

47

На правах рукописи



**РУСАКОВ**  
**Юрий Юрьевич**

**СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛА  
МЕТОДАМИ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР И КВАНТОВОЙ ХИМИИ**

Специальность 02.00 03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук



003 158636

Иркутск – 2007

Работа выполнена в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского  
Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель	доктор химических наук, профессор Кривдин Леонид Борисович
Официальные оппоненты	доктор химических наук, профессор Воронов Владимир Кириллович  доктор химических наук, профессор Витковская Надежда Моисеевна
Ведущая организация	Казанский государственный университет

Защита состоится 16 октября 2007 года в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 003 052 01 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора химических наук при Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по адресу 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН

Автореферат разослан 14 сентября 2007 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета д х н



Тимохина Л. В

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы Интерес к химии пиррольных соединений исключительно высок как в синтетическом плане, так и с точки зрения их практического применения. Известно большое число природных объектов растительного и животного происхождения, содержащих пиррольный фрагмент антибиотика, феромоны, токсины, алкалоиды. Пиррольные системы входят в состав хлорофилла, гемоглобина, витамина В<sub>12</sub>, участвующих в фиксации солнечной энергии, переносе кислорода в живых организмах и других жизнеобеспечивающих процессах. Исключительно важным является и вопрос стереохимического строения этих соединений, которое во многом определяет их реакционную способность и практически важные свойства. Особый интерес представляет стереохимический аспект строения производных пиррола, связанный с внутренним вращением заместителей относительно плоскости пиррольного цикла. Для решения этих вопросов весьма перспективным представляется использование констант спин-спинового взаимодействия с участием ядер углерода, проявляющих ярко выраженную стереоспецифичность к взаимной ориентации химических связей, неподеленных электронных пар гетероатомов, внутреннему вращению заместителей и других структурных факторов, позволяющих использовать эти параметры для решения целого ряда стереохимических задач. Особое внимание в данной работе уделено развитию высокоточных неэмпирических методик современной квантовой химии для расчета констант спин-спинового взаимодействия в сочетании с их экспериментальным измерением для использования в стереохимических исследованиях производных пиррола.

Данная работа выполнена в рамках приоритетного направления РАН "Экспериментальное и теоретическое изучение химических превращений, строения и свойств веществ и материалов. Развитие современных физико-химических методов исследования" по плану НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по проекту "Строение, стереоэлектронные эффекты и свойства гетероатомных соединений (включая гетероциклические) по данным современных методов спектроскопии и квантовой химии" при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 05-03-32231 "Структурные и стереохимические исследования гетероатомных и гетероциклических соединений на основе констант спин-спинового взаимодействия между ядрами углерода").

Цель работы Изучение стереохимического строения производных пиррола на основе констант спин-спинового взаимодействия с участием ядер углерода современными методами квантовой химии и спектроскопии ЯМР.

Научная новизна и практическая значимость работы Впервые проведены неэмпирические квантовохимические расчеты высокого уровня прямых, геминальных и вицинальных констант спин-спинового взаимодействия с участием ядер углерода в *N*-винил- и 1-*H*-пирролах и установлена их ярко выраженная стереоспецифичность, связанная с внутренним вращением заместителей в пиррольном цикле, что позволяет их использовать в стереохимическом анализе широкого ряда производных пиррола.

Разработана методика высокоточного неэмпирического расчета констант спин-спинового взаимодействия на уровне поляризационного пропагатора второго порядка (SOPPA) с использованием специальных корреляционно-согласованных базисных наборов, расширенных плотными функциями учета внутренней корреляции, с

непрерывным усреднением по конформационным состояниям молекулы, основанном на численном решении вращательного одномерного уравнения Шредингера

При использовании современных методик спектроскопии ЯМР, а также по результатам теоретического конформационного анализа на уровне MP2/6-311G\*\* и высокоточного неэмпирического расчета констант спин-спинового взаимодействия  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$  методом SOPPA в сравнении с экспериментом сделаны выводы о стереохимическом строении широкого ряда производных пиррола, включая 2-алкил-, 2-арил- и 2-гетарил-*N*-винилпирролы, 2-арилазо-*N*-винилпирролы, пирролилпиридины, 2-(1-гидрокси-2,2-дицианоэтил)-1*H*- и *N*-метилпирролы и 2-карбамоил-3-иминопирролизинны

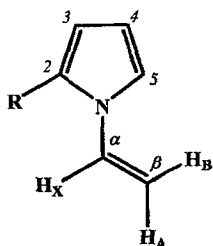
Апробация работы и публикации По теме диссертации опубликовано 6 статей в центральных российских и международных журналах и тезисы 6 докладов на всероссийских и международных конференциях. Основные результаты диссертационной работы были представлены на IV Всероссийской конференции "Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях" (Казань, 2005), Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А Н Коста (Москва, 2005), Международной конференции "Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности", посвященной 145-летию теории строения органических соединений А М Бутлерова и 100-летию памяти о Ф Ф Бейльштейне (Санкт-Петербург, 2006), IX научной школе-конференции по органической химии (Москва, 2006), Всероссийской научной конференции "Современные проблемы органической химии", посвященной 100-летию со дня рождения академика Н Н Ворожцова (Новосибирск, 2007) и XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии, посвященному 100-летию Менделеевских съездов (Москва, 2007)

Структура и объем диссертации Диссертация изложена на 155 страницах текста, содержит 17 таблиц, 53 рисунка и состоит из списка используемых сокращений, введения, трех глав, выводов и списка литературы, насчитывающего 140 наименований

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Конформационный анализ 2-замещенных *N*-винилпирролов

Проведено систематическое изучение стереохимического поведения КССВ с участием ядер углерода *N*-винилпиррольного фрагмента с целью их использования в конформационном анализе производных пиррола на примере наиболее известных представителей этого ряда – 2-метил-*N*-винилпиррола (1), 2-*трет*-бутил-*N*-винилпиррола (2), 2-фенил-*N*-винилпиррола (3), 2-(2-фурил)-*N*-винилпиррола (4) и 2-(2-тиенил)-*N*-винилпиррола (5)



