

На правах рукописи



БОБКОВ АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ

**КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ
СБОРКИ АННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ С
ПИРРОЛЬНЫМ ЯДРОМ В СУПЕРОСНОВНОЙ СРЕДЕ КОН/DMSO**

02.00.04 – физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Иркутск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный университет»

Научный руководитель: **Витковская Надежда Моисеевна**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Грицан Нина Павловна**
доктор химических наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химической кинетики и горения им. В.В.
Воеводского Сибирского отделения Российской академии
наук, заведующая лабораторией механизмов реакций

Титов Анатолий Владимирович
доктор физико-математических наук,
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Петербургский институт ядерной физики им. Б.П.
Константинова Национального исследовательского центра
«Курчатовский институт», руководитель отделения
перспективных разработок, и. о. заведующего лабораторией
квантовой химии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.
Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Защита состоится «9» июня 2021 г. в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.074.08 при Иркутском государственном университете по адресу: 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 126, химический факультет ИГУ, ауд. 430.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте Иркутского государственного университета: www.isu.ru

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах с подписью составителя, заверенные печатью организации, просим направлять на имя секретаря диссертационного совета по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, д. 1, ИГУ, химический факультет.

Автореферат разослан «__» апреля 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 212.074.08, канд. хим. наук, доцент



А. А. Курохтина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Природные алкалоиды, содержащие пиррольный цикл, проявляют выраженную биологическую активность и используются в качестве основы ряда лекарственных препаратов. Существующие в настоящее время методы синтеза такого рода соединений часто требуют проведения нескольких реакционных стадий с использованием катализаторов на основе комплексов переходных металлов, в частности палладия и золота, и/или труднодоступных исходных соединений. В то же время существует обширный пласт синтетических подходов, основанных на реакциях ацетиленов и его производных в суперосновных системах типа гидроксид щелочного металла – диметилсульфоксид (MOH/DMSO). Открытые в рамках этих подходов реакции позволяют получать важные соединения в одну синтетическую стадию из доступных реагентов и отличаются высокой селективностью. Выявление и подтверждение механизмических аспектов подобных взаимодействий и понимание механизма реакции, безусловно, способствует возможности управлять химическим процессом. Анализ общих закономерностей такого рода превращений экспериментальными методами, тем более на этапе поисковых исследований, затруднен, и использование теоретических подходов на основе современных методов квантовой химии для интерпретации экспериментальных данных и прогнозирования возможных путей реакций особенно востребовано. В частности, поиск новых путей синтеза пиррольных алкалоидов из доступных реагентов и выявление факторов, определяющих реакционную способность субстратов, интермедиатов и продуктов этих реакций представляет собой задачу, актуальную в практическом отношении и важную для развития теоретической органической химии.

Степень разработанности темы. Реакции ацетиленов и их производных, осуществляемых под действием супероснований, на протяжении многих лет разрабатываются химиками-синтетиками под руководством академика Б. А. Трофимова в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. Одними из наиболее ярких являются работы, посвященные синтезу замещенных пирролов из оксимов и ацетиленов [1], каскадным сборкам ацетиленов с кетонами [2] и реакциям с участием алленовых реагентов и интермедиатов [3]. Описание механизмов этих реакций довольно скупо представлено в литературных источниках. Наиболее разносторонне изученной является реакция Трофимова (получение 1*H*-пирролов из кетоксимов и ацетиленов), для которой существуют как кинетические эксперименты [4], так и ряд фрагментированных квантовохимических исследований [5–9], которые, однако, не дают полного понимания механизма реакции.

Теоретическим описанием суперосновных систем типа гидроксид щелочного металла – диметилсульфоксид (MOH/DMSO) и осуществляемых в суперосновном окружении реакций наиболее активно и систематически занимаются лаборатория квантовой химии ИГУ (ЛКХ) и недавно созданная лаборатория квантовохимического моделирования молекулярных систем ИГУ (ЛКХММС). Проведенные исследования позволили предложить общую схему

механизма действия суперосновного центра среды MOH/DMSO, согласно которой все реакционные стадии, в частности, реакции винилирования могут быть осуществлены в координационной сфере катиона щелочного металла [10]. Показано, что ближайшее окружение катиона калия содержит до пяти молекул DMSO, а контактная ионная пара катион – нуклеофил оказывается существенно разрыхленной. Однако до этой работы было не совсем ясно влияние всегда сопутствующей таким средам молекулы воды: как она изменяет структуру сольватного комплекса, и какова её роль в элементарных стадиях реакций.

Введение высокореакционноспособной алленовой группы в гетероциклы расширяет синтетические возможности для дальнейшей функционализации и построения сложных аннелированных гетероциклических систем. В частности, довольно легко под действием супероснования KOH/DMSO происходит формирование *N*-алленилпирролов [11] из *1H*-пирролов и пропаргилхлорида. Вместе с тем корректное теоретическое описание ацетилен-алленовой изомеризации, лежащей в основе получения алленовых интермедиатов, представляет сложную задачу для большинства популярных расчетных подходов MP2 и DFT (B3LYP, BLYP, BP86, семейство функционалов Минесота) [12–14], и только на уровне высокоточных расчётов W1-BD, G2 и G4 [12, 15, 16] удаётся добиться приемлемых результатов. Проведение серийных расчетов в рамках таких подходов трудновыполнимо, и выбор адекватного по точности и ресурсоёмкости метода расчета для описания изомерных ацетиленовых и алленовых структур до недавнего времени оставался значимой проблемой.

Вовлечение 2-замещенных *N*-алленилпирролов в реакции внутримолекулярных циклизаций с образованием аннелированных гетероциклических систем сейчас активно прорабатывается сотрудниками ИрИХ СО РАН [17, 18]. Исследования носят экспериментально-теоретический характер и проводятся совместно с ЛКХММС ИГУ, часть результатов вошла в данную диссертационную работу.

Цель работы – установление механизмов сборок под действием супероснований аннелированных циклических систем с пиррольным ядром.

Для реализации поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Выбор надёжных теоретических подходов для моделирования механизмов исследуемых реакций;
2. Изучение роли молекулы воды в формировании и функционировании суперосновного центра;
3. Квантовохимическое моделирование механизма реакции Трофимова на примере синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-*1H*-индола;
4. Квантовохимическое моделирование механизма реакции *1H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом в среде KOH/DMSO;
5. Квантовохимическое моделирование механизма реакции *1H*-пиррол-2-илметантиола с пропаргилхлоридом в среде KOH/DMSO и прогнозирование возможных продуктов.

Тема диссертационной работы является составной частью научного направления ФГБОУ ВО «ИГУ» «Разработка и применение неэмпирических

методов и моделей квантовой химии для исследования строения, свойств и реакционной способности молекул в основном и возбужденных состояниях», выполняемом в лаборатории квантовой химии ИГУ и лаборатории квантовохимического моделирования молекулярных систем ИГУ в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№ 4.1504.2014/К (2014-2016 г.г.); № 4.1671.2017/4.6 (2017-2019 г.г.); Доп. соглашение к Соглашению № 075-03-2020-176/1 от 02.03.2020, код проекта в Парус 8: FZZE-2020-0025 (2020-2023 г.г.). Отдельные части работы выполнены при поддержке грантов РФФИ № 15-03-03880-а и № 18-03-00573-а

Научная новизна работы. Рассчитана пространственная структура гидратных комплексов суперосновного центра $\text{KOH}\cdot 5\text{DMSO}$. Установлена связь реакционной способности суперосновного центра с количеством сольватирующих его молекул воды в реакции нуклеофильного присоединения гидроксид-иона к ацетилену. Продемонстрирована возможность лёгкого транспорта протонов молекулой воды в границах сольватного комплекса. Для оценки свободной энергии Гиббса в DMSO впервые применен подход, включающий поправку на изменение энтропии при переходе от газовой фазы к раствору. Обоснован выбор теоретического подхода для надежного описания изомерных ацетиленовых и алленовых структур при сравнительно невысокой ресурсоёмкости.

В рамках единого теоретического подхода изучена вся последовательность стадий механизма реакции Трофимова от исходных оксима и ацетилена до 1*H*-пиррола, продемонстрировано качественное согласие теоретических и экспериментальных данных. Рассчитаны термодинамические характеристики и строение исходных веществ, продуктов и интермедиатов, а также энергии Гиббса активации элементарных реакций с участием активных частиц.

Осуществлено квантовохимическое моделирование механизма реакции 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом. Объяснён состав и пути образования продуктов реакции, в частности один из них был сначала предсказан теоретически и только потом получен экспериментально.

Проведено прогнозное моделирование механизма возможной реакции 1*H*-пиррол-2-илметантиола с пропаргилхлоридом, выявлены предпочтительные каналы превращений, и предложен наиболее вероятный состав продуктов реакции.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные в рамках исследования методические наработки по моделированию суперосновных систем и реакций, осуществляемых в них, являются развитием имеющихся представлений о строении и функционировании суперосновного центра. Оценки тепловых эффектов и активационных барьеров изученных реакций дают одно из наиболее полных представлений о механизмах этих реакций и позволяют не только объяснять состав продуктов, но и прогнозировать новые, ещё неизвестные каналы превращений.

