

**Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева»**

На правах рукописи

Логинова Юлия Дмитриевна

**Квантово-химические расчеты реакций радикального
присоединения к арилизонитрилам и изучение
стереоэлектронных взаимодействий в стереохимически
нежестких системах**

02.00.03 Органическая химия

02.00.04 Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Москва – 2022

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный

руководитель:

Вацадзе Сергей Зурабович, доктор химических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией супрамолекулярной химии Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Официальные

оппоненты:

Цирельсон Владимир Григорьевич, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой квантовой химии РХТУ им. Д.И. Менделеева

Кетков Сергей Юлиевич, доктор химических наук, заведующий лабораторией строения металлоорганических и координационных соединений Института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН

Постников Павел Сергеевич, кандидат химических наук, доцент исследовательской школы химических и биомедицинских технологий Томского политехнического университета

Защита состоится «8» апреля 2022 г. в 15 часов 00 минут на заседании диссертационного совета РХТУ.1.4.01 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047, г. Москва, Миусская пл., 9) в конференц-зале (ауд. 443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре и на сайте https://muctr.ru/university/departments/ods/inhouse/inhouse_announcements/ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Автореферат разослан «__» _____ 2022 года

Ученый секретарь
диссертационного совета РХТУ.1.4.01,
кандидат химических наук



Чепцов Д.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Опыт, накопленный в ходе развития органической химии в последние десятилетия, ясно показал, что квантово-химические расчеты структур и свойств достаточно сложных систем, которые можно осуществить лишь в рамках определенных приближений, дают исключительно полезные результаты. Они позволяют на полуколичественном уровне проследить тенденции в изменениях характеристик реакционной способности соединений (констант скоростей реакций и констант химических равновесий) в связи с их структурой. Для этого используются ряды соединений различного строения, которые позволяют выявить общие закономерности «структура – свойство» и использовать эти знания с прогностическими целями, что существенно упрощает и ускоряет решение многих задач фундаментального и прикладного характера.

К числу важных и сложных фундаментальных задач относится выявление причин двойственной реакционной способности некоторых типов молекулярных систем и дихотомии электронных эффектов многих функциональных групп. На удивление редко в литературе учитывают, что достаточно большое количество функциональных групп, традиционно относимых к донорам или акцепторам электронной плотности (см., например¹) могут проявлять менее привычные свойства при изменении строения молекулы, в частности, при изменении конформации и конфигурации. Для описания таких функциональных групп в 2013 году, профессором И.В. Алабугиным был предложен термин «стереоэлектронные хамелеоны»². Этот термин не надо путать с понятием двойственной реакционной способности, когда одни и те же молекулы могут по-разному взаимодействовать с одним типом реагентов (например, хрестоматийный случай *C*- или *O*-алкилирования анионов ацетоуксусного эфиров или енолятов кетонов, *C*- или *N*-алкилирования енаминов и т.п.) или с различными по своей полярности реагентами³. Типичным примером *стереоэлектронного хамелеона* является метокси-группа при ароматическом цикле, которая в условиях значительного накопления отрицательного заряда в пара-бензильном положении может не донировать электронную плотность, а оттягивать ее на себя, тем самым стабилизируя переходное состояние.

Понимание происходящего в указанных выше примерах невозможно без корректного теоретического описания происходящих процессов. Эффективным способом решения таких задач является анализ стереоэлектронных эффектов⁴ в молекулах – определение закономерностей в характере и эффективности орбитальных взаимодействий при изменении геометрии молекулы и электронных

¹ Anslyn, E.V., Dougherty, D.A. Modern Physical Organic Chemistry // University Science Books – USA – 2006.

² Peterson, P. W., Shevchenko, N., Alabugin, I. V. "Stereo-electronic Umpolung": Converting a p-Donor into a σ -Acceptor via Electron Injection and a Conformational Change. // Organic Letters. – 2013 – V. 15. –P. 2238–2241.

³ Naumovich Y., Golovanov I., Sukhorukov A., Ioffe S. Addition of HO-Acids to N,N-Bis(oxy)enamines: Mechanism, Scope and Application to the Synthesis of Pharmaceuticals. // Eur. J. Org. Chem. – 2017 V. 2017. –P. 6209-6227.

⁴ Alabugin, I. V. Stereoelectronic Effects: the Bridge between Structure and Reactivity. // John Wiley & Sons Ltd. Chichester – UK – 2016.

свойств заместителей. Исследование стереоэлектронных эффектов такого рода в гетероатомных молекулярных системах (МС) является актуальной задачей современной органической химии.

Степень разработанности темы. В последние годы необходимость глубокого понимания стереоэлектронных эффектов в планировании путей синтеза соединений с заранее определенными свойствами получила общее признание, и число публикаций в этой области быстро растет. Однако до сих пор общие принципы анализа таких эффектов при исследовании гетероатомных систем все еще недостаточно развиты.

