

- Тема работы

Изучение реакции диполярного циклоприсоединения пиридиний-*N*-иминов с акцепторнозамещенными ацетиленами с помощью квантово-химических расчетов.

- Состав коллектива

Супранович Вячеслав Игоревич (исполнитель, аспирант ФЕН НГУ, кафедра органической химии; сотрудник ЛИМОР НИОХ СО РАН)

к.х.н. Воробьев Алексей Юрьевич (сотрудник; ФЕН НГУ, кафедра органической химии; ЛИМОР НИОХ СО РАН)

д.х.н. Бородкин Геннадий Иванович (научный руководитель аспирантуры; сотрудник ФЕН НГУ, кафедра органической химии; ЛИМОР НИОХ СО РАН)

д.х.н. Шубин Вячеслав Геннадьевич (руководитель коллектива ЛИМОР НИОХ СО РАН)

- Полученные результаты были использованы для написания диссертации на соискание степени кандидата химических наук (Супранович, Новосибирск, 2016)

- Научное содержание работы:

#### 1. Постановка задачи.

Пиразоло[1,5-*a*]пиридин является метаболически стабильными изостером индола, отчего к его соединениям имеется значительный интерес со стороны медицинской химии [D. Kendall, *J. Curr. Org. Chem.* **2011**, *15* (14), 2481–2518.]. 1,3-Диполярное циклоприсоединение пиридиний-*N*-иминов с акцепторнозамещенными ацетиленами на сегодняшний день наиболее востребованный метод получения таких соединений. Понимание механизма реакции имеет принципиальное значение для практических приложений: позволяет избежать нежелательных побочных процессов и подобрать оптимальные условия реакции. Изучение потенциальной поверхности реакции с помощью расчетных методов один из важных методов получения информации о механизме реакции. Цель данной работы: изучение механизма реакции диполярного циклоприсоединения пиридиний-*N*-иминов с акцепторнозамещенными ацетиленами с помощью квантово-химических расчетов.

#### 2. Современное состояние проблемы.

На сегодняшний день обозначенной проблеме уделено недостаточно внимания. Ранее механизм реакции изучался группой Альвареза-Буилы в контексте изучения конкуренции 1,3-диполярного циклоприсоединения/1,4-циклоприсоединения для 2-этоксипиридиний-*N*-иминов [Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J.; Palmeiro, R.; Castaño, O. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (25), 9001–9010.]. В частности, авторы рассматривали важный вопрос – протекает циклоприсоединение

стадийно или синхронно. Однако для данной работы был применен полуэмпирический метод PM3, плохо подходящий для исследований такого рода.

Нами ранее была изучена селективность циклоприсоединения для несимметричных субстратов методом B3LYP [(1) Supranovich, V. I.; Vorob'ev, A. Y.; Borodkin, G. I.; Gatilov, Y. V.; Shubin, V. G. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57 (10), 1093–1096.

(2) Supranovich, V. I.; Borodkin, G. I.; Vorob'ev, A. Y.; Shubin, V. G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (39), 5377–5380.]. В ходе исследования было обнаружено, что переходные состояния исследуемой реакции носят ранний характер и имеют значительное расстояние между реагентами. Это поднимает вопрос о значении нековалентных взаимодействий для этой реакции, который ранее не был изучен.

### 3. Описание

В данной работе была изучена поверхность потенциальной энергии взаимодействия незамещенного пиридиний-N-имина и диметилацетилендикарбоксилата (ДМАД), которое является модельной реакцией. Для расчета была использована программа GAMESS (<http://www.msg.ameslab.gov/games/>) Schmidt, M. W.; Baldrige, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. *J. Comput. Chem.* **1993**, 14 (11), 1347–1363.]. Был использован метод DFT/M06-2X-D3 (функционал Миннесота-06 [Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120 (1-3), 215–241.]) с дисперсионными поправками [Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, 132 (15), 154104.]. Также использовался функционал B3PW91 [Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98 (7), 5648.].

Аналогичным образом была изучена поверхность потенциальной энергии взаимодействия ряда 2-замещенных-пиридиний-N-иминов и производных 2,2'-бипиридила с ацетиленами.