- 1 R = Me
- 2 R = *t*-Bu
- 3 R = Ph
- 4 R = 2-furyl
- 5 R = 2-thienyl

Для изучения конформационного строения 2-замещенных *N*-винилпирролов были проведены подробные теоретические исследования их конформационных состояний, обусловленных внутренним вращением *N*-винильной группы относительно связи N–C<sub>α</sub>. Методом MP2/6-311G\* была построена теоретическая зависимость полной относительной энергии и рассчитанное на ее основе угловое распределение плотности вероятности вращательных конформаций изученных соединений, что проиллюстрировано на рис 1

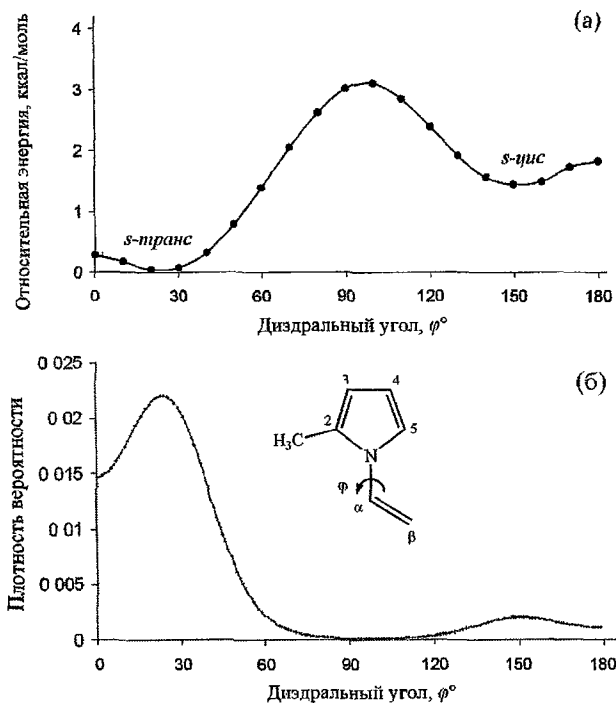


Рис 1 Потенциальная кривая внутреннего вращения вокруг связи N–C<sub>α</sub> (а) и угловое распределение плотности вероятности заселенности вращательных конформаций (б) 2-метил-*N*-винилпиррола (1), рассчитанные методом MP2/6-311G\*

Для оценки распределения состояний 2-замещенных *N*-винилпирролов по вращательным конформациям был использован подход, основанный на численном решении одномерного стационарного уравнения Шредингера в случае вращения для частицы, находящейся в периодическом потенциальном поле. Этот подход позволяет определить приблизительное положение энергетических уровней и вид соответствующих им волновых функций на основе потенциальной кривой внутреннего вращения. Приведенные моменты инерции заместителей были рассчитаны на основе равновесных геометрических параметров, усредненных по вращательным состояниям молекул. На основании проведенных расчетов было установлено, что 2-замещенные *N*-винилпирролы существуют в равновесной смеси двух дважды энергетически вырожденных конформеров, *s-транс* и *s-цис*, в соотношении в среднем 90/10 %, причем оба конформера характеризуются выходом *N*-винильной группы из плоскости пиррольного цикла до 45-50°.

Для изученных соединений был проведен расчет и построены зависимости наиболее информативных КССВ  $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$  и  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  от угла поворота *N*-винильной группы относительно плоскости пиррольного цикла. Здесь и далее расчет КССВ проводился с учетом всех четырех нерелятивистских вкладов, Ферми-контактного  $J_{\text{FC}}$ , спин-дипольного  $J_{\text{SD}}$ , диамагнитного спин-орбитального  $J_{\text{DSO}}$  и парамагнитного спин-орбитального  $J_{\text{PSO}}$ , на уровне поляризационного пропагатора второго порядка (SOPPA) с применением специальных корреляционно-согласованных базисных наборов, расширенных плотными функциями учета внутренней корреляции. Полученные диэдральные зависимости КССВ были усреднены путем анализа теоретического распределения по различным вращательным состояниям *N*-винильной группы на основе функции распределения плотности вероятности вращательных конформаций (Рис 1б). Усредненные таким образом теоретические значения КССВ  $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$  и  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  с очень хорошей точностью согласуются со своими экспериментальными значениями, измеренными, соответственно, из спектров 2D INADEQUATE и 2D HMBSC, как проиллюстрировано на рис 2 и 3.

Также было проведено изучение внутреннего вращения фенильной группы вокруг связи  $\text{C}_2-\text{C}_1$  в 3 и фурильной группы вокруг связи  $\text{C}_2-\text{C}_2$  в 4. На основании рассчитанных диэдральных зависимостей КССВ  $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$  и  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ , проиллюстрированных на рис 4 и 5, в сравнении с экспериментом было установлено, что фенильная группа в 3 имеет значительный выход из плоскости пиррольного цикла, достигающий 40-50°, а фурильная группа в 4 находится в двух вращательных состояниях *s-цис* и *s-транс* в соотношении ~55/45 %, соответственно.

Для получения данных о конформационном составе изученного ряда 2-замещенных *N*-винилпирролов 1 – 5 была использована методика, основанная на анализе модельных диэдральных зависимостей КССВ  $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$  и  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ , имеющих наибольший диапазон изменения при повороте *N*-винильной группы, в качестве которых были взяты наиболее информативные константы соединений 1 и 3. Все эти константы были аппроксимированы рядами Фурье, на основании чего были построены соответствующие системы уравнений с тремя неизвестными, включающими диэдральный угол выхода из плоскости *N*-винильной группы в *s-транс* конформере, соответствующий диэдральный угол в *s-цис* конформере и само соотношение конформеров. При подстановке в эту систему уравнений соответствующих экспериментальных значений КССВ данные параметры были получены для каждого соединения в ряду 1 – 5 (табл. 1).

