

1. Наименование работы

Исследование механизмов органических реакций с помощью методов квантовой химии.
Перегруппировка алкоксиаминов

2. Состав коллектива исполнителей

Генаев Александр Михайлович, к.х.н., с.н.с., НИОХ
Сальников Георгий Ефимович, с.н.с., НИОХ

3. Контактное лицо (ФИО, адрес электронной почты)

Александр Михайлович Генаев, genaev@nioch.nsc.ru

4. Научное содержание работы:

Постановка задачи

В органической химии ключевую роль играет механизм реакции, описывающий последовательность превращений возникающих в ходе реакции интермедиатов (промежуточных частиц). Иногда механизм удается установить экспериментально, например, зафиксировав интермедиаты физическими методами (ЯМР, ИК), но чаще экспериментаторы рисуют механизм «из головы», основываясь на общих представлениях о реакционной способности реагентов и условиях проведения реакции. Зачастую таких, не противоречащих общим представлениям механизмов, можно придумать несколько. Квантовая химия способна смоделировать химическую реакцию и, что очень важно, дать заключение о возможности протекания её по тому или иному из предложенных механизмов.

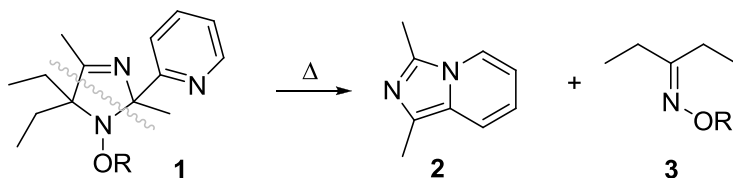
Современное состояние проблемы

Описанный выше подход вполне очевиден, но его применение ограничено точностью квантово-химических методов расчета стабильности реагентов, интермедиатов и продуктов реакции, а также переходных состояний между ними. В свою очередь, достаточно точные методы расчета требуют очень высокого быстродействия компьютеров, поэтому данный подход только сейчас получает широкое распространение и до сих пор не стал рутинной процедурой.

Подробное описание работы, включая используемые алгоритмы.

Алкоксиамины имидазолинового ряда, благодаря их способности к обратимому гомолизу, используются в качестве источника радикалов для проведения контролируемой полимеризации олефинов [1]. В недавней работе [2] был исследован гомолиз алкоксиаминов с пиридиновой группой, обеспечивающей возможность комплексообразования с ионами металлов. Было обнаружено, что при повышенной температуре исследуемые алкоксиамины, как и родоначальный нитроксильный радикал, деградируют с разрушением имидазолинового цикла, давая в составе сложной смеси продукты, представленные на Схеме 1. Мы не нашли в химической литературе подобных примеров фрагментации-циклизации, так что необычная реакция Схемы 1 и ее механизм представляют интерес с научной точки зрения.

Схема 1.



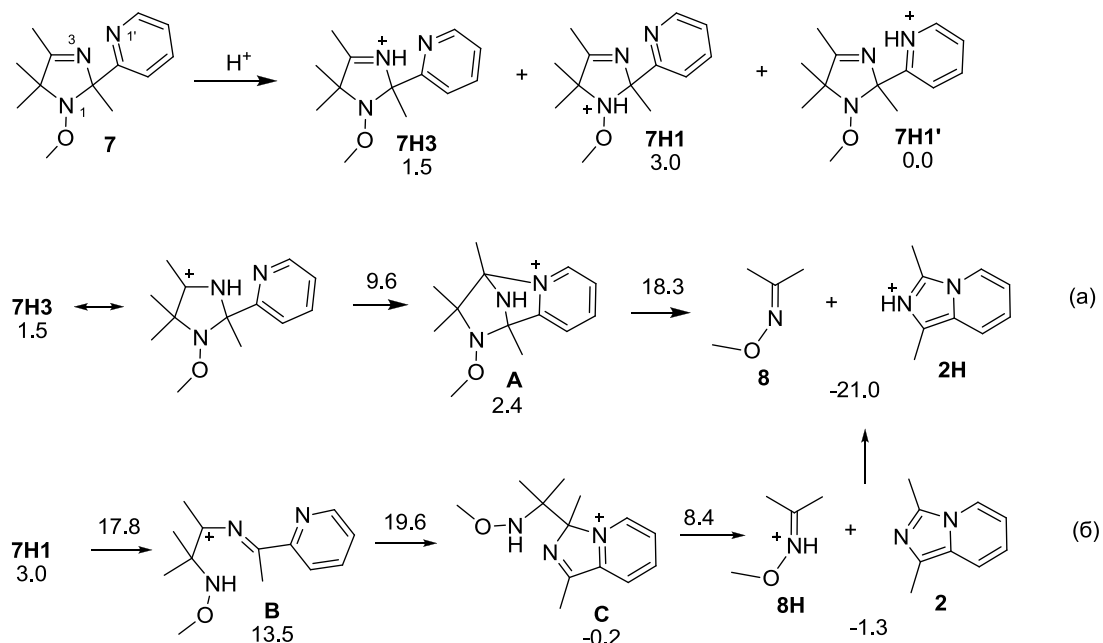
Мы провели квантово-химические расчеты алкоксиамина типа 1. Исследование путей реакций (поиск переходных состояний и их связь с энергетическими минимумами по процедуре IRC) проводили методом DFT программой «Природа» [3] (функционал PBE [4], базис A01 [5]). Полные результаты этого исследования, включая координаты всех обнаруженных стационарных точек, представлены на сайте <http://limor1.nioch.nsc.ru/quant/heterocycle/>. Дополнительно энергии стационарных точек рассчитывали методом r2SCAN-3c [6] с учетом растворителя (DICHLOROMETHANE) методом SMD [7] программой ORCA [8]. При этом термодинамическую поправку к энергии Гиббса брали из расчета гессианов методом

