

# Nghiên cứu quy luật phản ứng thế trên dị vòng pyridine ở trạng thái tĩnh bằng phần mềm HyperChem 8.0

Vũ Thị Thu Hà\*

\*Trường Đại học Tài nguyên và Môi trường Hà Nội

Received: 03/10/2024; Accepted: 14/10/2024; Published: 30/10/2024

**Abstract:** The article utilizes HyperChem 8.0 Release software to optimize the geometric structures and calculate the electron density of substituted pyridine heterocycles. This is done to predict the reactivity and orientation of second substituent groups on the pyridine heterocycle. The results indicate that electron-donating groups direct electrophilic substitution to the ortho and para positions relative to them. In contrast, nucleophilic substitution occurs at the 2 and 6 positions relative to the nitrogen atom. For electron-withdrawing groups, electrophilic substitution takes place at the 3 and 5 positions (relative to nitrogen), while nucleophilic substitution still occurs at the 2 and 6 positions.

**Keywords:** HyperChem 8.0 Release software, substitution reaction, pyridine heterocycle in static state.

## 1. Đặt vấn đề

Pyridine là một hợp chất dị vòng thơm vòng sáu cạnh với công thức phân tử  $C_5H_5N$ . Về mặt cấu trúc, pyridine tương tự như benzene, nhưng có một nguyên tử carbon được thay thế bởi nguyên tử nitơ. Điều này tạo ra sự khác biệt về tính chất điện tử và hóa học giữa pyridine và benzene.

Quy luật phản ứng thế trên dị vòng pyridine chịu ảnh hưởng mạnh bởi tính chất electron của các nhóm thế liên kết trên vòng, cũng như vị trí của chúng [1,2].

Phản ứng thế electrophilic: Pyridine có mật độ electron trên vòng thấp hơn benzene do hiệu ứng hút electron của nguyên tử nitơ, nên phản ứng thế electron ( $S_EAr$ ) trên vòng pyridine khó xảy ra hơn so với benzene (khả năng phản ứng  $S_EAr$  của pyridine tương tự như nitrobenzene). Khi có nhóm thế đẩy electron ( $-OH$ ,  $-OR$ ,  $-NH_2$ ,...) trên vòng pyridine, phản ứng thế electrophilic có thể diễn ra dễ dàng hơn, và nhóm thế thường sẽ ưu tiên vị trí *ortho-para* so với nhóm thế.

2) Phản ứng thế nucleophilic: Ngược lại, do tính chất hút electron của nitơ, pyridine dễ tham gia vào phản ứng thế nucleophilic ( $S_NAr$ ) hơn so với benzene. Khi có nhóm thế hút electron mạnh (như  $-NO_2$ ;  $-SO_3H$ ,  $-CN$ ,...) trên vòng, phản ứng thế nucleophilic xảy ra dễ dàng hơn và vị trí tấn công thường là *ortho* hoặc *para* (C-2 hoặc C-4) so với nitơ.

Việc tính toán mật độ điện tích dựa vào phần mềm HyperChem 8.0 Release nhằm khảo sát hướng của phản ứng  $S_EAr$  và  $S_NAr$  vào dị vòng pyridine có và không chứa nhóm thế [3].

## 2. Nội dung nghiên cứu

### 2.1. Phương pháp tính

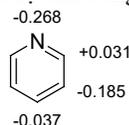
Xây dựng phân tử pyridine và dẫn xuất bằng cách sắp xếp các nguyên tử carbon và nitơ thành một vòng sáu cạnh và thêm liên kết đôi xen kẽ bằng phần mềm HyperChem 8.0 Release [4].

Tối ưu hóa cấu trúc hình học các phân tử bằng phương pháp bán thực nghiệm RM1 với giới hạn hội tụ là  $10^{-4}$  và giới hạn lặp lại là 50. Thuật toán Polak-Ribiere được sử dụng với điều kiện dừng là độ dốc RMS = 0.1000 kcal/(A mol) và tính toán RHF.

Trong giới hạn của bài báo này, việc khảo sát sẽ thực hiện với các nhóm thế trên dị vòng pyridine bao gồm nhóm đẩy electron:  $-CH_3$ ;  $-OH$ ,  $-OMe$ ,  $-NH_2$  và các nhóm hút electron:  $-Cl$ ,  $-NO_2$ ;  $-COOH$ ;  $-CN$ .

### 2.2. Kết quả và thảo luận

Tương tự như nitrobenzene, mặc dù khả năng phản ứng của pyridine rất kém, song tác nhân electrophile vẫn có thể được định hướng thế vào vị trí 3 trong vòng. Nguyên nhân là do mật độ electron ở vị trí 3 thuận lợi cho sự tấn công electrophile hơn vị trí 2 và 4.