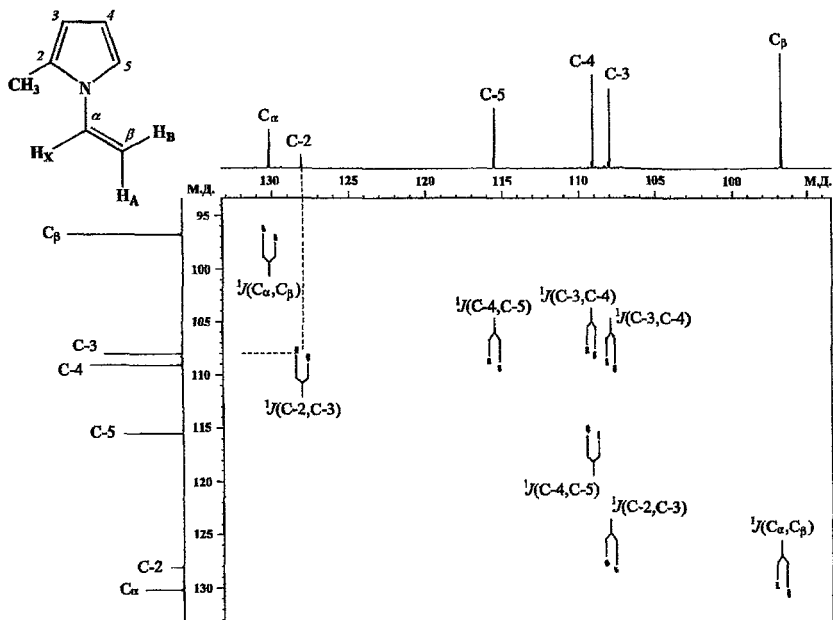


Рис 2 Спектр 2D INADEQUATE  $^{13}\text{C}$  2-метил-N-винилпиррола (1) в  $\text{CDCl}_3$

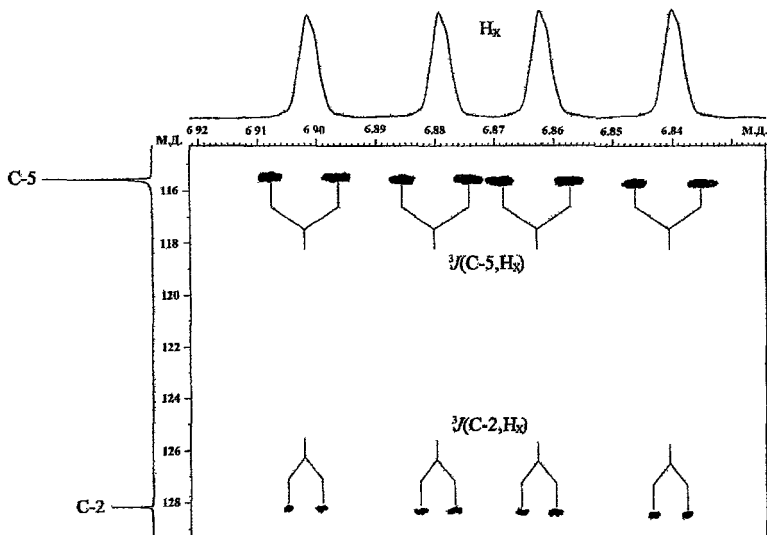


Рис 3 Спектр 2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  2-метил-N-винилпиррола (1) в  $\text{CDCl}_3$

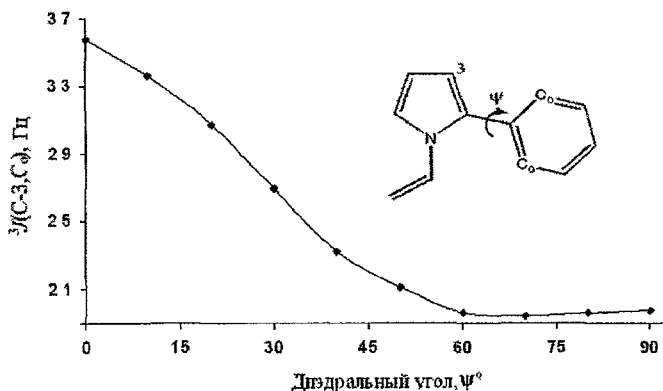


Рис 4 Угловая зависимость усредненной по симметрии константы  $^3J(C-3, C_0)$  в 2-фенил-*N*-винилпирроле (3), рассчитанная методом SOPPA

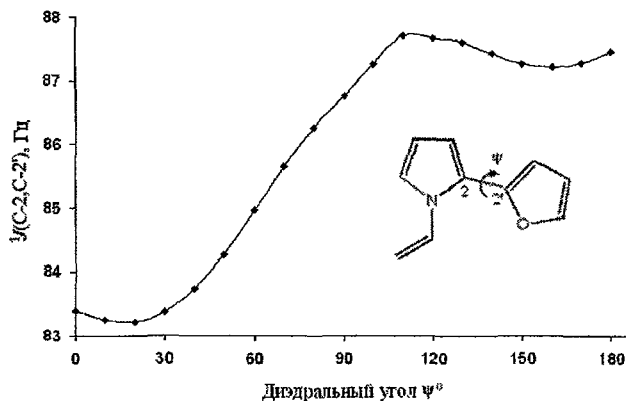


Рис 5 Угловая зависимость константы  $^1J(C-2, C-2')$  в 2-(2-фурил)-*N*-винилпирроле (4), рассчитанная методом SOPPA

Как видно из данных табл 1, все изученные 2-замещенные *N*-винилпирролы 1–5 находятся в предпочтительной *s-trans* конформации *N*-винильной группы. Доля высокоэнергетического конформера *s-cis* составляет в среднем 10 % для соединений 1, 3 – 5 и менее 2 % для 2-*трет*-бутил-*N*-винилпиррола (2), что объясняется сильными стерическими взаимодействиями протонами *трет*-бутильной группы с протоном  $H_\beta$  *N*-винильной группы в *s-cis* конформере. Оба конформера во всем ряду соединений 1 – 5 характеризуются существенно неплоским строением: выход *N*-винильной группы из плоскости пиррольного цикла составляет около 20–30° для соединений 1, 3 – 5 и достигает ~ 40° в случае 2, что также объясняется сильными



