

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Иркутский государственный университет»

*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

**Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата химических наук**

Научный руководитель:  
доктор химических наук, проф.  
Витковская Н.М.

Иркутск – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 ПОЛУЧЕНИЕ СЛОЖНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ С ПИРРОЛЬНЫМ ЯДРОМ ...	11
1.1 Суперосновные системы. Особенности и преимущества .....	11
1.2 Реакция Трофимова как путь к замещенным пирролам.....	12
1.2.1 Теоретические исследования реакции Трофимова.....	13
1.3 Аллены – высокорреакционноспособные реагенты.....	17
1.3.1 Внедрение алленовой группы в пиррольный цикл.....	20
1.4 Реакции получения пирроло-оксазиновых ансамблей.....	21
1.5 Реакции получения пирроло-тиазиновых и пирроло-тиазепановых ансамблей.....	25
ГЛАВА 2 СПЕЦИФИКА КВАНТОВОХИМИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ РЕАКЦИЙ В СУПЕРОСНОВНЫХ СРЕДАХ .....	28
2.1 Модели описания суперосновных систем типа гидроксид (третбутоксид) щелочного металла / диметилсульфоксид .....	28
2.2 Роль молекулы воды в моделировании супероснований .....	31
2.3 Оценка свободной энергии Гиббса в растворах .....	34
2.4 Используемые методы и подходы .....	37
2.5 Теоретическое описание ацетилен-алленовой изомеризации в суперосновных средах .....	38
2.5.1 Квантовохимическое моделирование 1,3-прототропной перегруппировки метоксипропина в метоксиаллен .....	39
ГЛАВА 3 КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ СБОРКИ АННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ С ПИРРОЛЬНЫМ ЯДРОМ В СУПЕРОСНОВНЫХ СРЕДАХ .....	44
3.1 Моделирование механизма реакции Трофимова. Построение полного сечения потенциальной энергии реакции сборки 4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индола .....	44
3.1.1 Винилирование оксима .....	45
3.1.2 1,3-Прототропная перегруппировка .....	46
3.1.3 [3,3]-Сигматропный сдвиг и циклизация .....	47
3.1.4 Образование 3 <i>H</i> -пиррола .....	49
3.1.5 Перегруппировка 3 <i>H</i> -пиррола в 1 <i>H</i> -пиррол.....	54
3.1.6 Винилирование 1 <i>H</i> -пиррола .....	54

3.2 Моделирование механизма реакции 1 <i>H</i> -пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом .....	57
3.2.1 Формирование нуклеофильного центра в молекуле 1 <i>H</i> -пиррол-2-илметанола и взаимодействие с пропаргилхлоридом .....	59
3.2.2 1,3-прототропная перегруппировка <i>N</i> -пропаргилпиррол-2-илметанола в <i>N</i> -алленилпиррол-2-илметанол с участием гидроксид-иона.....	63
3.2.3 Образование дизамещённых аддуктов 1 <i>H</i> -пиррол-2-илметанола и пропаргилхлорида .....	65
3.2.4 Внутримолекулярное <i>O</i> -винилирование <i>N</i> -пропаргилпиррол-2-илметанола и <i>N</i> -алленилпиррол-2-илметанола.....	69
3.3 Моделирование механизма реакции 1 <i>H</i> -пиррол-2-илметантиола с пропаргилхлоридом .....	74
3.3.1 Генерация анионов 1 <i>H</i> -пиррол-2-илметантиола.....	75
3.3.2 Реакция нуклеофильного замещения с участием <i>N</i> - и <i>S</i> -нуклеофилов...	77
3.3.3 Ацетилен-алленовая изомеризация 2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1 <i>H</i> -пиррола .....	79
3.3.4 Внутримолекулярная циклизация.....	80
3.3.5 Образование дизамещённых аддуктов .....	83
3.3.6 Возможные перегруппировки дизамещённых аддуктов .....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	99

## ВВЕДЕНИЕ

**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 механистических 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 ацетилена), 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 (МОН/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 МОН/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 КОН/DMSO происходит формирование *N*-алленилпирролов [11] из 1*H*-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-1*H*-индола;
4. Квантовохимическое моделирование механизма реакции 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом в среде KOH/DMSO;
5. Квантовохимическое моделирование механизма реакции 1*H*-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 журналах Q2, 1 – в журнале Q3).

**Благодарности.** 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.

#### **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.

## ГЛАВА 1 ПОЛУЧЕНИЕ СЛОЖНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ С ПИРРОЛЬНЫМ ЯДРОМ

### 1.1 Суперосновные системы. Особенности и преимущества

Химические реакции с участием активных нуклеофилов занимают важное место в органическом синтезе. Это и реакции нуклеофильного присоединения, нуклеофильного замещения, различные перегруппировки. Прямое депротонирование представляет собой чрезвычайно простую, прямую и экономически выгодную стратегию по активации потенциальных нуклеофилов, несущих кислый протон. В такого рода активации на первый план выходят супероснования, позволяющие вовлекать во взаимодействия даже слабокислые соединения. Согласно «Золотой книге» ИЮПАК, супероснование – «...соединение, имеющее очень высокую основность, такое как диизопропиламид лития...» [19]. Чаще всего в качестве таких супероснований используются азотистые соединения: различные амины, аза-арены, амидины, фосфазены [20]. Однако обычно это органические молекулы сложного строения, зачастую труднополучаемые даже в лабораторных условиях, не говоря уже о производстве. Кроме того, в органическом синтезе используются основания Шлоссера – смесь алкиллития и алкоксида калия – так же обладающие повышенной основностью [21]. Альтернативой таким супероснованиям выступают системы на основе гидроксидов (алкоксидов) щелочных металлов в сочетании с апротонными полярными растворителями. Это направление активно развивается учёными разных стран мира [22–24], но наиболее ярко, по мнению автора, оно представлено в работах школы академика Б.А. Трофимова в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. Объединение традиционной для ответвлений школы А.Е. Фаворского химии ацетиленов с химией супероснований позволило раскрыться этим направлениям в совершенно новом свете и подарило

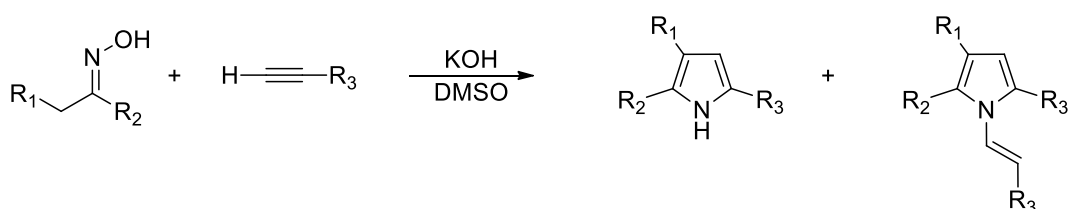
науке широкое многообразие практически полезных реакций, некоторые из которых даже стали именными.

## 1.2 Реакция Трофимова как путь к замещенным пирролам

Пиррол – структурный фрагмент множества биологически, фармацевтически и промышленно важных соединений. Пиррольное ядро является частью таких природных молекул как билирубин, гемоглобин и хлорофилл. Пиррольные структуры нашли широкое применение в медицине. В составе лекарственных средств они проявляют противотуберкулезные [25, 26], антибиотические [27, 28], анти-ВИЧ [29, 30], противораковые [31] и другие полезные свойства [32, 33]. Кроме того, пиррольный скелет входит в структуры полупроводников [34], оптически активных соединений [35] и хемосенсоров [36]. Такой большой масштаб применения пиррольных производных объясняет все возрастающий интерес к их химии.

В настоящее время химики-синтетики имеют в своем распоряжении огромный арсенал методов синтеза пирролов, таких как синтезы Ганча, Бартона-Зарда, Кнорра и Пааля-Кнорра, Ван-Лейзена и т.д. [37–40]. Однако особое место среди возможных путей синтеза пирролов занимает реакция Трофимова (Схема 1.1), позволившая в довольно мягких условиях (~100-140°C, 1 атм.) в суперосновных средах получать различные труднодоступные пиррольные структуры из оксимов и ацетилена. Открытая уже почти полвека назад (1973 г.) реакция Трофимова продолжает использоваться как удобный инструмент не только в России, но и за рубежом [5, 41].

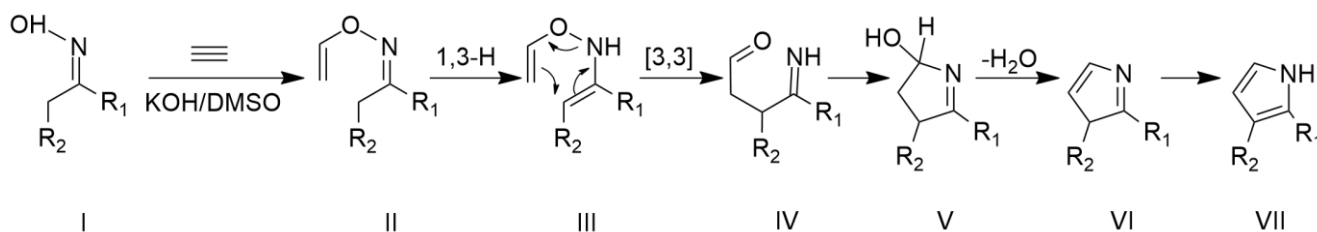
Схема 1.1



### 1.2.1 Теоретические исследования реакции Трофимова

Механизм реакции Трофимова (Схема 1.2) формально можно представить в виде нескольких основных стадий: винилирование оксима ацетиленом (**I**→**II**); 1,3-прототропная перегруппировка винилоксима в винилоксиамин (**II** → **III**); [3,3]-сигматропный сдвиг в винилоксиамине (**III** → **IV**); внутримолекулярная циклизация иминоальдегида (**IV** → **V**); дегидратация 5-гидроксипирролина (**V** → **VI**); перегруппировка 3*H*-пиррола в 1*H*-пиррол (**VI** → **VII**). Этот механизм экспериментально подтверждается выделением некоторых промежуточных соединений (**II**, **V**, **VI**). [1]

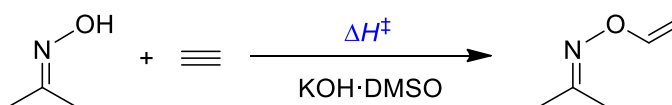
Схема 1.2



Высокая практическая значимость этой реакции обусловила то, что её исследования не ограничились исключительно экспериментальными работами [4]. Некоторые отдельные стадии реакции Трофимова были также исследованы методами квантовой химии.

Ларионовой и др. [6] на уровне теории MP2/6-311++G\*\*//MP2/6-31+G\* была смоделирована реакция винилирования ацетоксима ацетиленом (схема 1.3, **I**→**II** на схеме 1.2) в присутствии суперосновного комплекса KOH·DMSO, и получен активационный барьер  $\Delta H^\ddagger=30.9$  ккал/моль.

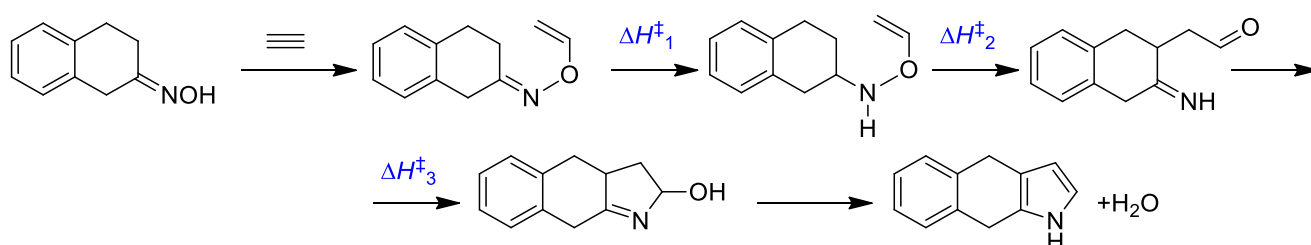
Схема 1.3



Шагуном и др. [7] на примере синтеза 4,5-дигидробензо[*g*]индола из 2-тетралоноксида и ацетилена в среде KOH/DMSO с использованием метода

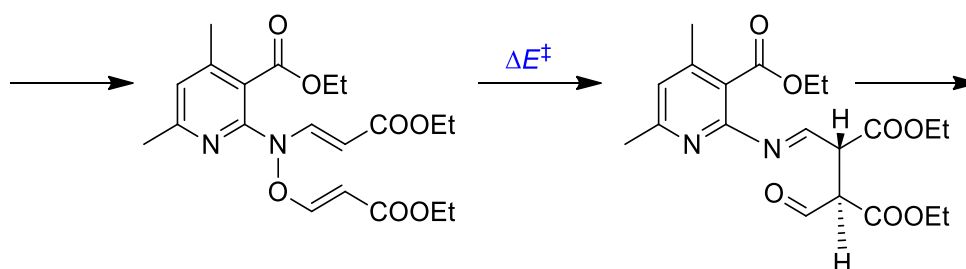
V3LYP/6-31G\*\* проведено моделирование стадий 1,3-прототропной перегруппировки винилоксиамина в винилоксиамин, [3,3]-сигматропного сдвига, внутримолекулярной циклизации иминоальдегида (Схема 1.4, **II**→**III**→**IV** на схеме 1.2). Эти перегруппировки авторы [7] рассмотрели исключительно как внутримолекулярные, и полученные при этом активационные барьеры  $\Delta H^\ddagger$  в некоторых случаях превышали 40–50 ккал/моль, что в условиях эксперимента (90–110°C) непреодолимо (рассчитанная константа скорости мономолекулярной реакции для  $E_a=40$  ккал/моль и  $T=100^\circ\text{C}$  составляет  $k=2.85 \cdot 10^{-11} \text{ c}^{-1}$ ).

Схема 1.4

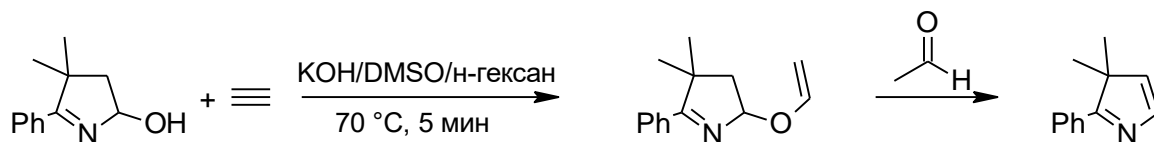


Сончевским и соавт. [5] в рамках подхода V3LYP/6-31G\* был изучен [3,3]-сигматропный сдвиг в *N,O*-дивинил-гидроксилаmine (Схема 1.5, **III**→**IV** на схеме 1.2), а также возможные перегруппировки получаемого при этом сигматропном сдвиге интермедиата Пааля-Кнорра (иминоальдегид) в енаминоальдегид и енаминоенол.

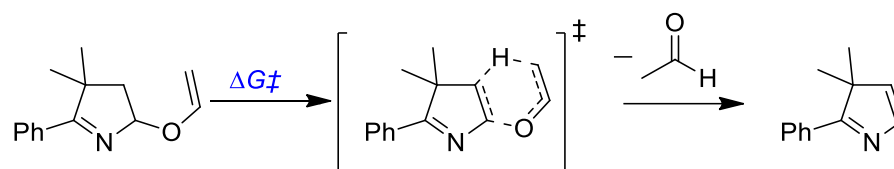
Схема 1.5



Шабалиным и др. [8] было показано, что 5-гидроксипирролины (**IV**) могут винилироваться ацетиленом с образованием 5-винилоксипирролинов (Схема 1.6), которые затем элиминируют ацетальдегид, поэтому 5-винилоксипирролины являются интермедиатами на пути в 3*H*-пирролы (**V**→**VI** на схеме 1.2).



В частности, в методе MP2/6-31+G\*\*//B3LYP/6-31G\*\* рассмотрен механизм элиминирования ацетальдегида из 2-(этенилокси)-4,4-диметил-5-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пиррола [8], в котором происходит одновременный отрыв винилокси-группы и перенос протона из 3 положения кольца на винильный фрагмент (Схема 1.7). Активационный барьер такого элиминирования составил  $\Delta G^\ddagger=35.1$  ккал/моль.



В работе Кузьмина и др. [9] при помощи DFT расчетов были продемонстрированы альтернативные пути образования 3*H*-пирролов из 5-винилоксопирролинов с участием основания: через нуклеофильное присоединение гидроксид-иона по C=N или C=C связи (Рисунок 1.1). Так, в рамках механизма, инициируемого присоединением  $\text{HO}^-$  по C=C связи винилокси-группы, сначала образуется карбанион на терминальном атоме углерода оксиэтанольного заместителя, который затем внутримолекулярно отрывает протон от пирролинового цикла с образованием карбаниона в положении 3. Этот интермедиат распадается с образованием 3*H*-пиррола и 1-гидроксиэтанолата, который далее регенерирует гидроксид-ион с выделением ацетальдегида. Второй механизм подразумевает присоединение  $\text{HO}^-$  по C=N связи с одновременным отрывом аниона винилового спирта и образованием нейтрального 2*H*-пиррол-2-ола. При добавлении еще одной молекулы основания, отрывается протон из 3 положения цикла с образованием промежуточного

2-гидрокси-2*H*-пиррол-4-ида. Распад этого аниона приводит к регенерации гидроксид-иона и формированию 3*H*-пиррола.

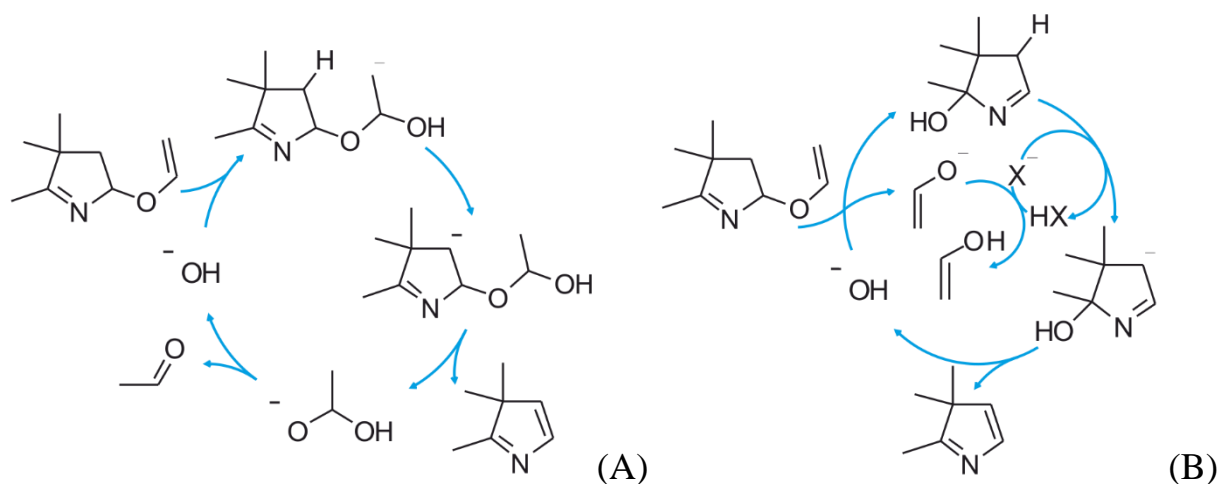


Рисунок 1.1 – Каталитические циклы преобразования 5-винилоксипирролина в 3*H*-пиррол, инициируемые присоединением гидроксид-иона по  $\text{C}=\text{C}$  (A) или по  $\text{C}=\text{N}$  (B) связи

Как можно видеть, исследователи неоднократно обращались к квантовохимическому моделированию отдельных стадий реакции Трофимова, однако в литературе нет описания всего механизма в рамках единого теоретического подхода от исходных оксима и ацетилена до целевого 1*H*-пиррола. Проведенные ранее исследования можно сравнить с кусочками от разных паззлов: они выполнены в разных методах, на примере разных соединений, с разным уровнем учета среды.

Построение полного энергетического профиля этой реакции позволит достаточно полно изучить процессы взаимодействий при образовании 1*H*-пирролов и углубить понимание механизма реакции Трофимова, принципиально дополнив экспериментальные данные, в частности, объяснить некоторые экспериментальные закономерности, например, отсутствие среди зафиксированных промежуточных продуктов винилоксиамина **III**, иминоальдегида **IV**.

### 1.3 Аллены – высокорекреакционноспособные реагенты

Еще сравнительно недавно аллены рассматривались как «трудно получаемые и высоко реакционноспособные и обычно не встречающиеся ...» [42]. Тем не менее, эти соединения привлекают внимание химиков именно своей высокой реакционной способностью, вступая в реакции с участием электрофильных, нуклеофильных и радикальных агентов, а также разнообразные реакции циклоприсоединения и циклизации, приводя к огромному структурному многообразию продуктов [43]. Так, аллены рассматриваются как универсальные реагенты в катализируемых переходными металлами реакциях [2+2+2] циклоприсоединения, обеспечивая стереоселективную сборку шестичленных циклов [44].

Все большее распространение получают синтезы, в ходе которых аллены генерируются *in situ* [45]. Часто такого рода ацетилен-алленовые перегруппировки осуществляются в присутствии переходных металлов. Интересный пример предоставляет работа [46], демонстрирующая, что варьирование лигандного окружения комплекса Au<sup>+</sup> способно смещать положение равновесия между ацетиленовой и алленовой формами *N,N*-диметил-2-(метилэтинил)анилина, что, в свою очередь, влияет на скорость его циклизации.

Недавно было опубликовано сообщение о возможности осуществления ацетилен-алленовой перегруппировки в присутствии магнийорганических соединений [47]. Также сравнительно недавно сообщалось о высокоэнантиоселективном межмолекулярном гидроаминировании аллениловых эфиров, катализируемом бифункциональной фосфинотиомочевинной [48]. И, конечно же, одним из многообещающих подходов является перегруппировка алкинов в аллены под действием оснований. Так, в присутствии основания удалось осуществить синтезы бензо[*b*]флуоренов и их аналогов [49–51], для которых ранее использовались катализаторы на основе золота [52].

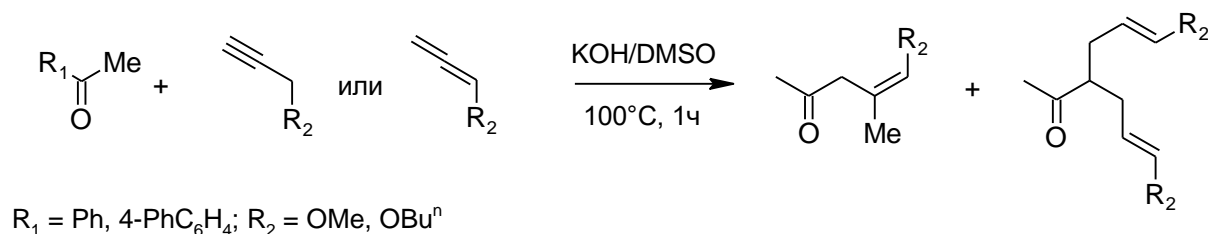
Конечно, ацетилен-алленовая перегруппировка может осуществляться и в суперосновном окружении KOH/DMSO. Так, метилпропаргиловый эфир при

комнатной температуре в течение 15 минут нацело перегруппировывается в аллениловый [53]. Легко происходит перегруппировка циклических *N*-пропаргиламинов в *N*-аллениллактаммы [54].

Пропин и аллен в присутствии супероснования могут участвовать в реакциях винилирования. Так, метанол в присутствии KOH/DMSO винилируется пропиин-алленовой смесью с образованием 2-метоксипропена [53]. С помощью системы KOH/DMSO удастся в сравнительно мягких условиях осуществить *N*-винилирование ряда пирролов пропиин-алленовой смесью. Этот катализатор применим и для изопрпенилирования других азолов: индолов, имидазолов, пиразолов, триазолов [53].

Синтетический потенциал недавно открытого суперосновно-катализируемого нуклеофильного присоединения кетонов к доступным пропаргиловым/аллениловым эфирам прокладывает простой маршрут к новому семейству перспективных синтетических интермедиатов, которые сочетают структуры кетона и *E*- или *Z*-еноловых эфиров в одной молекуле [3]. Действительно, в этой реакции в системе KOH/DMSO, независимо от типа исходного эфира, образуются моноаддукты *Z*-строения, соответствующие присоединению одной молекулы кетона к интернальному углеродному атому пропаргильной группы эфира (до 18%), и диаддукты *E*-строения (до 26%), в которых одна молекула кетона присоединена по терминальным положениям сразу двух молекул эфира (Схема 1.8). Удивительно, что в смеси продуктов при наличии бис-*E*-диаддукта полностью отсутствуют моноаддукты, соответствующие присоединению одной молекулы кетона по терминальному положению. Кроме того, ранее были известны диаддукты метилтретбутилкетона с фенилацетиленом при двукратном избытке последнего [55], однако образование бис-аддукта при эквимольном соотношении реагентов обнаружено впервые.

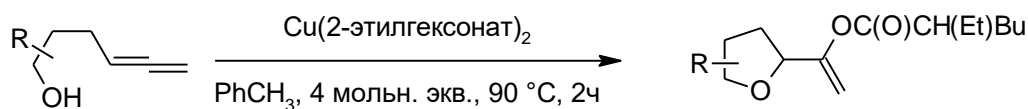
Схема 1.8



Высокая реакционная способность алленов определяет широкий круг соединений, с которыми они могут вступать в реакцию. Значительный интерес вызывают молекулы, содержащие в своей структуре одновременно и алленовый фрагмент, и нуклеофильную функцию, т. к. такие соединения могут вступать в реакцию внутримолекулярной циклизации с образованием различных гетероциклов.