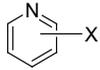


Trong khi các phản ứng thế electrophilic gặp khó khăn, thậm chí không thể thực hiện với pyridine thì các phản ứng thế nucleophile lại dễ dàng và đa dạng nhờ vào ảnh hưởng hút điện tử của dị tố nitơ. Về hướng của phản ứng thế nucleophilic, phản ứng thế ưu tiên vào vị trí 2 và 4, trong đó sản phẩm thế ở vị trí 2 thường chiếm ưu thế do mật độ electron giảm mạnh tại vị trí này.

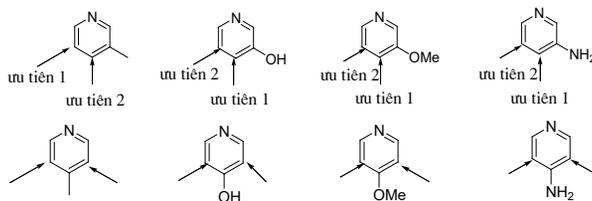
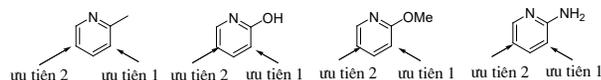
### 2.2.1. Các nhóm thế đẩy electron

Với phản ứng thế electrophilic, các nhóm thế trên vòng pyridine cũng gây ảnh hưởng đến hướng thế và khả năng phản ứng cũng tương tự như trong vòng benzene: nhóm thế đẩy electron làm tăng khả năng phản ứng và định hướng vào vị trí *ortho* và *para* đối với nhóm thế. Kết quả tính toán mật độ electron trên các nguyên tử carbon với vòng pyridine thế được đưa ra ở bảng 2.1.

Bảng 2.1. Mật độ điện tích trên nguyên tử carbon ở một số hợp chất pyridine chứa nhóm thế đẩy electron

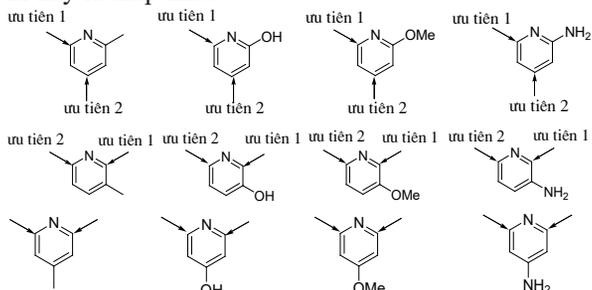
Vị trí carbon				
	2-Me	2-OH	2-OMe	2-NH <sub>2</sub>
2	+0.100	+0.234	+0.233	+0.292
3	<b>-0.195</b>	<b>-0.279</b>	<b>-0.283</b>	<b>-0.308</b>
4	-0.029	+0.027	+0.019	+0.043
5	-0.200	-0.246	-0.245	-0.286
6	+0.044	+0.081	+0.079	+0.102
Vị trí carbon	3-Me	3-OH	3-OMe	3-NH <sub>2</sub>
2	+0.018	-0.008	-0.001	-0.092
3	-0.107	+0.052	+0.055	+0.137
4	<b>-0.052</b>	<b>-0.164</b>	<b>-0.153</b>	<b>-0.189</b>
5	<b>-0.175</b>	-0.116	-0.122	-0.089
6	+0.019	-0.021	-0.023	-0.061
Vị trí carbon	4-Me	4-OH	4-OMe	4-NH <sub>2</sub>
2	+0.036	+0.086	+0.079	+0.095
3	<b>-0.200</b>	<b>-0.309</b>	<b>-0.296</b>	<b>-0.323</b>
4	+0.036	+0.190	+0.192	+0.263
5	<b>-0.200</b>	<b>-0.237</b>	<b>-0.239</b>	<b>-0.323</b>
6	+0.040	+0.070	+0.065	+0.095

Từ kết quả ở bảng 2.1, với các nhóm thế đẩy electron ở vị trí 2, 3, 4, mật độ electron của các nguyên tử carbon ở vị trí *ortho* đối với nhóm thế đều có mật độ electron tăng đáng kể so với các vị trí khác và so với trường hợp pyridine không nhóm thế (trừ trường hợp nhóm 2 và 3-methyl, mật độ electron vị trí số *ortho* thấp hơn một ít so với vị trí *para*). Do vậy, các nhóm thế này đều định hướng nhóm thế electrophile vào vị trí *ortho* (chủ yếu, nếu không kể đến ảnh hưởng của hiệu ứng không gian) và *para* so với nhóm thế. Xét về mật độ điện tích, sự đẩy electron giảm dần theo trật tự sau: -NH<sub>2</sub> > -OMe ~ -OH > -Me, do vậy, khả năng phản ứng thế electrophile giảm dần theo trật tự của các nhóm thế như trên.