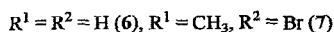
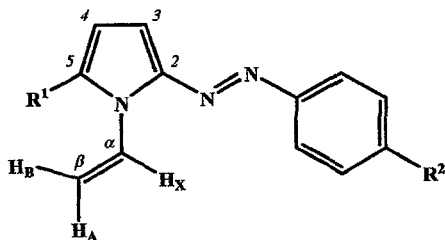
стерическими взаимодействиями с участием протонов *N*-винильной группы в обоих конформерах этого соединения

Таблица 1. Конформационный состав 2-замещенных *N*-винилпирролов

№ Соединения	R	<i>s</i> -цис		<i>s</i> -транс	
		Мольная доля, %	φ°	Мольная доля, %	φ°
1	Me	9	30	91	24
2	<i>t</i> -Bu	2	43	98	35
3	Ph	10	25	90	23
4	2-furyl	11	22	89	21
5	2-thienyl	11	22	89	21

## 2. Анализ потенциальных кривых внутреннего вращения и стереохимический анализ 2-арилазо-*N*-винилпирролов

В качестве объектов для детального стереохимического исследования 2-арилазо-*N*-винилпирролов были выбраны два наиболее доступных представителя данного ряда – 2-фенилазо-*N*-винилпиррол (6) и 2-(4-бромфенил)азо-5-метил-*N*-винилпиррол (7)



Наибольший интерес с точки зрения стереохимического строения этих соединений представляет внутреннее вращение *N*-винильной группы вокруг связи N-C<sub>α</sub> и, с другой стороны, – вращение всего *N*-винилпиррольного фрагмента вокруг

связи C<sub>2</sub>-N, что приводит к возможности существования, соответственно, четырех конформеров *s-транс-s-транс*, *s-транс-s-цис*, *s-цис-s-транс* и *s-цис-s-цис*

Для локализации вышеуказанных конформеров был проведен поиск стационарных точек для этих молекул в соответствующих четырех областях вращательной потенциальной поверхности методом MP2/6-311G\* в газовой фазе. Было показано, что устойчивыми для обоих соединений являются только три конформера *s-транс-s-транс*, *s-транс-s-цис* и *s-цис-s-транс*. Все попытки локализовать четвертый *s-цис-s-цис* конформер не увенчались успехом, так как он неизбежно переходил в *s-цис-s-транс* конформер. В ходе расчетов было установлено, что в обеих молекулах наиболее устойчивым является *s-транс-s-транс* конформер с существенным отклонением *N*-винильной группы из плоскости пиррольного кольца. С другой стороны, следующий по энергии конформер **6** – это *s-транс-s-цис* (15 ккал/моль), в то время как для **7** – это *s-цис-s-транс* с более низкой относительной энергией (0,5 ккал/моль). Наиболее высокоэнергетическими конформерами являются, соответственно, *s-цис-s-транс* для **6** (18 ккал/моль) и *s-транс-s-цис* для **7** (12 ккал/моль). Для проведения более детального конформационного анализа внутреннего вращения *N*-винильной группы относительно связи N-C<sub>α</sub> для обеих молекул были построены энергетические кривые внутреннего вращения с последующим статистическим анализом вращательных конформаций. Таким образом было показано, что соединение **6** находится в смеси конформеров *s-транс-s-транс* и *s-цис-s-транс* в соотношении ~90:10, а соединение **7** – в смеси конформеров *s-транс-s-транс* и *s-цис-s-транс* в соотношении ~60:40.

На основании анализа диэдральных зависимостей <sup>1</sup>J(C-2,C-3) в сравнении с экспериментальными значениями этой константы, измеренными из спектров 1D INADEQUATE (Рис 6), и диэдральных зависимостей <sup>1</sup>J(C<sub>α</sub>H<sub>γ</sub>) был сделан однозначный вывод о предпочтительной *s-транс*-ориентации *N*-винилпиррольного фрагмента в **6** и **7**. Константа <sup>1</sup>J(C-2,C-3) проявляет наиболее яркую диэдральную зависимость (рис 7), что связано с ориентационным эффектом неподеленной электронной пары атома азота во фрагменте -N=N- с другой стороны, анализ диэдральных зависимостей КССВ <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H *N*-винильной группы, <sup>1</sup>J(C<sub>α</sub>H<sub>γ</sub>), <sup>1</sup>J(C<sub>β</sub>H<sub>δ</sub>), <sup>1</sup>J(C<sub>β</sub>H<sub>β</sub>), <sup>3</sup>J(C-2,H<sub>γ</sub>) и <sup>3</sup>J(C-5,H<sub>γ</sub>), в сочетании с теоретическим анализом распределения вращательных конформаций позволил сделать однозначный вывод о существовании соединений **6** и **7** в преимущественной *s-транс*-ориентации *N*-винильной группы относительно азогруппы. Характерно, что теоретические значения этих КССВ, усредненные по конформационным состояниям молекул, исключительно хорошо согласуются со своими экспериментальными значениями (в пределах 0,5 Гц для прямых и 0,2 Гц для геминальных и вицинальных констант <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H).

Таким образом, по результатам проведенных теоретических расчетов КССВ <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C-<sup>13</sup>C в сравнении с экспериментом, изученные 2-арилазо-*N*-винилпирролы существуют в растворе в предпочтительной конформации *s-транс-s-транс*, характеризующейся существенным выходом *N*-винильной группы из плоскости пиррольного цикла, достигающим ~50° в 2-(4-бромфенил)азо-5-метил-*N*-винилпирроле (**7**), в то время как плоскости азофенильного фрагмента и пиррольного цикла в **6** и **7** практически копланарны.

