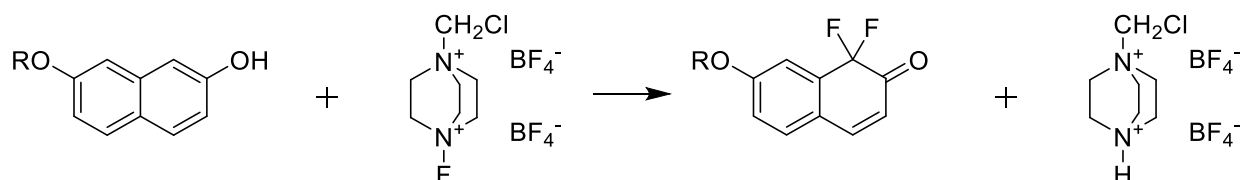


ОТЧЕТ

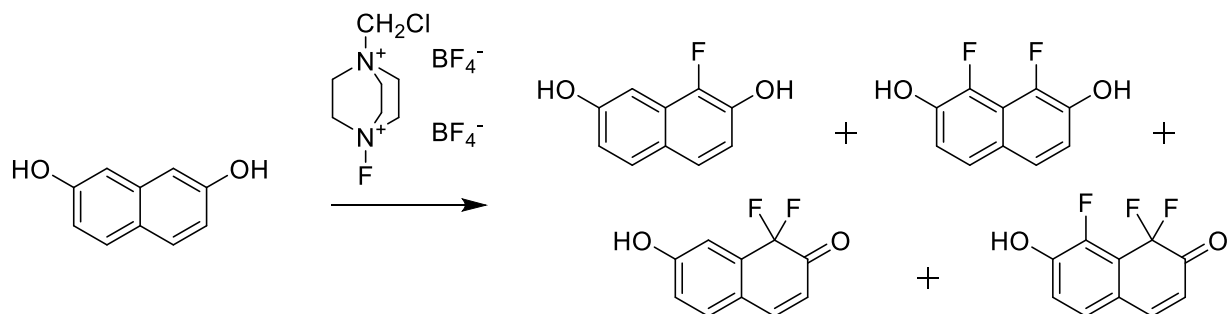
об использовании ресурсов суперкомпьютерного центра НГУ
группой под руководством Заикина П.А. в 2015 году.

В 2015 году исследования, проводимые группой Заикин П.А., Дян Ок Тон, Трофимова Д.В. и Усольцев А.Н., были посвящены изучению фторирования функционально замещенных производных нафталина и хинолина. А также использованию продуктов фторирования – замещенных 1,1-дифтор-2(*IH*)-нафталинонов в реакциях [4+2]- и [2+2]-циклоприсоединения.

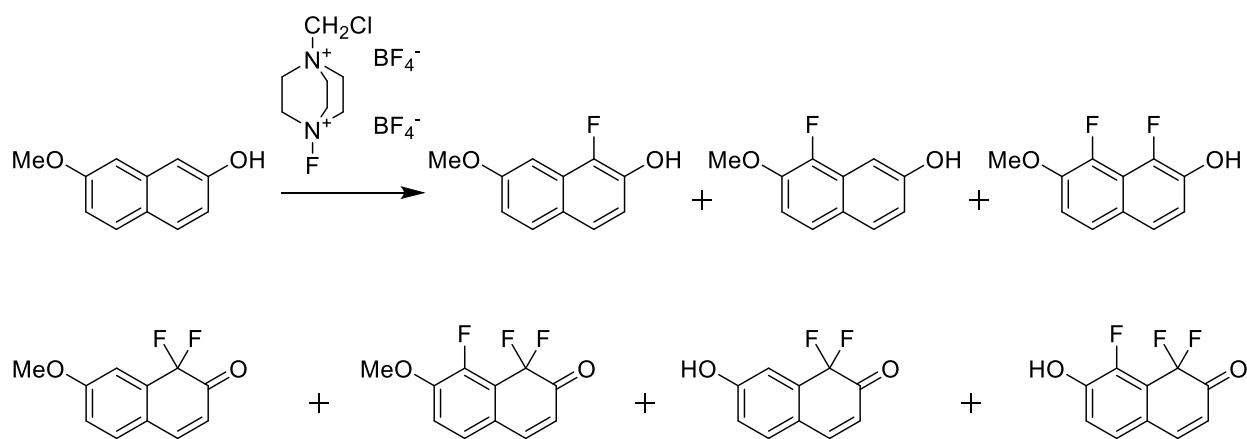
На первом этапе мы исследовали региоселективность фторирования 7-OR-2-нафтолов (R = H, Me, Ac) реагентом F-TEDA-BF₄ с целью определения оптимальных условий синтеза 7-OR-1,1-дифтор-2(*IH*)-нафталинонов – перспективных фотоактивных линкеров для систем направленной доставки лекарств.