DFT/PBE/Λ01. Конформационный анализ проводили программой CREST [9]. Атомные заряды получали методом NBO [10] программой GAMESS [11].

Полученные результаты

Было обнаружено, что перегруппировка алкоксиаминов типа **1** кардинально облегчается в присутствии кислот. Это предполагает, что в реакцию вступает одна из протонированных форм исходного соединения. Для выяснения возможного механизма этого процесса были проведены квантово-химические расчеты. Для уменьшения количества конформеров исходных протонированных форм и интермедиатов реакций в качестве расчетной модели использовали соединение **7**, в котором фрагменты CEt_2 и OR, непосредственно не участвующие в реакции, заменили на более структурно-жесткие CMe_2 и OMe соответственно. Исходная молекула **7** содержит три очевидных нуклеофильных центра (атома азота); мы рассмотрели протонирование по каждому из них. Расчеты предсказывают два альтернативных механизма перегруппировки пиридилимидазолинов, приводящие к экспериментально наблюдаемым продуктам (Схема 2). Числа под структурами этой, а также следующей схемы, представляют собой относительные энергии наиболее стабильных конформеров соответствующих частиц, рассчитанные методом r2SCAN-3c/SMD(CH2Cl2)//PBE/L1 (ккал/моль, с учетом ΔG из расчетов гессианов стационарных точек методом PBE/L1), а числа над стрелками – энергии переходных состояний. Более подробные данные, включающие все найденные конформеры с геометрическими параметрами, приведены в виде интерактивной диаграммы на сайте <http://limor1.nioch.nsc.ru/quant/heterocycle/>.

Схема 2.



Один из механизмов (а) исходит из структуры **7H3**, получающейся в результате протонирования по атому азота N3. Аналогичный путь реакции (внутримолекулярная циклизация с последующей стадией ретро-Дильса-Альдера) предполагался в работе [12]. Альтернативный механизм (б) начинается с протонирования другого атома азота имидазолинового фрагмента, N1. Согласно расчетам, энергетические барьеры лимитирующих стадий обоих механизмов близки, что не позволяет сделать однозначный выбор. Отметим, что наиболее основным является атом азота N1' пиридинового заместителя (схема 2). Однако протонирование по этому атому азота блокирует неподеленную электронную пару, необходимую для атаки по атому углерода C4, препятствуя протеканию реакции.

Эффект от использования кластера в достижении целей работы

Исследование поверхности потенциальной энергии (ППЭ) перегруппировок протонированных форм алкоксиимина **7**, особенно поиск переходных состояний всех стадий реакции и спуск с них по IRC, требует больших затрат процессорного времени и практически не реален на обычном персональном компьютере, но вполне осуществим на кластере, имеющем множество нод. Объем проведенных

расчетов позволяют оценить материалы, приведенные на web-страничке
<http://limor1.nioch.nsc.ru/quant/bromination/heterocycle/>

5. Перечень публикаций, содержащих результаты работы

1. Перегруппировка пиридилимидазолинов, катализируемая кислотами. Г.Е. Сальников, И.А. Кириллюк, Д.А. Морозов, С.А. Черкасов, А.М. Генаев Химия в интересах устойчивого развития. 2022. Т. 30. № 6. С. 645-659. doi: 10.15372/KhUR2022426

