

УДК 547.756

КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КЕТО-ЕНОЛЬНОЙ ТАУТОМЕРИИ И ЭЛЕКТРОФИЛЬНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИМАЛЕИМИДА[§]

© 2023 г. А. А. Панов^{1,*}

Поступило 14.06.2022 г.

После доработки 12.10.2022 г.

Принято к публикации 14.10.2022 г.

Для 36 производных 3-гидроксималеимида были рассчитаны энергии енольной и кетонной форм методами DFT и DLPNO. Установлено, что для всех замещенных малеимидов енольная форма энергетически выгоднее, причем разница в энергии зависит от заместителя в положении 4 и составляет для большинства соединений 16–60 кДж моль⁻¹. Для всех рассмотренных соединений рассчитан индекс глобальной электрофильности и продемонстрировано, что кето-форма, как правило, более электрофильна, причем электрофильность зависит от заместителя в положении 4. Рассчитаны две возможные структуры аниона гидроксималеимида, причем депротонирование атома кислорода является более энергетически выгодным.

Ключевые слова: DFT, пирролидинтрион, малеимид, гидроксималеимид, кето-енольная таутомерия
DOI: 10.31857/S2686953522600325, **EDN:** EVQYQM

ВВЕДЕНИЕ

Гидроксималеимида и пирролидин-2,3,5-трионы являются важными синтетическими промежуточными соединениями [1–3], которые также обладают слабой антибактериальной и противогрибковой активностью [4–6] или могут служить ингибиторами оксидазы гликолевой кислоты [7]. Была описана реакция с N-нуклеофилами, а также замена гидроксильной группы на атом хлора под действием оксалилхлорида [8–10]. Однако структура таких производных до сих пор не была исследована достаточно тщательно. Например, 3-гидроксималеимид (3-кетосукцинимид) может существовать в виде четырех таутомерных форм: енола **1a**, кетона **1b** и двух иминолов **1c, d** (рис. 1).

Предпочтительная таутомерная форма и энергии таутомеров важны для понимания их химических свойств. Кроме того, известно, что производные 3-гидроксималеимида образуют соли, например, с аминами [11] или ионами металлов, и

возможны по меньшей мере две различные формы с отрицательно заряженным кислородом или азотом соответственно.

Задача данной работы заключалась в исследовании наиболее энергетически выгодной формы для различных 4-замещенных производных малеимида и изучении влияния заместителей на соотношение таутомеров.

ЭКСПЕРИМЕНТ

Ряд 4-замещенных 3-гидроксималеимидов исследован с помощью программного пакета ORCA [12]. Вначале структуры были оптимизированы методом DFT (Density Functional Theory, теория функционала плотности) с использованием функционала B3LYP и базисных наборов def2-SVP [13] и def2/J [14]. Этот набор базисов рекомендован создателями пакета ORCA и дает удовлетворительные результаты. Оптимизированные структуры затем дополнительно исследованы методом DLPNO (Domain-based Local Pair Natural Orbital) – аппроксимацией метода связанных кластеров, дающего наиболее точную оценку энергии [15]. Таким образом, получены свободные энергии Гиббса кетонной и енольной форм для каждого соединения как в газовой фазе, так и с использованием модели поляризуемого континуума (Conductor-like Polarizable Continuum Model, CPCM) [16]. Электрофильность рассчитывали как индекс глобальной электрофильности (Global Electro-

[§] Работа представлена в тематический выпуск “Азотсодержащие гетероциклы: синтез, реакционная способность и применение”.

¹ФГБНУ “Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе”, (ФГБНУ “НИИНА”), 119021 Москва, Россия

*E-mail: 7745243@mail.ru

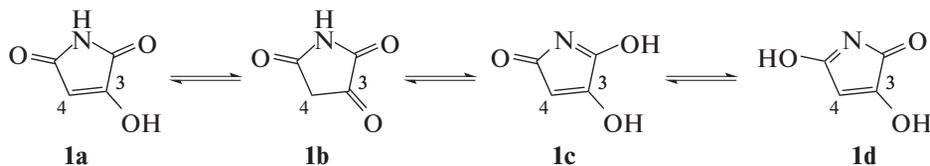


Рис. 1. Таутомерные формы 3-гидроксималеимида.

philicity Index, GEI) — через энергии высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) и нижней свободной молекулярной орбитали (НСМО) [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разности рассчитанных энергий Гиббса кетонной и енольной форм (схема 1) представлены в табл. 1. Положительные значения разности означают предпочтительность образования енола.