Фторирование 2,7-нафталиндиола (R=H) и в общем случае происходит неселективно, в результате наряду с целевым 7-гидрокси-1,1-дифтор-2(*IH*)-нафталиноном наблюдается образование значительных количеств трифторпроизводного, а также продуктов неполного фторирования – моно и дифторнафталин-2,7-диола.



Фторирование 7-метокси-2-нафтола (R=Me) осуществляется с еще более низкой селективностью, приводя к образованию сложной смеси продуктов фторирования

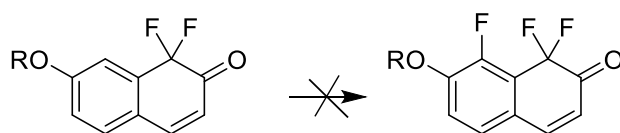


Для выявления факторов, определяющих направление протекания реакции, нами был проведен моделирование реакционной схемы методами квантовой химии. Для этого на первом этапе была осуществлена оптимизация структур исходных соединений и вероятных интермедиатов фторирования – катионных σ -комплексов, возникающих в результате электрофильной атаки фторирующего реагента по α -положению нафталиновой системы. Расчеты осуществлялись методом функционала плотности (DFT) с использованием квантово-химического пакета GAMESS. Для расчета был выбран потенциал B3LYP с базисом 6-31G(d) – ставшей уже классической комбинация для оптимизации геометрии органических молекул, включающих элементы 1-3 периодов Периодической системы.

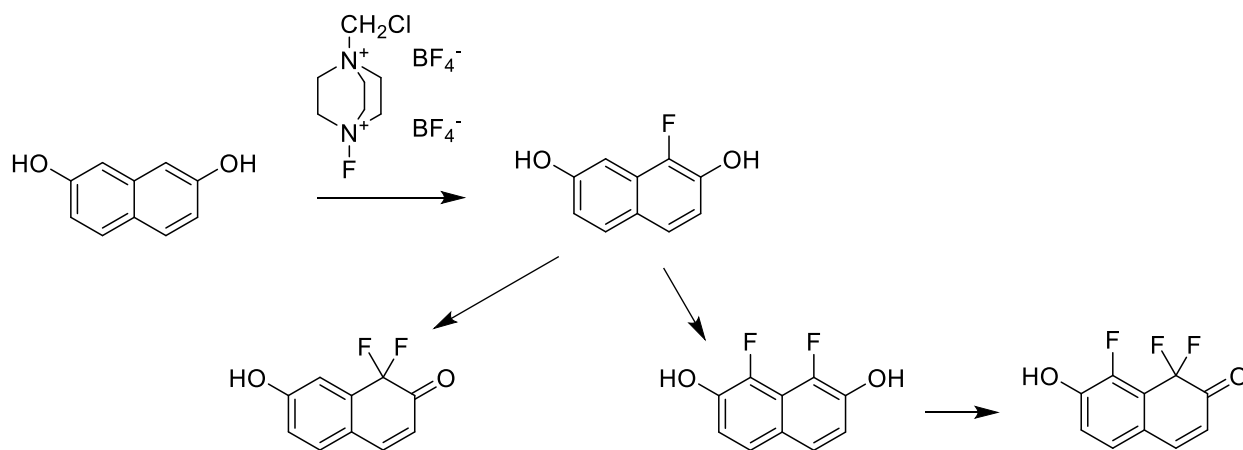
Для оптимизированных геометрий были рассчитаны полные электронные энергии, а также проведен расчет колебательного спектра и вычислены термодинамические поправки к полной энергии. Данный подход позволяет получить значения энтальпии, энтропии свободной энергии образования исследуемых частиц.

Рассчитанные термодинамические параметры были использованы для сравнения относительной устойчивости промежуточных частиц, возникающих в процессе фторирования эфиров 2,7-нафталиндиола.

Так, мы предположили, что 7-OR-1,1-дифтор-2(*1H*)-нафталиноны являются конечными продуктами фторирования и не претерпевают превращение в соответствующие 7-OR-1,1,8-трифтор-2(*1H*)-нафталиноны в процессе реакции.