В литературе представлены единичные работы по изучению способов контроля и управления электронными эффектами традиционных функциональных групп; при этом можно заметить отсутствие устоявшегося подхода, позволяющего с теоретически обоснованных позиций описать наблюдаемые явления, связав, внутри- и межмолекулярные динамические процессы. Особенно плохо разработаны методы анализа стереоэлектронных эффектов в сопряженных МС, содержащих группы с разными по величине и/или противоположными по знаку индуктивным и мезомерным эффектами.

Разработка новых путей синтеза азотсодержащих гетероциклов является одной из основных задач современной органической химии ввиду чрезвычайной важности данных соединений для медицинской химии и органического материаловедения. В настоящее время все большее внимание уделяется синтетическим методом с использованием радикальных реакций и контролю селективности данных процессов. Одним из путей синтеза N-гетероциклов является взаимодействие арилизонитрилов с радикальными реагентами. Считается, что при этом в качестве интермедиатов выступают имидоильные радикалы. Однако причины образования продуктов 1,1-присоединения в этих реакциях, а также кинетические закономерности их протекания в зависимости от природы радикального реагента до сих пор остаются неясными.

Следует также отметить отсутствие универсального способа описания влияния стереоэлектронных взаимодействий на устойчивость и реакционную способность для некоторых функциональных групп и заместителей (метокси-группа, фтор, амиды, енамины).

Цель и задачи.

Цель работы: изучить механизмы протекания реакции радикального присоединения к арилизонитрилам с использованием методов квантово-химического моделирования; проанализировать влияние стереоэлектронных факторов и взаимодействий на кинетику, устойчивость, реакционную способность и межмолекулярное связывание конформационно нежестких соединений, содержащих такие фрагменты, как метокси-группа, галогены, амидные и аминоалкенильные заместители.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи работы:**

- Объяснение различий в механизмах и продуктах реакций радикального присоединения к изонитрилам и к алкенам и алкинам;

- Стереoeлектронный анализ реакции радикального присоединения к изонитрилам; изучение влияния природы радикала на скорость реакции;
- Анализ влияния стереoeлектронных эффектов на структуру и реакционную способность ряда модельных систем, содержащих группы с разными по величине и/или противоположными по знаку индуктивным эффектом и эффектом сопряжения (F, AlkO, CONR₂, CH=NR и другие).

Методология исследования. Квантово-химические расчеты проводились с использованием теории функционала плотности с различными функционалами. Если в тексте не указано иначе, использовали метод (U)M06-2X, проводили сравнение с литературными данными. Использовался базис 6-311++ G (d, p) для всех атомов, кроме Sn и Ge, для которых использовали Def2-QZVP. Расчеты проводились с эмпирической поправкой на дисперсионные взаимодействия D3. В разделе, посвященном изонитрилам, также проводили расчеты с использованием функционалов B3LYP, B3LYP с поправкой D3 и методом ω B97X-D2 с базисом 6-311++ G(d, p). Анализ расчета частот был проведен для всех структур, чтобы подтвердить, что они являются минимумом или переходным состоянием. Значения свободной энергии Гиббса приведены при 298 K, если не указано иначе. Для расчета влияния температуры на селективность реакции присоединения к изонитрилам и алкенам мы использовали набор инструментов GoodVibes от Funes-Ardoiz и Paton. В работе естественные заряды ключевых промежуточных продуктов и переходных состояний были рассчитаны методом естественных орбиталей NBO. Спиновая плотность оценивалась по данным анализа NBO. Для молекулярного докинга использовались программы AutoDock и AutoDock Vina.

Научная новизна и практическая значимость. Проведенный детальный анализ стереoeлектронных внутри- и межмолекулярных взаимодействий позволил сделать выводы об их влиянии на строение молекул и их поведение в ходе химических превращений. Описаны новые примеры «стереoeлектронных хамелеонов» – атомов и функциональных групп, у которых проявляемые электронные эффекты зависят от пространственного расположения молекулы и реагента или взаимного расположения разных фрагментов внутри одной молекулы.

Была продемонстрирована определяющая роль ряда электронных взаимодействий на протекание реакции изонитрилов с радикалами. Показан механизм взаимного влияния радикала и изонитрила; объяснена способность изонитрильной группы выступать в роли как донора, так и акцептора электронной плотности, что позволяет ей легко реагировать как с электрофильными, так и с нуклеофильными радикалами. Показана специфика взаимодействия изонитрилов, как типичных амбифильных молекул, с гетероатомными радикалами типа (Me)₃E, где E = C, Si, Sn, Ge.

Впервые найдено, что полярность группы X₃CO- (X = H, F) существенным образом зависит не только от природы X, но и от конформации фрагмента X₃CO-Ar. Найдены примеры проявления свойств «стереoeлектронных хамелеонов» для амидных групп, енаминов, атомов фтора. Систематизированы методы изменения

фундаментального свойства амидов – планарности, вызванной сопряжением неподеленной пары атома азота с карбонильной группой – с целью придания этим функциональным группам несвойственной им реакционной способности.