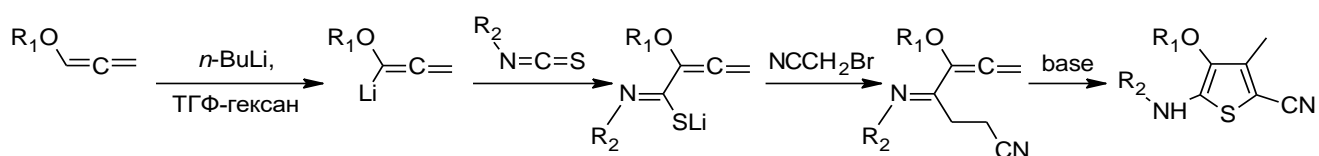
Так, например, алленолы под действием карбоксилата меди(II) приводят к образованию производных тетрагидрофурана (Схема 1.9) [56].

Схема 1.9

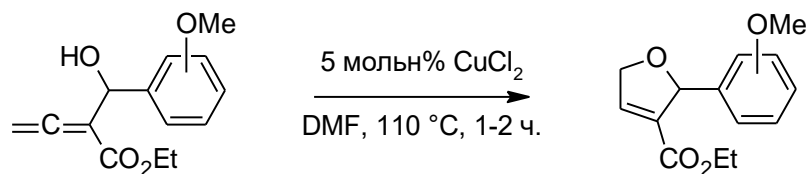


Н. А. Недоля и др. [57] с помощью функционализации алкоксиалленов изоцианатами и 2-бромацетонитрилом в одном реакторе получили тетразамещенный тиофен, содержащий алкокси-, алкиламино- и циано-группы (Схема 1.10).

Схема 1.10



Коллективом авторов [58] был разработан катализируемый медью синтез 2,5-дигидрофуранов, проходящий через стадию внутримолекулярного гидроалкоксилирования  $\alpha$ -гидроксиалленов (Схема 1.11).

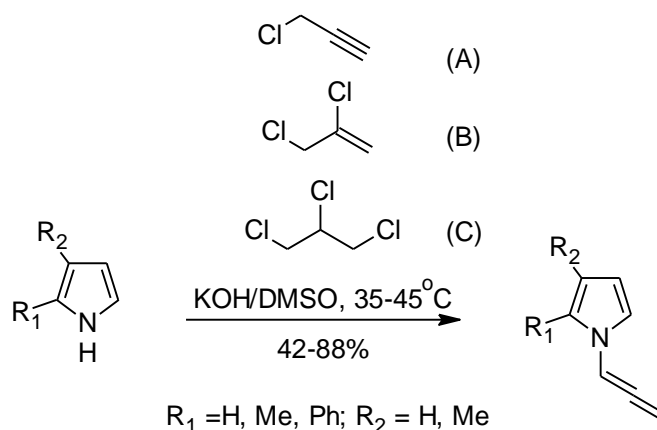


Таким образом, алленовая группа является мощным инструментом для создания различных гетероциклических структур.

### 1.3.1 Внедрение алленовой группы в пиррольный цикл

Синтез *N*-алленил-производных пиррола в суперосновной среде KOH/DMSO можно осуществить по методикам, разработанным в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского. В работе [11] авторы предлагают три пути синтеза *N*-алленилпирролов с использованием в качестве алленирующих реагентов (Схема 1.12): 3-хлор-пропин (А), 2,3-дихлорпропен (В), 1,2,3-трихлорпропан (С).

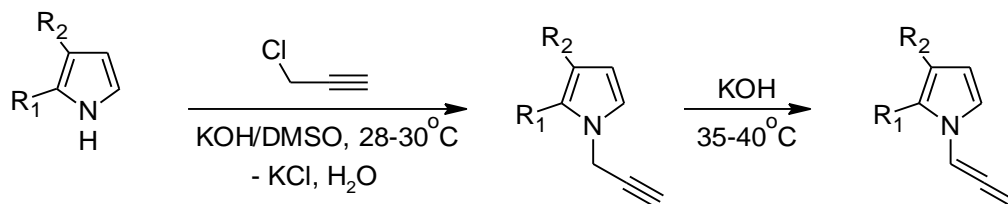
Схема 1.12



Наибольшие выходы продукта реакции были получены по методике (А), где к смеси DMSO:пиррол:KOH при большом избытке щелочи (пиррол:KOH = 1:4) и термостатировании (28-30°C) постепенно добавляется пропаргилхлорид. Предположительно, первым образуется *N*-пропаргилпиррол, который при

добавлении дополнительных количеств щелочи и нагревании (35-40° С) в течение 20 мин. изомеризуется в алленил-производное (Схема 1.13).

Схема 1.13

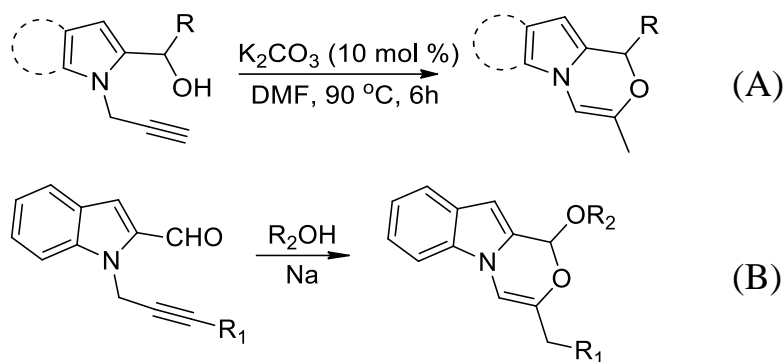


Такая простая методика позволяет получать широкий ряд различных *N*-алленилпирролов и вовлекать их в дальнейшие превращения.

#### 1.4 Реакции получения пирроло-оксазиновых ансамблей

В литературе встречается только несколько примеров построения пиррол- и индолоксазиновых ансамблей, которые, однако, содержат кето-группу в составе оксазинового фрагмента [59, 60]. Их получают циклизацией соответствующих пиррол- или индол-2-карбоновых кислот и их эфиров, функционализированных по атому азота алкинильными фрагментами. Стоит отметить, что тройная связь при атоме азота может быть как сопряжена с пирролом, так и изолирована метиленовой группой.

В настоящий момент в литературе описаны только два подхода к получению пирроло- и индолоксазинов, не содержащих кето-группу: в работе группы профессоров Чен и Ванга из *N*-пропаргил-2-гидроксиметил пирролов/индолов под действием  $K_2CO_3$  (Схема 1.14, А) [61] и в работе профессора Аббиати домино-сборкой из *N*-пропаргилиндол-2-карбальдегидов и спиртов под действием металлического натрия (Схема 1.14 В) [62].

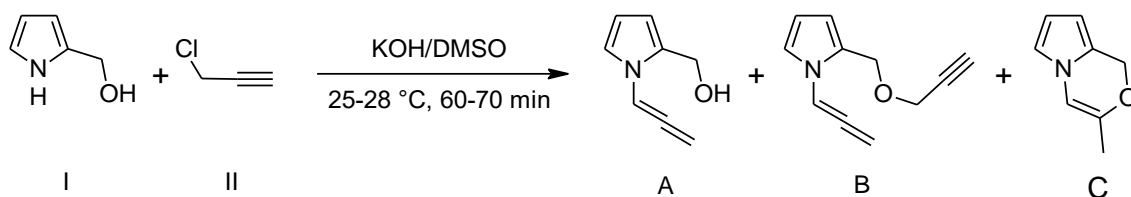


Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского (ИрИХ) накоплен богатый опыт создания гетероциклических систем. В частности, разработанный в ИрИХ синтез 2-замещенных и 2,3-дизамещенных пирролов по реакции Трофимова в комплексе с разного рода функционализацией пиррольного ядра, например, *N*-алленированием, открывает дополнительные возможности по синтезу сложных аннелированных систем.

Сотрудники ИрИХ синтезировали пирроло-оксазиновый ансамбль из 1*H*-пиррол-2-илметанола и пропаргилхлорида через промежуточный *N*-алленил-2-гидроксииметилпиррол [17]. Проведенные предварительные теоретические исследования, в том числе изложенные в этой диссертационной работе, позволили предсказать наиболее выгодные пути осуществления реакции и даже предсказать некоторые продукты.

Экспериментально при взаимодействии 1*H*-пиррол-2-илметанола (I) с пропаргилхлоридом (II) в среде KOH/DMSO образуется три продукта (Схема 1.15): *N*-алленилпиррол-2-илметанол (A), *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррол (B) и 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин (C).

Схема 1.15



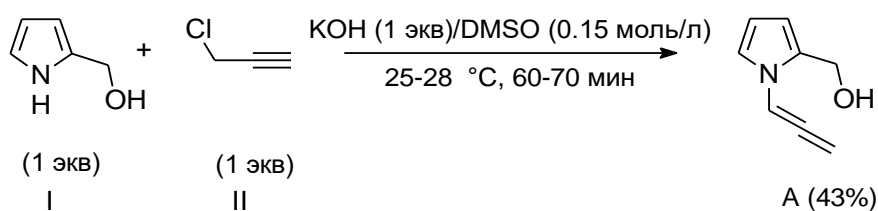
На основании наших теоретических исследований экспериментаторами была проведена оптимизация условий реакции с варьированием трех основных параметров: соотношение исходных реагентов, количество щелочи и степень разбавления (Таблица 1.1). При этом удалось добиться высокой селективности по всем трем продуктам.

Таблица 1.1 – Условия реакции 1*H*-пиррол-2-ил-метанола с пропаргилхлоридом

Опыт	I, ммоль	KOH, ммоль	II, ммоль	DMSO, мл	Выход (ЯМР, %)			
					I	A	B	C
5	1.2	1.2	1.2	8	-	91	9	-
12	1.2	4.8	2.4	2	-	2	88	10
14	1.2	9.6	1.2	12	5	-	10	85

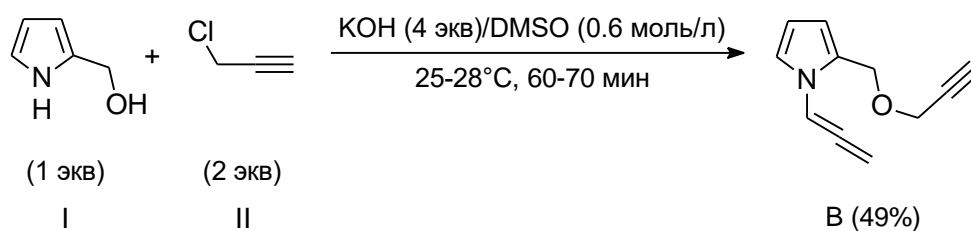
Выявленные основные закономерности, позволяющие получать каждый из трёх продуктов, представлены ниже. Для получения *N*-алленилпиррол-2-илметанола (**A**) достаточно слабой основности, но большого разбавления, чтобы уменьшить вероятность взаимодействия со второй молекулой пропаргилхлорида (Схема 1.16).

Схема 1.16



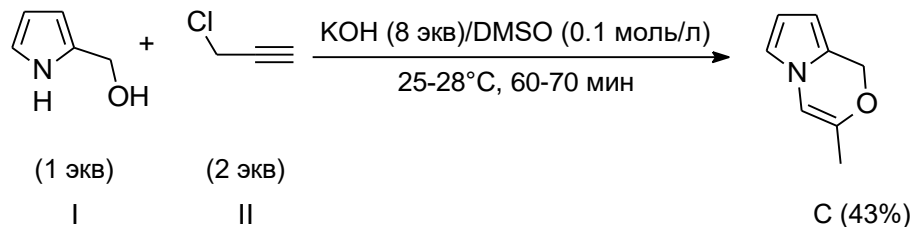
Важно отметить, что ацетилен-алленовая изомеризация даже в условиях относительно невысокой основности протекает нацело и *N*-пропаргилпиррол-2-илметанол в данных условия не детектируется даже в следовых количествах, что согласуется с квантовохимическими расчетами, предсказывающими низкий активационный барьер такой изомеризации.

Увеличение же количества основания и добавление второго эквивалента пропаргилхлорида без разведения позволяет с высокой селективностью получить дизамещенный продукт **B** (Схема 1.17).



Наличие в продуктах реакции из трёх возможных диаддуктов только **B**, который, к тому же, сочетает в себе *O*-пропаргильную и *N*-алленильную группы, подтверждается и объясняется квантовохимическими расчетами, проведенными в этом диссертационном исследовании.

Для получения целевого пирролилоксазина (**C**) требуется высокая основность (Схема 1.18) для активации *OH*-группы при большом разведении (чтобы предотвратить присоединение по *OH*-группе второй молекулы пропаргилхлорида).



Следует отметить, что в эксперименте не были обнаружены продукты внутримолекулярного присоединения как к терминальному атому алленового фрагмента, так и внутримолекулярной циклизации *N*-пропаргилпиррол-2-илметанола, что совпадает с данными квантовохимических расчётов об их меньшей термодинамической и кинетической предпочтительности.

## 1.5 Реакции получения пирроло-тиазиновых и пирроло-тиазепановых ансамблей

Гетероциклы, содержащие одновременно атомы азота и серы, такие как 1,4-тиазины и 1,4-тиазепаны перспективны в широком спектре медицинского применения. Так, например, сутезолид А (Рисунок 1.2, А), содержащий в своей структуре тиазиновый цикл, используется как противотуберкулезный препарат [63], а тиазиновое производное напроксена (Рисунок 1.2, В) проявляет противовоспалительное действие [64].

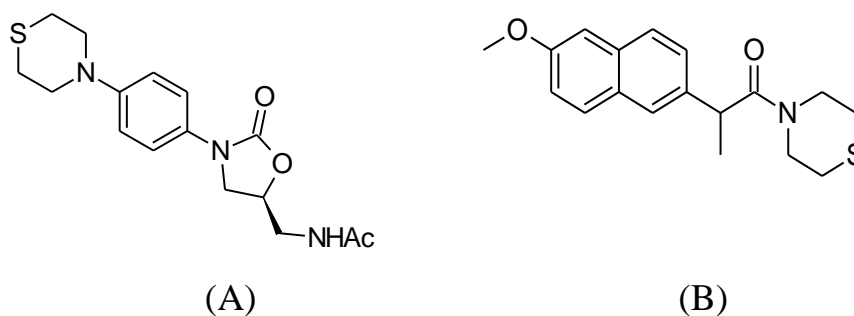


Рисунок 1.2 – Структуры биологически активных тиазинов

В свою очередь, производные тиазепана проявляют анти-ВИЧ [65] (Рисунок 1.3, А) и противовирусные [66] (Рисунок 1.3, В) свойства, а также применяются как антидепрессанты (Рисунок 1.3, С) [67].

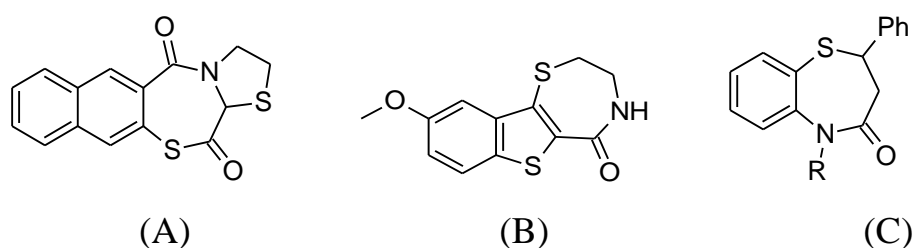


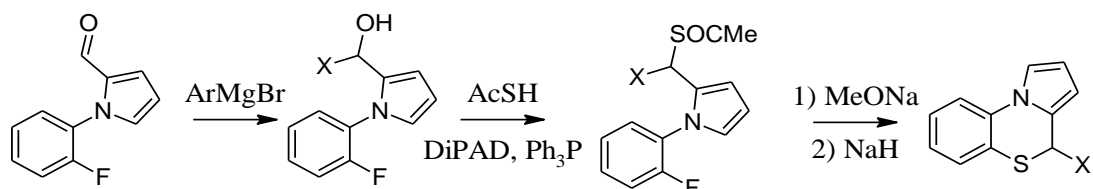
Рисунок 1.3 – Структуры биологически активных тиазепанов

Можно ожидать, что совмещенные в одной структуре с пиррольным ядром тиазиновые и тиазепановые циклы могут проявлять потенциально высокую биологическую активность.

В настоящее время существует несколько способов синтеза пирроло-тиазинового ансамбля. В частности, известна методика получения такого ансамбля из 1-(2-фтор-фенил)-1*H*-пиррол-2-карбальдегида (Схема 1.19) через

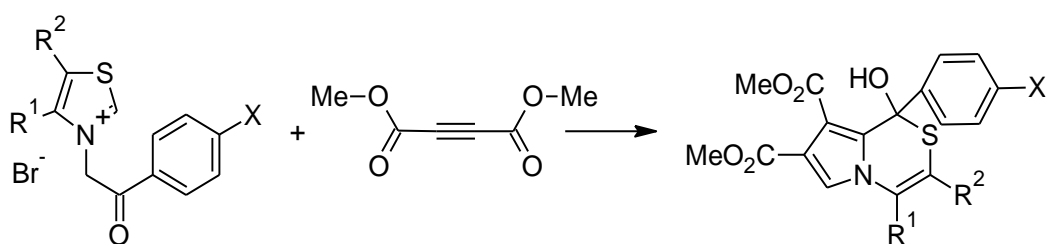
последовательное образование спирта с использованием реактива Гриньяра, введение AcS-группировки и, наконец, внутримолекулярную циклизацию на заключительной стадии [68].

Схема 1.19



Кроме того, существует синтез из тиазольевых солей в реакции с диметилацетилен дикарбоксилатом (Схема 1.20) [69].

Схема 1.20



Примеров синтеза пиррол-тиазепановых ансамблей в литературе найдено не было. Немногочисленные способы синтеза конденсированных пиррол-тиазиновых и пиррол-тиазепановых ансамблей, а также возможность проявления ими потенциально высокой биологической активности делают актуальной задачу предварительного теоретического поиска новых путей синтеза с использованием методов квантовой химии.

\*\*\*

Неиссякающая актуальность синтеза новых лекарственных препаратов подталкивает органическую химию к поиску направлений для создания сложных циклических систем, как через совершенствование существующих фундаментальных реакций, так и создание новых синтетических подходов, развиваемых на междисциплинарной платформе. Современная квантовая химия, превратившись с развитием вычислительной техники в мощный инструмент научного познания, становится всё более востребованной не только в области

анализа и объяснения уже полученных экспериментальных данных, но и в прогнозировании ещё неизученных экспериментально реакционных маршрутов. В частности, разработки Лаборатории квантовой химии ИГУ по созданию моделей суперосновного центра и моделированию осуществляемых под действием супероснований реакций, проводимые в тесном контакте с экспериментальными группами, создают надежную базу для таких исследований. Часть из них будет представлена в данной диссертационной работе.

## ГЛАВА 2 СПЕЦИФИКА КВАНТОВОХИМИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ РЕАКЦИЙ В СУПЕРОСНОВНЫХ СРЕДАХ

### 2.1 Модели описания суперосновных систем типа гидроксид (третбутоксид) щелочного металла / диметилсульфоксид

В Лаборатории квантовой химии ИГУ в течение ряда лет проводятся детальные исследования суперосновных систем типа гидроксид (третбутоксид) щелочного металла/диметилсульфоксид MOR/DMSO ( $M=K, Na$ ;  $R=H, Bu^t$ ). В рамках этих исследований предложено три модели, которые можно использовать при квантовохимическом описании реакций в суперосновных средах: анионная, моносольватная, пентасольватная (KOH) или тетрасольватная (NaOH) [6, 70, 71].

Анионная модель (ANION) описывает супероснование непосредственно в виде нуклеофила, который взаимодействует с субстратом, вовлекая его в дальнейшие превращения. Окружение в анионной модели учитывается только на уровне континуальной модели, описывающей неспецифическую сольватацию. Моносольватная модель MOR·DMSO (MONO) уже включает в себя дополнительно катион металла и одну молекулу растворителя, обеспечивающие учёт влияния природы металла и специфической сольватации. Наиболее подробной является модель, включающая непосредственно в расчёт ближайшее сольватное окружение ионной пары катион-нуклеофил. В частности, для супероснований типа MOR/DMSO предложены пентасольватная модель для калия (PENTA, представлена комплексами KOH·5DMSO, KOBu<sup>t</sup>·5DMSO) и тетрасольватная для натрия (комплексы NaOH·4DMSO, NaOBu<sup>t</sup>·4DMSO).

На примере структур переходного состояния S<sub>N</sub>2-замещения хлора в пропаргилхлориде 2-гидроксиметилпирролидом (2-hmp<sup>-</sup>) (Рисунок 2.1), полученного в моделях PENTA и ANION (с учётом и без учёта молекулы воды), можно показать, 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. Это показывает необходимость её учёта при моделировании реакций, что более подробно рассмотрено в следующем разделе.

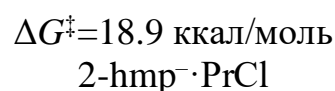
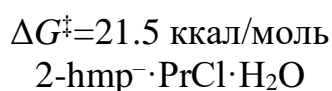
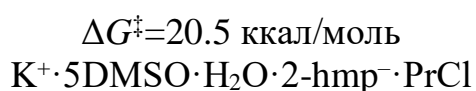
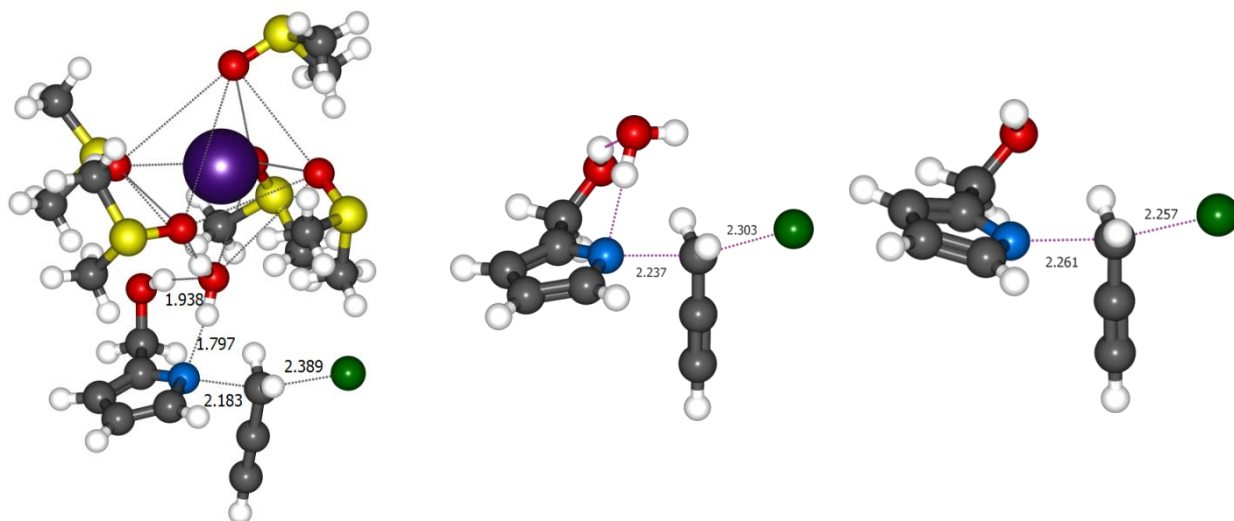
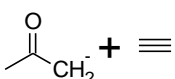
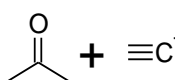
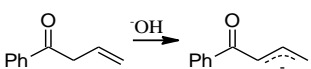
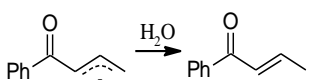


Рисунок 2.1 – Переходные состояния  $S_N2$ -реакции в моделях PENTA и ANION

Сравнение барьеров активации фундаментальных реакций ацетилена (винилирование и этинирование) и 1,3-прототропной перегруппировки продукта винилирования кетона ацетиленом в рамках моделей PENTA<sub>GAS</sub> (здесь и далее индекс «GAS» означает оптимизацию геометрии в газовой фазе, индекс «PCM» – оптимизацию в диэлектрическом континууме PCM), ANION<sub>GAS</sub> и ANION<sub>PCM</sub> показало возможность описания таких взаимодействий с достаточной точностью даже на уровне простейших моделей (Таблица 2.1). Хотя разница в барьерах активации рассмотренных реакций в PENTA<sub>GAS</sub> и ANION<sub>GAS</sub> составляет 1.0 ÷ 3.6 ккал/моль, сохраняется их соотношение внутри каждой из моделей. Оптимизация геометрии в растворе в рамках модели ANION<sub>PCM</sub> незначительно меняет величину барьеров относительно ANION<sub>GAS</sub>:  $\Delta\Delta G^\ddagger = 0.3-0.4$  ккал/моль. В то же время стоит отметить, что оптимизация в газовой фазе не всегда позволяет

фиксировать переходные состояния, связанные с невысокими максимумами на ППЭ, как в случае с реакцией 1,3-прототропной изомеризации, где переходные состояния депротонирования  $\beta,\gamma$ - и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов удаётся локализовать только при оптимизации в растворителе. Однако использование модели ANION<sub>PCM</sub> связано с дополнительными трудностями, вызванными проблемами сходимости при оптимизации в PCM, что ограничивает её применение на широкий круг реакций.

Таблица 2.1 – Свободные энергии активации ( $\Delta G^\ddagger$ , ккал/моль) некоторых фундаментальных реакций ацетилена и их продуктов, B2PLYP/6-311+G\*//B3LYP/6-31+G\*

Реакция	PENTA <sub>GAS</sub>	ANION <sub>PCM</sub>	ANION <sub>GAS</sub>
$\text{H}_3\text{C-O}^- + \equiv$	22.0	22.0	19.7
	25.7	22.5	22.1
	16.2	14.9	15.2
	3.6	4.0	TS не локализовано
	16.4	15.2	TS не локализовано

Таким образом, моделирование реакций, осуществляемых в суперосновных средах, может быть проведено в рамках простейшей анионной модели на достаточном уровне точности. В случае необходимости, может быть применена модель ANION<sub>PCM</sub>, позволяющая в некоторых случаях локализовать невысокие переходные состояния.

