

CZU: 547:577.332+541.49

DOI: 10.46727/c.v1.18-19-03-2023.p69-75

**STUDIUL DFT AL MECANISMULUI REACȚIEI DE CONDENSARE A
3-PIRIDINCARBOXALDEHIDEI CU ACIDUL p-AMINOBENZOIC**

**DFT STUDY OF THE MECHANISM OF THE CONDENSATION REACTION OF 3-
PYRIDINECARBOXALDEHYDE
WITH p-AMINOBENZOIC ACID**

*Ion Arsene, dr., conf. univ. UPS „Ion Creangă” din Chișinău, USM, Institutul de Chimie
Viorica Purcel, student UPS „Ion Creangă” din Chișinău*

*Ion Arsene, PhD, associate professor UPS “Ion Creanga” from Chisinau,
MSU, Institute of Chemistry*

ORCID:0000-0003-3102-3507, arsene.ion@upsc.md

Viorica Purcel, student UPS “Ion Creanga” from Chisinau

ORCID: 0000-0002-2785-6277

Abstract. *Quanto-chemical calculations represent a theoretical means of studying the mechanisms of chemical reactions, which allow the determination of a wide spectrum of molecular properties for the studied systems. In this work, the condensation mechanisms of 3-pyridinecarboxaldehyde (L1) and 4-aminobenzoic acid (L2) were elaborated and theoretically investigated. The main goal was to obtain a more efficient reaction path, in the case of directed synthesis of the Schiff base (3-(pyridin-4-ylmethyleneamino)-benzoic acid), known in the specialized literature as a compound with biologically active properties. As a result of theoretical investigations As a result of the theoretical investigations, the mechanism of the condensation reaction was elaborated and the influence of the solvent on the double proton transfer was shown in reducing the activation energy of the reaction by 22.34 kcal/mol in the gas phase and 20.83 kcal/mol in the solvent at the 1st stage and in the II step with 9.73 kcal/mol vacuum and 6.96 kcal/mol in solvent.*

Keywords: *DFT calculations, Schiff bases, energy stability, solvent, reaction mechanism, double transfer*

Introducere

Bazele Schiff sunt considerate o clasă foarte importantă de liganzi organici având o gamă largă de aplicații în multe domenii ale biomedicinii [1, 2, 3]. Sunt produșii de condensare a unui compus amino cu un compus carbonil activ și pot fi identificați prin apariția grupării funcționale imină sau azometină ($-C=N-$), care este esențială pentru activitate biologică ale acestora. Din punct de vedere structural, baza Schiff este un analog de azot a unei aldehide sau cetone, în care gruparea carbonil ($C=O$) este înlocuită cu o grupare imină sau azometină. Bazele Schiff ce se obțin prin condensarea unei amine cu o aldehydă alifatică de obicei sunt instabile în natură și se polimerizează cu ușurință, în timp ce bazele Schiff care se obțin prin condensarea unei amine cu o aldehydă aromatică sunt mai stabile datorită sistemului de conjugare [4].

Derivații de piridincarboxaldehydă ai bazelor Schiff sunt extraordinari și prezintă interes datorită rolului lor în chimia organică naturală și sintetică. Se știe că sistemele piridoxal-aminoacizi sunt importante în numeroase reacții metabolice intermediare cu aminoacizi și piridoxal [5]. Până în prezent, izomerii piridincarboxaldehydei fiind determinați de localizarea diferită a grupării carboxaldehyde (2-, 3- sau 4-) în raport cu atomul de azot din ciclul piridinic sunt precursori valoroși

pentru baze Schiff de formare complexă, deoarece pot prezenta efecte fiziologice asemănătoare sistemelor piridoxal-aminoacizi. Astfel, piridincarboxalhidele care conțin baze Schiff prezintă activități biologice îmbunătățite [6].

Acidul p-aminobenzoic (PABA) este un aminoacid ciclic și aparține grupului de vitamine B. PABA este sintetizat de drojdii și unele bacterii și plante. În medicină, este folosit mai ales ca medicament de protecție împotriva radiațiilor UV și în teste de diagnostic pentru starea tractului gastro-intestinal, de asemenea este necesar pentru sinteza acidului folic, o vitamină de neînlocuit din grupa B [7].