Методология и методы диссертационного исследования. Квантовохимические расчёты выполнялись с использованием как классических

неэмпирических и DFT методов, так и с привлечением прецизионных комбинированных подходов. В частности, использовались следующие расчётные схемы: CBS-Q//B3, MP2/6-311++G**//B3LYP/6-31+G*, B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*. Поправки к энтальпии и свободной энергии Гиббса рассчитаны для стандартных условий ($P = 1$ атм., $T = 298.15$ К). Учёт влияния растворителя выполнялся двумя способами. Явное включение молекул растворителя в расчёт обеспечивало учёт специфической сольватации. Неспецифическая сольватация учитывалась в рамках континуальной модели IEF PCM. Все расчёты выполнены в программном пакете Gaussian 09 с использованием компьютерного парка ЛКХММС ИГУ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Методические аспекты квантовохимических расчётов реакций, осуществляемых под действием супероснований;
2. Результаты исследования строения моно- и дигидратных сольватных комплексов $\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n=1, 2$);
3. Результаты квантовохимического моделирования механизма реакции Трофимова на примере синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола: тепловые эффекты и энергии активации элементарных стадий;
4. Результаты квантовохимического моделирования механизма реакции 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом в среде KOH/DMSO: тепловые эффекты и энергии активации элементарных стадий;
5. Результаты квантовохимического моделирования механизма реакции 1*H*-пиррол-2-илметантиола с пропаргилхлоридом в среде KOH/DMSO: тепловые эффекты и энергии активации элементарных стадий, прогнозирование возможных продуктов.

Личный вклад автора состоит в выполнении всех расчётов, анализе и обработке полученных данных, обсуждении и интерпретации полученных результатов, участии в формулировке выводов и подготовке публикаций.

Степень достоверности и апробация результатов. Обсуждаемые результаты расчётов получены с использованием современных методов квантовой химии, общепризнанных в мировой практике. Их надёжность в приложении к задачам исследования подтверждается согласием результатов с данными прецизионных расчетов.

Материалы диссертации были представлены на международных конференциях: IX International conference of young scientists on chemistry «Mendeleev-2015» (Санкт-Петербург, 2015); Международной научной конференции, посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015» (Иркутск, 2015); 55-й Международной научной студенческой конференции МНСК-2017 (Новосибирск, 2017); Международном юбилейном конгрессе, посвященном 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017» (Иркутск, 2017); Международной конференции «Современные проблемы химической физики» (Армения, Ереван, 2018); 16-th V.A. Fock Meeting on Theoretical, Quantum and Computational Chemistry (Сочи, 2018) – и всероссийских конференциях: XXVI Менделеевской конференции

молодых ученых (Самара, 2016), VI Всероссийском молодежном научном форуме «Open Science 2019» (Гатчина, 2019).

Основное содержание работы изложено в 24 публикациях, в том числе в 5 статьях в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируемых базой Web of Science (из них 2 – в журнале Q1, 2 – в журнале Q2, 1 – в журнале Q3).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 3-х глав, заключения и списка использованной литературы; общий объем 112 страниц машинописного текста, включая 24 схемы, 34 рисунка, 4 таблицы и список цитируемой литературы из 112 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** кратко обоснована актуальность работы и степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. Показаны научная новизна и теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

Первая глава содержит обзор экспериментальных и теоретических литературных данных о суперосновных системах, химических реакциях, происходящих в них, и о сборках аннелированных к пирролу гетероциклов.

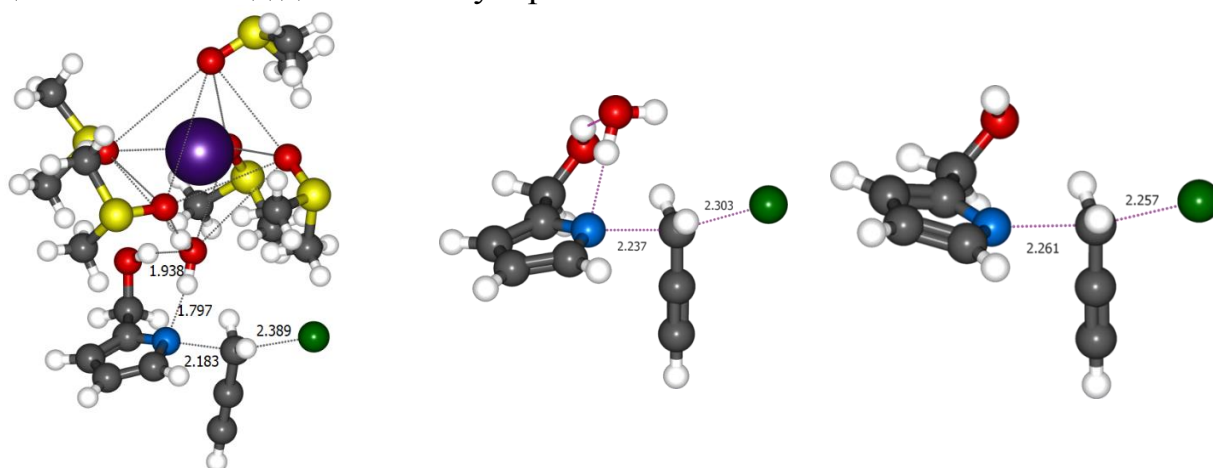
Во **второй главе** рассмотрены методические аспекты квантовохимического моделирования механизмов реакций в суперосновных средах.

На примере структур переходного состояния S_N2 -замещения хлора в пропаргилхлориде 2-гидроксиметилпирролидом (2-hmp^-) (Рисунок 1), полученного в пентасольватной (комплекс $\text{KOH}\cdot 5\text{DMSO}$, включающий недиссоциированную молекулу щёлочи и её ближайшее сольватное окружение, **PENTA**) и анионной (рассматривается нуклеофил без окружения, **ANION** с учётом и без учёта молекулы воды) моделях, было показано, что взаимное положение реагентов в реагирующей подсистеме может быть адекватно передано даже на уровне простейшей модели **ANION**. Это даёт возможность использовать её при исследовании реакционных систем с большим количеством атомов, что зачастую оказывается трудновыполнимым в рамках модели **PENTA**. Стоит отметить, что бóльшего сходства геометрических и энергетических характеристик удаётся получить при непосредственном включении молекулы воды в расчёт.

Показано, что моделирование реакций, осуществляемых в суперосновных средах, может быть проведено в рамках простейшей анионной модели на хорошем уровне точности. В случае необходимости, может быть применена модель $\text{ANION}_{\text{PCM}}$ (индекс PCM – оптимизация в растворителе), позволяющая в некоторых случаях локализовать невысокие переходные состояния.

Изучены моно- и дигидратные комплексы суперосновного центра $\text{KOH}\cdot 5\text{DMSO}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n = 1, 2$). Продемонстрирована важность непосредственного учёта при расчётах молекулы воды, которая одновременно играет как негативную, снижение активности нуклеофила, так и

положительную, лёгкий транспорт протона в системе, роль в процессах, осуществляемых под действием супероснований.



$\Delta G^\ddagger = 20.5$ ккал/моль
 $K^+ \cdot 5DMSO \cdot H_2O \cdot 2-hmp^- \cdot PrCl$

$\Delta G^\ddagger = 21.5$ ккал/моль
 $2-hmp^- \cdot PrCl \cdot H_2O$

$\Delta G^\ddagger = 18.9$ ккал/моль
 $2-hmp^- \cdot PrCl$

Рисунок 1 – Переходные состояния S_N2 -реакции в моделях PENTA и ANION

Впервые к диметилсульфоксиду применен подход для учёта изменения энтропии при переходе из газовой фазы в раствор.

Оценена надежность подходов B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* и CBS-Q//B3 для моделирования осуществляемых под действием супероснований реакций относительно метода CCSD(T)/6-311+G**//CCSD/6-31+G*.

В рамках метода CBS-Q//B3 проведено моделирование изомеризации метоксипропина в метоксиаллен (Схема 1). Показано, что ацетилен-алленовая изомеризация может осуществляться при содействии различных нуклеофилов, но наиболее предпочтительно в переносе протона участие гидроксид-иона.

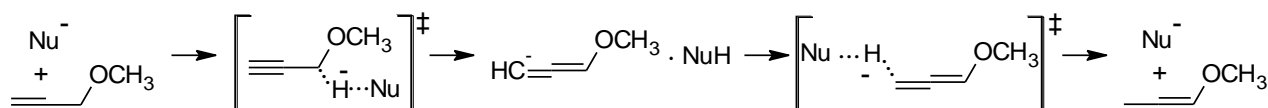


Схема 1 – Механизм ацетилен-алленовой изомеризации

В третьей главе (3.1, 3.2, 3.3) изучены и описаны механизмы осуществляемых под действием супероснований реакций образования аннелированных систем, базовый элемент которых – пиррольный цикл.

3.1 Моделирование механизма реакции Трофимова. Построение полного сечения потенциальной энергии реакции сборки 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индола

Реакция Трофимова, занимающая важное место в инструментарии химика-синтетика, до недавнего времени не имела полного и подробного теоретического описания механизма. В частности, из-за этого отсутствовало объяснение некоторых экспериментальных закономерностей, например отсутствие среди зафиксированных промежуточных продуктов винилоксиаминов и иминоальдегидов. Построение полного энергетического профиля этой реакции позволило достаточно полно изучить происходящие при

образовании 1*H*-пирролов процессы и углубить понимание механизма реакции Трофимова, принципиально дополнив экспериментальные данные.

Ниже схематически представлен энергетический профиль реакции (B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*). Он разделен на элементарные стадии, которые будут обсуждены далее. Основные промежуточные продукты обозначены римскими цифрами, которые соответствуют номерам структур в диссертации (Рисунок 2).