Продемонстрировано, что в рамках понятия «стереоэлектронных хамелеонов» удастся описывать, объяснять и в ряде случаев предсказывать устойчивость и реакционную способность широкого круга органических и элементоорганических соединений.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Стереоэлектронное объяснение существенных различий в реакциях присоединения радикалов к алкинам по сравнению с изонитрилами;
- Стереоэлектронный анализ реакции радикального присоединения к арилизонитрилам, демонстрирующий роль слабых межмолекулярных взаимодействий в определении траектории подхода реагента и скорости реакции;
- Важность привлечения концепции стереоэлектронных эффектов при описании строения и свойств функциональных групп и органических соединений, таких как амиды, карбены, метокси-группа, атомы галогенов;
- Расширение применимости понятия «стереоэлектронный хамелеон», которое определяется как атом или функциональная группа, проявляющие электронные эффекты, которые зависят от взаимного пространственного расположения двух разных молекул или двух фрагментов внутри одной молекулы;
- Детальное описание широкого круга функциональных групп, которые могут проявлять свойства «стереоэлектронных хамелеонов».

Соответствие специальностям 02.00.03 «Органическая химия» и 02.00.04 «Физическая химия»: Диссертационная работа соответствует пункту 10 «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений» и пункту 10: «Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями осуществления химической реакции».

Публикации. По теме работы было опубликовано 10 печатных работ: 3 публикации в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и 7 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Степень достоверности и апробация работы. Степень достоверности обеспечивается строгостью используемых современных квантово-химических методов расчета, допущения при проведении расчетов обоснованы с точки зрения оценки сложных систем. Результаты диссертационной работы согласуются с ранее полученными расчетными и экспериментальными данными. Основные результаты диссертации работы были доложены на российских и международных конференциях: Зимняя конференция молодых ученых по органической химии «WSOC-2016» (Красновидово, 2016); International School-Seminar on Computer-

Aided Molecular Design (CAMD2016), (Kazan, 2016); The Fourth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing», (Moscow, 2017); Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней (Красновидово, 2018); Strasbourg Summer School in Chemoinformatics 2018 (Strasbourg, France, 2018); Динамические процессы в химии элементоорганических соединений (Казань, 2018); Markovnikov Congress on Organic Chemistry (Moscow-Kazan, 2019).

Личный вклад автора. Автором осуществлен сбор и анализ литературных данных по теме исследования. Автор принимал участие в составлении плана исследований, обсуждении полученных результатов, подготовке их к публикации в научных журналах и их представлении на научных конференциях. Автор проводил описанные в работе расчеты и осуществлял статистический анализ полученных данных.

Структура и объем диссертационной работы. Работа изложена на 117 страницах машинописного текста, содержит 96 рисунков и 7 таблиц. Она состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемых источников (241 наименование).

Благодарности. Автор выражает благодарность Алабугину Игорю Владимировичу за привлечение интереса к данной теме и его группе во Флоридском государственном университете за теплый прием. И, в частности, Гэбриэлу дос Пассос Гомес за терпение при обучении премудростям компьютерного моделирования. Отдельные фрагменты работы сделаны в рамках выполнения грантов РФФИ и РНФ.

Основное содержание работы.

В главе 1 проведен обзор методов компьютерной химии, представлено определение *стереоэлектронных эффектов* и примеры их проявления, проанализированы сложные случаи, которые требуют новых подходов для корректного описания и объяснения, например: проявление акцепторных свойств метокси-группы; искажения планарности амидов, приводящие в проявлению необычных свойств, и т.д.

В главе 2 представлено обсуждение полученных результатов. Глава состоит из трех разделов, посвященных изучению внутри- и межмолекулярных стереоэлектронных взаимодействий. Первый и второй разделы посвящены моделированию межмолекулярных взаимодействий на примере присоединения радикалов к изонитрилам и связывания биспидиновых молекул с сериновыми протеазами. Третий раздел посвящен стереоэлектронному анализу внутримолекулярных взаимодействий на примере конформационных переходов, а также изучению влияния положения атома или функциональной группы в молекуле на их реакционную способность и устойчивость.

В главе 3 приведены методики расчетов. Далее следуют: Заключение и Список литературы.

Раздел 1. Межмолекулярные стереоэлектронные взаимодействия на примере присоединения радикалов к изонитрилам

Алкины и изонитрилы имеют ряд общих черт: алкинильный анион является полным изоэлектронным аналогом изонитрила. И у метилацетилена, и у метилизонитрила есть две изоэнергетические ВЗМО и две изоэнергетические НСМО. NBO анализ PhNC показывает наличие двух π -орбиталей с заселенностью 1.95-1.98 электронов. Несмотря на сходство с алкинами, у изонитрилов есть ряд интересных стереоэлектронных особенностей. Например, у изонитрила π^* -орбиталь значительно сильнее поляризована по сравнению с алкином из-за разности в электроотрицательности между углеродом и азотом (Рисунок 1).