Mecanismul teoretic al reacțiilor de condensare cu obținerea bazelor Schiff au fost efectuate în lucrările [8-10], unde autorii au elaborat mecanismul de reacție, vorbesc despre stabilitatea energetică atât în fază gazoasă cât și în metanol, calculează valoarea efectului caloric și de asemenea, descriu dependența stabilității energetice de valoarea descriptorilor de reactivitate.

Scopul principal al acestui studiu a fost elaborarea mecanismului de condensare a acidului 4-aminobenzoic cu 3-piridincarboxaldehydă și obținerea unei căi mai eficiente de reacție, în cazul sintetizării dirijate a bazei Schiff (acidul 3-(piridin-4-ilmetilenamino)-benzoic), cunoscută în literatura de specialitate ca un compus cu proprietăți biologice active.

Metode computaționale

Toate calculele raportate în studiul de față au fost efectuate folosind teoria funcționalei de densitate, în baza pachetului de programe moderne GAUSSIAN 09. Speciile participante la reacție: reactanți, intermediari, stări de tranziție și produși au fost calculate la nivelul teoriei B3LYP/6-31G [11] [12]. Frecvențele vibraționale au fost calculate la același nivel de teorie pentru toate structurile optimizate. Toate calculele au fost efectuate fără a ține cont de simetria spațială.

Rezultate și discuții

Pentru elaborarea mecanismului reacției de condensare a acidului 4-aminobenzoic cu 3-piridincarboxaldehyda, au fost studiate mai multe condiții de reacție cum ar fi: studiul în fază gazoasă, influența solventului (metanol), participarea unei molecule de solvent la transferul de proton. În ceea ce urmează vor fi studiate efectele energetice a acestor factori.

Studiul teoretic al mecanismului de condensare cu transferul direct al protonului. S-a elaborat mecanismul transferului de proton direct de la grupa aminică la grupa aldehydică cu formarea unei legături noi dintre carbon și azot. Trebuie de menționat că această reacție a fost studiată atât în fază gazoasă, cât și în mediu de solvent, în cazul dat metanol. Pe parcursul reacției s-a urmărit dinamica energiilor și variația acestora de la o specie la alta. Pentru reacția care decurge în solvent, energiile speciilor au valoare mai joasă, adică sunt mai stabile din punct de vedere termodinamic. În Figura 1 s-a propus mecanismul desfășurat al reacției indicând toate etapele.

