

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
М.В.ЛОМОНОСОВА»

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
проф., д.х.н. Вацадзе С.З.

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
1. Обзор Литературы.....	10
1.1. Методы компьютерной химии в органической химии.....	10
1.2. Стереoeлектронные эффекты.....	14
1.2.1. Определение и пояснение.....	14
1.2.2. Типы перекрывания при двухорбитальных взаимодействиях.....	16
1.2.3. Факторы, влияющие на перекрывание σ -связей.....	17
1.2.4. Контроль π -перекрывания.....	20
1.2.5. Траектория атаки.....	22
1.2.6. Двухэлектронные, одноэлектронные и трехэлектронные связи.....	24
1.2.7. Доноры и акцепторы.....	27
1.2.8. Влияние стереoeлектронных эффектов на реакционную способность.....	38
1.3. Изонитрилы. Реакционная способность.....	34
2. Обсуждение результатов.....	38
2.1. Введение в обсуждение результатов.....	38
2.2. Межмолекулярные взаимодействия.....	39
2.2.1. Изонитрилы.....	41
2.2.1.1. Алкильные радикалы.....	46
2.2.1.2. Арильные радикалы.....	50
2.2.1.3. Радикалы с гетероатомом.....	52
2.2.1.4. Радикалы ряда XMe_3	55
2.2.1.5. Супрамолекулярные взаимодействия.....	58
2.2.1.6. Сравнение с алкенами и алкинами.....	62
2.2.1.7. Селективность реакций радикального присоединения.....	65
2.2.1.8. Селективность при присоединении к алкензамещенным изонитрилам....	66
2.2.1.9. Заключение.....	67

2.2.2. Взаимодействия лигандов с биологическими мишенями.....	70
2.3. Внутримолекулярные взаимодействия.....	73
2.3.1. Метокси-группа.....	74
2.3.2. Амины.....	82
2.3.3. Амиды.....	86
2.3.4. Карбены.....	89
2.3.5. Контраст между поведением α - и β -заместителей.....	92
3. Экспериментальная часть.....	98
Заключение.....	100
Выводы.....	100
Список литературы.....	102

ВВЕДЕНИЕ

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., например [1]) 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 реагентами [3]. 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 эффектов в молекулах – определение

закономерностей в характере и эффективности орбитальных взаимодействий при изменении геометрии молекулы и электронных 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 аминокенильные 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 ωB97X-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 X_3CO- ($X = H, F$) существенным образом зависит не только от природы X , но и от конформации фрагмента X_3CO-Ar . Найдены примеры проявления свойств «стереоэлектронных 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.

Продemonстрировано, 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:

- Стереoeлектронное объяснение существенных различий в реакциях присоединения радикалов к алкинам по сравнению с изонитрилами;
- Стереoeлектронный анализ реакции радикального присоединения к арилизонитрилам, демонстрирующий роль слабых межмолекулярных взаимодействий в определении траектории подхода реагента и скорости реакции;
- Важность привлечения концепции стереoeлектронных эффектов при описании строения и свойств функциональных групп и органических соединений, таких как амиды, карбены, метокси-группа, атомы галогенов;
- Расширение применимости понятия «стереoeлектронный 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 «стереoeлектронных 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 (235 наименований).

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.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ХИМИИ В ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Утверждение Дирака «основные физические законы, необходимые для математической теории большей части физики и всей химии, [4] полностью известны и трудность заключается только в том, что точное применение этих законов приводит к слишком сложным уравнениям, чтобы их можно было решить» верно и спустя практически 100 лет, однако, появляется все больше методов, способных решить ряд задач с хорошей степенью приближения.

Такое развитие связано с тем, что химики-теоретики научились получать все более точные приближенные решения уравнения Шредингера, используя преимущества невероятного прогресса в скорости и возможностях компьютеров [5]. Практически каждое десятилетие одна нобелевская премия присуждается за вклад в развитие теоретических методов. Сегодня компьютерная химия играет существенную роль в каждой области химии и является важным инструментом для понимания и объяснения процессов.

Начиная с 1960-х годов компьютерная химия из редкости, к которой относились с недоверием переросла в неотъемлемую часть многих химических исследований. Это позволяет в подробностях изучать химические процессы на молекулярном уровне, определять пути улучшения требуемых характеристик химических процессов и тем самым сужает круг необходимых для проведения химических реакций.

Этот прогресс стал возможен благодаря быстрому развитию компьютеров, математического аппарата и программ для проведения точных расчетов в рамках квантовой механики и методов молекулярной динамики [6]. На Рисунке 1 изображен график со значительными достижениями в теоретических методах, которые оказали наибольшее влияние на вычислительную органическую химию и биохимию. Они включают в себя разработку теорий и их внедрение в компьютерные программы.

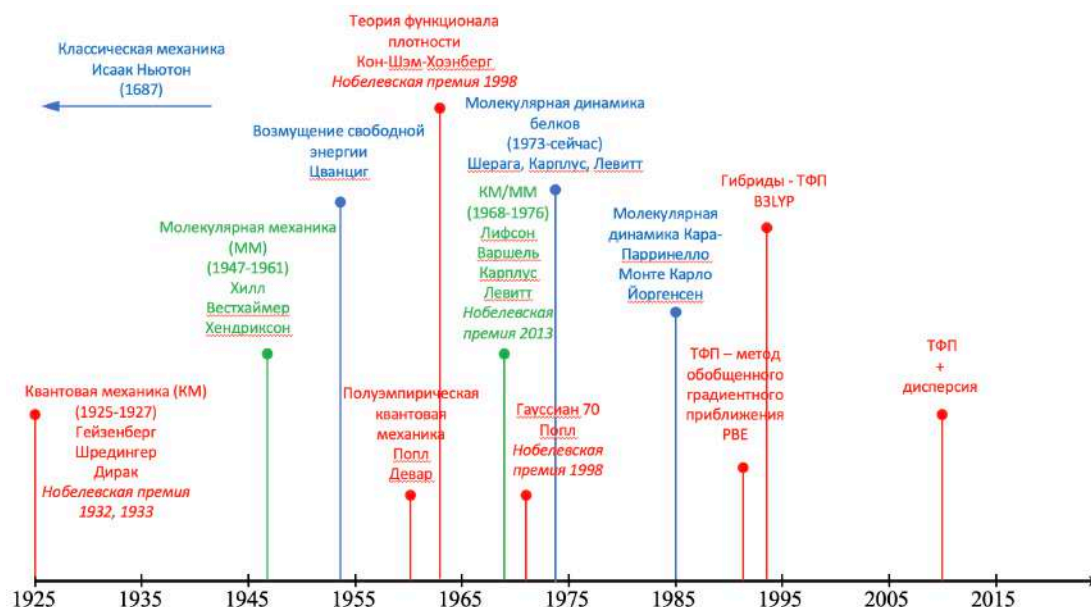


Рисунок 1 – Ключевые моменты в развитии некоторых областей компьютерной химии.

Открытия классической и квантовой механики, параметризация уравнений классической механики для описания химических структур, разработка комбинированных методов КМ/ММ и постепенное совершенствование функционалов плотности за последние пять десятилетий привели нас к сегодняшним возможностям вычислительной химии 2022 года. На временной шкале события, связанные с развитием квантовой механики отмечены красным (QM); зеленым – с молекулярной механикой и гибридными методами (QM/MM). События, отмеченные синим, относятся к разработкам в области молекулярной динамики (MD), которая описывает движение молекулы или группы молекул с течением времени. Такие вычисления требуют точных расчетов сил на атомах, миллионы повторений этих расчетов, так как при каждом движении атомов силы меняются. Для всех вычислительных методов открытие математических теорий, разработка алгоритмов и компьютерных программ, а также тестирование и демонстрация точности и полезности являются необходимыми условиями для включения методологии в общее использование. Значения этих открытий подтверждается тем, что их создатели были удостоены Нобелевских премий. Кроме того, увеличение скорости работы компьютеров в миллиарды раз с середины 1960-х годов позволило использовать эти блестящие теоретические инструменты для решения таких вопросов, как понимание и прогнозирование органической и биохимической реакционной способности.

Увеличение мощности компьютеров стало решающим фактором в развитии вычислительной органической химии, причем не только размер и скорость микросхем, но и требования к пространству: размер компьютеров был уменьшен с целой комнаты до современных портативных устройств. Многие текущие проблемы, стоящие перед химиками-

вычислителями, возможно, будут вскоре решены при увеличении мощности компьютеров. Однако проблема оценки достоверности результатов и связи с некоторыми экспериментальными данными остается все также актуальна.

В отличие от других областей, где для понимания сложных систем осуществляется разбиение системы на части, которые далее в основном заменяются на модели, квантово-химические расчеты являются источником конкретных численных данных [7].

На сегодняшний день метод функционала электронной плотности (Density Functional Theory) является одним из самых распространенных для проведения *ab initio* расчетов структур атомов, молекул, поверхностей и их взаимодействий, он подходит для описания молекулярной системы в основном состоянии. Его универсальность объясняется достаточно хорошей масштабируемостью и большим набором разнообразных функционалов, позволяющих подобрать соответствующий вариант для каждого типа рассматриваемой задачи.

Основная идея метода заключается в том, что все сложные движения и корреляции пар многоэлектронной системы можно выразить через общую электронную плотность. Таким образом, он построен на замене многоэлектронной волновой функции электронной плотностью ρ . Далее представления свойств системы происходит при помощи функции электронной плотности: $(E=F(\rho(x,y,z)))$.

Развитие теории функционала электронной плотности стало неразрывно связано с распространением методов описания молекулярных орбиталей и их применением к описанию структуры и реакционной способности. Разработка формализма Кона-Шема, где предполагалось использовать в орбитальные представления, способствовала дальнейшему развитию вычислительной химии. Здесь ключевым моментом является представление молекулярных орбиталей таким образом, чтобы правильно описать электронную плотность системы. Энергия системы складывается из кинетической энергии (T_s), энергии взаимодействия электронов с ядрами E_{Ne} , энергии межэлектронного отталкивания J и энергии E_{xc} , включающей в себя квантовомеханические вклады в потенциальную энергию (обменный, корреляционный с поправками на самовзаимодействие) и часть кинетической энергии, не входящей в T_s . В зависимости от выбранного функционала вклад, описывающий квантовомеханические вклады в потенциальную энергию оценивается по-разному.

Существует ряд методов учета обменно-корреляционного потенциала. Простейшим является приближение локальной плотности (Local Density Approximation), основанный на точном расчете обменной и корреляционной энергии в рамках приближения однородного

электронного газа, то есть считается, что функционал, вычисляемый для некой точки пространства зависит только от плотности в этой точке. Однако данный подход не дает достаточно точные результаты в квантовой химии и применяется только в физике твердого тела [8]. Функционалы обобщённого градиентного приближения (Gradient Generalized Approximation) также являются локальными, но учитывают не только электронную плотность в точке, но и её градиент. Такие функционалы обладают большей точностью, при этом являются не сильно затратными с вычислительной точки зрения [5]. Наиболее точные описания дают молекулярные системы гибридных функционалов. Такие методы получили широкое распространение и продолжают быстро развиваться. Обменно-корреляционный потенциал описывается более сложным многопараметрическим выражением. Расчёты, полученные данным методом могут претендовать не только на качественное, но и на количественное описание свойств системы [9].

В расчетах методом функционала плотности широко распространены Гауссовы базисные наборы. Кроме того, были разработаны комбинированные базисы гауссовых функций и плоских волн, значительно ускоряющие расчеты и эффективность параллельных вычислений при использовании функционалов группы обобщённого градиентного приближения, таких как PBE [10] и BLYP [11].

Одним из наиболее часто используемых методов интерпретации молекулярных орбиталей в терминах химических связей является Теория Естественных Орбиталей Связей (Natural Bond Orbitals). Данный метод заключается в преобразовании атомных орбиталей так, чтобы добиться определенной структуры матрицы плотности молекулы. Идея преобразования заключается в разложении МО на связывающие и разрыхляющие орбитали связей, неподеленных пар и ридберговских орбиталей. Неподеленные пары - с плотностью, связанной только с отдельными атомами, а ридберговские орбитали – остаточной плотностью, которая делокализована по всей молекуле. За последние годы было осуществлено большое количество расчетов и доказано, что орбитали NBO хорошо согласуются с химическими представлениями о связях в молекулах.

Другим полезным методом обнаружения стереоэлектронных эффектов является анализ искажений-взаимодействий. [12, 13, 14] Анализ искажений-взаимодействий разделяет барьер активации бимолекулярных реакций на энергии искажения и взаимодействия. Искажение описывается энергетическим барьером для достижения геометрии переходного состояния реагентами, а энергия взаимодействия отражает снижение энергии из-за ковалентных и

нековалентных взаимодействий между реагентами в ПС. Далее мы опишем ключевые моменты, необходимые для применения этого метода при стереоэлектронном анализе.

Модель искажений-взаимодействий основана на разделении барьера активации $\Delta E^\ddagger$ на две составляющие:

1. Энергия, затрачиваемая на искажение реагентов для получения геометрии, которую они принимают в ПС, $\Delta E_{\text{иск}}, \Delta E_{\text{иск}} > 0$.
2. Энергия взаимодействий, $\Delta E_{\text{взаим}}$, снижающую общую энергию из-за ковалентных и нековалентных взаимодействий в ПС, $\Delta E_{\text{взаим}} < 0$.

Для бимолекулярных реакций стереоэлектронные эффекты, которые приводят к стабилизации ПС, часто проявляются через увеличение стабилизирующей энергии взаимодействия между фрагментами. Такие эффекты могут быть обнаружены как значительные отклонения в корреляции энергии искажения с полными барьерами активации. Барьер активации $\Delta E^\ddagger$ можно рассчитать как: $\Delta E^\ddagger = \Delta E_{\text{иск}} + \Delta E_{\text{взаим}}$.

1.2. СТЕРЕОЭЛЕКТРОННЫЕ ЭФФЕКТЫ

1.2.1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ПОЯСНЕНИЕ

Противоречия и путаница в определении термина возникли в результате использования словосочетаний “стереоэлектронный эффект” и “аномерный эффект” для описания множества различных случаев. В различных источниках встречаются такие определения стереоэлектронных эффектов как: “... факторы, связанные с конформационными требованиями групп, участвующих в реакции, в отношении ориентации электронов в переходном состоянии” [15]; “...зависимости свойств (особенно энергии) молекулярного объекта в конкретном электронном состоянии (или переходном состоянии) от относительной геометрии” [16]; в учебнике Клейдена, Ривза и Уоррена приводится такое определение: “стереоэлектронные эффекты – химические следствия расположения орбиталей в пространстве” [17].

Рассмотрим роль и определение стереоэлектронных эффектов на примере: на рисунке 2 представлена реакция элиминирования E2. Орбитали пары электронов основания В коллинеарны $rC - H$, что позволяет H отщепляться в виде H^+ . Это напоминает реакцию S_N2 , в которой основание атакует H с одной стороны, а электронная пара уходит с другой стороны. Карбанион существует недолго и вступает в еще одну реакцию S_N2 , в которой орбиталь указанной выше пары электронов атакует углерод с уходящей группой L и образуется олефин. Важно отметить, что ось орбитали пары электронов карбаниона и электронодефицитной связи $rC - L$ в переходных частицах антиперипланарны, что приводит к сильному $n \rightarrow \sigma_{C-L}$ взаимодействию. Взаимодействие такого рода называется аномерным эффектом при изучении сахаров и стереоэлектронным эффектом в других случаях. Также встречается название - антиперипланарный эффект, так как упомянутый стереоэлектронный эффект обусловлен антиперипланарным расположением ключевых для протекания реакции фрагментов молекулы. Для протекания реакции E2 необходимо, чтобы связи σ_{C-H} и σ^*_{C-L} были антиперепланарны. При этом реализуется взаимодействие $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-L}$, отвечающее за большую кислотность водорода, позволяющую ему отщепляться в виде H^+ при взаимодействии с основанием.

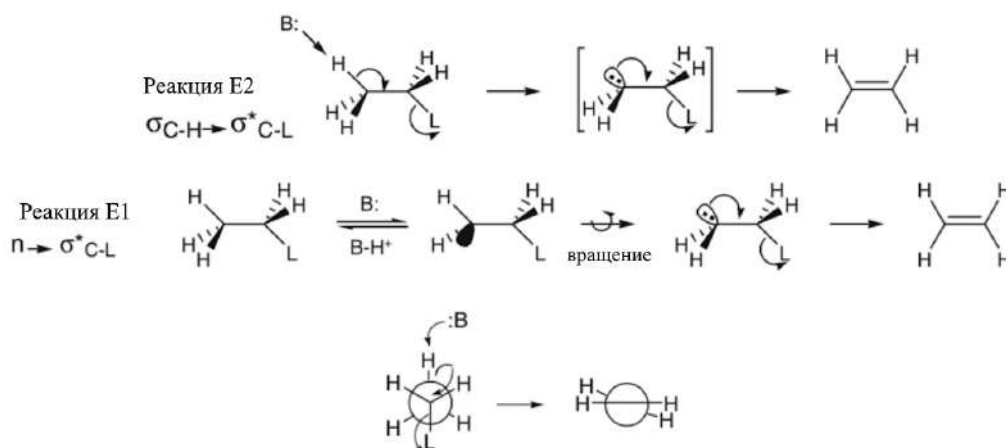


Рисунок 2 – Роль стереоэлектронных эффектов в реакциях элиминирования.

Далее мы будем пользоваться определением “стереоэлектронные эффекты – это стабилизирующие электронные взаимодействия, достигающие наибольшего значения при определенном геометрическом расположении, при котором достигается оптимальное перекрывание орбиталей” [18, 19, 20]. Несмотря на повсеместность данных эффектов, их определение и описание в литературе на русском языке встречается крайне редко. Отталкивающие стерические взаимодействия также зависят от расположения орбиталей в пространстве, но отличаются своей первопричиной и не рассматриваются как часть стереоэлектронных эффектов.

Эти эффекты широко распространены во всех областях органической химии, а также химии элементоорганических и координационных соединений. Стереэлектронные взаимодействия орбиталей могут стабилизировать определенные конформации и интермедиаты, обеспечивать донирование электронной плотности на электронодефицитные центры, синхронизировать образование и разрыв связей, стабилизировать альтернативные переходные состояния (ПС) и т. д. В таких взаимодействиях могут участвовать орбитали разных молекул или отдельных частей одной и той же молекулы (т.е. быть внутри- или межмолекулярными). Часто несколько стереоэлектронных взаимодействий могут сосуществовать и проявляться на разных этапах многоступенчатого превращения.

Важно отметить, что стереоэлектронные и «стерические + электронные» эффекты не одно и то же, как уже было сказано, потому что стереоэлектронные эффекты всегда являются стабилизирующими.

Понимание орбитальных взаимодействий может быть выгодно на практике. К примеру, при рассмотрении симметрии орбиталей можно понять, почему в одном случае [2+2]

циклоприсоединение не идет, а аналогичная реакция с алкилиденами переходных металлов, соединениями с двойной связью углерод-металл, протекает в мягких условиях (Рисунок 3). Фактически, это различие является различием между не протекающей реакцией и Нобелевской премией.



Рисунок 3 – Влияние симметрии орбиталей на [2+2]-циклоприсоединение.

Сложность изучения стереоэлектронных эффектов также определяется их широким распространением в химии. Сложно отдельно описать относительную донорную способность связей C–H и C–C, особенно, если гибридизация атомов углерода различна, и это приводит к напряженным дискуссиям [21]. В дальнейшем обсуждении стереоэлектронных эффектов часть иллюстраций адаптирована из книги Игоря Алабугина [18], а также из совместного обзора [22].

1.2.2. ТИПЫ ПЕРЕКРЫВАНИЯ ПРИ ДВУХОРБИТАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ

В рамках теории молекулярных орбиталей (МО) наиболее распространенной является ситуация, соответствующая стабилизирующему двухэлектронному взаимодействию с участием двух орбиталей: заполненной связывающей орбитали и пустой антисвязывающей (разрыхляющей) орбитали (Рисунок 4). Взаимодействие s-, p- и d- орбиталей классифицируют по трем основным типам их перекрытия: σ , π и δ .

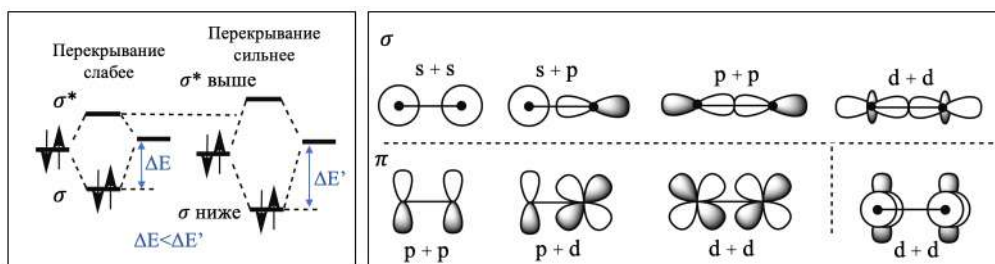


Рисунок 4 – А) Образование двухцентровых двухэлектронных связей и роль перекрытия в прочности связей.
Б) Орбитали и типы перекрытия.

Для образования ковалентной (а также любой нековалентной, в том числе, и в случае межмолекулярных взаимодействий) связи между двумя фрагментами предпочтительным является коллинеарное перекрытие взаимодействующих орбиталей. Это является

стандартной характеристикой супрамолекулярных стереоэлектронных эффектов. Такая модель взаимодействия орбиталей напоминает прямое перекрывание в σ -связи (Рисунок 5 (а)).

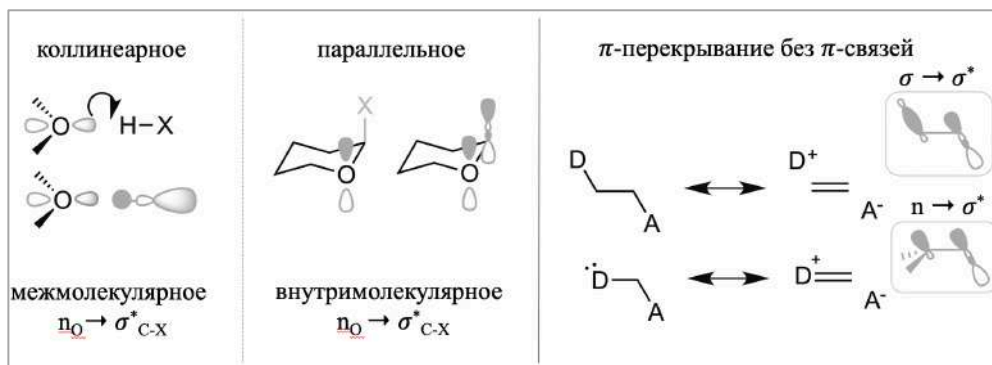


Рисунок 5 – Примеры π -перекрывания при формальном отсутствии двойных связей

Для молекул, в которых взаимодействующие атомы уже связаны σ -связью, основное взаимодействие соответствует π -перекрыванию: здесь предпочтительнее параллельное расположение орбиталей, а не коллинеарное. Описание π -перекрывания не только необходимо для характеристики важных функциональных групп – алкенов, алкинов, ароматических соединений и карбонильных фрагментов – но также играет ключевую роль при вицинальных гиперконъюгативных взаимодействиях (Рисунок 5 (б)), являющихся основой таких явлений, как аномерный эффект, *гош*-эффект и *цис*-эффект.

1.2.3. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРЕКРЫВАНИЕ σ -СВЯЗЕЙ

Гибридизация

Поскольку гибридизация связана с изменениями в перекрывании орбиталей, ее можно рассматривать как один из основных стереоэлектронных эффектов (при рассмотрении в рамках этой концепции).

Даже для σ -связей между одной и той же парой атомов гибридизация сильно влияет на прочность связи, о чем свидетельствуют различия в энергиях разрыва связи (ЭРС/BDE) для $sp(C-H) > sp^2(C-H)$ и $sp^3(C-H)$ (Рисунок 6). Большее перекрывание и увеличение полярности приводят к увеличению энергии разрыва связи. В связях с большим s -характером углерод ведет себя как более электроотрицательный элемент. С точки зрения sp -гибридизованного углерода, гомолитическое расщепление связи C-H является реакцией окисления, которая идет вразрез с естественной поляризацией связи C-H в этой системе. С другой стороны, депротонирование sp -гибридизованного углерода более выгодно по сравнению с депротонированием связей C-H с меньшим s -характером, поскольку здесь используется преимущество повышенной

электроотрицательности sp -гибридизированного углерода. Такие известные наблюдения отражают тесную связь между гибридизацией и электроотрицательностью.



Рисунок 6 – Гибридизация и прочность связей C-H.

Гибридизация, как правило, используется для характеристики соединений на основе углерода, поскольку все σ -связи, образованные атомами углерода, гибридизуются [23]. Однако эта концепция распространяется на множество других элементов в периодической таблице.

Современные техники расчетов (такие, как анализ NBO) способны подбирать «оптимальную» гибридизацию для локализованных орбиталей, это дает возможность количественно оценить некоторые эффекты.

Несоответствие размеров орбиталей. Различия в размере орбиталей играют важную роль в определении прочности связей между различными атомами [24]. Например, относительно прочная связь C-H, одна из наиболее стабильных в органической химии, значительно ослабевает при замене углерода на более тяжелый аналог (Si, Ge, Sn, Pb на Рисунок 7) [25]. В частности, широкое применение оловоорганических соединений (называемое «тиранией олова») для инициирования радикальных превращений связано со слабостью связи Sn-H, вызванной большой разницей в размерах между оловом и водородом (Рисунок 7). Эта связь может быть легко разорвана углерод-центрированными радикалами и генерируемые радикалы олова могут атаковать более слабые связи углерод-галоген, то есть связи C-Br и C-I, образуя более прочные связи Sn-Br и Sn-I.

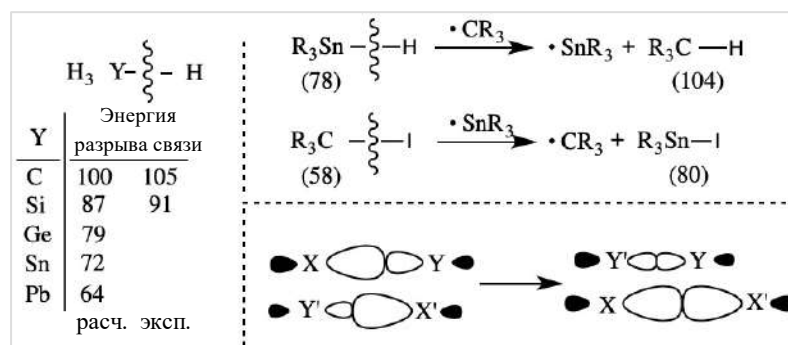


Рисунок 7 – (а) Влияние размера орбиталей на прочность связи [26]. (б) Развитие от более слабых к более прочным связям является направляющей силой радикальной реакции. Энергия разрыва связей указана в скобках; х, х' – более крупные атомы, у, у' – меньшие атомы

Стерические эффекты. Геометрические ограничения привели к формированию, например, подхода «рыхлых льюисовых пар» (FLP-frustrated Lewis pairs) [26, 27]. В данной концепции (FLP) рассматривается, как стерические эффекты приводят к ослаблению химических связей, что приводит к образованию структурно «ненасыщенных» и каталитически активных систем. Последствия такого изменения показаны на Рисунок 8 [28]. Интересно, что хотя расстояние Р...В слишком велико для образования ковалентной связи (Рисунок 8), комбинация нескольких С-Н...F водородных связей и дисперсионные взаимодействия приводят к энергии в 11.5 ккал/моль (SCS-MP2). FLP обладает огромным потенциалом в активации небольших малореакционноспособных молекул, таких, как H_2 и CO_2 .

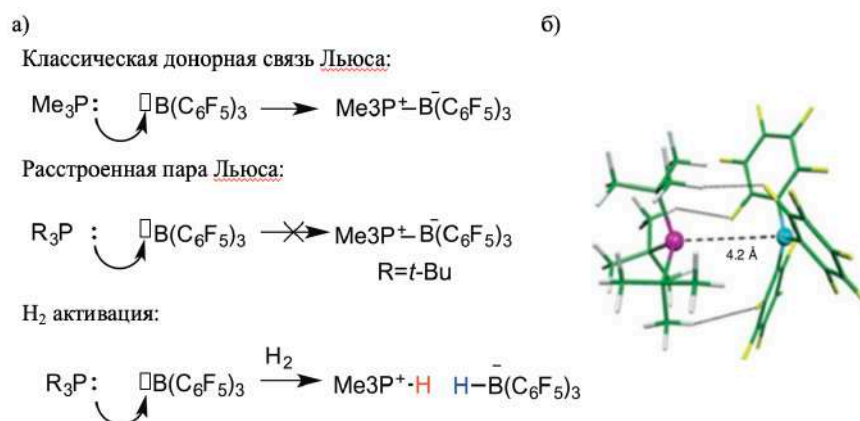


Рисунок 8 – А) Переход к теории рыхлых льюисовых пар при увеличении размера заместителей и использование этой теории при H_2 активации. Б) Уменьшение перекрывания в результате стерических затруднений. Посчитанная структура $[(\text{t-bu})_3\text{p}] \dots [\text{b}(\text{c}_6\text{f}_5)_3]$ (иллюстрация взята из gokov 2008 (23)).

Большой вклад в понимание природы энергии связей стерически затрудненных молекул (включая теорию FLP, но не ограничиваясь ею) внесли Шрейнер и коллеги, изучая дисперсионные эффекты. Эти нековалентные взаимодействия могут значительно увеличивать прочность связей у, казалось бы, стерически затрудненных и неустойчивых структур [29]. Существуют удивительно длинные и стабильные связи С-С в стерически затрудненных алканах

(Рисунок 9). Эти соединения поразительно стабильны (до 300 °C), несмотря на связи длиннее 1.7 Å. Большая часть прочности этих связей является результатом ряда дисперсионных взаимодействий, а не взаимодействия двух атомов C-C связи. Эти результаты показывают, что подобные взаимодействия могут оказывать значительный вклад в энергию связывания.

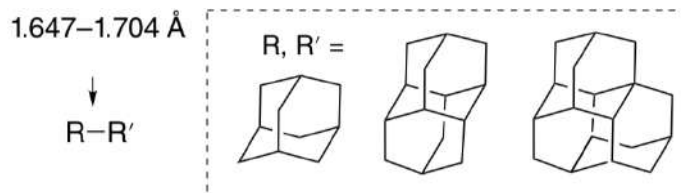


Рисунок 9 - Длинные, но прочные связи в алканах.

Несоответствие направлений. Роль направления в химическом связывании может иллюстрироваться «обратными связями», такими как центральная связь [1.1.1]-пропеллана (Рисунок 10). В таких системах совместное действие стерических затруднений и гибридизации приводит к ослаблению связи [30]. Кроме того, к ослаблению связей также приводит невыполнение стереоэлектронного требования коллинеарности: орбитали, образующие связь, не направлены в сторону кратчайшего расстояния между атомами. Возникновение угла может считаться отрицательным стереоэлектронным эффектом, возникающим из-за неоптимального перекрывания орбиталей для образования σ -связи.



Рисунок 10 – Геометрические ограничения, приводящие к уменьшению перекрывания и ослаблению связей в напряженных системах.

1.2.4. КОНТРОЛЬ π -ПЕРЕКРЫВАНИЯ

Несмотря на то, что π -перекрывание происходит в двух областях в пространстве, суммарное перекрывание у π -связи менее эффективное, чем у σ -. Более слабое перекрывание становится причиной более высокой реакционной способности алкенов. Изгиб у таких связей напоминает, что двойную связь можно рассматривать как самый маленький цикл, у которого на

один атом углерода приходится намного больше напряжения, чем у циклопропана и циклобутана.

Различия в перекрывании орбиталей могут делать π -связи сильнее или слабее: к примеру, у более коротких С-С связей в алкинах перекрывание больше, в результате π -связи алкинов прочнее, чем в случае алкенов (Рисунок 11) [31, 32].

Существует два типа структурных нарушений, которые приводят к ослаблению π -перекрывания: поворот у алкенов и пирамидализация/сгибание алкенов/алкинов [33]. При этом также происходит регибридизация.

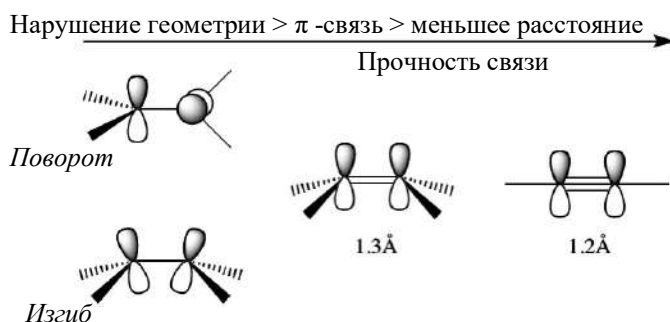


Рисунок 11 – Изменение «оптимальной» геометрии приводит к более слабым π -связям.

Алкены и алкины, дестабилизированные такими нарушениями геометрии, бывают высокореакционноспособными и широко применяются в разного рода реакциях без катализаторов, например, в так называемой «клик-химии» [34, 35]. Высокая энергия таких скрученных алкенов и энергетический «штраф» за их образование стали основой правила Бредта, сформулированного после ряда неудачных экспериментов с бициклическими молекулами. Правило (запрет) Бредта гласит, что бициклические мостиковые структуры с двойной связью у мостикового атома углерода не могут существовать. Существующие же мостиковые алкены, которые, как правило, называют «анти-Бредтовские», крайне нестабильны (Рисунок 12). Это можно объяснить при детальном рассмотрении орбитального перекрывания: p -орбиталь рядом с мостиком далека для достижения копланарности с другой p -орбиталью, чтобы осуществлялось π -связывание – системе необходимо сильно изгибаться.

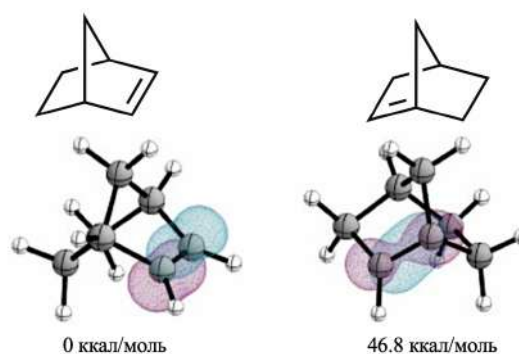


Рисунок 12 – Сравнение относительных энергий норборнена и его «анти-бредтового» изомера.

Правило Бредта работает только для достаточно небольших циклов, ранние попытки определить границы его применения были сделаны еще в 50-х годах XX века. Для циклов большего размера π -перекрывание осуществимо и энергетический штраф значительно ниже [36]. Важность понимания этих условий и ограничений связана с существованием ряда природных соединений, включающих в себя такие фрагменты [37].

Кроме того, для увеличения реакционной способности алкенов также можно использовать пирамидализацию и сгибание. Норборнен пирамидализован (*эндо*-, 7° вне плоскости) [38]. Такая, казалось бы, небольшая разница в структуре между циклогексеном и норборненом приводит к большим различиям в реакциях циклоприсоединения (Рисунок 13) и является причиной *экзо*-стереоселективности [39,40]. Такая повышенная реакционная способность норборнена и его аналогов также применяется в биоконъюгации [41].

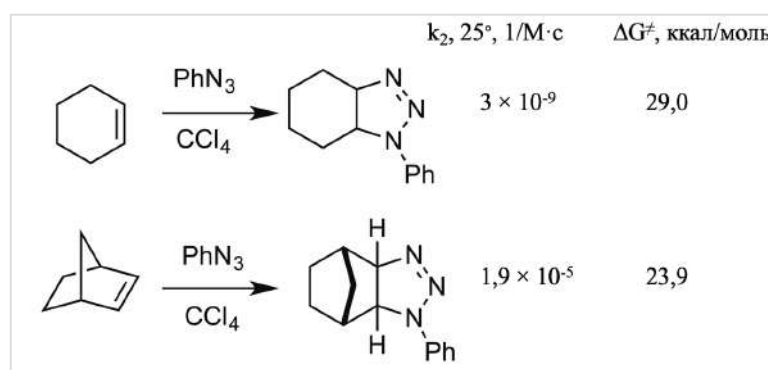


Рисунок 13 – Повышенная активность норборнена в реакциях циклоприсоединения.

1.2.5. ТРАЕКТОРИЯ АТАКИ

В зависимости от типа атакующей группы стереоэлектронные факторы, определяющие ход процесса разрыва/образования связи, будут зависеть от симметрии орбиталей второго компонента. К примеру, более выгодные траектории для разрыва ординарных и двойных связей

при нуклеофильной атаке отличаются (Рисунок 14). В случае первых наблюдается классическая для S_N2 реакции атака сзади, а для двойных связей – тупой угол $105-109^\circ$, называемый углом Бурги-Данитца.