### 4. Полученные результаты.

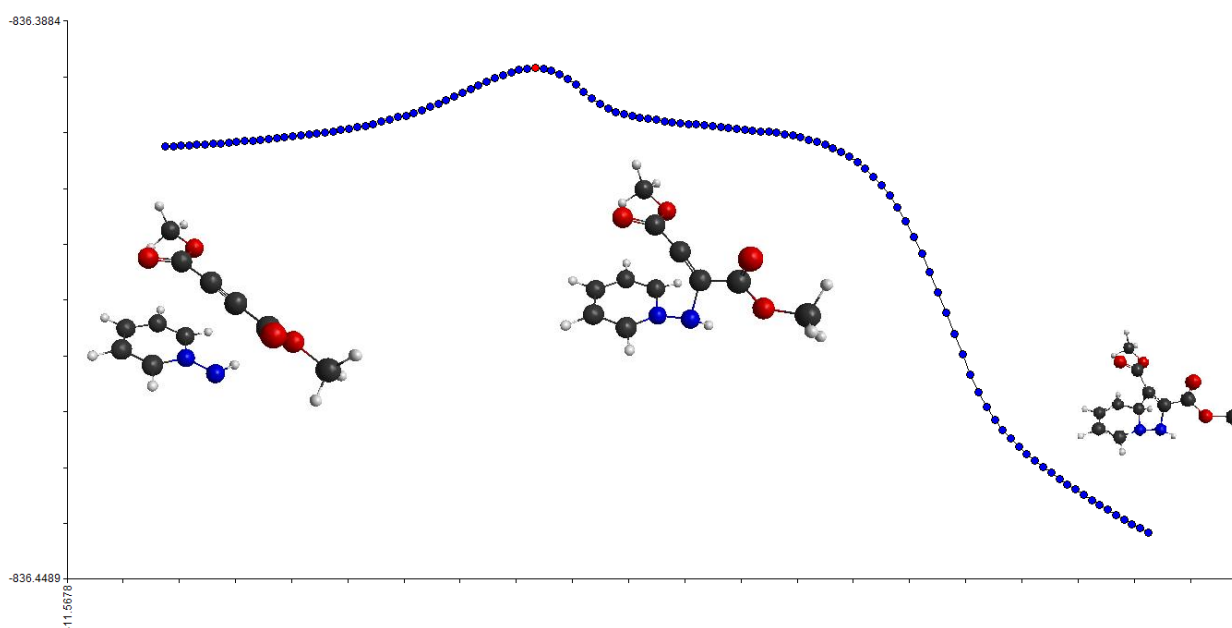
С использованием дисперсионных поправок было впервые обнаружено образование предреакционного комплекса между пиридиний-N-имином и ДМАД.

Было найдено, что метод B3PW91-D3 описывает «плечо» при выполнении процедуры IRC от переходного состояния к интермедиату реакции, что подняло вопрос о возможности образования промежуточного биполярного интермедиата; данный вопрос исследовался с помощью более совершенного метода M06-2X-D3. В самом деле, данный метод выявил биполярный интермедиат при выполнении процедуры IRC. Таким образом, нами впервые получены значимые свидетельства в пользу протекания стадийного циклоприсоединения пиридиний-N-иминов с ДМАД.

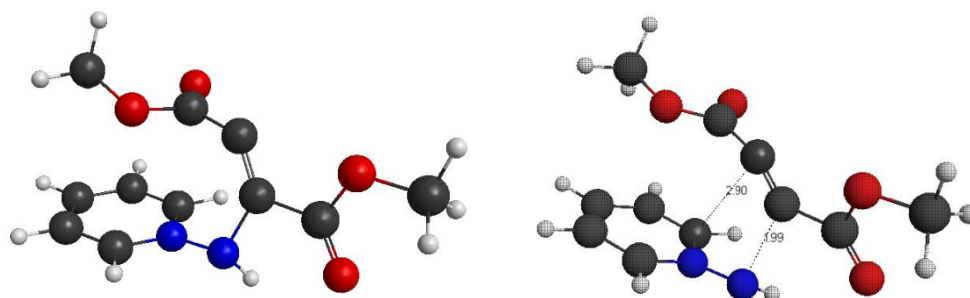
Была показана необратимость циклоприсоединения и отсутствие равновесия между альтернативными интермедиатами реакции, о чем свидетельствует высокая энергия переходного состояния взаимопревращения между альтернативными интермедиатами реакции. Данное переходное состояние было обнаружено для 2-хлор и для 2-циано-пиридиний-N-иминов в реакции с ДМАД, что позволило составить подробные энергетические диаграммы для этих двух реакций и провести их сравнение.