Hình 2.1. Hướng phản ứng thế electrophilic trên dị vòng pyridine chứa nhóm đẩy electron

Đối với phản ứng thế nucleophilic, nhìn chung các nhóm thế đẩy electron làm khó khăn cho phản ứng do mật độ electron của các nguyên tử carbon trong vòng tăng lên so với vòng pyridine chưa thế. Các nhóm thế đẩy electron ở vị trí 2 sẽ định hướng thế chủ yếu vào vị trí 6 trên dị vòng, do mật độ electron ở tại các vị trí này là thấp nhất. Tiếp theo sự thế nucleophilic có thể vào vị trí 4 trên vòng. Các nhóm thế đẩy electron ở vị trí 3, sự thế nucleophilic chủ yếu xảy ra tại vị trí 2 do mật độ electron tại vị trí này là thấp nhất, sự thế tiếp theo có thể xảy ra ở vị trí 6. Với các nhóm thế đẩy electron ở vị trí 4, sự thế nucleophilic đương nhiên sẽ xảy ra tại hai vị trí 2 và 6 trên dị vòng pyridine do mật độ electron tại các vị trí này là thấp nhất.

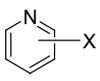


Hình 2.2. Hướng phản ứng thế nucleophilic trên dị vòng pyridine chứa nhóm đẩy electron

### 2.2.2. Các nhóm thế hút electron

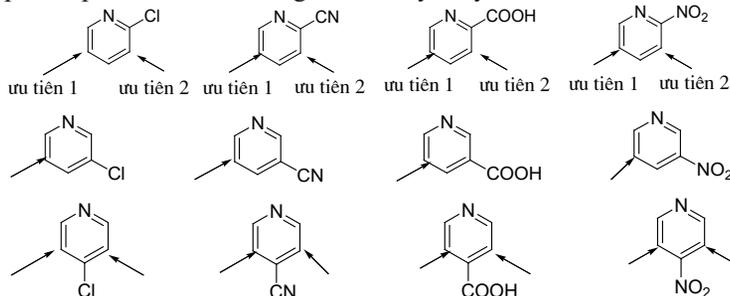
Ngược với nhóm đẩy electron, các nhóm thế hút electron làm giảm mật độ electron trên nhân dị vòng và do vậy phản ứng thế electrophilic trên dị vòng pyridine đã khó lại càng khó hơn. Với phản ứng thế nucleophilic thì các nhóm thế hút electron lại càng làm cho phản ứng diễn ra dễ hơn do điện mật độ điện tích trên các nguyên tử giảm hơn so với vòng pyridine không thế. Kết quả tính mật độ điện tích trên các nguyên tử carbon trên dị vòng pyridine chứa nhóm thế hút điện tử được đưa ra ở bảng 2.2.

Bảng 2.2. Mật độ điện tích trên nguyên tử carbon ở một số hợp chất pyridine chứa nhóm thế hút electron

Vị trí carbon				
	2-Cl	2-CN	2-COOH	2-NO <sub>2</sub>
2	+0.150	+0.126	+0.014	+0.034
3	<b>-0.175</b>	<b>-0.143</b>	<b>-0.102</b>	<b>-0.101</b>
4	-0.027	-0.044	-0.069	-0.059
5	<b>-0.187</b>	<b>-0.161</b>	<b>-0.145</b>	<b>-0.142</b>
6	+0.047	+0.036	+0.023	+0.035
Vị trí carbon	3-Cl	3-CN	3-COOH	3-NO <sub>2</sub>
2	+0.037	+0.071	+0.101	+0.106
3	-0.065	-0.098	-0.221	-0.191
4	-0.038	+0.002	+0.044	+0.037
5	<b>-0.172</b>	<b>-0.193</b>	<b>-0.220</b>	<b>-0.208</b>
6	+0.031	+0.057	+0.073	+0.079
Vị trí carbon	4-Cl	4-CN	4-COOH	4-NO <sub>2</sub>
2	+0.044	+0.031	+0.007	+0.022
3	<b>-0.188</b>	<b>-0.151</b>	<b>-0.108</b>	<b>-0.120</b>
4	+0.089	+0.058	-0.065	-0.029
5	<b>-0.188</b>	<b>-0.151</b>	<b>-0.116</b>	<b>-0.120</b>
6	+0.044	+0.031	+0.010	+0.022