Незамещенный 3-кетосукцинимид **1** является единственным исключением, существующим в основном в кето-форме, с разницей энергий -5.9 кДж моль $^{-1}$. Замена атома водорода на метил или этил приводит к предпочтительности образования енольной формы с разностью энергий в 11.8 и 9.3 кДж моль $^{-1}$ соответственно. Если заместителем у атома С4 является гидроксильная группа (соединение **4**), атом хлора (соединение **8**), нитрогруппа (соединение **9**; в этом случае DFT и DLPNO противоречат друг другу), диметиламиногруппа (соединение **23**) или любой азотсодержащий гетероцикл, то предпочтительно образование енольных таутомеров.

Для большинства оставшихся соединений енольная форма энергетически более выгодна, как минимум на 25 кДж моль $^{-1}$, за исключением фенилтио- (**32**), фенокси- (**31**) производных, а также содержащих фрагмент (индол-1-ил)метила (**20**), аминотриазола (**28**) или (*N*-метиламино)метил (**35**). Для фенил- и тиофенилзамещенных соединений **10**, **32** были рассчитаны иминольные формы (более устойчива форма, аналогичная **1d**); их энергии оказались выше еще на 96 и 91 кДж моль $^{-1}$ соответственно, по сравнению с наиболее выгодной енольной формой.

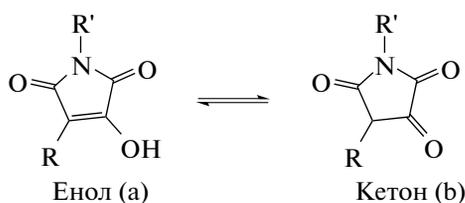


Схема 1. Таутомерные формы 3-гидроксималеимидов.

Для большинства соединений значения энергии, полученные методом DFT и DLPNO-CCSD(T), хорошо коррелируют. Таким образом, для дальнейших исследований можно ограничиться методом DFT, который значительно проще с вычислительной точки зрения.

Поскольку реакции нуклеофильного замещения часто проводятся в сильнополярном растворителе, но исследуемые соединения малорастворимы в воде, то в модели сольватации использовались параметры диметилформамида (ДМФА). При этом разница в энергии в большинстве случаев уменьшается примерно на 10 кДж моль $^{-1}$, при этом в большинстве случаев предпочтительной остается енольная форма. Сравнение соединений **10** и **14** показывает, что замена водорода у атома N на метильную группу незначительно снижает разницу энергий; однако другие заместители при атоме азота могут оказывать более заметное влияние.

Важно отметить влияние внутримолекулярной водородной связи между гидроксильным водородом и кислородом карбонильной группы, которая наблюдается как в газовой фазе, так и при использовании модели растворителя. В случае ариламинопроизводных **24–28** дополнительный водород может образовывать водородную связь, а в случае ацилзамещенных соединений **6**, **7**, **21**, **22** водородная связь образуется заместителем в положении 4, а не имидной карбонильной группой (рис. 2). Бензоилзамещенное соединение **22** является особым частным случаем: легкость енолизации карбонильной группы бензоила приводит к переносу протона с образованием 4-[гидрокси(фенил)метил]пирролидин-2,3,5-триона (рис. 3).

Из-за кислой природы OH-группы соединения с (метиламино)метильными и (диметиламино)метильными заместителями (**35**, **36**) могут образовывать цвиттерион, но оптимизированная структура показывает образование 6-членного цикла с сильной водородной связью, что дополнительно снижает его энергию (рис. 3).