Методом M06-2X-D3/6-31+G(d,p) были рассчитаны переходные состояния образования N-C связи для реакции *N*-имины-*N'*-оксида 2,2'-бипиридила с ДМАД. При анти расположении *N*-иминовой и *N*-оксидной групп, между ними может образоваться водородная связь, что, в самом деле, подтверждается расчетом. Тем не менее, переходное состояние с анти-расположением этих групп, согласно расчету, имеет заметно меньшую энергию. Переходные состояния приводят к биполярным интермедиатам, причем интермедиат с анти-расположением атомов азота пиридиниевых колец имеет, подобно соответствующему переходному состоянию, меньшую энергию.

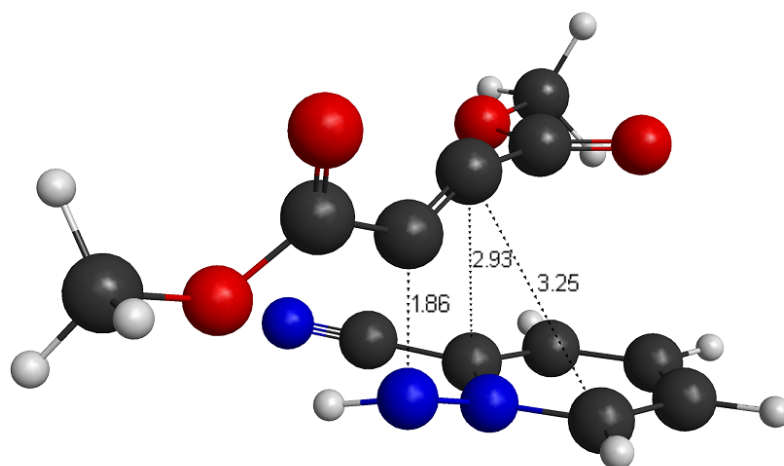
## 5. Иллюстрации, визуализация результатов.



Профиль реакции, IRC рассчитано V3PW91-D3/6-31+G(d,p). От предреакционного комплекса к интермедиату реакции.

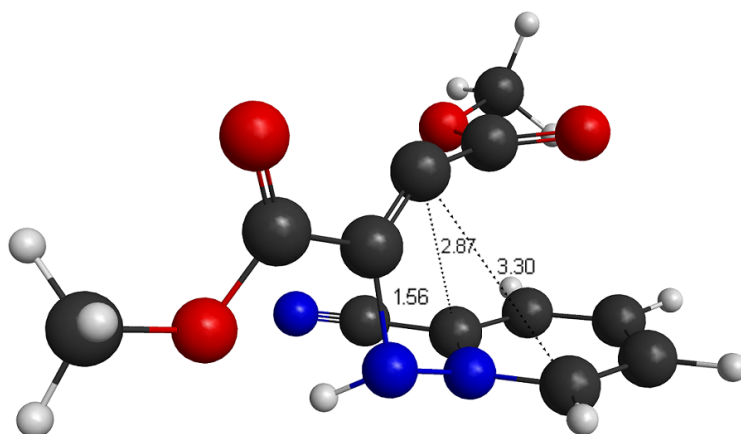


Биполярный интермедиат и переходное состояние реакции пиридиний-*N*-имины с ДМАД; M06-2X-D3/6-31+G\*\*.