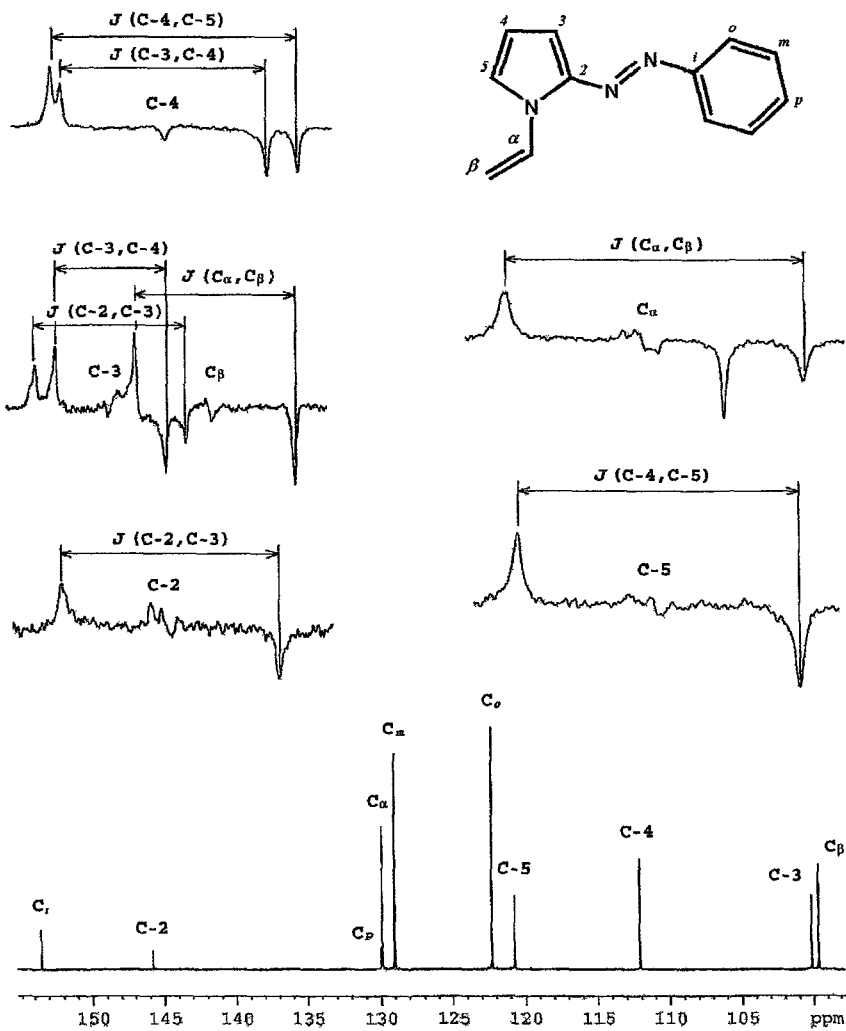


Рис 6 Спектр 1D INADEQUATE  $^{13}\text{C}$  2-фенилазо-*N*-винилпиррола (6) в  $\text{CDCl}_3$

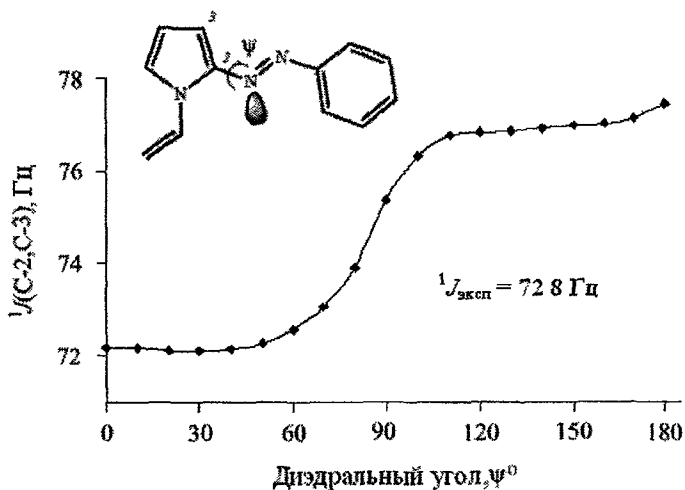
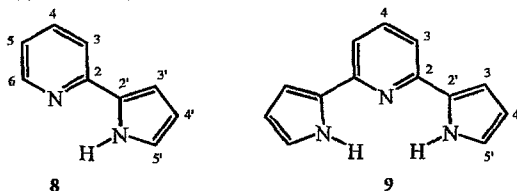


Рис 7 Зависимость константы  $^1J(\text{C-2,C-3})$  от угла поворота вокруг связи  $\text{C}_2\text{-N}$  в 2-фенилазо-*N*-винилпирроле (6), рассчитанная методом SOPPA

### 3. Энергетика внутреннего вращения и конформационное строение пирролилпиридинов

Интересным стереохимическим аспектом строения 2-(2-пирролил)пиридина (8) и 2,6-ди(2-пирролил)пиридина (9), как типичных представителей ряда пирролилпиридинов, является внутреннее вращение вокруг связи, соединяющей пиррольный и пиридиновый циклы



В соединении 8 вследствие наличия стабилизирующего эффекта ароматического  $\pi, \delta$ -сопряжения изначально предполагалось наличие двух устойчивых конформеров с *s*-*цис*- и *s*-*транс*-расположением атомов азота в пиррольном и пиридиновом циклах и одного переходного состояния между ними. Для поиска этих двух конформеров была проведена оптимизация геометрии 8 при стартовых значениях  $\varphi = 0$  и  $180^\circ$ , а локализация переходного состояния была осуществлена при начальном значении  $\varphi = 90^\circ$  методом MP2/6-311G\*. Для более полного анализа конформационных состояний 8 был также проведен расчет полной энергии молекулы в зависимости от угла между плоскостями пиррольного и пиридинового циклов методом MP2/6-311G\* с последующим теоретическим

анализом заселенности вращательных конформаций **8**, связанных с внутренним вращением вокруг связи  $C_2-C_2$

Для изучения конформационного строения **9** были построены потенциальные кривые внутреннего вращения обоих пиррольных фрагментов относительно плоскости пиридинового кольца методом DFT-B3LYP/6-311G\* (Рис 8) Активационные барьеры конформационных переходов *цис-цис* → *цис-транс* и *цис-транс* → *транс-транс* составили, соответственно, 83 и 95 ккал/моль, что свидетельствует о существенно заторможенном внутреннем вращении пиррольных фрагментов относительно плоскости пиридинового цикла Это, по-видимому, является следствием взаимного проявления двух эффектов с одной стороны, – это образование внутримолекулярной водородной связи с участием пиридинового азота и NH протонов пиррольных гетероциклов, с другой стороны, – это сильное  $\pi$ -сопряжение между всеми тремя гетероциклами