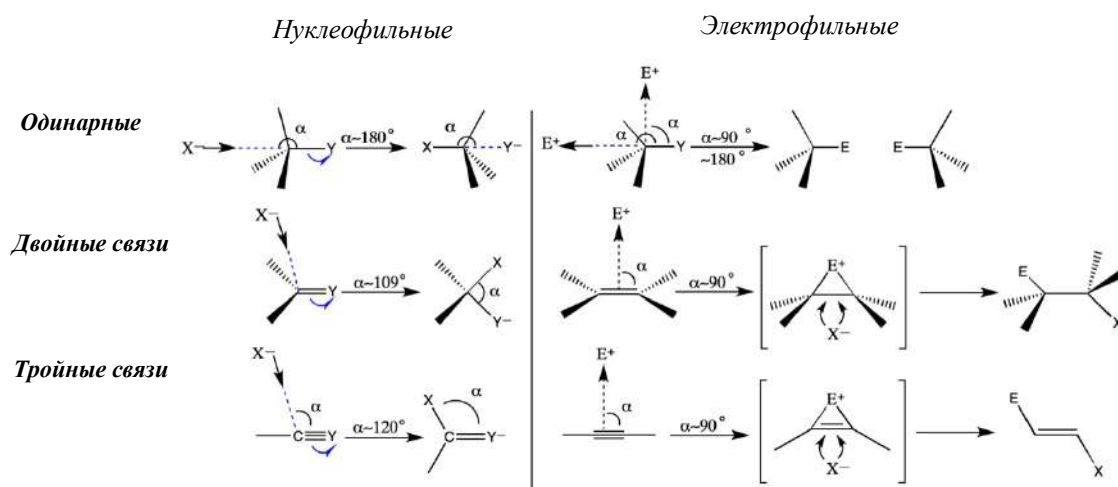


Рисунок 14 – Предпочтительные траектории для образования связей в нуклеофильных и электрофильных реакциях. [18]

В обоих случаях атакующий нуклеофил стремится оптимизировать 2-электронное стабилизирующее взаимодействие с НСМО и минимизировать репульсивное 4-электронное взаимодействие с ВЗМО (Рисунок 15). Эти стереоэлектронные предпочтения играют все большую роль по мере приближения реагента к субстрату, достигая максимума в непосредственной близости от переходного состояния. На большем же расстоянии возможны отклонения.

Сtereoэлектронное объяснение таких траекторий представлено ниже: траектории при нуклеофильной атаке стремятся избежать узла антисвязывающих орбиталей, так как при этом происходит аннулирование двухэлектронных взаимодействий, приводящих к образованию связи. В случае электрофильной атаки таких ограничений не существует, так как происходит взаимодействие и σ - и π -орбиталей.

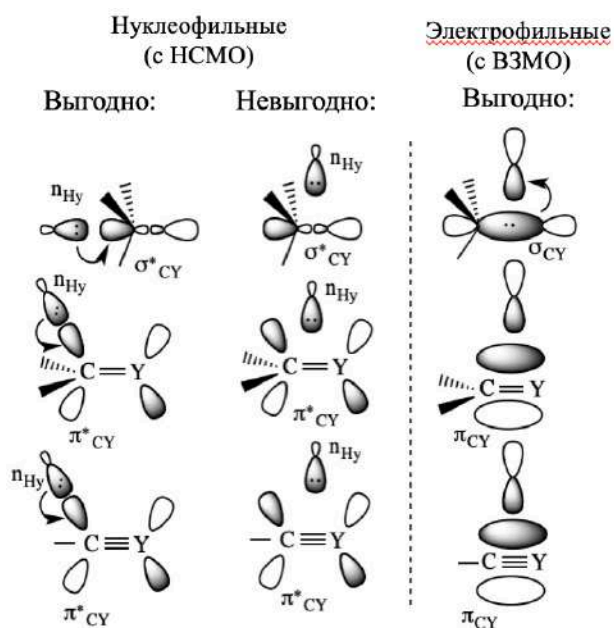


Рисунок 15 – Объяснение стереоэлектронных различий при нуклеофильной и электрофильной атаках σ - и π -связей.

1.2.6. ДВУХЭЛЕКТРОННЫЕ, ОДНОЭЛЕКТРОННЫЕ И ТРЕХЭЛЕКТРОННЫЕ СВЯЗИ

Самыми выгодными являются двухэлектронные двухорбитальные взаимодействия, но изменение числа электронов может приводить к изменению перекрывания орбиталей. Для того, чтобы ослабить связи и уменьшить результат перекрывания, можно ввести дополнительный электрон или дырку (то есть, убрать электрон) в систему (Рисунок 16). Для простых симметричных систем, состоящих из двух атомов водорода, эффекты достаточно просты и пропорциональны порядку связи; энергия разрыва связи в вакууме для одноэлектронной связи приблизительно равна 60% энергии для двухэлектронной связи; интересно, что для анион-радикала она несколько ниже (примерно 50%).

	Энергия разрыва связи, ккал/моль	Порядок связи	Тип связи	
$\text{H}_2 \longrightarrow \text{H}^\bullet + \text{H}^\bullet$	101	1	2ц, 2э	
$\text{H}_2^+ \longrightarrow \text{H}^\bullet + \text{H}^+$	64	1/2	2ц, 1э	
$\text{H}_2^- \longrightarrow \text{H}^\bullet + \text{H}^-$	52	1/2	2ц, 3э	

Рисунок 16 – Число электронов, порядок связи и энергия разрыва связи (UMP2=FULL/6-311++G(D,P) для различных двухцентровых связей.

Можно изучить влияние количества электронов на стабилизирующий эффект π -перекрывания при помощи сравнения энергетических барьеров вращения алкенов и соответствующих катион-радикала и анион-радикала. В случае этилена барьер для поворота на 90° приблизительно равен 65 ккал/моль (Рисунок 17) [42, 43, 44].

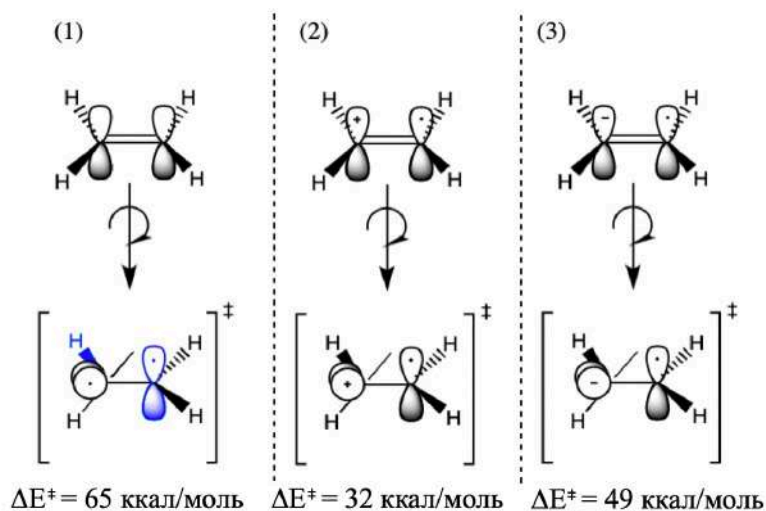


Рисунок 17 – (1) Двухцентровая двухэлектронная связь, переход от сопряжения к гиперконъюгации. (2) Двухцентровая одноэлектронная связь («полу-связь»). (3) Двухцентровая трехэлектронная связь.

Однако даже это скорее заниженное значение энергии π -связи, так как потери здесь частично компенсируются сильной стабилизацией радикального центра в скрученной структуре благодаря гиперконъюгации [45]. В случае катион-радикала с двухцентровой одноэлектронной связью («полу-связью») затраты энергии для поворота снижаются до 32 ккал/моль, то есть в 2 раза по сравнению с нейтральной системой. Двухцентровая трехэлектронная связь также слабее: барьер снижается с 65 до 49 ккал/моль [46].

Стабилизация благодаря двухцентровым трехэлектронным связям может служить объяснением, почему триплетное состояние молекулярного кислорода является энергетически более выгодной альтернативой синглетному O_2 . Существует несоответствие двух экспериментальных фактов: 1) парамагнитные свойства O_2 предполагают наличие неспаренных электронов; 2) длина связи O-O в O_2 (1,21 Å) ближе к двойной связи (стандартная длина ординарной связи O-O равна примерно 1,48 Å). Однако эти, казалось бы, противоречивые факты согласуются, если рассматривать двойную связь в O_2 как комбинацию σ -связи и двух трехэлектронных полу- π -связей (Рисунок 18). Такое описание примиряет наличие двух радикальных центров и порядок связи равный двум.

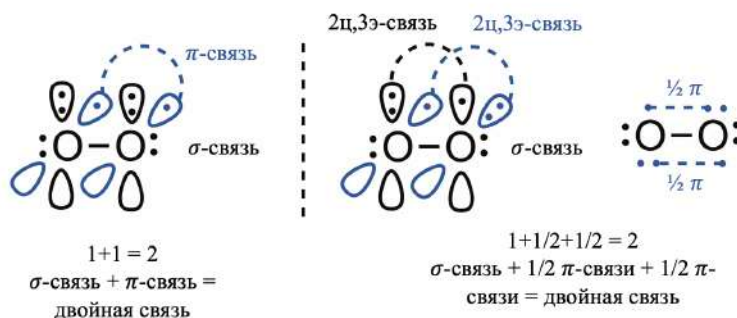


Рисунок 18 – Два способа образования «двойной» связи между атомами кислорода в молекуле O_2 .

Трехэлектронные связи уже не являются такой редкостью: они распространены среди известных радикалов и их образование может приводить к серьезным последствиям для реакционной способности. К примеру, сильные двухцентровые трехэлектронные связи обеспечивают дополнительную стабилизацию оснований, соответствующих альфа-гидроксирадикалам. Это объясняет намного более высокую кислотность -ОН у этих соединений по сравнению с кислотностью обычных спиртов. (Рисунок 19(б)). Стабилизация при помощи таких связей также применялась при дизайне реакций радикальной фрагментации. Несмотря на то, что связь C-C, как правило, крайне сложно разорвать, введение атома кислорода или азота в соседнее положение к начальному радикальному центру значительно упрощает разрыв C-C связи [47].

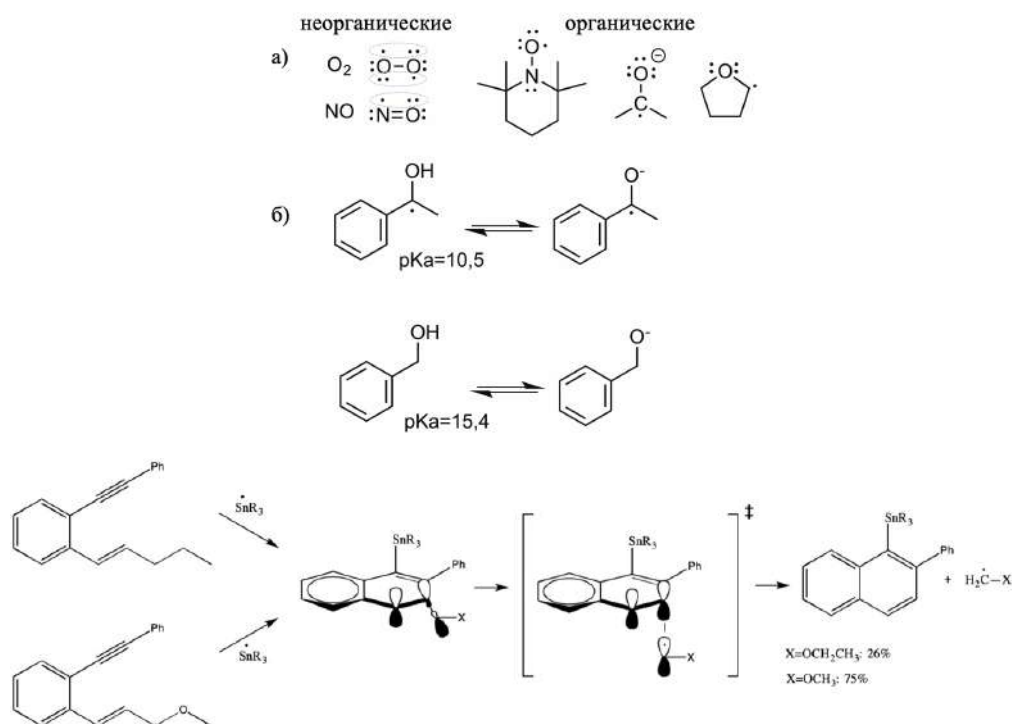


Рисунок 19 – А) Примеры радикалов, стабилизируемых двухцентровыми трехэлектронными связями; б) Примеры стабилизации анионов; в) Образование двухцентровых трехэлектронных связей облегчает разрыв связи C-C.

1.2.7. ДОНОРЫ И АКЦЕПТОРЫ

Сравнить донорные свойства различных орбиталей можно на примере влияния сопряжения и гиперконъюгации на устойчивость карбениевых ионов. В газовой фазе эти эффекты достигают максимума, так как в этом случае сольватационные эффекты не оказывают влияния на сопряжение. Как и ожидалось, донорные свойства убывают в ряду $n > \pi > \sigma$. На Рисунок 20 представлена количественная оценка стабилизирующих эффектов для разных случаев. Взаимодействие $n_O \rightarrow p^+$ обеспечивает эффект порядка 70 ккал/моль у гидроксикарбениевого иона, этого достаточно для компенсации дестабилизирующего I-эффекта электроотрицательного кислорода. Двойная связь в случае аллильного катиона также выступает в роли отличного донора, обеспечивая стабилизацию приблизительно в 60 ккал/моль по сравнению с метил-катионом.

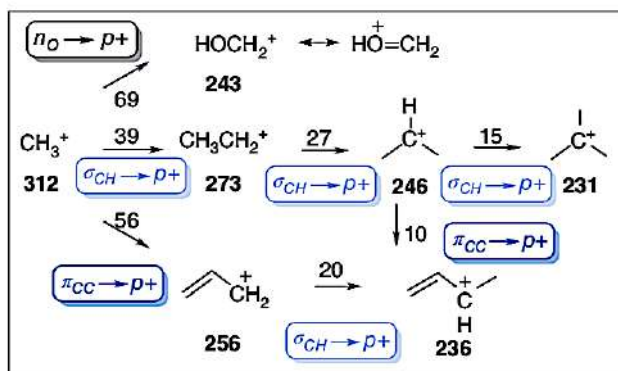


Рисунок 20 – Данные рядом со стрелками – относительные значения, данные под структурами – абсолютные значения. Все энергии указаны в ккал/моль и взяты из [44].

Стабилизирующий эффект гиперконъюгации ниже (примерно 40 ккал/моль), но все же весьма существенен: к примеру, метильная группа в случае этил-катиона обеспечивает 70% от стабилизации аллильной двойной связи. Несмотря на то, что стабилизирующий эффект последующих алкильных групп становится все ниже, суммарный эффект гиперсопряжения нескольких алкильных групп в случае вторичных и третичных катионов оказывает большую стабилизацию катионного центра, чем сопряжение с одним π -донором в аллильном катионе и близко к значению при наличии неподеленной пары кислорода. Эти тенденции согласуются с данными об относительной стабилизации карбокатионов при гетеролитической диссоциации связи C-Br в алкил бромидах: CH_3^+ (0.0 ккал/моль) < CH_3CH_2^+ (36 ккал/моль) < $(\text{CH}_3)_2\text{CH}^+$ (55 ккал/моль) < $(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$ (69 ккал/моль) [48]. Однако нужно отметить, что в этом случае эффекты проявляются не полностью, так как C-Br – хороший акцептор и стабильность начальных алкилбромидов в присутствии донорных заместителей также увеличивается. Интересно отметить, что численная оценка энергии гиперконъюгации при использовании метода NBO

значительно ниже: для CH_3CH_2^+ 13 ккал/моль, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}^+$ 21 ккал/моль и $(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$ 26 ккал/моль [49]. Это несоответствие согласуется с общей тенденцией занижения значений в подобных случаях при использовании данного метода, кроме того, влияние структурной релаксации, к примеру, в случае перехода от пирамидальной структуры к планарной может также вносить свой вклад.

1.2.8. ВЛИЯНИЕ СТЕРЕОЭЛЕКТРОННЫХ ЭФФЕКТОВ НА РЕАКЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ

Существует много примеров необычной реакционной способности разнообразных функциональных групп и атомов, которые идут вразрез с принятыми для них электронными эффектами. Здесь мы покажем три примера – акцепторные свойства метокси-группы, донорные свойства атома фтора и реакции амидов, обусловленные нуклеофильным поведением атома азота и карбонильной активностью карбонила.

Для реакции циклизации, представленной на Рисунок 21, наблюдается высокая региоселективность, которая может быть объяснена только акцепторными свойствами метокси-группы [50].

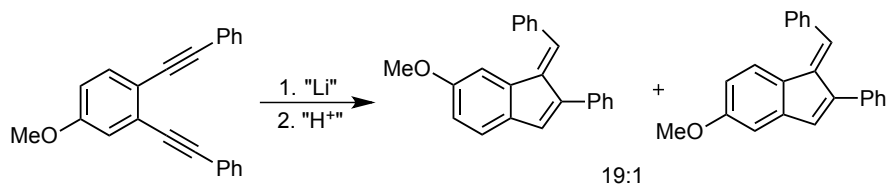


Рисунок 21 – Пример, когда метокси-группа является акцептором. [53]

Донорные свойства фтора часто проявляются в различных областях органической химии, но при этом остаются недооцененными. К примеру, при электрофильном ароматическом замещении фтор активирует *para*-положение, но в ряде учебников для студентов написано обратное. Цитата Розенталя и Шустера гласит «Удивительно, что реакции в *para*-положение PhF протекают, как правило быстрее, чем для бензола. Кроме того, электрофильное ароматическое замещение PhF приводит к получению 90% *para*-замещенного продукта, в то время как для других галогенбензолов характерна смесь *ortho*- и *para*-замещенных продуктов, близкая по соотношению к статистическому распределению. Это не объяснено и даже не описано в большинстве учебников по органической химии даже продвинутого уровня» [51].

Амидная связь является очень прочной и амиды являются одной из наименее реакционноспособных функциональных групп в органической химии. Такие свойства являются важной особенностью для амидных фрагментов как строительных блоков для жизненно важных

систем, однако это также означает, что реакции с селективным расщеплением амидной связи трудновыполнимы. Однако в некоторых случаях наблюдается нехарактерная для них реакционная способность.

На протяжении многих лет после открытия молекулы пенициллина ее структура оставалась загадкой (Рисунок 22). Проблема заключалась в разногласиях между спектроскопическими данными и наблюдаемой реакционной способностью. Р. Робинсон отмечал, что пенициллин обладает необычайно высокой реакционной способностью в реакциях гидролиза и соответственно не может быть амидом, так как они, как правило, устойчивы по отношению к гидролизу [52]. Р. Вудворд высказал предположение, что это может быть в случае, если амидная часть находится в четырехчленном кольце и неподеленная пара атома азота вынуждена быть повернута так, что сопряжение между ней и карбонилем исчезает или, по крайней мере, значительно уменьшается. Таким образом, при помощи стереоэлектронных рассуждений удалось прийти к классической β -лактамовой структуре **27** важного антибиотика. Дезактивация донорной способности азота приводит к описанному увеличению электрофильности карбонильного фрагмента пенициллина по сравнению с обычными амидами, что объясняет отличия его реакционной способности.

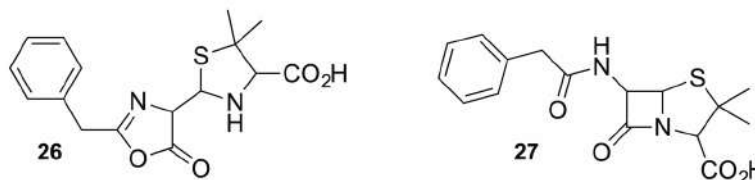


Рисунок 22 – Две предполагаемые в 1944 году структуры пенициллина.

Есть другое историческое последствие таких свойств β -лактамов, а именно: их реакционная способность играет важную роль в одной из ключевых стадий синтеза Таксола (**30**) по Холтону (Рисунок 23) [53].

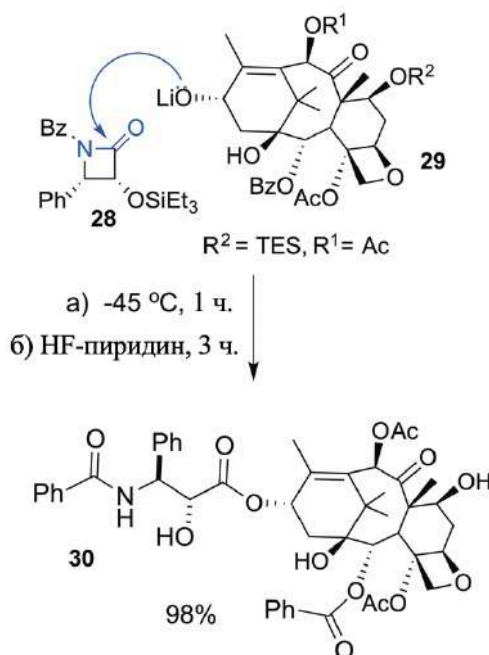


Рисунок 23 – Синтез таксола по Холтону.

В последнее время «скрученные» (так мы будем далее по тексту называть амиды, имеющие в англоязычной литературе термин «twisted») амиды привлекают все больше внимания и для экспериментов, и для теоретических исследований из-за своих необычных структурных свойств и реакционной способности [54].

При отсутствии дезактивации атомы азота скрученного амида **41** могут реагировать с C-электрофилами в мягких условиях (Рисунок 24). Эта реакция приводит к высокореакционноспособным ионам **41⁺**, а затем происходит селективное раскрытие кольца по связи $\sigma_{\text{C-N}}$, которая лучше всех выравнена с π -системой карбонила [55].

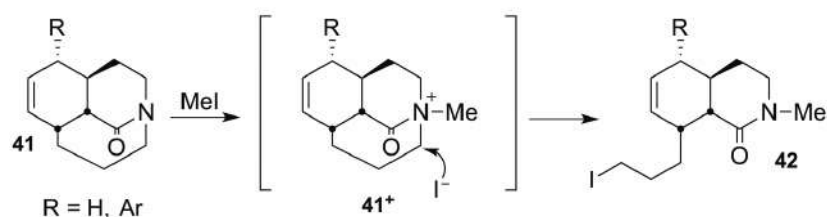


Рисунок 24 – Селективный разрыв C-N связи в мягких условиях.

Региоселективность реакций скрученных амидов с электронодефицитными молекулами также отличается. К примеру, для ненапряженных амидов и лактамов протонирование атома кислорода выгоднее, чем азота на 10-15 ккал/моль, а для напряженных бициклических лактамов, наоборот, протонирование атома азота выгоднее на 20 ккал/моль (к примеру, «2 хинуклидон и 1-азадамантан-2-он») [56, 57].

Карбонильная группа скрученных анти-Бредтовских амидов по реакционной способности напоминает типичные кетоны. Такие амиды более чувствительны к гидролизу и обладают рядом интересных особенностей. К примеру, **43** образует устойчивые тетраэдрические интермедиаты (Рисунок 25). Он совмещает реакционную способность аминов (легко протонируется в **45**) и кетонов (вступает в реакцию олефинирования Виттига с получением **44**) [58]. Структурные параметры скрученных амидов близки к расчетным данным для переходного состояния цис/транс-изомеризации амидов [59]. Такие скрученные амиды могут использоваться в качестве моделей для понимания структурных и электронных эффектов, существующих в сайтах связывания ротамаз, энзимов, играющих важную роль в фолдинге белков и передаче сигнала в клетках иммунной системы.

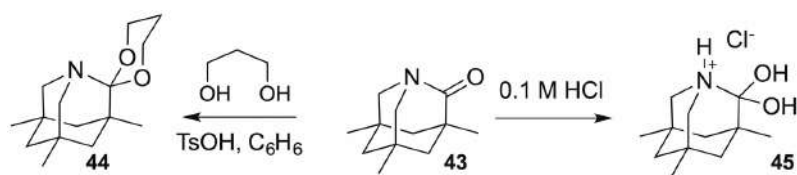


Рисунок 25. Реакции 1-аза-2-адамантанона.

Карбонильную группу амида **46** можно превратить в аминокарбен **48** [60] (Рисунок 26(а)) или восстановить по Кижнеру-Вольфу (Рисунок 26(б)) [61]. Восстановление таких лактамов с помощью NaBH_4 (в случае планарных амидов реакция не идет) протекает без проблем и приводит к получению стабильных полуаминалей типа **50** (Рисунок 26(б)). Кроме того, было описано осуществление ряда классических реакций карбониллов, таких как присоединение металлоорганических реагентов, реакцию Тэббе-Петасиса [62] и эпексидирование по Кори-Чайковскому [63].

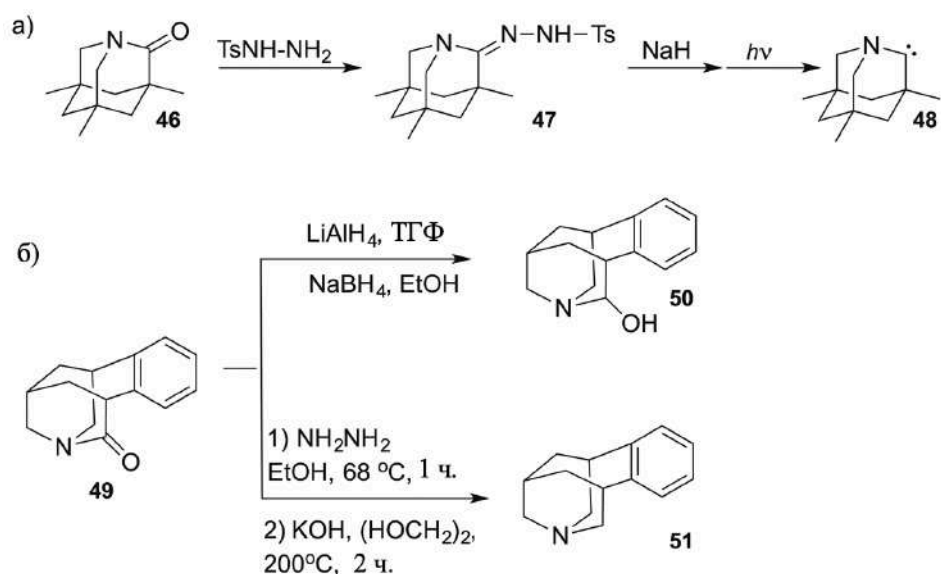


Рисунок 26 – Реакции восстановления скрученных амидов.

Синтез скрученных амидов является сложной задачей и требует нестандартного подхода из-за их неустойчивости [64]. Тани и Штольц синтезировали 2-оксохинуклидин **53**, используя внутримолекулярное увеличение кольца по Шмидту, где движущей силой является выделение N_2 . Это соединение было выделено в виде тетрафторборатной соли **53**, что нехарактерно для амидов и является еще одним признаком схожести в реакционной способности с аминами (Рисунок 27).

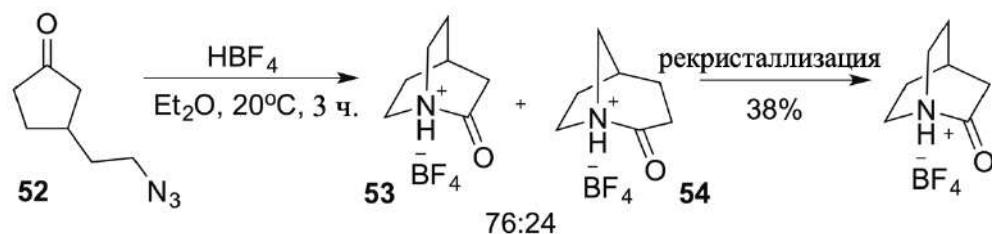


Рисунок 27 – Синтез тетрафторбората 2-оксохинуклидина по тани и штольцу.

Наличие уникальной электронной структуры у скрученного амида **55** (Рисунок 28) приводит к быстрому гидролизу амидной связи в мягких условиях [65].

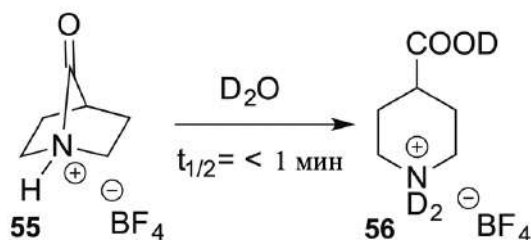


Рисунок 28 – Быстрый гидролиз бициклических напряженных амидов.

Зостак предложил использовать иной тип активации амидной связи при помощи нарушения стандартного амидного взаимодействия, с целью осуществления метал-катализируемых реакций. Очевидно, что возможность применения катализаторов на основе низковалентных металлов в мягких условиях ограничена тем, что нарушение амидного сопряжения приводит к энергетическому штрафу до 15-20 ккал/моль. Одним из подходов для решения этой проблемы стала идея введения нескольких карбонильных групп (превращение в имида), таким образом, роль взаимодействий с каждой конкретной $-C=O$ группой снижается (Рисунок 29). Этот метод был успешно использован для проведения реакций по $N-C(O)$ связи: активации $C-N$ связи переходным металлом [66] и реакциях кросс-сочетаний [67, 68, 69, 70]. В зависимости от катализатора амиды могут выступать в роли доноров арильной или ацильной группы.

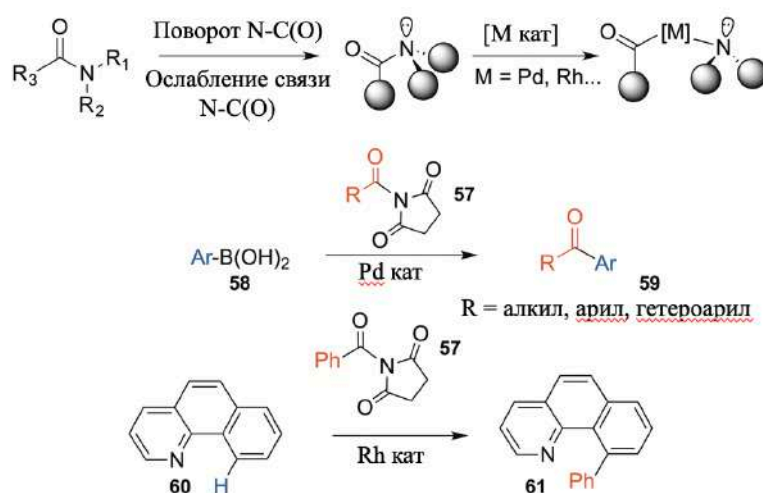


Рисунок 29 – Активация $C-N$ связи переходным металлом и реакции кросс-сочетаний имида.

Другим примером изменения реакционной способности при нарушении сопряжения являются третичные енамиды [71]. В отличие от обычных амидов, в данном случае стерические требования приводят к нарушению положений в окружении карбонильной группы. Это приводит к тому, что неподеленная пара на азоте у соединения **62** реагирует как енамин и увеличивается нуклеофильность β -атома углерода связи $C=C$ (Рисунок 30).

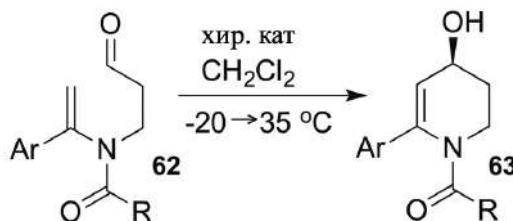


Рисунок 30 – Влияние уменьшения сопряжения на реакционную способность третичного енамида.

В случае амидов можно выделить четыре основных метода нарушения взаимодействий, приводящие к необычной реакционной способности (Рисунок 31), они могут быть вызваны как структурными требованиями, так и электронными эффектами.

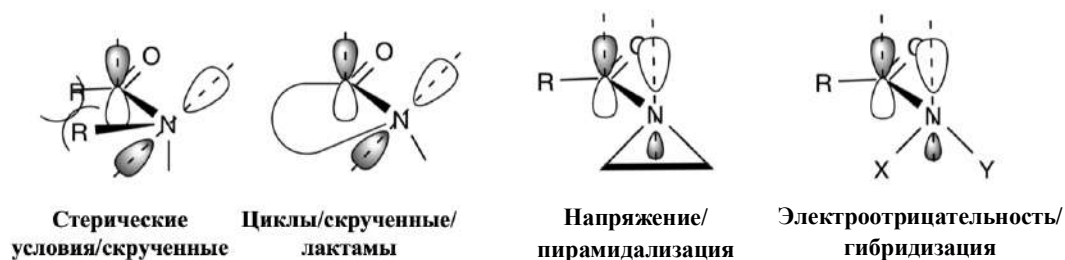


Рисунок 31 – Нарушение взаимодействий, приводящее к необычной реакционной способности амидов. [12]

Таким образом, стереоэлектронные эффекты могут служить объяснением существенным изменениям реакционной способности и открывать новые пути синтеза. Однако из-за недостатка общего подхода к описанию таких явлений эти реакции мало применяются.

1.3. ИЗОНИТРИЛЫ. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ.

Первые свободные органические радикалы были обнаружены в 1900 году, однако роль радикалов как промежуточных продуктов реакции была подробно описана и признана только около 30 лет назад. За последние десятилетия было разработано много новых путей образования различных видов органических радикалов и их последующих превращений. На сегодняшний день успехи химии радикалов позволяют ученым использовать эти методы в качестве рутинного и универсального инструмента при синтезе полимеров, малых молекул.

По сравнению с другими видами углерод-центрированных радикалов, имидаильные радикалы уникальны по своей структуре, способам образования и реакционной способности. Как изоэлектронные эквиваленты ацильных радикалов, имидаильные радикалы были впервые описаны более 50 лет назад, а подробный обзор, охватывающий их историю, образование, структуру и реакционную способность, был опубликован только в 2007 году [72].

За последние десятилетия использование изонитрилов в органическом синтезе сыграло решающую роль в развитии синтеза химически разнообразных соединений. Эти методы широко применялись как в органической и медицинской химии, так и в химии полимеров. В последнее время все больше внимания уделяют реакциям с участием имидаильных радикалов, при помощи которых можно получить широкий круг соединений (Рисунок 32), включая функционализированные гетероциклы, нитрилы, имины и тд. [73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81]

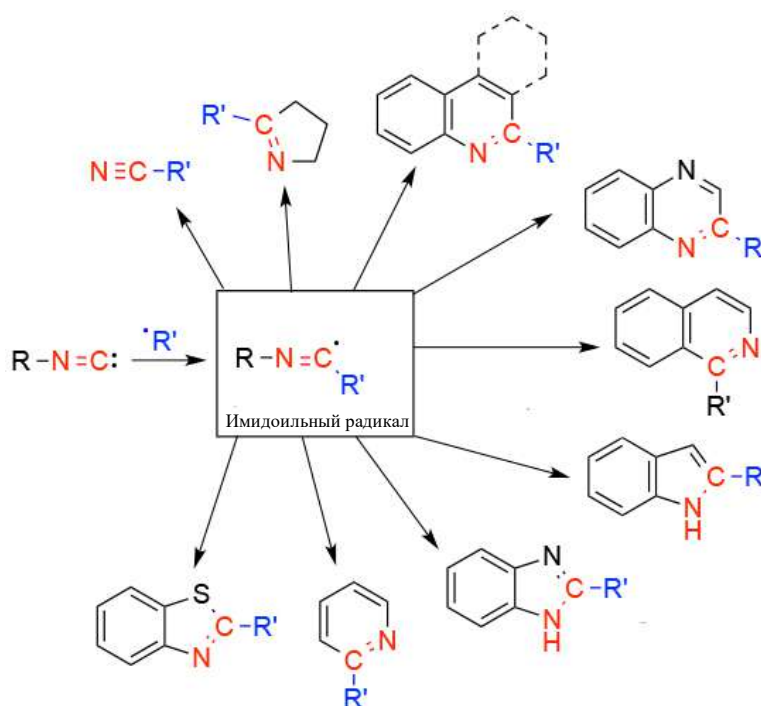


Рисунок 32 – Примеры типов соединений, синтезируемых с участием имидоильного радикала.

Важной особенностью изонитрилов является возможность образовывать две новые связи на концевом атоме углерода. Эта способность изонитрилов играет ключевую роль в реакциях Пассерини и Уги (Рисунок 33, слева) [82,83, 84]. Возможность такого образования связей также приводит к существованию радикальных каскадов с изонитрилами, которые иногда называют “изонитриловая вставка” (Рисунок 33, справа).

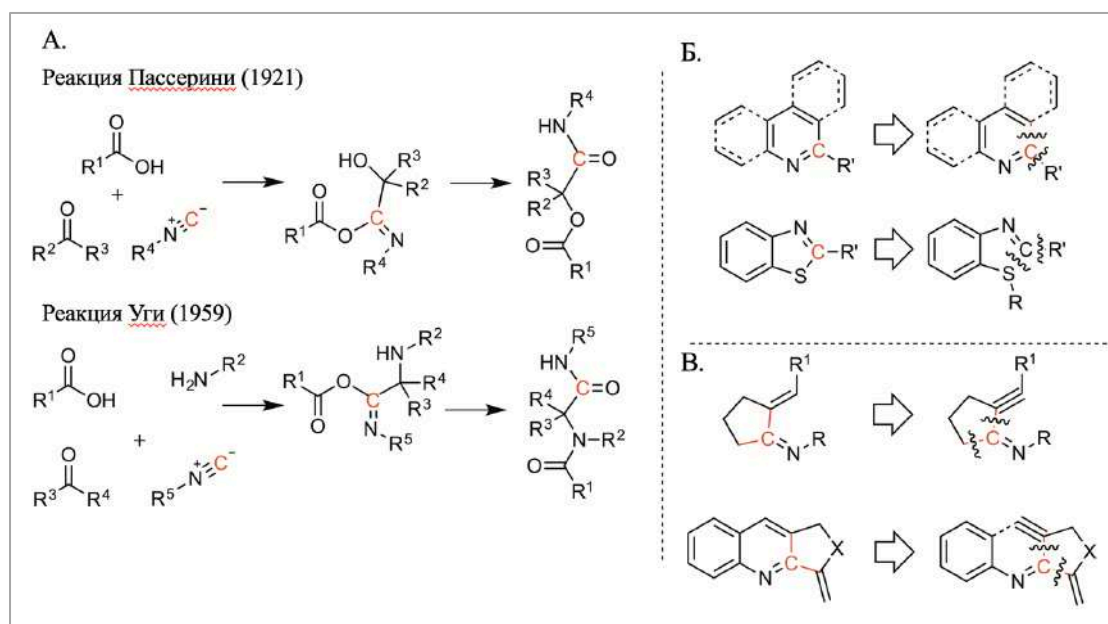


Рисунок 33 – а) Мультикомпонентные реакции с изонитрилами. б), в) Реакции радикального аннелирования, где углерод изонитрила находится в новом цикле.