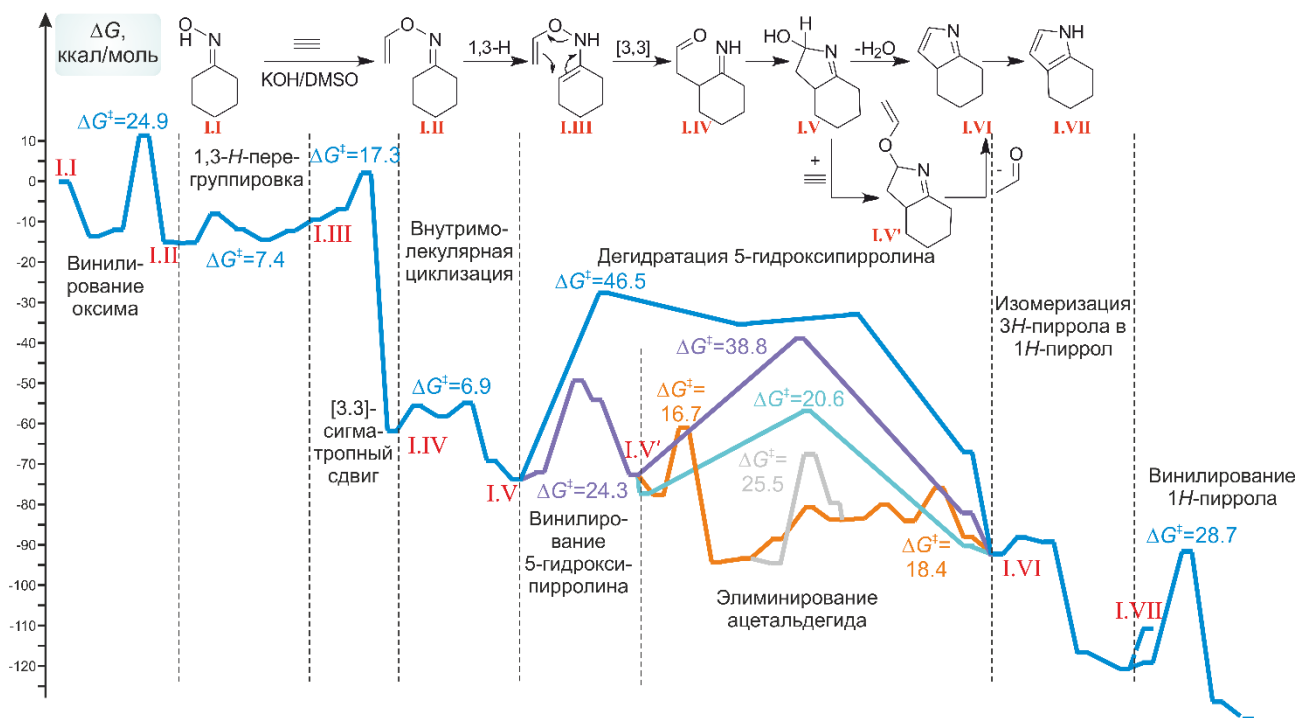


Рисунок 2 – Схематичное представление реакционного профиля реакции Трофимова с основными стадиями и интермедиатами, полученного для 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола

Каскад превращений, приводящих к 1*H*-пирролу, начинается с реакции винилирования оксима ацетиленом. Эта реакция в среде KOH/DMSO инициируется образованием нуклеофильной частицы при помощи щелочи, которая в анионной модели представлена гидроксид-ионом. Образующаяся при этом молекула воды не покидает реакционный центр и участвует в дальнейших превращениях либо в качестве сольватирующего агента, либо, при необходимости, осуществляет эффективный транспорт протона при перегруппировках [19].

Депротонирование циклогексаноноксима **I.I** (3.1.1 в диссертации) происходит безбарьерно, винилирование оксимат-иона характеризуется активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 24.9$ ккал/моль. Образовавшийся *N*-(винилокси)-циклогексанамин **I.II** (3.1.4) подвергается 1,3-прототропной перегруппировке: отрыв протона от α -углеродного атома происходит с барьером $\Delta G^\ddagger = 7.4$ ккал/моль, его перенос молекулой воды на атом азота приводит к образованию винилоксиамина **I.III** (3.1.8) с повышением энергии системы. Активационный барьер [3,3]-сигматропного сдвига в **I.III**, отсчитанный от наиболее устойчивого **I.II**, составляет $\Delta G^\ddagger = 17.3$ ккал/моль. В

результате осуществления этой стадии разрывается связь N–O, образуется связь C–C между вторым атомом углерода циклогексенового кольца и β -углеродом винильного фрагмента, и образуются двойные связи C=O и C=N, что приводит к высокоэкзотермичному формированию иминоальдегида **I.IV** (3.1.10).

Замыкание в цикл **I.IV** происходит за счет нуклеофильной атаки атома азота имино-группы по карбонильной группе. Отрыв протона гидроксид-ионом от *NH*-группы не осуществляется и приводит лишь к повышению энергии системы, поэтому нуклеофильная атака карбонильного атома углерода будет происходить исключительно за счет НЭП азота. До этого момента конформация циклогексанового фрагмента относилась к типу «кресло», однако в такой конформации замыкание в цикл не осуществляется, а происходит только повышение энергии. Циклизуется форма с конформацией циклогексанового фрагмента типа «твист». Такой конформационный переход осуществляется с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 6.1$ ккал/моль. Внутримолекулярная циклизация «твист»-иминоальдегида с формированием 5-гидроксипирролина **I.V** (3.1.13) происходит с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 6.9$ ккал/моль.

Образование 3*H*-пиррола **I.VI** (3.1.16) из 5-гидроксипирролина возможно по нескольким механизмам. В данной работе рассмотрено 5 механизмов такого преобразования. Один из них – внутримолекулярная дегидратация (синяя линия в разделе «дегидратация 5-гидроксипирролина» на рисунке 2), однако в условиях эксперимента (1атм, $\approx 60-80^\circ\text{C}$) активационный барьер такого превращения ($\Delta G^\ddagger = 46.6$ ккал/моль) непреодолим.

Обсуждаемые далее механизмы образования 3*H*-пиррола основываются на возможности винилирования 5-гидроксипирролина. Ранее было показано, что он может вступать в реакцию винилирования по атому кислорода [8]. Нуклеофильное присоединение спиртовой группы **I.V** к молекуле ацетилена характеризуется активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 24.3$ ккал/моль и приводит к образованию 5-винилоксипирролина **I.V'** (3.1.19).

5-Винилоксипирролин может внутримолекулярно элиминировать молекулу ацетальдегида с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 38.8$ ккал/моль (сиреневая линия в разделе «элиминирование ацетальдегида» на рисунке 2), однако такой энергетический барьер также непреодолим в условиях эксперимента [8].

Образование 3*H*-пиррола **I.VI** из 5-винилоксипирролина **I.V'** возможно и в одну стадию с одновременным депротонированием атома углерода гидроксид-ионом и отрывом аниона винилового спирта. Затем анион винилового спирта протонируется молекулой воды с регенерацией основания. Такой механизм, ранее никем не исследованный, происходит со значительно меньшим, по сравнению с предыдущими механизмами, барьером $\Delta G^\ddagger = 20.6$ ккал/моль (бирюзовая линия в разделе «элиминирование ацетальдегида» на рисунке 2).

Альтернативный механизм с участием гидроксид-иона продемонстрирован на примере синтеза 3*H*-пирролов с метильными и арильными заместителями [9]. Он включает несколько стадий (оранжевая

линия в разделе «элиминирование ацетальдегида» на рисунке 2). Цепь превращений запускается атакой гидроксид-иона по двойной связи C=N с одновременным отрывом аниона винилового спирта. Затем происходит отрыв протона от атома углерода пирролинового цикла гидроксид-ионом и элиминирование гидроксильной группы с формированием 3*H*-пиррола **I.VI**. Результирующий активационный барьер такого маршрута составляет $\Delta G^\ddagger = 18.4$ ккал/моль. На второй стадии при недостатке основания в качестве депротонирующего агента может выступать элиминировавшийся анион винилового спирта (серая линия в разделе «элиминирование ацетальдегида» на рисунке 2), однако активационный барьер возрастает до $\Delta G^\ddagger = 25.5$ ккал/моль.

Перегруппировка 3*H*-пиррола **I.VI** в 1*H*-пиррол **I.VII** (3.1.33) с участием гидроксид-иона происходит безбарьерно. Пирролид-ион **I.VII** значительно устойчивее нейтральной формы, его протонирование приводит к повышению энергии, поэтому в суперосновной среде 1*H*-пиррол находится в ионизированной форме.

Существование 1*H*-пиррола в форме *N*-центрированного аниона позволяет ему вступать в дальнейшие превращения с участием ацетилена. Реакция винилирования 1*H*-пирролов ацетиленом хорошо известна и рассмотрена в литературе, а винильные производные пирролов подробно описаны [20]. Нуклеофильное присоединение ацетилена к атому азота **I.VII** характеризуется активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 28.7$ ккал/моль и приводит к образованию *N*-винилпиррола.

Согласно кинетическим исследованиям, константа скорости образования 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола ($k_1=25 \cdot 10^{-5} \text{ c}^{-1}$) выше константы скорости образования его винильного производного ($k_2=1.9 \cdot 10^{-5} \text{ c}^{-1}$) для псевдопервого порядка реакции при $T=86^\circ\text{C}$ и $P(\text{C}_2\text{H}_2)=720$ мм Hg [4]. Лимитирующий барьер образования 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола оказывается ниже активационного барьера образования 1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола, что согласуется с данными эксперимента, где $k_1/k_2 = 13.2$.

3.2 Моделирование механизма реакции 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом

В данном разделе рассмотрены перспективы создания универсального метода построения аннелированных пирроло-1,4-оксазиновых ансамблей на пиррольной платформе в суперосновной среде KOH/DMSO с использованием квантовохимического моделирования для прогнозирования возможных механизмов реакций и интерпретации экспериментальных данных. Проведен квантовохимический скрининг (CBS-Q//B3) возможных превращений в системе KOH/DMSO/1*H*-пиррол-2-илметанол/пропаргилхлорид и построены энергетические профили этих превращений, схематически представленные на рисунке 3. Основные промежуточные продукты обозначены римскими цифрами, которые соответствуют номерам структур в тексте диссертации.