## 2.2 Роль молекулы воды в моделировании супероснований

В суперосновной среде молекулы воды содержатся в исходной щелочи, растворителе или образуются в ходе реакции. Молекула воды в образующихся в ходе реакции комплексах может выполнять различные функции. Она может выступать в роли сольватирующего агента, образуя достаточно прочные водородные связи, как с непосредственными участниками реакции, так и с молекулами ближнего сольватного окружения. Она также может быть протонодонорным агентом для промежуточных карбанионов. В ряде случаев присутствие воды затрудняет течение реакции [72, 73], но известны и примеры, когда вода намеренно вводится в реакционную систему, в частности, для подавления нежелательных побочных реакций [74].

Любую из предложенных моделей супероснования нельзя считать достаточно полной, если не учитывать влияние воды, практически всегда присутствующей в супероснованиях и выполняющей ряд важных функций.

В рамках метода MP2/6-311++G\*\*//B3LYP/6-31+G\* исследованы моно- и дигидратные комплексы суперосновного центра:  $\text{KOH}\cdot 5\text{DMSO}\cdot \text{H}_2\text{O}$  и  $\text{KOH}\cdot 5\text{DMSO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Молекула воды может встраиваться по граням или ребрам координационного полиэдра  $\text{KOH}\cdot 5\text{DMSO}$ . Для четырнадцати рассмотренных моногидратных комплексов  $\text{KOH}\cdot 5\text{DMSO}\cdot \text{H}_2\text{O}$  понижение энтальпии в результате связывания молекулы воды варьируется от  $-5.3$  ккал/моль до  $-12.5$  ккал/моль. Наиболее стабильны комплексы, в которых молекула воды образует водородные связи с гидроксид-ионом (Рисунок 2.2, **a-1** и **b-1**). Менее устойчивы структуры, в которых молекула  $\text{H}_2\text{O}$  связана с двумя молекулами растворителя (Рисунок 2.2, **c-1**) и находится на значительном расстоянии от катиона калия ( $R(\text{K}\cdots\text{O}) = 4.041 \text{ \AA}$  и  $R(\text{K}\cdots\text{H}) = 3.52 \text{ \AA}$ ). Примечательно, что экспериментальные и молекулярно-динамические исследования по структуре и динамике воды, помещённой в диметилсульфоксид, показывают преобладание конфигураций, в которых одна молекула воды соединяет две молекулы DMSO [75–77]. Однако ориентация воды в **c-1** отличается от ориентации, найденной для смесей вода-

DMSO, поскольку наиболее благоприятное положение молекулы воды в качестве мостикового соединения становится недоступным в **c-1** из-за координации диметилсульфоксида с КОН. Неустойчивой оказывается конфигурация, в которой одна из молекул DMSO вытеснена на периферию (Рисунок 2.2, **d-1**). В этом случае нарушается псевдооктаэдрическая структура комплекса, и молекула воды в этом комплексе не занимает координационного места, располагаясь на удалении  $\sim 3.5$  Å от катиона калия.

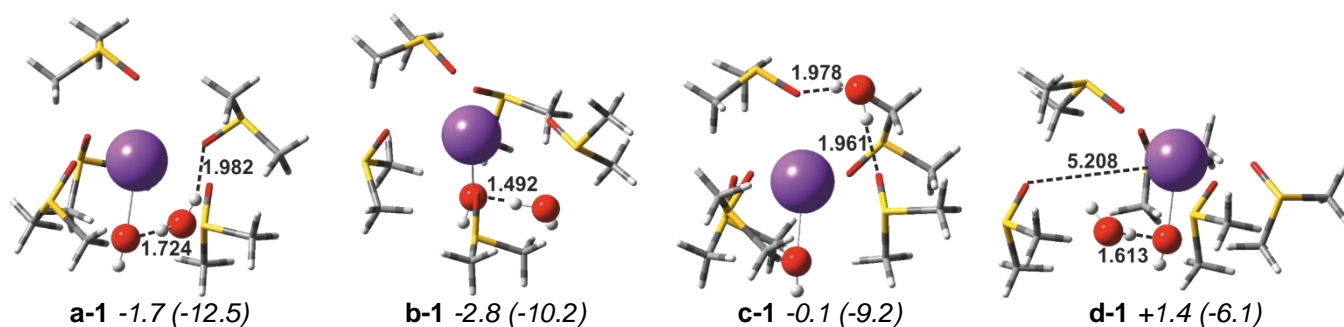


Рисунок 2.2 – Типы координаций молекулы воды в комплексах  $\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) связывания молекулы воды относительно безводных комплексов в ккал/моль

Движения молекулы воды внутри комплексов  $\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$  осуществляются достаточно свободно: полученные активационные барьеры миграции молекулы  $\text{H}_2\text{O}$  между «ребрами» и «гранями» комплекса (Рисунок 2.3) не превышают  $\Delta G^\ddagger = 3.2$  ккал/моль.

Этот результат достаточно важен в связи с тем обстоятельством, что молекула воды, образуемая в условиях суперосновного катализа на стадии формирования активной нуклеофильной частицы, может в дальнейшем выступать в качестве протонирующего агента. Такая стадия протонирования часто требует миграции молекулы  $\text{H}_2\text{O}$ , например, к формирующемуся в ходе реакции винилирования удаленному карбанионному центру. Малость активационного барьера миграции свидетельствует о легкости подобного транспорта протона.

В дигидратных комплексах  $\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (Рисунок 2.4) вторая молекула воды также предпочтительно координируется к гидроксид-иону с образованием цепочек  $\text{HOH} \cdots \text{HO}^- \cdots \text{HOH}$  (структуры **aa-1**, **ab-1**, **bb-1**). Другой

термодинамически выгодный способ координации связан с образованием цепочек  $\text{HO}^- \cdots \text{HOH} \cdots \text{HOH}$  (**bb-2**). Наименее устойчивы структуры, в которых ни одна из молекул воды не координируется к гидроксид-иону и удерживается в координационном окружении за счет образования водородных связей с молекулами растворителя (**cc-1**).

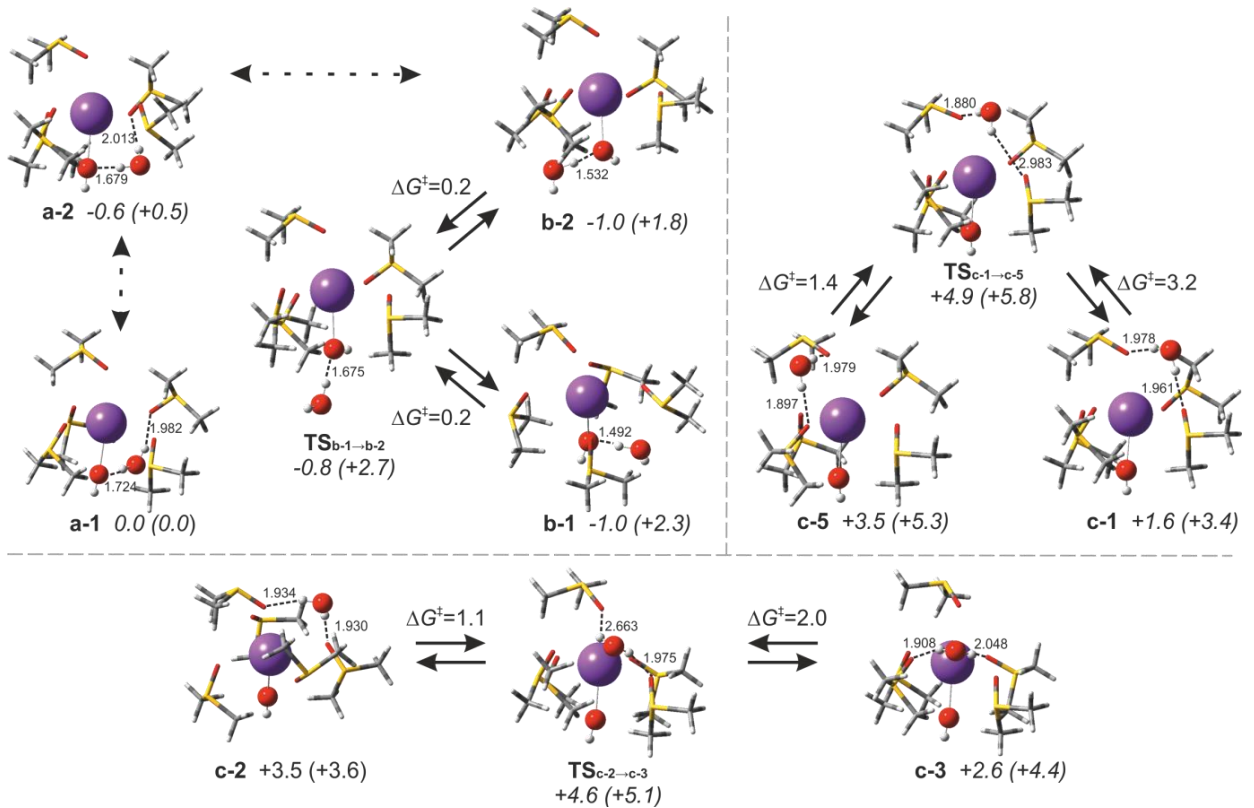


Рисунок 2.3 – Комплексы  $\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$  и структуры переходных состояний на пути миграции молекулы воды,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) в ккал/моль

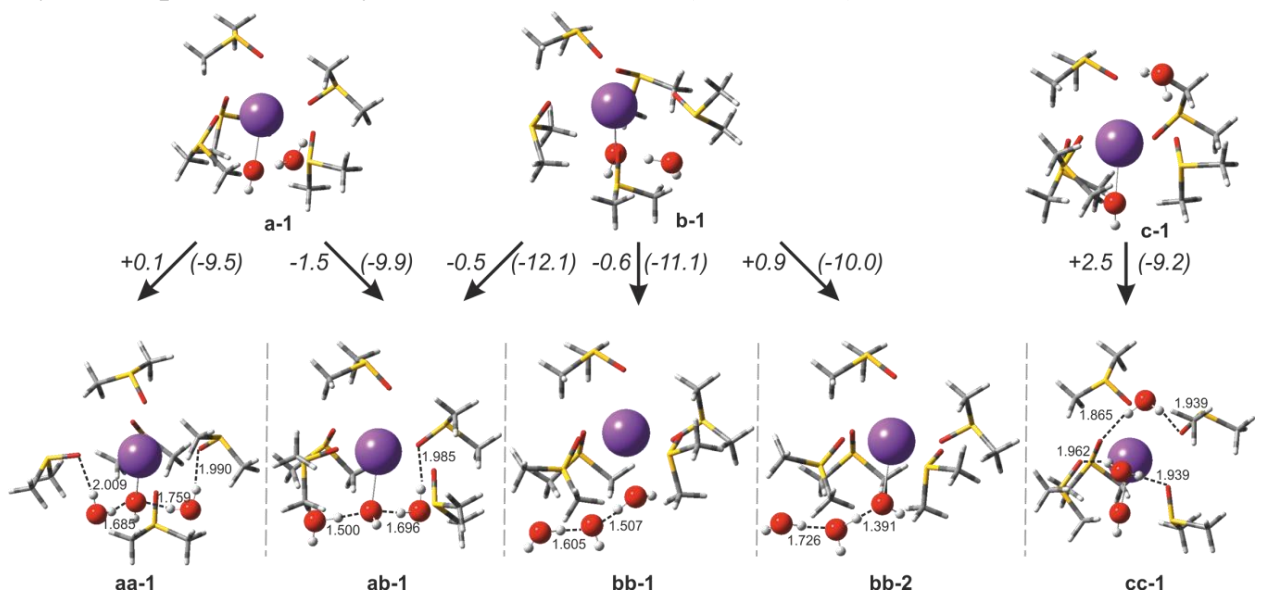


Рисунок 2.4 – Некоторые структуры комплексов  $\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  с минимальными энергиями. Изменение  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) в ккал/моль

Для оценки влияния гидратации суперосновного центра на активность нуклеофила была исследована реакция нуклеофильного присоединения гидроксид-иона к ацетилену в пентасольватном окружении в безводном, моно- и дигидратных комплексах ( $\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO} \cdot n\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_2$ ,  $n = 0, 1, 2$ ). Полученные активационные барьеры представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Свободные энергии активации ( $\Delta G^\ddagger$ , ккал/моль) винилирования гидроксид-иона ацетиленом в комплексах  $\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO} \cdot n\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_2$

	Количество молекул воды в комплексе		
	$n = 0$	$n = 1$	$n = 2$
$\Delta G^\ddagger$ , ккал/моль	21.5	27.5	29.8

Показано, что при увеличении количества молекул воды, включённых в суперосновный центр, активационный барьер винилирования гидроксид-иона значительно возрастает: от  $\Delta G^\ddagger=21.5$  ккал/моль для безводного комплекса до  $\Delta G^\ddagger=29.8$  ккал/моль для дигидратного. Таким образом, снижение активности суперосновной системы  $\text{MOH/DMSO}$  при введении в нее воды может быть связано с гидратацией активных нуклеофильных частиц, приводящей к снижению их реакционной способности.

Установленная подвижность молекул воды в координационном окружении  $\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO}$  обеспечивает легкий транспорт протона к карбанионному центру, завершающий образование конечных продуктов и регенерацию суперосновного центра.

### 2.3 Оценка свободной энергии Гиббса в растворах

Учёт изменения энтропии при переходе из газовой фазы в раствор является важной проблемой. Энтропийный вклад в тепловые поправки, полученные при расчёте в газовой фазе, часто переоценивается, поскольку газофазная модель не способна должным образом учитывать подавляющие эффекты растворителя и

давления на поступательные и вращательные степени свободы реагентов. Строгие подходы к вычислению изменения энтропии оказываются трудоёмкими для широкого применения [78], поэтому для решения данной задачи были разработаны различные подходы. Мартин и др. [79] использовали соотношение между стандартной концентрацией и стандартным давлением в водном растворе и получили энтропийную поправку ок.  $14.3 \text{ кал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$ , которая может перевести к изменению свободной энергии активации на  $-4.3 \text{ ккал/моль}$  для бимолекулярных реакций при комнатной температуре. Уайтсайдсом и др. была для прогнозирования поступательной энтропии в растворе создана «free volume» модель, которая основывается на экспериментальной плотности и объеме растворителя и не зависит от реального растворения [80]. Тамура и др. утверждают, что поступательную и вращательную энтропию в решении следует игнорировать вообще [81]. В подходе Верца [82] предполагается, что все растворенные вещества теряют одну и ту же долю энтропии при растворении в воде. Абрахам [83] показал, что это справедливо и для других растворителей. Верц также утверждает, при сольватации ионов теряется такое же количество энтропии, как и при сольватации нейтральных частиц. Было показано, что энтропия водных растворов для большинства растворимых реагентов равна примерно половине энтропии газовой фазы [84, 85]. Следовательно, энтропия активации бимолекулярной реакции принимается равной половине соответствующего значения для реакции в газовой фазе. Этот подход был эффективно использован в исследованиях, проведенных рядом групп для различных реакционных систем, включая неводные растворители [86–89].

Следуя идее Верца, Купер и Циглер [90] предложили общую схему коррекции энтропии сольватации для любого растворителя.

На первом этапе растворенное вещество рассматривается как идеальный газ и сжимается от 1 атм. до гипотетического состояния идеального газа с концентрацией, равной концентрации растворителя в жидком состоянии ( $d = 1.100 \text{ г/мл}$ ,  $298 \text{ К}$ ,  $14.08 \text{ М}$ ). Это изменение энтропии можно оценить как

$$\Delta S_1 = -R \ln \frac{P_2}{P_1} = -47.85 \frac{\text{Дж}}{\text{моль} \cdot \text{К}}. \quad (2.1)$$

Следующим шагом является преобразование этого гипотетического газового состояния в жидкое. Доля энтропии, потерянной на втором этапе, определяется через коэффициент  $\alpha$ .

$$\alpha = \frac{\Delta S_2}{S_g} = \frac{S_g - S_l^0}{S_g} = \frac{S_g^0 + \Delta S_1 - S_l^0}{S_g} \quad (2.2)$$

$$\Delta S_2 = \alpha S_g = \alpha S_g^0 + \alpha \Delta S_1 \quad (2.3)$$

Энтропия жидкого DMSO составляет  $S_l^0 = 188.78 \frac{\text{Дж}}{\text{моль} \cdot \text{К}}$  [91]. Энтропию испарения можно оценить по нормальной теплоте испарения  $\Delta H_{var}^0 = 52.9 \frac{\text{кДж}}{\text{моль}}$  [92] и температуре кипения (462 К при 1 атм.) как  $\Delta S_{var}^0 = 114.2 \frac{\text{Дж}}{\text{моль} \cdot \text{К}}$ , следовательно,  $S_g^0 = 303.0 \frac{\text{Дж}}{\text{моль} \cdot \text{К}}$ .

$$S_g = S_g^0 + \Delta S_1 = 255.15 \frac{\text{Дж}}{\text{моль} \cdot \text{К}} \text{ и } \alpha = 0.26 \quad (2.4)$$

Наконец, расширение гипотетического жидкого состояния до состояния 1 М раствора в DMSO соответствует:

$$\Delta S_3 = R \cdot \ln (V_{m,f} / V_{m,i}), \quad (2.4)$$

где  $V_{m,f}$  – конечный молярный объем, а  $V_{m,i}$  – его начальное значение, получаем:

$$\Delta S_3 = R \cdot \ln(14.08) = 21.99 \frac{\text{Дж}}{\text{моль} \cdot \text{К}}. \quad (2.5)$$

Рассчитанная в газовой фазе энтропия преобразуется в соответствующую энтропию в 1 М растворе в DMSO согласно следующему уравнению:

$$\begin{aligned} S_l^0 &= S_g^0 + \Delta S_1 - \Delta S_2 + \Delta S_3 = S_g^0 - \alpha S_g^0 - \alpha \Delta S_1 + \Delta S_3 = \\ &= S_g^0(1 - \alpha) + \Delta S_1(1 - \alpha) + \Delta S_3 = 0.74 \cdot S_g^0 - 13.41 \frac{\text{Дж}}{\text{моль} \cdot \text{К}}. \end{aligned} \quad (2.6)$$

Существует ряд примеров успешного применения этого подхода для различных растворителей [93–95].

## 2.4 Используемые методы и подходы

В данном диссертационном исследовании использовались две основные расчётные схемы. Это связано, в первую очередь, с различиями в задачах, решаемых на отдельных этапах. В частности, для моделирования реакций с участием алленов был использован подход CBS-Q//B3, а для описания механизма реакции Трофимова задействован комбинированный подход B2PLYP/6-311++G\*\*//B3LYP/6-31+G\* (B2PLYP//B3LYP). Причины выбора этих методов будут рассмотрены далее.

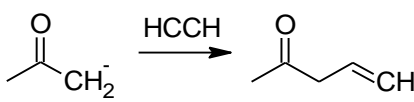
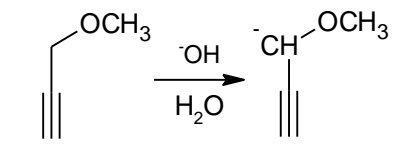
Метод CBS-Q//B3 [96, 97] на сегодняшний день считается одним из лучших в соотношении точность расчёта/ресурсоёмкость. Для оптимизации геометрии и расчёта частот в этом методе используется B3LYP/6-311G(2d, d, p) (с масштабирующим коэффициентом 0.99). Методы CCSD(T)/6-31+G(d') и MP4(SDQ)/6-31+G(d, p) задействованы для получения вкладов более высокого порядка в энергию корреляции. На заключительном этапе осуществляется вычисление энергии и экстраполяция UMP2/6-311+G(3d2f, 2df, 2p) к полному базисному набору.

Другой подход, используемый в данной работе – B2PLYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31+G\*. Оптимизация геометрии и расчёт частот произведены в B3LYP/6-31+G\*. Уточнение энергии осуществлялось с использованием двойного гибридного функционала B2PLYP/6-311+G\*\*. Добавление диффузных функций на атомы водорода в методе B2PLYP/6-311++G\*\*//B3LYP/6-31+G\* не меняет значений активационных барьеров, полученных с помощью B2PLYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31+G\*.

Подход B2PLYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31+G\* обеспечивает энергии активации, близкие к прогнозам CBS-Q//B3 и «золотого стандарта» квантовой химии – метода CCSD(T)/6-311+G\*\*//CCSD/6-31+G\*, и адекватно описывает как реакцию винилирования ацетона ацетиленом, так и первую стадию ацетилен-алленовой изомеризации метоксипропина в метоксиаллен (более подробно рассмотрена в разделе 2.5). Свободные энергии активации CBS-Q//B3 и

B2PLYP//B3LYP отлично согласуются с CCSD(T)//CCSD ( $\Delta\Delta G^\ddagger \leq 1.1$  ккал/моль), а для 1,3*H*-изомеризации барьер CBS-Q//B3 вообще совпадает с эталоном (Таблица 2.3), что показывает высокий уровень надёжности обоих подходов.

Таблица 2.3 – Свободные энергии активации ( $\Delta G^\ddagger$ , ккал/моль) винилирования и ацетилен-алленовой изомеризации, полученные в разных подходах

Реакция	CCSD(T)/6-311+G**// CCSD/6-31+G*	CBS- Q//B3	B2PLYP/6-311+G**// B3LYP/6-31+G*
	22.7	22.2	22.1
	14.8	14.8	13.7

Учёт эффектов сольватации в DMSO проведен в рамках модели поляризуемого диэлектрического континуума (Polarizable continuum model, PCM) в интегральной форме IEF PCM [98]. В этой модели полость задается в виде перекрывающихся сфер, пропорциональных ван-дер-ваальсовым радиусам соответствующих атомов.

Связь всех TS с соответствующими минимумами на ППЭ доказана спуском по внутренней координате реакции IRC с использованием алгоритма LQA [99]

## 2.5 Теоретическое описание ацетилен-алленовой изомеризации в суперосновных средах

Корректное описание ацетиленовых и изомерных им алленовых структур представляет сложную задачу для большинства популярных расчетных подходов. Так, в одной из ранних работ [12] оценка энергии изомеризации пропина в аллен, полученная на разных уровнях теории, давала удовлетворительное согласие с экспериментальной оценкой  $+0.9 \pm 0.5$  ккал/моль [100] лишь при использовании

комбинированных процедур G1 и G2. Метод MP2 существенно завышает энергетическую разность между алленом и пропином [12, 13], причем расширение базисного набора приводит лишь к ухудшению согласия между теорией и экспериментом [13].

К еще худшим результатам приводят методы, основанные на теории функционала плотности (DFT), предсказывая для аллена энергию более низкую, чем для пропина [13]. Для популярного функционала B3LYP энергия изомеризации составляет  $-3.0$  ккал/моль, однако и использование более сложных функционалов не приводит даже к качественному согласию [14]. Высокоточная W1-BD-процедура [15, 101] предсказывает  $+0.95$  ккал/моль, а немного менее ресурсоёмкий подход G4 [16] –  $+0.88$  ккал/моль. Расчет энергии изомеризации пропина в аллен в приближении CBS-Q//B3 дает оценку  $+0.75$  ккал/моль, близкую к экспериментальному значению и совпадающую с оценками G1 и G2. Этот подход обеспечивает правильное соотношение энергий ацетиленовой и алленовой форм в газовой фазе при адекватных вычислительных затратах и предсказывает для раствора DMSO предпочтительность пропиновой структуры на  $1.7$  ккал/моль.

### **2.5.1 Квантовохимическое моделирование 1,3-прототропной перегруппировки метоксипропина в метоксиаллен**

Конформационное строение 3-метоксипропина-1 в жидком, твердом и газообразном состоянии было исследовано Дюригом и др. [102]. С помощью колебательного спектра в жидкой фазе при комнатной температуре были идентифицированы два ротамера: *AP*- (антиперипланарный) и *SC*- (синклинальный), – при этом *SC*-конформация является более стабильной (Рисунок 2.5).

Полученные нами в рамках метода CBS-Q//B3 результаты также показывают, что *SC*-форма является предпочтительной по сравнению с *AP*-

формой как в газовой фазе ( $\Delta G = 0.73$  ккал/моль,  $\Delta H = 0.86$  ккал/моль), так и в растворе DMSO ( $\Delta G = 0.36$  ккал/моль,  $\Delta H = 0.49$  ккал/моль).

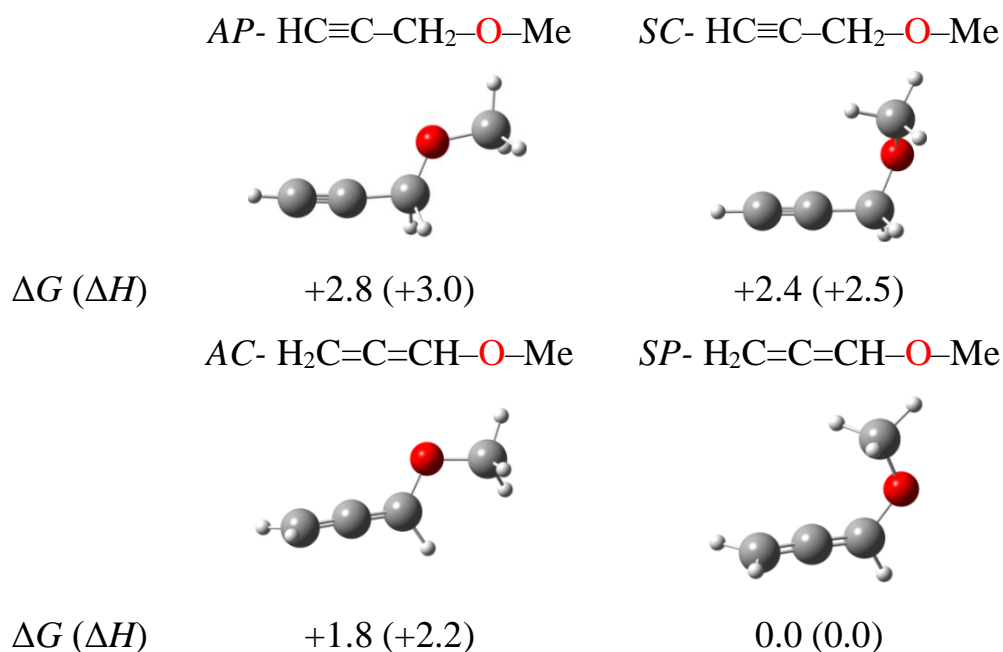


Рисунок 2.5 – Структуры и относительная стабильность конформеров метоксипропина и метоксиаллена  $\Delta G$ ,  $\Delta H$  в ккал/моль

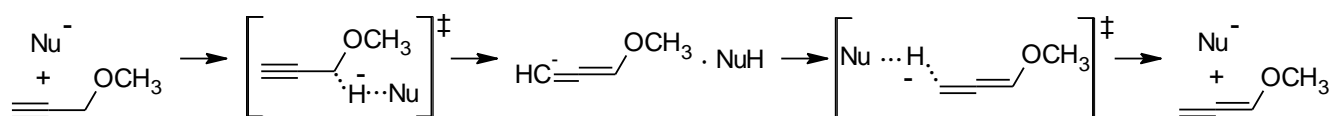
Данные газовой электронографии [103], исследование структуры и вращательной изомерии метилалленилового эфира методами ИК и КР, а также квантовохимические расчеты различного уровня теории однозначно указывают, что *SP*-ротамер (синперипланарный) является основным конформером метоксиаллена. Вопрос о природе второго ротационного изомера, лежащего, по данным [104] на  $1.96 \pm 0.14$  ккал/моль выше по энергии, до настоящего времени нельзя считать окончательно решенным. Ранние исследования [103–105] показали, что его строение соответствует скошенной *AC*-конформации (антиклиальная), тогда как *AP*-конформация соответствует невысокому энергетическому барьеру между двумя неглубокими минимумами.