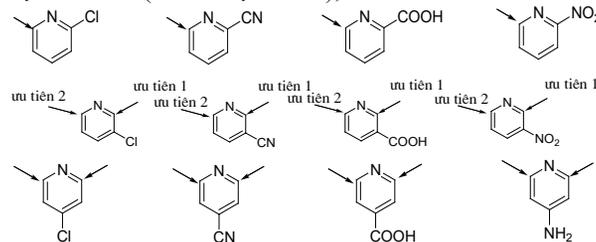
Với các nhóm thế hút electron ở vị trí 2, 4 trên dị vòng pyridine, sự thế electrophilic mặc dù khó khăn nhưng vẫn có thể thực hiện được trong điều kiện khắc nghiệt, khi đó sẽ định hướng thế chủ yếu vào vị trí 5 (so với nitơ), *para* so với nhóm thế, ngoài ra, phản ứng có thể xảy ra tại vị trí 3 (so với nitơ), *ortho* so với nhóm thế) do mật độ electron tại các vị trí này là lớn nhất. Như vậy, mặc dù đưa nhóm hút electron vào vị trí 2 trong vòng pyridine có làm giảm mạnh mật độ electron tại vị trí 3 và 5, nhưng sự thế electrophilic vẫn diễn ra ở 2 vị trí này tương tự như đối với pyridine không thế. Điều này cho thấy sự hút electron của nitơ trong vòng pyridine vẫn quyết định hướng thế.

Với các nhóm thế hút electron ở vị trí 3 trên dị vòng pyridine, sự thế chủ yếu diễn ra ở vị trí 5 (so với dị tố nitơ), *meta* so với nhóm thế. Trong trường hợp này, sự hút electron của cả dị tố nitơ và nhóm thế đều phù hợp với sự định hướng thế theo lý thuyết.



Hình 2.3. Hướng phản ứng thế electrophile trên dị vòng pyridine chứa nhóm hút electron

Các nhóm thế hút electron ở vị trí 2 sẽ định hướng sự thế nucleophilic vào vị trí 6 (so với nitơ), *meta* so với nhóm thế, do ở vị trí này, mật độ electron là thấp nhất. Với nhóm thế hút electron ở vị trí 3, nếu không kể đến sự ảnh hưởng của hiệu ứng không gian của nhóm thế X, sự thế nucleophilic sẽ ưu tiên hơn ở vị trí 2 (so với dị tố nitơ), *ortho* so với nhóm thế, tiếp theo sự thế nucleophilic có thể diễn ra ở vị trí 6 (so với dị tố nitơ), *para* so với nhóm thế. Các nhóm thế hút electron ở vị trí 4, sự thế nucleophile cũng diễn ra ở vị trí 2 và 6 (so với dị tố nitơ), *meta* so với nhóm thế.



Hình 2.3. Hướng phản ứng thế nucleophile trên dị vòng pyridine chứa nhóm hút electron

### 3. Kết luận

Đã sử dụng phần mềm HyperChem 8.0 Realease để tối ưu hóa cấu trúc hình học và tính toán mật độ electron của dị vòng pyridine có và không chứa nhóm thế từ đó dự đoán khả năng phản ứng thế electrophilic và nucleophilic của những hợp chất dị vòng này. Kết quả cho thấy, các nhóm thế đẩy electron làm khả năng thế electrophilic dễ hơn còn phản ứng thế nucleophilic lại khó hơn so với pyridine không chứa nhóm thế. Ngược lại, những nhóm hút điện tử lại làm khả năng phản ứng thế electrophilic trở nên rất khó khăn trong khi đó khả năng thế nucleophilic lại tăng lên so với dị vòng pyridine không nhóm thế. Hướng thế của nhóm thế thứ 2 về cơ bản vẫn do dị tố nitơ trong vòng quyết định.

### Tài liệu tham khảo

1. Trần Quốc Sơn (2011), *Cơ sở hóa học dị vòng*, NXB Đại học Sư phạm
2. Nguyễn Minh Thảo (2001), *Hóa học các hợp chất dị vòng*, NXB Giáo dục Việt Nam.
3. Lê Hữu Trinh (2008), *Khảo sát quy luật thế electron vào nhân thơm ở trạng thái tĩnh*, Tạp chí Hóa học và Ứng dụng, số 6 (78).
4. Rocha, G.B., R.O. Freire, A.M. Simas, and J.J.P. Stewart. *J. Comp. Chem.* 2006, 27(10): 1101-1111. <https://doi.org/10.1002/jcc.20425>.