На рис 9 представлена угловая зависимость константы  $^1J(C-3',H)$  от поворота пиррольного фрагмента, которая свидетельствует о ее ярко выраженной стереоспецифичности, проявляющейся при внутреннем вращении вокруг интергетероциклических связей в пирролilпиридинах Из сравнения экспериментальных значений  $^1J(C-3',H)$  с теоретически рассчитанной кривой был сделан однозначный вывод о том, что 2-(2-пирролил)пиридин (**8**) находится преимущественно в *s-цис* конформации, в то время как 2,6-ди(2-пирролил)пиридин (**9**) – в *s-цис-s-цис* конформации Характерно, что усредненные по плотности вероятности заселенности конформаций константы соединений **8** и **9** очень хорошо согласуются со своими экспериментальными значениями

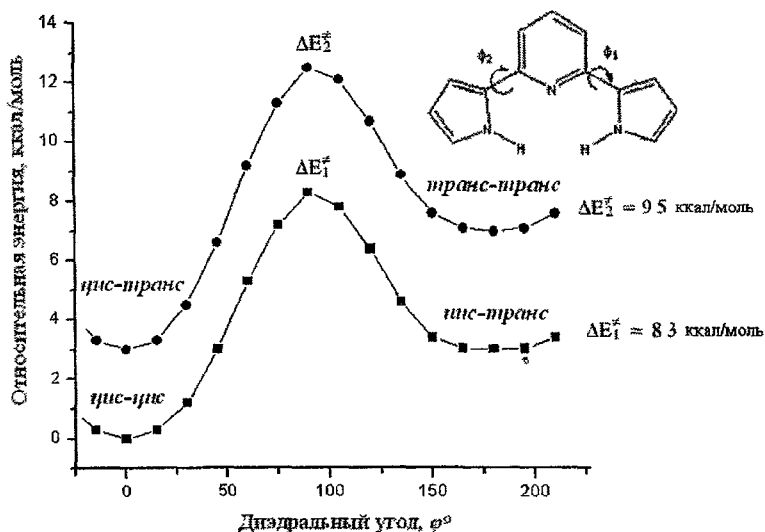


Рис 8 Потенциальные кривые внутреннего вращения 2,6-ди(2-пирролил)пиридина (**9**), рассчитанные методом DFT-B3LYP/6-311G\*

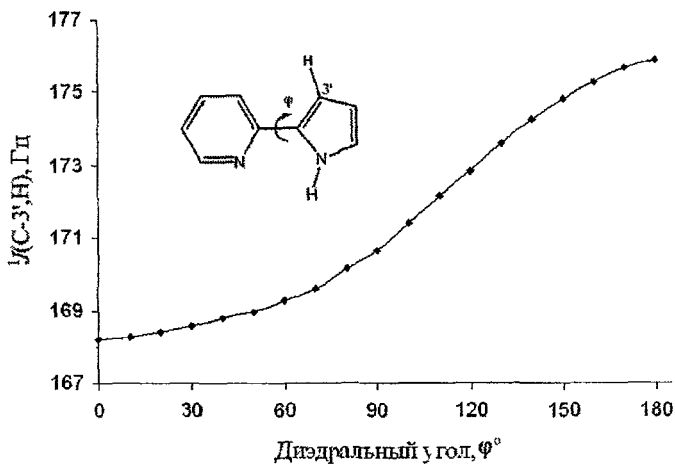
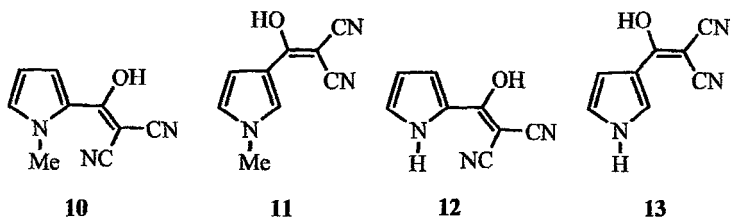


Рис 9 Зависимость константы  $^1J(C-3',H)$  от угла поворота вокруг связи  $C_2-C_{2'}$  в 2-(2-пирролил)пиридине (8), рассчитанная методом SOPPA

#### 4. Относительная термодинамическая устойчивость и теоретический конформационный анализ 1-гидрокси-2,2-дицианоэтилпирролов

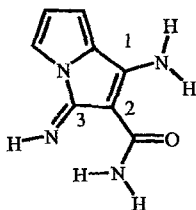
Недавно было обнаружено, что 2-(1-гидрокси-2,2-дицианоэтил)-4,5,6,7-тетрагидроиндол необычно легко перегруппировывается в соответствующий 3-(1-гидрокси-2,2-дицианоэтил)-4,5,6,7-тетрагидроиндол при кипячении в бензоле. Для изучения стереохимического и термодинамического аспектов этой перегруппировки были проведены квантовохимические расчеты высокого уровня 2-(1-гидрокси-2,2-дицианоэтил)-*N*-метилпиррола (10), 3-(1-гидрокси-2,2-дицианоэтил)-*N*-метилпиррола (11), 2-(1-гидрокси-2,2-дицианоэтил)-*N*-*H*-пиррола (12) и 3-(1-гидрокси-2,2-дицианоэтил)-*N*-*H*-пиррола (13), для каждого из которых было локализовано по четыре устойчивых конформера. Было установлено, что 3-изомер (11) более устойчив соответствующего 2-изомера (10) на 2,2 ккал/моль (если рассматривать оба изомера в их предпочтительных конформациях, соответственно, *s-транс-s-цис* и *s-цис-s-цис*), что отвечает их равновесному термодинамическому соотношению ~5/95 при  $T = 300\text{ K}$ .