В рамках метода CBS-Q//B3 *AP*-конформации метоксиаллена соответствует седловая точка на ППЭ с малой мнимой частотой  $-50i$  см<sup>-1</sup>; неглубокому минимуму соответствует *AC*-ротамер с торсионным углом C<sup>(2)</sup>C<sup>(1)</sup>OC 153.5°, энергия которого в растворе DMSO на 2.2 ккал/моль выше энергии основного *SP*-конформера (Рисунок 2.5).

Энергия наиболее стабильной *SC*-формы  $\text{MeO}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$  на 2.5 ккал/моль выше энергии *SP*-конформера  $\text{MeO}-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ , поэтому при установлении равновесия метилпропаргиловый эфир будет представлен исключительно алленильной формой, что согласуется с результатами эксперимента [53].

Перегруппировка метоксипропина в метоксиаллен может быть осуществлена при участии нуклеофила по схеме 2.1.

Схема 2.1



В суперосновной системе  $\text{KOH}/\text{DMSO}$  при перегруппировке из метоксипропина **A** в метоксиаллен **B** осуществлять перенос протона может гидроксид-ион. Взаимодействие **A** с гидроксид-ионом приводит к формированию неустойчивого комплекса **C** (Рисунок 2.6). Отрыв протона от  $-\text{CH}_2-$  группы происходит с активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 14.8$  ккал/моль, отсчитанным от исходных молекул. В результате образуется комплекс промежуточного карбаниона и молекулы воды **D1**. Миграция молекулы воды в **D1** к терминальному атому углерода приводит к более стабильному комплексу **D2**. Переходное состояние протонирования промежуточного карбаниона молекулой воды при оптимизации в газовой фазе не было локализовано. Образование метоксиаллена связано с понижением энергии системы.

Оптимизация промежуточных структур на пути ацетилен-алленовой изомеризации в модели  $\text{ANION}_{\text{PCM}}$  позволила локализовать переходное состояние протонирования алленового аниона. Однако с учётом поправок оно всё равно оказалось ниже предреакционного комплекса **D2**, поэтому протонирование с образованием метоксиаллена **B** осуществляется без активационного барьера. Кроме того, оптимизация в растворителе изменяет энергию активации депротонирования метоксипропина незначительно,  $\Delta\Delta G^\ddagger = 0.07$  ккал/моль.

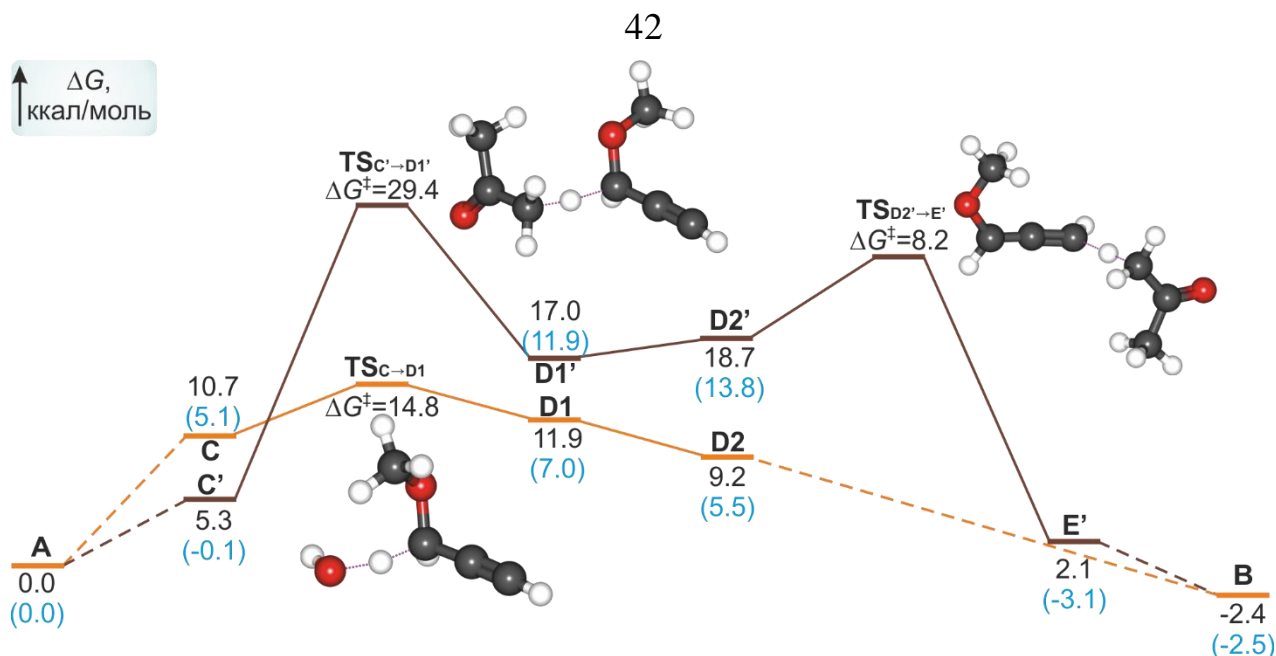


Рисунок 2.6 – Энергетический профиль 1,3-прототропной перегруппировки метоксипропина с участием гидроксид-иона (оранжевая кривая) и карбаниона ацетона (коричневая кривая),  $\Delta G$  ( $\Delta H$ ) реакции в ккал/моль

Стоит отметить, что не только гидроксид-ион может выступать в качестве переносчика протонов. Образующиеся при взаимодействии с супероснованием новые нуклеофилы также могут осуществлять транспорт протона. В частности, в реакции кетонов с метоксипропином в среде KOH/DMSO [3] такую роль могут выполнять карбанионы кетонов. Если основание добавляется в реакционную смесь в эквимольных с кетоном количествах, то оно будет быстро расходоваться на образование воды и соответствующих карбанионов: депротонирование кетонов в DMSO экзотермично на 5–15 ккал/моль и связано с более низкими активационными барьерами [70, 106]. Карбанион кетона, в свою очередь, может принимать участие в 1,3-прототропной перегруппировке.

Взаимодействие карбаниона ацетона с **A** приводит к неустойчивому комплексу **C'** (Рисунок 2.6). Активационный барьер отрыва протона метоксипропина карбанионом ацетона составляет  $\Delta G^\ddagger = 29.4$  ккал/моль. Миграция молекулы ацетона к терминальному атому сопровождается повышением энергии системы. Протонирование промежуточного карбаниона осуществляется с небольшим активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 8.2$  ккал/моль.

Образовавшийся комплекс метоксиаллена и карбаниона ацетона  $E'$  диссоциирует с понижением энергии системы.

Таким образом, ацетилен-алленовая изомеризация может осуществляться при содействии различных нуклеофилов. Показано, что участие гидроксид-иона в изомеризации метоксипропина в метоксиаллен сопровождается значительно меньшим активационным барьером по сравнению с  $C$ -нуклеофилом [107]. Полученный барьер активации  $\Delta G^\ddagger = 14.8$  ккал/моль согласуется с экспериментальными данными о быстрой изомеризации метоксипропина при комнатной температуре [53].

\*\*\*

Показано, что внутри каждой из моделей суперосновного центра PENTA и ANION адекватно передаётся соотношение активационных барьеров различных взаимодействий: винилирования, этинилирования, 1,3-прототропной изомеризации. Это позволяет использовать упрощенные модели, в частности анионную, для описания реакций в суперосновных средах.

Исследование гидратных комплексов суперосновного центра  $KOH \cdot 5DMSO \cdot nH_2O$  ( $n = 1, 2$ ) показало лёгкость миграции молекулы воды внутри комплексов, её выход из комплекса оказывается невыгодным. Необходимость явного учёта молекулы воды при расчётах обусловлена значительным влиянием гидратации на активность нуклеофила.

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

Показана высокая надёжность подхода B2PLYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31+G\* для описания реакций ацетилена, осуществляемых под действием супероснований.

Показано, что изомеризация метоксипропина в метоксиаллен адекватно описывается в рамках метода CBS-Q//B3. Хорошее соотношение точности и времени расчёта выгодно отличает этот метод от многих популярных DFT и трудоёмких неэмпирических подходов, что делает его перспективным для дальнейших исследований взаимодействий с участием алленовых структур.

### ГЛАВА 3 КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ СБОРКИ АННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ С ПИРРОЛЬНЫМ ЯДРОМ В СУПЕРОСНОВНЫХ СРЕДАХ

В данном разделе описаны механизмы реакций образования аннелированных систем, базовым элементом которых является пиррольный цикл. Формирование 1*H*-пирролов из оксимов и ацетиленов исследовано на примере синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола. Изучены механизмы формирования и внутримолекулярной циклизации пропаргил- и алленил-замещенных производных пиррола с образованием различных кислород- и серу-содержащих гетероциклов, аннелированных к пирролу.

#### 3.1 Моделирование механизма реакции Трофимова. Построение полного сечения потенциальной энергии реакции сборки 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-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 иминоальдегида. Построение полного энергетического профиля этой реакции позволило достаточно полно изучить процессы взаимодействий при образовании 1*H*-пирролов и углубить понимание механизма реакции Трофимова, принципиально дополнив экспериментальные данные.

В виду многостадийности процесса, для наглядности предстоящего описания результатов квантовохимических расчётов диаграмма изменения потенциальной энергии реакции схематически представлена в самом начале. Она

разделена на элементарные стадии, которые будут подробно рассмотрены далее. Расчёты выполнены в подходе B2PLYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31+G\* в анионной модели с оптимизацией геометрии в IEFPCM (B3LYP/6-31+G\*). Основные промежуточные продукты обозначены римскими цифрами (Рисунок 3.1.1).

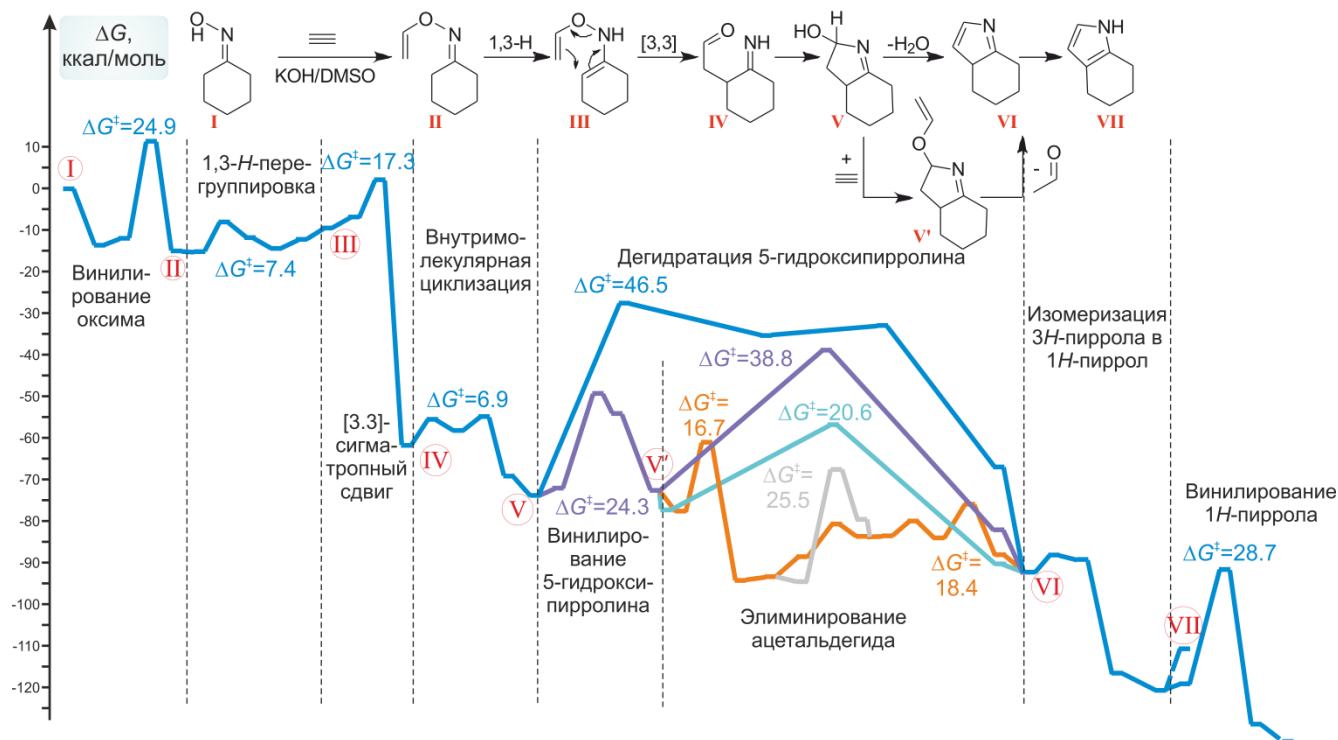


Рисунок 3.1.1 – Схематичное представление реакционного профиля реакции Трофимова с основными стадиями и интермедиатами

### 3.1.1 Винилирование оксима

Каскад превращений, приводящих к 1H-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 [70].

Присоединение гидроксид-иона к циклогексаноноксиму **3.1.1** приводит к отрыву протона от оксимной группы без активационного барьера с образованием комплекса оксимат-иона и молекулы воды **3.1.2**, при этом энтальпия системы понижается на 18.0 ккал/моль (Рисунок 3.1.2).

Добавление молекулы ацетилен с формированием комплекса **3.1.3** понижает энтальпию еще на 2.1 ккал/моль. Нуклеофильное присоединение оксимат-иона к молекуле ацетилен характеризуется свободной энергией активации  $\Delta G^\ddagger = 24.9$  ккал/моль ( $TS_{3.1.3 \rightarrow 3.1.4}$ ) и приводит к образованию *N*-(винилокси)-циклогексанимина с *AP*-положением винильной группы относительно связи С–О. Тепловой эффект реакции винилирования с образованием комплекса *N*-(винилокси)циклогексанимина с гидроксид-ионом **3.1.4** составляет –5.3 ккал/моль (Рисунок 3.1.2).

### 3.1.2 1,3-Прототропная перегруппировка

Образовавшийся *O*-винилоксим может подвергаться 1,3-прототропной перегруппировке (Рисунок 3.1.2). Отрыв протона гидроксид-ионом от 2 положения циклогексанового кольца в **3.1.5** происходит с барьером активации  $\Delta G^\ddagger = 7.4$  ккал/моль ( $TS_{3.1.5 \rightarrow 3.1.6}$ ) и повышением энтальпии системы на 3.2 ккал/моль в **3.1.6** относительно **3.1.5**. Молекула воды мигрирует к атому азота с образованием комплекса **3.1.7**, который стабильнее **3.1.6** на 2.8 ккал/моль. Протонирование атома азота молекулой воды с образованием комплекса винилоксиамина и гидроксид-иона **3.1.8** эндотермично (энтальпия повышается на 3.5 ккал/моль относительно **3.1.7**). Следует отметить, что комплекс **3.1.8** неустойчив и связан с неглубоким минимумом, полученным в B3LYP/6-31+G\*. После учёта колебательных поправок и пересчёта энергии в B2PLYP энтальпия и

свободная энергия **3.1.8** становится выше, чем для точки  $TS_{3.1.7 \rightarrow 3.1.8}$  (Рисунок 3.1.2).

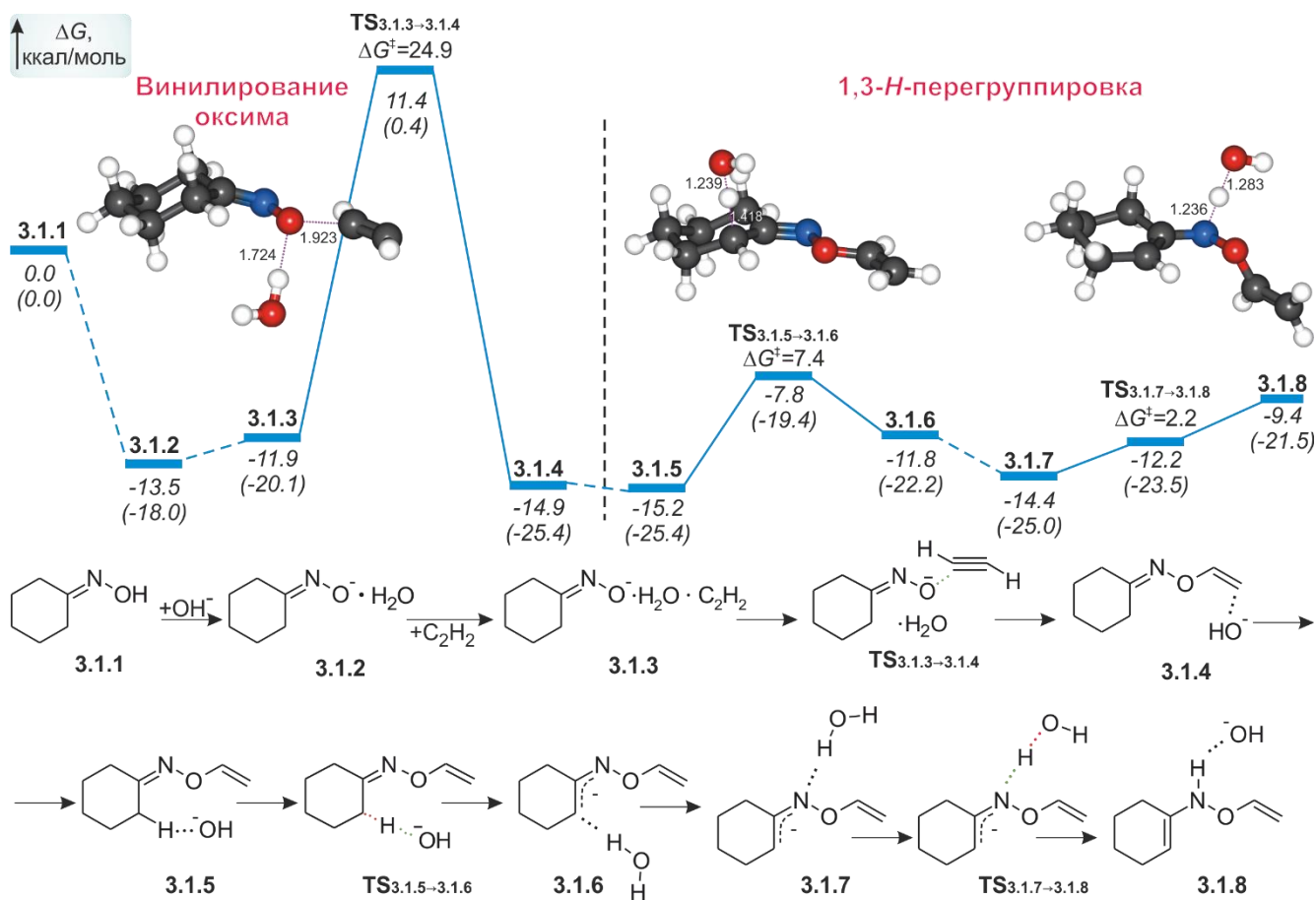


Рисунок 3.1.2 – Энергетический профиль и схема реакции винилирования оксима и его последующей 1,3-прототропной перегруппировки, структуры переходных состояний,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) реакции в ккал/моль

Таким образом, неустойчивость винилоксиамина в **3.1.8** относительно *O*-винилоксиамина **3.1.5** объясняет тот факт, что он не был экспериментально зафиксирован в реакции Трофимова.

### 3.1.3 [3,3]-Сигматропный сдвиг и циклизация

Поворот связи C–N в комплексе **3.1.8** на  $126^\circ$  приводит к образованию комплекса **3.1.9** с повышением энтальпии на 4.1 ккал/моль. Винилоксиамин в комплексе **3.1.9** в дальнейшем подвергается [3,3]-сигматропному сдвигу, в

процессе которого 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. Барьер активации [3,3]-сигматропного сдвига ( $\Delta G^\ddagger = 17.3$  ккал/моль,  $TS_{3.1.9 \rightarrow 3.1.10}$ ) следует отсчитывать от комплекса **3.1.5**, поскольку образование винилоксиамина **3.1.9** термодинамически невыгодно. Образование комплекса иминоальдегида с гидроксид-ионом **3.1.10** сильно экзотермично: понижение энтальпии системы по сравнению с комплексом **3.1.5** составляет 47.3 ккал/моль (Рисунок 3.1.3).

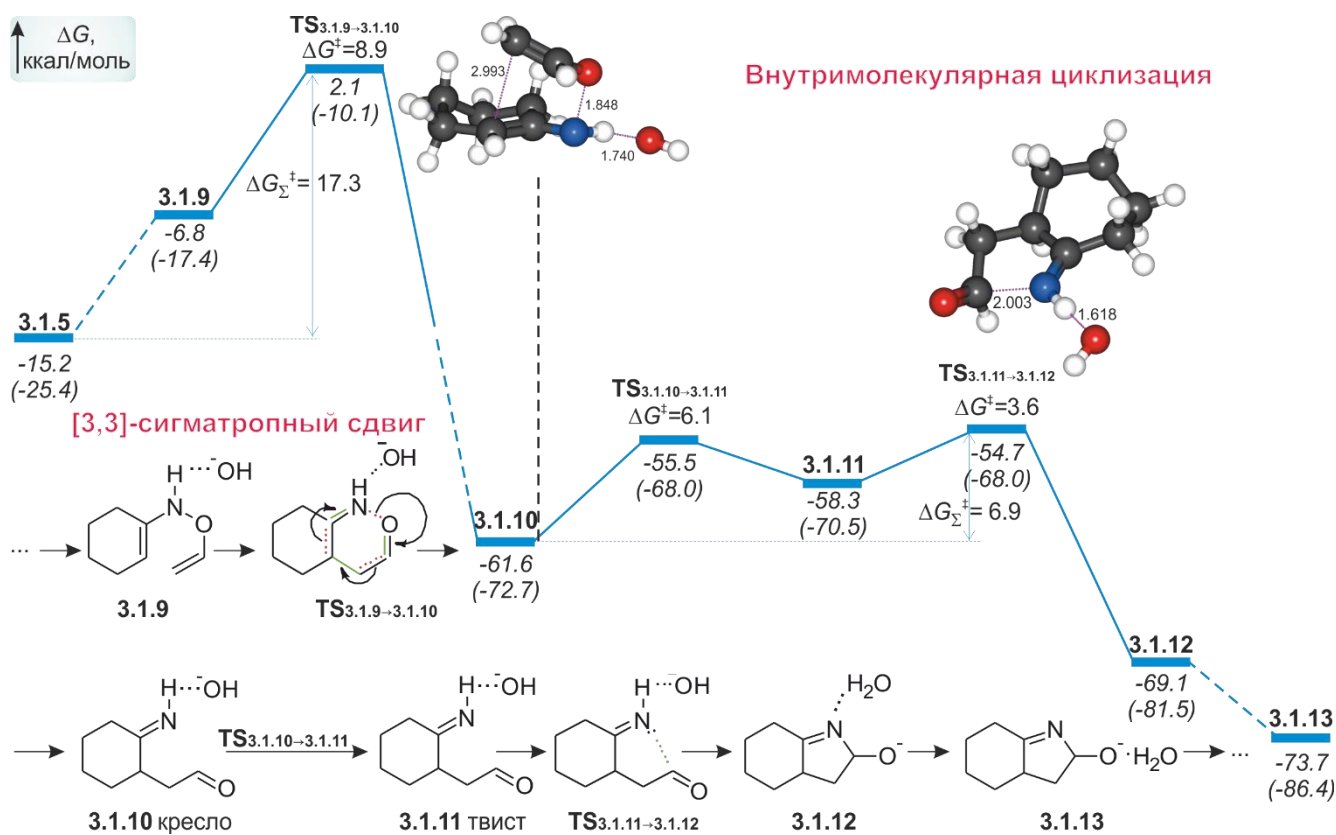


Рисунок 3.1.3 – Энергетический профиль и схема реакции [3,3]-сигматропного сдвига с последующей внутримолекулярной циклизацией, структуры переходных состояний,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) реакции в ккал/моль

Замыкание в цикл 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 **3.1.10** не осуществляется, а происходит только повышение энергии. Циклизуется форма с конформацией циклогексанового фрагмента типа «твист» **3.1.11**, позволяющая осуществить взаимодействие между реакционными центрами. Такая смена конформации характеризуется небольшим активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 6.1$  ккал/моль и повышением энтальпии на 2.2 ккал/моль (Рисунок 3.1.3). Внутримолекулярная циклизация «твист»-иминоальдегида **3.1.11** с формированием комплекса **3.1.12** аниона 3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-индол-2-ола (далее 5-гидроксипирролина) и молекулы воды происходит с активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 6.9$  ккал/моль и понижением энтальпии на 13.7 ккал/моль относительно **3.1.10**. Протон =NH-группы в переходном состоянии связан с атомом азота, но уже при спуске в сторону образования цикла происходит его перенос на гидроксид-ион с формированием молекулы воды.