3-Гидроксималеимида могут вступать в реакцию с *N*-нуклеофилами с образованием 3-аминомалеимидов [5]. Механизм этой реакции до сих пор неясен. Учитывая жесткие условия реакции (3 ч при $>100^\circ\text{C}$), кетонная форма может служить

Таблица 1. Разности энергий Гиббса кето- и енольной форм производных малеимида **1–36**, рассчитанные методами DFT и DLPNO, и значения электрофильности в кето- и енольной формах

№	R	R'	ΔE (B3LYP, газ. фаза), кДж моль ⁻¹	ΔE (B3LYP, ДМФА), кДж моль ⁻¹	ΔE (газ. фаза, DLPNO), кДж моль ⁻¹	$\omega_{\text{енол}}$, $\times 10^{-2}$ эВ	$\omega_{\text{кето}}$, $\times 10^{-2}$ эВ
1	H	H	-5.93	-15.20	-3.46	3.563	4.195
2	CH ₃	H	11.84	2.87	7.50	3.129	4.004
3	Et	H	9.31	0.76	8.47	3.117	3.931
4	OH	H	39.18	24.63	33.22	3.151	4.435
5	CN	H	32.93	26.91	25.21	4.891	5.110
6	COOMe	H	32.07	24.35	15.98	4.238	4.451
7	CONH ₂	H	60.11	34.36	42.95	4.121	4.670
8	Cl	H	16.11	7.65	14.37	3.711	4.654
9	NO ₂	H	5.07	10.08	-6.68	5.649	5.522
10	Ph	H	30.34	16.03	23.60	2.925	3.012
11	4-ClPh	H	32.85	17.45	24.80	3.156	3.125
12	4-NO ₂ Ph	H	38.41	20.02	25.44	4.262	3.961
13	4-MeOPh	H	32.13	16.46	23.55	2.576	2.665
14	Ph	CH ₃	26.61	12.71	19.00	2.787	2.908
15	2-Пиридил	H	56.00	42.05	29.05	3.034	2.924
16	4-Пиридил	H	34.93	16.90	24.87	3.690	3.352
17	Индол-1-ил	H	29.78	15.32	18.96	2.547	2.568
18	(3-Формил)индол-1-ил	H	29.78	19.07	20.25	3.108	3.016
19	Бензил	H	12.75	2.77	14.69	2.688	2.804
20	(Индол-1-ил)метил	H	11.66	3.45	12.72	2.329	2.456
21	Ацетил	H	53.73	36.85	30.03	4.328	4.504
22	Бензоил ^a	H	49.97	31.44	25.31	4.003	3.380
23	N(CH ₃) ₂	H	41.50	35.83	18.62	2.145	3.222
24	PhNH	H	45.42	30.16	27.22	2.267	2.579
25	PhNMe	H	50.84	52.10	20.40	2.214	2.453
26	(4-Метоксифенил)амин	H	26.14	20.56	9.73	2.123	2.350
27	(4-Хлорфенил)амин	H	25.28	16.21	3.34	2.558	2.755
28	(1,2,4-Триазол-3-ил)амин	H	12.15	10.54	11.26	2.405	2.788
29	1,2,4-Триазол-3-ил	H	24.69	11.95	15.62	3.653	3.840
30	Имидазол-1-ил	H	38.98	14.38	28.55	3.242	3.294
31	Фенокси	H	8.22	6.19	14.03	2.729	3.025
32	Фенилтио	H	16.00	9.86	10.02	2.921	2.937
33	Фенилсульфинил	H	25.53	8.60	15.92	3.398	3.696
34	Фенилсульфонил	H	23.71	11.13	14.42	3.878	3.764
35	(N-Метиламино)метил	H	16.26	25.76	11.48	2.829	3.481
36	(N-Диметиламино)метил	H	26.46	29.77	26.56	2.803	3.062

^aЕнольная форма подвергается изомеризации.