По результатам теоретического конформационного анализа на уровне MP2/6-311G\*\* в сравнении с экспериментом установлено, что  $\alpha,\beta$ -миграция енольной функции в *N*-метилпиррольном цикле термодинамически выгодна и протекает с сохранением конформации 1-гидрокси-2,2-дицианозетильного фрагмента. Показано, что КССВ  $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$  и  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  проявляют стереоспецифичность, связанную с внутренним вращением гидроксильной группы относительно связи C=C и, с другой стороны, — вращением всего 1-гидрокси-2,2-дицианозетильного фрагмента относительно пиррольного цикла.

## 5. Отнесение конфигурации и конформационный анализ 2-карбамоил-3-иминопирролизина

1-Амино-3-иминопирролизины могут быть получены по реакции 2-(2-циано-1-этилозетенил)пиррола с первичными и вторичными аминами. Центральной стереохимической проблемой для данного класса соединений является отнесение конфигурации при двойной C=N связи, а также установление предпочтительной вращательной конформации карбамоильной группы, связанной с внутренним вращением относительно связи C<sub>2</sub>-(C=O) в иминопирролизиновом фрагменте, как это имеет место в 1-(бутиламино)-2-карбамоил-3-имино-5,6,7,8-тетрагидро-3*H*-пирроло[1,2-*a*]индоле (14).



По результатам теоретического конформационного анализа на уровне MP2/6-311G\*\* и неэмпирического расчета КССВ  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$  в сравнении с экспериментом установлено, что термодинамически более выгодным является *Z*-изомер 14 в предпочтительной *s-цис* конформации карбамоильной группы (табл. 2). Эта же конформация является предпочтительной и для термодинамически менее устойчивого *E*-изомера 2-карбамоил-3-иминопирролизина.

Таблица 2 Константа спин-спинового взаимодействия  $^1J(\text{C}-2,\text{C}-3)$ , рассчитанная методом SOPPA для различных конформаций изомеров 1-амино-2-карбамоил-3-иминопирролизина в сравнении с экспериментом<sup>a</sup>

Изомер	Конформация	$J_{\text{DSO}}$	$J_{\text{FSO}}$	$J_{\text{SD}}$	$J_{\text{FC}}$	$J$	Эксперимент
<i>Z</i>	<i>s-транс</i>	0,4	-1,9	0,5	79,9	78,9	71,0
	<i>s-цис</i>	0,4	-2,4	0,5	74,2	72,7	
<i>E</i>	<i>s-транс</i>	0,4	-1,9	0,5	63,4	62,4	
	<i>s-цис</i>	0,4	-2,2	0,5	61,9	60,6	

Примечание <sup>a</sup> Значения всех КССВ и составляющих их вкладов приведены в Гц

## 6 Статистическая обработка КССВ $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$

Анализ всего массива теоретических и экспериментальных значений прямых, геминальных и вицинальных КССВ  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$  в изученных производных пиррола свидетельствует о высокой точности проведенных расчетов КССВ на использованном уровне неэмпирической теории SOPPA. На рис. 10 в качестве примера представлена корреляционная зависимость теоретических ( $^1J_{\text{теор}}$ ) и экспериментальных ( $^1J_{\text{эксп}}$ ) значений прямых КССВ  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  всех изученных производных пиррола, к которым была применена процедура непрерывного усреднения по конформационным состояниям.

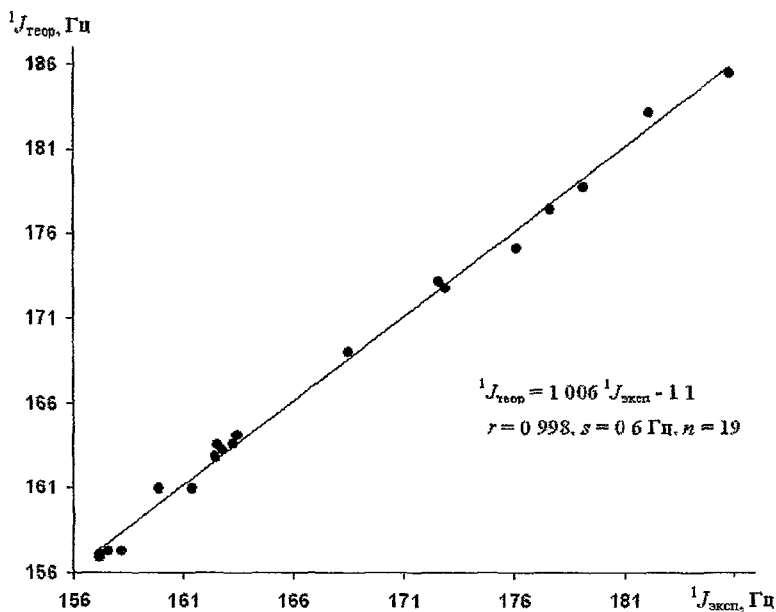


Рис. 10 Корреляционное соотношение между теоретическими и экспериментальными значениями КССВ  $^1J(\text{C},\text{H})$  производных пиррола

Как следует из полученных данных, разработанная методика высокоточного неэмпирического расчета констант спин-спинового взаимодействия на уровне поляризационного пропагатора второго порядка SOPPA с непрерывным усреднением по конформационным состояниям молекулы, основанном на численном решении вращательного одномерного уравнения Шредингера, позволяет получать их теоретические значения с точностью, приближающейся к точности экспериментального измерения ( $\sim 0.6$  Гц для прямых и  $\sim 0.2$  Гц для геминальных и вицинальных КССВ  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$ )