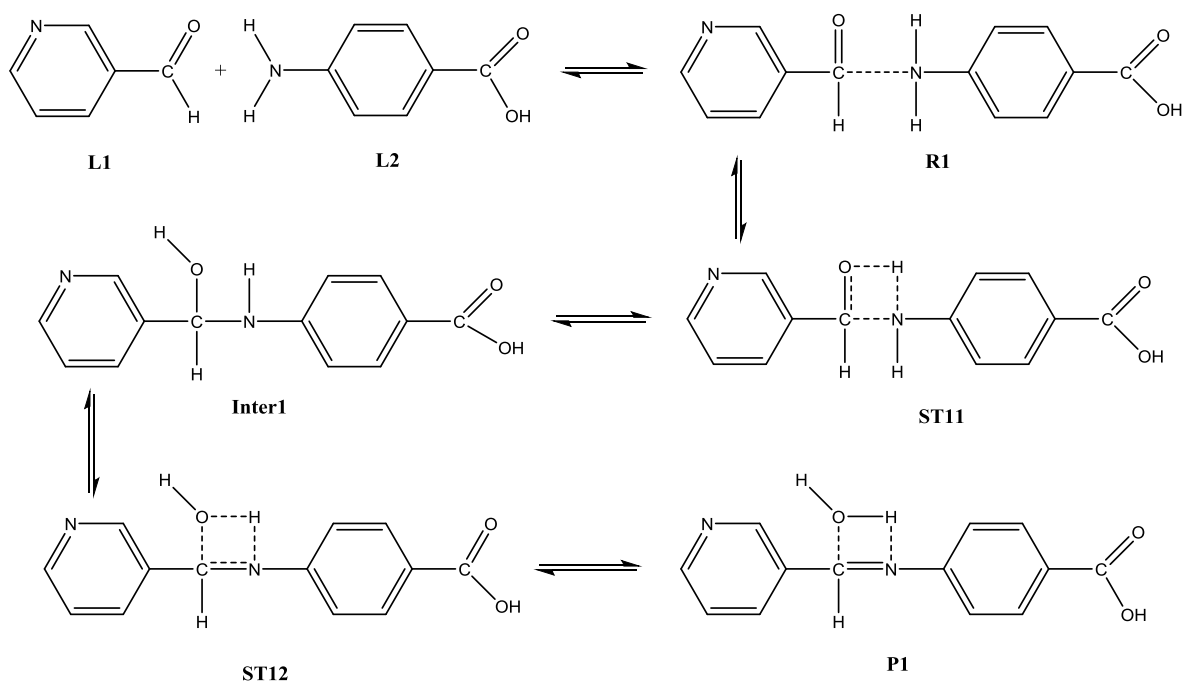


Fig. 1. Mecanismul reacției de condensare a 3-piridincarboxaldehidei cu acidul 4-aminobenzoic

Reacția de condensare are loc în două etape. Conform mecanismului reprezentat în Figura 1 la I-a etapă are loc transferul intermolecular al atomului de hidrogen de la gruparea aminică ($-\text{NH}_2$) la oxigenul grupei aldehydice ($\text{HC}=\text{O}$), cu obținerea unui compus intermediar (**Inter1**). Acest intermediar fiind mai puțin stabil din punct de vedere energetic, inițiază etapa a II-a a reacției prin donarea intramoleculară a celui de-al doilea atom de hidrogen grupării ($-\text{OH}$), formând acidul-3-piridin-(4-il-metilen-)-aminobenzoic (**P**), cu eliminarea unei molecule de apă, ambii produși de reacție fiind stabili din punct de vedere energetic. În Tabelul 1 sunt redade valorile numerice a energiilor de activare a reacției studiate.

Tabelul 1. Valorile energiilor de activare și a frecvenței imaginare pentru starea de tranziție din etapa I și II a reacției de condensare cu transferul direct al protonului

Etapa reacției	Mediu de reacție	Energia de activare, kcal/mol	Frecvența imaginară, cm^{-1}
ST11	vid	46,75	-1551,30
	metanol	44,99	-1612,67
ST12	vid	49,20	-643,94
	metanol	49,00	-653,94

Conform datelor din Tabelul 1 etapa I este caracterizată de o stare de tranziție care indică o singură frecvență imaginară, caracterizată de transferul atomului de hidrogen intermolecular, cu formarea unei legături covalente între atomul de azot și carbon, cu obținerea unui compus intermediar stabil. Energia de activare pentru starea de tranziție (**ST11**) este 46,75 kcal/mol în faza gazoasă și 44,99 kcal/mol în solvent (metanol), iar valoarea frecvenței imaginare respectiv este $-1551,30 \text{ cm}^{-1}$ și

-1612,67 cm^{-1} . Etapa a II-a de asemenea este caracterizată de o singură frecvență vibrațională, care poate fi considerată coordonata de transfer a celui de al II-a proton de la grupa iminică, cu eliminarea moleculei de apă.