### 3.1.4 Образование 3*H*-пиррола

Образование 3*H*-пиррола **3.1.16** из 5-гидроксипирролина возможно по нескольким механизмам. В данной работе рассмотрено 5 механизмов такого преобразования.

**Механизм 1.** Один из них – внутримолекулярная дегидратация (Рисунок 3.1.4). Наибольшее затруднение вызывает внутримолекулярный перенос протона из четвертого положения пирролинового цикла к алколят-иону с образованием аниона на атоме углерода: он характеризуется довольно высоким активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 46.5$  ккал/моль ( $TS_{3.1.13 \rightarrow 3.1.14}$ ). Образовавшийся промежуточный *S*-центрированный анион **3.1.14** неустойчив относительно исходного *O*-центрированного аниона на  $\Delta H = 39.8$  ккал/моль. Этот неустойчивый интермедиат с очень низким активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 2.3$  ккал/моль элиминирует гидроксильную группу с образованием 3*H*-

пиррола. Тепловой эффект образования 3*H*-пиррола **3.1.16** из 5-гидроксипирролина составляет  $\Delta H = -11.9$  ккал/моль.

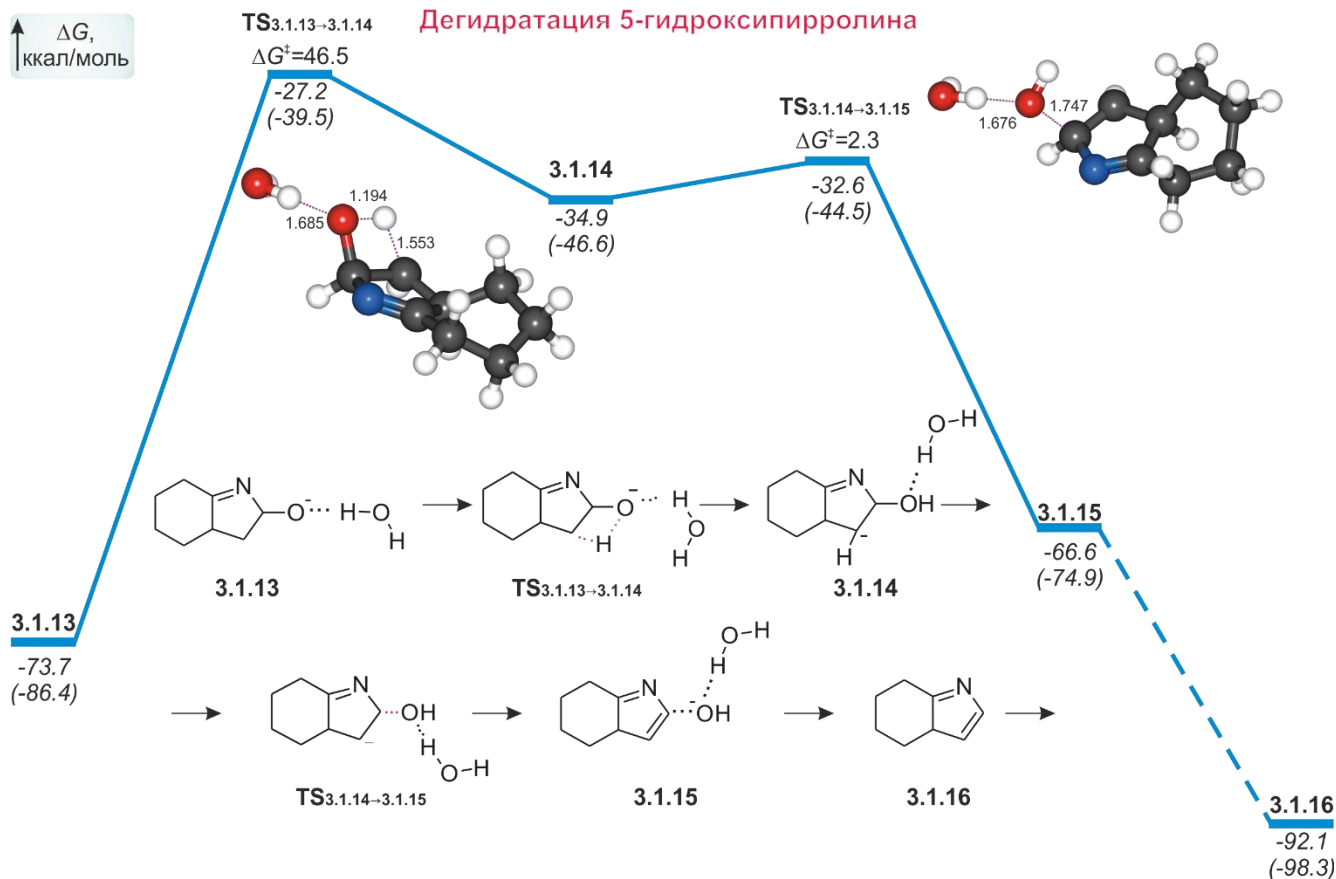


Рисунок 3.1.4 – Энергетический профиль и схема реакции внутримолекулярной дегидратации 5-гидроксипирролина, структуры переходных состояний,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) реакции в ккал/моль

Однако в условиях эксперимента (1 атм,  $\approx 60-80^\circ\text{C}$ ) активационный барьер в  $\Delta G^\ddagger = 46.6$  ккал/моль непреодолим. Тем не менее, существуют альтернативные более выгодные пути образования 3*H*-пиррола, которые мы рассмотрим далее.

**Винилирование 5-гидроксипирролина.** 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 к молекуле ацетилена в комплексе **3.1.17** характеризуется активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 24.3$  ккал/моль. Образовавшийся карбанион безбарьерно протонируется молекулой воды с формированием комплекса 5-винилоксипирролина с гидроксид-ионом **3.1.19** (Рисунок 3.1.5).

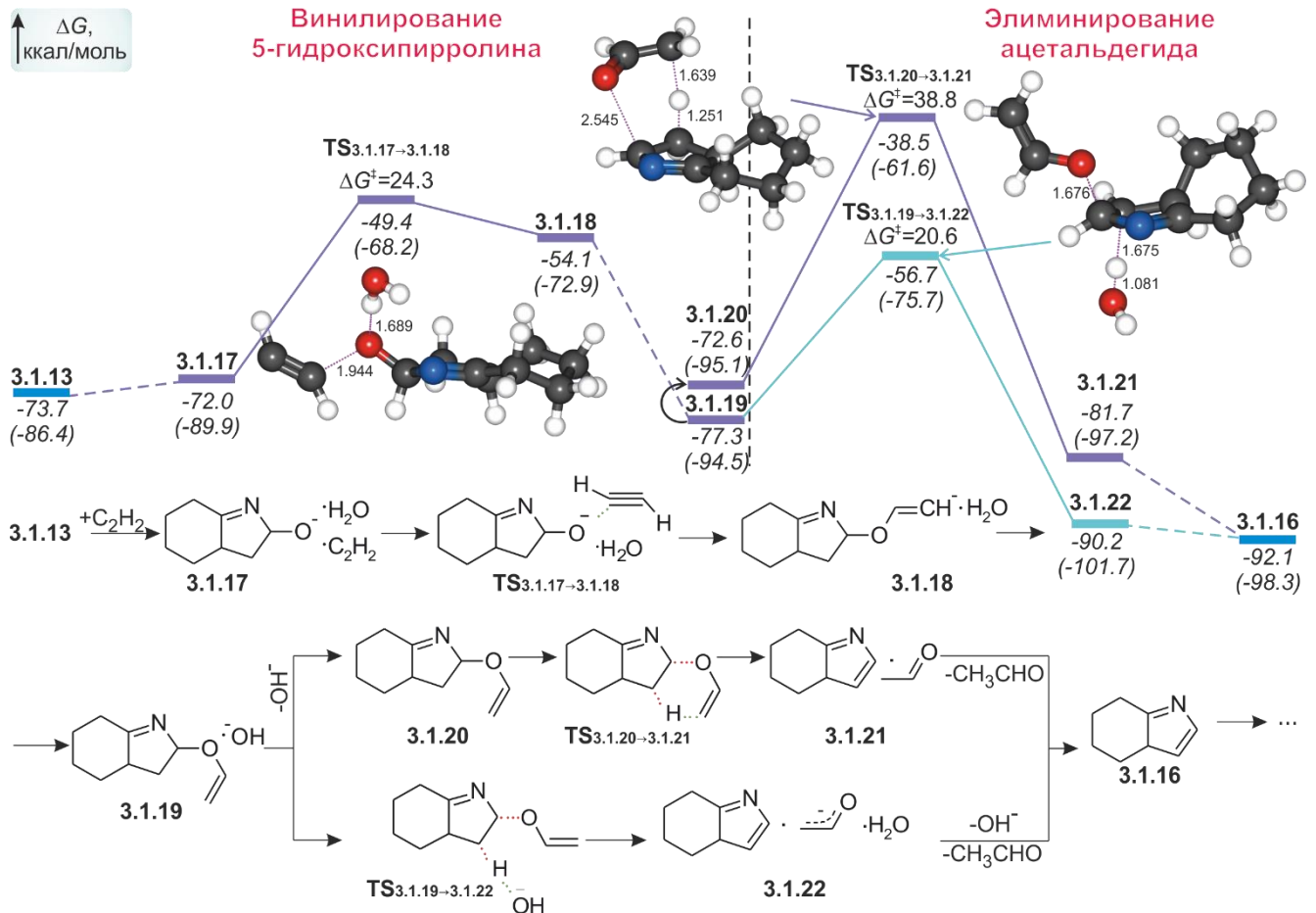


Рисунок 3.1.5 – Энергетический профиль и схема реакции винилирования 5-гидроксипирролина и элиминирование ацетальдегида (внутримолекулярное – сиреневая линия; с участием гидроксид-иона – бирюзовая линия), структуры переходных состояний,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) реакции в ккал/моль

**Механизм 2.** Диссоциация комплекса **3.1.19** с повышением энергии приводит к образованию нейтрального 5-винилоксипирролина **3.1.20**. 5-Винилоксипирролин далее элиминирует молекулу ацетальдегида с активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 38.8$  ккал/моль, отсчитанным от более выгодного комплекса **3.1.19** (Рисунок 3.1.5, сиреневая линия). Такой энергетический барьер также непреодолим в условиях эксперимента [8].

**Механизм 3.** Образование 3*N*-пиррола из 5-винилоксипирролина 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 (Рисунок 3.1.5, бирюзовая линия).

**Механизм 4.** Альтернативный механизм с участием гидроксид-иона продемонстрирован на примере синтеза 3*H*-пирролов с метильными и арильными заместителями [9]. Он включает несколько стадий. Цепь превращений запускается атакой гидроксид-иона по двойной связи C=N с одновременным отрывом аниона винилового спирта. Активационный барьер такого присоединения в исследуемой нами системе составил  $\Delta G^\ddagger = 16.7$  ккал/моль (Рисунок 3.1.6, оранжевая линия). Образуется комплекс **3.1.24** промежуточного пирролина с анионом винилового спирта. Диссоциация этого комплекса с повышением энергии приводит к образованию нейтрального пирролина **3.1.25**. Присоединение к **3.1.25** гидроксид-иона приводит к отрыву протона от атома углерода с барьером  $\Delta G^\ddagger = 13.7$  ккал/моль и приводит к образованию комплекса **3.1.27** аниона пирролина и молекулы воды. Комплекс **3.1.27** диссоциирует с повышением энергии. Полученный промежуточный анион **3.1.28** имеет конформацию циклогексанового фрагмента типа «кресло», при которой гидроксильная группа не элиминируется, а при увеличении длины связи C–O происходит лишь повышение энергии. Изомеризация в более выгодную твист-конформацию происходит с небольшим барьером  $\Delta G^\ddagger = 3.9$  ккал/моль. Далее с активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 8.1$  ккал/моль отрывается гидроксильная группа, и образуется нейтральный 3*H*-пиррол. Однако, учитывая нестабильность промежуточных структур **3.1.25-3.1.29**, результирующий активационный барьер заключительной стадии составляет  $\Delta G_{\Sigma}^\ddagger = 18.4$  ккал/моль, отсчитанный от структуры **3.1.24**

**Механизм 4а.** При недостатке основания в качестве депротонирующего агента на второй стадии может выступать элиминировавшийся анион винилового спирта. Депротонирование пирролинового интермедиата с его помощью характеризуется активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 25.5$  ккал/моль (Рисунок 3.1.6, серая линия). Конечно, более вероятен механизм с участием гидроксид-иона на

второй стадии (оранжевая кривая), однако не стоит исключать и участие аниона винилового спирта (серая кривая).

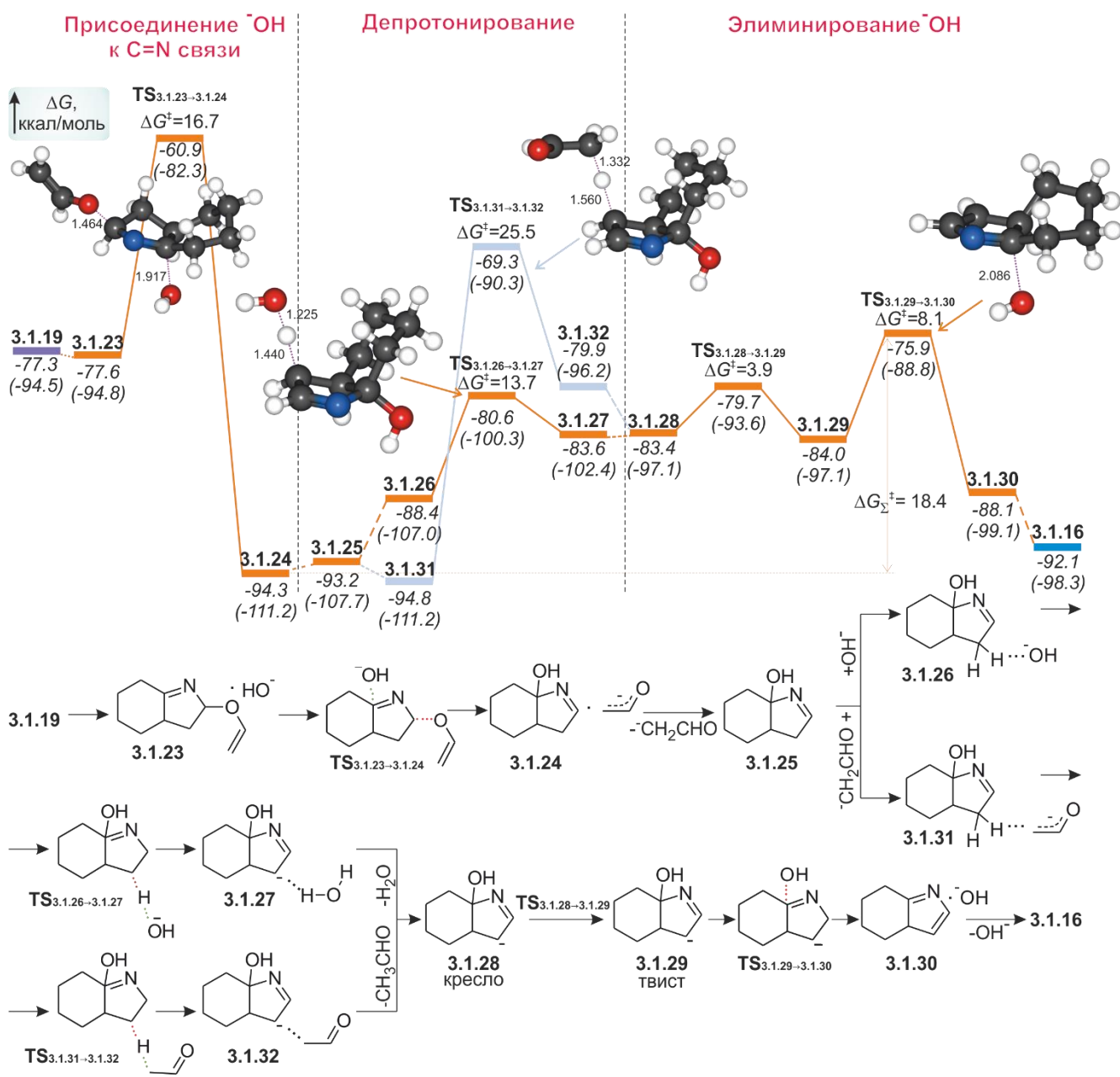


Рисунок 3.1.6 – Энергетический профиль и схема реакции образования 3*H*-пиррола из 5-винилокси-пирролина, инициированной присоединением  $\text{OH}^-$  к C=N, структуры переходных состояний,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) реакции в ккал/моль

\*\*\*

Таким образом, рассмотрены пять механизмов образования 3*H*-пиррола из 5-гидрокси-пирролина. Два из них очень высокоэнергетичные и не реализуются в условиях эксперимента. Механизм, включающий атаку C=N-связи гидроксид-

ионом, характеризуется наименьшими активационными барьерами ( $\Delta G_{\Sigma}^{\ddagger} = 18.4$  ккал/моль). Синхронному отрыву протона от углерода и элиминированию аниона винилового спирта хоть и соответствует активационный барьер на 2.2 ккал/моль выше, однако он не превышает барьеров винилирования, что делает этот механизм также возможным.

### 3.1.5 Перегруппировка 3*H*-пиррола в 1*H*-пиррол

Перегруппировка 3*H*-пиррола **3.1.16** в 1*H*-пиррол также происходит с участием гидроксид-иона. Образование комплекса 3*H*-пиррола с гидроксид-ионом **3.1.30** происходит с повышением энергии системы. Переходное состояние отрыва протона от атома углерода с учётом всех поправок оказывается ниже предреакционного комплекса, поэтому изомеризация данного 3*H*-пиррола происходит безбарьерно (Рисунок 3.1.6). Миграция молекулы воды в образовавшемся комплексе **3.1.31** к *N*-аниону 1*H*-пиррола приводит к более устойчивому комплексу **3.1.32**. Пирролид-ион значительно устойчивее нейтральной формы, его протонирование приводит к повышению энергии, поэтому в суперосновной среде 1*H*-пиррол находится в ионизированной форме.

### 3.1.6 Винилирование 1*H*-пиррола

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 [108].

Образование комплекса пирролид-иона, воды и ацетилена **3.1.34** понижает энтальпию системы на 2.6 ккал/моль. Нуклеофильное присоединение ацетилена к

атому азота характеризуется активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 28.7$  ккал/моль. Протонирование *S*-аниона в **3.1.35** молекулой воды приводит к образованию *N*-винилпиррола **3.1.36** (Рисунок 3.1.7).

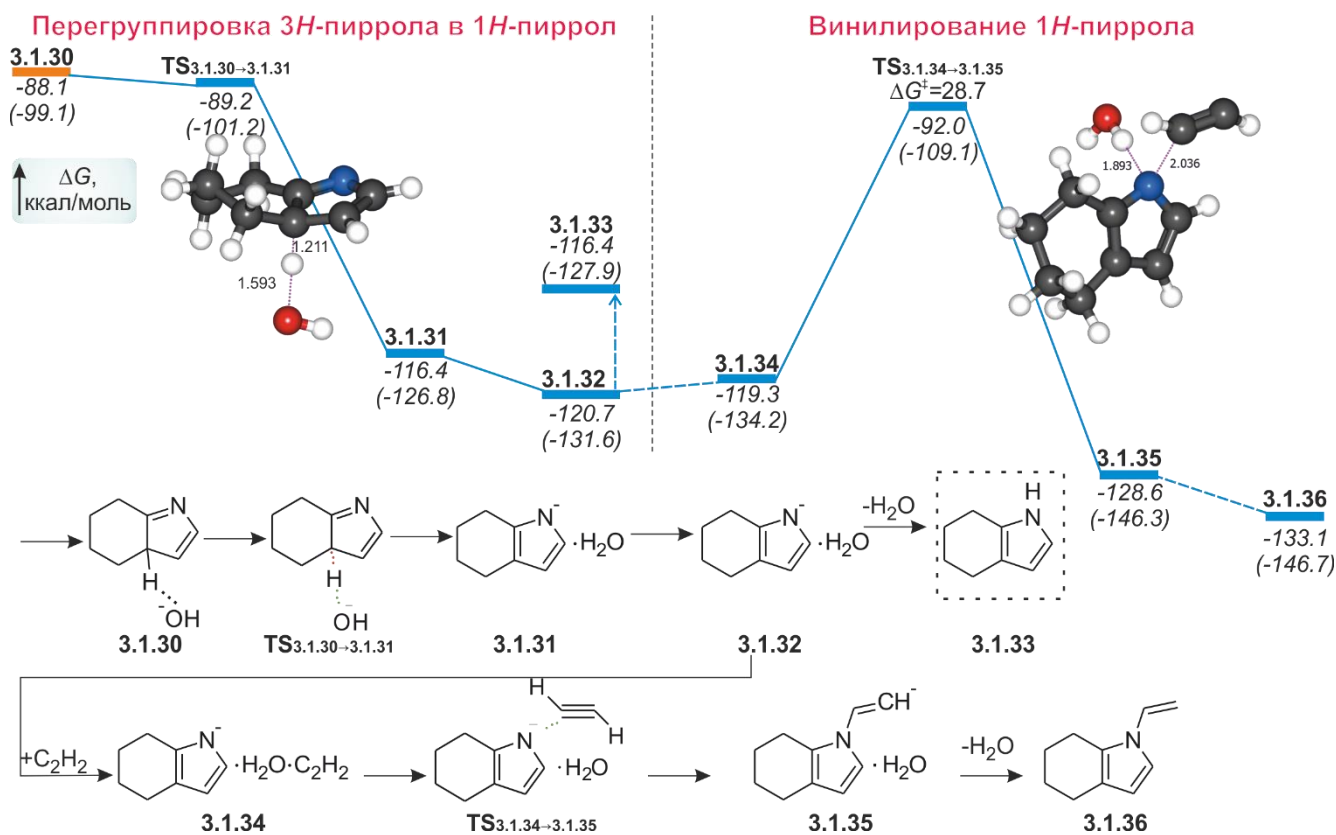


Рисунок 3.1.7 – Энергетический профиль и схема реакции изомеризации 3*H*-пиррола в 1*H*-пиррол и винилирования 1*H*-пиррола, структуры переходных состояний,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) реакции в ккал/моль

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  $P(\text{C}_2\text{H}_2)=720 \text{ мм Hg}$  [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  $k_1/k_2 = 13.2$

Впервые в рамках единого теоретического подхода описана вся последовательность стадий механизма реакции Трофимова и последующее винилирование 1*H*-пиррола ацетиленом [110].

Показано, что винилоксиамин не может быть зафиксирован в качестве промежуточного продукта вследствие меньшей устойчивости по сравнению с изомерным *O*-винилоксимом. Винилоксиамин либо возвращается в предшествующий *O*-винилоксим, либо, подвергаясь [3,3]-сигматропному сдвигу, перегруппировывается в иминоальдегид.

Иминоальдегид не фиксируется в промежуточных продуктах, поскольку ему предшествует высокоэкзотермичная стадия [3,3]-сигматропного сдвига, а затем следует низкобарьерная циклизация в 5-гидроксипирролин. Таким образом, иминоальдегид, обладая большим запасом энергии, с высокой скоростью преобразуется в 5-гидроксипирролин.

Установлено, что прямая внутримолекулярная дегидратация 5-гидроксипирролина с образованием 3*H*-пиррола невозможна в условиях эксперимента вследствие высокого активационного барьера. 5-Гидроксипирролин может вступать в реакцию *O*-винилирования ацетиленом с образованием 5-винилоксипирролина. Последний является одним из ключевых интермедиатов реакции Трофимова, позволяющим миновать высокоэнергетическую стадию внутримолекулярной дегидратации.

Наиболее вероятны два реакционных маршрута из 5-винилоксипирролина в 3*H*-пиррол: одновременное депротонирование атома углерода в 4-м положении гидроксид-ионом и отрыв из 5-го положения аниона винилового спирта, а также серия превращений, инициируемая присоединением гидроксид-иона к двойной C=N связи пирролинового цикла.