Куран и коллеги использовали изонитрилы в качестве акцепторов радикалов в ряде разнообразных радикальных каскадов для построения N-гетероциклов (Рисунок 33) [85]. К примеру, реакции [4+1] радикального аннелирования дают новые возможности получения соединений, играющих важную роль в медицине, [86, 87, 88, 89, 90, 91, 92] включая противоопухолевый препарат, камптотецин. Радикальное [4+1] аннелирование γ -иодалкинов или иодонитрилов также применялось для получения конденсированных пента пиридинов и пиразинов [93]. Нанни и коллеги использовали радикалы с гетероатомом для синтеза циклопентаквиноксалинов [94]. Размер образующегося цикла определяется циклизацией интермедиата имидоилового радикала (к примеру, в случае [4+1] аннелирования – 5-экзо). Потенциал 4-экзоциклизации радикала, образующегося из второй компоненты аннелирования, на первом этапе ниже, чем потенциал присоединения этого радикала к изонитрилу. Но на этапе присоединения добавляется дополнительный атом углерода между функциональной группой и радикалом. Тогда циклизация может протекать по более выгодному 5-экзо пути. Это очень элегантный и детально продуманный процесс некоего «соревнования» межмолекулярной и двумя внутримолекулярными радикальными реакциями. Кинетические требования накладывают некоторые ограничения на размер циклов, которые можно таким образом получать. Однако их можно преодолеть при помощи внутримолекулярной ловушки радикалов на изонитриле. Существует большое число примеров, иллюстрирующих применение данного метода с бифениловым изонитриловым каскадом для получения шестичленных циклов, включая замещенные фенантридины, изоквинолины, пиридины и т.д. (Рисунок 34, справа) [95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110].

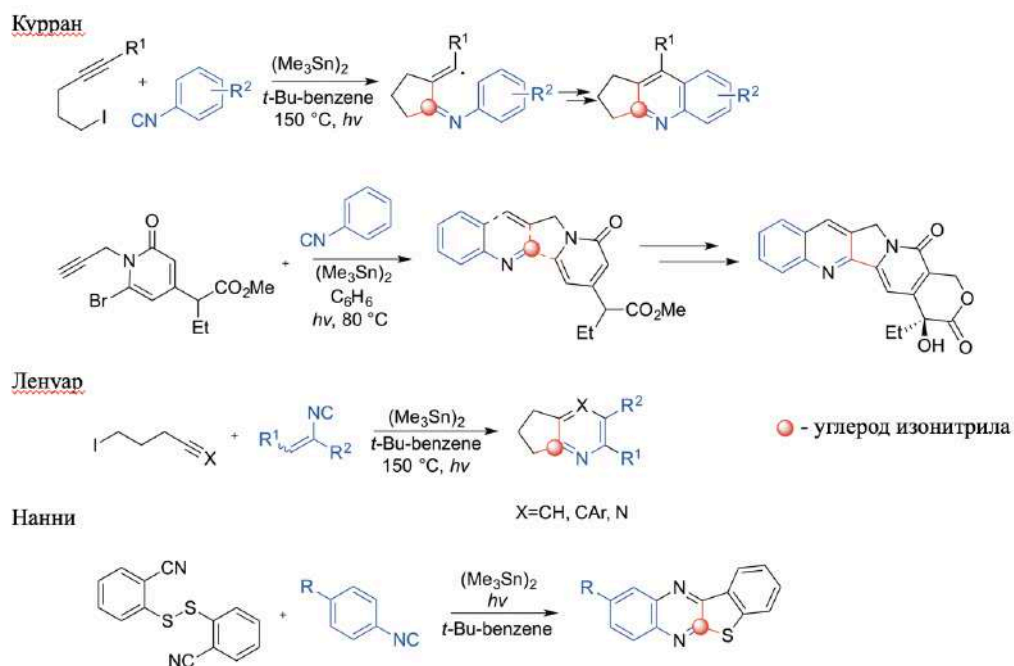


Рисунок 34 – Примеры реакций радикального аннелирования, где углерод изонитрила «встраивается» и соединяет две имеющиеся ранее функциональные группы второго реагента.

Эти примеры наводят на мысль о своеобразной биполярности изонитрилов. Если изонитрилы представляют собой поляризованные алкины, которые могут реагировать как карбены, [31] когда происходит переход от свойств алкинов к свойствам карбенов? Сохраняют ли изонитрилы алкиновую природу в переходном состоянии (ПС) или это происходит до него? Ответить на данные вопросы необходимо для понимания и возможности контролировать реакционную способность изонитрилов.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. ВВЕДЕНИЕ В ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашей работе мы рассматривали различные типы взаимодействий, как внутримолекулярные, так и межмолекулярные, схематически представленные на Рисунок 35.

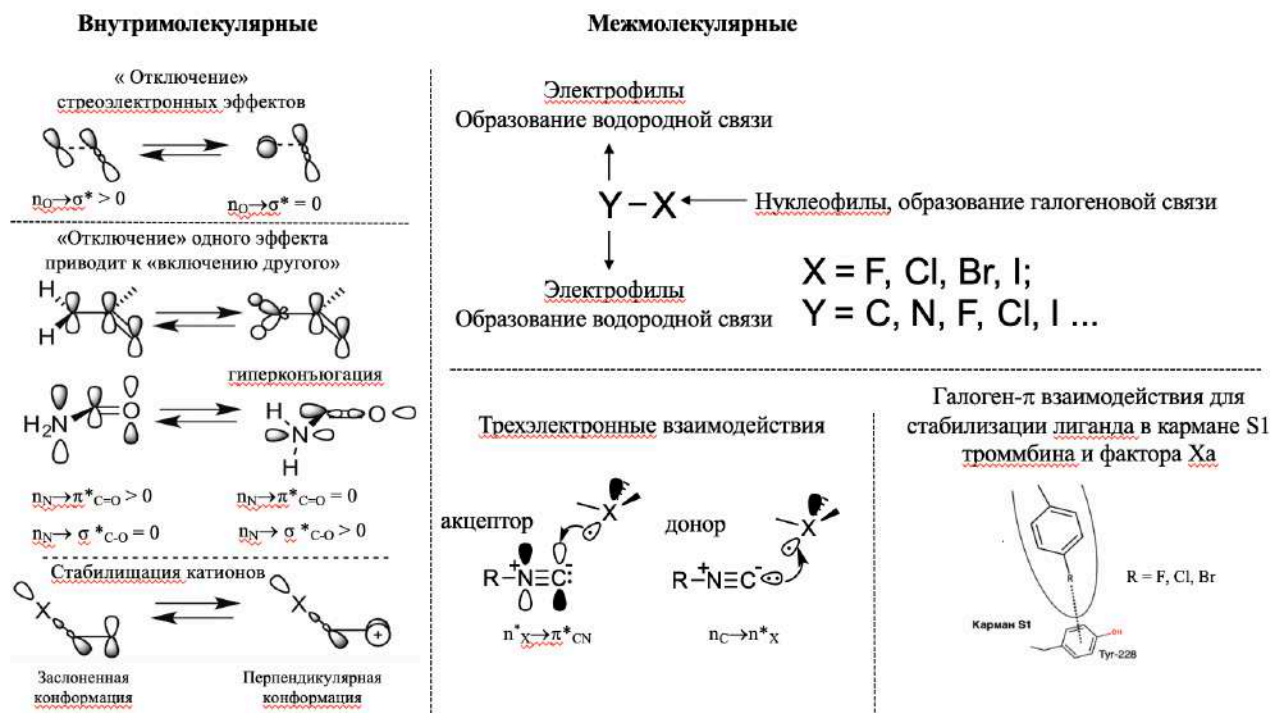


Рисунок 35 – Общее изображение типов взаимодействий, рассматриваемых в нашей работе.

Если стоит задача поменять донор на акцептор, как правило, необходимо провести химическое превращение. Однако существуют более интересные случаи, когда донорно-акцепторные свойства, а соответственно и реакционную способность, можно контролировать при помощи групп, которые могут быть как донорами, так и акцепторами в зависимости от их положения в пространстве по отношению к остальной части молекулы. Такие группы в литературе называют *стереоэлектронные хамелеоны* [12]. Далее более подробно будут рассмотрены такого рода превращения из доноров в акцепторы и обратно, вызванные конформационными изменениями или введением дополнительного атома между функциональными группами. Такие изменения могут привести к интересным последствиям, включая изменение стабильности, реакционной способности и т.д. Также будут описаны разнообразные примеры – от высокореакционноспособных интермедиатов (как заряженных, так и нейтральных) до относительно стабильных молекул.

2.2. МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Ряд широко распространенных соединений, таких, как простые эфиры, сульфиды, амины, фосфины и даже галогениды, также можно считать стереоэлектронными хамелеонами. Действительно, хамелеонная природа этих групп проявляется в супрамолекулярных взаимодействиях, таких, как «пниктогенное», «халькогенное» и «галогенное» связывание (Рисунок 36) [111]. Области с высокой электронной плотностью соответствуют расположению неподеленных пар, которые могут служить мишенями для электрофилов или партнерами для Н-связи. С другой стороны, область с более низкой электронной плотностью может выступать в роли акцептора и реагировать с нуклеофилами или другими агентами, образующими галогеновые связи.

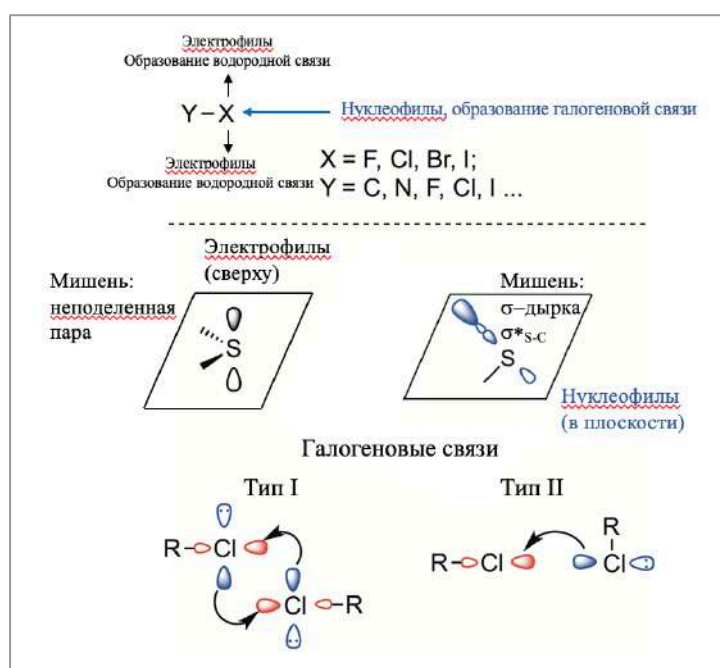


Рисунок 36 – Сверху: различия в образовании водородных и галогеновых связей, снизу: два типа галогеновых связей.

Типичными примерами донорно-акцепторных супрамолекулярных взаимодействий являются галогеновые связи (Halogen Bonds) (Рисунок 36) [112,113]. Перенос заряда, электростатические, дисперсионные и поляризационные взаимодействия используются для объяснения природы галогеновой связи. Галогены также максимизируют свои орбитальные взаимодействия и ведут себя как стереоэлектронные хамелеоны [114, 115]. В галогеновых связях II типа хорошо видна хамелеонная природа галогена, который может выступать и в роли донора, и в роли акцептора. В случае связи I типа обе молекулы выступают и в роли донора, и в роли акцептора одновременно.

Супрамолекулярное хамелеонное поведение проявляется интересным способом в реакциях, где супрамолекулярные взаимодействия приводят к образованию связи и влияют на ход реакции. В таких системах орбитальные взаимодействия играют важную роль в стабилизации образующихся отрицательного или положительного заряда. Богер и коллеги описали реакцию Дильса-Альдера, в которой получается один продукт, являющийся результатом *эндо*-присоединения [116]. При такой геометрии неподеленная пара на азоте в **63** и σ^*_{C-O} диенофила **64** антиперепланарны (Рисунок 37). Отсутствие подобного стабилизирующего взаимодействия в случае *экзо*- помогает объяснить такую высокую селективность данной реакции.

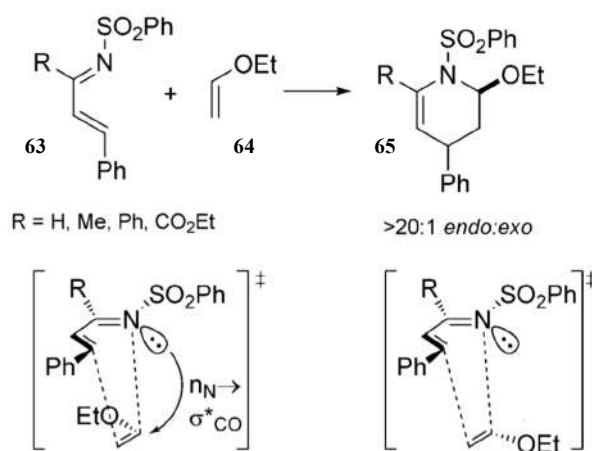


Рисунок 37 – Использование двух «супрамолекулярных хамелеонов» для контроля реакционной способности и региоселективности.

С одной стороны, образование новых σ -связей в цикле и наблюдаемая региоселективность объясняются взаимодействиями $\pi_{алкен} \rightarrow \pi_{диен}$, в которых диен выступает в роли акцептора. С другой стороны, стереоселективность реакции объясняется взаимодействием $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$, где алкен играет роль акцептора.

2.2.1. Изонитрилы

Изонитрилы (изоцианиды) сочетают в себе разнообразную реакционную способность и дихотомию, двойственность электронных свойств. В зависимости от ситуации, изонитрил можно рассматривать как устойчивый карбен или как гетероаналог алкина. Второй случай согласуется с природой молекулярных орбиталей и распределением электронной плотности в основном состоянии. Алкины и изонитрилы имеют ряд общих черт: алкинильный анион является полным изоэлектронным аналогом изонитрила. Изонитрилы и алкины можно рассматривать как «ядерные протомеры», которые можно превращать друг в друга посредством некоего гипотетического процесса. А именно: ядро внутреннего атома углерода алкинов «захватывает» крайний атом водорода и становится азотом азота. При этом меняется распределение электронной плотности, однако, природа молекулярных орбиталей остается аналогичной алкинам (только связь C-H в sp -гибридизации у алкинов становится неподеленной парой для изонитрилов). Например, 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 (Рисунок 38).

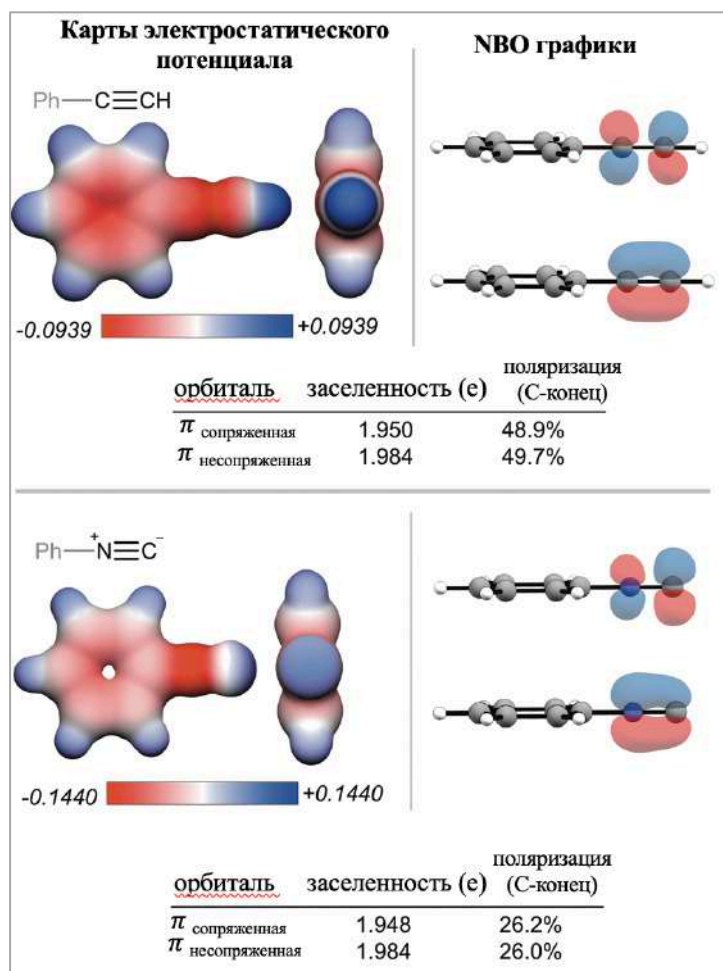


Рисунок 38 – Карты электростатического потенциала и NBO анализ π -связей алкинов и изонитрилов.

Несмотря на сходство с алкинами, у изонитрилов есть ряд интересных стереоэлектронных особенностей. Например, на картах электростатического потенциала для изонитрила на С конце видна σ -дырка. Было показано, что σ -дырки могут влиять на устойчивость и реакционную способность супрамолекулярных систем [117]. Кроме того, у изонитрила π^* -орбиталь значительно сильнее поляризована по сравнению с алкином из-за разности в электроотрицательности между углеродом и азотом (Рисунок 38).

Результат реакции присоединения к алкинам и изонитрилам разительно отличается. Присоединение к алкинам протекает в 1,2 положения, новые связи образуются на разных атомах углерода, а изонитрилы реагируют как «1,1 синтоны», две новые связи образуются на концевом атоме углерода. Это соответствует идее о скрытой карбеновой природе изонитрилов. (Рисунок 39) Интересно отметить, что 1,1-присоединение не поддается классификации типа «Марковниковское» и «анти-Марковниковское», которые относятся к процессам 1,2-присоединения; для случая изонитрилов можно ввести термин «не-Марковниковское» присоединение.

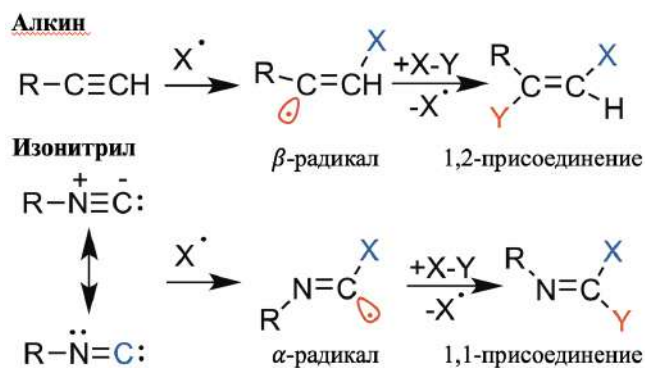


Рисунок 39 – Изонитрилы и алкины изоэлектронны, однако в случае изонитрилов в радикальных реакциях идет 1,1-присоединение.

Мы начнем рассмотрение данного процесса с детального изучения протекания реакции PhNC с метилом (метильным радикалом). Наша цель состоит в том, чтобы ответить на ранее заданный вопрос: когда изонитрильная группа начинает проявлять свой скрытый карбеновый характер, до или после ПС? Эти знания помогут в предсказании и планировании реакций радикального присоединения к изонитрилам.

Другой целью нашей работы является оценка природы взаимодействий между радикалами и изонитрилами, рассмотрение орбитальных, стерических и электростатических эффектов. Чтобы ответить на эти вопросы, мы провели ряд вычислений, направленных на изучение реакционной способности фенилизонитрила по отношению к различным радикалам на одном теоретическом уровне. Мы рассмотрели ряд алкильных и арильных радикалов, а также

несколько радикалов с гетероатомами. Мы использовали радикалы с разной нуклеофильностью и электрофильностью, чтобы глубже понять хамелеонную природу изонитрилов и роль электростатических и орбитальных эффектов. Мы также провели количественную оценку орбитальных взаимодействий при помощи анализа методом NBO.

Также после определения активационных барьеров для реакций радикального присоединения, мы сравнили результаты реакций с алкенами и алкинами с целью предоставления рекомендаций по использованию реакций с изонитрилами.

Как мы обсуждали ранее, изонитрилы и алкины изоэлектронны. Однако в случае алкинов в реакциях радикального присоединения образуются β -радикалы (то есть радикальный центр образуется у вицинального атома по отношению к месту атаки радикала), а для изонитрилов – α -радикалы (т.е. радикальный центр образуется непосредственно в точке атаки). Интересно, что анализ геометрий и электронных структур показывает, что ПС в реакциях радикального присоединения для алкинов и изонитрилов похожи. В обоих случаях, присоединение идет как атака тройной связи по траектории Бюрги–Дуница.

Чтобы детально понять эти реакции радикального присоединения, мы проанализировали перераспределение спиновой плотности во время реакции.

Первоначально спиновая плотность сосредоточена на реагирующем радикале X (X=Me на Рисунок 40). Когда радикал становится ближе к изонитрилу, наблюдается небольшое, но значительное накопление радикального характера на атоме азота на расстоянии 2.4–2.2 Å в предпереходном состоянии. На этом расстоянии концевой углерод изонитрила (то есть, α -атом) имеет меньшую спиновую плотность, чем атом азота (то есть 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 радикальный характер α -углерода значительно выше, чем у β -азота. На более коротких расстояниях C–X, спиновая плотность на α -углероде продолжает увеличиваться (до 80%), а для β -азота остается практически постоянной (около 20%).

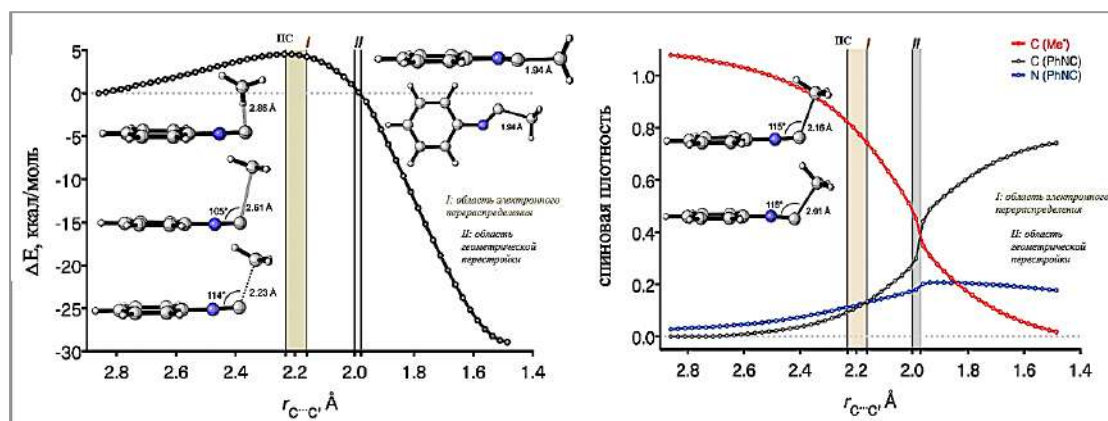


Рисунок 40 – Профиль потенциальной энергии и изменение плотности спина при присоединении радикала Me к PHNC.

Эти данные показывают, что радикальное присоединение к изонитрилам действительно начинается как атака π -системы и первоначально идет через β -радикал со спиновой плотностью на N центре. Однако параллельно с этим низкоэнергетическая sp -гибридизованная неподеленная пара углерода в изонитриле начинает регибридизоваться [118] в более высокоэнергетическую sp^2 неподеленную пару в процессе образования связи C-X. На расстоянии в 2 Å происходит внутримолекулярный перенос заряда от неподеленной пары углерода к зарождающейся радикальной орбитали азота, проходя состояние, соответствующее α -радикальному продукту.

Эти изменения объясняют принципиально разные геометрии ПС и продуктов радикального присоединения к фенилизонитрилу. Из двух ортогональных π -орбиталей изонитрилов атакующий радикал выбирает ту, которая сопряжена с π -системой бензола. После ПС, когда образующийся радикальный центр на азоте превращается в неподеленную пару при переносе электронов с помощью «регибридизации» (Рисунок 41), кольцо вращается, чтобы выровняться с π -связью вместо неподеленной пары азота.

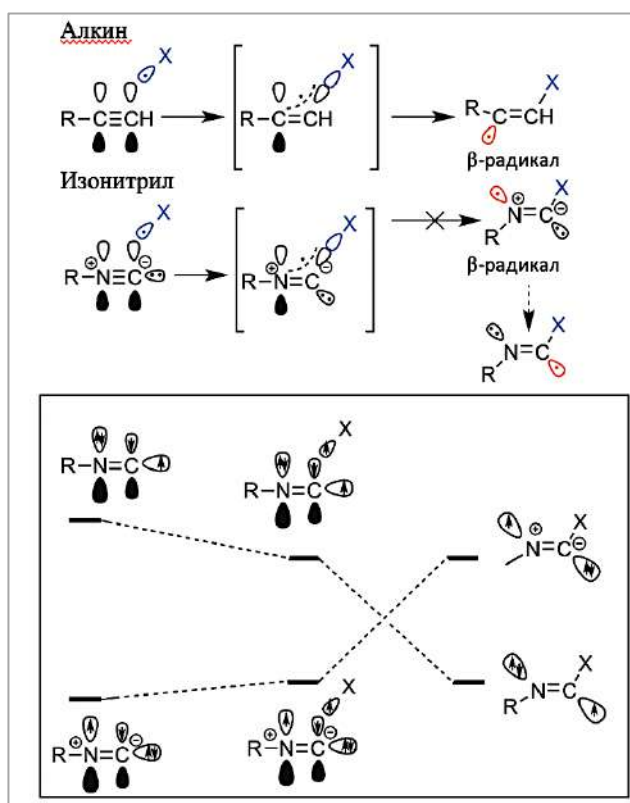


Рисунок 41 – Сравнение радикального присоединения к алкинам и изонитрилам.

Основной структурой является та, где плотность сосредоточена на α -углероде, однако, взаимодействие между неподеленной парой на азоте и радикалом достаточно сильное и играет важную роль в стабилизации радикала (связь 2с,3е) [119, 120]. Эти взаимодействия играют важную роль в структуре и реакционной способности. Например, π -система фенила не сопряжена с радикальным центром в дифенилимидоильном радикале (в отличие от Ph-замещенного винильного радикала). Поскольку центр радикала уже стабилизируется трехэлектронной связью, C-конец кольца выравнивается с π -системой N=C вне плоскости (Рисунок 42). Перпендикулярная конформация выше по энергии ($\Delta H = 0.3$ ккал/моль, $\Delta G = 0.6$ ккал/моль).

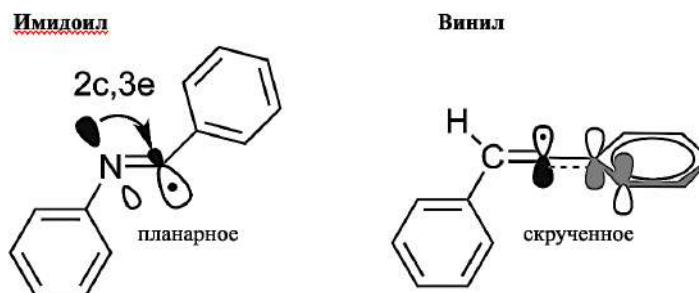


Рисунок 42 – Сравнение Ph-замещенных радикалов.

Это согласуется с результатами оценки естественных зарядов на протяжении всей реакции. В то время как α -углерод изонитрила остается неизменным, на азоте наблюдается небольшое уменьшение его отрицательного заряда с резким изменением в области II, как показано на Рисунок 40. Наиболее сильное изменение происходит на атакующем радикале, его отрицательный заряд постоянно увеличивается за счет присоединения к изонитрилу.

Учитывая донорно-акцепторные (хамелеонные) свойства изонитрилов, мы исследовали поведение фенилизонитрила с радикалами различной природы. Прежде чем перейти к дальнейшему обсуждению, стоит сделать несколько технических комментариев. Отрицательные значения энтальпийных барьеров указывают на наличие пред-реакционных комплексов между радикалом и изонитрилом. В нескольких случаях мы рассчитали структуры таких комплексов. Во всех случаях комплексы слабые и неблагоприятны с точки зрения энтропийных факторов (Рисунок 43). Мы решили оценивать барьеры и энергию реакций относительно исходных реагентов.

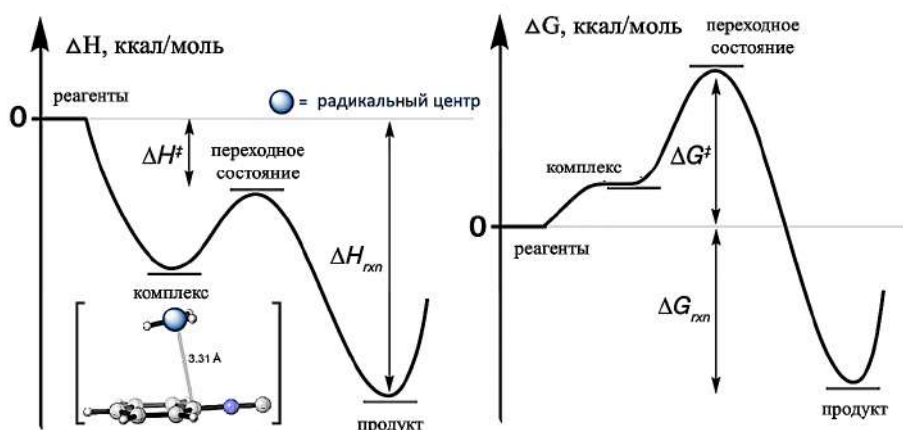


Рисунок 43 – Из-за возможности образования комплексов барьеры активации могут быть ниже, чем энергии отдельных реагентов. Показан пример для Ме-радикала и PhNC. Справа: образование комплексов может быть выше по энергии за счет энтропийного штрафа за соединение двух молекул вместе.

2.2.1.1. АЛКИЛЬНЫЕ РАДИКАЛЫ.

Мы начали с алкильных радикалов с различным числом алкильных групп у радикального центра. Расчеты Йошиды и коллег (B3LYP) показали достаточно низкую энергию активации присоединения метильного радикала к PhNC (10.7 ккал/моль при 298 К) [121]. Наши расчеты ((U)M06-2X(D3)) привели к близким результатам (13 ккал/моль при 298 К и 16 ккал/моль при 363 К). Кроме того, энтальпийная составляющая барьера составляет всего 5.7 ккал/моль, что указывает на то, что большая часть барьера свободной энергии обусловлена неблагоприятным энтропийным вкладом в бимолекулярный процесс при повышенных температурах.

Рассчитанный барьер свободной энергии довольно низок, он на 7-10 ккал/моль ниже по сравнению с присоединением метильного радикала к фенилацетилену и стиролу (см. ниже).

Таблица 1 – Сравнение разных методов функционала плотности для присоединения Me и Ph-радикалов к PhNC (6-311++G(d,p))

Метод	Me				Ph			
	$\Delta H^\ddagger$	ΔH_{rxn}	$\Delta G^\ddagger$	ΔG_{rxn}	$\Delta H^\ddagger$	ΔH_{rxn}	$\Delta G^\ddagger$	ΔG_{rxn}
(U)M06-2X-D3	5.1	-25.6	12.6	-15.7	0.1	-38.7	9.6	-26.9
(U) ω B97X-D2	3.5	-28.6	12.7	-18.8	-0.8	-41.6	8.2	-30.2
(U)B3LYP	4.8	-40.0	12.0	-16.4	6.1	-34.1	14.7	-22.7
(U)B3LYP-D3	3.0	-26.6	10.2	-17.0	-0.9	-40.1	7.9	-29.5

Затем мы расширили наши расчеты и включили больше алкильных радикалов, различных по устойчивости и размеру. Эти результаты показали влияние данных факторов на ход реакции. Несмотря на увеличение стабильности и размера радикалов, энтальпии активации снижаются с 5.1 до 0.6 ккал/моль при переходе от Me к *t*-Bu (Таблица 2).

Таблица 2 – Энергии присоединения алкильных радикалов к PhNC.

R	$\Delta H^\ddagger$	ΔH_{rxn}	$\Delta G^\ddagger$	ΔG_{rxn}
Me	5.1	-25.6	12.6	-15.7
Et	3.4	-23.7	13.9	-12.0
<i>n</i> -Pr	3.2	-24.4	14.6	-12.1
<i>i</i> -Pr	2.4	-22.7	13.2	-10.4
<i>t</i> -Bu	0.6	-21.8	11.8	-9.0

Данный тренд показывает корреляцию рассчитанных энтальпий активации и нуклеофильности (значения w) [122] алкильных радикалов. Также наблюдается корреляция энтальпии активации с положительным зарядом на углеродном радикальном центре (Рисунок 44).

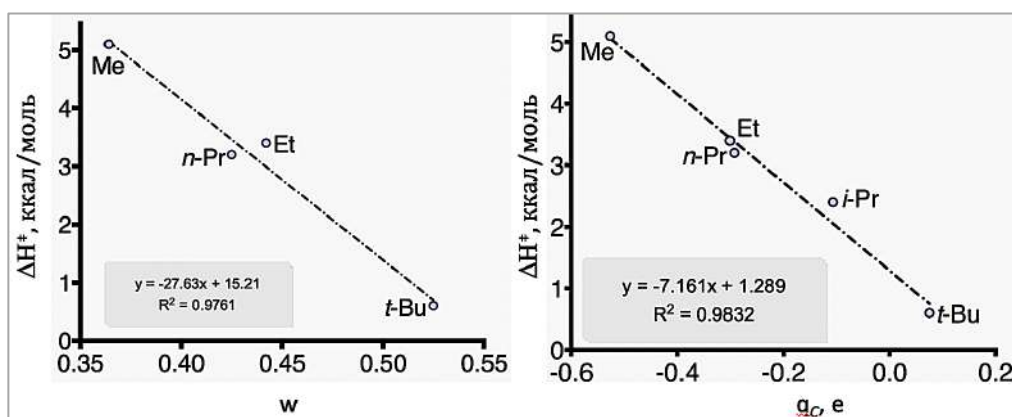


Рисунок 44 – Зависимость энthalпии активации от нуклеофильности (Слева, значения w) [125] и от положительного заряда на углероде (Справа).

Однако в случае энергетических барьеров $\Delta G^\ddagger$ наблюдается более сложная зависимость (Рисунок 45). От Me к n -Pr значения $\Delta G^\ddagger$ увеличиваются ($Me < Et < n$ -Pr), но далее для больших радикалов i -Pr и t -Bu барьеры становятся ниже. Это поведение нельзя объяснить увеличением стерических факторов для более замещенных радикалов, так как для самого большого из пяти рассматриваемых алкильных радикалов присоединение протекает быстрее всего.

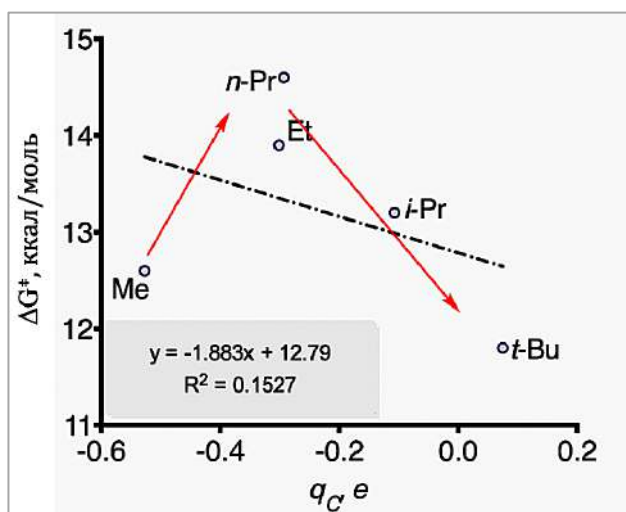


Рисунок 45 – Зависимость барьеров активации при радикальном присоединении к PhNC от заряда (NBO) на углероде.

Такое интересное поведение связано со своеобразным «перетягиванием каната» между энthalпийными и энтропийными факторами. Природа энтропийных эффектов становится очевидной при рассмотрении геометрий переходных состояний (Рисунок 46).

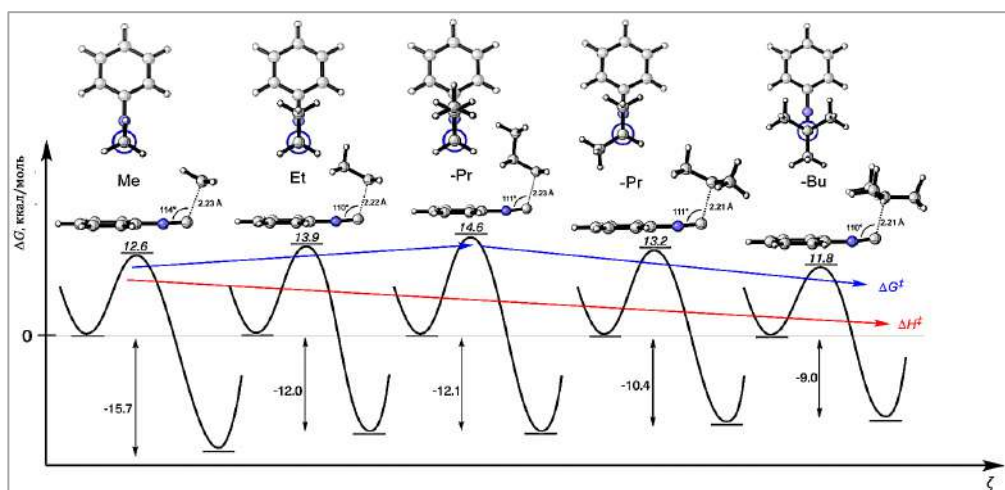


Рисунок 46 – Поверхность потенциальной энергии и строение переходного состояния алкильных радикалов.

В каждом случае радикальная атака изонитрила имеет два стереоэлектронных предпочтения. Одно из них очевидно: направление атаки радикала стремится к наиболее выгодному направлению, выравнивающему образующуюся связь С-С с ароматической π -системой. Второе структурное предпочтение является более сложным: в переходных состояниях одна из связей С-Н/С-С радикального углерода стремится заслонить связь N-C атакуемого изонитрила (Рисунок 46). Эта геометрия и уменьшение углов атаки NCC указывают на наличие стабилизирующего взаимодействия между изонитрилом и алкильными группами. Однако предпочтение конкретной конформации имеет цену ограничения конформационной свободы. Только у двух симметричных радикалов, метила и трет-бутила, где все конформации идентичны, нет этого штрафа.