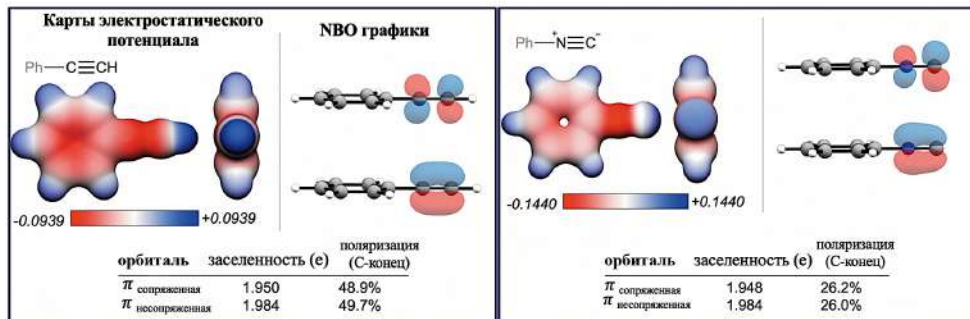


Рисунок 1. Карты электростатического потенциала и NBO анализ π -связей алкинов и изонитрилов.

Радикальная атака изонитрилов часто используется при инициации радикальных каскадов в присутствии других реакционноспособных функциональных групп. Этот метод привлекает внимание последние нескольких лет как стратегия построения азотсодержащих гетероциклов, широко распространенных среди биологически активных молекул.

Результаты радикальных реакций присоединения к алкинам и изонитрилам существенно отличаются. Взаимодействие с алкинами протекает как 1,2-присоединение, то есть новые связи образуются у разных атомов углерода, а в случае изонитрилов две новые связи образуются у конечного атома углерода (Рисунок 2).

Чтобы понять особенности радикального присоединения к изонитрилам, мы проанализировали перераспределение спиновой плотности во время реакции. В каждом случае предварительно проводилось построение внутренних координат реакции (IRC) и вычислялись термодинамические параметры, для краткости изложения здесь будут приведены только отдельные параметры, полные детали расчетов представлены в тексте диссертации.

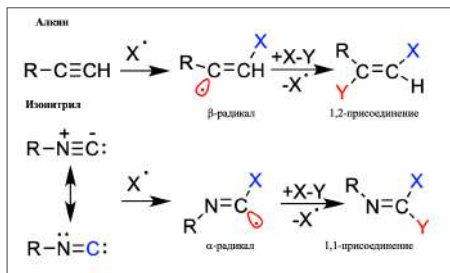


Рисунок 2. Принципиальные различия радикальных реакций алкинов и изонитрилов, в случае алкинов идет 1,2-присоединение, а изонитрилов – 1,1-присоединение.

Первоначально спиновая плотность сосредоточена на реагирующем радикале X (на рис. 1 X=Me). При приближении радикала к изонитрилу (2.2 Å) наблюдается небольшое накопление спиновой плотности на атоме азота. На этом расстоянии концевой углерод изонитрила (α-атом) имеет меньшую спиновую плотность, чем атом азота (β-атом). Это ожидаемо для классического радикального присоединения к π-связи. Однако после ПС α-атом углерода начинает постепенно приобретать более радикальный характер. На расстоянии 2 Å спиновая плотность на α-углероде становится значительно выше, чем на β-азоте.

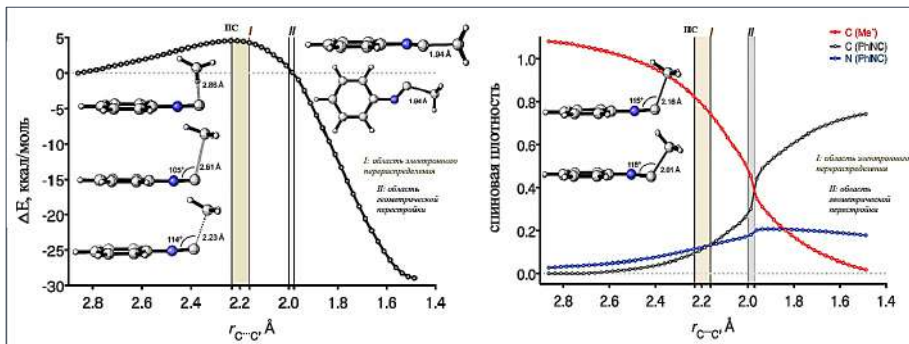


Рисунок 3. Профиль изменения энергии и спиновой плотности при присоединении радикала Me к PhNC (M06-2X/6-311++G(d,p)).

Эти данные показывают, что радикальное присоединение к изонитрилам, как и в случае алкинов, начинается как атака π-системы и первоначально идет через β-радикал со спиновой плотностью на N центре. Однако параллельно с этим в процессе образования связи C–X низкоэнергетическая sp-гибридизованная неподеленная пара углерода в изонитриле начинает регибридизоваться в более высокоэнергетическую неподеленную пару. На расстоянии примерно в 2 Å происходит внутримолекулярный перенос заряда от неподеленной пары углерода к зарождающейся sp²-орбитали азота, проходя состояние, соответствующее α-радикальному продукту. При этом происходит изменение геометрии реакционного комплекса.