1*H*-пиррол-2-илметанол **II.I** (3.2.1) (в скобках здесь и далее по тексту автореферата указаны номера структур из текста диссертации) имеет два потенциальных нуклеофильных центра – *NH*-функцию пиррольного кольца и

спиртовую *OH*-группу, которые могут быть депротонированы подвижным гидроксид-ионом в суперосновной среде с образованием анионного центра и молекулы воды.

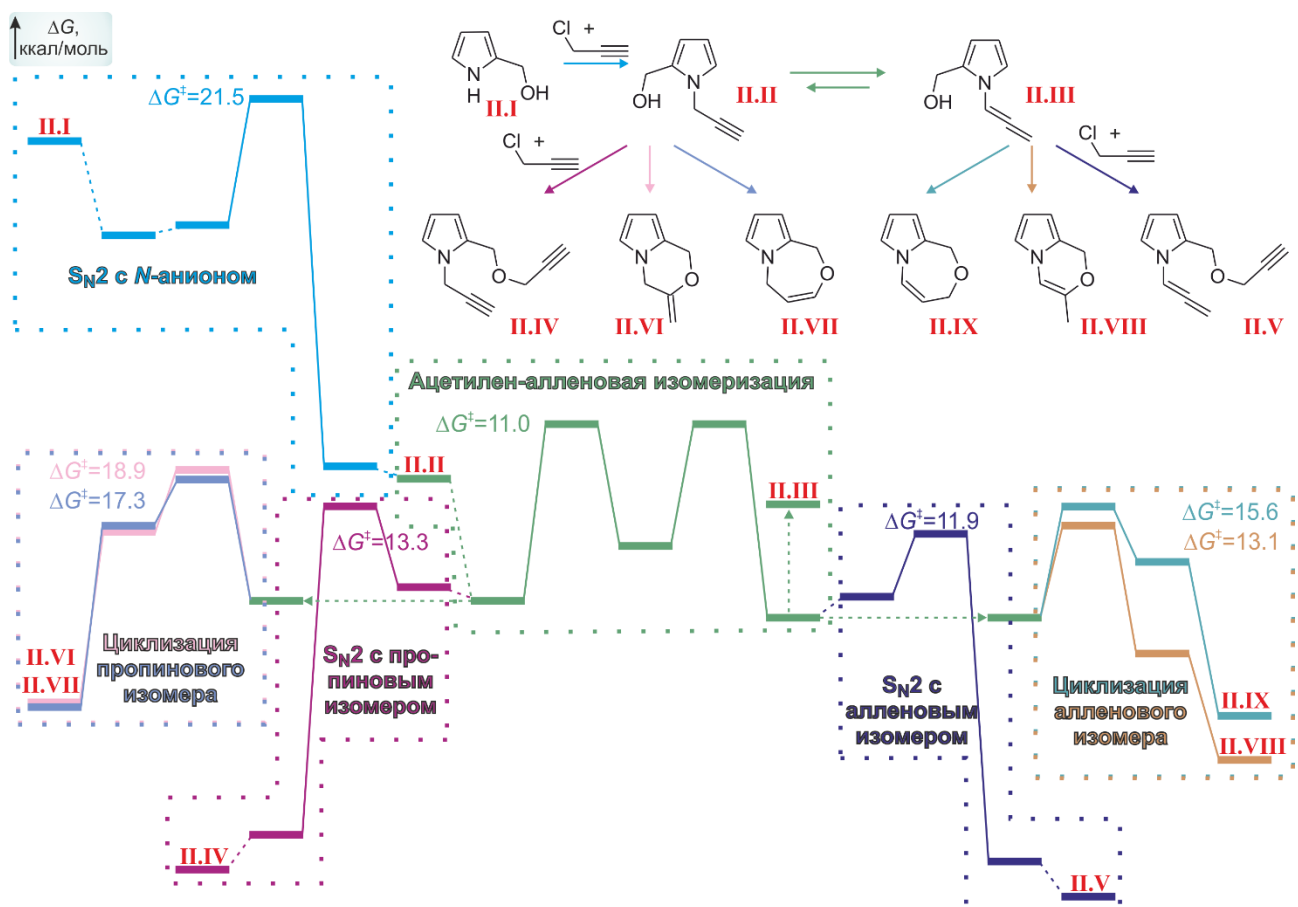


Рисунок 3 – Схематичное представление реакционного профиля взаимодействия 1*H*-пиррол-2-илметанола и пропаргилхлорида с основными стадиями и интермедиатами

Отрыв протона от **II.I** при присоединении гидроксид-иона осуществляется от атома азота без активационного барьера с образованием комплекса 2-(гидроксиметил)-пирролид·H₂O и понижением энтальпии системы. Образующаяся молекула воды в дальнейшем обеспечивает взаимное расположение реагентов, схожее с их расположением в пентасольватной модели (более полно обсуждено в диссертации). Отрыв протона от спиртовой группы связан с повышением энергии системы и не приводит к образованию 1*H*-пиррол-2-илметанолята. Таким образом, в реакцию с пропаргилхлоридом вступает исключительно *N*-центрированный нуклеофил.

S_N2-замещение хлора в пропаргилхлориде 2-(гидроксиметил)-пирролидом осуществляется с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 21.5$ ккал/моль и приводит к образованию *N*-пропаргилпиррол-2-илметанола **II.II** (3.2.5) со значительным понижением энтальпии системы.

Образовавшийся *N*-пропаргилпиррол-2-илметанол **II.II** с участием гидроксид-иона с невысоким активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 11.0$ ккал/моль подвергается ацетилен-алленовой перегруппировке в более выгодный (*N*-алленил-пиррол-2-ил)метанол **II.III** (3.2.9). Невысокий активационный барьер

переноса протона $\Delta G^\ddagger = 11.0$ ккал/моль и термодинамическая предпочтительность **II.III** ($\Delta H = -1.7$ ккал/моль) позволяют говорить о преобладании алленовой формы в смеси.

Стоит отметить, что *O*-анионы **II.II** и **II.III** значительно устойчивее нейтральных форм. Это свидетельствует о том, что **II.II** и **II.III** в суперосновной среде находятся преимущественно в анионной форме. В дальнейшем *O*-центрированные анионы **II.II** и **II.III** могут выступать реагентами в различных каналах превращений, таких как S_N2 -реакция со второй молекулой пропаргилхлорида или внутримолекулярное *O*-винилирование с образованием аннелированных к пирролу гетероциклов.

Взаимодействие анионов **II.II** и **II.III** со второй молекулой пропаргилхлорида приводит к образованию дизамещённых аддуктов. Нуклеофильное замещение хлора (*N*-пропаргил-пиррол-2-ил)метанолятом (анион **II.II**) характеризуется активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 13.3$ ккал/моль и приводит к образованию (*N*-пропаргил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррола) **II.IV** (3.2.12). В свою очередь *N*-алленил-пиррол-2-ил)метанолят (анион **II.III**), замещает хлор в пропаргилхлориде с барьером активации $\Delta G^\ddagger = 11.9$ ккал/моль и формированием *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррола **II.V** (3.2.15).

В дальнейшем **II.IV** и **II.V**, содержащие пропаргильные группы, могут вступать в реакции ацетилен-алленовой изомеризации. Особый интерес вызывает конкуренция между изомеризацией *N*-пропаргильной и *O*-пропаргильной групп в **II.IV**. Отрыв протона от $-CH_2-$ обеих групп происходит без активационного барьера, однако формирование аниона на *O*-пропаргильном заместителе повышает энтальпию системы, в то время как для *N*-пропаргильного наблюдается небольшое понижение. Таким образом, более вероятна изомеризация *N*-пропаргильной группы **II.IV** с образованием **II.V**. Изомеризация *O*-пропаргильной группы в **II.V** также не происходит, поскольку при добавлении к **II.V** гидроксид-иона протон отрывается от $-CH-$ алленильной группы, а не от $-CH_2-$ пропаргильной группы вследствие большей кислотности первой. Сравнение энергий различных изомеров (Рисунок 4) показало, что наиболее вероятным из возможных дизамещённых аддуктов является *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррол **II.V**.

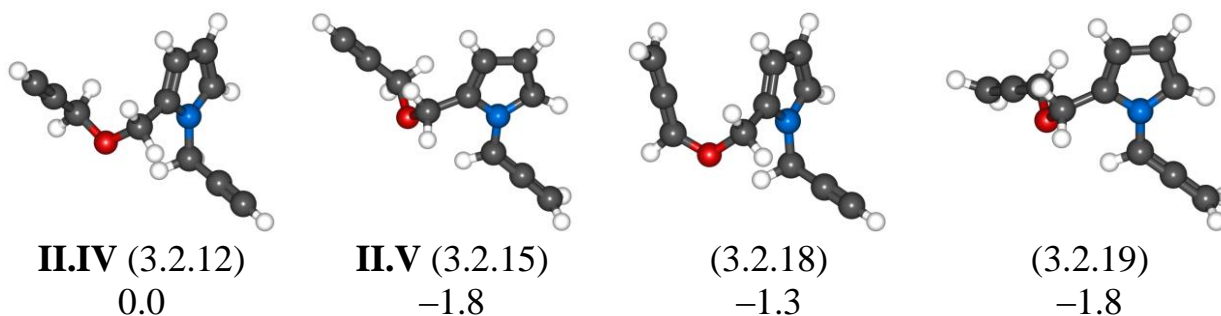


Рисунок 4 – Структуры дизамещённых аддуктов 1*H*-пиррол-2-илметанола и пропаргилхлорида, относительная энтальпия ΔH в ккал/моль

Внутримолекулярная атака *O*-аниона по терминальному или интернальному атомам пропаргильной и алленильной групп **II.II** и **II.III** может

приводить к формированию различных семичленных оксазепиновых и шестичленных оксазиновых циклов (Рисунок 5).