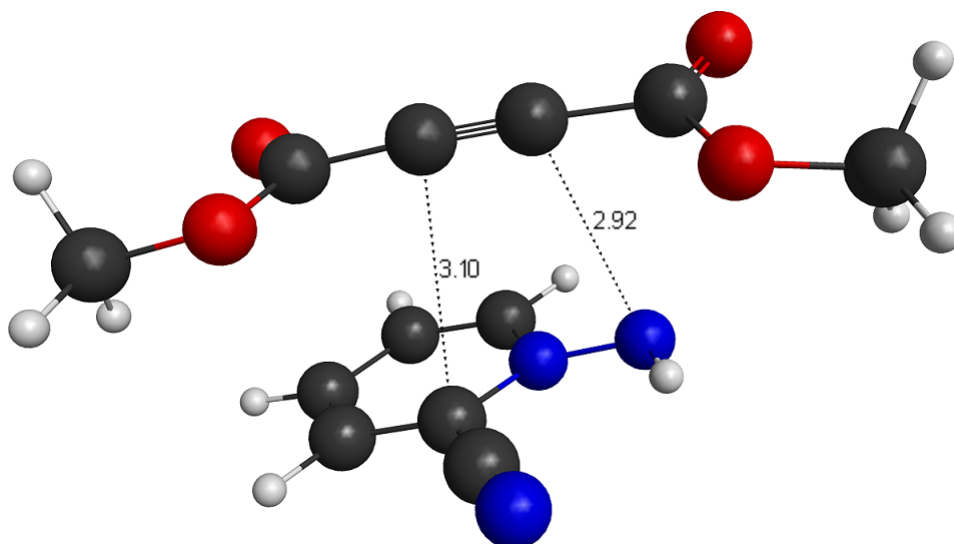


**TS<sub>N-C</sub>**

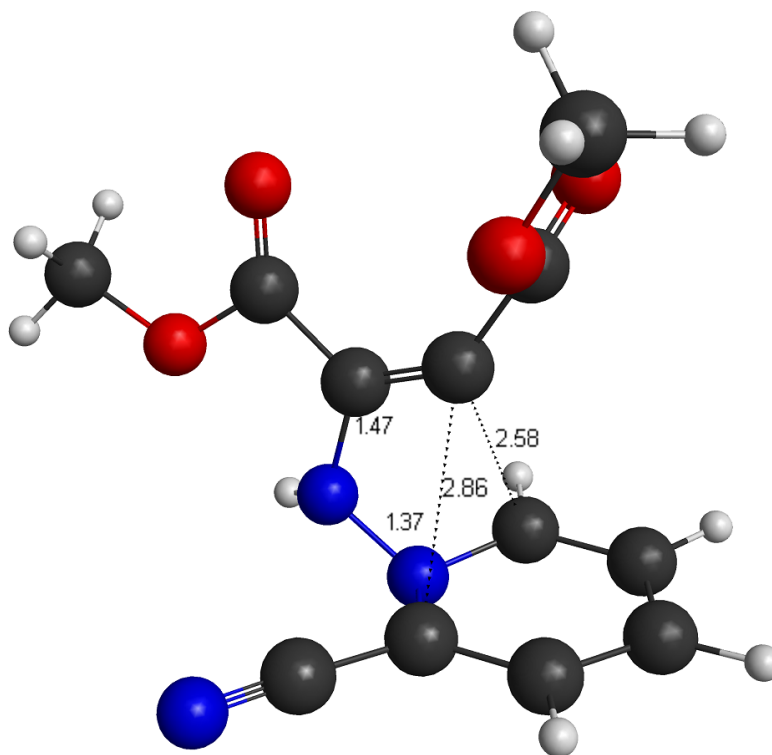
Переходное состояние образования N-C связи в реакции 2-CN-пиридиний-*N*-имина и ДМАД; некоторые расстояния (Å); M06-2X-D3/6-31+G(d,p)



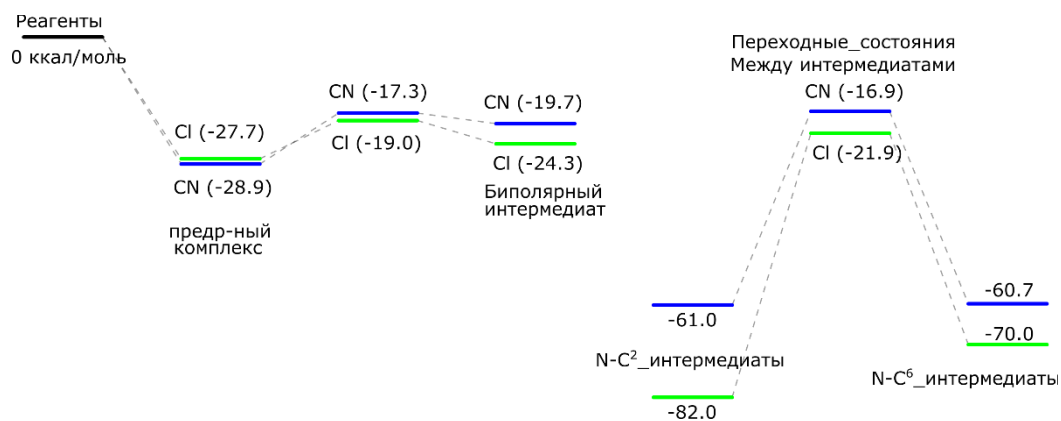
Биполярный интермедиат реакции 2-CN-пиридиний-*N*-имина и ДМАД; некоторые расстояния (Å); M06-2X-D3/6-31+G(d,p)