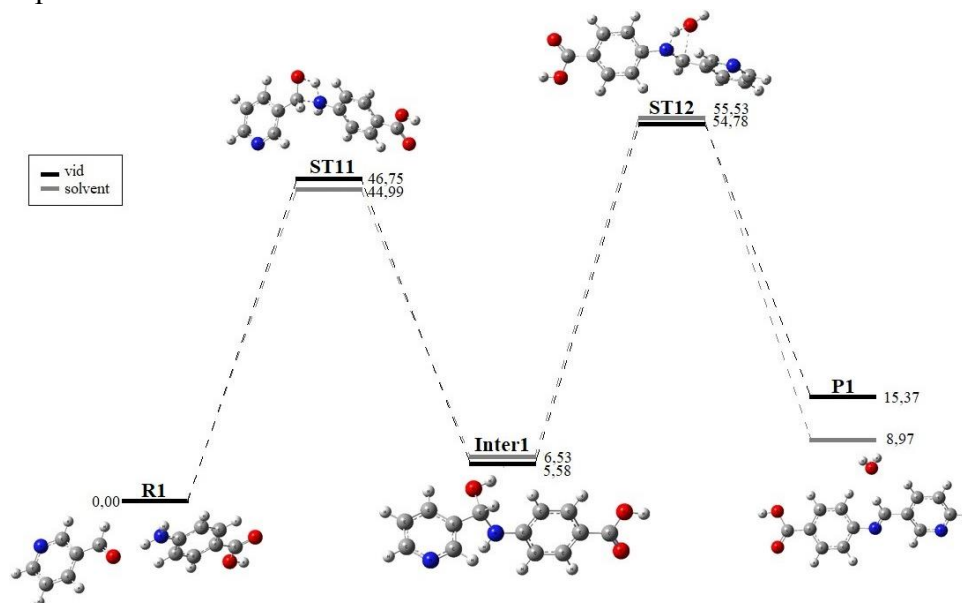


Fig. 2. Profilul energetic al reacției de condensare dintre 3-piridincarboxaldehidă cu acidul 4-aminobenzoic

Energia de activare pentru starea de tranziție **TS12** are valorile 51,36 kcal/mol în faza gazoasă și în metanol de 62,05 kcal/mol, iar valoarea frecvenței imaginare respectiv egale cu -643,94 cm^{-1} și 653,94 cm^{-1} . Analizând această reacție din punct de vedere termodinamic, se poate spune că este una endotermă, iar dacă analizăm influența solventului se vede o stabilizare a produsului cu 6,40 kcal/mol.

Studiul teoretic al mecanismului de condensare prin transfer dublu de protoni. În continuare s-a studiat această reacție cu participarea nemijlocită a solventului, după mecanismul de transfer dublu de protoni (Figura 3). În acest caz viteza de reacție este mai mare datorită energiei de activare mai mici și datorită faptului că molecula de metanol servește drept punte de transfer al hidrogenului. S-au studiat cuanto-chimic toate speciile participante la reacție și s-au calculat energiile de activare atât în forma gazoasă, cât și în solvent (Tabelul 2).

Tabelul 2. Valorile energiilor de activare și a frecvenței imaginare pentru starea de tranziție din etapa I și II a reacției de condensare prin transfer dublu de protoni

Etapa reacției	Mediu de reacție	Energia de activare, kcal/mol	Frecvența imaginară, cm^{-1}
ST21	vid	24,41	-953,16
	metanol	24,16	-914,66
ST22	vid	39,47	-545,16
	metanol	42,04	-566,17

În Figura 3 este prezentat mecanismul general al reacției de condensare a 3-piridincarboxaldehydei cu acidul 4-aminobenzoic cu participarea moleculei de metanol pentru transferul dublu de protoni. Reacția decurge în două etape și în ambele cazuri molecula de metanol are un aport esențial, din punct de vedere energetic, în desfășurarea mai rapidă a procesului datorită faptului că se micșorează energia de activare a reacției chimice.