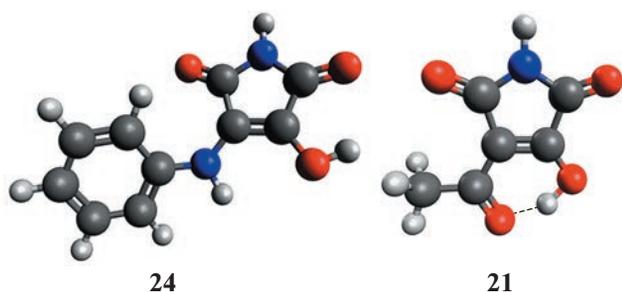


Рис. 2. Оптимизированные структуры производных 3-гидроксималеимида: 3-гидрокси-4-(фениламино)-малеимида **24** и 3-ацетил-4-гидроксималеимида **21**.



Рис. 3. Минимизация энергии 3-бензоил-4-гидрокси-1*H*-пиррол-2,5-диона **22b** приводит к образованию 4-[гидрокси(фенил)метил]пирролидин-2,3,5-триона.

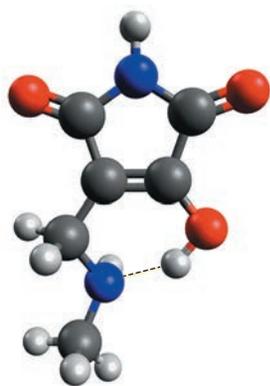


Рис. 4. Структура аминоалкилзамещенного соединения **35**.

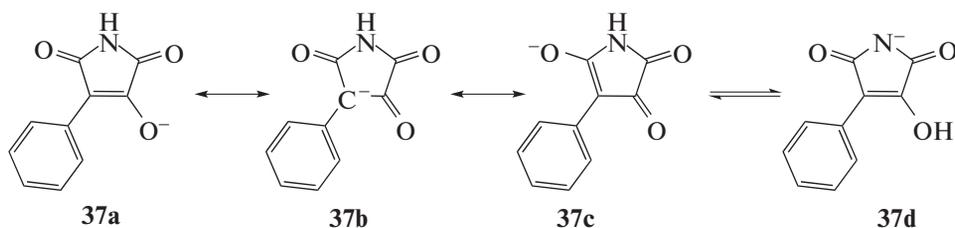


Рис. 5. Таутомерные формы аниона 3-гидрокси-4-фенил-1*H*-пиррол-2,5-диона **37**.

активным промежуточным продуктом. В этом отношении может быть полезно сравнить электрофильность обеих форм.

Электрофильность была рассчитана как GEI – индекс глобальной электрофильности ($\omega = \mu^2/2\eta$; $\mu = -(E_{\text{ВЗМО}} + E_{\text{НСМО}})/2$, $\eta = E_{\text{НСМО}} - E_{\text{ВЗМО}}$) – и представлена в табл. 1 как для кетонной, так и для енольной таутомерных форм в газовой фазе. В целом кето-формы более электрофильны, причем GEI сильно зависит от заместителей: электроноакцепторные заместители (соединения **5**, **9**, **21**) заметно повышают электрофильность. Есть два заметных исключения, **12** и **22**, в которых енольная форма является более электрофильной. Следует отметить, при использовании модели растворителя индексы электрофильности меняются незначительно, при этом основные закономерности сохраняются. К сожалению, корреляции электронных и энергетических свойств не удалось обнаружить ни в одном случае.

Известно, что 3-гидроксималеимид образует соли, например, с аминами [10], и возможны по меньшей мере две различные формы – с отрицательно заряженным кислородом или азотом. Рассчитаны энергии различных структур аниона 3-(гидрокси)-4-фенилмалеимида **37** (рис. 5).

Структура **37a** значительно (на 85 кДж моль⁻¹) выгоднее энергетически, чем **37d** (рис. 5). Формы **37a–c** неотличимы с точки зрения вычислений, так как представляют собой просто разные резонансные структуры. Анализ зарядов по Малликену для форм **37a** и **37d** представлен на рис. 6. Заметны больший отрицательный заряд на атоме кислорода в **37a** и больший отрицательный заряд на атоме азота в **37d**. Стоит отметить, что Малликеновские заряды не предсказывают направление электрофильной атаки, а служат всего лишь цели подтвердить предпочтительную структурную формулу аниона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно проведенным расчетам показано, что гидроксималеимиды существуют в основном в форме енола, а не кетона (пирролидинтриона). Разница в энергии и, следовательно, кето-еноль-