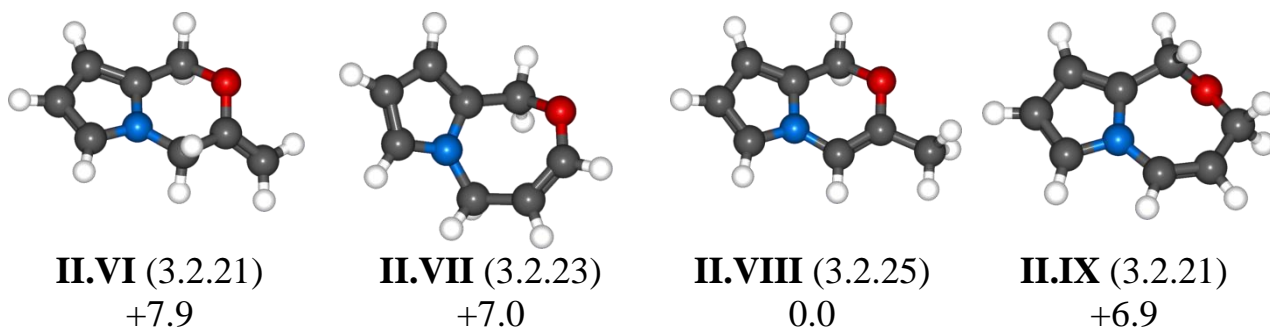


Рисунок 5 – Структуры оксазиновых и оксазепиновых циклов, относительные энтальпии ΔH в ккал/моль

Присоединение *O*-аниона к интернальному атому пропаргильной группы **II.II** с *транс*-искажением в переходном состоянии происходит с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 18.9$ ккал/моль и приводит к шестичленному 3-метилен-3,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазину **II.VI** (3.2.21). В случае внутримолекулярного *O*-винилирования по терминальному атому пропаргильной группы **II.II** с *транс*-искажением ацетиленового фрагмента энергия активации составляет $\Delta G^\ddagger = 17.3$ ккал/моль и приводит к семичленному 1*H*,5*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазепину **II.VII** (3.2.23).

Присоединение *O*-аниона по интернальному атому **II.III** с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 13.1$ ккал/моль приводит к образованию 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазина **II.VIII** (3.2.25). Атака терминального атома алленового фрагмента **II.III** с образованием 1*H*,3*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазепина **II.IX** (3.2.21) характеризуется энергией активации $\Delta G^\ddagger = 15.6$ ккал/моль.

Среди всех рассмотренных вариантов циклизации как кинетически, так и термодинамически предпочтительнее замыкание по интернальному атому алленового изомера с формированием 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазина **II.VIII** (Рисунок 5).

В результате проведенного квантовохимического исследования удалось теоретически оценить возможный состав продуктов и даже предсказать один из них, ранее неизвестный экспериментаторам дизамещенный аддукт. Экспериментальные данные находятся в согласии с полученными теоретическими результатами: химиками-синтетиками выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы *N*-алленил-пиррол-2-илметанол, *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррол и 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин.

3.3 Моделирование механизма реакции 1*H*-пиррол-2-илметантиола с пропаргилхлоридом

В рамках совместного с химиками-экспериментаторами исследования разработана новая методика синтеза пирроло-оксазиновых ансамблей из 1*H*-пиррол-2-илметанола и пропаргилхлорида в суперосновной среде KOH/DMSO

[17]. Соответствие теоретических и экспериментальных данных, а также хорошие выходы продуктов создают предпосылки для распространения данной методики и на другие родственные соединения.

В главе изучены возможные взаимодействия аналога 1*H*-пиррол-2-илметанола – 1*H*-пиррол-2-илметантиола – с пропаргилхлоридом. Цель работы – выяснить, возможно ли получить различные пирроло-тиазиновые и пирроло-тиазепановые ансамбли, а также ряд дизамещенных аддуктов. Построены энергетические профили этих превращений, схематически представленные на рисунке 6. Основные промежуточные продукты обозначены римскими цифрами, которые соответствуют номерам структур в тексте диссертации.

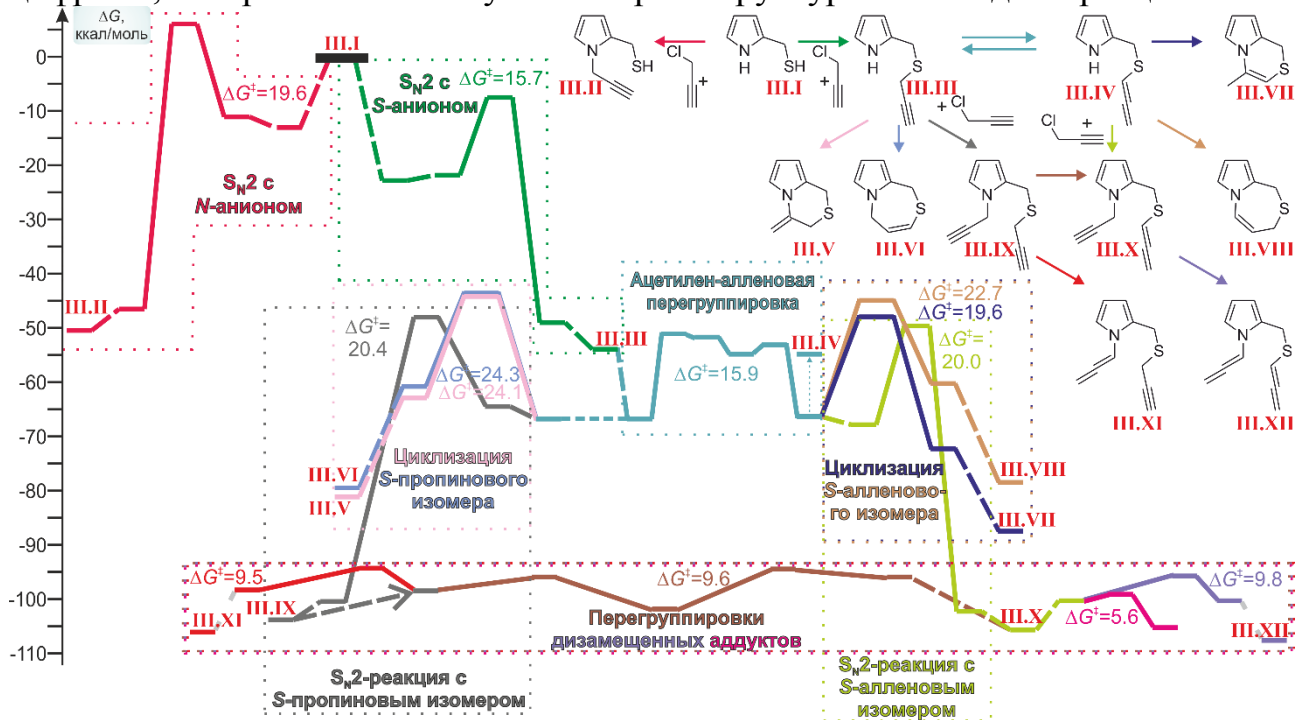


Рисунок 6 – Схематичное отображение энергетических профилей возможных реакций в системе KOH/DMSO/1*H*-пиррол-2-илметантиол/пропаргилхлорид с основными стадиями и интермедиатами

Отрыв протона от протонодонорных групп 1*H*-пиррол-2-илметантиола **III.I** (3.3.1) с образованием *N*- и *S*-центрированных анионов осуществляется без активационного барьера. При депротонировании пиррольного азота образуется комплекс 2-(сульфанилметил)пирролида с молекулой воды с понижением энтальпии до $\Delta H = -18.7$ ккал/моль. Отрыв тиольного протона приводит к образованию более выгодного комплекса 1*H*-пиррол-2-илметантиолатата и молекулы воды ($\Delta H = -28.9$ ккал/моль). Это согласуется с большей на $\Delta pK_a \sim 6.0$ кислотностью тиолов по сравнению с пирролами в DMSO. Взаимодействие этих анионов с молекулой пропаргилхлорида происходит по механизму нуклеофильного замещения S_N2 с одновременным образованием связи углерод–гетероатом и отрывом хлорид-иона.

Нуклеофильное замещение с участием *N*-нуклеофила характеризуется активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 19.6$ ккал/моль и с высокой экзотермичностью ($\Delta H = -56.8$ ккал/моль) приводит к образованию (*N*-пропаргил-пиррол-2-ил)метантиола **III.II** (3.3.6). Взаимодействие тиолят-иона с пропаргилхлоридом

с активационным барьером $\Delta G^\ddagger=15.7$ ккал/моль приводит к образованию 2-[(пропаргил-сульфанил)метил]-1*H*-пиррола **III.III** (3.3.9) с понижением энтальпии системы до $\Delta H = -59.6$ ккал/моль. Образование **III.III** оказывается кинетически ($\Delta\Delta G^\ddagger=3.9$ ккал/моль) и термодинамически ($\Delta\Delta H=2.8$ ккал/моль) более предпочтительно, чем формирование **III.II**. Кроме того, точка, соответствующая TS, ведущему к **III.II**, оказывается выше суммы энергий исходных молекул, и система легко может перейти в комплекс тиолят-иона с пропаргилхлоридом и продолжить превращения на пути образования **III.III**. Таким образом, можно исключить из дальнейшего рассмотрения превращения, связанные с **III.II**.

Как и другие производные пропина, 2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол **III.III** в суперосновном окружении довольно легко ($\Delta G^\ddagger=15.9$ ккал/моль) изомеризуется в 2-[(алленилсульфанил)-метил]-1*H*-пиррол **III.IV** (3.3.10). Комплекс *N*-аниона алленового изомера **III.IV** оказывается на 0.6 ккал/моль менее устойчив, чем соответствующий для **III.III**. Это, возможно, в первую очередь связано с водородными связями, образующимися в комплексе, поскольку разница в устойчивости нейтральных форм изомеров – **III.III** и **III.IV** – составляет $\Delta H = 1.2$ ккал/моль в пользу алленового изомера.

