

## Изучение реакции *транс*-эпоксида (+)-3-карена с ароматическими аминами в условиях микроволновой активации

### Состав коллектива

Ткачев Алексей Васильевич — профессор кафедры органической химии ФЕН НГУ/заведующий Лабораторией терпеновых соединений НИОХ СО РАН, доктор химических наук, профессор (atkachev@nioch.nsc.ru)

### Научное содержание работы

#### Постановка задачи

Природный монотерпеновый углеводород (+)-3-карен является излюбленным предшественником в синтезе разнообразных реагентов и биологически активных веществ. Одним из простейших продуктов первичной функционализации (+)-3-карена является его *транс*-эпоксид. Раскрытие эпоксидного цикла под действием различных нуклеофильных реагентов приводит к образованию большого разнообразия функциональных производных — моноэфиров  $\alpha$ -диолю,  $\alpha$ -гидроксисульфидов,  $\alpha$ -аминоспиртов,  $\alpha$ -диаминов и др. Такие вещества рассматриваются как перспективные хиральные реагенты и лиганды для асимметрического синтеза. Расширение ассортимента хиральных производных, получаемых на основе *транс*-эпоксида (+)-3-карена, возможно с привлечением новых реагентов или групп реагентов и/или с использованием нетрадиционных способов активации, например, микроволнового облучения.

Исследование реакции *транс*-эпоксида (+)-3-карена с ароматическими аминами показало, что в условиях обычного (конвекционного) нагрева реакция либо не идёт совсем, либо приводит к образованию сложной смеси продуктов, в то время как реакция в условиях микроволнового облучения позволяет с высокими препаративными выходами (до 80%) получать 4-аминокарэн-3-олы. Оказалось, что ароматические амины разных структурных групп ведут себя по-разному в исследованной реакции. Так, если в реакции *транс*-эпоксида (+)-3-карена с пиразолом, имидазолом, 1*H*-1,2,3-триазолом, бензимидазолом и бензотриазолом желаемые 4-аминокарэн-3-олы получают с хорошими выходами, то в реакции с 2-гидроксипиридином (2-пиридоном), пирролом, 3,5-диметилпиразолом, 2-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазолом и (3*bS*,4*aR*)-3,4,4-триметил-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразолом проходила деструкция *транс*-эпоксида (+)-3-карена с образованием известных продуктов молекулярны перегруппировок. Найденные закономерности не коррелируют с рядами основности ароматических аминов и с традиционными представлениями о пространственной доступности нуклеофильного центра в рассматриваемых реагентах.

#### Современное состояние проблемы

Микроволновая активация химических процессов, хотя и продолжает именоваться «нетрадиционным» способом активации, тем не менее уже достаточно дано вошла в арсенал приёмов, используемых в разнообразных превращениях веществ и материалов. Использование микроволновой активации в органическом синтезе позволяет осуществлять химические превращения с такими комбинациями реагентов или в таких условиях, которые невозможны или трудноосуществимы в «традиционном» аппаратурном оформлении синтеза.

#### Подробное описание работы, включая используемые алгоритмы

Квантово-химические расчёты (оптимизация геометрии и моделирование переходных состояний) выполнялась методом функционала плотности (DFT) с использованием гибридного обменно-корреляционного функционала B3LYP в базисе 6-31++G\*\* с использованием программного пакета ORCA<sup>1</sup>.

#### Полученные результаты

Квантово-химические расчёты выполнены как для самого *транс*-эпоксида (+)-3-карена, так для переходных состояний в реакциях *транс*-эпоксида (+)-3-карена с анионами ароматических аминов — пиразола, имидазола, 1*H*-1,2,3-триазола, бензимидазола, бензотриазола, 2-гидроксипиридина, пиррола, 3,5-диметилпиразола, 2-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазола и (3*bS*,4*aR*)-3,4,4-триметил-3*b*,4,4*a*,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразола. Показано, что в случае реализации раннего переходного состояния возможно (1) участие в реакции только ароматических аминов, плоские анионы которых могут определённым образом встроиться в «щель» с тыльной стороны эпоксидного цикла и (2) участие в реакции только ароматических аминов, молекулы которых содержат  $\alpha$ -положение реагирующего атома азота, не имеющее заместителей. Такая модель переходного состояния позволила объяснить весь набор полученных экспериментальных данных по синтезу 4-аминокарэн-3-олов из *транс*-эпоксида (+)-3-карена и ароматических аминов.