Важным вопросом при изучении реакции радикального присоединения к изонитрилам является сравнение скорости реакции PhNC с нуклеофильными и электрофильными радикалами. В нашем анализе мы сосредоточились на трехэлектронных взаимодействиях, показанных на Рисунок 4.

Изонитрил является уникальной функциональной группой, так как совмещает в себе неподеленную пару на углероде (донор в супрамолекулярных взаимодействиях) и низкоэнергетическую орбиталь π^*_{CN} (акцептор в супрамолекулярных взаимодействиях). В результате изонитрилы могут выступать в роли «стереоэлектронных хамелеонов», выступая в качестве донора или акцептора электронной плотности в зависимости от характера другого реагента/партнера и траектории его сближения с изонитрильной группой.

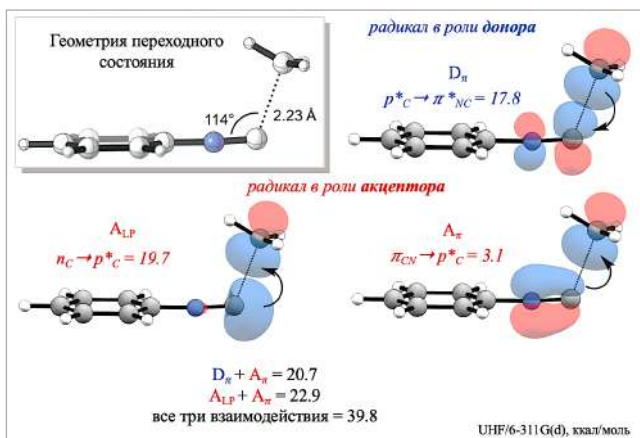


Рисунок 4. Рассчитанные методом NBO взаимодействия при присоединении метильного радикала к PhNC. D – взаимодействия, где радикал выступает в роли донора, A – акцептора. (Единицы измерения: ккал/моль)

Двойственность донорных/акцепторных взаимодействий указывает на принципиальные стереоэлектронные отличия изонитрилов от алкинов в реакциях присоединения радикалов.

Для выяснения всех особенностей протекания радикального присоединения и оценки роли стереоэлектронных взаимодействий мы провели расчеты реакций фенилизонитрила с радикалами разной природы. Начали проведение расчетов с алкильных радикалов с различным числом метильных групп у радикального центра – а именно, Me, Et, n-Pr, i-Pr, t-Bu радикалов (Рисунок 5).

Для величин энергетических барьеров наблюдается сложная зависимость энергии от строения радикала. При переходе от Me к n-Pr величина энергии увеличивается, но для более разветвленных радикалов барьер становится ниже. Это поведение нельзя объяснить увеличением стерических факторов для более замещенных радикалов, так как для самого большого из пяти рассматриваемых алкильных радикалов – трет-бутильного – присоединение протекает быстрее всего.

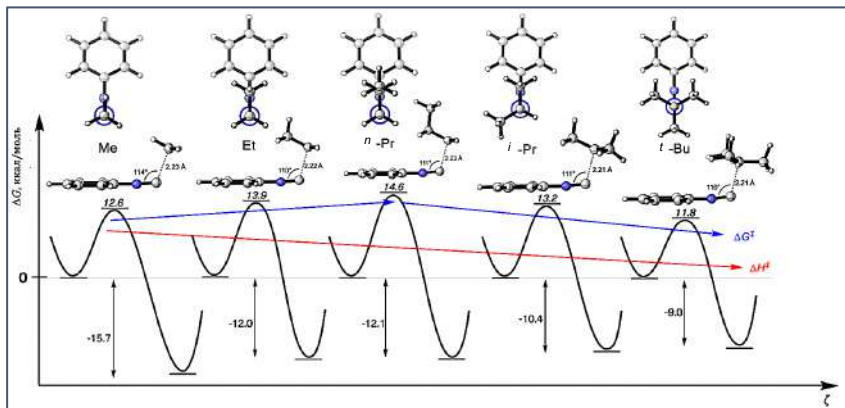


Рисунок 5. Энергии и геометрии переходного состояния взаимодействия алкильных радикалов с изонитрилами (M06-2X/6-311++G(d,p).

Низкий барьер у объемного радикала *t*-Bu иллюстрирует одно из существенных преимуществ изонитрила как акцептора радикалов по сравнению с алкенами и алкинами. На стадии ПС, даже в случае атаки объемными радикалами, атом углерода в NC фрагменте остается стерически доступным. В результате трет-бутильный радикал может полностью проявлять свойственную ему высокую нуклеофильность. Стерические эффекты начинают играть роль только после того, как связь C-C полностью сформирована, о чем свидетельствует устойчивое уменьшение стабильности радикалов – продуктов присоединения: Me > Et > n-Pr > i-Pr > t-Bu. Далее для детального понимания условий, влияющих на протекание реакции, мы рассмотрели различные группы радикалов: арильные (Ph, *p*-OMePh, *p*-FPh, *p*-CNPh, *p*-NO₂Ph, C₆F₅), гетероатомные (HOCH₂, CF₃, MeNH, OMe, TEMPO) и ряд радикалов XMe₃, таких как Me₃Si, Me₃Ge и Me₃Sn. Энергетические барьеры для радикалов типа XMe₃ оказались заметно ниже, чем для *t*-Bu.