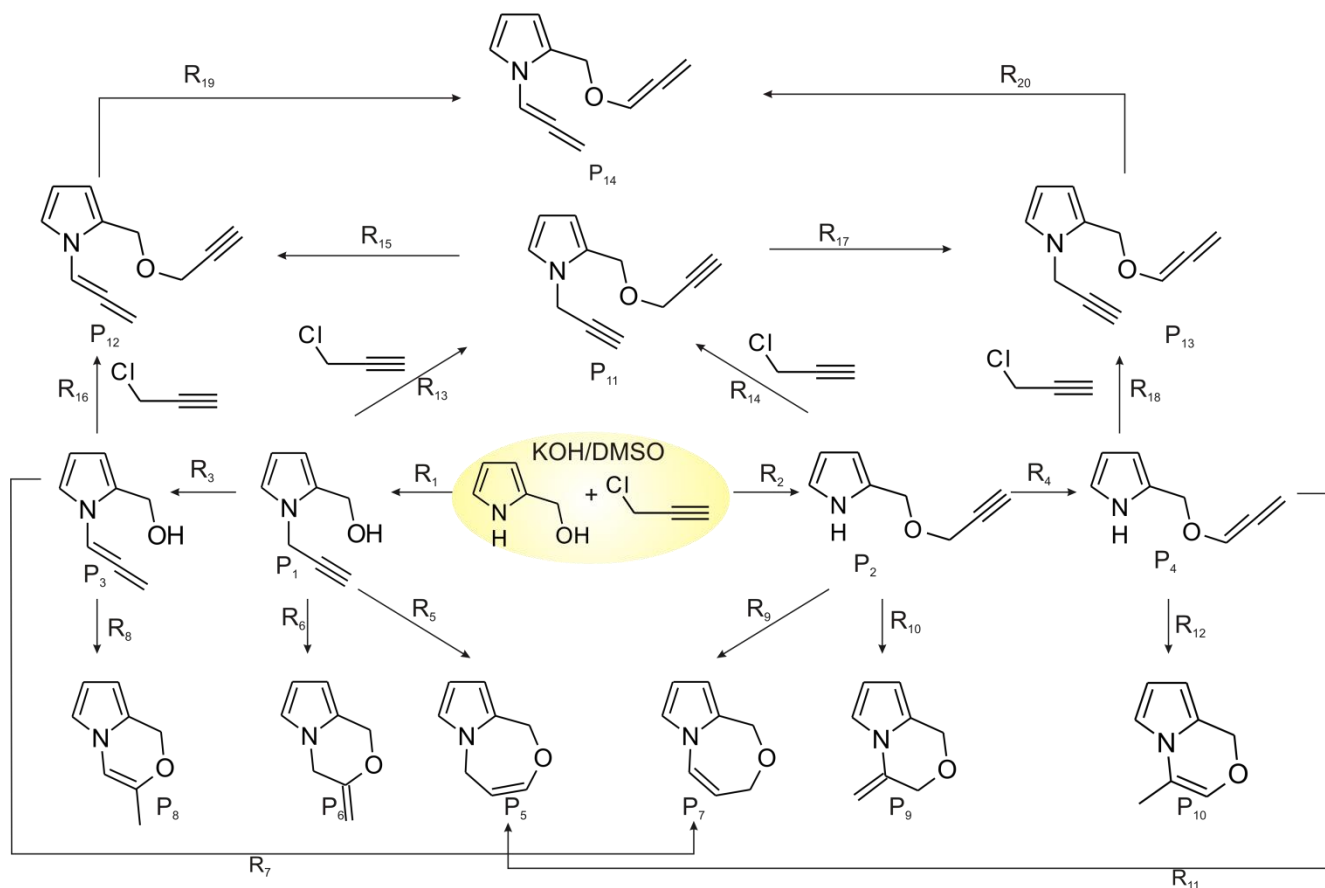
Перегруппировка 3*H*-пиррола в 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол происходит без активационного барьера с понижением энтальпии системы. Лимитирующей стадией сборки 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола из циклогексаноксима и ацетилена в суперосновной среде является винилирование оксима.

Винилирование 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола осуществляется с бóльшим активационным барьером, чем лимитирующая стадия его образования (винилирование оксима), что согласуется с кинетическими исследованиями.

### 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 возможных превращений в системе KOH/DMSO/1*H*-пиррол-2-илметанол/пропаргилхлорид. Эти превращения отображены на схеме 3.2.1, где реакционные маршруты обозначены  $R_n$ , а продукты –  $P_n$ .

Важно отметить, что молекула 1*H*-пиррол-2-илметанола имеет два потенциальных нуклеофильных центра – *NH*-группу пиррольного кольца и спиртовую *OH*-группу. Подвижный гидроксид-ион в суперосновной среде способен депротонировать любую из них с образованием анионного центра и молекулы воды. Образовавшиеся на этой стадии *N*- или *O*-центрированные анионы могут вступать в реакцию нуклеофильного замещения ( $S_N2$ ). Взаимодействие *N*-центрированного нуклеофила с пропаргилхлоридом ( $R_1$ ) может приводить к образованию  $P_1$ , а *O*-нуклеофила ( $R_2$ ) – к  $P_2$ . Пропаргильные системы в суперосновных средах, как уже отмечалось выше, могут подвергаться ацетилен-алленовой изомеризации ( $R_2$ ,  $R_3$ ). Так,  $P_1$  и  $P_2$  под действием основания могут образовывать свои алленовые изомеры  $P_3$  и  $P_4$ , соответственно. Кроме того, молекулы, сочетающие в себе ненасыщенный фрагмент и нуклеофильный центр, могут вступать в реакцию внутримолекулярного нуклеофильного присоединения.



Так, соединения  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $P_4$  могут образовывать циклические соединения ( $P_5$ – $P_{10}$ ) путем присоединения по терминальному ( $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$ ) или интернальному ( $R_6$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{12}$ ) атому ненасыщенного фрагмента. Стоит отметить, что циклические соединения  $P_5$  и  $P_7$  могут быть получены сразу двумя путями. Однако на этом возможные взаимодействия себя не исчерпывают. Молекулы  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $P_4$ , имея в своем составе нуклеофильный центр, могут снова вступать во взаимодействие с пропаргилхлоридом ( $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{18}$ ) и образовывать дизамещенные продукты. Так, молекулы  $P_1$  и  $P_2$  по реакционным маршрутам  $R_{13}$  и  $R_{14}$ , взаимодействуя с пропаргилхлоридом, могут образовывать общий продукт  $P_{11}$ . Обе пропаргильные группы в  $P_{11}$ , в свою очередь, могут подвергаться 1,3-прототропной изомеризации. В случае изомеризации пропаргильной группы, соединенной с атомом азота ( $R_{15}$ ), образуется  $P_{12}$ , который также может быть получен при взаимодействии пропаргилхлорида ( $R_{16}$ ) непосредственно с  $P_3$ . Если в  $P_{11}$  будет изомеризоваться пропаргильная группа, соединенная с атомом кислорода ( $R_{17}$ ),

образуется  $P_{13}$ , получаемый и взаимодействием  $P_4$  с пропаргилхлоридом ( $R_{18}$ ). С участием основания оставшиеся в  $P_{12}$  и  $P_{13}$  пропаргильные группы также могут изомеризоваться ( $R_{19}$ ,  $R_{20}$ ) с образованием общего продукта  $P_{14}$  с двумя алленильными фрагментами.

Таким образом, теоретически при взаимодействии 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом в суперосновной среде KOH/DMSO могут реализоваться 20 возможных реакционных путей, приводящих к 14 продуктам, большая часть которых представляет очевидную синтетическую ценность. Однако при этом на первый план выходит вопрос о селективности реакции и возможности направить ее на образование тех или иных продуктов, варьируя условия. В данной работе предпринята попытка теоретически предсказать наиболее вероятные пути протекания реакции.

### 3.2.1 Формирование нуклеофильного центра в молекуле 1*H*-пиррол-2-илметанола и взаимодействие с пропаргилхлоридом

В начале работы необходимо было оценить конкурентность реакционных путей  $R_1$  и  $R_2$  (Схема 3.2.1), каждый из которых запускает отдельную ветвь реакционных превращений.

Как уже отмечалось выше, 1*H*-пиррол-2-илметанол **3.2.1** 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. Энергия отрыва протона от атома азота молекулы пиррола гидроксид-ионом, оцененная нами как разность свободных энергий  $\Delta G^\circ = G^\circ(\text{Pyr}^- + \text{H}_2\text{O}) - G^\circ(\text{PyrH} + \text{OH}^-)$  в CBS-Q//B3, PCM (DMSO), составляет –11.0 ккал/моль; соответствующее этой разности значение  $pK_a=23.2$  хорошо согласуется с экспериментальным значением кислотности пиррола в DMSO ( $pK_a=23.0$ ) [111]. При аналогичной оценке кислотности *NH*-функции пиррольного

кольца и спиртовой *OH*-группы 1*H*-пиррол-2-илметанола составили  $pK_a=21.5$  и  $pK_a=28.9$  соответственно.

Поскольку дальнейшее направление реакции 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом будет зависеть от того, *N*- или *O*-нуклеофил будет сформирован на первой стадии, эта стадия и реакция нуклеофильного замещения были смоделированы в рамках наиболее подробной модели суперосновного центра – пентасольвантой модели  $KOH \cdot 5DMSO$  – в рамках метода  $B2PLYP/6-311+G^{**} // B3LYP/6-31+G^*$  (Рисунок 3.2.1).

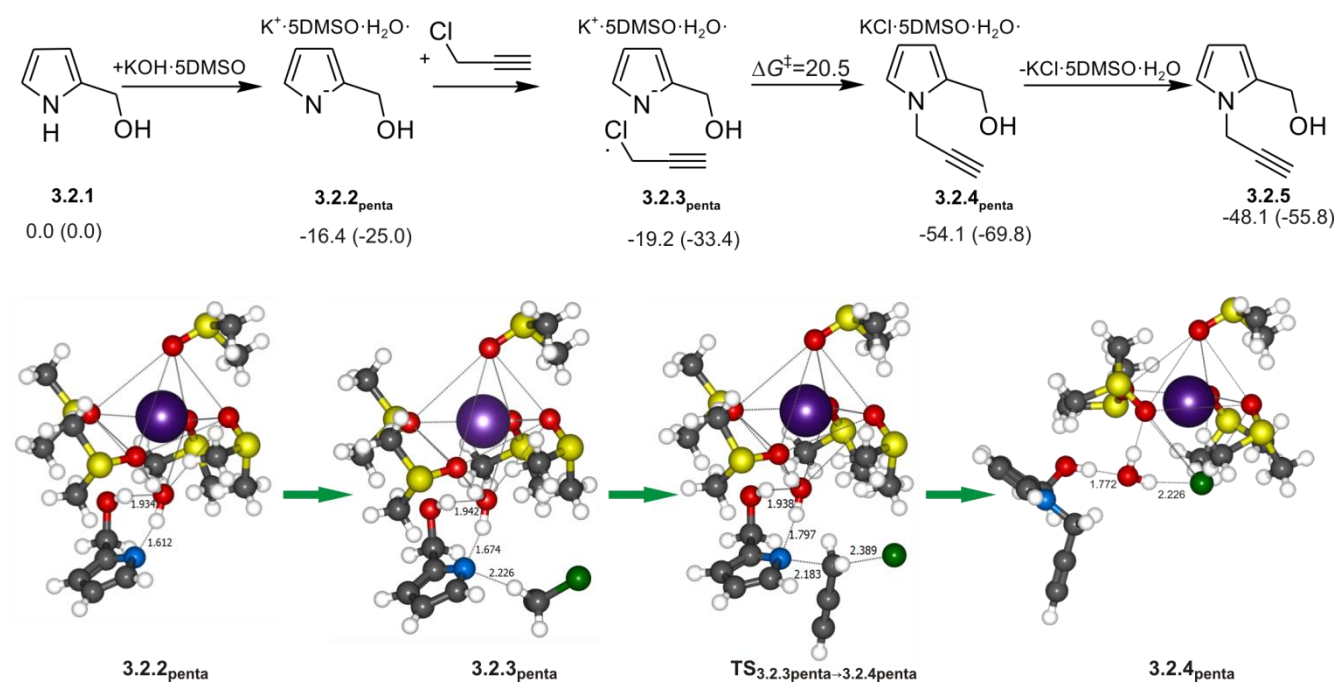


Рисунок 3.2.1 – Схема  $S_N2$ -реакции 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом в суперосновном комплексе  $KOH \cdot 5DMSO$ , структуры комплексов,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) реакции в ккал/моль

При координации молекулы **3.2.1** к комплексу  $KOH \cdot 5DMSO$  без активационного барьера отрывается протон от атома азота и формируется комплекс  $K^+ \cdot 5DMSO \cdot H_2O \cdot 2$ -(гидроксиметил)пирролид (**3.2.2<sub>penta</sub>**) (здесь и далее цифрой с индексом  $n_{penta}$  обозначены структуры комплексов, полученных в пентасольватной модели) с понижением энтальпии системы на  $\Delta H = -25.0$  ккал/моль. 2-(Гидроксиметил)пирролид находится на периферии комплекса **3.2.2<sub>penta</sub>** и координирован анионным центром по атому водорода, а

спиртовой *ОН*-группой – по атому кислорода молекулы воды, которая занимает шестое место в первой сольватной оболочке катиона калия (Рисунок 3.2.1).

Отрыв протона от спиртовой группы связан с повышением энергии системы и не приводит к образованию 1*H*-пиррол-2-илметанолята. Это соответствует значениям *NH*- и *ОН*-кислотностей 1*H*-пиррол-2-илметанола в DMSO. Таким образом, в реакцию с пропаргилхлоридом вступает исключительно *N*-центрированный нуклеофил.

Присоединение пропаргилхлорида к **3.2.2<sub>penta</sub>** с понижением энтальпии системы до  $\Delta H = -33.4$  ккал/моль приводит к образованию предреакционного комплекса  $K^+ \cdot 5DMSO \cdot H_2O \cdot 2-(\text{гидроксиметил})\text{пирролид} \cdot HC \equiv C - CH_2Cl$  (**3.2.3<sub>penta</sub>**).

Нуклеофильное замещение хлора 2-(гидроксиметил)пирролидом через **TS<sub>3.2.3<sub>penta</sub>→3.2.4<sub>penta</sub></sub>** происходит с активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 20.5$  ккал/моль на периферии сольватного комплекса по механизму  $S_N2$  (Рисунок 3.2.1).

Спуск по координате реакции связан со значительной перестройкой комплекса: анион хлора входит в координационную сферу катиона калия с образованием комплекса  $KCl \cdot 5DMSO \cdot H_2O \cdot N\text{-пропаргилпиррол-2-илметанол}$  (**3.2.4<sub>penta</sub>**) и понижением энтальпии системы до  $\Delta H = -69.8$  ккал/моль. Диссоциация комплекса **3.2.4<sub>penta</sub>** на  $KCl \cdot 5DMSO \cdot H_2O$  и *N*-пропаргилпиррол-2-илметанол **3.2.5** повышает энтальпию системы на 14.0 ккал/моль.

Из строения комплексов **3.2.2<sub>penta</sub>** - **3.2.4<sub>penta</sub>**, видно, что реакция 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом происходит на периферии сольватного комплекса. Это позволяет использовать при описании таких реакций значительно менее ресурсоёмкую анионную модель. Кроме того, стоит отметить, что молекула воды связана с нуклеофильным центром, сольватируя его, и оказывает значительное влияние на величину активационных барьеров [70], а также непосредственно участвует в реакциях, таких как прототропные перегруппировки и протонирование анионов, поэтому её явный учёт в данном случае необходим для корректного описания реакций в анионной модели. Меньший размер исследуемой системы в анионной модели позволяет проводить расчеты на более высоком уровне теории – CBS-Q//B3.

В анионной модели отрыв протона от **3.2.1** при присоединении гидроксид-иона, как и в пентасольватной модели, осуществляется исключительно от атома азота без активационного барьера с образованием комплекса 2-(гидроксиметил)-пирролид·H<sub>2</sub>O **3.2.2** (Рисунок 3.2.2) и понижением энтальпии системы до  $\Delta H = -20.8$  ккал/моль. Образующаяся молекула воды в дальнейшем обеспечивает взаимное расположение реагентов, схожее с их расположением в пентасольватной модели.

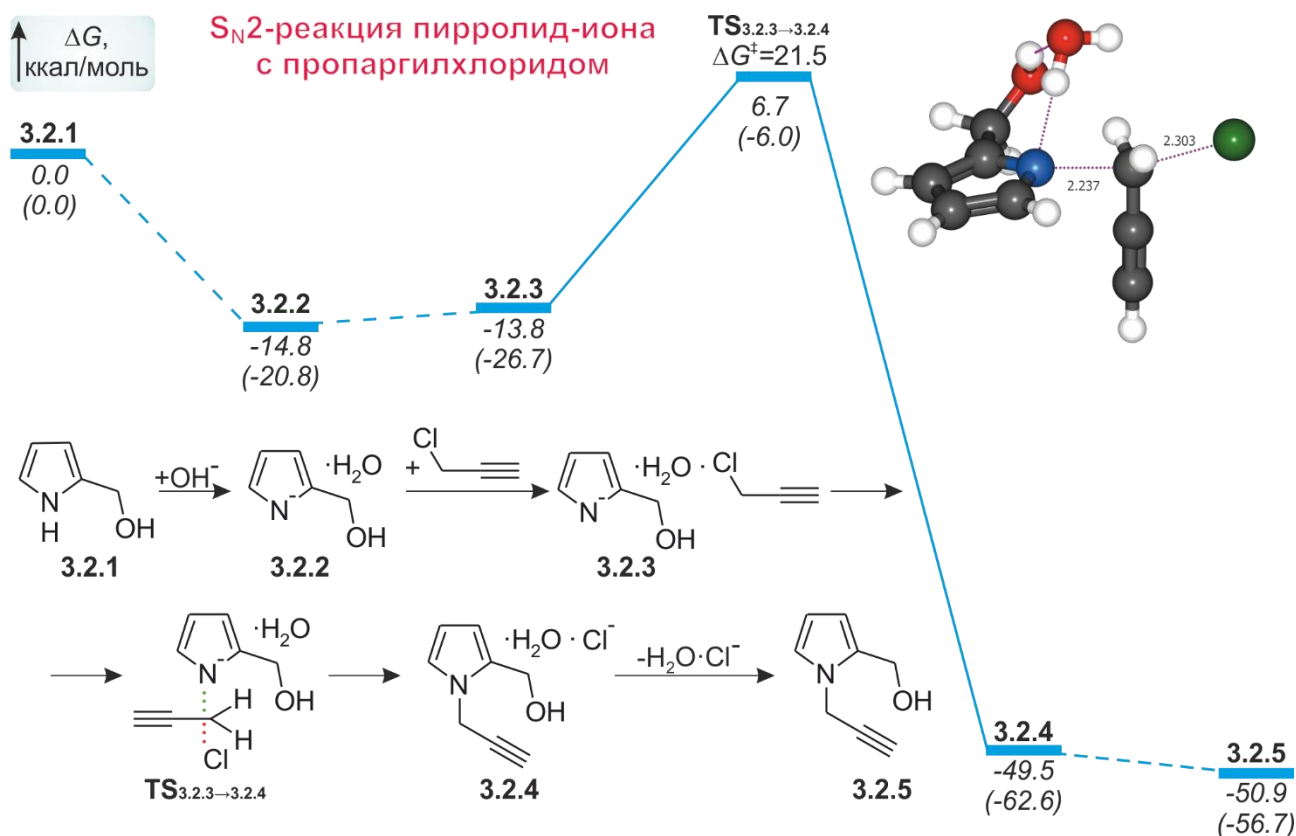


Рисунок 3.2.2 – Энергетический профиль и схема реакции S<sub>N</sub>2-реакции 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом, структура переходного состояния,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) реакции в ккал/моль

Координация к **3.2.2** молекулы пропаргилхлорида с формированием комплекса 2-(гидроксиметил)пирролид·H<sub>2</sub>O·HC≡C–CH<sub>2</sub>Cl **3.2.3** понижает энтальпию до  $\Delta H = -26.7$  ккал/моль. Переходное состояние TS<sub>3.2.3→3.2.4</sub> по геометрии близко к TS<sub>3.2.3penta→3.2.4penta</sub> (Рисунок 3.2.1 и Рисунок 3.2.2). Активационный барьер в анионной модели, в свою очередь, составляет  $\Delta G^\ddagger = 21.5$  ккал/моль, что всего на 1.0 ккал/моль выше, чем в пентасольватной.

Образование комплекса *N*-пропаргилпиррол-2-илметанол·H<sub>2</sub>O·Cl<sup>-</sup> **3.2.4** связано с понижением энтальпии системы до  $\Delta H = -62.6$  ккал/моль, при этом тепловой эффект отдельной стадии S<sub>N</sub>2-реакции составляет  $\Delta H = -36.0$  ккал/моль.

Диссоциация комплекса **3.2.4** на **3.2.5** и H<sub>2</sub>O·Cl<sup>-</sup> эндотермична на  $\Delta H = 5.9$  ккал/моль.

Сходство геометрических параметров комплексов и переходных состояний, качественное согласие кинетических и термодинамических характеристик реакции в пентасольватной и анионной моделях подтверждает возможность применять для описания нуклеофильного замещения в суперосновных средах более простую анионную модель с использованием более высокого уровня теории.

Присоединение пропаргильной группы исключительно по атому азота 1*H*-пиррол-2-илметанола позволяет не исследовать образование продуктов P<sub>2</sub>, P<sub>4</sub>, P<sub>9</sub>, P<sub>10</sub> и связанные с ними реакционные пути R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>18</sub> (Схема 3.2.1).

### **3.2.2 1,3-прототропная перегруппировка *N*-пропаргилпиррол-2-илметанола в *N*-алленилпиррол-2-илметанол с участием гидроксид-иона**

Образовавшийся *N*-пропаргилпиррол-2-илметанол **3.2.5** с участием гидроксид-иона может подвергаться ацетилен-алленовой перегруппировке (Рисунок 3.2.3), соответствующей реакционному пути R<sub>3</sub> на схеме 3.2.1. Присоединение гидроксид-иона к **3.2.5** происходит без активационного барьера с отрывом протона от спиртовой группы и образованием комплекса **3.2.6** (*N*-пропаргил-пиррол-2-ил)метанолята с водой. Активационный барьер внутримолекулярного переноса протона алколят-ионом с образованием устойчивого карбаниона **3.2.7** составляет  $\Delta G^\ddagger = 11.0$  ккал/моль, энергия активации обратной реакции  $\Delta G^\ddagger = 7.8$  ккал/моль (Рисунок 3.2.3).

## Ацетилен-алленовая изомеризация

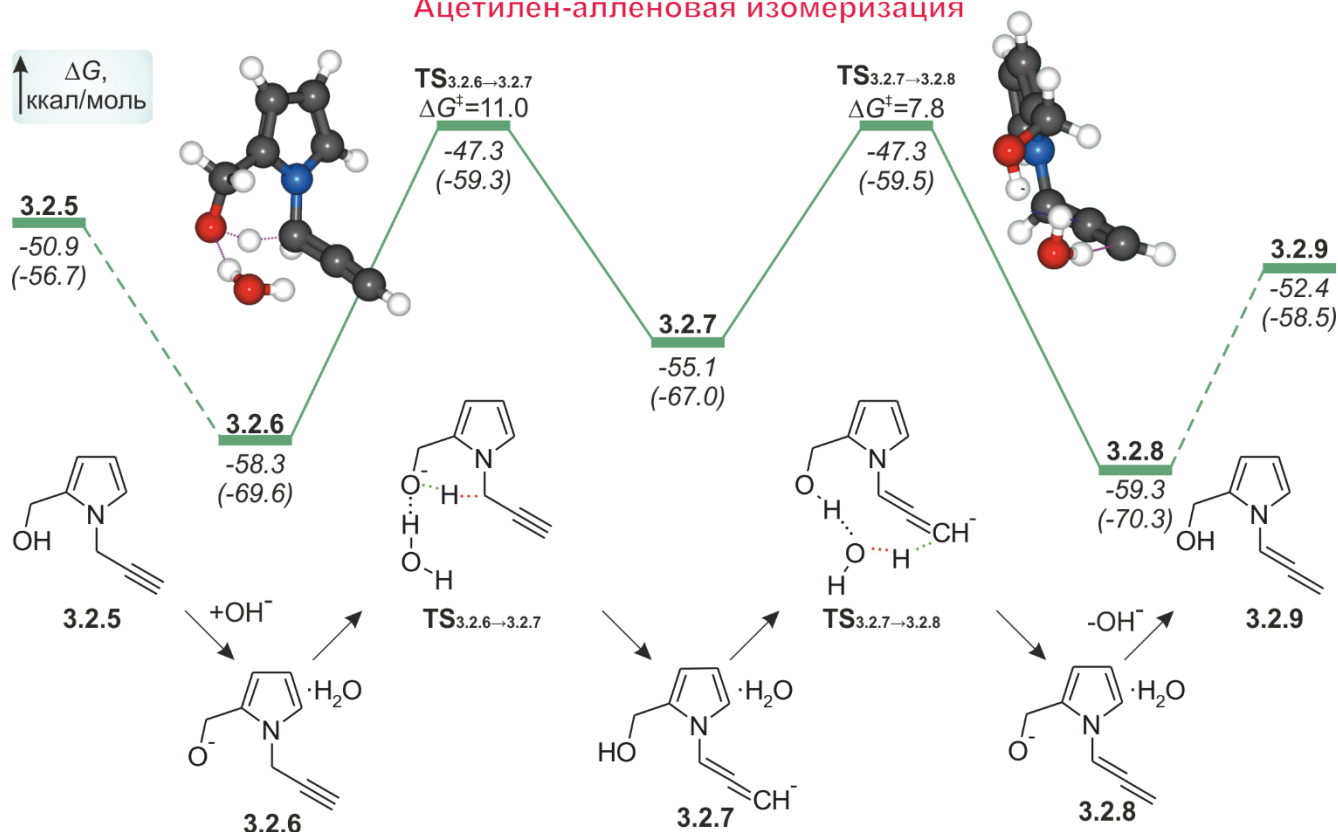


Рисунок 3.2.3 – Энергетический профиль и схема 1,3-прототропной перегруппировки *N*-пропаргилпиррол-2-илметанола, структуры переходных состояний,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) реакции в ккал/моль

Протонирование аниона на терминальном атоме углерода происходит при помощи подвижной молекулы воды. Для этого необходима перестройка системы водородных связей комплекса **3.2.7**, при которой молекула воды будет координирована протоном по карбаниону, а спиртовая группа связана с атомом кислорода  $H_2O$ . Активационный барьер такой перестройки цепочек водородных связей составляет  $\Delta G^\ddagger = 7.8$  ккал/моль. Затем терминальный атом углерода без активационного барьера протонируется молекулой воды с образованием (*N*-алленил-пиррол-2-ил)метанола и гидроксид-иона, который сразу без активационного барьера отрывает протон от спиртовой группы, при этом образуется комплекс **3.2.8** (*N*-алленил-пиррол-2-ил)метанолята с водой. Активационный барьер обратной реакции из **3.2.8** в **3.2.7** составляет  $\Delta G^\ddagger = 12.1$  ккал/моль. Протонирование спиртовой группы молекулой воды и

отрыв гидроксид-иона с образованием (*N*-алленил-пиррол-2-ил)метанола **3.2.9** приводит к повышению энтальпии системы на 11.8 ккал/моль.