Низкий барьер у объемного радикала t-Bu иллюстрирует одно из существенных преимуществ изонитрила как акцептора радикалов. На стадии ПС атом углерода в NC имеет небольшое стерическое затруднение даже в случае атаки объемными радикалами. В результате трет-бутильный радикал может полностью проявлять высокую нуклеофильность по сравнению с другими алкильными радикалами [122]. Стерические эффекты играют роль только после того, как связь С-С полностью сформирована в продукте реакции, о чем свидетельствует устойчивое увеличение энергии Гиббса реакции в ряду радикалов: Me > Et > n-Pr > i-Pr > t-Bu. Поэтому стандартная корреляция между барьерами активации и экзотермичностью нарушается для этой группы. Реакция с самой высокой энергией Гиббса (присоединение t-Bu) также является самой быстрой.

2.2.1.2. АРИЛЬНЫЕ РАДИКАЛЫ

Затем мы рассматривали реакции PhNC с арильными радикалами (Рисунок 47). По сравнению с алкильными радикалами барьеры активации арильных радикалов ниже. Отрицательные значения ряда рассчитанных энтальпийных барьеров указывают на наличие пред-реакционных комплексов между радикалом и изонитрилом.

Интересно отметить, что все *para*-заместители (и донорные, и акцепторные группы) немного снижают энтальпию активации и свободные энергии присоединения арильных радикалов по сравнению незамещенным фенилом (Таблица 3). Однако изменения относительно невелики. Наибольший ускоряющий эффект наблюдался для нитрогруппы, таким образом, самый сильный акцептор приводит к наибольшему снижению барьера, однако даже в этом случае только на 1.3 ккал/моль.

Таблица 3 – Энергии присоединения арильных радикалов к PhNC.

R	$\Delta H^\ddagger$	ΔH_{rxn}	$\Delta G^\ddagger$	ΔG_{rxn}
Ph	0.1	-38.7	9.6	-26.9
<i>p</i> -OMePh	-0.6	-40.8	9.3	-29.0
<i>p</i> -FPh	-0.3	-39.8	8.6	-28.4
<i>p</i> -CNPh	-0.8	-38.3	8.5	-26.6
<i>p</i> -NO ₂ Ph	-1.0	-38.3	8.3	-26.7
C ₆ F ₅	—	-40.9	4.8	-29.1

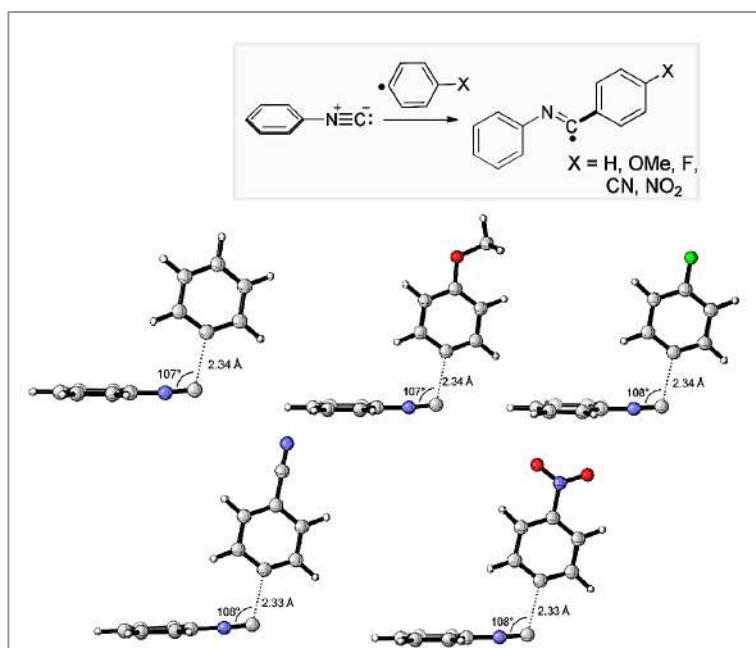


Рисунок 47 – Влияние заместителей в пара-положении на энергию и геометрию переходного состояния.

Как и ожидалось, из-за высокой реакционной способности и электрофильности арильных радикалов, их ПС являются довольно ранними (расстояние С-С примерно 2.34 Å, Рисунок 47). Более того, ранее упомянутое предпочтение связи С-С радикала заслонять связь CN изонитрила наблюдается и для ароматических радикалов. При этих геометриях взаимодействие ароматической π -системы с изонитрилом неэффективно, это объясняет, почему заместители в ароматических кольцах оказывают относительно небольшое влияние на барьеры активации. Присоединение происходит по траектории Бурги-Дуница с углом NCC 107° (немного меньше угла атаки для алкильных радикалов). В ПС два ароматических кольца (радикала и изонитрила) ортогональны друг другу. Две ароматические π -системы выравниваются со связью C=N и затем друг с другом в продукте.

Примечательно, что все барьеры почти полностью состоят из энтропийного вклада, что обусловлено штрафом в бимолекулярном процессе. Во всех случаях, кроме фенила, энтальпия для ПС была отрицательной, что указывает на наличие супрамолекулярных взаимодействий между радикальной и изонитрильной частями, которые больше по величине, чем дестабилизирующие искажения, необходимые для достижения геометрии ПС.

Чтобы детально понять влияние электрофильности радикалов, мы более подробно рассмотрели реакцию с перфторфенильным радикалом (Рисунок 40). Учитывая, что *para*-фтор является донором (электрофильное замещение в *para*-положение фторбензола происходит быстрее, чем для бензола [51]), фтор в *ortho*-положении может выступать в качестве мощного σ -акцептора. Сканирование энергии релаксации позволяет двигаться вдоль внутренних координат реакции и найти переходное состояние при присоединении данного радикала. Это ПС существует только на поверхности свободной энергии. Энтальпия образования связи С-С остается отрицательной на протяжении всего процесса. Тот факт, что наиболее электрофильный из арильных радикалов является наиболее реакционноспособным (Рисунок 48) идет вразрез с тенденцией, описанной ранее, для алкильных радикалов, где для более нуклеофильных радикалов барьеры были ниже (Рисунок 46).

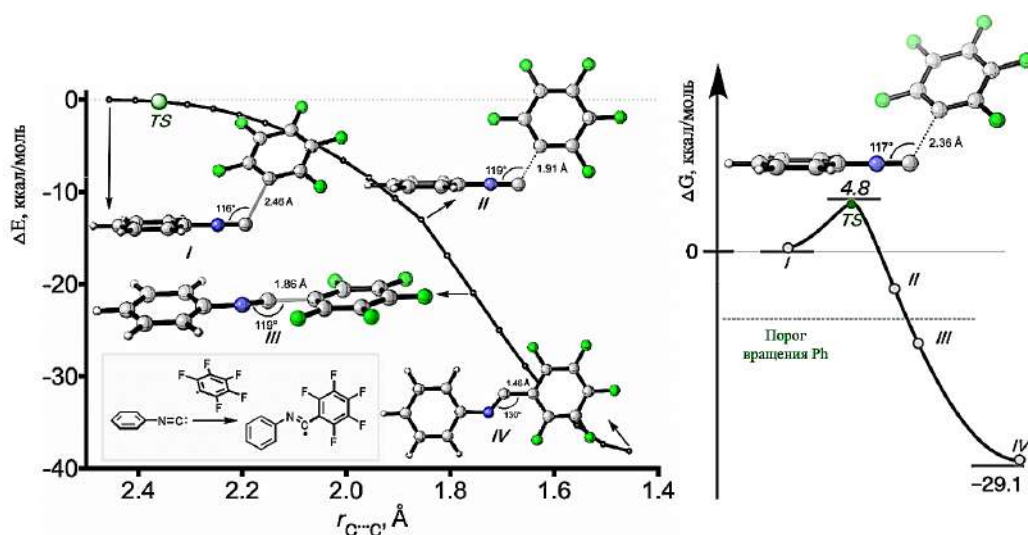


Рисунок 48 – Присоединение радикала C_6F_5 к $PhNC$.

Объяснить тот факт, что электрофильные арильные радикалы демонстрируют более низкие барьеры, чем нуклеофильные алкильные радикалы, можно более низкой энергией Гиббса реакций арильных радикалов. Известно, что это может обеспечить термодинамический вклад в снижение барьеров активации. Степень снижения барьера может быть оценена [123, 124]. Применение этого анализа предполагает, что, если бы энергии были равны, все реакции радикального присоединения алкильных радикалов были бы быстрее. То есть, несмотря на то, что для арильных радикалов внутренний барьер выше, этот эффект компенсируется увеличением экзергоничности на 11 ккал/моль.

2.2.1.3. РАДИКАЛЫ С ГЕТЕРОАТОМОМ

Известно, что наличие гетероатомов в α -положении по отношению к углероду значительно меняет электронные свойства радикальных центров (Таблица 4). Чтобы рассмотреть эти эффекты, мы рассчитали профили энергии реакций присоединения гидроксиметильного и трифторметильного радикалов к $PhNC$. Из-за неподеленных пар на кислороде гидроксиметильный радикал классифицируется как сильно нуклеофильный, тогда как CF_3 радикал считается высокоэлектрофильным из-за индуктивного эффекта трех фторов [125].

Таблица 4 – Энергии присоединения радикалов с гетероатомом.

R	$\Delta H^\ddagger$	ΔH_{rxn}	$\Delta G^\ddagger$	ΔG_{rxn}
Et	3.4	-23.7	13.9	-12.0
HOCH ₂	2.7	-18.8	12.7	-7.7
CF ₃	0.0	-25.2	8.6	-13.5
MeNH	5.0	-30.0	15.8	-18.8
OMe	5.2	-24.9	15.0	-13.8
TEMPO		+9.0		+20.8

В случае гидроксиметильного радикала есть термодинамический штраф 4 ккал/моль, связанный с потерей трехэлектронного взаимодействия между радикальным центром и неподеленной парой кислорода р-типа, присутствующего в реагенте. Несмотря на это, энергия Гиббса на 1.2 ккал/моль ниже, чем для этильного радикала (сравнение относительно этила из-за наличия энтропийных факторов, представленных на Рисунок 46). Такое поведение напоминает стабилизацию ПС с помощью трехэлектронных взаимодействий, описанных ранее [126, 41]. Также это согласуется с более низкой энергией ПС для более нуклеофильных радикалов, описанной для алкильных радикалов.

Может показаться удивительным, что такой высокоэлектрофильный радикал, как CF₃, является еще более реакционноспособным (энергетический барьер на 4.0 ккал/моль ниже, чем для метильного радикала) (Рисунок 49). Это поведение аналогично повышенной реакционной способности C₆F₅ по сравнению с C₆H₅, описанной ранее. Тот факт, что и электронодонорные, и электроноакцепторные заместители в радикалах могут увеличивать реакционную способность, подчеркивает хамелеонные свойства изонитрилов (Рисунок 49).

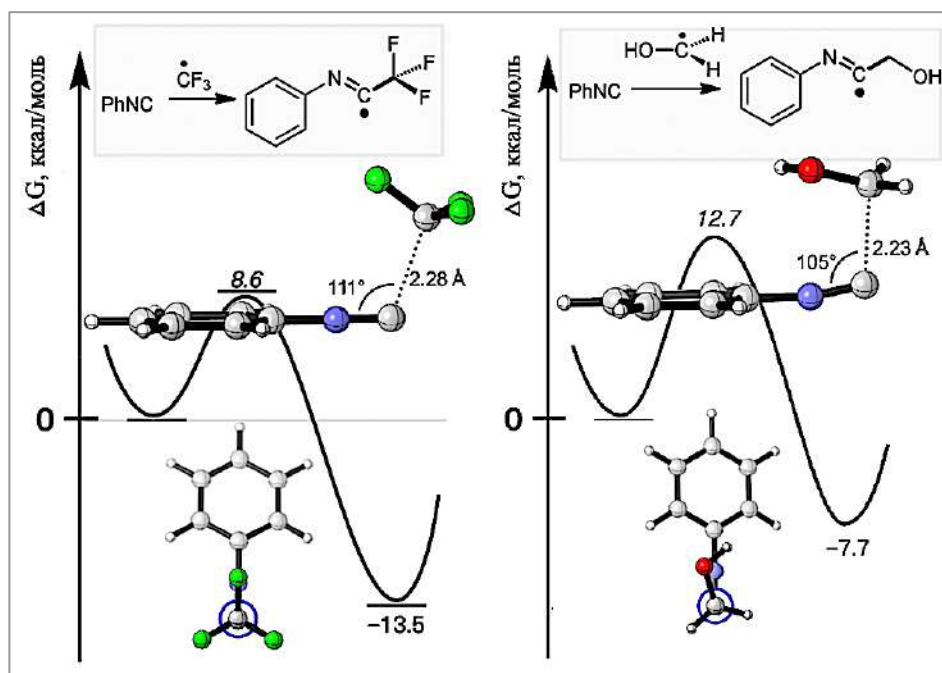


Рисунок 49 – Энергии и геометрии переходного состояния для двух радикалов с гетероатомом.

Можно также предположить, что для пирамидального CF_3 радикала требуется меньше искажения, чтобы достичь геометрии ПС. С другой стороны, для двух радикалов с гетероатомным центром (OMe и NHMe) наблюдаются более высокие энергетические барьеры и энергия реакции по сравнению с этильным радикалом (Рисунок 50). Интересно, что присоединение HNMe-радикала происходит через ПС, где π -система не находится в сопряжении с фенильной группой изонитрила. Это единственный случай, когда мы наблюдаем такое поведение. У этой системы также самый высокий энергетический барьер (15.8 ккал/моль), несмотря на относительно высокую экзергоничность – 18.8 ккал/моль. Мы также рассмотрели присоединение высокостабилизированного радикала ТЕМПО и обнаружили, что этот процесс термодинамически неблагоприятен ($\Delta G = +20.8$ ккал/моль).

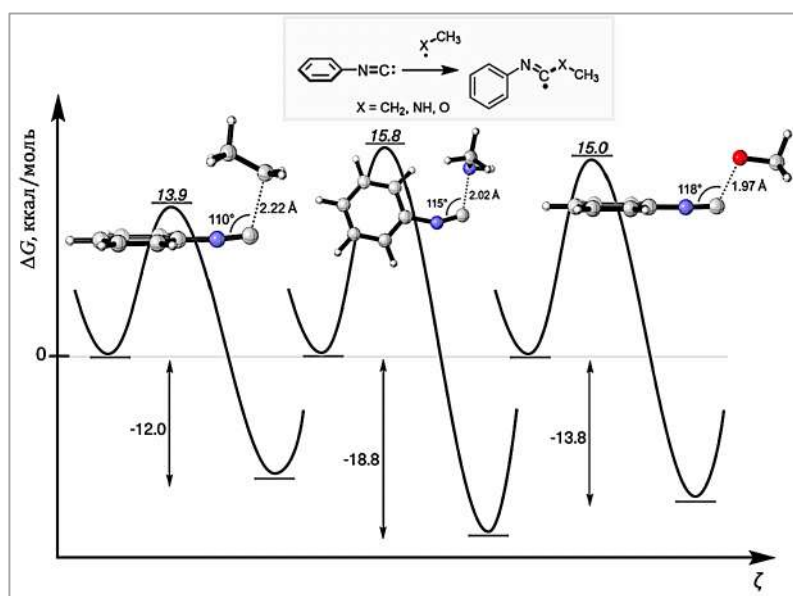


Рисунок 50 – Энергии и геометрии переходного состояния Et и двух радикалов с гетероатомом.

2.2.1.4. РАДИКАЛЫ РЯДА XMe_3

Далее мы исследовали более тяжелые аналоги углерода: Si, Ge и Sn. Энергетические барьеры для радикалов типа XMe_3 заметно ниже, чем для t-Bu (6-8 ккал/моль по сравнению с 12 ккал/моль, Таблица 5). Для реакции с триметилсилильным (TМС) радикалом наблюдается интересная особенность – она является наиболее экзергонической из четырех реакций, но ее барьер активации находится между Ge и Sn.

Таблица 5 – Энергии присоединения радикалов XMe_3 к PhNC.

R	$\Delta H^\ddagger$	ΔH_{rxn}	$\Delta G^\ddagger$	ΔG_{rxn}
Me_3C	0.6	-21.8	11.8	-9.0
Me_3Si	-1.4	-25.5	7.2	-14.6
Me_3Ge	-1.1	-15.9	7.9	-5.3
Me_3Sn	-2.7	-13.5	6.2	-3.2

Геометрия четырех ПС показана на Рисунок 51. Это также иллюстрируют аномалию, наблюдаемую для TМС, присоединение здесь происходит намного раньше, чем для радикала GeMe_3 . Эти вычисления также иллюстрируют интересную тенденцию в изменении угла атаки: при увеличении размера атома – траектория происходит по более тупому углу (от 110° для t-Bu до 134° для Me_3Sn). Для более тяжелых радикалов, орбиталь радикала не направлена на π^* орбиталь изонитрила, но $\sigma^*_{\text{Sn-C}}$ хорошо расположена для перекрывания с неподеленной парой изонитрила [127].

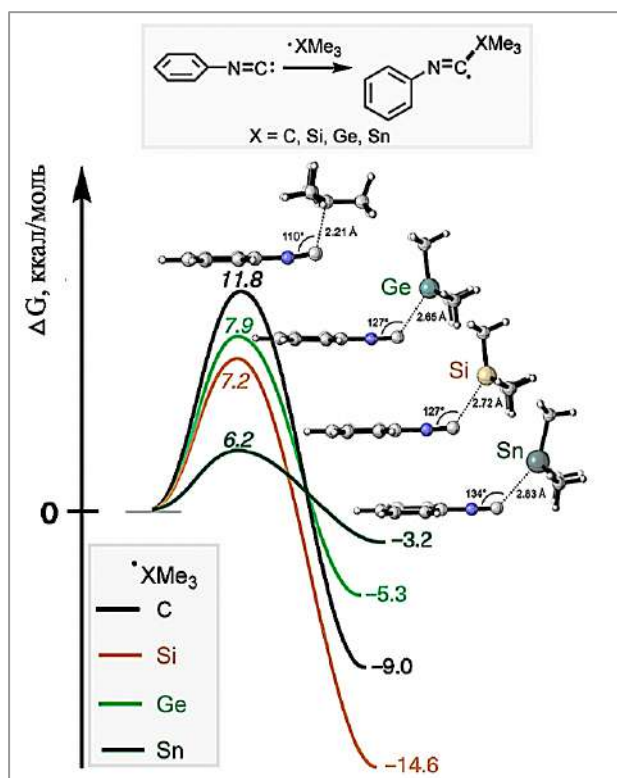


Рисунок 51 – Геометрии переходного состояния для радикалов XMe_3 ($\text{X} = \text{C}, \text{Si}, \text{Ge}, \text{Sn}$).

Анализ искажений взаимодействий (DI) является полезным инструментом для анализа бимолекулярных реакций. [12, 128, 129] Мы использовали его для понимания взаимодействий между дестабилизирующими искажениями и взаимодействиями между реагентами (Таблица 6). В частности, нас интересовало, как увеличение пирамидализации исходного реагента может приводить к более низким энергиям искажения для радикального присоединения. Когда энергии активации отрицательны, баланс между энергией искажения и взаимодействия перевешивает в сторону энергии взаимодействия, и это служит источником стабилизации ПС. Неудивительно, что энергия искажения очень мала даже для *t*-Bu радикала (0.3 ккал/моль) и становится еще меньше для Si, Ge и Sn (порядка 0.1 ккал/моль). Энергии взаимодействия увеличиваются от C к Sn: C (1 ккал/моль) < Si ≈ Ge (2 ккал/моль) < Sn (3 ккал/моль). Опять же, Si-радикал выпадает из этого ряда – его энергия взаимодействия больше, чем можно было бы ожидать при простой экстраполяции от C к Ge.

Таблица 6 – Анализ искажений/взаимодействий для присоединения XMe_3 радикалов к PhNC (энергии в ккал/моль).

R	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta E_{\text{иск}} (\text{рад})$	$\Delta E_{\text{иск}} (\text{PhNC})$	$\Delta E_{\text{иск}} (\text{общ})$	$\Delta E_{\text{взаим}} (\text{ПС})$
C	-0.04	0.33	0.33	0.98	-1.03
Si	-1.8	0.06	0.06	0.16	-1.95
Ge	-1.4	0.07	0.07	0.23	-1.67
Sn	-3.1	0.11	0.11	0.14	-3.25

Чтобы детально понять происхождение таких тенденций, мы рассмотрели дополнительные электронные параметры для четырех радикалов IV группы. Гибридизация коррелирует с пирамидализацией реакционного центра и со штрафом при искажении радикала при переходе к геометрии ПС. Более пирамидальным радикалам, как правило, требуется меньше искажения для образования новой связи. С другой стороны, у более пирамидальных радикалов также больше s-характер орбитали радикала. Так как s-характер несвязывающих орбиталей имеет обратную зависимость с их энергетическими и донорными свойствами, то ожидается, что более пирамидальные радикалы будут менее нуклеофильными. Следовательно, влияние гибридизации радикала на реакционную способность может быть довольно сложным. Независимую оценку донорных свойств радикалов можно получить при рассмотрении энергии однократно занятых молекулярных орбиталей и атомных зарядов. Ожидается, что более электроположительные, высоконуклеофильные радикалы имеют более положительный заряд на центральном атоме.

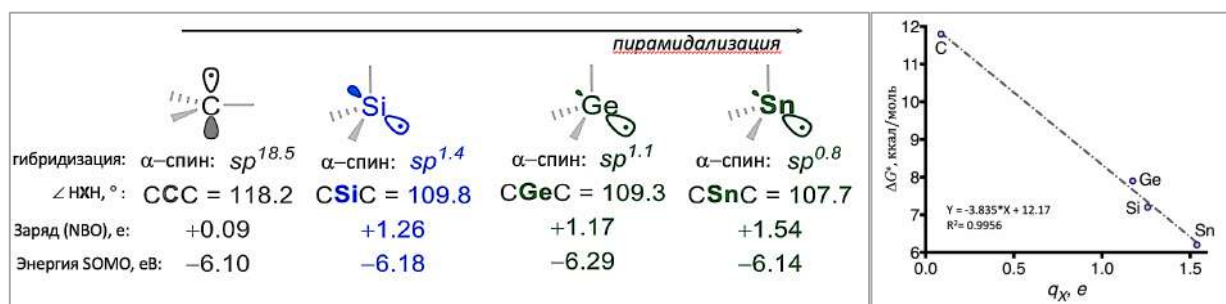


Рисунок 52 – Слева: увеличение пирамидализации в группе радикалов XMe_3 . Справа: зависимость барьеров активации от заряда на радикальном центре. (SOMO = однократно занятая (полузаселенная) молекулярная орбиталь).

Лучшая корреляция между электронными параметрами и энергетическими барьерами наблюдалась при сравнении зарядов на радикальном центре (Рисунок 52). Большой положительный заряд на Si по сравнению с Ge соответствует большей электроотрицательности Ge. [130] В этом случае результат присоединения Si-радикала не является аномальным.

Полученные для Sn-радикала результаты также заслуживают внимания: у этой реакции наибольшая свободная энергия из четырех реакций в этом разделе и она образует самые слабые C–X связи из четырех рассматриваемых элементов IV группы. Тем не менее, она проходит через самый низкий барьер, такая комбинация свойств объясняет повсеместность реакций с Bu_3Sn в органической химии радикалов (так называемая «тирания олова»). [131] В частности, обратимость присоединения Sn-радикала способствовала недавнему включению этого процесса в арсенал инструментов для динамической ковалентной химии. [132]

Несмотря на корреляции, наблюдаемые для отдельно рассматриваемых групп радикалов, общая корреляция между зарядом на радикальном центре и рассчитанными энергетическими барьерами является слабой (Рисунок 53). Это указывает на отсутствие одного доминирующего фактора и означает, что несколько эффектов, включая стерические, электростатические и орбитальные взаимодействия, вносят вклад в высоту барьера.

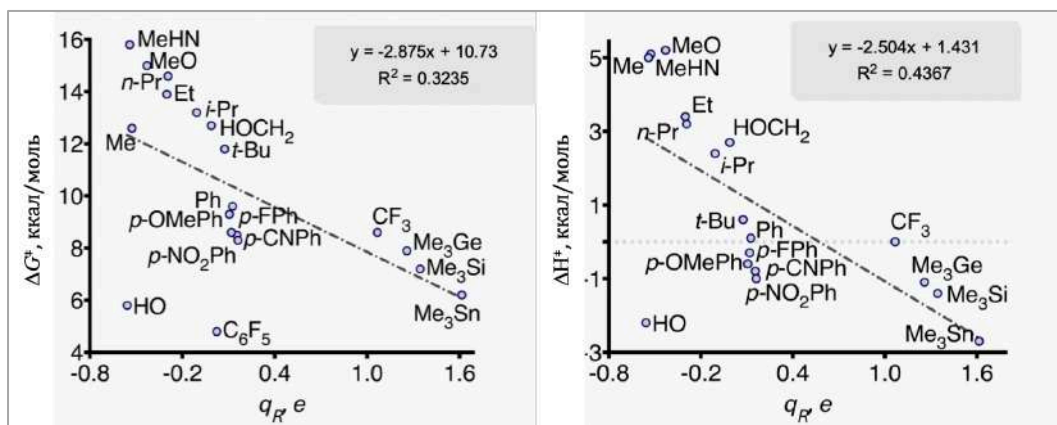


Рисунок 53 – Общие зависимости для всех радикалов, рассматриваемых в данной работе. А) зависимость барьеров активации от заряда радикального центра. Б) зависимость энтальпии активации от заряда на радикальном центре.

Интересным наблюдением этого сложного поведения является то, что барьеры как для электрофильного, так и для нуклеофильного присоединения радикалов к изонитрилам могут быть довольно низкими. Чтобы более глубоко понять электронные эффекты при радикальном присоединении к изонитрилам, мы оценили орбитальные взаимодействия с использованием анализа NBO. Результаты этого анализа обсуждаются в текущем разделе.

2.2.1.5. СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

В нашем анализе мы сосредоточились на трех электронных взаимодействиях, показанных на Рисунок 54. Преобладание одного из этих межмолекулярных взаимодействий иллюстрирует хамелеонную природу изонитрилов. Эта функциональная группа 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, в зависимости от характера другого реагента и его траектории сближения с изонитрильной группой. Радикалы также могут выступать в роли гибкого, подстраивающегося партнера в таких взаимодействиях. Можно ожидать, что, в зависимости от природы радикала (электрофильная или нуклеофильная), модель поведения может меняться,

чтобы найти компромисс, использующий преимущества донорных и акцепторных взаимодействий.

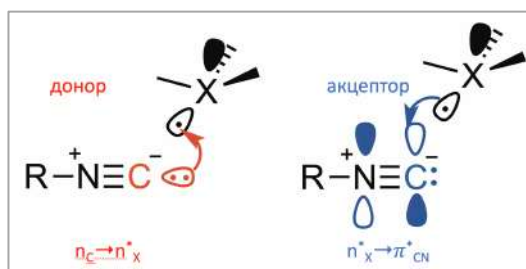


Рисунок 54 – Возможность изонитрилов выступать как в роли донора, так и в роли акцептора.

Ранее была описана направляющая роль 2с, 3е-взаимодействий для радикалов. [133, 134] Такое взаимодействие между радикалами триалкилолова и одной из неподеленных пар α-OR заместителя способствует быстрому и селективному присоединению таких радикалов к пропаргильным эфирам. Это обеспечивает избирательное инициирование каскада *экзо-диг*-циклизаций. [135, 136] Интересной особенностью таких каскадов был их «бумеранговый» характер, связанный с «возвращением» радикального центра на направляющую OR группу. Возвращение радикала на α-углерод способствует элиминированию направляющей группы, что делает ее «бесследной» (с англ. *traceless*). Этому шагу способствует взаимодействие между уходящим радикалом или SnR₃' группой. [137] Эти два новых взаимодействия, присутствующих в одном каскаде, иллюстрируют, что супрамолекулярная химия радикалов может быть более широкой и разнообразной, чем в настоящее время. Это требует систематического поиска аналогичных эффектов (Рисунок 55).

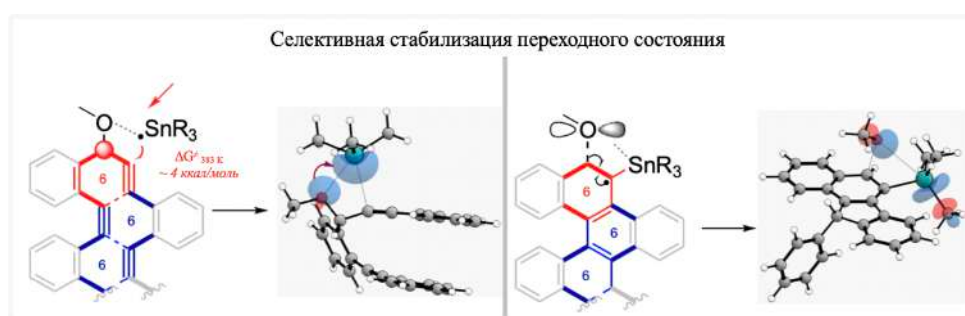


Рисунок 55 – Радикальное связывание в стабилизации переходного состояния.

Роль аналогичных двухцентровых трехэлектронных взаимодействий радикала с неподеленной парой атома углерода (Рисунок 55) до сих пор неизвестна, хотя такие взаимодействия могут служить новым инструментом супрамолекулярного контроля в радикальной химии.

Как и в других работах группы Алабугина, [138, 139] мы использовали удаление отдельных фрагментов методом NBO, чтобы оценить возможный стабилизирующий эффект для каждого из взаимодействий. В этом методе недиагональный элемент удаляется из восстановленной одноэлектронной матрицы плотности в базисе NBO и энергия волновой функции пересчитывается однократным проходом без вариационной повторной оптимизации. Удаление NBO может быть проведено для отдельных взаимодействий или для группы взаимодействий. Совместное удаление дает представление о кооперативном или антикооперативном характере различных взаимодействий.

Прежде, чем мы продолжим обсуждение, необходимо сообщить о предостережении. Хотя анализ NBO дает возможность непосредственно оценить баланс донорных и акцепторных взаимодействий между двумя молекулами, точность этого метода для сильно делокализованных переходных состояний значительно ниже, чем для стабильных структур, где есть доминирующая структура Льюиса. По этой причине мы ограничимся сравнением только относительных величин взаимодействий. Их абсолютные значения предположительно будут очень большими, поскольку они описывают разрыв и образование химических связей вдали от энергетических минимумов. Эти большие стабилизирующие взаимодействия являются противовесом штрафу за искажение реагента и могут в конечном итоге перерасти в образование новой химической связи. Их эффективность подтверждают отрицательные энтальпии активации нескольких случаев, описанных ранее.

Поскольку энергии взаимодействия зависят от множества факторов (таких, как расстояние, ориентация и орбитальные энергии) сложным образом, мы ограничимся здесь общим обсуждением и оставим более подробный анализ для последующих работ. Здесь наша цель состоит в том, чтобы доказать важность нескольких типов донорно-акцепторных взаимодействий, где как радикал, так и изонитрил могут служить либо донором, либо акцептором. Мы сравнивали реакции с двумя радикалами (Me и t-Bu), у которых длина связей примерно одинакова, чтобы минимизировать сложности, связанные с геометрическими эффектами перекрывания орбиталей.

Мы стремились сравнить донорные и акцепторные свойства радикалов по отношению к PhNC. Как выглядит баланс этих хамелеонных взаимодействий? Выступают ли радикалы преимущественно в роли акцепторов или доноров по отношению к PhNC? Кто является акцептором, а кто донором? Из двух донорных орбиталей изонитрилов – π -связи и неподеленной пары – какая вносит больший вклад? И как эти эффекты меняются при переходе от Me к t-Bu?

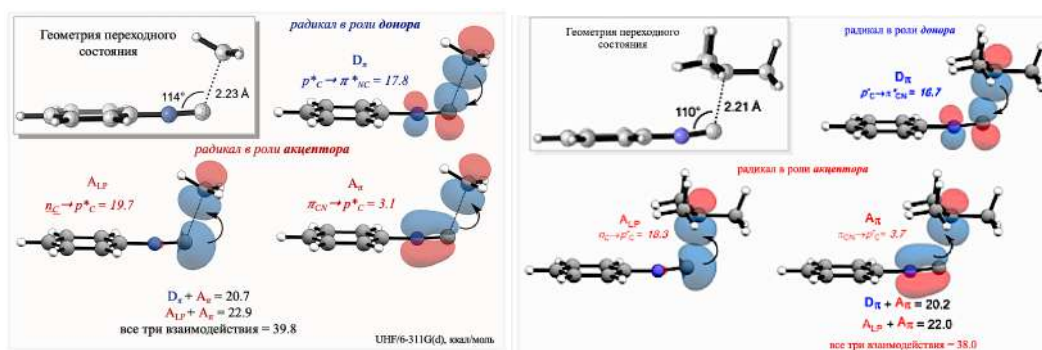


Рисунок 56 – Рассчитанные методом NBO взаимодействия при присоединении ряда радикалов к PhNC. D – взаимодействия, где радикал выступает в роли донора, A – акцептора. (UHF/6-311G(d), ккал/моль)

Результаты этих исследований суммированы на Рисунок 56, где показаны энергии каждого из трех отдельных взаимодействий между изонитрилом и радикалами (сокращенно D_π , A_π и A_{LP} на Рисунок 56), а также энергии нескольких взаимодействий.

Большие различия в относительных величинах взаимодействия радикала с π и π^* -орбиталями изонитрила иллюстрируют электрофильность π -системы изонитрила. Радикалы выступают в качестве доноров, а не акцепторов при взаимодействии с π системой PhNC, D_π (17-18 ккал/моль) намного больше, чем A_π -взаимодействие (3-4 ккал/моль). Однако неподеленная пара углерода изонитрила выступает в качестве сильного донора в A_{LP} взаимодействии с радикалом, это взаимодействие даже больше, чем радикала с π^* изонитрила (A_{LP} (18-20 ккал/моль) $>$ D_π (17-18 ккал/моль)). Сумма двух из трех взаимодействий, где радикал выступает в роли акцептора ($A_\pi + A_{LP}$ (20-21 ккал/моль)) больше, чем взаимодействие, где радикал служит донором (D_π (17-18 ккал/моль)). Это также иллюстрирует, что взаимодействия с π -связью лишь немного больше по величине, чем взаимодействие с неподеленной парой (20-21 ккал/моль по сравнению с 18-20 ккал/моль). Такая двойственность донорных/акцепторных взаимодействий указывает на стереоэлектронные отличия изонитрилов от алкинов и алкенов в реакциях присоединения радикалов.

Также очевидно, что радикалы могут быть своеобразными хамелеонами, так как и донорные, и акцепторные взаимодействия между радикальным центром и изонитрильным фрагментом весьма велики по значениям рассчитанных энергий. Примечательно, что в реакциях с изонитрилами даже «нуклеофильные» радикалы обладают акцепторными свойствами. Делокализация в этой паре происходит в обе стороны, донорные и акцепторные взаимодействия сбалансированы и общая передача заряда мала (см. далее). Как и ожидалось, взаимодействия с более стабилизированным t-Bu радикалом немного меньше, чем взаимодействия с более активным метильным радикалом (38 и 40 ккал/моль, соответственно, для суммы взаимодействий). Однако неожиданным выглядит результат (учитывая большую

нуклеофильность радикала t-Bu), что донирование с p-орбитали изонитрила радикалу немного больше для трет-бутильного радикала (то есть t-Bu радикал является немного более сильным акцептором, чем Me по отношению к p-орбитали изонитрила). Тем временем метильный радикал немного более сильный акцептор по отношению к неподеленной паре (19.7 ккал/моль для Me и 18.3 ккал/моль для t-Bu). В целом, нет никаких существенных различий в поведении для двух радикалов. Это показывает, что электростатические эффекты и, возможно, дисперсия [140] приводят к более низким энергетическим барьерам, наблюдаемым при присоединении t-Bu. Это означает, что нуклеофильные радикалы должны быть хорошими агентами для реакций с изонитрилами, так как они могут использовать акцепторные свойства последних. Тем не менее, большое «обратное донирование» неподеленной пары изонитрила на орбитали радикала способствует реакциям с электрофильными радикалами. При рассмотрении под таким углом, изонитрилы – это действительно хамелеоны, похожие на карбены своей способностью «подстраивать свойства» под партнера по реакции.

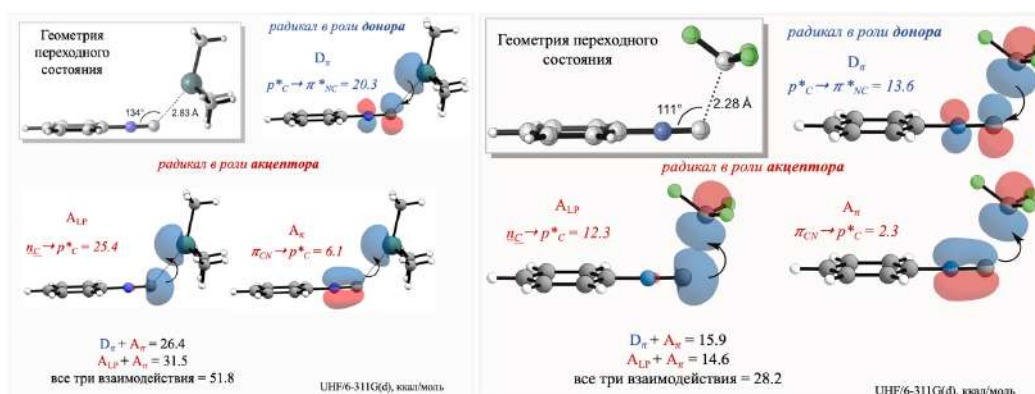


Рисунок 57 – Рассчитанные методом NBO взаимодействия при присоединении радикалов Me₃Sn и CF₃ к PhNC.