Сочетание в одной молекуле нуклеофильного центра и ненасыщенного углеводородного фрагмента может приводить к осуществлению реакций внутримолекулярной циклизации с образованием гетероциклических соединений. Реакция внутримолекулярного нуклеофильного присоединения в комплексах **III.III** и **III.IV** может происходить путём присоединения пирролид-иона по интернальному или терминальному атомам ненасыщенного фрагмента с образованием аннелированных к пирролу 6-членных тиазиновых [**III.V** (3.3.16) и **III.VII** (3.3.20)] и 7-членных тиазепановых [**III.VI** (3.3.18) и **III.VIII** (3.3.22)] циклов, соответственно (Рисунок 7).

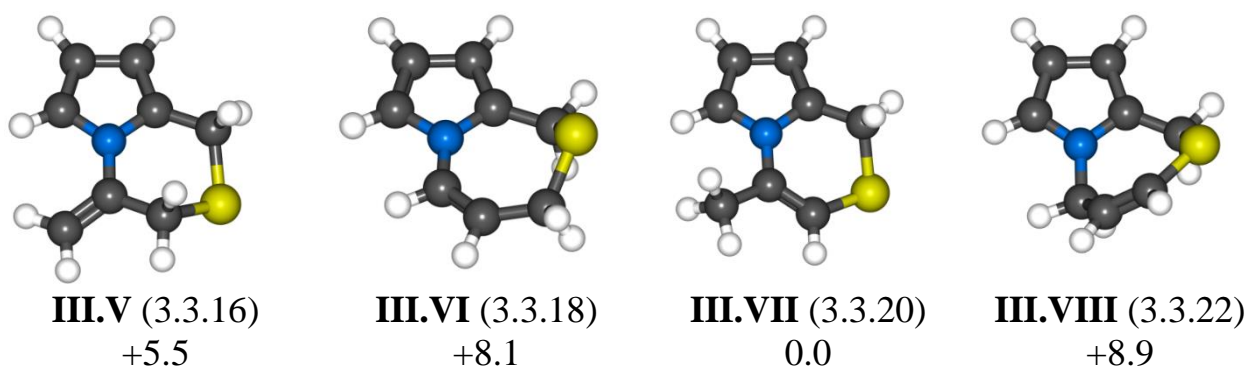


Рисунок 7 – Структуры тиазиновых и тиазепановых циклов, относительные энтальпии ΔH в ккал/моль

Внутримолекулярное нуклеофильное присоединение пирролид-иона по интернальному атому пропаргильного фрагмента **III.III** осуществляется с активационным барьером $\Delta G^\ddagger=24.1$ ккал/моль с формированием 4-метилен-3,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазина **III.V**. Присоединение же *N*-нуклеофила по терминальному атому пропаргильной группы характеризуется

близким активационным барьером $\Delta G^\ddagger=24.3$ ккал/моль, однако в итоге приводит к менее устойчивому 1*H*,5*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазепину **III.VI**.

Нуклеофильное присоединение пирролид-иона по интернальному атому в **III.IV** осуществляется с активационным барьером $\Delta G^\ddagger=19.6$ ккал/моль и приводит к наиболее устойчивому среди рассмотренных аннелированных ансамблей 4-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазину **III.VII**. В то же время циклизация по терминальному атому алленового фрагмента с образованием 1*H*,3*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазепина **III.VIII** оказывается менее предпочтительна $\Delta G^\ddagger=22.7$ ккал/моль.

Таким образом, наиболее предпочтительным и кинетически ($\Delta G^\ddagger=19.6$ ккал/моль), и термодинамически ($\Delta H = -95.8$ ккал/моль) среди рассмотренных вариантов циклизации является образование 4-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазина **III.VII**.

На примере 1*H*-пиррол-2-илметанола было показано, что избыток пропаргилхлорида по отношению к исходному 1*H*-пиррол-2-илметанолу может приводить к образованию дизамещенного аддукта. В подобную реакцию нуклеофильного замещения может вступать как **III.III**, так и **III.IV**, которые при этом могут переходить друг в друга посредством 1,3-прототропной перегруппировки. Анион **III.III** – 2-[(пропаргилсульфанил)метил]-пирролид – замещает хлор с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 20.4$ ккал/моль с формированием дизамещенного аддукта *N*-[(пропаргил)-2-[(пропаргилсульфанил)-метил]-1*H*-пиррола·**III.IX** (3.3.25). Взаимодействие аниона **III.IV** – 2-[(алленилсульфанил)-метил]пирролида – с пропаргилхлоридом с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 20.0$ ккал/моль приводит к образованию *N*-[(пропаргил)-2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола **III.X** (3.3.28). Низкий активационный барьер 1,3-прототропной перегруппировки ($\Delta G^\ddagger=15.9$ ккал/моль) и меньший барьер нуклеофильного замещения с участием алленовой формы ($\Delta\Delta G^\ddagger = 0.4$ ккал/моль) делает реакцию нуклеофильного замещения с участием **III.IV** более вероятной. Таким образом, образование дизамещенного аддукта **III.X** оказывается более предпочтительным как кинетически ($\Delta G^\ddagger = 20.0$ ккал/моль), так и термодинамически ($\Delta H = -117.4$ ккал/моль), хотя полностью исключать участие в реакции пропиновой формы нельзя. Необходимо отметить, что активационные барьеры двух реакций, осуществляемых при участии 2-[(алленилсульфанил)метил]-пирролида близки: $\Delta G^\ddagger = 19.6$ ккал/моль для реакции внутримолекулярной циклизации и $\Delta G^\ddagger = 20.0$ ккал/моль для S_N2 -реакции. Стоит ожидать, что состав продуктов в данном случае будет определяться исключительно соотношением исходных реагентов в смеси.

Как и монозамещенные аддукты, диаддукты могут претерпевать 1,3-прототропные перегруппировки с образованием новых изомерных продуктов. В **III.IX** отрыв протона может происходить от -CH₂-группы как *N*-, так и *S*-пропаргильного заместителя. Депротонирование *N*-пропаргильной группы происходит с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 9.5$ ккал/моль, однако последующее протонирование терминального атома не происходит: энергия при сканировании поверхности только повышается без локализации

стационарных точек. Прийти к протонированному продукту по поверхности потенциальной энергии не удалось. Тем не менее, оценка энтальпии образования *N*-(алленил)-2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола **III.XI** (3.3.31) относительно исходных реагентов составляет $\Delta H = -117.3$ ккал/моль.

Изомеризация *S*-пропаргильного заместителя в **III.IX** осуществляется с результирующим активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 9.6$ ккал/моль и приводит к *N*-(пропаргил)-2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пирролу **III.X**.

Депротонирование *N*-пропаргильной группы **III.X** происходит с барьером активации $\Delta G^\ddagger = 9.8$ ккал/моль, однако, как и в случае с **III.XI**, протонирование терминального атома не происходит: энергия при сканировании поверхности только повышается без локализации стационарных точек. Как и в случае с **III.XI**, рассчитав отдельную протонированную структуру, мы оценили устойчивость такой молекулы относительно исходных реагентов: энтальпия образования *N*-(алленил)-2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола **III.XII** (3.3.36) составляет $\Delta H = -119.3$ ккал/моль.

Отрыв протона от -СН-группы *S*-алленильного заместителя **III.X** происходит с еще меньшим активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 5.6$ ккал/моль, однако данное направление является тупиковым, и этот анион далее не может изомеризоваться.

Таким образом, **III.IX** легко может изомеризоваться в более выгодный **III.X**, тогда как путь в **III.XI** не реализуется. В свою очередь, из **III.X** один путь с образованием **III.XII** не реализуется, а второй приводит к тупиковому аниону. По энергетической предпочтительности (ΔH) изомерные дизамещенные аддукты распределены следующим образом **III.IX** (-114.7) < **III.XI** (-117.3) < **III.X** (-117.4) < **III.XII** (-119.3) с явной предпочтительностью алленовых структур (Рисунок 8). Однако с учётом всех рассмотренных характеристик наиболее вероятным является образование дизамещенного *N*-(пропаргил)-2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола **III.X**.

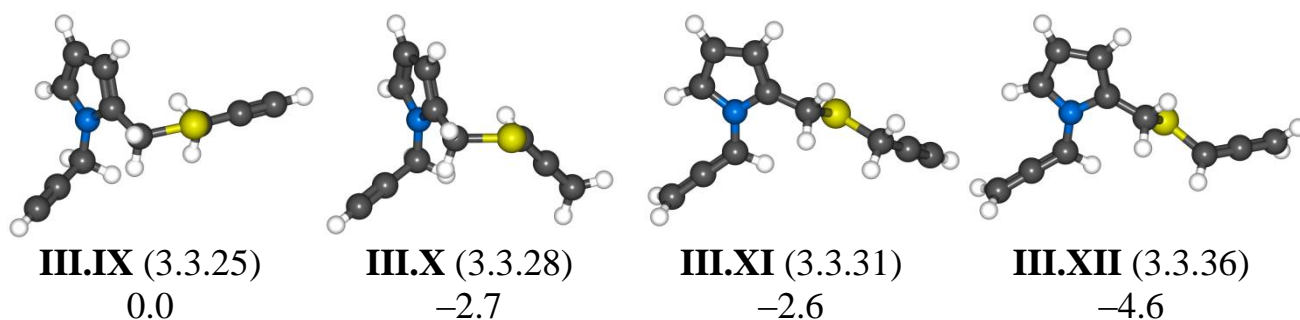


Рисунок 8 – Структуры дизамещенных аддуктов 1*H*-пиррол-2-илметантиола и пропаргилхлорида, относительная энтальпия ΔH в ккал/моль