Таким образом, в данном разделе показана способность изонитрила выступать в качестве и донора, и акцептора, при этом не зависимо от характера второго реагента и траектории его сближения изонитрил «подстраивается» под конкретный радикал. Эти особенности подчеркивают стереоэлектронные отличия изонитрилов от алкинов в реакциях радикального присоединения.

Раздел 2. Внутримолекулярные стереоэлектронные эффекты и их влияние на проявляемые электронные эффекты атомов и функциональных групп.

Взаимодействие орбиталей соседних атомов оказывает существенное влияние на проявление электронных эффектов соседних атомов/групп (Рисунок 6). С одной стороны, при конформационном повороте отключение одного эффекта может приводить к активации другого, меняя проявляемый функциональной группы электронный эффект (Рисунок 6А). Так, типичное для 2р-орбитали (неподеленной пары) атома кислорода донирование электронной плотности на соседнюю π-систему сменяется оттягиванием электронной

плотности на разрыхляющую σ^* орбиталь связи C-O. Такой же поворот может приводит к отсутствию проявления аномерного взаимодействия (Рисунок 6В).

С другой стороны, при повороте вокруг связи N-C в амидном фрагменте прекращается донирование электронной плотности с неподеленной пары азота, формально находящегося в sp^2 -гибридном состоянии на разрыхляющую π -орбиталь C=O. При регибридизации в sp^3 -гибридное состояние восстанавливается донирование электронной плотности с неподеленной пары на σ^* орбиталь связи O-C. Это взаимодействие существенно более слабое, поэтому атом азота начинает проявлять нетипичные для амидов нуклеофильные и основные свойства (Рисунок 6Б). Также при повороте вокруг простой связи возможно переключение типа сильный/слабый акцептор, что показано схематично на рисунке 6Г.

Внутримолекулярные стереоэлектронные эффекты

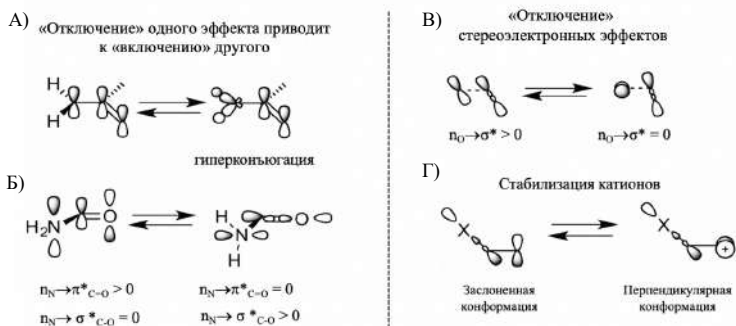


Рисунок 6. Обобщенное представление внутримолекулярных стереоэлектронных взаимодействий, при которых меняется проявление эффектов при вращении на 90° вокруг формально простой связи.

Таким образом, конформационный переход может приводить к четырем типам изменений в электронных свойствах заместителей: (1) переключение «донор/акцептор»; (2) переключение на другое стереоэлектронное взаимодействие; (3) изменение величины электронного взаимодействия без изменения его знака и (4) полное отключение взаимодействия.

2.1. Метокси-группа

Привычное рассмотрение метокси-группы как донорного заместителя основано на том факте, что она способствует протеканию реакции электрофильного ароматического замещения. Этот эффект легко объясняется sp^2 -гибридизацией атома кислорода, что приводит к появлению двух разных по свойствам и геометрии неподеленных электронных пар у этого атома: одна участвует в sp^2 -гибридации и проявляет умеренные донорные свойства, вторая же, практически полностью соответствующая $2p$ -орбитали атома кислорода, оказывается мощным донором.

Расчетные и экспериментальные данные по строению метоксибензолов однозначно подтверждают копланарное расположение фрагмента C-O-Ar с

валентным углом при кислороде, близким к 117-118°. Однако такое положение может меняться в условиях, когда роль донирования электронной плотности с π -системы на σ^*_{O-C} орбиталь существенно увеличивается, при изменении геометрии. Это может быть вызвано двумя различными причинами: 1) введение электроотрицательных атомов к алкокси-углероду (например, при переходе от OMe к CF₃) или б) при обращении π -системы в высокодонорную.

В первом случае электронная конфигурация атома кислорода CF₃-O- группы может быть описана, как близкая к sp^3 . Это дает возможность при ортогональном расположении ароматического кольца и связи OCF₃ обеспечить более полное электронное взаимодействие между донорной ароматической (в более общем случае – любой π -системой) и акцепторной σ^* орбиталью связи O-C. Это подтверждается данными расчетов, данными электронной дифракции и данными РСА: валентный угол при атоме кислорода стремится к 109° (в действительности 112-113°). Поиск по Кембриджской базе данных ароматических соединений с метокси-группой выдает 32 234 результата, среди которых, как и ожидалось, торсионные углы 180°, 0° и 180° (планарная конформация), значительно более широко распространены (Рисунок 7, слева). Такое сильное предпочтение согласуется с достаточно большой разницей в энергии между ортогональной и копланарной конформациями (3 ккал/моль).