Кроме того, мы рассмотрели взаимодействия для ряда других радикалов. Для Me₃Sn наблюдается намного более сильное взаимодействие по сравнению с алкильными радикалами (38-40 и 52 ккал/моль), а также взаимодействие, где радикал выступает в роли акцептора, значительно выше, чем в роли донора (32 и 20 ккал/моль). В то же время для CF₃ все взаимодействия значительно ниже (суммарные взаимодействия 28 и 40 для метила).

2.2.1.6. СРАВНЕНИЕ С АЛКЕНАМИ И АЛКИНАМИ

Фундаментальная особенность радикалов – неравное число электронов с противоположными спинами. Чтобы учитывать эту особенность, анализ NBO рассматривает более многочисленные (α -) и менее многочисленные (β -) спины отдельно. Общее описание представляет собой суперпозицию двух отдельных структур NBO. Этот подход хорошо подходит для иллюстрации хамелеонной природы радикалов. В частности, α -NBO отражают

донорные свойства радикала, а β -NBO – акцепторные. Кроме того, в относительно раннем ПС при помощи NBO анализа можно легко разделить общую молекулярную систему на отдельные фрагменты и количественно определить перенос электронной плотности (и отдельных компонентов).

Чтобы проиллюстрировать эти особенности, мы анализировали общее количество переноса электронной плотности на радикал и обратно на мишень для четырех радикалов: Me, t-Bu, CF₃ и Me₃Sn (Таблица 7). Для метильного радикала мы также сравнили результаты для реакций с фенилацетиленом по сравнению с PhNC. Заряд у алкина или изонитрила всегда отрицательный для α -спина и положительный для β -спина. Сумма α - и β -зарядов описывает количество и направление переноса общей электронной плотности между реагентами. Суммарная плотность может быть либо отрицательной (радикал является донором), либо положительной (радикал является акцептором).

Таблица 7 – Перенос заряда между указанным радикалам и их партнерами по реакции.

	PhC=CH	PhNC	PhNC		
	Me		Me ₃ C	CF ₃	Me ₃ Sn
α	-0.113	-0.128	-0.158	-0.084	-0.095
β	+0.099	+0.122	+0.116	+0.102	+0.066
Σ	-0.014	-0.006	-0.042	+0.018	-0.029

Сравнение присоединения метильного радикала к фенилацетилену и фенилизонитрилу показывает ряд интересных различий. Обе плотности α -(электрон) и β -спина (дырки) у PhNC больше, чем у Ph ацетилена. Это означает, что PhNC является и лучшим донором (-0.128 и -0.113e, соответственно) и лучшим акцептором (0.122 и 0.099e, соответственно), чем его алкиновый аналог. В частности, изонитрил является лучшим акцептором из-за большей поляризации π^*_{NC} -орбитали, а лучшим донором – из-за наличия неподеленной пары на изонитрильном углероде. Однако суммарный перенос электронной плотности с радикала намного меньше в случае изонитрила по сравнению с алкином (-0.006 и -0.014e, соответственно). Донорные и акцепторные свойства фенилизонитрила и Me радикала сбалансированы почти идеально. В этой паре, оба реагента являются одновременно и сильными донорами, и сильными акцепторами, но их донорно-акцепторные взаимодействия «взаимные»¹⁴¹, то есть происходит «донирование туда-обратно» (термин из химии карбенов) и таким образом, они почти идеально компенсируют друг друга.

Сравнение этих данных с α -, β - и суммарным переносом плотности для трех других ПС (присоединение t-Bu, CF₃ и Me₃Sn к PhNC) показывает, что это так или иначе характерно для

всех реакций, но баланс зависит от свойств каждого реагента. Например, суммарный перенос заряда для радикала CF_3 в ПС положителен ($+0.018e$, т.е. в общем радикал является акцептором), тогда как для $t\text{-Bu}$ и Me_3Sn эти значения более отрицательные (-0.042 и $-0.029 e$), чем для Me .

Два направления переноса электрона в ПС при присоединении можно описать как вклад двух полярных состояний в криволинейную модель радикальной реакционной способности. [142, 143] Эта модель была представлена Шайком и Проссом для описания отношения барьеров активации с точки зрения взаимодействий электронных конфигураций (состояний) реагента и продукта. Эта модель успешно применялась для описания реакций присоединения радикалов, учитывая наличие четырех дублетных состояний, полученных из радикального центра и π -системы мишени. Они включают в себя основное состояние, триплетное состояние π -системы и два состояния возможного переноса заряда (R^+A^- и $\text{R}-\text{A}^+$, где А является π -партнером при присоединении радикалов). В этой модели преимущество изонитрилов в реакциях радикального присоединения состоит в том, что дополнительные полярные состояния могут вносить существенный вклад в стабилизацию ПС путем смешивания с общей волновой функцией в ПС.

2.2.1.7. СЕЛЕКТИВНОСТЬ РЕАКЦИЙ РАДИКАЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

В этом разделе мы сравниваем барьеры и энергии реакции присоединения радикалов к изонитрилам, алкенам и алкинам. Мы использовали радикалы с разными свойствами: два нуклеофильных (Me и Me₃Sn) и два электрофильных (Ph и CF₃) (Рисунок 58). На основе результатов расчетов мы сделали три вывода:

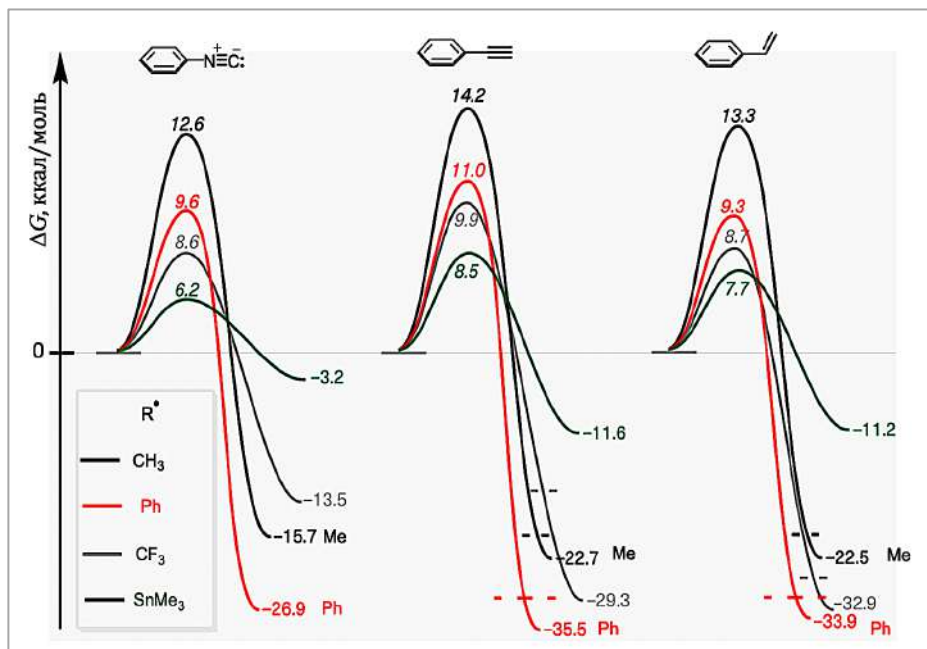


Рисунок 58 – Сравнение присоединения четырех радикалов к PhNC, Ph ацетилену и стиролу.

- 1) Для всех четырех радикалов барьеры для алкенов всегда были ниже по сравнению с алкинами, несмотря близкую по значению или более низкую энергию Гиббса. Это является следствием известного факта, что π -связи алкинов обычно прочнее, чем π -связь в алкенах [32, 144, 145]. Это согласуется с имеющимися экспериментальными данными. [146, 147, 148]
- 2) Несмотря на то, что алкины и изонитрилы изоэлектронны, во всех четырех случаях барьеры для изонитрилов оказались ниже. Это примечательно, поскольку присоединение к изонитрилам менее термодинамически выгодно, чем к алкинам (на 6–16 ккал/моль). Такие результаты можно объяснить присутствием дополнительных эффектов, стабилизирующих переходные состояния, которых нет в алкинах.
- 3) Сравнение алкенов и изонитрилов сложнее, так как в случае нуклеофильных радикалов – присоединение к изонитрилам происходит быстрее, чем к алкенам. Но, в то же время, барьеры присоединения алкенов резко реагируют на увеличение электрофильности радикалов. В результате энергии активации присоединения электрофильных радикалов

к алкенам и изонитрилам равны. То есть барьеры присоединения электрофильных радикалов при переходе к изонитрилам не увеличиваются, тогда как барьеры присоединения нуклеофильных радикалов снижаются по сравнению с алкенами.

Барьер у нуклеофильных радикалов (Me и Me_3Sn) при присоединении к PhNC ниже, чем при присоединении тех же радикалов к фенилацетилену и стиролу, для которых экзергоничность > 7 ккал/моль.

2.2.1.8. СЕЛЕКТИВНОСТЬ ПРИ ПРИСОЕДИНЕНИИ К АЛКЕНЗАМЕЩЕННЫМ ИЗОНИТРИЛАМ.

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.

Несколькими лабораториями было описано селективное присоединение к изонитрильному фрагменту о-алкениларилизонитрила с использованием $\text{HSnBu}_3/\text{AIBN}$. [149, 150, 151, 152, 153, 154, 155] Однако выходы сильно варьируются в зависимости от заместителей. Следовательно, происхождение и влияние этих эффектов остается неизвестным. Чтобы понять реакционную способность этих систем, мы исследовали реакции радикального присоединения к алкениларил-изонитрилам. Мы также рассматривали влияние заместителя при алкене, чтобы понять, как наличие объемных заместителей у алкенов может влиять на селективность.

Присоединение Me радикала к двум функциональным группам о-винилзамещенного фенилизонитрила проходит так же, как описано в предыдущем разделе. Барьеры свободной энергии активации очень близки – присоединение к алкену незначительно быстрее (ниже на 0.4 ккал/моль при 298 K). Большой энтропийный штраф для алкенов приводит к температурной зависимости, которая способствует избирательности для фрагмента изонитрила при более высоких температурах.

Введение бензильной группы к концевому атому углерода алкена значительно замедляет присоединение радикала к алкену. При этом барьер свободной энергии присоединения к замещенному алкену становится выше, чем к изонитрилу. Свободная энергия активации присоединения к изонитрилу меняется в меньшей степени. Энтальпия не меняется по сравнению с винилзамещенным изонитрилом, а незначительное увеличение энергии Гиббса происходит из-за энтропийной составляющей (Рисунок 59).

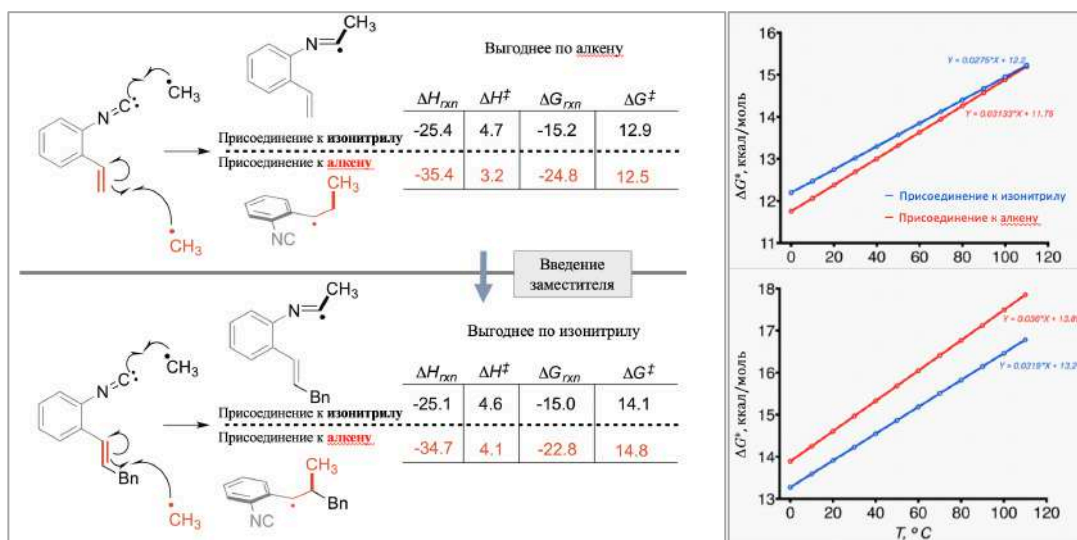


Рисунок 59 – Сравнение присоединения Ме-радикала к изонитрилу и алкену, справа: зависимости от температуры.

Основным выводом из представленных результатов является то, что селективное присоединение к изонитрилам в присутствии алкенов не следует воспринимать как должное. С практической точки зрения эти результаты предлагают два способа контроля такой селективности. Во-первых, для селективного присоединения к изонитрилам в присутствии алкенов следует использовать стерически затрудненные нуклеофильные радикалы. Во-вторых, можно также использовать более высокие температуры, учитывая энтропийный фактор.

2.2.1.9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Радикальное присоединение к изонитрилам начинается как обычное присоединение к поляризованной π -связи и это сходство сохраняется вплоть до ПС. Только после переходного состояния N-радикал использует преимущества регибридизации на изонитрильном углероде (процесс, увеличивающий энергию неподеленной пары изонитрила) для переноса электрона с углерода на азот. Перемещение спинового центра с азота на углерод позволяет избежать разделения зарядов и образования цвиттер-ионной структуры Льюиса. Сочетание присоединения к π -орбитали с внутренним переносом электрона приводит к 1,1-присоединению, являющимся отличительным признаком изонитрилов, что делает их особенными по сравнению с их алкиновыми и алкеновыми аналогами. Это также объясняет почему, несмотря на разницу в природе продуктов, радикальное присоединение к изонитрилам и алкинам имеет схожую структуру ПС.

Стереoeлектронный анализ показывает интересные скрытые различия между переходными состояниями изонитрилов и алкинов. Изонитрилы являются «хамелеонами» (как карбены и карбеноиды) и участвуют в «обратном» взаимодействии с радикальным центром,

которое направляет электронную плотность обратно на радикал. В результате и электрофильные, и нуклеофильные радикалы активно вступают в реакции с изонитрилами.

Из-за одновременного влияния ряда электронных эффектов, связь между радикальной природой и барьерами присоединения является сложной. Тот факт, что в ряде случаев реакции с менее отрицательной энергией Гиббса протекают быстрее указывает на наличие специфических эффектов стабилизации переходных состояний, отличающихся для разных типов радикалов.

Присоединение алкильных радикалов сильно зависит от структуры радикала. В каждом случае атака радикала имеет два стереоэлектронных предпочтения. Одно из них ожидаемо: атака радикала происходит по направлению, при котором начальная связь C...C выровнена с ароматической π -системой. Второе структурное предпочтение более тонкое: в переходном состоянии одна из связей C-H/C-C при радикальном углероде предпочитает заслонять связь N-C атакуемого изонитрила. Интересно отметить, что стерически объемные, но более нуклеофильные радикалы могут реагировать быстрее, чем их меньшие аналоги.

В частности, низкий энергетический барьер для более объемного t-Bu радикала иллюстрирует одно из существенных преимуществ изонитрила в качестве акцептора радикала. На этапе ПС атом углерода группы NC практически не вызывает стерического препятствия и позволяет радикалу t-Bu полностью проявлять свою высокую нуклеофильность. Стерические эффекты начинают оказывать влияние только после того, как связь C-N полностью сформирована в продукте, это видно из понижения энергии Гиббса реакции для более замещенных радикалов: Me > Et > n-Pr > i-Pr > t-Bu. По этой причине обычная корреляция между барьерами активации и экзотермичностью нарушена – реакция с самой большой энергией Гиббса (наименее экзергоническая) (присоединения t-Bu) оказывается самой быстрой.

Более высокая реакционная способность изонитрилов (по сравнению с алкенами и алкинами) по отношению к более стерически затрудненным нуклеофильным радикалам связана с поляризацией π^*_{CN} и отсутствием стерических препятствий при атаке углерода изонитрила. Такая селективность может быть полезна при разработке реакций радикальных каскадов с изонитрилами в присутствии других функциональных групп.

Пара-заместители в арильных радикалах не оказывают сильного влияния на барьер присоединения, π -система арила не принимает участие. Интересно отметить, что и OMe, и NO₂-замещенные арильные радикалы более реакционноспособны, чем Ph радикал сам по себе. Было также обнаружено, что C₆F₅ радикал является наиболее реакционноспособным из

рассматриваемых арильных радикалов, для него барьер носит чисто энтропийный характер. Введение гетероатомов в положение, соседнее с радикальным центром оказывает сильное влияние, но оно сложное и зависит от большого числа факторов.

При рассмотрении ряда радикалов с центрами на C, Si, Ge, Sn наблюдается значительное изменение при переходе по группе. Рассчитанные барьеры коррелируют с электроотрицательностью атомов IV группы, однако, в случаях с Si и Sn проявляются уникальные особенности. В частности, Me_3Si выбивается из общей картины – присоединение Me_3Si очень экзергонично, происходит быстрее, чем Me_3Ge . Me_3Sn особенно интересен: несмотря на образование самой слабой связи, присоединение Sn к PhNC протекает намного быстрее, чем других радикалов IV группы. Эти особенности подчеркивают особую роль радикалов с Sn центром в радикальной химии.

Также полученные результаты применимы для контроля реакционной способности изонитрилов на практике. Несмотря на то, что алкины и изонитрилы изоэлектронны, радикальное присоединение к изонитрилам характеризуется более высокой энергией Гиббса, чем радикальное присоединение к алкинам [120], но имеет более низкие барьеры. Разница в кинетических и термодинамических свойствах указывает на то, что внутренние барьеры присоединения для изонитрилов ниже из-за наличия дополнительных эффектов, стабилизирующих ПС, которых нет у алкинов. В данной работе впервые описана роль 2с,3е-взаимодействий радикалов с неподеленной парой на изонитрильном углероде. Такие взаимодействия являются еще одним примером того, что супрамолекулярные взаимодействия между радикалами и неподеленными парами необходимо учитывать и применять в радикальной химии.

В случае сравнения алкенов и изонитрилов наблюдается более сложная зависимость: для систем, описанных в данной работе, присоединение нуклеофильных радикалов к изонитрилам происходит быстрее, чем для алкенов, а барьеры для присоединения электрофильных радикалов к алкенам и изонитрилам практически идентичны. Селективность может быть смещена в пользу изонитрилов путем увеличения объема радикала, а в пользу алкена путем активизации энтропийных предпочтений при высоких температурах.

Описанное в данной главе «необычное» поведение широко распространенных функциональных групп перестает быть удивительным при ближайшем рассмотрении. Стереoeлектронная природа химических взаимодействий оказывает огромное влияние на реакционную способность большинства функциональных групп.

2.2.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛИГАНДОВ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ МИШЕНЯМИ

Кроме реакционной способности, супрамолекулярные взаимодействия также играют существенную роль при проведении молекулярного докинга и оценке энергии связывания лигандов. Ранее уже были исследованы и оптимизированы методы поиска, оценки и использования таких взаимодействий.

В последнее десятилетие огромное внимание исследователей в области медицинской химии и фармацевтики привлекают производные металлоорганических соединений, прежде всего, ферроцена. Наиболее известным в нашей стране является ферроцерон, призванный лечить железодефицитную анемию. Ферроценовые соединения, как правило, нетоксичны. Основными областями возможного применения ферроценовых производных в биологии являются противораковые препараты, антималярийные препараты, биологические метки и биосенсоры [156]. Наше внимание привлекла возможность синтеза и исследования биспидинов, модифицированных по атому азота N(7) ферроценосодержащими группами. Ряд таких соединений был недавно получен в лаборатории СНОМ путем ацилирования вторичного атома азота биспидинола хлорангидридами ферроценкарбоновой и ферроцендикарбоновой кислот.

Методически учет особенностей структуры ферроцена для проведения процедуры докинга брали из работы [157]. Учитывая полученный ранее опыт оптимизации библиотек для тромбина и фактора Ха, исследовали производные, в которых ферроценовый фрагмент был связан с атомом азота цепочкой из одного, двух и трех атомов. Одной из особенностей новых структур было наличие карбонильной группы в линкере.

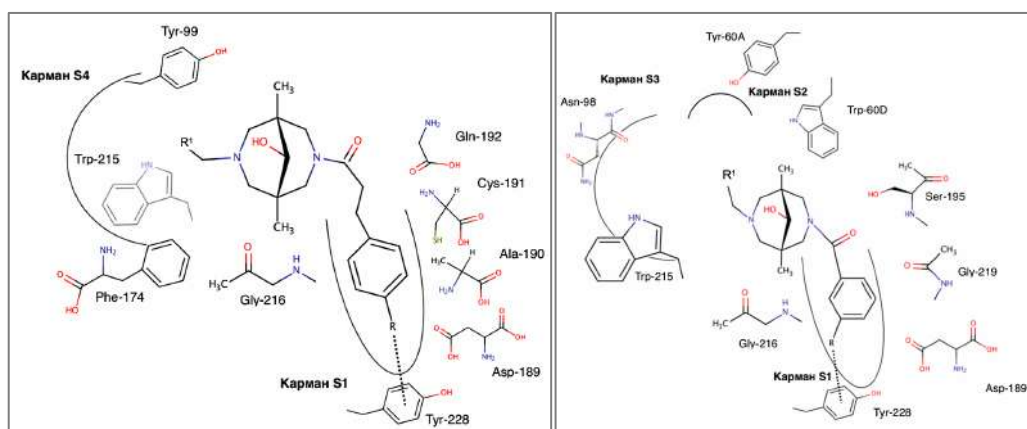
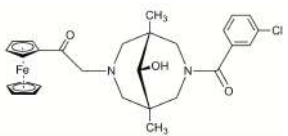
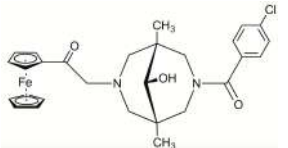
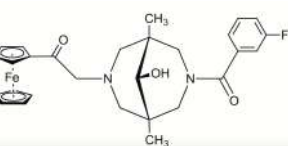
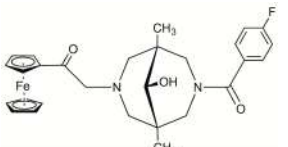


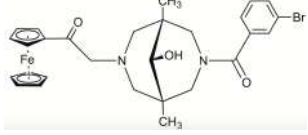
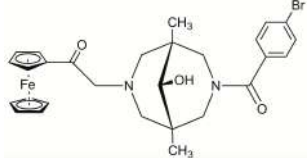
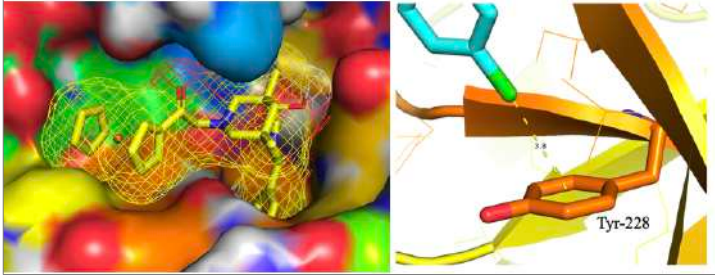
Рисунок 60 – Схематическое изображение расположения лиганда в сайте связывания фактора Ха (слева) и тромбина (справа).

Ранее была показана роль галоген- π взаимодействий на дне кармана S1 при взаимодействии с тирозином **228**. [158] Мы подбирали позиции лигандов с галогенами в мета- и пара-положениях так, чтобы такое взаимодействие могло быть реализовано, существовала дополнительная прибавка в 1.5-2 ккал/моль. Выигрыш в связывании, который можно видеть при наличии такого взаимодействия, обусловлен выгодной позицией лиганда при полном заполнении кармана S1.

Стерическое соответствие ферроценового остатка карману S4 послужило причиной дальнейшего развития данной идеи. Для фактора Ха не удается одновременно хорошо заполнить карман S1 при полном заполнении ферроценовым фрагментом кармана S4. Для тромбина задачу полного погружения заместителей биспирина в карманы S1 и S4 удалось успешно решить. При этом также достигались хорошие гидрофобные контакты в кармане S4 и реализовывалось галоген- π -взаимодействие на дне кармана S1.

Таблица 8 – Результаты докинга нескольких примеров лигандов в активный сайт тромбина и фактора Ха, снизу слева: соответствие ферроценового остатка карману S4, снизу справа: реализация галоген- π взаимодействий с тирозином **228** на дне кармана S1.

лиганд	Тромбин		Фактор Ха	
	E _{vina}	LE	E _{vina}	LE
	-11.6	0.33	-9.8	0.28
	-9.4	0.27	-12.1	0.35
	-11.8	0.34	-9.5	0.27
	-9.3	0.26	-11.9	0.34

	-11.9	0.34	-8.9	0.25
	-9.4	0.27	-12.2	0.35
				

Таким образом, в данном разделе 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.

2.3. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При рассмотрении внутримолекулярных изменений можно выделить два типа превращений донора в акцептор или наоборот: 1) при помощи поворота 2) при помощи сдвига (введении дополнительного атома). Общие причины проявления стереоэлектронных эффектов в этих случаях представлены на Рисунок 61.

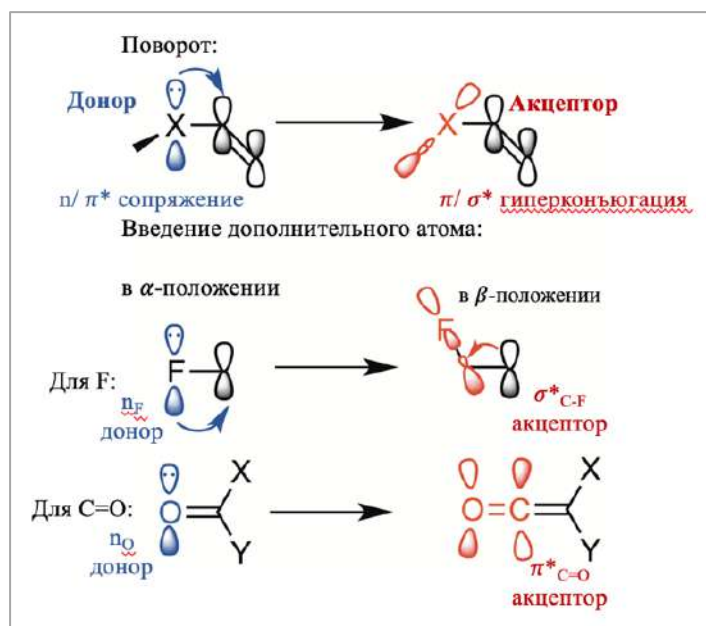


Рисунок 61 – Два типа внутримолекулярного «хамелеонного» поведения функциональной группы.

Можно строго описать структурные особенности, приводящие к таким свойствам. Атом, соединяющий функциональную группу, обладающую такими свойствами, с остальной частью молекулы должен иметь донорную и акцепторную орбитали, положение которых в пространстве не должно совпадать. Доноры могут иметь неподеленную пару или связывающие орбитали с высокой энергией (σ или π). Акцепторами могут выступать антисвязывающие (разрыхляющие) орбитали с низкой энергией (σ или π) или пустые несвязывающие орбитали.

Для удобства и визуального понимания мы решили обозначить донорные орбитали синим цветом, а акцепторные – красным. Таким образом, при изменении полярности в нашем описании меняется и цвет. Именно поэтому было предложено такое свойство связать с общеизвестной способностью хамелеонов менять цвет в зависимости от окружения. Совершенно естественно, что при переходе «донор-акцептор» и «акцептор-донор», обусловленном стереоэлектронными эффектами, такие группы имело смысл назвать «стереоэлектронные хамелеоны».

Превращение донора в акцептор при повороте. Когда у одного атома присутствуют и донорная, и акцепторная орбитали, направленные в разные стороны, вращение вокруг связей, соединяющих такой атом с остальной частью молекулы, может включать/выключать донорные/акцепторные эффекты, меняя природу заместителя. Это свойство может проявляться в случае, когда электронная плотность значительно меняется в процессе химической реакции. В таких ситуациях необходимость в электронной плотности может спровоцировать изменения, приводящие к более выгодной делокализации.

Превращение донора в акцептор при сдвиге. Ситуация значительно отличается, когда заместитель находится через один атом от первоначального положения. Существует ряд случаев, когда это приводит к превращению донора в акцептор. Это означает, что одна и та же группа может быть α -донором и β -акцептором или наоборот. Здесь мы будем сравнивать различные молекулы, однако, иногда также важно сравнивать два положения функциональной группы с разной реакционной способностью.

2.3.1. МЕТОКСИ-ГРУППА

Привычное описание метокси-группы как донорного заместителя основано на том факте, что она способствует протеканию реакции электрофильного замещения у ароматических соединений (до 10^9 по сравнению с бензолом) [159] и при электрофильном присоединении к виниловым эфирам. [160] Кроме того, в обоих случаях наблюдается высокая региоселективность. Конформация метокси-группы, соединенной с π -системой, также согласуется с донорными свойствами кислорода. Минимальные по энергии конформации винилового эфира (**1 а, б**), винилового спирта и метилформиата (**2 а, б**) планарны, так как такая геометрия позволяет достичь максимального взаимодействия (выравнивания) электронной пары кислорода с π -системой. [161, 162] В этом случае превалирующим взаимодействием между кислородом и алкеном является донирование типа $n_O \rightarrow \pi^*_{C=C/C=O}$ (здесь и далее таким образом будет записываться донирование электронной плотности; в данном случае – с неподеленной пары атома кислорода на π -разрыхляющую орбиталь алкена или карбонила). [163]

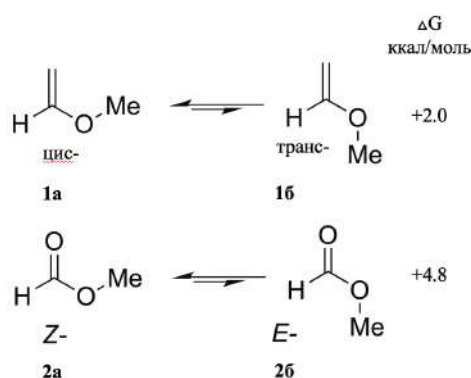


Рисунок 62 – Предпочтительные конформации винилового эфира и метилформиата.

Однако такое предпочтение может меняться в условиях, когда роль донирования на $\sigma^*_{\text{O-C}}$ орбиталь увеличивается и, таким образом, акцепторные свойства эфирной группы могут вносить более значительный вклад в общую устойчивость молекулы. Это может быть вызвано двумя обстоятельствами: 1) введение электроотрицательных атомов к алкокси-углероду (к примеру, при переходе от OMe к CF_3) или б) при обращении π -системы в сильно донорную (то есть при введении донорных групп на алкен/арил или введении электрона и переходе к процессу восстановления). Примером первой причины хамелеонного поведения OR группы является изменение конформации трифторметоксибензола **4** [164,165]. В отличие от анизола **3**, здесь выгодной является конформация **4b**, в которой связь O- CF_3 перпендикулярна плоскости фенила (Рисунок 63).

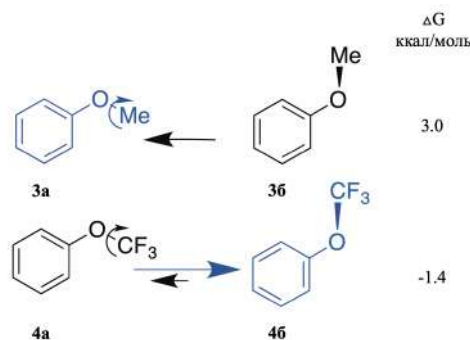


Рисунок 63 – Рассчитанные энергии для анизола (B3LYP/6-31G*) и трифторметоксибензола (MP2/6-31G**).

Поиск по Кембриджской базе данных ароматических соединений с метокси-группой выдает 32 234 результата, среди которых видно, что торсионные углы, равные 0° и 180° , соответствующие планарным конформациям, как ожидалось, распространены более широко (Рисунок 64, слева). Такое распределение согласуется с достаточно большим энергетическим выигрышем (3 ккал/моль) и предпочтением планарной конформации в анизоле.

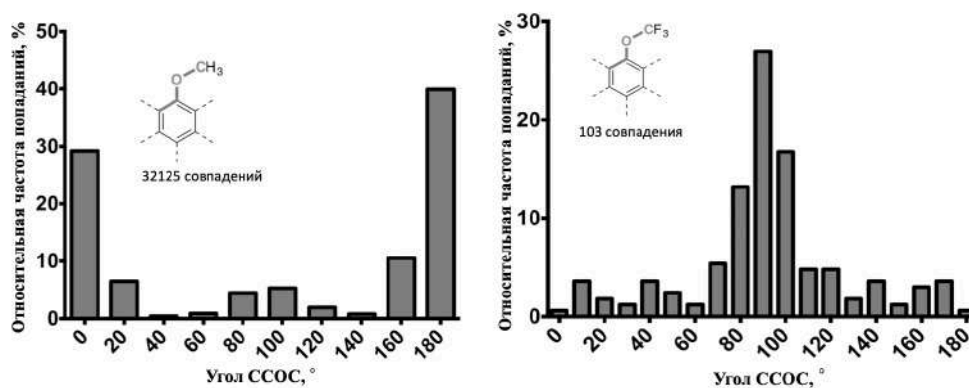


Рисунок 64 – Анализ данных кембриджской базы данных, а) замещенные анизолы, б) -OCF₃ замещенные ароматические соединения (вертикальная шкала: % результатов поиска)

С другой стороны, поиск по Кембриджской базе данных ароматических соединений с OCF₃ выдает 103 соединения с торсионными углами, равными или приблизительно равными 90°, что свидетельствует о том, что такая конформация является весьма распространенной (Рисунок 64, справа). Такая разница в конформациях играет важную роль при учете фармакологических свойств молекул, содержащих -OCF₃ группу. Несмотря на то, что такое предпочтение является четко выраженным, было обнаружено некоторое количество случаев с относительно широким распределением углов. Более слабое конформационное предпочтение соответствовало меньшей [1.4 ккал/моль (MP2/6-31G**)] разности энергий между двумя конформациями (**4a**, **б**) в исходной молекуле трифторанизола (Рисунок 63).

Такое конформационное изменение связано со сменой стереоэлектронного эффекта, оказывающего наибольший вклад. Присутствие трех атомов фтора в CF₃ имеет два взаимодополняющих следствия: 1) уменьшение донорной способности неподеленной пары кислорода и 2) увеличение акцепторной способности орбитали σ*_{O-C}, поэтому для этой орбитали взаимодействие с электроноизбыточной ароматической π-системой становится более выгодным. Разница между плоской и ортогональной конформациями зависит от результатов «перетягивания каната» между двумя акцепторами: ароматической π-системой и группой CF₃.

В случае бензольного кольца группа CF₃ побеждает. Однако если акцепторная способность π-системы увеличена (при подходящем замещении), группа OCF₃ может снова менять свое поведение. Например, присутствие карбонильной группы в *пара*-положении значительно уменьшает разницу между плоской и ортогональной конформациями. Это хорошо иллюстрируется молекулой, показанной на Рисунок 65, в которой каждая из четырех химически идентичных групп -OCF₃ принимает различные конформации в зависимости от их окружения.

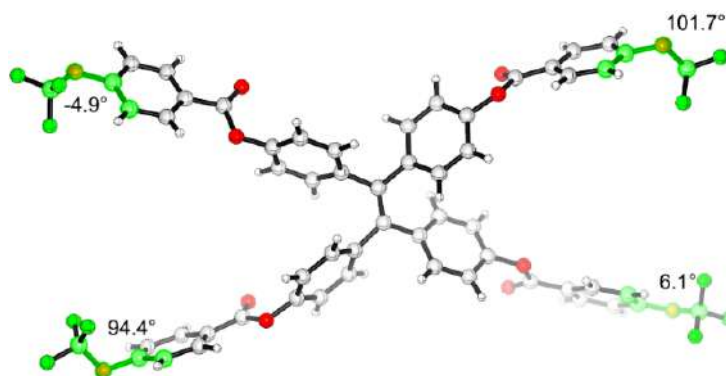


Рисунок 65 – «Конформационно запутавшиеся» -OCF₃ группы.

По тем же причинам выгодной конформацией группы -OCF₃ становится плоская геометрия в электронодефицитных гетероароматических системах, таких, как 2-пиридины (Рисунок 66, слева).

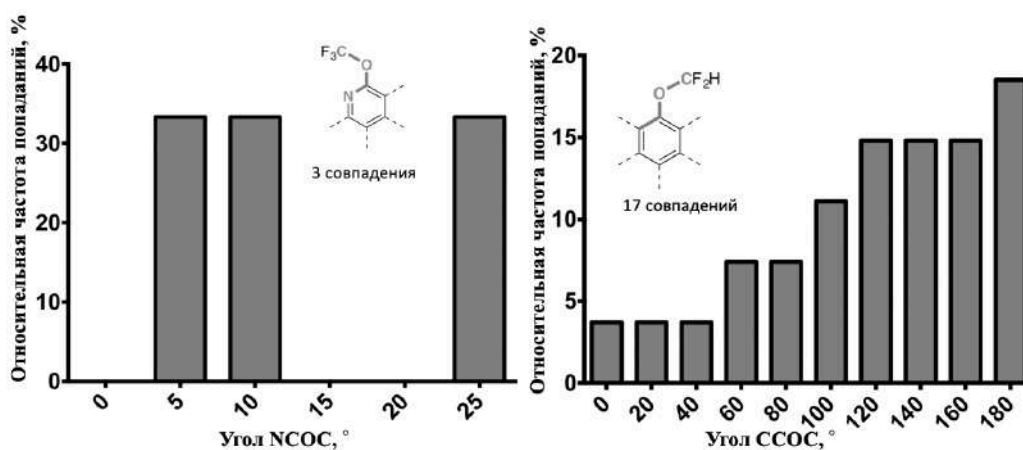


Рисунок 66 – Анализ данных кембриджской базы данных, слева: 2-OCF₃-замещенные пиридины, справа: OCF₂H-замещенные ароматические соединения (вертикальная шкала: % результатов поиска)

Также имеется достаточное количество кристаллографических данные для оценки конформационных предпочтений OCHF₂. Для этого более слабого акцептора поиск по Кембриджской базе углов во фрагменте [C_{aryl}-C_{aryl}-O-CHF₂] выявил небольшое предпочтение в сторону плоской геометрии среди 17 результатов поиска (Рисунок 66, справа). К сожалению, в Кембриджской базе данных нет ни одной ароматической молекулы с OCH₂F и это сравнение на данный момент невозможно.