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным в работе результатам, можно сформулировать следующие выводы:

1. Экономичные подходы CBS-Q//B3 и B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* предоставляют относительно эталонного CCSD(T)/6-311+G**//CCSD/6-31+G* надёжные кинетические и термодинамические

характеристики осуществляемых под действием супероснований реакций ацетилен и его изомеров:

- 1.1. Метод CBS-Q//B3 предоставляет наилучшие оценки относительно CCSD(T)//CCSD и хорошо проявил себя в изучении взаимодействий с участием алленовых структур;
- 1.2. Менее ресурсоёмкий подход B2PLYP//B3LYP позволяет на хорошем уровне точности исследовать системы с большим количеством атомов, при изучении которых невозможно применить CBS-Q//B3;
2. Изучены (MP2/6-311++G**//B3LYP/6-31+G*) моно- и дигидратные комплексы суперосновного центра $\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n=1, 2$):
 - 2.1. Миграция молекулы воды внутри гидратных комплексов осуществляется легко $\Delta G^\ddagger = 3.2$ ккал/моль;
 - 2.2. Выход молекулы воды из комплекса оказывается невыгодным, повышение энтальпии составляет $\sim 10-12$ ккал/моль;
 - 2.3. Молекула воды осуществляет транспорт протона на большие расстояния внутри комплекса ($\sim 5 \text{ \AA}$), что содействует прототропным перегруппировкам и завершает сборки сложных систем протонированием;
 - 2.4. Присутствие молекулы воды приводит к гидратации нуклеофила и снижению его активности;
3. Впервые описана вся последовательность стадий механизма сборки в суперосновной среде 1*H*-пиррола (реакция Трофимова) и его последующее винилирование ацетиленом на примере синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола в едином теоретическом подходе B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*:
 - 3.1. Некоторые интермедиаты (винилоксиамин и иминоальдегид) не были зафиксированы экспериментально из-за их неустойчивости относительно предшествующих или последующих полупродуктов;
 - 3.2. Установлено, что 5-винилокспирролин является одним из ключевых интермедиатов, позволяющим миновать высокоэнергетическую стадию внутримолекулярной дегидратации;
 - 3.3. Лимитирующей стадией сборки 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола из циклогексаноноксима и ацетилен в суперосновной среде является винилирование оксима;
 - 3.4. Винилирование 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола осуществляется с бóльшим активационным барьером, чем лимитирующая стадия его образования (винилирование оксима), что качественно согласуется с кинетическими исследованиями;
4. Предложен и теоретически (CBS-Q//B3) доказан механизм реакции 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом в суперосновной среде KOH/DMSO:
 - 4.1. Нуклеофильное замещение хлора в пропаргилхлориде 2-(гидроксиметил)пирролидом является лимитирующей стадией образования всех возможных продуктов;

- 4.2. Невысокий активационный барьер ацетилен-алленовой изомеризации *N*-пропаргилпиррол-2-илметанола соответствует полному его переходу в экспериментально наблюдаемый *N*-алленилпиррол-2-илметанол;
- 4.3. Близкие барьеры активации внутримолекулярной циклизации *N*-алленилпиррол-2-илметанола и его S_N2 -реакции со второй молекулой пропаргилхлорида позволяют получать целевой 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин и дизамещённый *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррол, сначала предсказанный теоретически, а затем полученный экспериментально;
5. Исследована (CBS-Q//В3) возможная реакция 1*H*-пиррол-2-илметантиола с пропаргилхлоридом в суперосновной среде и показано, что может наблюдаться следующий состав продуктов: монозамещённый алленовый изомер 2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол, пирроло-тиазиновый ансамбль – 4-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазин и дизамещённый аддукт *N*-(пропаргил)-2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол.

Цитируемая литература

1. Chemistry of Pyrroles / B.A. Trofimov, A.I. Mikhaleva, E.Y. Schmidt, L.N. Sobenina. – CRC Press, 2017. – 398 p.
2. Trofimov, B.A. Acetylenes in the Superbase-Promoted Assembly of Carbocycles and Heterocycles / B.A. Trofimov, E.Y. Schmidt // Acc. Chem. Res. – 2018. – V. 51, N. 5. – P. 1117-1130.
3. Superbase-catalyzed addition of ketones to propargyl and allenyl ethers in the KOH (KOBu^t)/DMSO system / E.Y. Schmidt, N. V Zorina, O.A. Tarasova, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2013. – V. 23, N. 4. – P. 204-205.
4. Cycloalka[b]pyrroles from ketoximes and acetylene: Synthesis and kinetic investigation / A.M. Vasil'tsov, E.A. Polubentsev, A.I. Mikhaleva, B.A. Trofimov // Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. – 1990. – V. 39, N. 4. – P. 773-776.
5. The Elusive Paal–Knorr Intermediates in the Trofimov Synthesis of Pyrroles: Experimental and Theoretical Studies / J. Sączewski, J. Fedorowicz, M. Gdaniec, P. Wiśniewska, E. Sieniawska, Z. Drażba, J. Rzewnicka, Ł. Balewski // J. Org. Chem. – 2017. – V. 82, N. 18. – P. 9737-9743.
6. A Theoretical study of vinylation of methanol, acetoxime, and methanethiol with acetylene in the KOH-DMSO system / E.Y. Larionova, N.M. Vitkovskaya, V.B. Kobychiev, A.D. Skitnevskaya, E.Y. Shmidt, B.A. Trofimov // Dokl. Chem. – 2011. – V. 438, N. 2. – P. 167-169.
7. A quantum chemical study of the mechanism of the regioselective domino-reaction of O-vinyl-2-tetralone oxime / V.A. Shagun, A.M. Vasil'tsov, A. V. Ivanov, A.I. Mikhaleva, B.A. Trofimov // J. Struct. Chem. – 2013. – V. 54, N. 1. – P. 17-25.
8. 3*H*-Pyrroles from ketoximes and acetylene: synthesis, stability and quantum-chemical insight / D.A. Shabalin, M.Y. Dvorko, E.Y. Schmidt, I.A. Ushakov, N.I. Protsuk, V.B. Kobychiev, D.Y. Soshnikov, A.B. Trofimov, N.M.

- Vitkovskaya, A.I. Mikhaleva, B.A. Trofimov // *Tetrahedron*. – 2015. – V. 71, N. 21. – P. 3273-3281.
9. Kuzmin, A. V. Superbase-catalyzed domino 3*H*-pyrroles synthesis from ketoximes and acetylene: DFT study vs experiment / A. V. Kuzmin, D.A. Shabalin // *J. Phys. Org. Chem.* – 2018. – V. 31, N. 6. – P. e3829.
 10. Methanol vinylation mechanism in the KOH/DMSO/CH₃OH/C₂H₂ system / N.M. Vitkovskaya, E.Y. Larionova, V.B. Kobychyev, N. V Kaempf, B.A. Trofimov // *Int. J. Quantum Chem.* – 2011. – V. 111, N. 11. – P. 2519-2524.
 11. Tarasova, O.A. Facile One-Pot Syntheses of 1-Allenylpyrroles / O.A. Tarasova, L. Brandsma, B.A. Trofimov // *Synthesis (Stuttg)*. – 1993. – V. 1993, N. 06. – P. 571-572.
 12. Acetylene-allene rearrangement of propargyl systems X–CH₂–C≡CH (X = H, Me, NMe₂, OMe, F, SMe): an ab initio study / V.B. Kobychyev, N.M. Vitkovskaya, N.S. Klyba, B.A. Trofimov // *Russ. Chem. Bull.* – 2002. – V. 51, N. 5. – P. 774-782.
 13. Woodcock, H.L. Problematic Energy Differences between Cumulenes and Poly-yne: Does This Point to a Systematic Improvement of Density Functional Theory? / H.L. Woodcock, H.F. Schaefer, P.R. Schreiner // *J. Phys. Chem. A*. – 2002. – V. 106, N. 49. – P. 11923-11931.
 14. Navarro-Vázquez, A. Why base-catalyzed isomerization of N -propargyl amides yields mostly allenamides rather than ynamides / A. Navarro-Vázquez // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2015. – V. 11. – P. 1441-1446.
 15. Unrestricted Coupled Cluster and Brueckner Doubles Variations of W1 Theory / E.C. Barnes, G.A. Petersson, J.A. Montgomery, M.J. Frisch, J.M.L. Martin // *J. Chem. Theory Comput.* – 2009. – V. 5, N. 10. – P. 2687-2693.
 16. Curtiss, L.A. Gaussian-4 theory using reduced order perturbation theory / L.A. Curtiss, P.C. Redfern, K. Raghavachari // *J. Chem. Phys.* – 2007. – V. 127, N. 12. – P. 124105.
 17. Base-Promoted Formation of an Annelated Pyrrolo-1,4-oxazine Ensemble from 1*H*-pyrrol-2-ylmethanol and Propargyl Chloride: A Theoretical and Experimental Study / N.M. Vitkovskaya, A.S. Bobkov, S. V. Kuznetsova, V.S. Shcherbakova, A. V. Ivanov // *ChemPlusChem*. – 2020. – V. 85, N. 1. – P. 88-100.
 18. Ambient access to a new family of pyrrole-fused pyrazine nitrones via 2-carbonyl-N-allenylpyrroles / A. V. Ivanov, S. V. Martynovskaya, V.S. Shcherbakova, I.A. Ushakov, T.N. Borodina, A.S. Bobkov, N.M. Vitkovskaya // *Org. Chem. Front.* – 2020. – V. 7, N. 24. – P. 4019-4025.
 19. Exploring acetylene chemistry in superbasic media: A theoretical study of the effect of water on vinylation and ethynylation reactions with acetylene in KOH/DMSO and NaOH/DMSO systems / N.M. Vitkovskaya, V.B. Orel, V.B. Kobychyev, A.S. Bobkov, E.Y. Larionova, B.A. Trofimov // *J. Phys. Org. Chem.* – 2017. – V. 30, N. 8. – P. e3669.
 20. Trofimov, B.A. Vinylpyrroles / B.A. Trofimov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds: A Series Of Monographs*. – John Wiley & Sons, Inc., 2008 – P. 131-298.