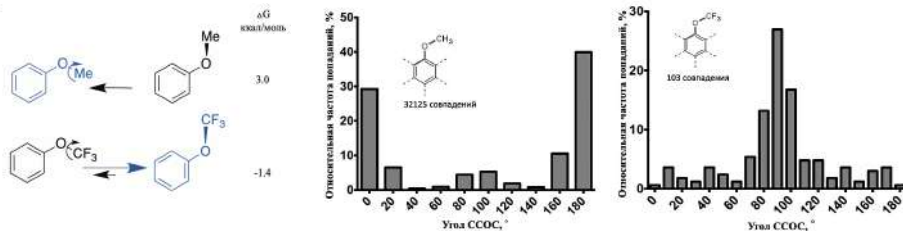


Рисунок 7. Сверху: Рассчитанные энергии для анизола (B3LYP/6-31G*) и трифторметоксибензола (MP2/6-31G**). Снизу: Анализ данных Кембриджской базы данных, а) замещенные анизолы, б) OCF₃ замещенные ароматические соединения (вертикальная шкала: % результатов поиска)

Поиск по Кембриджской базе данных ароматических соединений с OCF₃ выдает всего 103 соединения с торсионными углами, близкими к 90°, что свидетельствует о том, что такая конформация является весьма распространенной (Рисунок 7). Такая разница в конформациях играет важную роль при моделировании фармакологических свойств молекул, содержащих OCF₃ группу. Несмотря на то, что такое предпочтение является четко выраженным, было обнаружено несколько случаев, когда углы сильно отличаются от 90°. Такой большой разброс в значениях соответствует меньшей [1.4 ккал/моль (MP2/6-31G**)] разности энергий между двумя конформациями в исходной молекуле трифторанизола (Рисунок 8).

Кроме того, при сравнении изменения энергии при вращении вокруг C(sp²)-O, анизола и трифторметоксибензола для фенола и анизола наблюдаются схожие зависимости, минимум энергии достигается при плоской конформации, а максимум при ортогональной, для фенола при 90° энергия 3.96 ккал/моль, для

анизола – 3.52 ккал/моль. В случае OCF_3 энергия меняется в гораздо более узких пределах (менее 0.5 ккал/моль) с минимумом при ортогональной конформации и максимумом при 50 градусах (0.47 ккал/моль), при плоской конформации наблюдается промежуточный минимум с 0.2 ккал/моль.

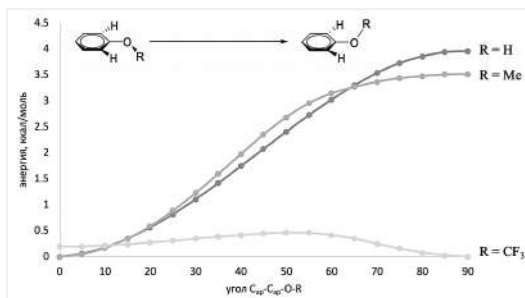


Рисунок 8. Изменение энергии при вращении вокруг $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-O}$ фенола, анизола и трифторметоксибензола (PBE1PBE/aug-cc-pVDZ).

Другая причина хамелеонного поведения очевидна в случае рассмотрения *para*-метокси замещенного бензил-аниона, когда привычная планарная конформация незамещенного алкоксиароматического соединения меняется на ортогональную. Конформационное изменение приводит к «обращению» электронного характера метокси-группы, меняя ее с π -донора на гиперсопряженный σ -акцептор. Такие изменения свойств могут служить для направленного дизайна определенных реакций, а также ключом к объяснению необычных свойств метокси-группы и её аналогов. В тексте диссертации также описана способность выступать в роли «стереоэлектронных хамелеонов» ряда других заместителей (галогены, амидные, аминоканильные).

На качественном уровне предложенное выше описание дихотомии в проявлении различными функциональными группами и заместителями как донорных, так и акцепторных свойств, связанных с различным расположением в пространстве заполненных и вакантных орбиталей, подходит для рассмотрения и иных типов межмолекулярных взаимодействий, критически важных при дизайне новых реакций и установлении молекулярных механизмов действия новых биологически активных соединений. В частности, в тексте диссертации рассмотрены галоген- π -взаимодействия при докинге широкого круга N,N' -дизамещенных биспидинов в активные сайты сериновых протеаз, таких как тромбин и фактор Ха.

Основные результаты и выводы

Перестройка геометрии, вызванная стереоэлектронными взаимодействиями структурных фрагментов внутри молекулы или в ходе химической реакции приводит к существенным изменениям электронных эффектов заместителей и реакционной способности. Эти явления обусловлены изменениями орбитальных взаимодействий, приводящих к перераспределению электронной плотности в системе. Поэтому некоторые заместители внутри молекулы или молекулы в

целом могут проявлять себя как *стереоэлектронные хамелеоны*, выступая в одних процессах как электронодоноры, а в других – как электроноакцепторы. В работе развиты методика анализа, позволяющие выявить и описать такие явления. Расширена библиотека примеров таких функциональных групп и заместителей.