Кроме того, наши расчеты по сравнению изменения энергии при вращении для фенола и анизола привели к схожим зависимостям, минимум энергии достигается при плоской конформации, а максимум при ортогональной, для фенола при 90° энергия составляет 3.96 ккал/моль, для анизола – 3.52 ккал/моль.

В случае трифторметоксибензола энергия меняется в гораздо более узких пределах (менее 0.5 ккал/моль) с минимумом при ортогональной конформации и максимумом при 50° (0.47 ккал/моль), при плоской конформации промежуточный минимум 0.2 ккал/моль.

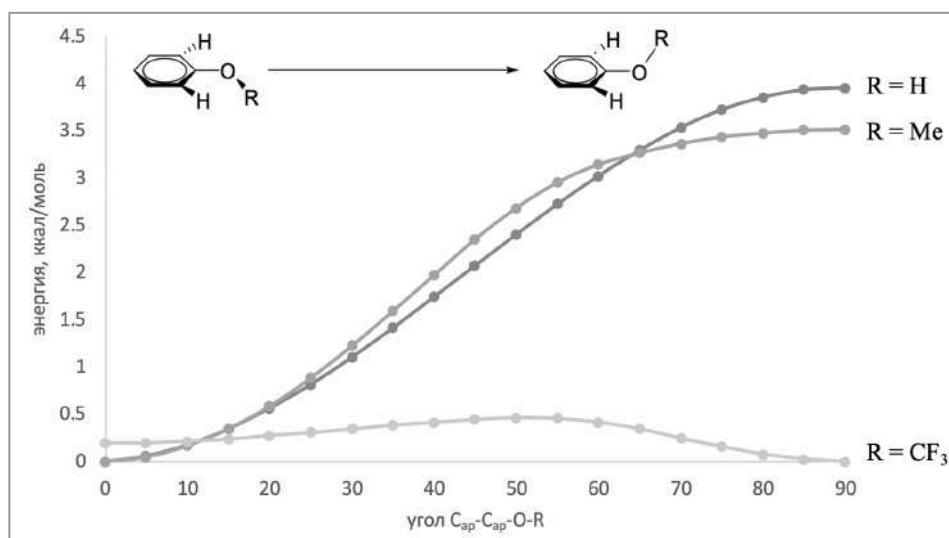


Рисунок 67 – Изменение энергии при вращении вокруг $C(sp^2)-O$ фенола, анизола и трифторметоксибензола (PBE1PBE/AUG-CC-PVDZ).

Другой тип хамелеонного поведения OR группы иллюстрируется предпочтением определенной геометрии у фторированных алкениловых (енольных) эфиров **5**. По сравнению с исходным виниловым эфиром **6**, эти молекулы имеют антиклинальную конформацию, в которой связь $O-C$ выровнена с π -системой. [167]

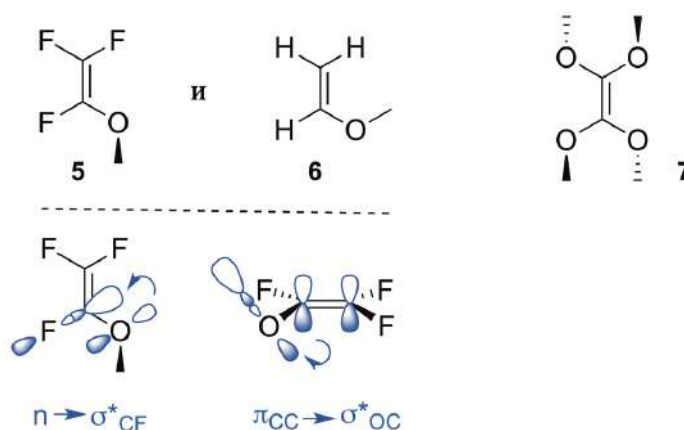


Рисунок 68 – Предпочтительные конформации алкенов и фтор-алкенов.

Такое изменение является результатом двух стереоэлектронных эффектов. Неподеленные пары на атомах фтора провоцируют хамелеонное поведение метокси- группы, так как π -система алкена **5** становится более насыщенной электронной плотностью, взаимодействие $\pi_{C=C} \rightarrow \sigma^*_{O-C}$ усиливается и метокси-группа ведет себя как σ акцептор по

отношению к $\pi_{C=C}$ связи (Рисунок 68). Кроме того, при перпендикулярной геометрии **5** достигается положение с максимальным взаимодействием пары кислорода с вицинальной σ^*_{C-F} орбиталью, что приводит к максимизации взаимодействия $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-F}$. Важно отметить, что в данном случае фтор и кислород играют противоположные роли: каждый гетероатом может быть как донором (благодаря неподеленным парам), так и акцептором (антисвязывающие σ^*_{C-X} орбитали). На Рисунок 65 показано, как они способны меняться ролями. Подобные конформационные предпочтения наблюдаются для фторированных триэфиров [168] и 2,3,5,6 тетрафторанизола [169].

Также другая причина хамелеонного поведения очевидна в случае *para*-метокси замещенного бензил-аниона, когда привычная планарная конформация незамещенного алкоксиароматического соединения меняется на перпендикулярную. Конформационное изменение приводит к «обращению» электронного характера метокси-группы, меняя ее с π -донора на гиперсопряженный σ -акцептор. На Рисунок 69 представлена связь между такими конформационными предпочтениями и электронной стабилизацией бензильного катиона, радикала и аниона.

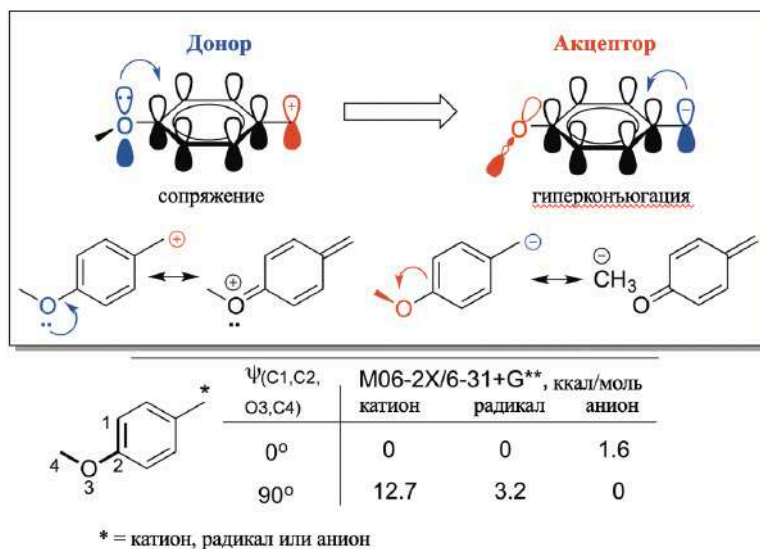


Рисунок 69 – «Стереoeлектронный хамелеон»: два лица метокси-группы.

Вращение *para*-метокси- заместителя оказывает значительное влияние на региоселективность восстановительной C_1 - C_5 циклизации диина **8** (Рисунок 70). [170] Реакции протекают через переходное состояние, в котором отрицательный заряд накапливается на внутреннем атоме углерода бывшей тройной связи. Акцептор в *para*-положении может стабилизировать ПС и таким образом влиять на региоселективность при образовании цикла (**9** или **10**).

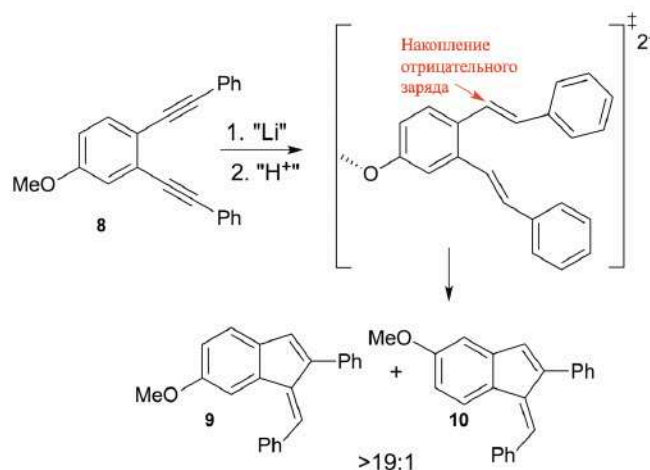


Рисунок 70– Хамелеонное поведение метокси-группы объясняет региоселективность анионных C1-C5 циклизаций: здесь орбиталь $\sigma^*_{\text{O-C}}$ выступает в роли акцептора и стабилизирует отрицательный заряд, накапливающийся в переходном состоянии.

Адлер и его сотрудники показали, что относительные энергии копланарной и ортогональной конформаций -OR группы могут варьироваться при подборе объемной группы заместителя. Предполагается, что такие конформационные изменения могут увеличивать каталитические способности (Рисунок 71). [171]

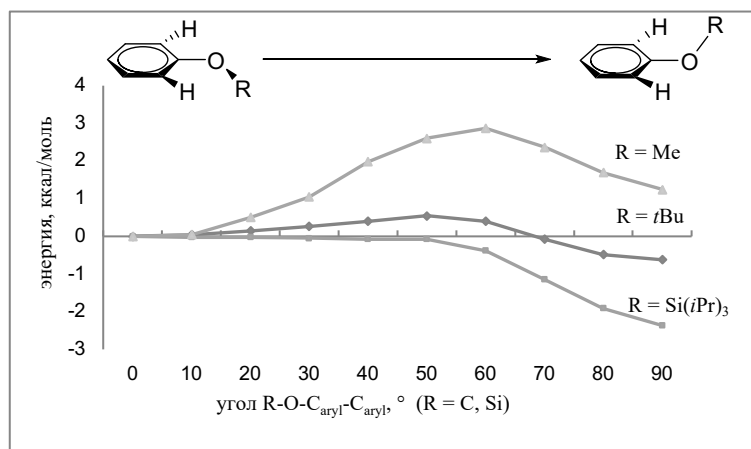


Рисунок 71 – Относительные энергии копланарной и перпендикулярной конформаций ор-заместителя, изменение при использовании объемных радикалов (WB97XD/6-31+G(d,p), ккал/моль).

Количественно влияние электронной стабилизации можно рассмотреть при помощи изодесмических реакций. Две реакции, представленные на Рисунок 72, наглядно демонстрируют донорную способность -OMe группы. Так как взаимодействие между катионным центром и неподеленной парой кислорода предпочтительно, то наличие *n*-OMe заместителя приводит к значительной стабилизации (43 ккал/моль M062X(D3)/6-311++G(d,p)). Примером того, как стереоэлектронные эффекты могут играть решающую роль может быть

исчезновение стабилизации при переходе к фенилу (0.6 ккал/моль M062X(D3)/6-311++G(d,p)), где σ -катионный центр не взаимодействует с ароматической π -системой (Рисунок 72).

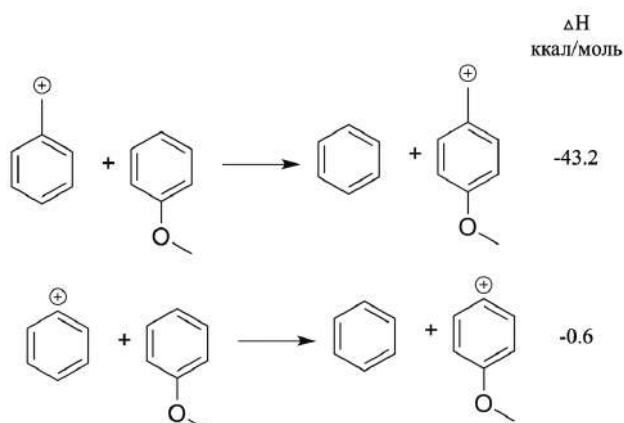


Рисунок 72 – Примеры стабилизации катионов метокси-группой (M062X(D3)/6-311++G(d,p)).

Анионные производные *n*-ОМе замещенных толуола и бензола значительно отличаются от катионов: для обоих карбанионов предпочтительна перпендикулярная геометрия, где $\sigma^*_{\text{O-C}}$ орбиталь достигает максимального взаимодействия с ароматической π -системой (Рисунок 73).

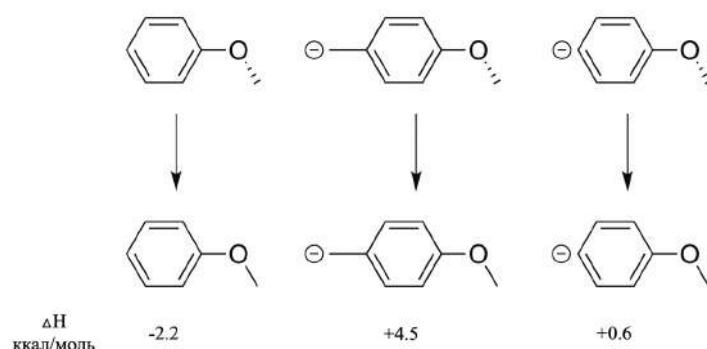


Рисунок 73 – Разница в энергии двух положений метокси-группы в анизоле и двух анионах (M062X(D3)/6-311++G(d,p)).

В данном случае ортогональная конформация становится «меньшим из двух зол», и *n*-ОМе группа является дестабилизирующей для бензил-аниона. Однако в случае арил-аниона -ОМе группа становится стабилизирующей и происходит компенсация потерь, связанных с сопряжением с неподеленной парой кислорода и самой ароматической системой (Рисунок 74).

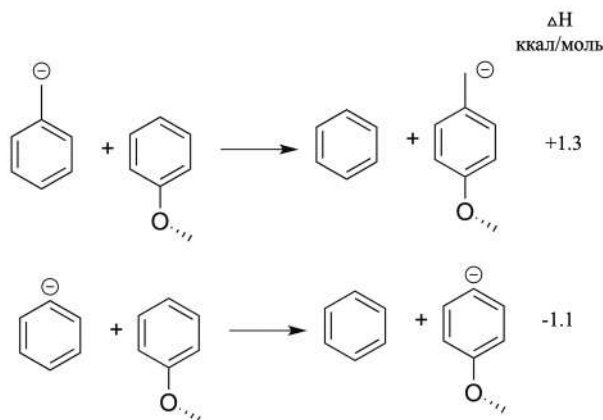


Рисунок 74— Примеры стабилизации анионов метокси-группой (M062X(D3)/6-311++G(d,p).

Такое поведение простых эфиров связано с тем, что у кислорода две неподеленные пары: высокоэнергетическая p -орбиталь и низкоэнергетическая sp^n (Рисунок 75). Отсутствие взаимодействия с обеими парами кислорода невозможно и, несмотря на то, что гибридизованная пара кислорода является менее активным донором, она все равно может участвовать в нежелательном взаимодействии с анионным центром. Однако те же орбитали могут быть частью системы с хамелеонными свойствами, когда у них другое заселение (к примеру, в случае карбенов).

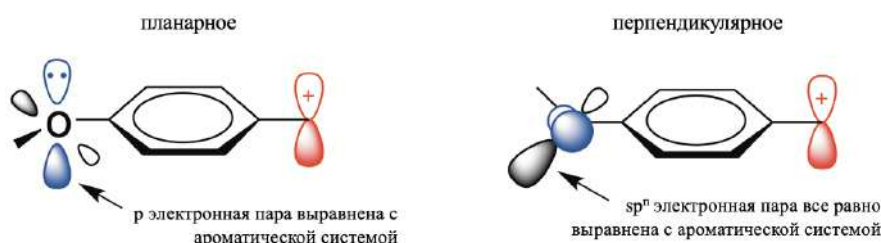


Рисунок 75 — Сложности в создании хамелеона из гетероатома с двумя электронными парами.

2.3.2. АМИНЫ

В отличие от кислорода и других халькогенов, у азота и его пниктогенных аналогов есть только одна неподеленная пара (речь сейчас не идет об анионных формах типа R_2N^-). У енаминов эта пара участвует во взаимодействии с π -системой. Однако если к атому азота добавить две объемные группы, стерические затруднения, вызванные наличием этих групп, приводят к тому, что копланарная конформация перестает быть выгодной. В таких системах происходит частичная потеря взаимодействия между $n_N \rightarrow \pi^*_{C=C}$ или как показано на Рисунок 76 вместо этого происходит гиперконъюгация $\pi_{C=C} \rightarrow \sigma^*_{C-N}$.¹⁷² Отсутствие взаимодействия $n_N \rightarrow \pi^*_{C=C}$ также подтверждается данными их спектров ЯМР ^{13}C .

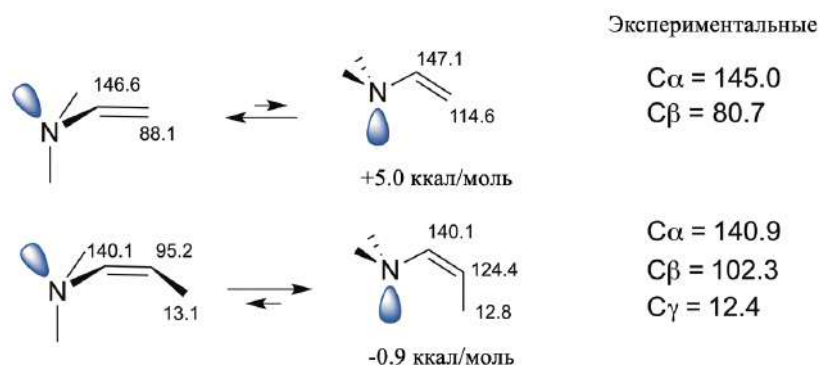


Рисунок 76 – Предпочтительные конформации и ^{13}C сдвиги (теоритические и экспериментальные) (MP2-FULL/6.31+G(D)171). Существует некоторое «перетягивание каната» между гибридизацией и резонансной структурой. [169]

Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C для фрагмента $\text{N}-\text{C}(1)=\text{C}(2)$ составляют 147 и 84 м.д., соответственно. Как правило, сигнал $\text{C}(1)$ находится в пределах 134-157 м.д., а сигнал $\text{C}(2)$ в 79-132 м.д. На Рисунок 77 представлены примеры **14** и **16**, где стерические затруднения нарушают сопряжение между неподеленной парой и двойной связью. [173] Чем меньше взаимодействие n_{N} с π -системой, тем больше будет сдвиг $\text{C}(2)$.

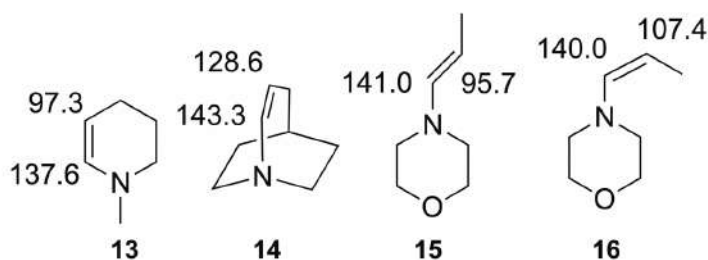


Рисунок 77 – Различия в сдвигах ^{13}C показывает силу $\text{N}_n \rightarrow \pi^*_{\text{C}=\text{C}}$ взаимодействия.

Присоединение HBr проходит через образование α -катиона **17**⁺, стабилизируемого резонансной структурой. Когда неподеленная пара азота зафиксирована в ортогональной конформации, перекрывание с катионом становится неэффективным – региоселективность присоединения меняется, и катионный центр **19**⁺ образуется дальше от азота (Рисунок 78). [174] Таким образом, конформационные ограничения в данном случае меняют влияние азота на соседнюю двойную связь с донорного на акцепторное.

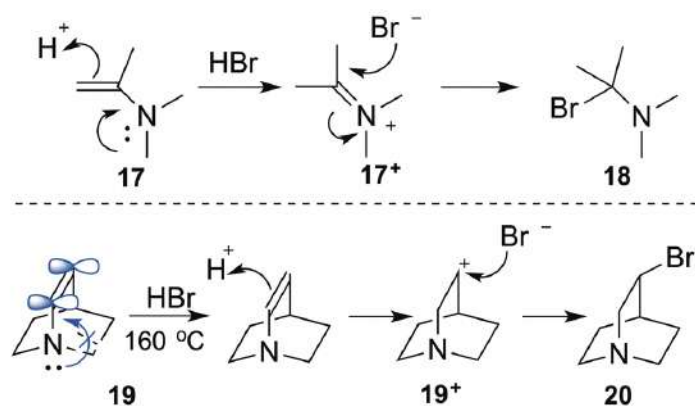


Рисунок 78— Селективная β -атака в нормальных енаминах и α -атака в случае «ортогональных» енаминов в реакциях с HBr.

Исчезновение взаимодействия между неподеленной парой и π -связью в «ортогональных енаминах» видно при сравнении их положения равновесия с соответствующими аллиламинами. Как правило, равновесие смещено в сторону енаминов на 2-5 ккал/моль. Однако в случае 1-азабицикло[3.2.2]нон-2ена разница в устойчивости отсутствует (Рисунок 79), таким образом, получается смесь енамина **23** и аллиламина **24**. [175]

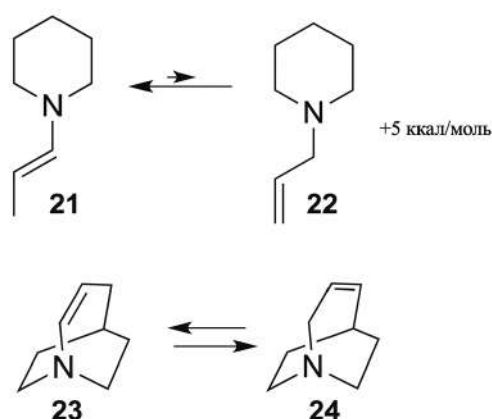


Рисунок 79 – Деактивация $N_n \rightarrow \pi^*$ в «ортогональных енаминах».

Цис/транс изомеризация C=C связи в енаминах, как правило, протекает быстрее, чем в алкенах без гетероатомов. [176] Это связано с тем, что двойная связь ослабевает, так как существует взаимодействие $n_N \rightarrow \pi^*$. Когда данное взаимодействие пропадает (у неподеленной пары азота появляется альтернатива для взаимодействия с сильным акцептором — антиперипланарными σ^*_{C-O} орбиталями), π -система алкена ориентируется перпендикулярно неподеленной паре, чтобы уменьшить стерическое отталкивание. [177] Этот енамин настолько инертен, что не изомеризуется в транс-изомер без расщепления кольца. [178] Кроме того, сдвиг углерода в ЯМР ^{13}C 111 м.д. также подтверждает отсутствие сопряжения между n_N и π -связью.

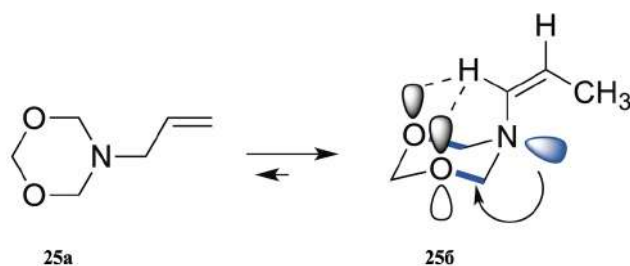


Рисунок 80 – Стереoeлектронный подход к деактивации $N_n \rightarrow \pi^*$ взаимодействия в енаминах.

Ранее приведенные примеры связаны с устойчивостью и реакционной способностью, но роль хамелеонных свойств намного шире и, так или иначе, затрагивает все области химии. Фотофизические явления можно использовать для визуализации электронных свойств, так как фотохимическое возбуждение помогает подчеркнуть незначительные различия и показать изменение энергии при испускании фотонов разных энергий. Хорошим примером могут служить свойства скрученных аминов, N, N-диалкиламины в роли ароматических хромофоров. Ароматические амины с акцепторными группами в *para*-положении могут иметь двойное флуоресцентное излучение. Кроме «стандартного» коротковолнового испускания в районе 330 нм, также наблюдается аномальное излучение с большей длиной волны (420-460 нм) в полярных растворителях. Это излучение связано с образованием состояния скрученного внутримолекулярного переноса заряда (TICT), в котором происходит разделение заряда в ортогональном ротамере по отношению к C-N связи между акцептором (ароматической системой) и донором (диметиламино- группой) в возбужденном состоянии (Рисунок 81).¹⁷⁹ Соединения, где азот закреплен так, что может выравниваться только с ароматической системой, имеют только коротковолновую флуоресценцию, а скрученный амин имеет только аномальное длинноволновое излучение.

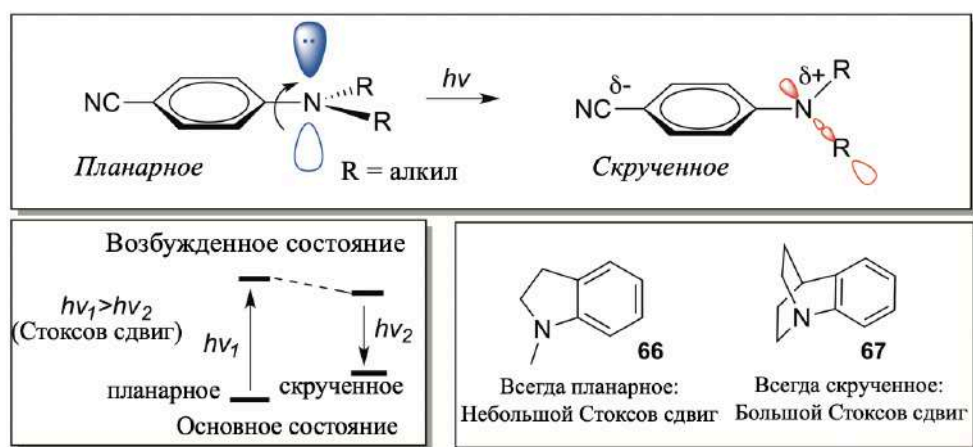


Рисунок 81 – Фотохимическое возбуждение может способствовать хамелеонному поведению ароматических аминов. Примеры соединений.

Это явление становится причиной полезных свойств ряда флуоресцентных молекулярных роторов, чувствительных к окружающей среде. [180,181] Когда баланс между двумя состояниями нарушается возбуждением, появляется разница в энергиях между двумя структурами в основном и возбужденном состояниях. Этот эффект важен с практической точки зрения, так как такие различия приводят к большому смещению Стокса в спектре излучения и уменьшают проблему самопоглощения при дизайне твердых флуоресцентных материалов. Удивительно, что даже небольшие перекрученные амины могут иметь Стоксовы сдвиги, сравнимые с очень сложными и тщательно спроектированными системами.

2.3.3. АМИДЫ

Стабилизация за счет донирования $n_N \rightarrow \pi^*_{C=C}$ невелика, однако аналогичное взаимодействие между $n_N \rightarrow \pi^*_{C=O}$ (к примеру, в амидах) намного сильнее. Донорная способность азота значительно дезактивирует карбонильный атом углерода в плане взаимодействия с нуклеофилами. В свою очередь акцепторные свойства карбонильной группы нейтрализуют основные и нуклеофильные свойства атомов азота. В результате реакционная способность амидов кардинально отличается от енаминов.

Однако ситуация меняется при активации хамелеонных свойств аминогруппы, а именно: при повороте вокруг связи N-C(O), когда неподеленная пара азота перестает эффективно сопрягаться с карбонильной группой (Рисунок 82). К примеру, такая дезактивация в сильно напряженных лактамах приводит к значительному увеличению скорости сольволиза. [182, 183, 184] В природе уже давно используются такие возможности хамелеонных свойств амидной группы. [185]

Здесь также можно отметить, что при развороте вокруг связи N-C(O), наряду с увеличивающимися нуклеофильными и основными свойствами атома азота и электрофильными свойствами карбонильного атома углерода, происходит увеличение C-H кислотности α -атома углерода остатка карбоновой кислоты (в тех случаях, конечно, когда вообще можно говорить про соответствующую енолизацию).

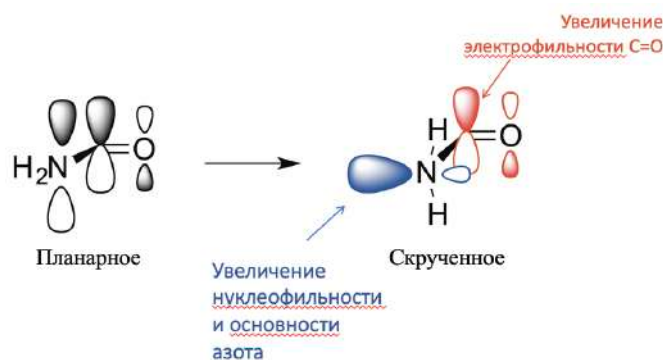
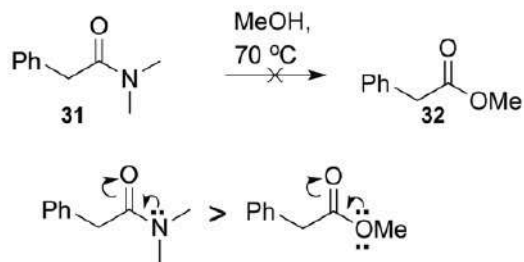


Рисунок 82 – Нарушение амидной резонансной структуры меняет реакционную способность амидов.

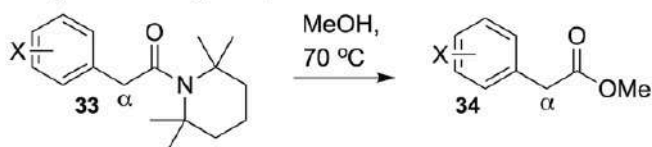
Несмотря на описанные выше примеры полная дезактивация сложно достижима. Однако для таких молекул все же наблюдается нестандартная реакционная способность.¹⁸⁶ В частности, барьеры при повороте вокруг N-C(O) снижаются, если азотный центр становится более стерически затрудненным, так как это частично компенсирует потерю $n \rightarrow \pi^*$ взаимодействия. Так как $\pi_{C=O}$ взаимодействует с σ -акцептором (σ^*_{C-N}), а не с неподеленной парой атома азота, π -система карбонила обеспечивает лучшую стабилизацию частичного отрицательного заряда на α -атоме углерода, образующемся в переходном состоянии. «Стерическая декомпрессия» и нейтрализация заряда приводит к образованию высоко реакционноспособного интермедиата – кетена **36**. Это приводит к тому, что вместо привычного образования тетраэдрического интермедиата, реакция идет по другому механизму (Рисунок 83).

«Нормальные» амиды не реагируют

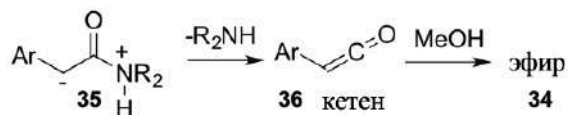


Амиды сильнее стабилизированы $n \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ взаимодействием, чем эфиры

Стерические затруднения приводят к увеличению реакционной способности



Стереозлектронное обоснование:



«Стерическая декомпрессия»

Рисунок 83– Влияние эффекта «стерической декомпрессии» на реакционную способность стерически затрудненных амидов.

Инверсия полярности стереозлектронных взаимодействий между амином и карбонилем, вызванная стерическими требованиями, приводит к результатам экспериментов, сильно отличающимся от привычных путей протекания реакций замещения. Нестандартный амид **37** на Рисунок 84 проявляет необычную реакционную способность. В таких системах PhSH легко заменяет амин в количественной реакции без катализаторов при комнатной температуре.

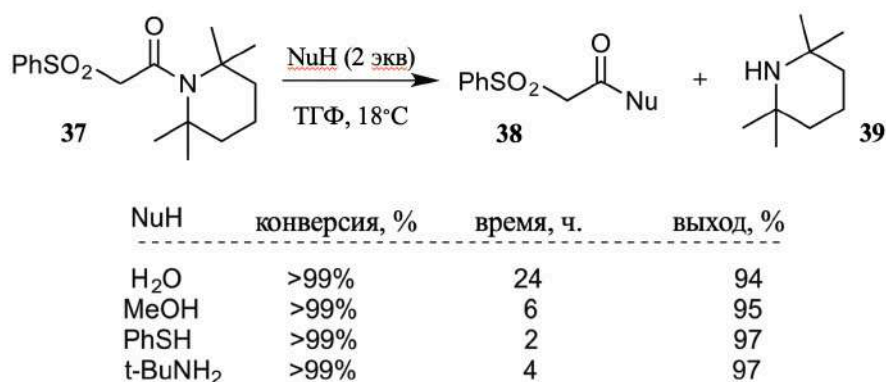


Рисунок 84 – Стерически затрудненные амиды высокореакционноспособны.

При наличии структурных изменений, которые нарушают вышеупомянутое взаимодействие, такие соединения также по-другому реагируют с кислотами Льюиса. Когда неподеленная пара азота не выравнивается с π -системой карбонила **40** (Рисунок 85), то отсутствует пониженная основность атома азота, которая характерна для амидов.

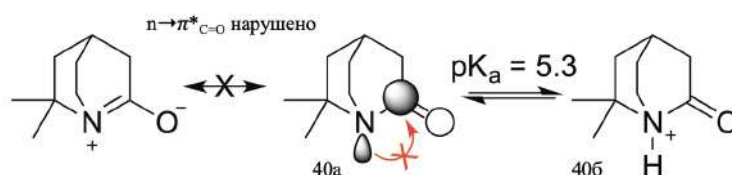


Рисунок 85– Амиды «Анти-бредт»: атом азота не может участвовать в характерном для амидов сопряжении.

Нарушить $\text{n}_\text{N} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ взаимодействие также можно увеличением s характера p_N орбитали, при этом снижается донорная способность неподеленной пары и меняется ее положение в пространстве. Интересным примером использования данного метода может служить раскрытие кольца циклического пептида **41** (Рисунок 86) (где использовалась высокая реакционная способность аналогичных амидов), описанное Юдиным и коллегами. [187]

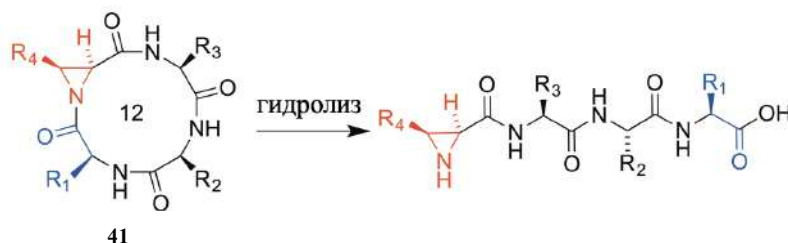


Рисунок 86 – Использование уникальной реакционной способности азиридина.

Таким образом, нами были рассмотрены различные методы нарушения амидного сопряжения и приведены примеры последствий в реакционной способности таких соединений.

2.3.4. КАРБЕНЫ

Хамелеонное поведение углерода сложнее обнаружить, так как неподеленная пара на углероде нехарактерна для устойчивых функциональных групп (не считая нескольких исключений, таких, как СО и изонитрилы; про изонитрилы см. отдельный раздел Изонитрилы). При наличии же неподеленной пары также появляется отрицательный заряд (к примеру, карбанионы) и тогда донорные свойства углерода становятся преобладающими. Это происходит в нейтрально заряженных интермедиатах, таких, как радикалы, илиды и карбены (Рисунок 87). Потенциально алкины тоже могут проявлять хамелеонные свойства благодаря наличию ортогональных π -систем. [31]

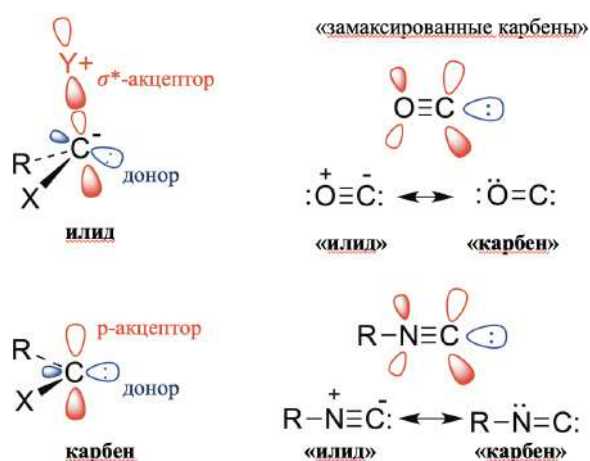


Рисунок 87 – Примеры молекул с ярко выраженным хамелеонным характером.

Мы продолжим ранее начатое описание и будем сравнивать карбены с эфирами (Рисунок 88). Как было показано на Рисунок 88, из-за наличия двух неподеленных пар на кислороде убрать донорные свойства в эфирах достаточно сложно. Несмотря на то, что у эфиров и карбенов практически идентичны молекулярные орбитали, карбены намного легче проявляют хамелеонные свойства из-за разницы в количестве электронов. ВЗМО эфиров соответствует НВМО синглетных карбенов. В результате синглетные карбены могут быть идеальными хамелеонами даже без участия σ -орбиталей, так как они уже обладают взаимно ортогональными анти-связывающими орбиталями с кардинально отличающимися свойствами. На одной из орбиталей, находящейся в плоскости, есть два электрона, а другая орбиталь пустая. Такая двойственность означает, что карбены могут менять свою природу и быть как электрофилами, так и нуклеофилами в зависимости от того, с кем реагируют и какая стереохимия является предпочтительной для данных взаимодействий. Зависимость свойств некоторых карбенов от заместителей недавно была описана Моссом и коллегами. [188] Реакционная способность карбенового углерода и соседних углеродов сильно меняется в зависимости от заместителей.