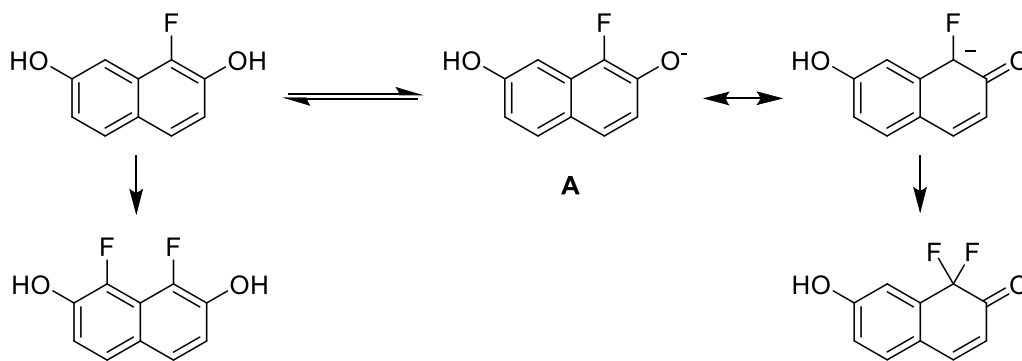


Таким образом, селективность образования ди- и трифторнафталинонов, по-видимому, определяется на этапе вхождения второго атома фтора в молекулу.

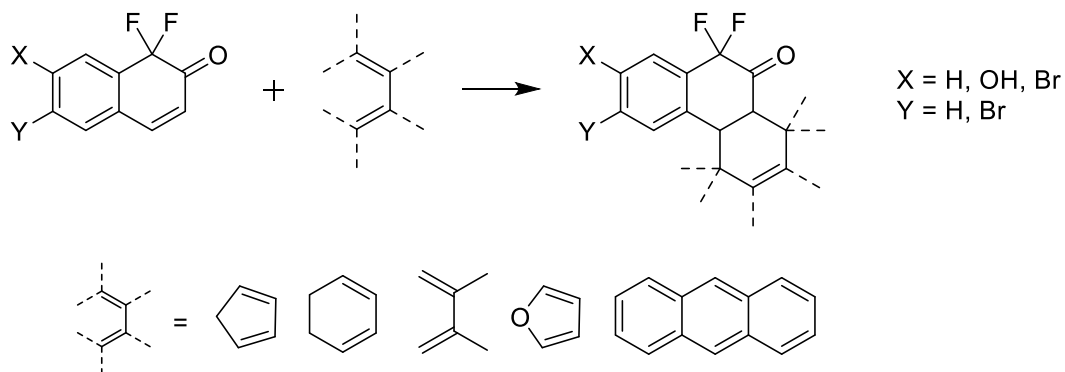


Относительные скорости вхождения атома фтора в положения 1 и 8 вероятно зависят от относительной стабильности соответствующих σ -комплексов. Расчет энергий для интермедиатов показал, что ион, возникающий при атаке по положению 8 существенно стабильнее иона, соответствующего вхождению атома фтора в положение 1.

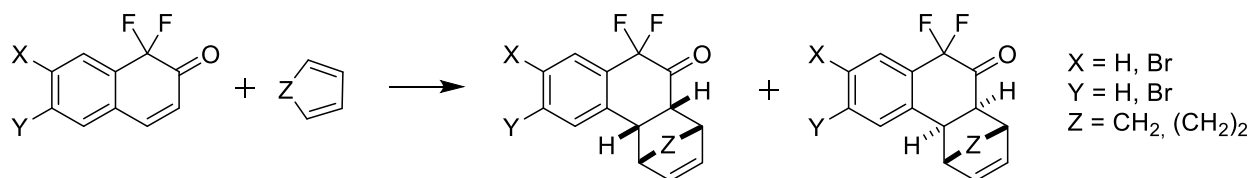
Таким образом, термодинамически благоприятным является фторирование 1-фтор-2,7-нафталиндиола по положению 8 с образованием 1,8-дифтор-2,7-нафталиндиола. В экспериментах же именно 7-гидрокси-1,1-дифтор-2(1H)-нафталинон является преобладающим продуктом. Вероятно, это связано с увеличением кислотности соседней с атомом фтора гидроксильной группы, что приводит к большей доле моноаниона А, который далее фторируется по положению 1, приводя к образованию целевого нафталинона.



Второе направление исследований было связано с изучением реакции Дильса-Альдера ([4+2]-циклоприсоединение) замещенных 1,1-дифтор-2(1H)-нафталинонов с модельными диенами.