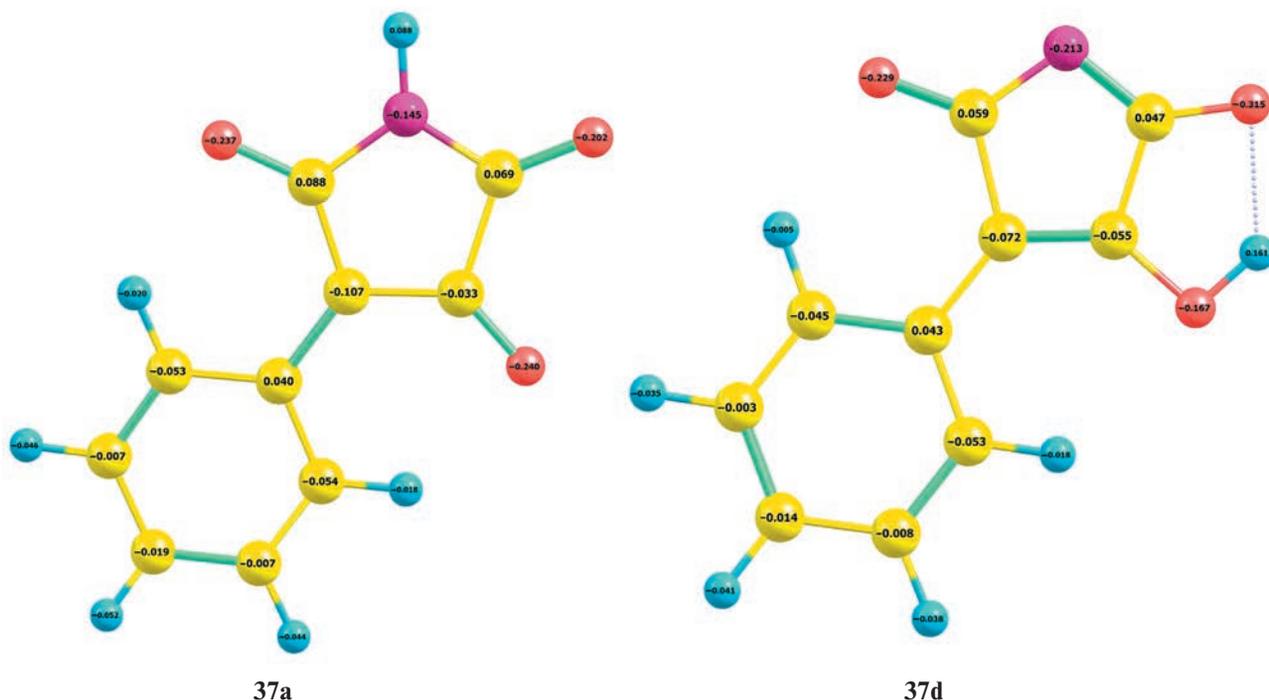


Рис. 6. Малликовские заряды для структур 37a и 37d.