Невысокий активационный барьер внутримолекулярного переноса протона  $\Delta G^\ddagger = 11.0$  ккал/моль при переходе от **3.2.5** к **3.2.9** и термодинамическая предпочтительность **3.2.9** ( $\Delta H = -1.7$  ккал/моль) позволяют говорить о преобладании алленовой формы в смеси.

Значительная устойчивость комплексов **3.2.6** и **3.2.8** относительно нейтральных форм свидетельствует о том, что *N*-пропаргил-пиррол-2-илметанол и *N*-алленил-пиррол-2-илметанол в суперосновной среде находятся преимущественно в анионной форме.

В дальнейшем *O*-центрированные анионы **3.2.6** и **3.2.8** 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.

### 3.2.3 Образование дизамещённых аддуктов 1*H*-пиррол-2-илметанола и пропаргилхлорида

Далее будут рассмотрены реакционные пути (Схема 3.2.1), связанные со взаимодействием второй молекулы пропаргилхлорида с *N*-алленил-пиррол-2-илметанолом (**R<sub>16</sub>**) и *N*-пропаргил-пиррол-2-илметанолом (**R<sub>13</sub>**) и возможными 1,3-прототропными перегруппировками (**R<sub>15</sub>** и **R<sub>19</sub>**).

Анион *N*-пропаргил-пиррол-2-илметанола **3.2.6** может вступать в реакцию со второй молекулой пропаргилхлорида, минуя стадию изомеризации (Рисунок 3.2.4). Присоединение к **3.2.6** пропаргилхлорида приводит к образованию комплекса (*N*-пропаргил-пиррол-2-ил)метанолят· $H_2O$ · $HC\equiv C-CH_2Cl$  (**3.2.10**) с незначительным понижением энтальпии системы на 2.8 ккал/моль до  $\Delta H = -72.4$  ккал/моль. Нуклеофильное замещение хлора (*N*-пропаргил-пиррол-2-ил)метанолятом через переходное состояние **TS<sub>3.2.10→3.2.11</sub>** (Рисунок 3.2.4)

характеризуется активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 13.3$  ккал/моль и приводит к образованию комплекса **3.2.11** дизамещенного аддукта (*N*-пропаргил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррола) с молекулой воды и анионом хлора. Тепловой эффект образования **3.2.11** достигает  $\Delta H = -110.2$  ккал/моль, при этом тепловой эффект отдельной стадии  $S_N2$ -реакции (от **3.2.10** до **3.2.11**) составляет  $\Delta H = -37.8$  ккал/моль. Диссоциация **3.2.11** на *N*-пропаргил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррол **3.2.12** и комплекс  $H_2O \cdot Cl^-$  происходит с повышением энтальпии всего на  $\Delta H = 1.2$  ккал/моль.

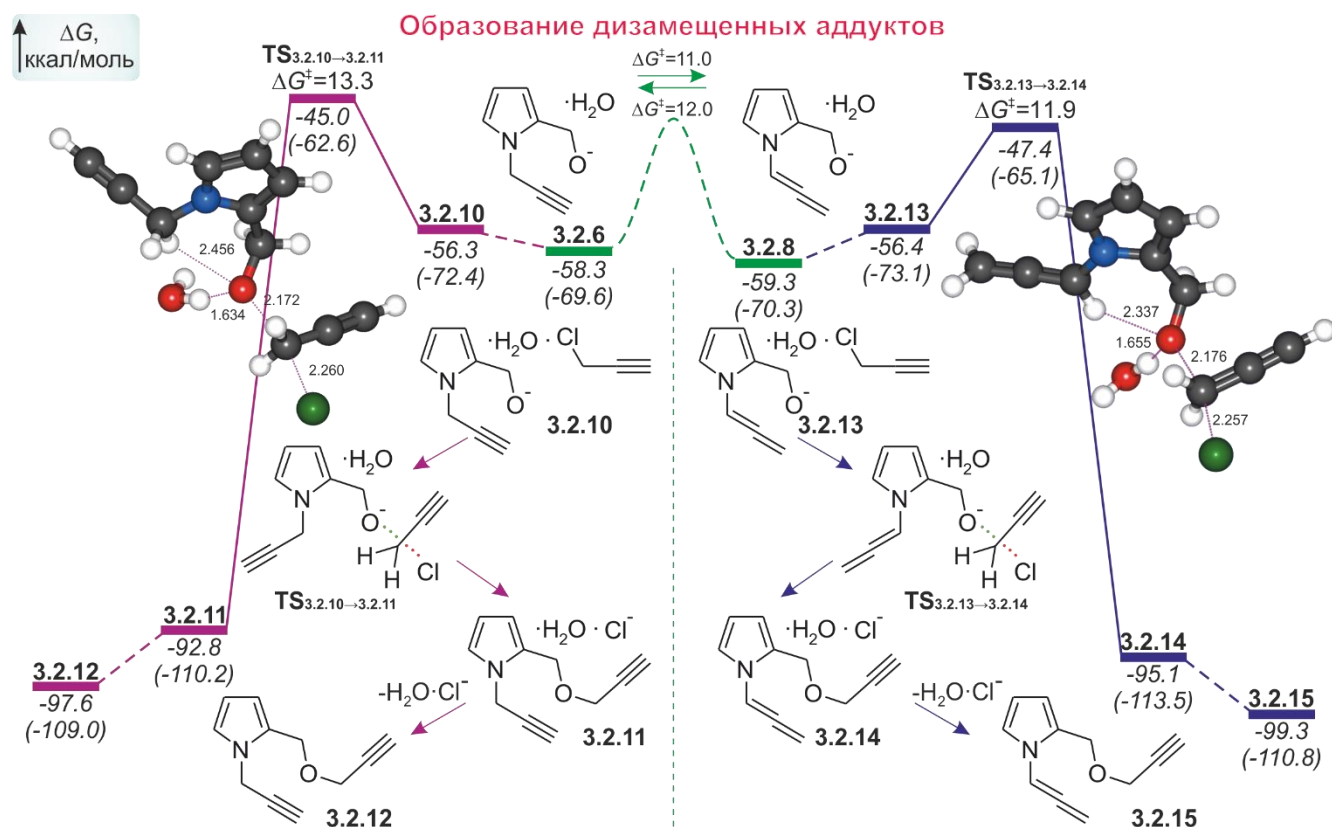


Рисунок 3.2.4 – Энергетический профиль и схема образования дизамещённых аддуктов, структуры переходных состояний,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) реакции в ккал/моль

В свою очередь, **3.2.8** также может вступать в реакцию со второй молекулой пропаргилхлорида (Рисунок 3.2.4). При взаимодействии комплекса **3.2.8** с пропаргилхлоридом с понижением энтальпии системы на 2.8 ккал/моль образуется комплекс *N*-алленил-пиррол-2-ил)метанолят  $\cdot H_2O \cdot HC \equiv C - CH_2Cl$  (**3.2.13**). Нуклеофильное замещение хлора с участием *O*-центрированного

нуклеофила характеризуется активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 11.9$  ккал/моль и приводит к образованию комплекса *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррол· $\text{H}_2\text{O}\cdot\text{Cl}^-$  (3.2.14) с понижением энтальпии системы до  $\Delta H = -113.5$  ккал/моль. Диссоциация 3.2.14 на гидратированный хлорид-ион и *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррол 3.2.15 происходит с незначительным повышением энтальпии системы на 2.7 ккал/моль. Энтальпия образования 3.2.15 и двух гидратированных хлорид-ионов из исходных 3.2.1, двух молекул пропаргилхлорида и двух гидроксид-ионов составляет  $\Delta H = -110.8$  ккал/моль.

В дальнейшем *N*-пропаргил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррол 3.2.12 и *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррол 3.2.15, содержащие пропаргильные группы, могут вступать в реакции ацетилен-алленовой изомеризации ( $R_{15}$  и  $R_{19}$  на схеме 3.2.1).

Особый интерес вызывает конкуренция между изомеризацией *N*-пропаргильной и *O*-пропаргильной групп в *N*-пропаргил-2-[(пропаргилокси)-метил]-1*H*-пирроле. Добавление гидроксид-иона к 3.2.12 может приводить к образованию сразу двух анионов в комплексе с молекулой воды: при отрыве протона от  $-\text{CH}_2-$  *N*-пропаргильной группы к 3-{2-[(пропаргилокси)-метил]-1*H*-пиррол-1-ил}пропадиен-1-иду 3.2.16, а от  $-\text{CH}_2-$  *O*-пропаргильной группы к 3-{[1-(пропаргил)-1*H*-пиррол-2-ил]метокси}проп-2-ин-1-иду 3.2.17 (Рисунок 3.2.5).

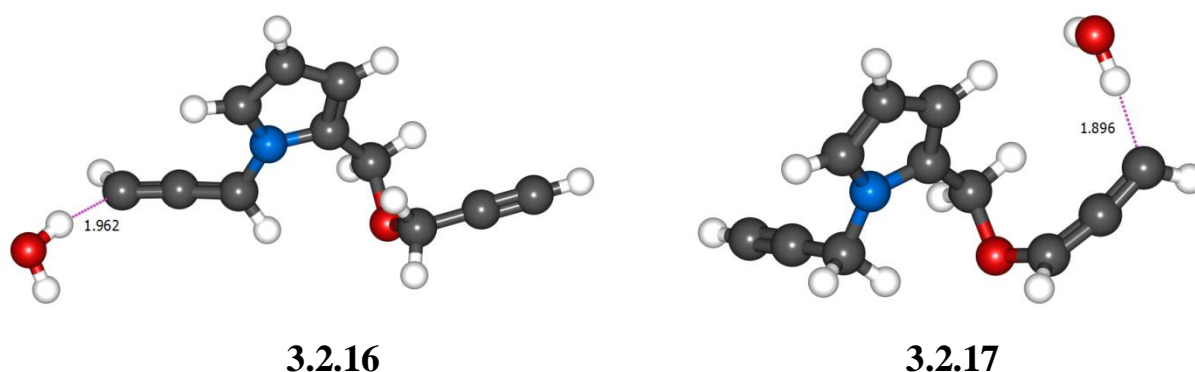


Рисунок 3.2.5 – Структуры комплексов анионов дизамещенных аддуктов

Образование обоих анионов происходит без активационного барьера, однако формирование 3.2.17 повышает энтальпию системы на  $\Delta H = 5.6$  ккал/моль,

в то время как при образовании **3.2.16** энтальпия незначительно понижается на 0.2 ккал/моль. Протонирование аниона в **3.2.16** и отрыв гидроксид-иона понижает энтальпию еще на 1.8 ккал/моль и приводит к образованию *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррола **3.2.15**. Нейтрализация **3.2.17** молекулой воды и отрыв гидроксид-иона с образованием *N*-пропаргил-2-[(алленилокси)метил]-1*H*-пиррола **3.2.18** также термодинамически выгодно на  $\Delta H = -6.9$  ккал/моль. Разница энтальпий **3.2.15** и **3.2.18** составляет 0.51 ккал/моль, при этом *N*-алленовый изомер **3.2.15** оказывается более предпочтительным, чем *O*-алленовый **3.2.18**. Таким образом, наиболее вероятна изомеризация *N*-пропаргильной группы **3.2.12** с образованием **3.2.15**.

Изомеризация *O*-пропаргильной группы в **3.2.15** с образованием *N*-алленил-2-[(алленилокси)метил]-1*H*-пиррола **3.2.19** также не происходит, поскольку при добавлении к **3.2.15** гидроксид-иона протон отрывается от -СН- алленильной группы, а не от -СН<sub>2</sub>- пропаргильной группы вследствие большей кислотности первой. Оценка разницы энтальпий **3.2.15** и **3.2.19** показывает, что образование второй алленильной группы не приводит к понижению энергии (Рисунок 3.2.6).

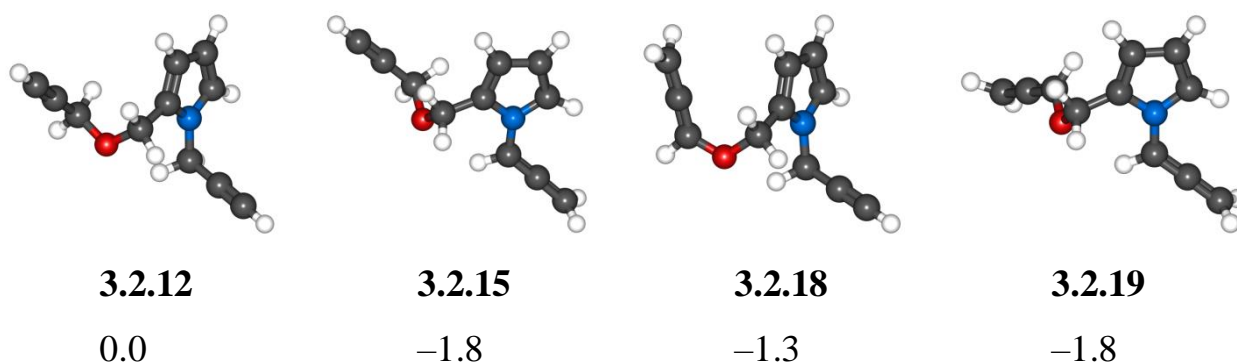


Рисунок 3.2.6 – Структуры дизамещенных аддуктов 1*H*-пиррол-2-илметанола и пропаргилхлорида, относительная энтальпия  $\Delta H$  в ккал/моль

Таким образом, наиболее вероятным из возможных дизамещенных аддуктов является *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррол **3.2.15**.

### 3.2.4 Внутримолекулярное *O*-винилирование *N*-пропаргилпиррол-2-илметанола и *N*-алленилпиррол-2-илметанола

*N*-пропаргилпиррол-2-илметанолят **3.2.6** и *N*-алленилпиррол-2-илметанолят **3.2.8** могут благодаря внутримолекулярному *O*-винилированию образовывать различные аннелированные к пирролу гетероциклы ( $R_5 - R_8$  на схеме 3.2.1). Атака *O*-аниона может происходить как по терминальному, так и по интернальному атомам пропаргильной и алленильной групп. Рассмотрены возможные варианты внутримолекулярной циклизации *N*-пропаргил- и *N*-алленилпиррол-2-илметанола (Рисунок 3.2.7) с образованием семичленных оксазепиновых и шестичленных оксазиновых циклов.

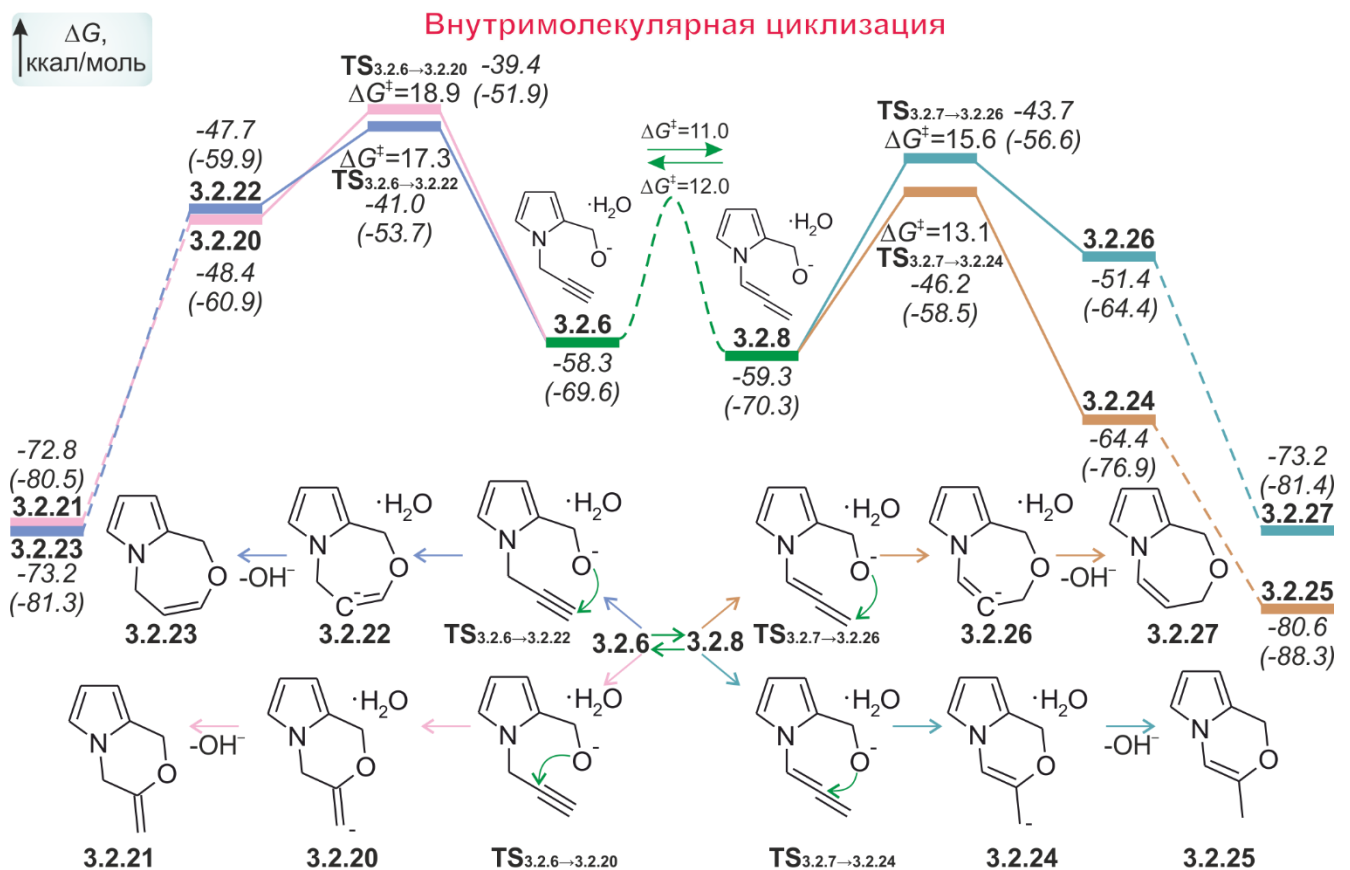


Рисунок 3.2.7 – Энергетические профили и схемы внутримолекулярных циклизаций **3.2.6** и **3.2.8**,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) реакции в ккал/моль

Присоединение *O*-аниона к интернальному атому пропаргильной группы **3.2.6** (Рисунок 3.2.7) с *транс*-искажением в переходном состоянии (Рисунок 3.2.8)

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 **3.2.21** (энтальпия образования  $\Delta H = -80.5$  ккал/моль).

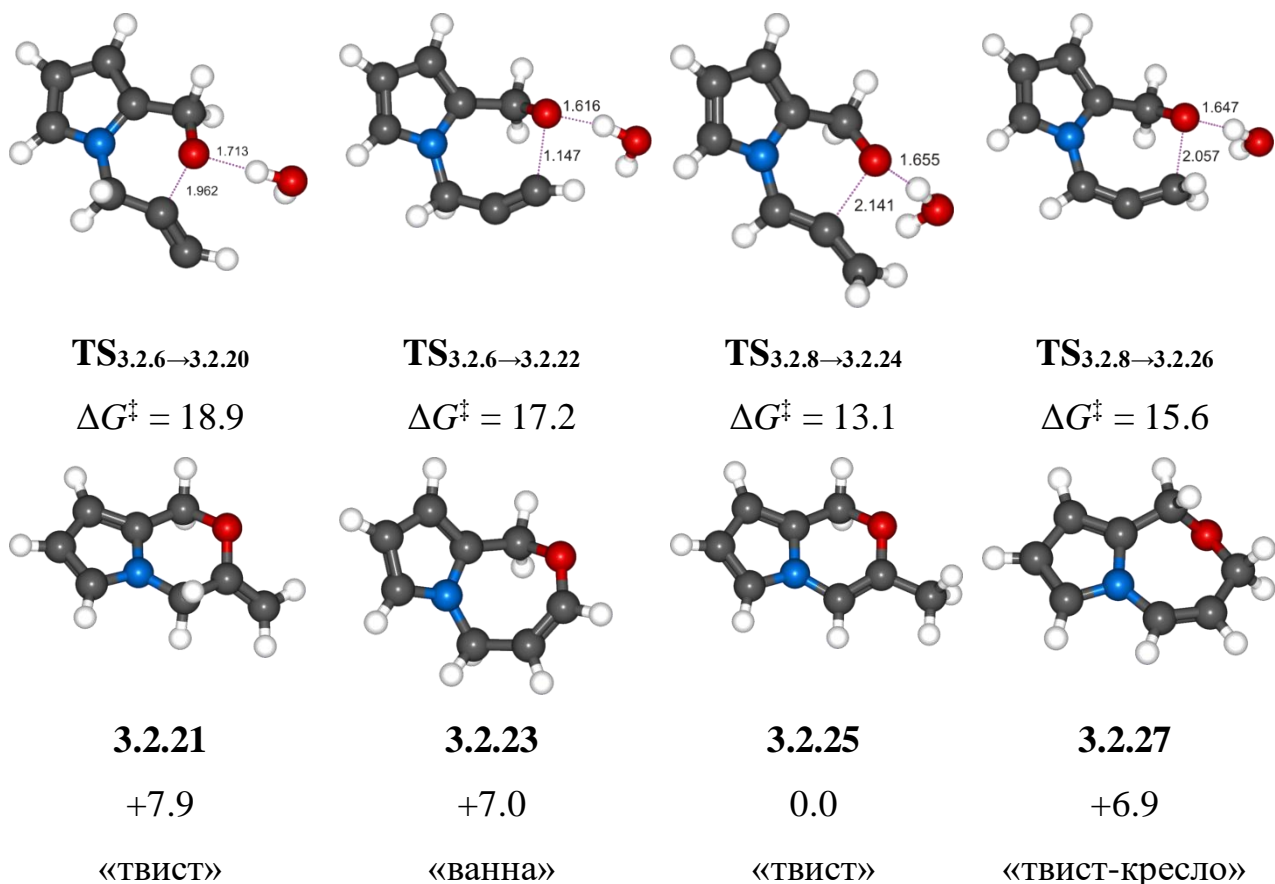


Рисунок 3.2.8 – Структуры переходных состояний циклизации и полученных оксазиновых и оксазепиновых циклов, энергии активации  $\Delta G^\ddagger$  и относительные энтальпии  $\Delta H$  в ккал/моль

В случае внутримолекулярного *O*-винилирования по терминальному атому пропаргильной группы **3.2.6** через переходное состояние **TS<sub>3.2.6→3.2.22</sub>** с *транс*-искажением ацетиленового фрагмента (Рисунок 3.2.8) 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 **3.2.23** (энтальпия образования  $\Delta H = -81.3$  ккал/моль).

Присоединение алкоголят-иона по интернальному атому **3.2.8** через переходное состояние **TS<sub>3.2.8→3.2.24</sub>** (Рисунок 3.2.8) с активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 13.1$  ккал/моль приводит к образованию 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазина **3.2.25** (энтальпия образования  $\Delta H = -88.3$  ккал/моль). Стоит отметить, что это единственный среди рассмотренных вариантов циклизации

случай, когда происходит понижение энтальпии системы при образовании промежуточного аниона **3.2.24** (Рисунок 3.2.7).

Атака терминального атома алленового фрагмента **3.2.8** с образованием *1H,3H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазепина **3.2.27** характеризуется энергией активации  $\Delta G^\ddagger = 15.6$  ккал/моль и понижением энтальпии до  $\Delta H = -81.4$  ккал/моль.

Конформации оксазиновых и оксазепиновых циклов, полученных при спуске по координате реакции, определены и обозначены на рисунке 3.2.8.

Показано, что из пропинового изомера более предпочтительно формирование оксазепинового цикла через замыкание по терминальному атому пропаргильной группы, а для алленового изомера – образование оксазинового кольца через циклизацию по интернальному атому алленильной группы, при этом активационные барьеры внутримолекулярного винилирования для алленовой формы ниже, чем для пропиновой.

\*\*\*

Реакционные профили всех изученных взаимодействий представлены схематично в едином масштабе на рисунке 3.2.9.

Бóльшая кислотность *NH*-функции по сравнению с *OH*-группой *1H*-пиррол-2-илметанола **3.2.1** в суперосновной среде способствует образованию *N*-нуклеофила, вступающего в реакцию с пропаргилхлоридом, приводящую к формированию *N*-пропаргилпиррол-2-илметанола **3.2.5**.

*N*-пропаргилпиррол-2-илметанол в дальнейшем может: а) подвергаться ацетилен-алленовой изомеризации с образованием *N*-алленилпиррол-2-илметанола **3.2.9**; б) взаимодействовать со второй молекулой пропаргилхлорида; в) подвергаться внутримолекулярной циклизации. Активационные барьеры внутримолекулярной циклизации на ~6-8 ккал/моль выше ( $\Delta G^\ddagger = 17.3$  ккал/моль,  $\Delta G^\ddagger = 18.9$  ккал/моль), чем барьеры  $S_N2$ -реакции со второй молекулой пропаргилхлорида ( $\Delta G^\ddagger = 13.3$  ккал/моль) или 1,3-прототропной перегруппировки ( $\Delta G^\ddagger = 11.0$  ккал/моль), поэтому образование циклических продуктов из *N*-пропаргилпиррол-2-илметанола маловероятно.