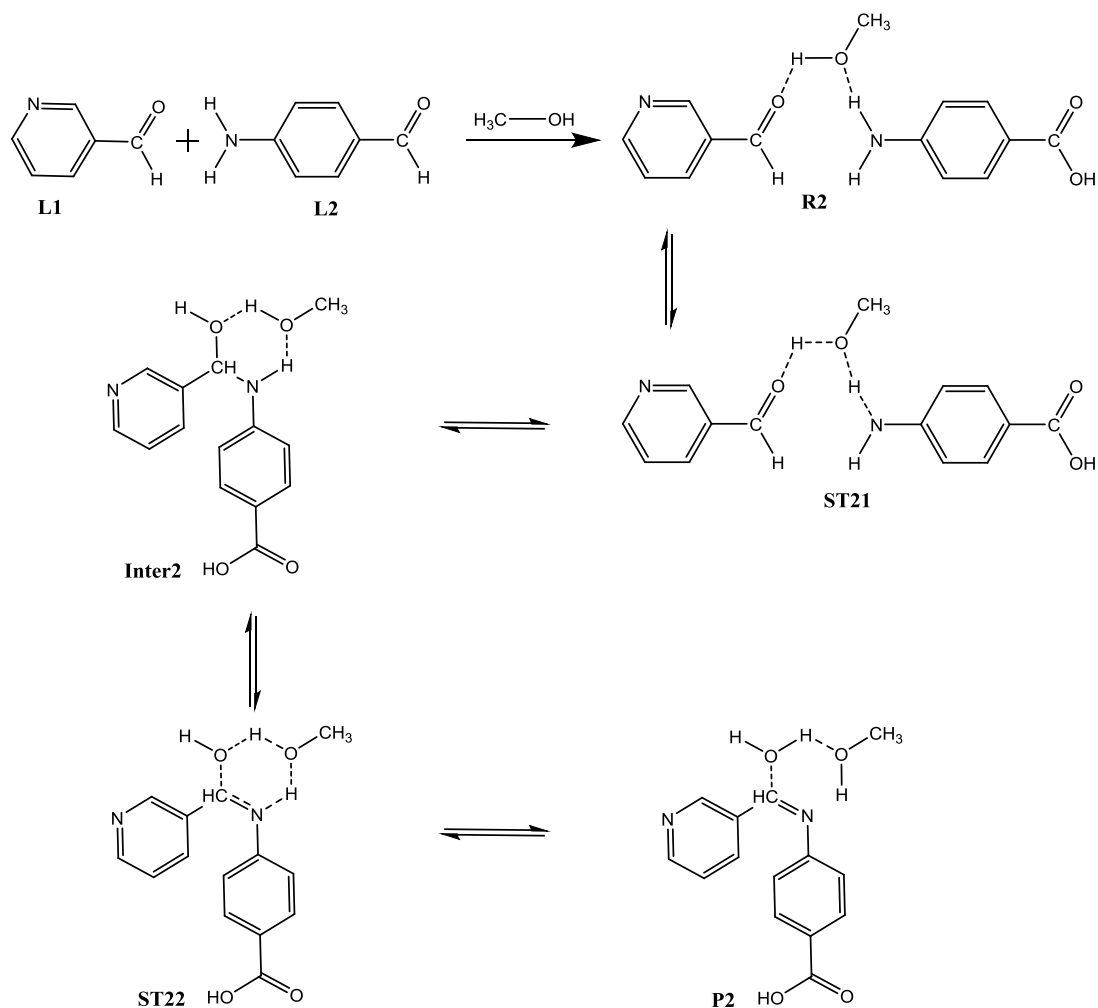


Fig. 3. Mecanismul reacției de condensare prin transfer dublu de protoni a 3-piridincarboxaldehydei cu acidul 4-aminobenzoic

Analizând datele din Tabelul 2, la etapa I este un compus intermediar, care este caracterizat de o singură frecvență imaginară, caracterizată de dublul transfer al atomilor de hidrogen intramolecular. În cazul dat energia de activare la prima etapă (ST21) are valoarea numerică de 24,41 kcal/mol în faza gazoasă și 24,16 kcal/mol în solvent (metanol), iar frecvențele imaginare pentru mișcarea coordonatelor de reacție sunt respectiv -953,16 cm⁻¹ și -914,66 cm⁻¹ (Figura 4).

Stările de tranziție obținute la etapa II-a de asemenea au de o singură frecvență vibrațională, care poate fi considerată coordonată de transfer dublu al protonului de la grupa iminică și în rezultat cu eliminarea unei molecule de apă. Compusul final (P) obținut este unul stabil din punct de vedere chimic.

Bariera de energie pentru starea de tranziție TS12 are valorile 39,47 kcal/mol în faza gazoasă și în metanol de 42,04 kcal/mol, iar frecvențele imaginare sunt -545,16 cm⁻¹ și -566,17 cm⁻¹. Termodinamic vorbind, acest mecanism atât în vid, cât și în solvent este unul endoterm. Solventul în cazul dat stabilizează produsul final cu 0,63 kcal/mol.