ное равновесие зависит от заместителей, причем алкильные, ацильные, amino- и гетарильные заместители, как правило, стабилизируют енольную форму. Основными исключениями являются сам гидроксималеимид, который существует преимущественно в кето-форме в виде 3-кетосукцинимиды, и 3-бензоил-4-гидроксималеимид, который подвергается енолизации карбонила боковой цепи. Почти во всех случаях важную роль играет внутримолекулярная водородная связь. Кетонные таутомеры в основном более электрофильны, поэтому они могут служить реакционноспособным промежуточным продуктом при взаимодействии с нуклеофилами. Депротонирование гидроксималеимида происходит по енольному атому кислорода, а не имидному атому азота.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zaleska B., Lis S. // *Synthesis*. 2001. V. 6. P. 811–827. <https://doi.org/10.1055/s-2001-13398>
- Zhang J., Liu M., Huang M., Liu H., Yan Y., Zhang X. // *Org. Chem. Front.* 2021. V. 8 (10). P. 2268–2273. <https://doi.org/10.1039/D1QO00128K>
- Zhang J., Liu M., Huang M., Li W., Zhang X. // *ChemistrySelect*. 2021. V. 6 № 18. P. 4556–4561. <https://doi.org/10.1002/slct.202100722>
- Howard E.G. Jr. 4-Negative functionally substituted 2,3,5-trichalcogenpyrrolidines, their salts, and methods for preparing them. Patent US 2832790. 1958.
- Salmon-Legagner F., Oliver Y., Bobin C. // *Compt. Rend.* 1964. V. 258. P. 6456–6457.
- Gerzon K. Novel 2,3-dioxopyrrolidine-3-thiosemicarbazones. US3285933A, 1964.
- Rooney C.S., Randall W.C., Streeter K.B., Ziegler C., Cragoe E.J. Jr, Schwam H., Michelson S.R., Williams H.W., Eichler E., Duggan D.E., Ulm E.H., Noll R.M. // *J. Med. Chem.* 1983. V. 26. P. 700–714. <https://doi.org/10.1021/jm00359a015>
- Tanaka M., Sagawa S., Hoshi J.-I., Shimoma F., Yasue K., Ubukata M., Ikemoto T., Hase Y., Takahashi M., Sasase T., Ueda N., Matsushita M., Inaba T. // *Bioorg. Med. Chem.* 2006. V. 14. P. 5781–5794. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.05.033>
- Simonov A.Y., Panov A.A., Trenin A.S., Korolev A.M., Lavrenov S.N. // *Pharm. Chem. J.* 2021. V. 54 P. 1263–1268. <https://doi.org/10.1007/s11094-021-02352-w>
- Panov A.A., Simonov A.Y., Korolev A.M. // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. V. 55. P. 1847–1852. <https://doi.org/10.1134/S1070428019120066>
- Sakamoto Y., Kurihara T. // *Yakugaku zasshi*. 1979. V. 99. № 8. P. 818–823 (японский). https://doi.org/10.1248/yakushi1947.99.8_818
- Neese F. // *Wiley Interdisciplinary Reviews Comp. Mol. Sci.* 2012. V. 2. P. 73–78. <https://doi.org/10.1002/wcms.81>
- Weigend F., Ahlrichs R. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005. V. 7. P. 3297–3305. <https://doi.org/10.1039/B508541A>
- Weigend F. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2006. V. 8. P. 1057–1065. <https://doi.org/10.1039/B515623H>

15. Riplinger C., Sandhoefer B., Hansen A., Neese F. // J. Chem. Phys. 2013. V. 139 P. 134101. <https://doi.org/10.1063/1.4821834>
16. Barone V., Cossi M. // J. Phys. Chem. A. 1998 V. 102. № 11. P. 1995–2001. <https://doi.org/10.1021/jp9716997>
17. Pérez P., Domingo L.R., Aizman A., Contreras R. The electrophilicity index in organic chemistry. In: Theoretical and computational chemistry. Toro-Labbé A. (Ed.). Elsevier: Amsterdam, 2007. P. 139–201. [https://doi.org/10.1016/S1380-7323\(07\)80010-0](https://doi.org/10.1016/S1380-7323(07)80010-0)

DFT STUDY OF KETO-ENOL EQUILIBRIUM AND GLOBAL ELECTROPHILICITY OF HYDROXYMALEIMIDE DERIVATIVES

Alexey A. Panov^{a,#}

^aGause Institute of New Antibiotics, 119021 Moscow, Russian Federation

[#]E-mail: 7745243@mail.ru

For 36 3-hydroxymaleimide derivatives energies of enol and keto forms were calculated by DFT method. The results clearly show that with only few exceptions, enol form is energetically more favourable by 16–60 kJ mol⁻¹, with energy difference depending on 4-substituent. Global electrophilic index was calculated for all the compounds in question, showing that keto form is generally more electrophilic, with electrophilicity strongly depending on 4-substituent. Two possible structures of hydroxymaleimide anion were evaluated, with deprotonated oxygen atom being the most energetically favourable.

Keywords: DFT, pyrrolidinetrione, maleimide, hydroxymaleimide, keto-enol tautomerism