Основное содержание работы изложено в работах:

Статьи в рецензируемых изданиях (в журналах, индексируемых в WoS):

1. Exploring acetylene chemistry in superbasic media: A theoretical study of the effect of water on vinylation and ethynylation reactions with acetylene in KOH/DMSO and NaOH/DMSO systems / N.M. Vitkovskaya, V.B. Orel, V.B. Kobychев, **A.S. Bobkov**, E.Y. Larionova, B.A. Trofimov // J. Phys. Org. Chem. – 2017. – V. 30, N. 8. – P. e3669 (1-11).
2. Nucleophilic addition of ketones to acetylenes and allenes: a quantum-chemical insight / N.M. Vitkovskaya, V.B. Kobychев, **A.S. Bobkov**, V.B. Orel, E.Y. Schmidt, B.A. Trofimov // J. Org. Chem. – 2017. – V. 82, N. 23. – P. 12467-12476.
3. Base-Promoted Formation of an Annelated Pyrrolo-1,4-oxazine Ensemble from 1*H*-pyrrol-2-ylmethanol and Propargyl Chloride: A Theoretical and Experimental Study / N.M. Vitkovskaya, **A.S. Bobkov**, S. V. Kuznetsova, V.S. Shcherbakova, A. V. Ivanov // ChemPlusChem. – 2020. – V. 85, N. 1. – P. 88-100.
4. Quantum-chemical models of KOH(KOBu^t)/DMSO superbasic systems and mechanisms of base-promoted acetylene reactions / N.M. Vitkovskaya, V.B. Orel, V.B. Kobychев, **A.S. Bobkov**, D.Z. Absalyamov, B.A. Trofimov // Int. J. Quantum Chem. – 2020. – V. 120, N. 9. – P. 26152 (1-12).
5. Bobkov, A.S. Cascade Assembly of 4,5,6,7-Tetrahydroindole from Cyclohexanone Oxime and Acetylene in the KOH/DMSO Superbase Medium: A Quantum Chemical Study / **A.S. Bobkov**, N.M. Vitkovskaya, B.A. Trofimov // J. Org. Chem. – 2020. – V. 85, N. 10. – P. 6463-6470.

Статьи в других изданиях и материалах конференций:

6. Модели суперосновного каталитического центра реакций этинилирования и винилирования / Н.М. Витковская, В.Б. Кобычев, В.Б. Орел, Е.Ю. Ларионова, **А.С. Бобков**, Б.А. Трофимов // Современная химическая физика. XXVII Симпозиум: сб. тезисов. – Туапсе, 2015. – С. 37.
7. Литвинцев, Н.Н. Квантовохимическое исследование координации молекул диметилсульфоксида и воды гидроксидом натрия / Н.Н. Литвинцев, **А.С. Бобков** // Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015: тезисы докладов Междунар. науч. конф., посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне. – Иркутск, 2015. – С. 269-270.
8. Бобков, А.С. Квантовохимическое исследование координационного окружения NaOH и KOH в DMSO и их взаимодействия с молекулой воды / **А.С. Бобков**, Н.Н. Литвинцев // Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015: тезисы докладов Междунар. науч. конф., посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне. – Иркутск, 2015. – С. 243-244.
9. Orel, V.B. Quantum-chemical study on the structure of KOH·5DMSO·H₂O complexes / V.B. Orel, **A.S. Bobkov** // Mendeleev-2015: Book of abstracts of

- IX International conference of young scientists on chemistry. – Saint Petersburg, 2015. – С. 351.
10. Bobkov, A.S. The structure of MOH·nDMSO complexes: quantum-chemical view / **A.S. Bobkov**, V.B. Orel // Mendeleev-2015: Book of abstracts of IX International conference of young scientists on chemistry. – Saint Petersburg, 2015. – С. 338.
 11. Бобков, А.С. Моделирование супероснований малыми кластерами NaOH·nDMSO n=1-4, KOH·nDMSO n=1-5 и их гидратами в рамках методов квантовой химии / **А.С. Бобков** // XXVI Менделеевская конференция молодых ученых: сборник тезисов. – Самара, 2016. – С. 43.
 12. Квантовохимическое моделирование суперосновных систем MOH/DMSO и MOH/DMSO/H₂O (M=Na, K) / В.Б. Орел, Н.М. Витковская, В.Б. Кобычев, **А.С. Бобков**, А.А. Зубарев, Б.А. Трофимов // Тезисы докладов Кластера конф. по органической химии "ОргХим-2016". – Репино, 2016. – С. 70.
 13. Эффекты гидратации в среде KOH/DMSO в реакциях винилирования ацетиленом по данным квантовохимических расчетов / Н.М. Витковская, В.Б. Кобычев, В.Б. Орел, **А.С. Бобков**, Е.Ю. Ларионова, Б.А. Трофимов // Успехи химической физики: Сб. тезисов докладов на III Всероссийской молодежной конф. – Черноголовка, 2016. – С. 68.
 14. Бобков, А.С. Строение комплексов супероснований MOH/DMSO с учетом гидратационных эффектов / **А.С. Бобков** // Вестник Иркутского университета. – 2016. – С. 353.
 15. Бобков, А.С. Квантовохимическое исследование нуклеофильного присоединения ацетона к пропиону и аллену / **А.С. Бобков** // Материалы 55-й Междунар. науч. студ. конф. МНСК-2017: Химия. – Новосибирск, 2017. – С. 61.
 16. Бобков, А.С. Нуклеофильное присоединение ацетофенона к метилпропаргилловому и метилаллениловому эфирам: квантовохимическое исследование / **А.С. Бобков** // Байкальская школа-конференция по химии – 2017: Сборник научных трудов Всероссийской школы-конференции с межд. уч. БШКХ-2017. – Иркутск, 2017. – С. 211-213.
 17. Модели супероснования, квантовохимическое исследование каскадных основно-каталитических реакций ацетиленов / В.Б. Орел, **А.С. Бобков**, В.Б. Кобычев, Н.М. Витковская, Б.А. Трофимов // Междунар. юбилейный конгресс, посвящ. 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017», включ. Школу молодых ученых: сб. тезисов докладов междунар. науч. конф. – Иркутск, 2017. – С. 139.
 18. Квантовохимическое исследование взаимодействия производных пропина и аллена с кетонами / **А.С. Бобков**, В.Б. Орел, В.Б. Кобычев, Н.М. Витковская, Б.А. Трофимов // Междунар. юбилейный конгресс, посвящ. 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017», включ. Школу молодых ученых: сб. тезисов докладов междунар. науч. конф. – Иркутск, 2017. – С. 156.

19. Бобков А.С. Генерация анионов замещенных пирролов в супероснованиях / **А.С. Бобков** // XIII Междунар. науч. конф. «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» – 2018: Сб. тезисов докладов XIII Междунар. науч. конф. «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» (1-6 июля 2018, Суздаль). – Суздаль, 2018. – С. 192.
20. Гнатовский, Г.Р. Оценка кинетических и термодинамических характеристик взаимодействий в системе 2-пирролилметанол/пропаргилхлорид методами квантовой химии / Г.Р. Гнатовский, **А.С. Бобков** // Сб. тезисов II Всеросс. школы-конф. БШКХ-2018. – Иркутск, 2018 – С. 63.
21. Модели суперосновного катализа реакций ацетилена: квантовохимический взгляд / Н.М. Витковская, В.Б. Кобычев, В.Б. Орел, **А.С. Бобков**, Б.А. Трофимов // Материалы V международной конференции «Современные проблемы химической физики». – Ереван, 2018 – С. 43–44.
22. Intramolecular cyclization of 2-substituted N-propargyl pyrroles in superbase systems: a quantum-chemical model / **A.S. Bobkov**, N.M. Vitkovskaya, V.B. Kobychiev, S.V. Kuznetsova, A. V. Ivanov // 16-th V.A. Fock Meeting on Theoretical, Quantum and Computational Chemistry – 2018: Book of abstracts of the 16-th V.A. Fock Meeting on Theoretical, Quantum and Computational Chemistry. – Sochi, 2018 – P. 43.
23. Бобков, А.С. Квантово-химическое исследование механизма реакции Трофимова: от циклогексаноксима и ацетилена до 4,5,6,7-тетрагидроиндола / **А.С. Бобков**, Н.М. Витковская // Сб. тезисов VI Всеросс. молодежного форума «Open Science 2019». – Гатчина, 2019 – С. 169–170.
24. Новые реакции ацетилена и их продукты: квантовая химия и эксперимент / Н.М. Витковская, В.Б. Орел, В.Б. Кобычев, **А.С. Бобков**, Б.А. Трофимов // 1ая Конференция с международным участием «Физическая химия в России и за рубежом: от квантовой химии до эксперимента»: книга тезисов. – Черногоровка, 2019 – С. 71–72.

Автор искренне признателен своим коллегам по лаборатории квантовохимического моделирования молекулярных систем ИГУ и соавторам за интересную совместную работу. Особая благодарность научному руководителю и наставнику д-ру хим. наук, проф. Надежде Моисеевне Витковской за любовь к своему делу и всестороннюю поддержку.

Автор благодарен сотрудникам Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского под руководством научного руководителя института академика, д-ра хим. наук, проф. Бориса Александровича Трофимова и директора института д-ра хим. наук Андрея Викторовича Иванова за интересные химические реакции, задавшие основу для теоретических исследований, изложенных в данной работе.