідроксисульфолану 30.05 кДж/моль (схема 2).

Найбільш ефективним є процес каталізу молекулою аміаку (шляхи d та e). Енергія активації транс продукту становить 24.17 кДж/моль, цис - 23.15 кДж/моль. Ізомерні транс- та цис-аміноспирти переважно утворюються при подальшому анти- та син-приєднанні аміаку у 3 положення сульфоланового циклу спирту. Експериментальні дані підтверджують

наявність суміші діолів 3a та 3b при обробці епоксиду (1) надлишком водного розчину аміаку.

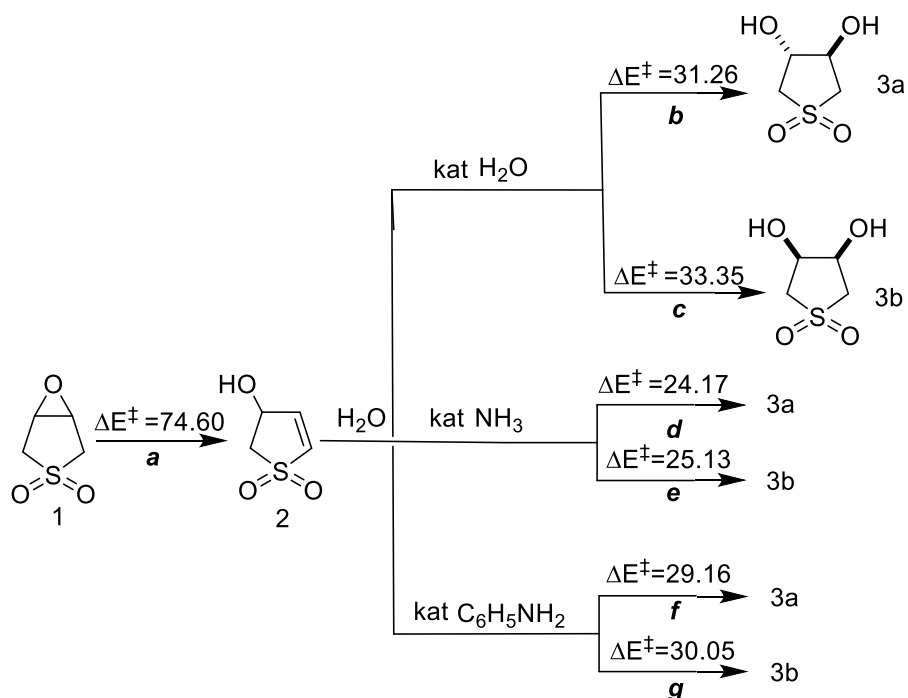


Схема 2. Можливі шляхи взаємодії 3,4-епоксисульфолану з молекулою води (каталізатори – вода, аміак, анілін). Значення енергій активації (ΔE^\ddagger) вказані в кДж/моль

ВИСНОВКИ

1. Взаємодія епоксисульфолану з водним розчином аміаку переважно відбувається шляхом його ізомеризації у 3-гідрокси- 2,3-дігідротіофен-1,1-діоксид за каталізу комплексом $\text{NH}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, при цьому, з огляду на наявність ряду конкуруючих нуклеофілів, утворюються ізомерні аміноспирти та діоли.
2. Найбільш вірогідними шляхами утворення сполук є транс-розкриття 3,4-епоксисульфолану гідроксид-іоном або водою, а також анти- та син-приєднання молекули води або гідроксид-іону до подвійного зв'язку спирту.
3. При взаємодії 3,4-епоксисульфолану з молекулою води в водному розчині за наявності каталізаторів (вода, анілін, аміак) найбільш ефективним є каталіз молекулою аміаку.
4. Шляхи утворення стереоізомерних діолів транс- і цис-3,4-дігідроксисульфоланів характеризуються близькими величинами енергій активації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Синтезы органических препаратов: под. ред. Б. А. Казанского. Сб. 4. – М., 1953. – 557–558 с.
2. Касьян Л. И. Алициклические эпоксидные соединения. Методы синтеза / Л. И. Касьян, М. Ф. Сеферова, С. И. Оковитый. – Д., 2003. – 210 с.
3. Касьян, Л. И. Алициклические эпоксидные соединения. Реакционная способность / Л. И. Касьян, А.О. Касьян, С. И. Оковитый, И. Н. Тарабара. – Д., 2003. – 516 с.
4. Пат. 2007056157 Япония. Cellulose ester film containing epoxides, its manufacture by film formation using melting state, and its optical film, polarizer, and LCD / K. Nakamura, T. Suzuki, S. Kawabe, T. Konishi, A. Takeda, K. Kiyohara – № 2005–244221; Заявл. 25.08.2005; Опубл. 08.03.2007.
5. Куршева Л. И. Молекулярное строение ряда эпоксисульфоланов и продуктов их взаимодействия с азидом натрия / Л. И. Куршева, О. Н. Катаева, И. А. Литвинов, В. А. Наумов // Журн. структ. хим. – 1992. – Т. 33, № 1. – С. 145–150 .
6. Loev B. Sulfolane derivatives / B. Loev // J. Org. Chem. – 1961. – Vol. 26, № 11. – P. 4394–4399.
7. Nowak I. Toward the synthesis of novel fluorinated building blocks: 3,4-difluorothiophene–1,1–dioxide / I. Nowak, L. M. Rogers, J. S. Thrashe // J. Fluor. Chem. – 1999. – Vol. 93, № 1. – P. 27–31.
8. Ланге С. А. Получение сульфолена–3 / С. А. Ланге, В. Н. Масютин, Ю. И. Кузнецов, А. Я. Колбасин, М. А. Газизов // Хим. промышл. – 1977. – № 2 С. 94–98.
9. Левина Р. Я. Практические работы по органической химии. Вып. 5. / Р. Я. Левина, В. Р. Скварченко, Ю. С. Шабаров. – М., 1978. – 248 с.
10. Chou T.–S. One–Pot Sequential Acylation / Alkylation Reactions of 3–Sulfolenes / T.–S. Chou, H.–H. Tso, L. C. Lin // J. Org. Chem. – 1986. – Vol. 51, № 7. – P. 1000–1002.

11. Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel et al. – Inc.: Wallingford CT. – 2009.
12. Poppinger D. On the calculation of transition states // Chem. Phys. Lett. – 1975. – Vol. 35. – P. 550–554.
13. Gronert S., Lee J. M. Gas phase reactions of methyloxirane with HO⁻ and methylthiirane with HO⁻ and HS⁻. An ab initio study of addition and elimination // J. Org. Chem. – 1995. – Vol. 60, N 14. – P. 4488–4497.
14. Lau E.Y., Newby Z.E., Bruice T. C. A Theoretical examination of the acid-catalyzed and noncatalyzed ring-opening reaction of an oxirane by nucleophilic addition of acetate. Implications to epoxide hydrolases // J. Am. Chem. Soc. – 2001. – Vol. 123, N 14. – P. 3350–3357.
15. Квантово-химическое исследование алициклических эпоксидных соединений / Касьян Л. И., Горб Л. Г., Сеферова М. Ф. и др. // Журн. орган. хим. – 1990. – Т. 26, вып. 1. – С. 3–10.