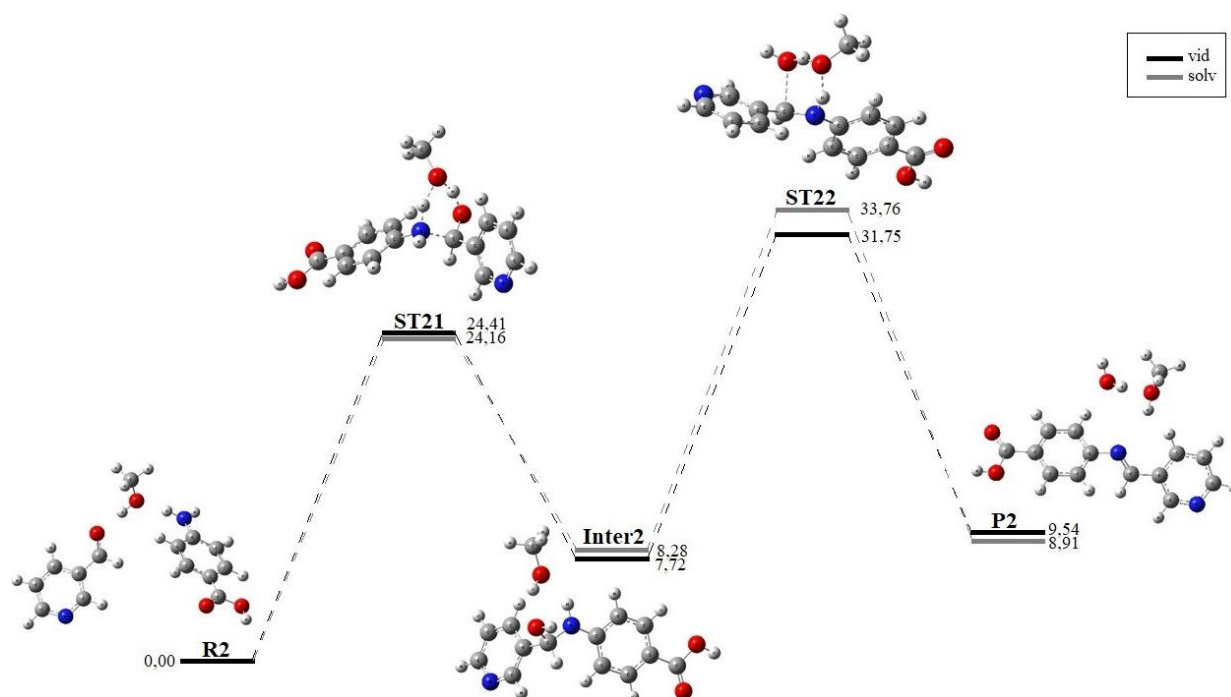


Fig. 4. Profilul energetic al reacției de condensare prin transfer dublu de protoni a 3-piridincarboxalhidei cu acidul 4-aminobenzoic

Comparând rezultatele obținute în această cercetare cu implicarea solventului, în decurgerea reacției de condensare, atât ca mediu de reacție, cât și ca intermediar în dublul transfer de protoni putem observa că are un rol foarte important în micșorarea energiei de activare și mărirea vitezei de reacție. Dacă se compară etapa I-a pentru ambele cazuri, diferența energiei de activare este de 22,34 kcal/mol în fază gazoasă și 20,83 kcal/mol în solvent. La etapa a II-a: 9,73 kcal/mol vid și 6,96 kcal/mol în solvent.

Concluzii

A fost studiat în baza metodei DFT rolul moleculei de solvent care este legat de hidrogenul metanolului mediator în procesul de condensare prin dublul transfer de protoni. Transferurile au o abordare dinamică directă cu teoria variațională a stării de tranziție, inclusiv o tunelare multidimensională, ce ne oferă o modalitate practică de obținere a energiei punctului zero și calculul vitezei de reacție pentru reacții poliatomice.