1 Neese, F. **The ORCA program system**. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 73–78.

## Иллюстрации, визуализация результатов

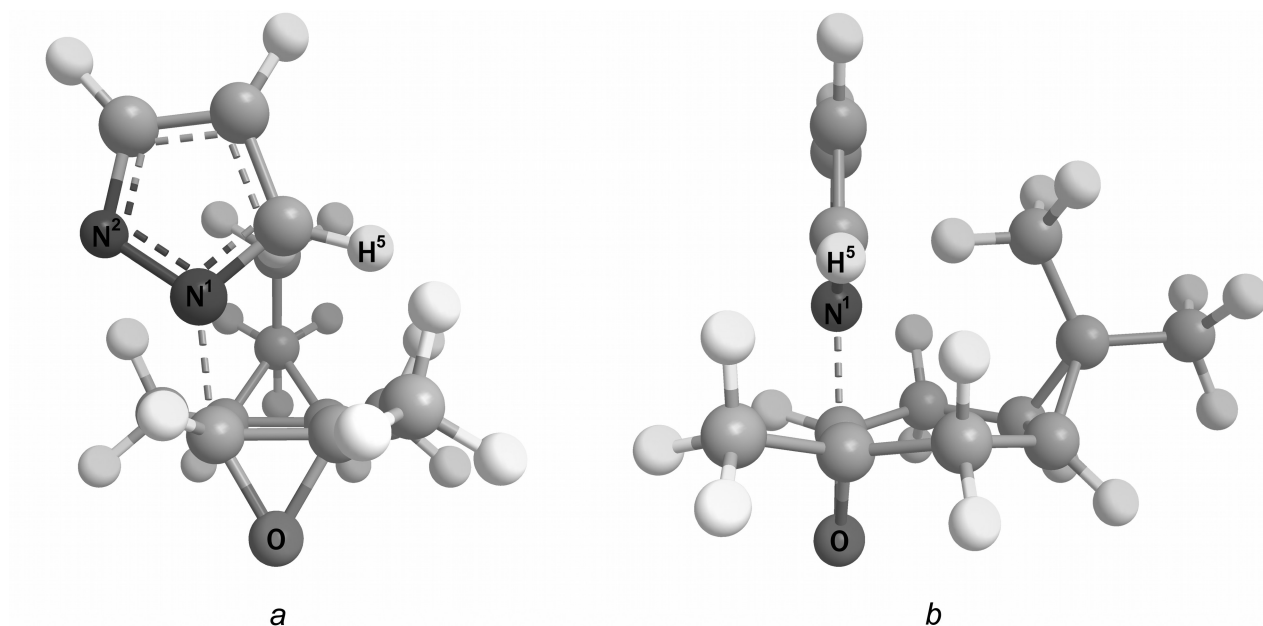


Рисунок. Фронтальная (*a*) и боковая (*b*) проекции раннего переходного состояния в реакции *транс*-эпоксида (+)-3-карена с анионом пиразола. Наличие любого (большого по объёму) заместителя на месте атома  $H^5$  делает реализацию подобного переходного состояния невозможной. Наличие любых заместителей на месте атомов  $H^3$  и  $H^4$  не препятствует образованию переходного состояния такого типа.

## Эффект от использования кластера в достижении целей работы

Оптимизация геометрии и моделирование переходных состояний методом функционала плотности DFT/B3LYP требует значительных вычислительных ресурсов (оперативной памяти и процессорного времени). Вычисления на кластере НГУ позволили выполнить молекулярное моделирование, которое было бы невозможно осуществить за разумное время при работе на обычных рабочих станциях.

## Перечень публикаций, содержащих результаты работы

Agafoncev, A. M.; Shumilova, T. A.; Tkachev, A. V. **Microwave Assisted Syntheses of 4-Amino-carane-3-ols from 3,4-Epoxy-carane and Heterocyclic Amines.** *Current Microwave Chemistry.* — 2018. — Vol. 44, No. 1 — P. 28–37. DOI: [10.2174/2213335604666171129154210](https://doi.org/10.2174/2213335604666171129154210) (IF=0.212).