- 1) В результате проведения детального анализа стереоэлектронных взаимодействий, определяющих ход реакции арилизонитрилов с радикалами найдены следующие закономерности.
 - а) Показано, что реакция начинается как обычное присоединение к π -связи и только после прохождения переходного состояния происходит внутримолекулярный перенос заряда с регибридизацией атомов азота и углерода с образованием имидоильного радикала.
 - б) Анализ реакции арилизонитрилов с радикалами ряда XMe_3 показал уникальные особенности радикала $SnMe_3$. Реакция с данным радикалом является самой быстрой, несмотря на то, что образующаяся связь является самой слабой.
 - в) Показана способность арилизонитрилов выступать в качестве донора или акцептора в зависимости от характера второго реагента и траектории его сближения с изонитрильной группой. Эти особенности подчеркивают стереоэлектронные отличия изонитрилов от алкинов в реакциях радикального присоединения.
- 2) Детально изучена роль стереоэлектронных эффектов, описывающих динамическое поведение молекул, содержащих галогены, метокси-группу, амидные и аминокленильные заместители. Варьирование электронных эффектов этих групп может проявляться либо при изменении конформации («конформационные хамелеоны»), либо при изменении места расположения исследуемой группы относительно реакционного центра («трансляционные хамелеоны»), например:
 - а) для метокси-группы расчетными методами показано, что в случае введения электроотрицательных атомов (фтора) к алкокси-углероду предпочтительной становится ортогональная конформация.
 - б) для атома фтора показано обращение донорных свойств при переходе от α - к β -фтор карбениевому иону.
- 3) С позиций стереоэлектронных эффектов рассмотрены некоторые межмолекулярные взаимодействия лигандов с биологическими мишенями. На примере галогенарилсодержащих производных биспидинов продемонстрирована роль слабых галоген- π взаимодействий с тирозином 228 на дне кармана S1 факторов свертывания крови (тромбин и фактор Ха) в увеличении энергии связывания потенциальных тромболитиков.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Публикации в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus/Web of Science:

1. Isonitriles as Stereoelectronic Chameleons: The Donor–Acceptor Dichotomy in Radical Additions. / Loginova, Y. D., Gomes, G., Vatsadze, S. Z., Alabugin, I. V. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2018. – Vol. 140, № 43 – P. 14272-14288.
2. Stereoelectronic Chameleons: The Donor–Acceptor Dichotomy of Functional Groups. Vatsadze, S. Z.; Loginova, Y. D.; Gomes, G.; Alabugin, I. V. // *Chemistry – A European Journal*. – 2017. – Vol. 23. – P. 3225-3245.
3. Computer modeling of ferrocene-substituted 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes as serine proteases inhibitors. / Vatsadze, S.Z.; Loginova, Y. D.; Shulga, D. A.; Vatsadze, I. A.; Kudryavtsev, K.V. // *Mendeleev Communications* – 2016. – V. 26. – P. 212-213.

Другие публикации:

1. Логинова Ю.Д., Gomes G.P., Алабугин И.В., Вацадзе С.З. Изонитрилы – Стереозлектронные хамелеоны в реакциях радикального присоединения. // Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней (WSOC 2018). – Красновидово, 2018.
2. Loginova, Y. D., Gomes, G., Vatsadze, S. Z.; Alabugin, I. V. The Donor-Acceptor Dichotomy of Isocyanides as Stereoelectronic Chameleons in Radical Additions. // *Strasbourg Summer School in Chemoinformatics* – Strasbourg, France, 2018.
3. Логинова Ю.Д., Вацадзе С.З. Компьютерное моделирование замещенных 3,7 – диазабицикло[3.3.1]нонанов в качестве потенциальных ингибиторов сериновых протеаз. // *Winter School of Organic Chemistry (WSOC 2016)* – Красновидово, 2016.
4. Loginova, Y. D., Shulga, D. A., Vatsadze, S.Z. Computer modeling of ferrocene-substituted 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes as serine proteases inhibitors. // *International School-Seminar on Computer-Aided Molecular Design (CAMD2016)* – Kazan, 2016.
5. Loginova, Y. D., Vatsadze, S. Z.; Alabugin, I. V. Stereoelectronic Chameleons: The Donor/Acceptor Dichotomy of Functional Groups. // *The Fourth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing»* – Moscow, 2017.
6. Логинова Ю.Д., Gomes G.P., Алабугин И.В., Вацадзе С.З. Изонитрилы как стереозлектронные хамелеоны в реакциях с радикалами: донорно-акцепторная дихотомия. // «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений» – Казань, 2018.
7. Vatsadze, S. Z, Loginova, Y. D., Gomes, G., Alabugin, I. V. Stereoelectronic Chameleons: Non-Markovnikov Addition to Isonitriles. // *Markovnikov Congress on Organic Chemistry* – Moscow-Kazan, 2019.