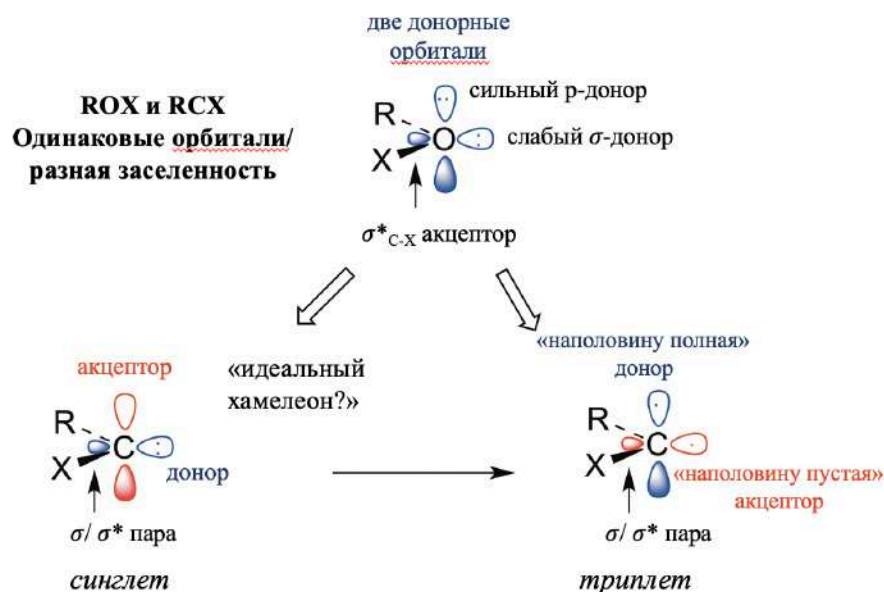


Рисунок 88 – Синглетные карбены являются идеальными хамелеонами с ортогональными несвязывающими орбиталями с противоположными донор/акцепторными свойствами.

Конформационные аспекты реакционной способности карбенов до сих пор едва изучены, но очевидно, что при проявлении хамелеонных свойств может возникать ряд интересных аспектов. К примеру, конформационные изменения у карбенов могут влиять на их спиновые состояния. МакМэхон, Балли и коллеги описывали пример превращения между синглетным и триплетным состоянием в 2-нафтил-карбометокси-карбене. В триплетном состоянии акцепторная π -система эфира выровнена с радикальным центром p -типа (σ -радикал ниже по энергии и поэтому является достаточно плохим донором). В синглетном состоянии относительная способность несвязывающих орбиталей σ - и p -типа меняется, так как в этом случае p -орбиталь пустая, и карбонильная группа меняет свое положение в пространстве, чтобы перекрытие с σ -донором было больше (Рисунок 89). [189] Другие карбонильные карбены в синглетном состоянии тоже являются неплоскими. [190, 191] Такое конформационное изменение является общим свойством.

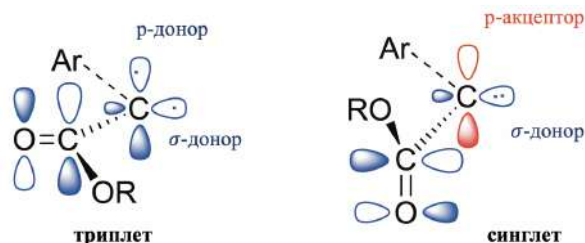


Рисунок 89 – Слева: π -система выравнивается с лучшим донором, радикальным центром p -типа. Справа: у синглетного карбена p -орбиталь пустая, и π -система карбонила выравнивается с σ неподеленной парой.

На данный момент такие хамелеонные свойства карбенов мало изучены, однако они могут быть использованы для стабилизации и настройки электронных свойств (раздел «создание суперэлектрофильных карбенов»). Ряд заместителей обладает интересным свойством: при перемещении на одну связь дальше они могут менять свойства с донорных на акцепторные.

2.3.5. КОНТРАСТ МЕЖДУ ПОВЕДЕНИЕМ α - И β -ЗАМЕСТИТЕЙ

Одна и та же функциональная группа может оказывать разное влияние на катионный центр (в более общем смысле – на любой по полярности центр), находясь в α - и β -положениях по отношению к нему. На Рисунок 90 приведены расчеты влияния заместителей на устойчивость карбокатиона в изодесмических реакциях (HF/6-31G**). Влияние заместителей на устойчивость сложно определить, так как оно зависит от большого числа факторов, включая электростатические эффекты. [192, 193, 194, 195, 196] Однако в данном случае по разнице в энергиях стабилизации можно судить о наличии стереоэлектронного эффекта. Изменение поведения заместителей, с донорного на акцепторное в зависимости от их положения и ориентации по отношению к катионному центру можно наблюдать в заслоненной и перпендикулярной конформациях. К примеру, наличие фтора в α -положении стабилизирует катионный центр примерно на 15 ккал/моль, а в β -положении в заслоненной конформации он оказывает дестабилизирующий эффект в 29.2 ккал/моль (HF/6-31G**). В первом случае неподеленная пара фтора достигает положения с максимальным взаимодействием с соседней р-орбиталью катиона и ведет себя как р-донор. Во втором же случае пустая р-орбиталь катионного центра выровнена с разрыхляющей орбиталью σ^*_{C-F} и фтор становится σ -акцептором.

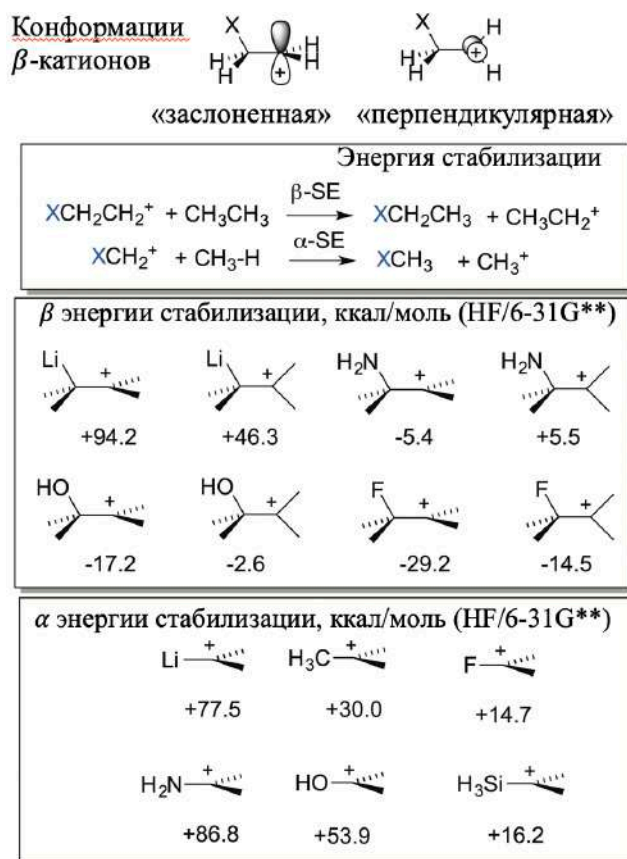


Рисунок 90 – Стабилизация катионов и стереоэлектронное объяснение.

Другим примером, иллюстрирующим роль стереоэлектронных эффектов, может служить разница в α -стабилизирующем эффекте заместителей NH_2 и Li на устойчивость катиона. Стабилизирующий эффект этих двух заместителей – NH_2 (87 ккал/моль) > Li (78 ккал/моль) – противоположен тому, чего можно было бы ожидать из-за высокой электроотрицательности атома азота. Однако это согласуется с возможностью неподеленной пары создавать стабилизирующий эффект (что отсутствует в случае Li) на катионный центр при перекрывании с р-орбиталью катиона (Рисунок 90).

Эти особенности, которые проявляются в переходных состояниях, были наглядно продемонстрированы Лаубом и Майром при сравнении скоростей реакций электрофилов с винил- и аллилсиланами. [197] В обеих реакциях образуются устойчивые β -силилзамещенные карбениевые ионы. Однако стабилизация при β -силил- гиперконъюгации возможна только для аллилсиланов. В случае винилсиланов связь C-Si ортогональна σ -связи и возникающему в начале взаимодействию с электрофилами катионному центру (Рисунок 91).

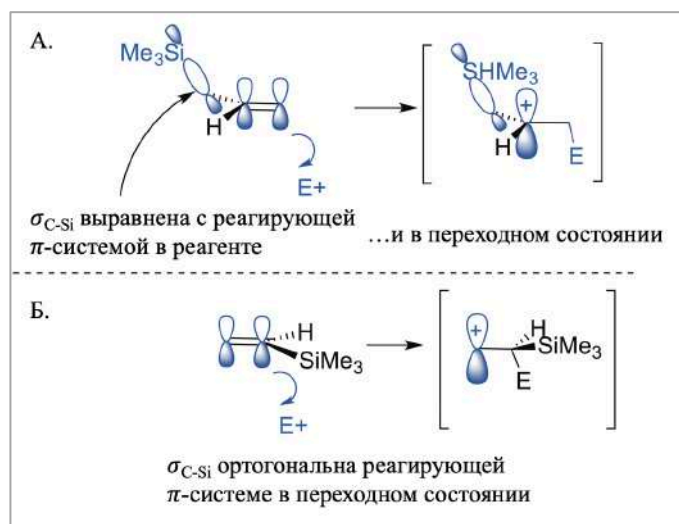


Рисунок 91 – Стереoeлектронные эффекты стабилизации в реакциях: а) аллилсиланов, б) винилсиланов.

Также интересно отметить, что разное положение Si групп приводит к большой разнице в нуклеофильности алкенов. Триметилсилил (TMC) в случае соединения **68** увеличивает реакционную способность в 1000 раз по сравнению с водородом или метилом. Однако в β -винильном положении TMC в **69** ускоряет атаку электрофила в 10 раз, но замедляет реакцию в 100 раз по сравнению с метилом. В α -виниловом положении **70** TMC заместитель замедляет реакцию по сравнению с водородом и метилом (Рисунок 92).

Изменение реакционной способности при переходе от R=H к R=метил, <u>силил</u> :					
Me	10^0	Me	10^3	Me	$10^{-1} - 10^0$
SiMe ₃	10^3	SiMe ₃	10^1	SiMe ₃	10^{-1}
β -аллил: сильное ускорение		β -винил: слабое ускорение		α -винил: замедление	
68		69		70	
↖ указывает место электрофильной атаки					

Рисунок 92 – Изменение нуклеофильности при разных заместителях.

Радикалы сами по себе являются хамелеонами, так как неспаренный электрон может проявлять свойства нуклеофила, а отсутствующий «напарник», фактически, может рассматриваться как дырка. Их реакционная способность может сильно меняться в зависимости от заместителей – от сильно нуклеофильной до сильно электрофильной. [198] Устойчивость радикалов при наличии атома фтора в α -положении и α -CF₃ можно оценить при сравнении

энергий разрыва С-Н связи в замещенных метанах (Рисунок 93). Влияние будет сильно различаться, а именно: атом фтора в α -положении в **71** и **74** снижает энергию разрыва связи, а α -CF₃ в **73** и **76** оказывает противоположный эффект.

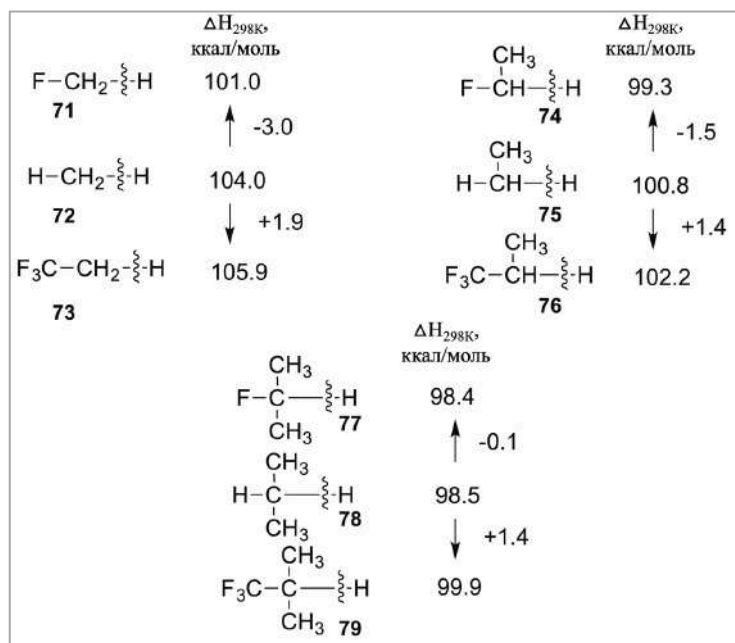


Рисунок 93 – Энергии разрыва связи в замещенных метанах (G3(MP2)-RAD, ккал/моль)

Кроме того, стоит сравнить как данные заместители будут реагировать на введение дополнительных метильных заместителей на атом углерода, на котором происходит разрыв С-Н связи. Влияние α -фтора в **77** значительно уменьшается (в 24 раза) при введении дополнительных донорных заместителей, а эффект α -CF₃ в **79** меняется лишь незначительно (в 1.4 раза).

Разница между влиянием заместителей в α - и β -положениях существует, разумеется, не только для интермедиатов. Примером изменения реакционной способности при изменении положения функциональной группы служат необычные свойства бис-пероксидов, которые удивительно устойчивы и плавятся без разложения при высоких температурах до 142°C. [199, 200] Такое увеличение устойчивости наблюдается, если кислород в α -положении **80** передвинуть дальше от центрального атома в **81**. В этом случае неподеленные пары кислорода в пероксиде (или обоих кислородах циклической структуре **82** на Рисунок 94) участвуют в $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ взаимодействии. [201]

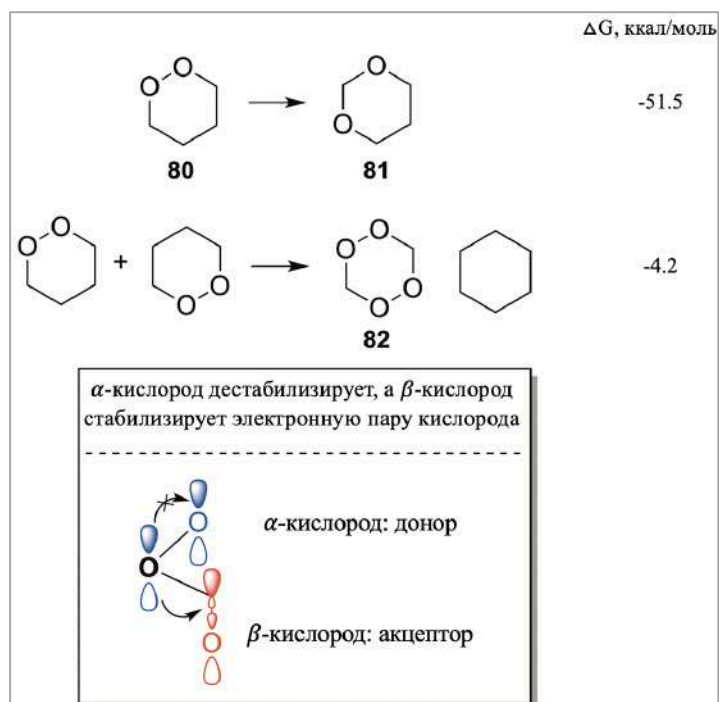


Рисунок 94 – Сравнение устойчивости ацеталей с заместителями в α - и β -положениях (M06-2X/6-311++G(d,p)).

Аналогично р-донорные свойства фтора в α -положении стабилизируют эпоксиды **83** и диоксираны **87**. Дифтордиоксиран устойчив при температуре 22°C на протяжении более 12 часов. [202, 203] В то же время CF_3 группа в α положении оказывает дестабилизирующий эффект на те же группы (Рисунок 95).

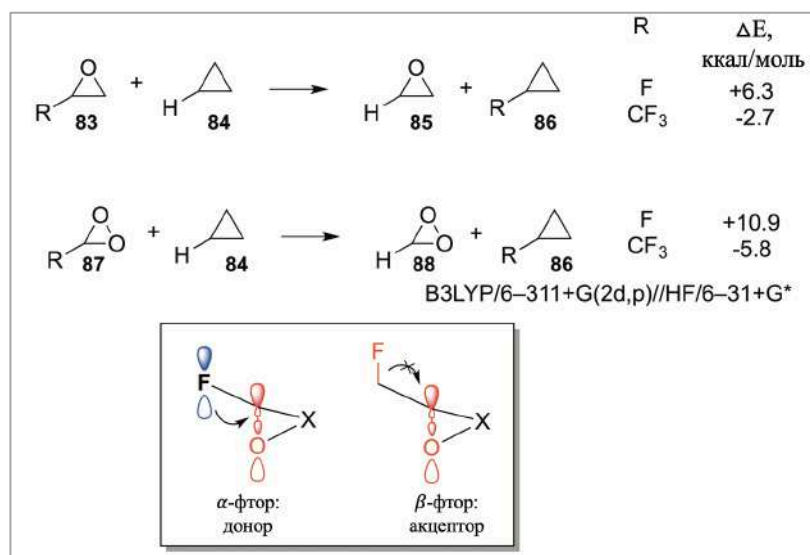


Рисунок 95 – Противоположный эффект α -F и α - CF_3 групп на устойчивость оксиранов и диоксиранов. [119]

Изменяющийся эффект атома фтора в зависимости от положения в молекуле приводит к удивительным последствиям для электронных свойств фтор-замещенных винилиденов и карбенов. Дифторкабен достаточно устойчив и менее реакционноспособен по сравнению с остальными карбенами. [204] Сродство к электрону для CF_2 достигает -0.18 эВ (для атома фтора оно -3.10 эВ). С другой стороны, дифторвинилиден крайне нестабилен, является сильным электрофилом, для него сродство к электрону достигает -2.26 эВ. [205] Такая разница в оказываемом фтором эффекте является результатом его расположения по отношению к пустой р-орбитали. Пустая р-орбиталь является лучшим акцептором, чем π^* карбонила, и ее выравнивание со связями C-F крайне нежелательно. Таким образом, введение фтора приводит к большей дестабилизации винилиденов, чем фторкетенов (Рисунок 96). Сандер и коллеги описывают фторвинилидены как суперэлектрофильные карбены, отмечая, что они крайне реакционноспособные и разительно отличаются от нуклеофильных синглетных карбенов. [206]

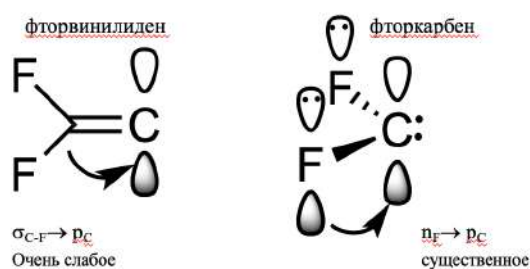


Рисунок 96 – Хамелеонные свойства фтора приводят к существенным различиям между дифторвинилиденом и дифторкабеном.

Это наблюдение значительно отличается от случая с соответствующим карбеном CF_2 , где фтор представляет собой стабилизирующую группу благодаря взаимодействию пустой орбитали углерода в неподеленными парами фторов. Фтор в этих двух случаях можно считать стереоэлектронным хамелеоном (n-донор в карбенах и σ -акцептор в винилиденах).

Таким образом, изменение электронных эффектов этих групп может проявляться либо при изменении конформации («конформационные хамелеоны»), либо при изменении места расположения исследуемой группы относительно реакционного центра («трансляционные хамелеоны»). В данном разделе было показано, что для атома фтора происходит обращение донорных свойств при переходе от α - к β -фтор карбениевому иону. Кроме того, для метокси-группы в случае введения электроотрицательных атомов (фтора) к алкокси-углероду предпочтительной становится ортогональная конформация.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В данной главе приводятся методики, использованные для проведения численных экспериментов.

Квантовохимические расчеты. Квантовохимические расчеты проводились в программе Gaussian 09, [207] с использованием теории функционала плотности с различными функционалами. Базисные наборы и методы расчета подбирались индивидуально. В большинстве случаев базис и функционал указаны в тексте. Если не оговорено иначе, использовали метод (U)M06-2X DFT15 [208, 209], ранее показавший хорошие результаты при оценке термодинамических свойств радикальных реакций [210, 211, 212, 213], включая примеры недавних работ в группе Алабугина [Gomes, G. P.; Evoniuk, C.; Ly, M.; Alabugin, I. V. Changing the path of least resistance, or access to endo-dig products via a sequence of three exo-trig transition states: electronic effects in homoallylic ring expansion cascades of alkenyl isonitriles. // Org. Biomol. Chem. – 2017. – 15. – №. 19. – P. 4135-4143., 214, Harris, T.; Gomes, G.; Clark, R. J.; Alabugin, I. V. Domino Fragmentations in Traceless Directing Groups of Radical Cascades: Evidence for the Formation of Alkoxy Radicals via C–O Scission. // J. Org. Chem. – 2016. – V. 81. – №. 14. – P. 6007-6017., Pati, K.; Gomes, G. P.; Alabugin, I. V. Combining Traceless Directing Groups with Hybridization Control of Radical Reactivity: From Skipped Enynes to Defect-Free Hexagonal Frameworks. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2016. – V. 55. – №. 38. – P. 11633-11637.]. Также мы проводили сравнение с литературными данными [127]. Был использован базис 6-311++ G (d, p) для всех атомов, кроме Sn и Ge, для которых мы использовали базис Def2-QZVP. [215] Расчеты проводились с эмпирической дисперсионной поправкой Grimme D3 [216]. В разделе, посвященном изонитрилам, мы также сравнивали результаты с использованием функционалов B3LYP, [217, 218] B3LYP с поправкой Grimme D3 и методом ω B97X-D2 [219] с базисом 6-311++ G(d, p). Анализ расчета частот был проведен для всех структур, чтобы подтвердить, что они являются минимумом или переходным состоянием. Переходные состояния характеризовались одним отрицательным собственным значением в их диагонализированных матрицах силовых констант и связанные с ними собственные векторы соответствуют движению вдоль координаты реакции, что подтверждалось с помощью метода расчета внутренней координаты реакции (IRC, Intrinsic Reaction Coordinate) [220]. Проводились расчеты в двух направлениях протекания реакции, начиная от переходного состояния. Значения свободной энергии Гиббса приведены при 298 К, 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.

Более подробное сравнение результатов, полученных при использовании разных методов, детали проведения анализа NBO, а также геометрии и энергии для всех структур, описанных в этой работе, находятся в приложении по ссылке [221].

Анализ NBO. В нашей работе естественные заряды ключевых промежуточных продуктов и переходных состояний были рассчитаны методом естественных орбиталей NBO [222, 223, 224, 225]. Удаление NBO было выполнено на уровне теории UHF/6-311G(d), если не указано иначе. Спиновая плотность оценивалась по данным анализа NBO.

Молекулярный докинг. Для молекулярного докинга создавались двумерные структуры в MarvinSketch [226]. Следом создавалась трехмерная геометрия с помощью Open Babel [227] и пакета Gaussian 09. Затем использовались Autodock Tools [228] для подготовки лиганда, применяя prepare_ligand4.py. В качестве мишеней использовали структуры с известными ингибиторами, имеющими неосновную группу, вовлеченную в галоген-π-взаимодействия для тромбина с бисфенилметановым ингибитором – 2zc9 [229], для фактора Ха – 2w26 [230], для трипсина – 1k1l [231]. Затем с помощью Pymol [232] отделяли структуру белка от лиганда. А также использовали prepare_receptor4.py из набора Autodock Tools. Для проводимого докинга использовались программы AutoDock [233] и AutoDock Vina [234]. В настройках конфигурационного файла для Vina использовали уровень исчерпанности (exhaustiveness) – 30, а количество модов (num_modes) – 10. В AutoDock проводили сто запусков ламарковского генетического алгоритма [235]. Также проводили валидацию метода для используемых мишеней. Для этого сравнивали положение и энергию для родных лигандов при их независимом докинге со значениями, описанными в литературе. Для дальнейшего детального рассмотрения положения структур и образования взаимодействий использовали AutoDock Tools и Pymol.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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.

ВЫВОДЫ

- 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 аминокенильные 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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. “Stereoelectronic 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. Dirac, P. Quantum Mechanics of Many-Electron Systems. // *A. M. Proc. R. Soc. London* 1929. – V. 123. – P. 714–733.
5. Cheng, G.-J, Xinhao, Z, Chung, L.W., Xu, L., Wu, Y.D. Computational Organic Chemistry: Bridging Theory and Experiment in Establishing the Mechanisms of Chemical Reactions // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015 – V. 137. – №5. – P. 1706-1725.
6. Houk, K. N., Liu, F. Holy Grails for Computational Organic Chemistry and Biochemistry. // *Acc. Chem. Res.* – 2017 – V. 50. – №3. – P. 539–543.
7. Mata. R. A., Suhm, M. A. Benchmarking Quantum Chemical Methods: Are We Heading in the Right Direction? // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017 – V. 56. – №37. – P. 11011 – 11018.
8. Koch, W. and Holthausen, M. C. *A chemist’s guide to density functional theory*. John Wiley & Sons Ltd.: 2001.
9. Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*. John Wiley & Sons Ltd.: 2007.
10. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M., Generalized gradient approximation made simple. // *Phys. Rev. Lett.* - 1996. - V. 77. - P. 3865–3868.
11. Becke A.D., Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. // *Phys. Rev. A* - 1988. - V. 38. - P. 3098–3100.
12. Ess, D. H., Houk, K. N. Distortion/interaction energy control of 1,3-dipolar cycloaddition reactivity. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – P. 10646-10647.
13. Ess, D. H., Jones, G. O. and Houk, K. N. (2008). Transition states of strain-promoted metal-free click chemistry: 1,3-dipolar cycloadditions of phenyl azide and cyclooctynes. // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – P. 1633–1636.
14. Schoenebeck, F., Ess, D. H., Jones, G. O. and Houk, K. N. Reactivity and regioselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions of azides to strained alkynes and alkenes: A computational study. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 131. – P. 8121–8133.
15. Hirsch J.A. *Concepts in Theoretical Organic Chemistry* – 1985 – Allyn & Bacon, Boston, USA.

-
16. IUPAC Physical Organic Glossary Review // *PreAppl. Chem.* – 1983 – V. 55 – P. 1281.
 17. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. Organic Chemist 1st edition – 2000 –Oxford Univesity Press, USA.
 18. Alabugin, I. V. Stereoelectronic Effects: the Bridge between Structure and Reactivity. // John Wiley & Sons Ltd. Chichester – UK – 2016.
 19. Deslongchamps, P. (1984). Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry (Pergamon Press, Oxford);
 20. Kirby, A. J. (1983). The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen (Springer-Verlag, Berlin, New York).
 21. Alabugin, I. V. and Manoharan, M. Effect of double hyperconjugation on the apparent donor ability of σ -bonds: Insights from the relative stability of δ -substituted cyclohexyl cations. // *J. Org. Chem.* – 2004– V. 69 – P. 9011–9024.
 22. 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.
 23. Alexandrova, A. N., Nayhouse, M. J., Huynh, M. T., Kuo, J. L., Melkonian, A. V., Chavez, G., ... Liu, C.-P. (2012). Selected AB₄2–/– (A = C, Si, Ge; B=Al, Ga, In) ions: a battle between covalency and aromaticity, and prediction of square planar Si in SiIn₄2–/–. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 14(43), 14815–14821.
 24. Devarajan, D., Gustafson, S. J., Bickelhaupt, F. M., Ess, D. H. (2015). Is There a Need to Discuss Atomic Orbital Overlap When Teaching Hydrogen–Halide Bond Strength and Acidity Trends in Organic Chemistry? // *Journal of Chemical Education*, 92(2), 286–290.
 25. Luo, Y. R. (2003). Bond Dissociation Energies of Organic Compounds, CRC Press.
 26. Stephan, D.W. Erker, G..Frustrated Lewis Pairs: Metal-free Hydrogen Activationand More. // *Angew.Chem. Int. Ed.* – 2010 – V. 49. – №1. – P. 46–76.
 27. Stephan, D. W. Frustrated Lewis Pairs. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015 – V. 137. – №32 –P. 10018–10032.
 28. Rokob, T. A., Hamza, A., Stirling, A., Soós, T., Pápai, I. (2008). Turning Frustration into Bond Activation: A Theoretical Mechanistic Study on Heterolytic Hydrogen Splitting by Frustrated Lewis Pairs. // *Angewandte Chemie International Edition.* – 2008 – V. 47 – №13 –P. 2435–2438.
 29. Schreiner, P. R., Chernish, L. V., Gunchenko, P. A., Tikhonchuk, E. Y., Hausmann, H., Serafin, M., Schlecht, S., Dahl, J. E. P., Carlson, R. M. K., Fokin, A. A. (2011). Overcoming Lability of Extremely Long Alkane Carbon-Carbon Bonds through Dispersion Forces. // *Nature* – 2011 – V. 477 – №7364 – P. 308–311.
 30. Wu, W., Gu, J., Song, J., Shaik, S., Hiberty, P. C. (2009). The inverted bond in [1.1.1]propellane is a charge-shift bond. // *Angewandte Chemie International Edition* – 2009 – V. 48 – №8 – P. 1407–1410.
 31. Alabugin, I. V., Gold, B. “Two Functional Groups in One Package”: Using Both Alkyne π -bonds in Cascade Transformations. // *Journal of Organic Chemistry* – 2013 – V.78 – P. 7777–7784.
 32. Nicolaides, A., Borden, W. T. Ab Initio Calculations of the Relative Strengths of the π . Bonds in Acetylene and Ethylene and of their effect on the Relative Energies of π . Bond Addition Reactions. // *Journal of the American Chemical Society* – 1991 – V. 113. – №18. – P. 6750-6755.

-
33. Luef, W. Keese, R. Strained Olefins: Structure and Reactivity of Nonplanar Carbon-Carbon Double Bonds, in *Topics in Stereochemistry*, Volume 20 (eds E. L. Eliel and S. H. Wilen), John Wiley, Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.
34. Sletten, E. M., Bertozzi, C. R. From Mechanism to Mouse: A Tale of Two Bioorthogonal Reactions. // *Accounts of Chemical Research*. – 2011 – V. 44 – P. 666–676.
35. Wu, Z., Liu, S., Hassink, M., Nair, I., Park, R., Li, L., Todorov, I., Fox, J. M., Li, Z., Shively, J. E., Conti, P. S., Kandeel, F. Development and Evaluation of 18 F-TTCO-Cys40- Exendin-4: A novel PET probe for transplanted islets imaging. // *Journal of Nuclear Medicine* – 2013 – V. 54 – P. 244–251.
36. Köbrich, G. Bredt Compounds and the Bredt Rule. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1973 – V. 12. – №. 6. – P. 464–473.
37. Mak, J. Y. W., Pouwer, R. H., Williams, C. M. Natural Products with Anti-Bredt and Bridgehead Double Bonds. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – №. 50. . – P. 13664–13688.
38. Ermer, O., Bell, P., & Mason, S. A. Double-Bond Geometry of Norbornene: Neutron Diffraction Measurement of a Derivative at 15 K. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1989 – V.28 – №9 – P. 1239–1241.
39. Huisgen, R., Möbius, L., Müller, G., et al. 1,3-Dipolare Cycloadditionen, XXII. Zur Anlagerung organischer Azide an winkelpgespannte Doppelbindungen. // *Chem. Ber.* – 1965. – V. 98. – №. 12. – P. 3992–4013.
40. Lopez, S. A., Houk, K. N. Alkene Distortion Energies and Torsional Effects Control Reactivities and Stereoselectivities of Azide Cycloadditions to Norbornene and Substituted Norbornenes. // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – P. 1778–1783.
41. Van Berkel, S. S., Dirks, A. T. J., Debets, M. F., van Delft, F. L., Cornelissen, J. J. L. M., Nolte, R. J. M., Rutjes, F. P. J. T. Metal-Free Triazole Formation as a Tool for Bioconjugation. // *ChemBioChem.* – 2007. – V. 8. – P. 1504–1508.
42. Giroux, L., Back, M. H., Back, R. A. A Comment on the Rotational Isomerization of Ethylene. // *Chemical Physics Letters*. – 1989 – V.154. – P. 610–612.
43. Jiang, W., Jeffrey, C. C., Wilson, A. K. Empirical Correction of Nondynamical Correlation Energy for Density Functionals. // *Journal of Physical Chemistry A*. – 2012 – V. 116 – P. 9969–9978.
44. Schmidt, M. W., Troung, P. N., Gordon, M. S. π -Bond Strengths in the Second and Third Periods. // *Journal of the American Chemical Society*. – 1987 – V. 109 – P. 5217–5227.
45. Ichikawa, H., Ebisawa, Y., Shigihara, A. Potential Energies of Rotation of Double Bonding Ethylene Molecule and Ion. // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1985 – V. 58 – P. 3619–3620.
46. Kira, M. Distortion Modes of Heavy Ethylenes and Their Anions: π - σ^* Orbital Mix Model. // *Organometallics*. – 2011 – V. 30 – P. 4459–4465.
47. Mohamed, R. K., Mondal, S., Gold, B., Evoniuk, C. J., Banerjee, T., Hanson, K., Alabugin, I. V. Alkenes as Alkyne Equivalents in Radical Cascades Terminated by Fragmentations: Overcoming Stereoelectronic Restrictions on Ring Expansions for the Preparation of Expanded Polyaromatics. // *Journal of the American Chemical Society* – 2015 – V. 137 – №. 19 – P. 6335–6349.

-
48. Wieting, R. D., Staley, R. H., Beauchamp, J. L. Relative stabilities of carbonium ions in the gas phase and solution. Comparison of cyclic and acyclic alkylcarbonium ions, acyl cations and cyclic halonium ions. // Journal of the American Chemical Society – 1976 – V. 96 – P. 7552–7554.
49. Mo, Y. Intramolecular electron transfer: computational study based on the orbital deletion procedure (ODP). // Current Organic Chemistry – 2006 – V.10 – P. 779–790.
50. 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.
51. J. Rosenthal, D. I. Schuster. The Anomalous Reactivity of Fluorobenzene in Electrophilic Aromatic Substitution and Related Phenomena. // J. Chem. Educ. – 2003 – V. 80. – №. 6. – P. 679-690.
52. E. P. Abraham. Sir Robert Robinson and the early history of penicillin. // Nat. Prod. Rep. – 1987. – V. 4. – P. 41–46.
53. R. A. Holton, H.-B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu. First total synthesis of taxol. 2. Completion of the C and D rings. // J. Am. Chem. Soc. – 1994. – V. 116. – P. 1599-1600.
54. M. Szostak, J. Aube. Chemistry of Bridged Lactams and Related Heterocycles. // Chem. Rev. – 2013. – V. 113. – P. 5701-5765.
55. Y. Lei, A. D. Wroblewski, J. E. Golden, D. R. Powell, J. Aube. Facile C-N cleavage in a series of bridged lactams. // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – V. 127. – P. 4552-4553.
56. A. J. Kirby, I. V. Komarov, P. D. Wothers, N. Feeder. The Most Twisted Amide: Structure and Reactions. // Angew. Chem. Int. Ed. – 1998. – V. 37. – №6. – P. 785–786.
57. K. M. Morgan, D. J. Ashline, J. P. Morgan, A. Greenberg. Electrospray Ionization (ESI) Fragmentations and Dimethyldioxirane Reactivities of Three Diverse Lactams Having Full, Half, and Zero Resonance Energies. // J. Org. Chem. – 2014. – V. 79. – №. 2. – P. 517–528.
58. A. J. Kirby, I. V. Komarov, N. Feeder. Spontaneous, Millisecond Formation of a Twisted Amide from the Amino Acid, and the Crystal Structure of a Tetrahedral Intermediate. // J. Am. Chem. Soc. – 1998. – 120. – №. 28. – P. 7101-7102.
59. I. V. Komarov, S. Yanik, A. Y. Ishchenko, J. E. Davies, J. M. Goodman, A. J. Kirby. The Most Reactive Amide As a Transition-State Mimic For *cis-trans* Interconversion. // J. Am. Chem. Soc. – 2015. – V. 137 – №. 2. – P. 926–930.
60. Q. Ye, I. V. Komarov, A. J. Kirby, M. Jr. Jones. 3,5,7-trimethyl-1-azatricyclo[3.3.1.1(3,7)]decan-2-ylidene, an aminocarbene without pi conjugation. // J. Org. Chem. – 2002. – V. 67. – №. 26. – P. 9288-9294.
61. C. G. Bashore, I. J. Samardjiev, J. Bordner, J. W. Coe. Twisted Amide Reduction under Wolff–Kishner Conditions: Synthesis of a Benzo-1-Aza-Adamantane Derivative. // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – V. 125. – №. 11. – P. 3268-3272.