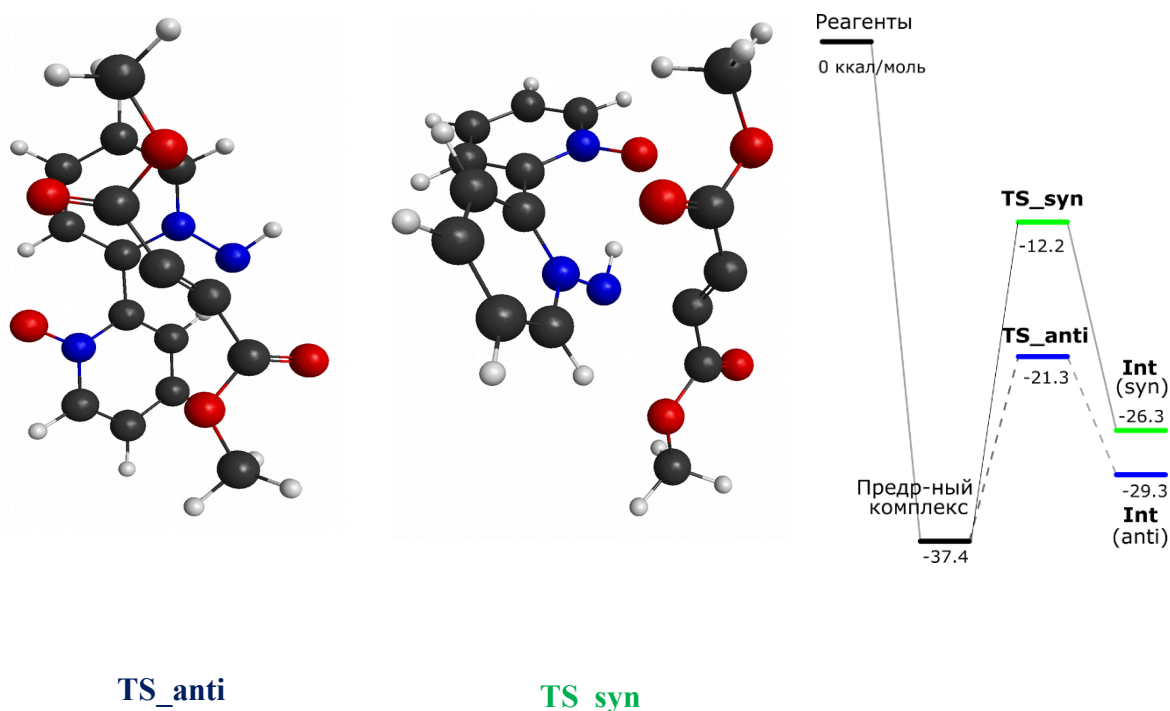
Предреакционный комплекс 2-CN-пиридиний-*N*-имина и ДМАД; некоторые расстояния (Å); M06-2X-D3/6-31+G(d,p).



Переходное состояние между альтернативными интермедиатами реакции 2-CN-пиридиний-*N*-имина и ДМАД; некоторые расстояния (Å); M06-2X-D3/6-31+G(d,p).



Энергетическая диаграмма для реакции 2-CN-пиридиний-*N*-имина с ДМАД, 2-Cl-пиридиний-*N*-имина с ДМАД ( $\Delta E$ , ккал/моль), M06-2X-D3/6-31+G(d,p).



Переходные состояния образования N-C связи в реакции *N*-имина-*N'*-оксида 2,2'-бипиридила с ДМАД; Энергетическая диаграмма этой реакции ( $\Delta E$ , ккал/моль, M06-2X-D3/6-31+G(d,p))

- Эффект от использования кластера в достижении целей работы.

Использование кластера позволило достичь поставленных целей за несколько месяцев, что представляется невозможным для вычислительных мощностей лаборатории «ЛИМОР» НИОХ СО РАН.

- Впечатления от работы исключительно положительные; предложений нет.