## ВЫВОДЫ

- 1 При использовании современных методик спектроскопии ЯМР, а также по результатам неэмпирических квантовохимических расчетов высокого уровня проведено изучение пространственного строения широкого ряда производных пиррола, включая 2-алкил-, 2-арил- и 2-гетарил-*N*-винилпирролы, 2-арилазо-*N*-винилпирролы, пирролилпиридины, 2-(1-гидрокси-2,2-дицианоэтилен)-1*H*- и *N*-метилпирролы и 2-карбамоил-3-иминопирролизины
- 2 Разработана методика высокоточного неэмпирического расчета констант спин-спинового взаимодействия, проявляющих ярко выраженную стереоспецифичность в производных пиррола, на уровне поляризационного пропагатора второго порядка с непрерывным усреднением по конформационным состояниям молекулы, основанном на численном решении вращательного одномерного уравнения Шредингера
- 3 По результатам проведенного конформационного анализа, 2-замещенные *N*-винилпирролы находятся в растворе в предпочтительной *s-транс* конформации, связанной с внутренним вращением *N*-винильной группы. Доля высокоэнергетического конформера *s-цис* составляет в среднем 10 % для большинства соединений этого ряда. Оба конформера 2-замещенных *N*-винилпирролов характеризуются существенно неплоским строением с выходом *N*-винильной группы из плоскости пиррольного цикла до 45-50°
- 4 Показано, что 2-арилазо-*N*-винилпирролы существуют в растворе в предпочтительной *s-транс-s-транс* конформации, характеризующейся выходом *N*-винильной группы из плоскости пиррольного цикла до 50°, в то время как плоскости азофенильного фрагмента и пиррольного цикла в этих соединениях копланарны
- 5 Методами спектроскопии ЯМР и по результатам неэмпирических расчетов высокого уровня установлено, что 2-(2-пирролил)пиридин и 2,6-ди(2-пирролил)пиридин существуют в растворе в предпочтительной *s-цис* конформации и имеют существенно плоское строение
- 6 Показано, что неожиданно легкая  $\alpha,\beta$ -миграция енольной функции в пиррольном цикле 2-(1-гидрокси-2,2-дицианоэтилен)-*N*-метилпирролов термодинамически выгодна и протекает с сохранением конформации 1-гидрокси-2,2-дицианоэтиленового фрагмента
- 7 Установлено, что 1-алкиламино-2-карбамоил-3-иминопирролизины находятся в растворе в виде *Z* изомера в предпочтительной плоской *s-цис* конформации, в то время как более высокоэнергетические конформации проявляют заметные отклонения от плоского строения, достигающие 30°

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

- 1 Rusakov Yu Yu, Krivdin L B, Schmidt E Yu, Mikhaleva A I, Trofimov B A Non-empirical calculations of NMR indirect spin-spin coupling constants Part 15 Pyrrolylpyridines // Magn Reson Chem – 2006 – V 44 – N 7 – P 692-697
- 2 Trofimov B A, Petrova O V, Sobennina L N, Ushakov I A, Mikhaleva A I, Rusakov Yu Yu, Krivdin L B Easy  $\alpha$ - to  $\beta$ -migration of an enol moiety on a pyrrole ring // Tetrahedron Lett – 2006 – V 47 – N 22 – P 3645-3648

- 3 Русаков Ю Ю, Кривдин Л Б, Шмидт Е Ю, Васильцов А М, Михалева А И, Трофимов В А Константы спин-спинового взаимодействия  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  в структурных исследованиях XL Конформационный анализ N-винилпирролов // ЖОрХ – 2007. – Т 43, вып 6 – С 882-889.
- 4 Rusakov Yu Yu, Krivdin L B, Senotrusova E Yu, Schmidt E Yu, Vasil'tsov A M, Mikhaleva A I, Trofimov V A, Dyachenko O A, Chekhlov A N, Kazheva O N Conformational study of 2-arylazo-1-vinylpyrroles // Magn Reson Chem – 2007 – V 45 – N 2 – P 142-151
- 5 Trofimov V A, Sobenina L N, Mikhaleva A I, Petrova O V, Drichkov V N, Ushakov I A, Tarasova O A, Toryashinova D-S D, Rusakov Yu Yu, Krivdin L B Facile coupling of 2-(1-ethylthioethyl)pyrroles with amines a route to 2-(1-aminoethyl)pyrroles and 1-amino-3-iminopyrrolozines // J Heterocyclic Chem – 2007 – V 44 – P 505-513
- 6 Krivdin L B, Rusakov Yu Yu, Schmidt E Yu, Mikhaleva A I, Trofimov V A Stereochemical study of 2-substituted N-vinylpyrroles // Austr J Chem – 2007 – V 60 – N 8 – P 583-589
- 7 Русаков Ю Ю, Шмидт Е Ю, Васильцов А М, Михалева А И, Кривдин Л Б Неэмпирический расчет констант спин-спинового взаимодействия в пирролилпиридинах // Тез докл IV Всероссийской конференции "Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях" – Казань, 2005 – С 80
- 8 Русаков Ю Ю, Шмидт Е Ю, Васильцов А М, Михалева А И, Кривдин Л Б Конформационный анализ пирролилпиридинов // Тез докл Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А Н Коста – Москва, 2005 – С 285
- 9 Русаков Ю Ю, Кривдин Л Б, Иванов А В, Шмидт Е Ю, Михалева А И Конформационный анализ N-винилпирролов // Тез докл Международной конференции по органической химии "Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности" – Санкт-Петербург, 2006 – С 820-821
- 10 Русаков Ю Ю, Кривдин Л Б, Шмидт Е Ю, Михалева А И Стереохимические исследования N-винилпирролов и пирролилпиридинов // Тез докл IX Научной школы-конференции по органической химии – Москва, 2006 – С 301
- 11 Истомина Н В, Щербина Н А, Русаков Ю Ю, Кривдин Л Б Неэмпирические расчеты соединений иминного азота и продуктов пиррольного синтеза // Тез докл XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии – Москва, 2007
- 12 Русаков Ю Ю, Кривдин Л Б, Дричков В Н, Собенина Л Н Стереохимический и термодинамический аспекты необычной  $\alpha,\beta$ -миграции енольной функции в пиррольном кольце по результатам квантовохимических расчетов // Тез докл Всероссийской научной конференции "Современные проблемы органической химии", посвященной 100-летию со дня рождения академика Н Н Ворожцова – Новосибирск, 2007 – С 215

Подписано в печать 15 08 07 Формат 210x147 1/16  
Бумага лисчая белая Печать RIZO Усл печ л 1 6  
Отпечатано в типографии «Академкопия», ИП Овсянников А А  
Тираж 150 экз  
Заказ № 37