-
62. M. Szostak, L. Yao, J. Aube. Proximity Effects in Nucleophilic Addition Reactions to Medium-Bridged Twisted Lactams: Remarkably Stable Tetrahedral Intermediates. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – №. 6. – P. 2078-2084.
63. M. Szostak, J. Aube. Corey–Chaykovsky Epoxidation of Twisted Amides: Synthesis and Reactivity of Bridged Spiro-epoxyamines. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 131. – №. 37. – P. 13246-13247.
64. A. J. Kirby, Komarov, I. V.; Wothers, P. D.; Feeder, N.; P. G. Jones. Stereoelectronic interactions between hetero-atoms. // *Pure Appl. Chem.* – 1999. – V. 71. – №. 3. – P. 385-391.
65. M. Liniger, D. G. VanderVelde, M. K. Takase, M. Shahgholi, B. M. Stoltz. Total Synthesis and Characterization of 7-Hypoquinuclidonium Tetrafluoroborate and 7-Hypoquinuclidone BF₃ Complex. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – V. 138. – №. 3. – P. 969-974.
66. G. Meng, M. Szostak. Rhodium-Catalyzed C–H Bond Functionalization with Amides by Double C–H/C–N Bond Activation. // *Org. Lett.* – 2016 – V. 18. – №. 4. – P. 796–799.
67. G. Meng, M. Szostak. Sterically Controlled Pd-Catalyzed Chemoselective Ketone Synthesis via N–C Cleavage in Twisted Amides. // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – №. 17. – P. 4364–4367.
68. X. Li, G. Zou. Acylative Suzuki coupling of amides: acyl-nitrogen activation *via* synergy of independently modifiable activating groups. // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51. – P. 5089-5092.
69. N. A. Weires, E. L. Baker, N. K. Garg. Nickel-catalysed Suzuki–Miyaura coupling of amides. // *Nat. Chem.* – 2016. – V. 8. – №. 1. – P. 75-79
70. G. Meng, M. Szostak. Palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura coupling of amides by carbon–nitrogen cleavage: general strategy for amide N–C bond activation. // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. – P. 5690-5707.
71. M.-X. Wang. Exploring tertiary enamides as versatile synthons in organic synthesis. // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51. – P. 6039-6049.
72. M. Minozzi, D. Nanni, P. Spagnolo. // *Curr. Org. Chem.* – 2007 – V. 11 – P. 1366-1389.
73. Nenajdenko, V. G. Isocyanide Chemistry; Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2012.
74. Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A; Nenajdenko, V. G. Isocyanoacetate Derivatives: Synthesis, Reactivity, and Application // *Chem. Rev.* – 2010. – V. 110. – №. 9. – P. 5235-5331.
75. Zhang, B., Studer, A. Recent advances in the synthesis of nitrogen heterocycles *via* radical cascade reactions using isonitriles as radical acceptors. // *Chem. Soc. Rev.* – 2015. – V. 44. – №. 11. – P. 3505-3521.
76. Lei, J.; Huang, J.; Zhu, Q. Recent progress in imidoyl radical-involved reactions. // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. – №. 9. – P. 2593-2602.
77. Chen, J. R.; Hu X. Q.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. Formal [4+1] annulation reactions in the synthesis of carbocyclic and heterocyclic systems. // *Chem. Rev.* – 2015 – V. 115. – №. 11. – P. 5301-5365.

-
78. Giustiniano, M.; Basso, A.; Mercalli, V.; Massarotti, A.; Novellino, E.; Tron, G. C.; Zhu, J. To each his own: isonitriles for all flavors. Functionalized isocyanides as valuable tools in organic synthesis. // *Chem. Soc. Rev.* – 2017. – V. 46. – №. 5. – P. 1295-1357.
79. Qui, G.; Ding, Q.; Wu, J. Recent advances in isocyanide insertion chemistry. // *Chem. Soc. Rev.* – 2013. – V. 42. – №. 12. – P. 5257-5269.
80. Song, B.; Xu, B. Metal-catalyzed C–H functionalization involving isocyanides. // *Chem. Soc. Rev.* – 2017. – 46. – №. 4. – P. 1103-1123.
81. Wille, U. Radical Cascades Initiated by Intermolecular Radical Addition to Alkynes and Related Triple Bond Systems. // *Chem. Rev.* – 2013. – V. 113. – №. 4. – P. 813-853.
82. Passerini, M.; Simone, L. Gazz. // *Chim. Ital.* – 1922 – V. 52 – P. 126-129.
83. Ugi, I.; Meyr, R. Neue Darstellungsmethode für Isonitrile. // *Angew. Chem.* – 1958. – V. 70. – P. 702-703.
84. Bauer, F.; Braunschweig, H.; Schwab, K. 1,1-Diboration of Isocyanides with [2]Borametallarenephanes. // *Organometallics.* – 2010. – V. 29. – №. 4. – P. 934-938.
85. Curran, D. P.; Liu, H. 4 + 1 Radical annulations with isonitriles: a simple route to cyclopenta-fused quinolines. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991 – V. 113. – №. 6. – P. 2127-2132.
86. Curran, D. P. Liu, H. New 4 + 1 radical annulations. A formal total synthesis of (+)-camptothecin. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1992. – 114. – №. 14. – P. 5863-5864.
87. Curran, D. P.; Sisko, J.; Yeske, P. E.; Liu, H. Recent applications of radical reactions in natural product synthesis. // *Pure Appl. Chem.* – 1993. – 65. – №. 6. – P. 1153-1159.
88. Curran, D.P.; Ko, S.-B.; Josien, H. Cascade Radical Reactions of Isonitriles: A Second-Generation Synthesis of (20S)-Camptothecin, Topotecan, Irinotecan, and GI-147211C. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1996. – 34. – №. 23. – P. 2683-2684.
89. Curran, D. P.; Liu, H.; Josien, H.; Ko, S.-B. Tandem radical reactions of isonitriles with 2-pyridonyl and other aryl radicals: Scope and limitations, and a first generation synthesis of (±)-camptothecin. // *Tetrahedron.* – 1996. – 52. – №. 35. – P. 11385-11404.
90. Josien, H; Bom, D., Curran, D. P. 7-Silylcampothecins (silatecans): A new family of campothecin antitumor agents. // *Chem. Lett.* – 1997. – 7. – №. 24. – P. 3189-3194.
91. Frutos, O.D.; Curran, D.P. Solution phase synthesis of libraries of polycyclic natural product analogues by cascade radical annulation: synthesis of a 64-member library of mappicine analogues and a 48-member library of mappicine ketone analogues // *J. Comb. Chem.*, 2000, 2, 639-649.
92. Spagnolo, P; Nanni, D; *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology, and Materials*, vol. 2, ed. C. Chatgililoglu and A. Studer, Wiley, Chichester, 2012, 1019.
93. Lenoir, I.; Smith, M. L. Vinyl isonitriles in radical cascade reactions: formation of cyclopenta-fused pyridines and pyrazines. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2000. – P. 641-643.

-
94. Camaggi, C. M.; Leardini, R.; Nanni, D.; Zanardi, G. Radical annulations with nitriles: Novel cascade reactions of cyano-substituted alkyl and sulfanyl radicals with isonitriles. // *Tetrahedron* 1998. – V. 54. – №. 21. – P. 5587-5598.
95. Shaw, D. H.; Pritchard, H. Free-radical-catalyzed isomerization of isocyanides. // *O. Can. J. Chem.* – 1967. – V. 45. – №. 22. – P. 2749-2754.
96. Rigby, J. H.; Qabar, M.; Ahmed, G.; Hughes, R. C. [1+4] Cycloaddition of vinyl isocyanates with isocyanides. Construction of functionally elaborate pyrrolinone derivatives. // *Tetrahedron*. – 1993. – V. 49. – №. 45. – P. 10219-10228.
97. Tobisu, M.; Koh, K.; Furukawa, T.; Chatani, N. Modular Synthesis of Phenanthridine Derivatives by Oxidative Cyclization of 2-Isocyanobiphenyls with Organoboron Reagents. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2012. – 51. – №. 45. – P. 11363-11366.
98. Wang, Q.; Dong, X.; Xiao, T.; Zhou, L. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ -mediated synthesis of 6-(trifluoromethyl)phenanthridines by oxidative cyclization of 2-isocyanobiphenyls with CF_3SiMe_3 under metal-free conditions. // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – №. 18. – P. 4846-4849.
99. Li, Z.; Fan, F.; Yang, J.; Liu, Z.-Q. A free radical cascade cyclization of isocyanides with simple alkanes and alcohols. // *Org. Lett.* – 2014. – 16. – №. 12. – P. 3396-3399.
100. Pan, C.; Han, J.; Zhang, H.; Zhu, C. Radical Arylalkoxycarbonylation of 2-Isocyanobiphenyl with Carbazates: Dual C–C Bond Formation toward Phenanthridine-6-carboxylates. // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – №. 11. – P. 5374-5378.
101. He, Z.; M. Bae, J. Wu, T. F. Jamison. Synthesis of highly functionalized polycyclic quinoxaline derivatives using visible-light photoredox catalysis // *Angew. Chem., Int. Ed.* . – 2014. – V. 53. – P. 14451-14455.
102. Zhang, B.; Studer, A. 1-Trifluoromethylated isoquinolines *via* radical trifluoromethylation of isonitriles. // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – 12. – №. 48. – P. 9895-9898.
103. Tokuyama, H.; Watanabe, M.; Hayashi, Y.; Kurokawa, T.; Peng, G.; Fukuyama, T. A Novel Protocol for Construction of Indolylmethyl Group at Aldehydes or Ketones. // *Synlett.* – 2001. – V. 2001. – №. 9. – P. 1403-1406.
104. Zhang, B.; Studer, A. 2-Trifluoromethylated Indoles *via* Radical Trifluoromethylation of Isonitriles. // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – №. 4. – P. 1216-1219.
105. Bujok, R.; Cmoch, P.; Wrobel, Z. A novel annulation reaction of *N*-substituted-2-nitrosoanilines with esters of α -isocyano acids. A one-pot, two-step route to 2-benzimidazole-substituted esters of α -amino acids. // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – №. 23. – P. 3410-3413.
106. Tong, K.; Zheng, T.; Zhang, Y.; Yu, S. Synthesis of *ortho*-(Fluoro)alkylated Pyridines *via* Visible Light-Promoted Radical Isocyanide Insertion. // *Adv. Synth. Catal.* – 2015 – V. 357. – №. 16. – P. 3681-3686.
107. Mitamura, T.; Iwata, K.; Ogawa, A. $(\text{PhTe})_2$ -Mediated Intramolecular Radical Cyclization of *o*-Ethynylaryl Isocyanides Leading to Bistellurated Quinolines upon Visible-Light Irradiation. // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – №. 15. – P. 3422-3424.

-
108. Xia, Z.; Huang, J.; He, Y.; Zhao, J.; Lei, J.; Zhu, Q. Arylative cyclization of 2-isocyanobiphenyls with anilines: one-pot synthesis of 6-arylphenanthridines via competitive reaction pathways. // *Org. Lett.* – 2014 – V. 16. – №. 9. – P. 2546-2549.
109. Janza, B.; Studer, A. Isonitrile Trapping Reactions under Thermolysis of Alkoxyamines for the Synthesis of Quinolines. // *Org. Lett.* – 2006 – V. 8. – №. 9. – P. 1875-1878.
110. Tobisu, M.; Fujihara, H.; Koh, K.; Chatani, N. Synthesis of 2-boryl- and silylindoles by copper-catalyzed borylative and silylative cyclization of 2-alkenylaryl isocyanides // *J. Org. Chem.* – 2010 – V. 75. – №. 14. – P. 4841-4847.
111. B. K. Saha, S. A. Rather, A. Saha Interhalogen Interactions in the Light of Geometrical Correction. // *Cryst. Growth Des.* – 2016. – V. 16. – №. 6. – P. 3059 -3062.
112. H. Wang, W. Wang, W. J. Jin. σ -Hole Bond vs π -Hole Bond: A Comparison Based on Halogen Bond. // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – №. 9. – P. 5072 – 5104.
113. A. Mukherjee, S. Tothadi, G. R. Desiraju. Halogen bonds in crystal engineering: like hydrogen bonds yet different. // *Acc. Chem. Res.* – 2014. – V. 47. – №. 8. – P. 2514 – 2524.
114. S. J. Grabowski. Hydrogen and halogen bonds are ruled by the same mechanisms. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2013. – V. 15. – P. 7249 – 7259
115. J. Joy, E. D. Jemmis, K. Vidya. Negative hyperconjugation and red-, blue- or zero-shift in $X-Z\cdots Y$ complexes. // *Faraday Discuss.* – 2015. – V. 177. – P. 33 – 50.
116. D. L. Boger, W. L. Corbett, T. T. Curran, A. M. Kasper, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1713 – 1729.
117. Lim, J. Y. C; Beer, P. D. Sigma-Hole Interactions in Anion Recognition. // *Chem.* – 2018. – V. 4. – №. 4. – P. 731-783.
118. Alabugin, I. V.; Bresch S.; Gomes, G. P. Orbital hybridization: a key electronic factor in control of structure and reactivity. // *J. Phys. Org. Chem.* – 2015. – V. 28. – №. 2. – P. 147-162
119. Alabugin, I. V.; Bresch S.; Manoharan, M. Hybridization Trends for Main Group Elements and Expanding the Bent's Rule Beyond Carbon: More than Electronegativity. // *J. Phys. Chem. A* – 2014 – V. 118. – №. 20. – P. 3663-3677.
120. Borden, W. T. Why Are Addition Reactions to N_2 Thermodynamically Unfavorable? // *J. Phys. Chem. A.* – 2017. – V. 121. – №. 5. – P. 1140-1144.
121. Yamago, S.; Miyazoe, H.; Goto, R.; Hashidume, M.; Sawazaki, T.; Yoshida, J. Synthetic and theoretical studies on group-transfer imidoylation of organotellurium compounds. remarkable reactivity of isocyanides in comparison with carbon monoxide in radical-mediated reactions. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – V. 123. – №. 16. – P. 3697-3705.
122. Vleeschouwer, F.; Speybroeck, V.; Waroquier, M.; Geerlings, P.; Proft, F. Electrophilicity and Nucleophilicity Index for Radicals. // *Org. Lett.* – 2007 – V. 9. – №. 14. – P. 2721-2724.

-
123. Alabugin I.V.; Manoharan, M. Thermodynamic and Strain Effects in the Competition between 5-Exo-dig and 6-Endo-dig Cyclizations of Vinyl and Aryl Radicals. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – №. 36. – P. 12583-12594.
124. Alabugin I.V.; Manoharan, M. 5-Endo-Dig Radical Cyclizations: “The Poor Cousins” of the Radical Cyclizations Family. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – №. 26. – P. 9534-9545.
125. Heberger, K.; Lopata, A. Assessment of Nucleophilicity and Electrophilicity of Radicals, and of Polar and Enthalpy Effects on Radical Addition Reactions. // *J. Org. Chem.* – 1998. – V. 63. – №. 24. – P. 8646-8653.
126. Mondal, S.; Gold, B.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. Design of Leaving Groups in Radical C–C Fragmentations: Through-Bond 2c–3e Interactions in Self-Terminating Radical Cascades. // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 20. – №. 28. – P. 8664-8669.
127. Harris, T.; Gomes, G. P.; Ayad, S.; Clark, R. J.; Lobodin, V. V.; Tuscan, M.; Hanson, K.; Alabugin, I. V. Twisted Cycloalkynes and Remote Activation of “Click” Reactivity. // *Chem.* – 2017. – V. 3. – №. 4. – P. 629-640.
128. Bickelhaupt, F. M.; Houk, K. N. Analyzing Reaction Rates with the Distortion/Interaction-Activation Strain Model. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017. – V. 56. – №. 34. – P. 10070-10086.
129. Gomes, G. P.; Alabugin, I. V. Drawing Catalytic Power from Charge Separation: Stereoelectronic and Zwitterionic Assistance in the Au(I)-Catalyzed Bergman Cyclization. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – V. 139. – №. 9. – P. 3406-3416.
130. Allred, A.L.; Rochow, E.G. Electronegativities of carbon, silicon, germanium, tin and lead. // *J. Inorg. And Nucl. Chem.* – 1958. – V. 5. – №. 4. – P. 269-288.
131. Baguley, P. A.; Walton, J. C. Flight from the Tyranny of Tin: The Quest for Practical Radical Sources Free from Metal Encumbrances. // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 1998. – V. 37. – №. 22. – P. 3072-3082.
132. Mondal, S.; Mohamed, R. K.; Manoharan, M.; Phan, H.; Alabugin, I. V. Drawing from a pool of radicals for the design of selective enyne cyclizations. // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – №. 22. – P. 5650-5653.
133. Pati, K.; Gomes, G. P.; Harris, T.; Hughes, A.; Phan, H.; Banerjee, T.; Hanson, K.; Alabugin, I. V. Traceless Directing Groups in Radical Cascades: From Oligoalkynes to Fused Helicenes without Tethered Initiators. // *J. Am. Chem. Soc.* 2015. – V. 137. – №. 3. – P. 1165-1180.
134. Pati, K.; Gomes, G. P.; Alabugin, I. V. Combining Traceless Directing Groups with Hybridization Control of Radical Reactivity: From Skipped Enynes to Defect-Free Hexagonal Frameworks. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – V. 55. – №. 38. – P. 11633-11637.
135. I. V. Alabugin, E. Gonzalez-Rodriguez. Alkyne Origami: Folding Oligoalkynes into Polyaromatics. // *Acc. Chem. Res.* – 2018. – V. 51. – №. 5. – P. 1206-1219.
136. Gilmore, K.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. The Baldwin rules: revised and extended. // *WIREs: Comput. Mol. Sci.* – 2016. – V. 6. – №. 5. – P. 487-514.

-
137. Harris, T.; Gomes, G.; Clark, R. J.; Alabugin, I. V. Domino Fragmentations in Traceless Directing Groups of Radical Cascades: Evidence for the Formation of Alkoxy Radicals via C–O Scission. // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – №. 14. – P. 6007-6017.
138. Gold, B.; Dudley, G. B.; Alabugin, I. V. Moderating Strain without Sacrificing Reactivity: Design of Fast and Tunable Noncatalyzed Alkyne–Azide Cycloadditions via Stereoelectronically Controlled Transition State Stabilization. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – №. 4. – P. 1558-1569.
139. Vidhani, D.; Krafft, M.; Alabugin, I. V. Gold(I)-Catalyzed Allenyl Cope Rearrangement: Evolution from Asynchronicity to Trappable Intermediates Assisted by Stereoelectronic Switching. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – V. 138. – №. 8. – P. 2769-2779.
140. Wagner, J. P.; Schreiner, P. R. London dispersion in molecular chemistry--reconsidering steric effects. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2015. – V. 54. – №. 42. – P. 12274-12296.
141. Alabugin, I. V.; Gomes, G.; Abdo, M. A. Hyperconjugation. // *WIREs: Comput. Mol. Sci.* 2018. – V. 9. – №. 2. – P. 1-66.
142. Pross, A. *Adv. Phys. Org. Chem.* 1985, 21, 99–196.
143. Shaik, S. S. Activation of the SN2 Reaction by Adjacent π Systems: The Critical Role of Electrostatic Interactions and of Dissociative Character // *Prog. Phys. Org. Chem.* – 1985. – V. 15. – P. 197–337.
144. Gómez-Balderas, R.; Coote, M. L.; Henry, D. J.; Fischer, H.; Radom, L. What Is the Origin of the Contrathermodynamic Behavior in Methyl Radical Addition to Alkynes versus Alkenes? // *J. Phys. Chem. A.* – 2003 – V. 107. – №. 31. – P. 6082-6090.
145. Fischer, H.; Radom, L. Factors Controlling the Addition of Carbon-Centered Radicals to Alkenes-An Experimental and Theoretical Perspective. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2001. – 40. – №. 8. – P. 1340-1371.
146. Holt, P. M.; Kerr, J. A. Kinetics of gas-phase addition reactions of methyl radicals. I. Addition to ethylene, acetylene, and benzene. // *Int. J. Chem. Kinet.* – 1977. – V. 9. – №. 2. – P. 185–200.
147. Giese, B.; Lachhein, S. Addition of Alkyl Radicals to Alkynes: Distinction between Radical and Ionic Nucleophiles. // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 1982. – V. 21. – №. 10. – P. 768-775.
148. Nam, G.; Tokmakov, I.V.; Park, J.; Lin, M. C. Kinetics for the reaction of phenyl radical with phenylacetylene and styrene. // *Proc. Combust. Inst.* – 2007. – V. 31. – №. 1. – P. 249-256.
149. Kobayashi, S.; Peng, G.; Fukuyama, T. Efficient total syntheses of ($\pm$)-vincadifformine and (–)-tabersonine. // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – №. 8. – P. 1519-1522.
150. Tokuyama, H.; Fukuyama, T. Indole synthesis by radical cyclization of o-alkenylphenyl isocyanides and its application to the total synthesis of natural products. // *Chem. Record.* – 2002. – 2. – №. 1. – P. 37-45.
151. Kotani, M.; Yamago, S.; Satoh, A.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. Synthesis of 2,3-Dialkylindoles from 2-Alkenylphenylisocyanides and Imines by Silyltelluride- and Tin Hydride-Mediated Sequential Radical Reactions. // *Synlett.* – 2005. – V. 12. – P. 1893-1896.
152. Fukuyama, T.; Chen, X.; Peng, G. A Novel Tin-Mediated Indole Synthesis. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – V. 116. – №. 7. – P. 3127-3128.

-
153. Evoniuk, C. J.; Ly, M.; Alabugin, I. V. Coupling cyclizations with fragmentations for the preparation of heteroaromatics: quinolines from o-alkenyl arylisocyanides and boronic acids. // *Chem. Commun.* 2015. – V. 51. – №. 64. – P. 12831-12834.
154. Evoniuk, C. J.; Gomes, G. P.; Ly, M.; White, F. D. and Alabugin, I. V. Coupling Radical Homoallylic Expansions with C–C Fragmentations for the Synthesis of Heteroaromatics: Quinolines from Reactions of o-Alkenylarylisocyanides with Aryl, Alkyl, and Perfluoroalkyl Radicals. // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – №. 8. – P. 4265-4278.
155. Gomes, G. P.; Evoniuk, C.; Ly, M.; Alabugin, I. V. Changing the path of least resistance, or access to endo-dig products via a sequence of three exo-trig transition states: electronic effects in homoallylic ring expansion cascades of alkenyl isocyanides. // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – 15. – №. 19. – P. 4135-4143.
156. Биометаллоорганическая химия. пер. с англ. под ред. Проф. Е.Р. Милаевой. // Бином. Лаборатория знаний. 2009.; Bioorganometallic Chemistry. Applications in Drug Discovery, Biocatalysis, and Imaging. Edited by G. Jaouen, M. Salmain // Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2015. S. Saeidnia. New Approaches to Natural Anticancer Drugs // Springer. 2015.
157. A. Heine. E.A. Stura. J.T.Y.K. Luoma. C. Gao, Q. Deng. B.R. Benoit, K.N. Houk, K.D. Janda, I.A. Wilson. An Antibody exo Diels-Alderase Inhibitor Complex at 1.95 Angstrom Resolution // *SCIENCE*. 1998.V. 279 P. 1934-1940.
158. Sun, H., Horatscheck, A., Martos, V., Bartetzko, M., Uhrig, U., Lentz, D., Schmieder, P., Nazaro, M. Direct Experimental Evidence for Halogen–Aryl π Interactions in Solution from Molecular Torsion Balances // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – V. 56. – P. 1 – 6.
159. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren in *Organic Chemistry*, 2nd Edition, Oxford University Press, 2012, p. 482.
160. R. Zelinski, K. Yorke. Preparation of 2-cyanotetrahydropyran. // *J. Org. Chem.* – 1958. – V. 23. – P. 640–641.
161. J. R. Larson, N. D. Epiotis, F. Bernardi. The importance of σ conjugative interactions in rotational isomerism. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1978. – V. 100. – P. 5713-5716.
162. N. L. Owen, H. M. Seip. On the structure of gaseous methyl vinyl ether. // *Chem. Phys. Lett.* – 1970. – V. 5. – P. 162–164.
163. I. V. Alabugin, K. Gilmore, P. Peterson. Hyperconjugation. // *WIREs Comput. Mol. Sci.* – 2011. – V. 1. – P. 109–141.
164. K. Müller, C. Faeh, F. Diederich. Fluorine in pharmaceuticals: looking beyond intuition. // *Science*. – 2007. – V. 317. – P. 1881–1886.
165. L. V. Khristenko, V. M. Senyavin, B. V. Lokshin, A. L. Vilkova, I. F. Shishkov. Conformational composition of meta- and ortho-fluoro(trifluoromethoxy)benzene as studied by vibrational spectroscopy. // *Struct. Chem.* – 2013. – V. 24. – №. 3 – P. 775-787.

-
166. I. V. Alabugin, M. Manoharan, M. Buck, R. J. Clark. Substituted anilines: The tug-of-war between pyramidalization and resonance inside and outside of crystal cavities. // THEOCHEM – 2007. – V. 813. – P. 21-27.
167. C. Leibold, S. Reinemann, R. Minkwitz, P. R. Resnik, H. Oberhammer. Effect of Fluorination on the Conformational Properties of Methyl Vinyl Ether // J. Org. Chem. – 1997. – V. 62. – №. 18. – P. 6160–6163.
168. A. Olleta, A. Haas, H. Oberhammer. The Gas-Phase Structure of 1-Trifluoromethylthio-1,2,2-trifluoroethene, $\text{CF}_3\text{SC}(\text{F})=\text{CF}_2$. // Chem. Ber. – 1995. – V. 128. – №. 8. – P. 803–805.
169. A. V. Belyakov, M. Kieninger, R. E. Cachau, O. N. Ventura, H. Oberhammer. Molecular Structure and Internal Rotation in 2,3,5,6-Tetrafluoroanisole as Studied by Gas-Phase Electron Diffraction and Quantum Chemical Calculations. // J. Phys. Chem. A. – 2005. – V. 109. – №. 2. – P. 394-399.
170. P. W. Peterson, N. Shevchenko, I. V. Alabugin. “Stereoelectronic Umpolung”: Converting a p-Donor into a σ -Acceptor via Electron Injection and a Conformational Change. // Org. Lett. – 2013. – V. 15. – №. 9. – P. 2238-2241.
171. S. E. Varjosaari, J. P. Hess, P. Suating, J. M. Price, T. M. Gilbert, M. J. Adler. Stereoelectronics of silyloxybenzoic acids. // Tetrahedron Lett. – 2015. – V. 56. – P. 642-645.
172. J. Weston, H. Ahlbrecht. GIAO-SCF calculation of the chemical shifts in simple enamines. A comparison of theory with experiment. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1997. – V. 5. – P. 1003–1006.
173. The chemistry of enamines. (Eds.: S. Patai, Z. Rappoport), John Wiley & Sons, 1994, 290-291.
174. C. A. Grob, A. Kaiser, E. Renk. 2-Dehydro-chinuclidin und einige 3-Substitutionsprodukte. Untersuchungen in der Chinuclidinreihe. 5. Mitteilung. // Helv. Chim. Acta. – 1957. – V. 40. – P. 2170–2185.
175. W. E. Doering, L. Birladeanu, D. W. Andrews, M. Pagnotta. Conjugative interaction in the orthogonal enamine, 1-azabicyclo[3.2.2]non-2-ene. // J. Am. Chem. Soc. – 1985. – V. 107. – P. 428–432.
176. A. Mannschreck, U. Kölle. Intramolecular Motions in Enamines and Hydrazones. Separation of Rotational Isomers. // Angew. Chem. Int. Ed. – 1969. – V. 8. – P. 528-529.
177. Hickmott P. W. Enamines: recent advances in synthetic, spectroscopic, mechanistic, and stereochemical aspects—I. // Tetrahedron. – 1982. – V. 38. – P. 1978-2050.
178. M. G., S. A. Ahmed, P. W. Hickmott, Enamine chemistry. Part 27. The effect of additional α - and β -heteroatoms on the $p\pi$ -conjugation and reactivity of enamines. Sub or super-enamines // J. Chem. Soc., Perkin Trans. – 1980 – V. 1 – P. 2383–2386.
179. Z. R. Grabowski, K. Rotkiewicz, W. Rettig. Structural Changes Accompanying Intramolecular Electron Transfer: Focus on Twisted Intramolecular Charge-Transfer States and Structures. // Chem. Rev. – 2003. – V. 103. – №. 10. – P. 3899–4032.
180. S. Sasaki, G. P. C. Drummen, G. Konishi. Recent advances in twisted intramolecular charge transfer (TICT) fluorescence and related phenomena in materials chemistry. // J. Mater. Chem. C. – 2016 – V. 4 – №. 14. – P. 2731-2743.

-
181. S. Aoki, D. Kagata, M. Shiro, K. Takeda, E. Kimura. Metal Chelation-Controlled Twisted Intramolecular Charge Transfer and Its Application to Fluorescent Sensing of Metal Ions and Anions // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – №. 41. – P. 13377-13390.
182. A. J. Bennet, Q.-P. Wang, H. Slebocka-Tilk, R. S. Brown, V. Somayaji, B. D. Santarsiero. Relationship between amidic distortion and ease of hydrolysis in base. If amidic resonance does not exist, then what accounts for the accelerated hydrolysis of distorted amides? // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – V. 112. – №. 17. – P. 6383-6385.
183. K. Tani, B. M. Stoltz. Synthesis and structural analysis of 2-quinuclidonium tetrafluoroborate. // *Nature Lett.* – 2006. – V. 441 – P. 731-734
184. M. Szostak, J. Aube. Medium-bridged lactams: a new class of non-planar amides. // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9 – P. 27-35.
185. C. Cox, T. Lectka. Synthesis and structural analysis of 2-quinuclidonium tetrafluoroborate. // *Acc. Chem. Res.* – 2000. – V. 33. – P. 849-858.
186. M. Hutchby, C. E. Houlden, M. F. Haddow, S. N. G. Tyler, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem.* 2012, 124, 563–566.
187. C. J. White, J. L. Hickey, C. C. G. Scully, A. K. Yudin. Site-Specific Integration of Amino Acid Fragments into Cyclic Peptides. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136. – №. 10. – P. 3728–3731.
188. M. Zhang, R. A. Moss, J. Thompson, K. Krogh-Jespersen. Evolution of Structure and Reactivity in a Series of Iconic Carbenes. // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – №. 2. – P. 843-850.
189. Z. Zhu, T. Bally, L. L. Stracener, R. J. McMahon. Reversible Interconversion between Singlet and Triplet 2-Naphthyl(carbomethoxy)carbene. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – V. 121. – №. 12. – P. 2863-2874.
190. I. Likhotvorik, Z. Zhu, E. L. Tae, E. Tippmann, B. T. Hill, M. S. Platz. Carbomethoxychlorocarbene: Spectroscopy, Theory, Chemistry and Kinetics. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001 – V. 123. – №. 25. – P. 6061–6068.
191. C. M. Geise, Y. Wang, O. Mykhaylova, B. T. Frink, J. P. Toscano, C. M. Hadad. Computational and Experimental Studies of the Effect of Substituents on the Singlet–Triplet Energy Gap in Phenyl(carbomethoxy)carbene. // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – №. 9. – P. 3079-3088.
192. J. C. White, R. J. Cave, E. R. Davidson. An ab initio investigation of the stabilization of selected .beta.-substituted ethyl cations and .alpha.-substituted methyl cations. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1988. – V. 110. – №. 19. – P. 6308-6314.
193. a) S. L. Boyd, R. J. Boyd, P. W. Bessonette, D. I. Kedraon, N. T. Aucoin. A Theoretical Study of the Effects of Protonation and Deprotonation on Bond Dissociation Energies. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – V. 117 – №. 34. – P. 8816-8822.
194. M. Morris, B. Chan, L. Radom. Effect of Protonation State and Interposed Connector Groups on Bond Dissociation Enthalpies of Alcohols and Related Systems. // *J. Phys. Chem. A.* – 2014. – V. 118. – №. 15. – P. 2810-2819.

-
195. C. A. Grob, A. Kaiser, T. Schweizer. The Transmission of Polar Effects Polar Effects. Part II. // *Helv. Chim. Acta* – 1977. – V. 60. – №. 2. – P. 391-399.
196. W. Adcock, N. A. Trout. Transmission of polar substituent effects in the adamantane ring system as monitored by 19F NMR. // *Magn. Res. Chem.* – 1998. – V. 36. – №. 3. – P. 181-195.
197. H. A. Laub, H. Mayr. Electrophilic Alkylations of Vinylsilanes: A Comparison of α - and β -Silyl Effects. // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 20. – №. 4. – P. 1103–1110.
198. Coote M. L., Lin C. Y., Beckwith A. L. J., Zavitsas A. A. A comparison of methods for measuring relative radical stabilities of carbon-centred radicals // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2010 – V. 12 – P. 9597-9610.
199. A. O. Terent'ev, D. A. Borisov, V. V. Chernyshev, G. I. Nikishin. Facile and Selective Procedure for the Synthesis of Bridged 1,2,4,5-Tetraoxanes; Strong Acids As Cosolvents and Catalysts for Addition of Hydrogen Peroxide to β -Diketones. // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – №. 9. – P. 3335-3340.
200. A. O. Terent'ev, I. A. Yaremenko, V. A. Vil', I. K. Moiseev, S. A. Kon'kov, V. M. Dembitsky, D. O. Levitsky, G. I. Nikishin. Phosphomolybdic and phosphotungstic acids as efficient catalysts for the synthesis of bridged 1,2,4,5-tetraoxanes from β -diketones and hydrogen peroxide. // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11. – P. 2613-2623.
201. G. P. Gomes, V. Vil', A. Terent'ev, I. V. Alabugin. Stereoelectronic source of the anomalous stability of bis-peroxides. // *Chem. Sci.* – 2015. – V. 6 – P. 6783 – 6791.
202. K. Sung. Substituent effects on stability of oxiranes, oxirenes, and dioxiranes. // *Can. J. Chem.* – 2000. – V. 78. – №. 5. – P. 562–567.
203. A. Russo, D.D. DesMarteau. Difluorodioxirane. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1993 – V. 32. – №. 6. – P. 905-907.
204. F. Wang, T. Luo, J. Hu, Y. Wang, H. S. Krishnan, P. V. Jog, S. K. Ganesh, G. K. S. Prakash, G. A. Olah. Synthesis of *gem*-Difluorinated Cyclopropanes and Cyclopropenes: Trifluoromethyltrimethylsilane as a Difluorocarbene Source. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011 – V. 50 – P. 7153 – 7157.
205. Carbene Chemistry (Ed.: G. Bertrand), Fontis Media, Lausanne, 2002, pp. 5–9.
206. W. Sander, C. Kötting, R. Hübner. Super-electrophilic carbenes and the concept of Philicity. // *J. Phys. Org. Chem.* – 2000 – V. 13. – №. 10. – P. 561–568.
207. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, M. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski,

V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

208. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals // *Theor. Chem. Acc.* – 2008 – V. 120 – P. 215-241.

209. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry // *Acc. Chem. Res.* 2008, 41. – №. 2. – 157-167.

210. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. How Well Can New-Generation Density Functionals Describe the Energetics of Bond-Dissociation Reactions Producing Radicals? // *J. Phys. Chem. A* – 2008 – V. 112 – P. 1095-1099.

211. Paton, R. S.; Mackey, J. L.; Kim, W. H.; Lee, J. H.; Danishefsky, S. J.; Houk, K. N. Origins of stereoselectivity in the trans Diels-Alder paradigm. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010 – V. 132 – P. 9335–9340

212. Gutierrez, O.; Tellis, J. C.; Primer, D. N.; Molander, G. A.; Kozlowski, M. C. Nickel-catalyzed cross-coupling of photoredox-generated radicals: uncovering a general manifold for stereoconvergence in nickel-catalyzed cross-couplings // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015 – V. 137 – P. 4896-4899.

213. Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. Kinetics of radical-molecule reactions in aqueous solution: A benchmark study of the performance of density functional methods // *J. Comput. Chem.* – 2014 – V. 35 – P. 2019-2028.

214. Pati, K.; Gomes, G. P.; Harris, T.; Hughes, A.; Phan, H.; Banerjee, T.; Hanson, K.; Alabugin, I. V. Traceless Directing Groups in Radical Cascades: From Oligoalkynes to Fused Helicenes without Tethered Initiators // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015 – V. 137 – 1165-1180.

215. Def2-QZVP для Sn было получен на <https://bse.pnl.gov/bse/portal>: (a) Feller, D. J. *Comput. Chem.* 1996, 17, 1571. (b) Schuchardt, K. L.; Didier, B. T.; Elsethagen, T.; Sun, L.; Gurumoorthi, V.; Chase, J.; Li, J.; Windus, T. L. *J. Chem. Inf. Model.* 2007, 47, 1045. reference for the basis set: (c) Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005, 7, 3297.

216. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* – 2010. – V. 132. – 154104.

217. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. // *J. Chem. Phys.* – 1993. – V. 98. – №. 7. – P. 5648-5652.

218. Lee C., Yang W., Parr R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. // *Phys. Rev. B.* – 1988. – V. 37. – №. 2. – P. 785-789.

219. Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2008. – V. 10. – №. 44. – P. 6615-6620.

220. Fukui, K. The path of chemical reactions - the IRC approach. // *Acc. Chem. Res.* – 1982 – V. 14. – №. 12. – P. 363-368.

221. <https://www.dropbox.com/sh/7hvf66jssx5f2a/AAAYD99LtAekn4xGtolbUgM4a?dl=0>.

222. Weinhold, F.; Landis, C. R.; Glendening, E. D. What is NBO analysis and how is it useful? // *International Reviews in Physical Chemistry* – 2016. – V. 35. – №. 3. – P. 399-440.

-
223. Reed, A. E.; Weinhold, F. Natural localized molecular orbitals // J. Chem. Phys. – 1985 – V. 83 – P. 1736-1740.
224. Reed, A. E.; Weinhold, F. Natural Bond Orbital Analysis of Internal Rotation Barriers and Related Phenomena // Isr. J. Chem. – 1991 – V. 31. – №. 4. – P. 277-285.
225. Weinhold F. in Schleyer P.v.R. Encyclopedia of Computational Chemistry: Wiley: New-York, 1998, 3, 1792.
226. <https://www.chemaxon.com/products/marvin/marvinsketch/>
227. http://openbabel.org/wiki/Main_Page
228. <http://mgltools.software.informer.com/>
229. <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=2zc9>
230. <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=2w26>
231. <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1k11>
232. <https://www.pymol.org/>
233. autodock.scripps.edu/
234. Trott O., Olson A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. // J. Comput. Chem. – 2010. – V. 31. – P. 455-461. <http://vina.scripps.edu/>
235. Fuhrmann J., Rurainski A., Lenhof H.P., Neumann D. A New Lamarckian Genetic Algorithm for Flexible Ligand-Receptor Docking // J. Comput. Chem. – 2010. – V. 31 – P. 1911-1918.