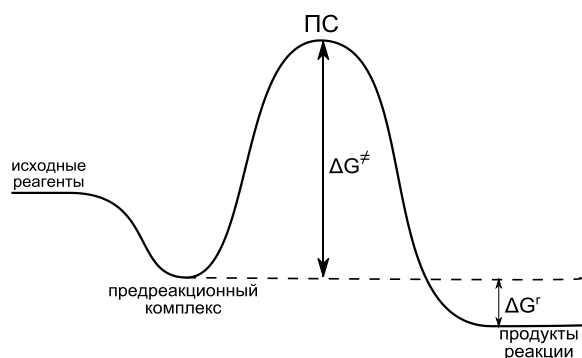


Взаимодействие нафталинонов с циклическими диенами приводит к образованию смеси *экзо*- и *эндо*-диастереомеров циклоаддуктов. Причем, соотношение диастереомеров зависит как от строения диена, так и от заместителя в нафталиновом кольце.



Также экспериментально было обнаружено, что ароматические диены (фуран, антрацен, 9,10-диметилантрацен) не образуют циклоаддуктов при взаимодействии с нафталинонами.

Для выявления факторов, определяющих реакционную способность и селективность выбранных диенов в реакции Дильса-Альдера нами был проведен расчет исходных соединений, предреакционных комплексов, продуктов реакции, а также осуществлен поиск переходных состояния, соответствующих циклоаддуктам.



Анализ рассчитанных энергетических параметров (энтальпия и свободная энергия Гиббса образования циклоаддуктов, а также энергия, энтальпия и свободная энергия активации для выбранных путей реакции) показал, что в реакционная способность диенов определяется балансом термодинамических и кинетических характеристик.

Таблица 1. Рассчитанные свободные энергии активации и реакции для взаимодействия 1,1-дифтор-2(1*H*)-нафталинона с различными диенами.

Диен	<i>B3LYP/6-31G(d)</i>		<i>M06-2X/6-31+G(d)</i>		<i>M06-2X/6-31+G(d)/SMD</i>	
	ΔG^\ddagger ,	$\Delta_r G$, kJ/mol	ΔG^\ddagger , kJ/mol	$\Delta_r G$, kJ/mol	ΔG^\ddagger ,	$\Delta_r G$, kJ/mol
	kJ/mol				kJ/mol	
Ср, <i>N</i>	118	6	77	-64.8	80.7	-57.8
Ср, <i>X</i>	114	1	85	-59.1	88.0	-53.6
Ch, <i>N</i>	130	-24	94	-102.6	98.7	-93.1
Ch, <i>X</i>	138	-22	104	-92.0	109.2	-84.7
ANTH	149	29	91	-62.5	98.8	-54.4
FUR, <i>N</i>	143	72	102	8.9	101.1	8.6
FUR, <i>X</i>	144	70	103	8.1	99.9	5.4

Взаимодействие нафталинона с циклопентадиеном (Ср) характеризуется низким энергетическим барьером для реакции как в прямом, так и в обратном направлении, что приводит к обратимости процесса, что и наблюдается в эксперименте: циклоаддукты при нагревании выше 180°C претерпевают распад в исходные реагенты.

При переходе от циклопентадиена к 1,3-циклогексадиену (Ch) происходит как увеличение энергии активации, так и повышение термодинамической устойчивости аддуктов, что соответствует экспериментальным наблюдениям о меньшей скорости циклоприсоединения циклогексадиена по сравнению с циклопентадиеном и отсутствию свидетельств обратимости реакции в исследуемых условиях.

Рассчитанная энергия активации циклоприсоединения с участием антрацена (ANTH) близка к таковой для 1,3-циклогексадиена, в то время как устойчивость циклоаддукта близка к устойчивости циклоаддуктов с циклопентадиеном. Таким образом, тот факт, что при взаимодействии антрацена с нафталиноном не наблюдается образования продуктов реакции, может быть обусловлен низкой скоростью реакции при низких температурах, как в случае Ch, и распадом образующегося циклоаддукта при высоких температурах аналогично Ср.

В случае фурана образование циклоаддуктов оказывается вообще термодинамически невыгодно.

В настоящее время продолжается работа по моделированию эффектов растворителя и влиянию заместителей на стереоселективность циклоприсоединения.

Таким образом, используемые нами квантово-химические методы представляют собой мощный инструмент для интерпретации экспериментальных данных и дают возможность исследовать характеристики изучаемых нами систем, недоступные для экспериментального исследования.