2. Новая кислотно-катализируемая перегруппировка алкоксиаминов. Г.Е. Сальников, А.М. Генаев, С.А. Черкасов, Д.А. Морозов, И.А. Кириллюк Всероссийская научная конференция с международным участием "СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ", посвященная 90-летию со дня рождения ак. В. А. Коптюга, 09.06.2021-11.06.2021, Новосибирск, Сборник тезисов, стр. 49 (устный доклад)

Аннотация

1-Алкокси-3-имидазолины, являющиеся производными стабильных нитроксильных радикалов, а также сами нитроксильные радикалы, при наличии 2-пиридилного заместителя в положении 2 в мягких условиях претерпевают кислотно-катализируемую перегруппировку с фрагментацией имидазолинового цикла и образованием имидазо[1,5-а]пиридина. В сверхкислых средах такая перегруппировка не осуществляется благодаря защитному протонированию атома азота пиридилного заместителя.

Список цитированной литературы

- 1 Gimes D.; Marque S., Nitroxide- Mediated Polymerization and its Applications. / Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology, and Materials. Chatgialloglu C., Studer, A. (Eds.) Wiley: Chichester, UK, 2012.
- 2 Cherkasov S., Parkhomenko D., Genaev A., Salnikov G., Edeleva M., Morozov D., ... Bagryanskaya E. NMR and EPR Study of Homolysis of Diastereomeric Alkoxyamines // *Molecules* 2020, Vol. 21, P. 5080. DOI: 10.3390/molecules25215080
- 3 (a) Laikov D. N. Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets // *Chem. Phys. Lett.* 1997, Vol. 281, P. 151-156. DOI: 10.1016/S0009-2614(97)01206-2; (b) Laikov D. N., Ustynyuk Y. A., PRIRODA-04: a quantum-chemical program suite. New possibilities in the study of molecular systems with the application of parallel computing // *Russ. Chem. Bull.* 2005, Vol. 54, P. 820-826. DOI: 10.1007/s11172-005-0329-x
- 4 Perdew J. P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized Gradient Approximation Made Simple // *Phys. Rev. Lett.* 1996, Vol. 77, P. 3865- 3868. DOI: 10.1103/PhysRevLett.77.3865
- 5 (a) Laikov D. N. A new class of atomic basis functions for accurate electronic structure calculations of molecules // *Chem. Phys. Lett.* 2005, Vol. 416, P. 116-120. DOI: 10.1016/j.cplett.2005.09.046; (b) Laikov D. N. Atomic basis functions for molecular electronic structure calculations // *Theor. Chem. Acc.* 2019, Vol. 138:40. DOI: 10.1007/s00214-019-2432-3.
- 6 Grimme S., Hansen A., Ehlert S., Mewes J.-M. r2SCAN-3c: A "Swiss army knife" composite electronic-structure method // *J. Chem. Phys.* 2021, Vol. 154, P. 064103. DOI: 10.1063/5.0040021
- 7 Marenich A. V., Cramer C. J., Truhlar D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions // *J. Phys. Chem. B* 2009, Vol. 113, P. 6378- 6396. DOI: 10.1021/jp810292n
- 8 Neese F. (2017) Software update: the ORCA program system, version 4.0, Wiley Interdiscip. Rev.:Comput. Mol. Sci., 8, e1327
- 9 Grimme S. J. Exploration of Chemical Compound, Conformer, and Reaction Space with Meta-Dynamics Simulations Based on Tight-Binding Quantum Chemical Calculations // *Chem. Theory Comput.* 2019, 15, 2847–2862. DOI: 10.1021/acs.jctc.9b00143
- 10 Reed A. E., Weinhold F. Natural localized molecular orbitals // *J. Chem. Phys.* 1985, Vol. 83, P. 1736–1740. DOI: 10.1063/1.449360
- 11 Schmidt M. W., Baldridge K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S. J., Windus T. L., Dupuis M., Montgomery J. A. General atomic and molecular electronic structure system // *J. Comput. Chem.* 1993, Vol. 14, P. 1347-1363. DOI: 10.1002/jcc.540141112
- 12 Grigor'ev I. A., Shchukin G. I., Dikanov S. A., Kuznetsova I. K., Volodarskii L. B. Formation of 2,3,6,8-tetraazabicyclo[3.2.1]oct-3-ene derivatives in reaction between 2-acyl-3-imidazoline 3-oxides and hydrazine and their oxidation to the corresponding nitroxyl radicals and 1,2,4-triazine 4-oxide // *Russ. Chem. Bull.* 1982, N 5, P. 972-980. DOI: 10.1007/BF00949952