Transferul dublu de protoni simultan, este dependent de moleculele de solvent legate prin legături de hidrogen cu reactanții. Dacă energia de activare este mai mică, atât pentru etapa I, cât și pentru etapa II, viteza transferului dublu de protoni, este mai mare.

În rezultatul investigațiilor teoretice s-a elaborat mecanismul reacției de condensare și s-a arătat influența solventului la dublul transfer a protonului în micșorarea energiei de activare a reacției cu 22,34 kcal/mol în fază gazoasă și 20,83 kcal/mol în solvent la I-a etapă și la a II-a etapă cu 9,73 kcal/mol vid și 6,96 kcal/mol în solvent.

Mulțumiri

Studiul a fost realizat cu sprijinul financiar al proiectelor 20.80009.5007.27 și 20.80009.5007.28 (Agenția Națională de Cercetare și Dezvoltare a Republicii Moldova).

Bibliografie

1. ZOUBI WAL. Biological Activities of Schiff Bases and Their Complexes: A Review of Recent Works. *Int. J. Org. Chem.* 2013; 3: pp. 73-95, doi: 10.4236/ijoc.2013.33A008
2. ARULMURUGAN S., KAVITHA H.P., VENKATRAMAN B.R. Biological activities of Schiff base and its complexes: A review. *Rasayan J. Chem.* 2010, 3(3), pp. 385-410, ISSN: 0974-1496
3. KAJAL A, BALA S, KAMBOJ S, et al. Schiff Bases: A Versatile Pharmacophore. *J. Catal.* 2013, 2013, pp. 1-14, doi: 10.1155/2013/893512
4. PAUL P. Ruthenium, osmium and rhodium complexes of polypyridyl ligands: Metal-promoted activities, stereochemical aspects and electrochemical properties. *J. Chem. Sci.* 2002, 114(4), pp. 269-276, doi: 10.1007/BF02703819
5. MALAKYAN M., BABAYAN N., GRIGORYAN R., SARKISYAN N., TONOYAN V., TADEVOSYAN D., ARAKELYAN A. Synthesis, characterization and toxicity studies of pyridinecarboxaldehydes and L-tryptophan derived Schiff bases and corresponding copper (II) complexes. *F1000Research*, 5, 1921, doi: 10.12688/f1000research.9226.1
6. MEYER E.A., CASTELLANO R.K., DIEDERICH F. Interactions with aromatic rings in chemical and biological recognition. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2003, 42(11), pp. 1210-50, doi: 10.1002/anie.200390319
7. VAN DRIEL M., VAN LEEUWEN J.P. Vitamin D endocrine system and osteoblasts. *Bonekey Rep.* 2014; 3:493, pp. 1-8, doi: 10.1038/bonekey.2013.227.
8. ARSENE I., COROPCEANU E., PURCEL V. DFT study of condensation mechanisms of 4-pyridinecarboxaldehyde with o-, m-, p-aminobenzoic acids. *Acta et Commentationes, Exact and Natural Sciences.* 2022, nr. 1, pp. 122-132, doi: 10.36120/2587-3644.v13i1
9. ARSENE I., PURCEL V. Theoretical study of the condensation reaction between 4-pyridinecarboxaldehyde and p-aminobenzoic acid. *Conferința științifico-practică internațională „Instruire prin cercetare pentru o societate prosperă”, 19-20 martie 2022, Vol. II Chimie. Proceedings*, pp. 26-30, ISBN 978-9975-76-391-2.
10. ARSENE I., PURCEL V. DFT study of the reactivity descriptors for o-, m- and p-aminobenzoic acids. *Materialele conferinței științifice naționale cu participare internațională. Învățământ Superior: Tradiții, Valori, Perspective.* Chișinău, UPSC, Republica Moldova. Vol. I, Științe Exacte și ale Naturii. 1-2 Octombrie 2022, pp. 42-49, 978-9975-46-669-1.
11. BECKE A. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. In: *J. Chem. Phys.* 1993, 98, pp. 5648-5652, doi: 10.1063/1.464913
12. STEPHENS P. et al. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *J. Phys. Chem.* 1994, 98, pp. 11623-11627, doi: 10.1021/j100096a001.