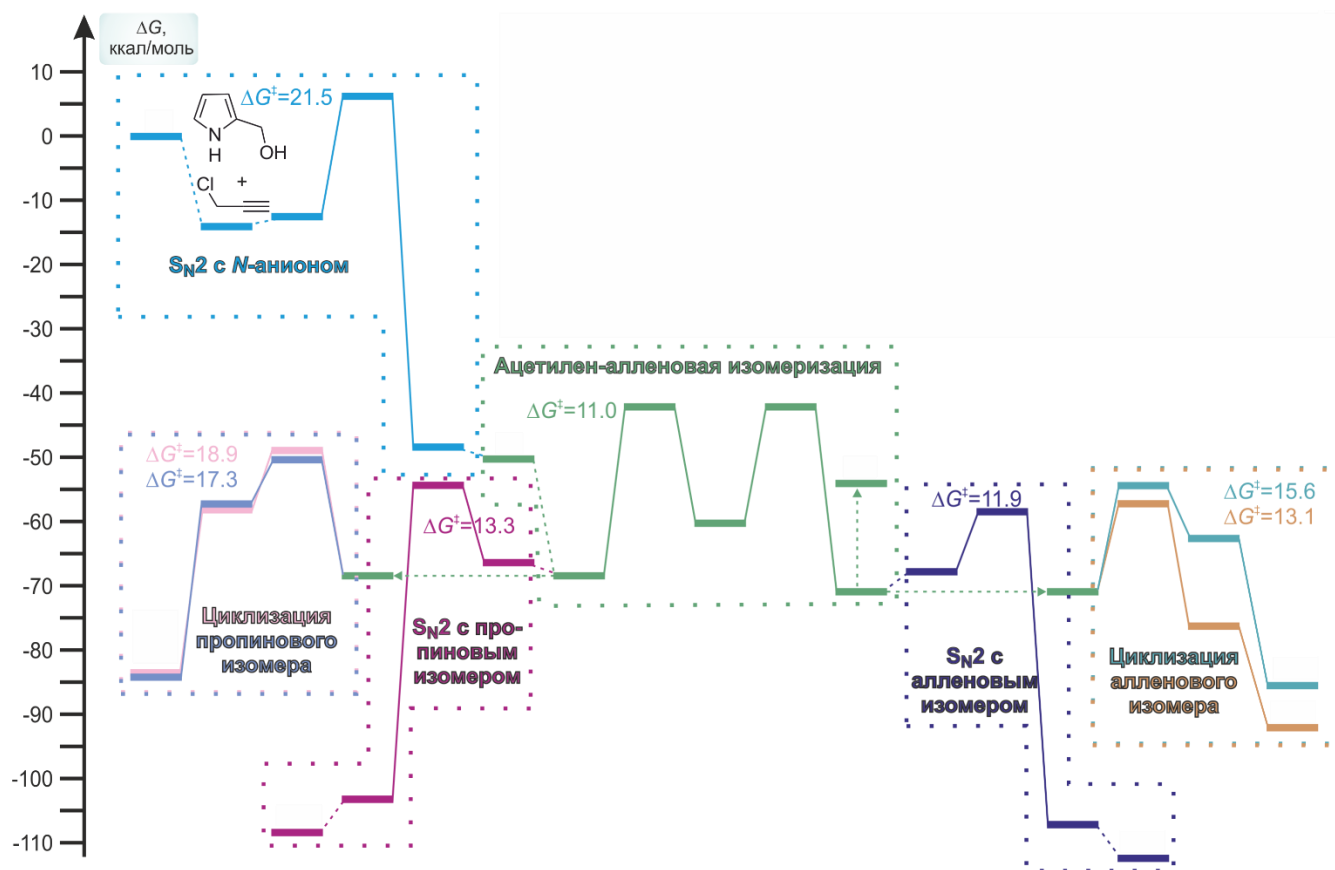


Рисунок 3.2.9 – Схематическое отображение энергетических профилей взаимодействий в системе KOH/DMSO/1H-пиррол-2-илметанол/пропаргилхлорид

Наиболее вероятным дизамененным аддуктом является *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1H-пиррол **3.2.15**, который может образоваться сразу по двум направлениям: а) ацетилен-алленовая изомеризация *N*-пропаргилпиррол-2-илметанола в *N*-алленилпиррол-2-илметанол ( $\Delta G^\ddagger = 11.0$  ккал/моль), а затем взаимодействие со второй молекулой пропаргилхлорида ( $\Delta G^\ddagger = 11.9$  ккал/моль); б) взаимодействие *N*-пропаргилпиррол-2-илметанола со второй молекулой пропаргилхлорида ( $\Delta G^\ddagger = 13.3$  ккал/моль) с образованием *N*-пропаргил-2-[(пропаргилокси)метил]-1H-пиррола **3.2.12**, *N*-пропаргильная группа которого далее изомеризуется в *N*-алленильную. О предпочтительности первого варианта свидетельствует то, что барьер ацетилен-алленовой изомеризации *N*-пропаргилпиррол-2-илметанола **3.2.5** оказывается более низким по сравнению с барьером взаимодействия **3.2.5** со второй молекулой пропаргилхлорида. Следовательно, непосредственным прекурсором **3.2.15** является *N*-алленилпиррол-2-илметанол **3.2.9**, и именно **3.2.9** реагирует со второй

молекулой пропаргилхлорида. В свою очередь, *O*-пропаргильный фрагмент в **3.2.15** не изомеризуется по причине высокой кислотности СН-протона *N*-алленильного фрагмента, препятствующей протеканию такой изомеризации. Это подтверждается рассчитанной большей устойчивостью аниона  $-\text{N}-\text{C}^-\equiv\text{C}=\text{CH}_2$  по сравнению с  $-\text{O}-\text{CH}^--\text{C}\equiv\text{CH}$ , образование которого оказывается термодинамически невыгодным.

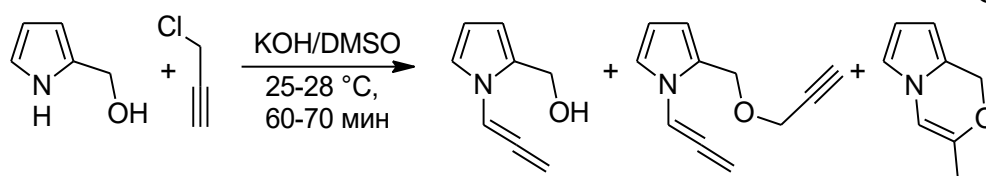
Обе формы *N*-пропаргилпиррол-2-илметанола (пропаргильная и алленильная) путем внутримолекулярного *O*-винилирования по терминальному и интернальному атомам ненасыщенного фрагмента способны образовывать шестичленные оксазиновые и семичленные оксазепиновые циклы, аннелированные к пиррольному ядру. Среди циклических продуктов наиболее выгодно кинетически ( $\Delta G^\ddagger = 13.1$  ккал/моль) и термодинамически ( $\Delta H = -88.3$  ккал/моль) образование 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазина **3.2.25** из *N*-алленилпиррол-2-илметанола.

Теоретически в реакции 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом в суперосновной среде KOH/DMSO наиболее вероятно образование *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррола и 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазина. Возможно, могут наблюдаться предшествующие им интермедиаты: *N*-пропаргилпиррол-2-илметанол, *N*-алленилпиррол-2-илметанол и *N*-пропаргил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррол.

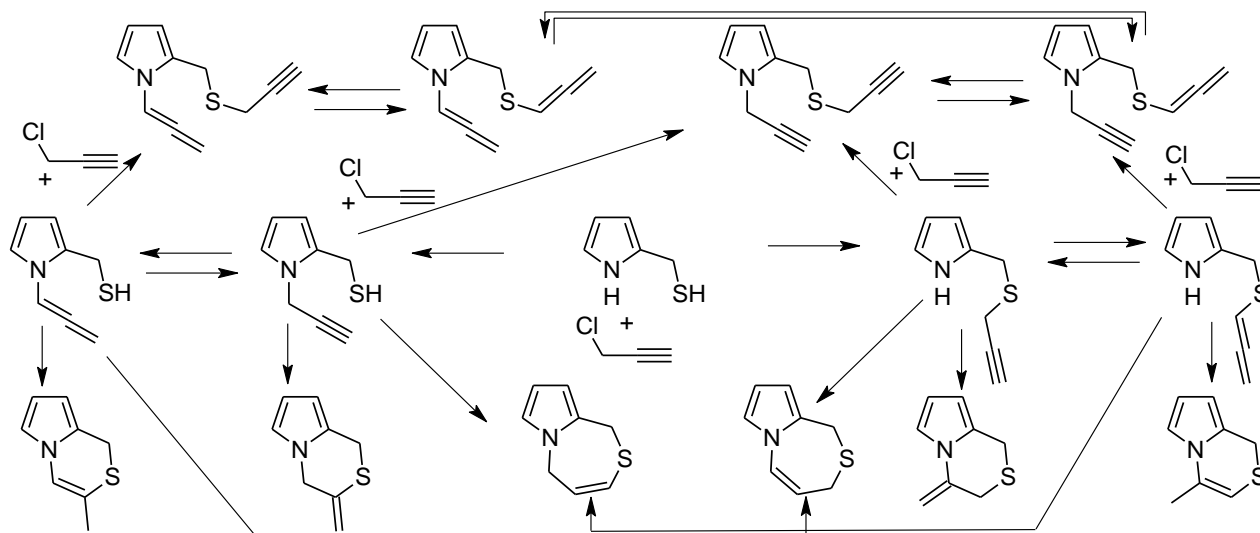
В результате проведенного квантовохимического исследования удалось теоретически оценить возможный состав продуктов и даже предсказать один из них, ранее неизвестный экспериментаторам дизамещенный аддукт. Экспериментальные данные (см. гл. 1.4) находятся в согласии с полученными теоретическими результатами: 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 [17].

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

В рамках совместного с химиками-экспериментаторами исследования была разработана новая методика синтеза пирроло-оксазиновых ансамблей из 1*H*-пиррол-2-илметанола и пропаргилхлорида в суперосновной среде KOH/DMSO [17]. Предварительные квантовохимические исследования (CBS-Q//B3+IEFPCM) позволили оценить кинетические, термодинамические характеристики возможных взаимодействий и предсказать наиболее вероятные продукты реакции, которые были выделены экспериментально (Схема 3.3.1). Это создает 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 через ряд превращений, представленных на схеме 3.3.2, получить различные пирроло-тиазиновые и пирроло-тиазепановые ансамбли, а также ряд дизамещенных аддуктов.



Принимая во внимание сложность и многостадийность рассматриваемых превращений, для наглядности восприятия материала энергетические профили всех стадий представлены на одном рисунке в одной энергетической шкале (Рисунок 3.3.1). Далее каждая из стадий будет более подробно рассмотрена в отдельных разделах: «Генерация анионов 1*H*-пиррол-2-илметантиола», «Реакция нуклеофильного замещения с участием *N*- и *S*-нуклеофилов», «Ацетилен-алленовая изомеризация 2-[(пропаргилсульфанил)-метил]-1*H*-пиррола», «Внутримолекулярная циклизация», «Образование дизамещенных аддуктов» и «Возможные перегруппировки дизамещенных аддуктов».

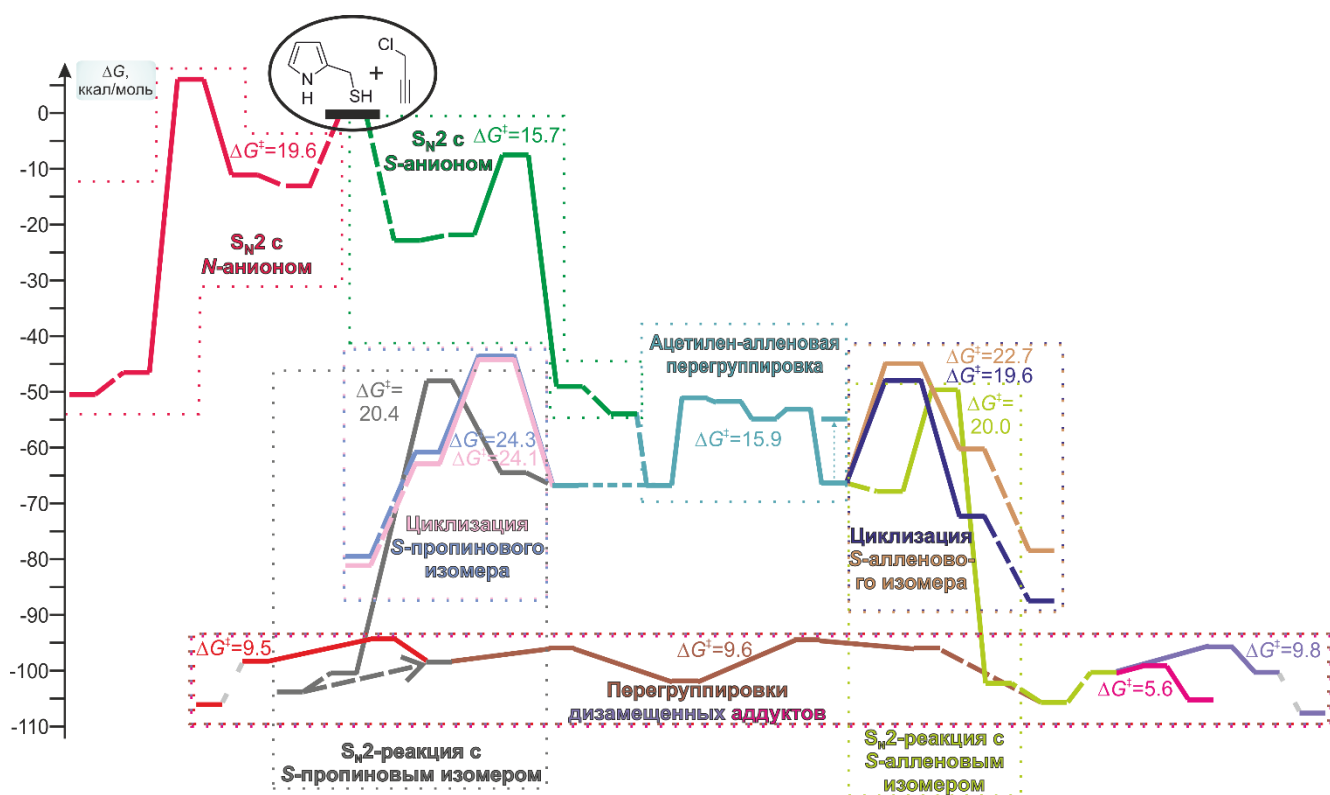


Рисунок 3.3.1 – Схематичное отображение энергетических профилей возможных реакций в системе KOH/DMSO/1*H*-пиррол-2-илметантиол/пропаргилхлорид

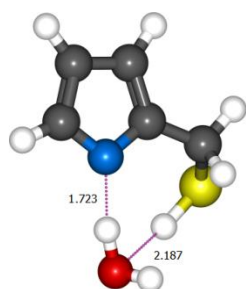
### 3.3.1 Генерация анионов 1*H*-пиррол-2-илметантиола

В суперосновных средах генерация нуклеофильного агента является первым и одним из важных этапов на пути каскадов химических превращений. Особенно

важным детальное рассмотрение этой стадии становится в случае, когда в молекуле исходного субстрата существует несколько конкурирующих реакционных центров. Разность в кислотностях пирролов и тиолов в DMSO составляет  $\Delta pK_a \sim 6.0$  (23.0 для пиррола [111] и 17.0 для *n*-бутилтиола [112]). Высокая *SH*-, и *NH*- кислотность в DMSO относительно воды ( $pK_a=31.4$  [113]) позволяют предположить возможность конкуренции двух потенциальных нуклеофильных центров 1*H*-пиррол-2-илметантиола в дальнейшей реакции замещения.

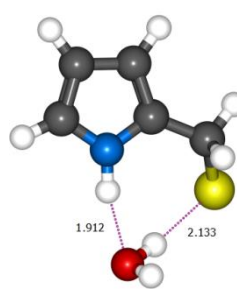
Методом CBS-Q//B3 в анионной модели исследован отрыв протона от протодонорных групп 1*H*-пиррол-2-илметантиола **3.3.1** с образованием *N*- и *S*-центрированных анионов (Рисунок 3.3.2). Эффекты неспецифической сольватации в DMSO для анионной модели учтены на уровне континуальной модели растворителя IEF PCM [98].

Формирование *N*-аниона      Формирование *S*-аниона



**3.3.2**

–13.0 (–18.7)



**3.3.3**

–22.9 (–28.9)

Рисунок 3.3.2 – Структуры *N*- и *S*-анионов 1*H*-пиррол-2-илметантиола в анионной и моносольватной моделях, понижение свободной энергии Гиббса ( $\Delta G$ ) и энтальпии ( $\Delta H$ , в скобках) в ккал/моль

Присоединение гидроксид-иона к **3.3.1** приводит к отрыву протона от нуклеофильного центра без активационного барьера. При депротонировании пиррольного азота образуется комплекс 2-(сульфанилметил)пирролида с молекулой воды **3.3.2** с понижением энтальпии до  $\Delta H = -18.7$  ккал/моль. Отрыв тиольного протона приводит к образованию комплекса 1*H*-пиррол-2-

илметантиолата и молекулы воды **3.3.3**. Формирование **3.3.3** оказывается более энергетически предпочтительно ( $\Delta H = -28.9$  ккал/моль), чем **3.3.2** ( $\Delta\Delta H = 10.2$  ккал/моль).

### 3.3.2 Реакция нуклеофильного замещения с участием *N*- и *S*-нуклеофилов

Взаимодействие **3.3.2** и **3.3.3** с молекулой пропаргилхлорида с понижением энтальпии системы приводит к образованию комплексов 2-(сульфанилметил)-пирролид·H<sub>2</sub>O·HC≡C-CH<sub>2</sub>Cl **3.3.4** ( $\Delta H = -21.7$  ккал/моль) и 1*H*-пиррол-2-илметантиолат·H<sub>2</sub>O·HC≡C-CH<sub>2</sub>Cl **3.3.7** ( $\Delta H = -33.5$  ккал/моль). Взаимодействие пирролид- и тиолят-ионов с пропаргилхлоридом происходит по механизму нуклеофильного замещения S<sub>N</sub>2 с одновременным образованием связи углерод-гетероатом и отрывом хлорид-иона.

Нуклеофильное замещение с участием *N*-нуклеофила проходит через переходное состояние TS<sub>3.3.4→3.3.5</sub> (Рисунок 3.3.3) и характеризуется активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 19.6$  ккал/моль, отсчитанным от комплекса **3.3.2**. Реакция S<sub>N</sub>2 оказывается высокоэзотермичной: понижение энтальпии при образовании комплекса (*N*-пропаргил-пиррол-2-ил)метантиол·H<sub>2</sub>O·Cl<sup>-</sup> **3.3.5** составляет  $\Delta H = -59.7$  ккал/моль. Диссоциация **3.3.6** на комплекс H<sub>2</sub>O·Cl<sup>-</sup> и (*N*-пропаргил-пиррол-2-ил)метантиол **3.3.6** происходит с повышением энтальпии системы на  $\Delta H = 2.9$  ккал/моль.

Взаимодействие тиолят-иона с пропаргилхлоридом в **3.3.7** через переходное состояние TS<sub>3.3.7→3.3.8</sub> (Рисунок 3.3.3) с активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 15.7$  ккал/моль приводит к образованию комплекса 2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол·H<sub>2</sub>O·Cl<sup>-</sup> **3.3.8**. Как и в случае с пирролид-ионом, S<sub>N</sub>2-реакция высокоэзотермична: понижение энтальпии при образовании комплекса **3.3.8** составляет  $\Delta H = -61.6$  ккал/моль. Диссоциация **3.3.8** на комплекс H<sub>2</sub>O·Cl<sup>-</sup> и 2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол **3.3.9** происходит с повышением энтальпии системы на  $\Delta H = 2.0$  ккал/моль.

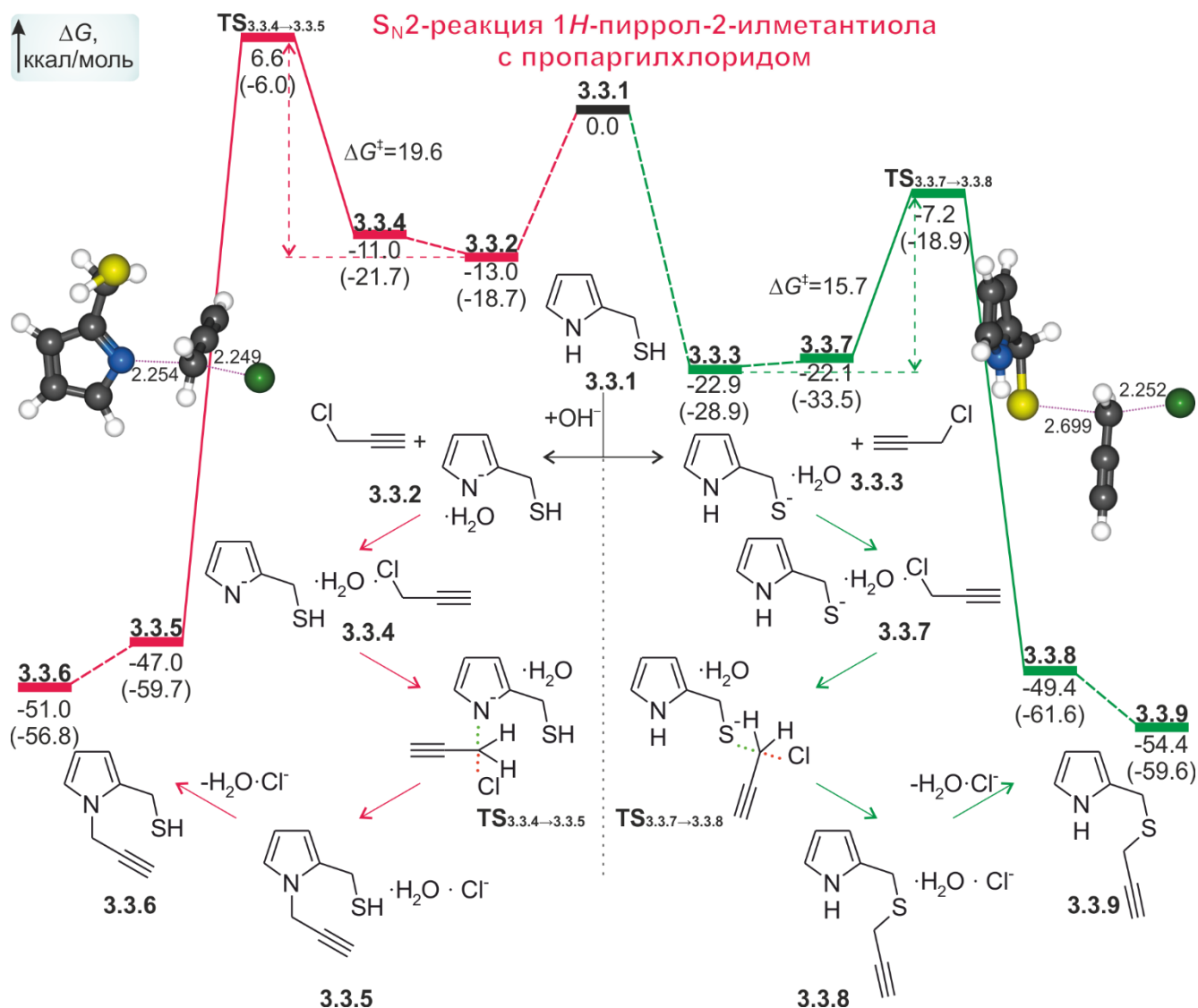


Рисунок 3.3.3 – Энергетический профиль и схема образования замещённых аддуктов **3.3.6** и **3.3.9**, структуры переходных состояний, Δ*G* и Δ*H* (в скобках) реакции в ккал/моль

Образование 2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола **3.3.9** оказывается кинетически (ΔΔ*G*‡=3.9 ккал/моль) и термодинамически (ΔΔ*H*=2.8 ккал/моль) более предпочтительно, чем формирование (*N*-пропаргил-пиррол-2-ил)-метантиола **3.3.6**. Кроме того, точка, соответствующая TS<sub>3.3.4→3.3.5</sub> оказывается выше суммы энергий исходных молекул, и система легко может перейти в комплекс **3.3.3** и продолжить превращения на пути образования **3.3.9**. Таким образом, можно исключить из дальнейшего рассмотрения ветви схемы на схеме 3.3.2, связанные с  $S_N2$ -реакцией с участием *N*-нуклеофила на первой стадии.

### 3.3.3 Ацетилен-алленовая изомеризация

#### 2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола

Как и другие производные пропина, 2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол **3.3.9** в суперосновном окружении может подвергаться ацетилен-алленовой перегруппировке с образованием изомерного 2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола **3.3.10**.

Присоединение гидроксид-иона к **3.3.9** приводит к отрыву протона от пиррольного азота и образованию устойчивого комплекса (2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1*H*-пирролид·H<sub>2</sub>O **3.3.11** ( $\Delta H = -78.4$  ккал/моль). Отрыв протона от CH<sub>2</sub>-группы пропаргильного заместителя осуществляется через **TS**<sub>3.3.11→3.3.12</sub> с активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 15.9$  ккал/моль (Рисунок 3.3.4). Молекула воды в **TS**<sub>3.3.11→3.3.12</sub> одновременно возвращает протон на атом азота и отщепляет протон от CH<sub>2</sub>-группы пропаргильного заместителя. Образующийся нестабильный комплекс **3.3.12** ( $\Delta H = -63.2$  ккал/моль) путём изменения конформации при поворотах вокруг одинарных связей переходит в **3.3.13** ( $\Delta H = -67.0$  ккал/моль). В **TS**<sub>3.3.13→3.3.14</sub> через молекулу воды происходит одновременное протонирование атома углерода и депротонирование атома азота. Такая синхронная миграция протонов характеризуется небольшим барьером активации  $\Delta G^\ddagger = 1.5$  ккал/моль. Комплекс (2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пирролид·H<sub>2</sub>O **3.3.14** ( $\Delta H = -77.8$  ккал/моль) оказывается на 0.6 ккал/моль менее устойчив, чем **3.3.11**. Это, возможно, в первую очередь связано с водородными связями, образующимися в комплексе, поскольку разница в устойчивости нейтральных форм изомеров – 2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол **3.3.9** и 2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола **3.3.10** – составляет  $\Delta H = 1.2$  ккал/моль в пользу алленового изомера.

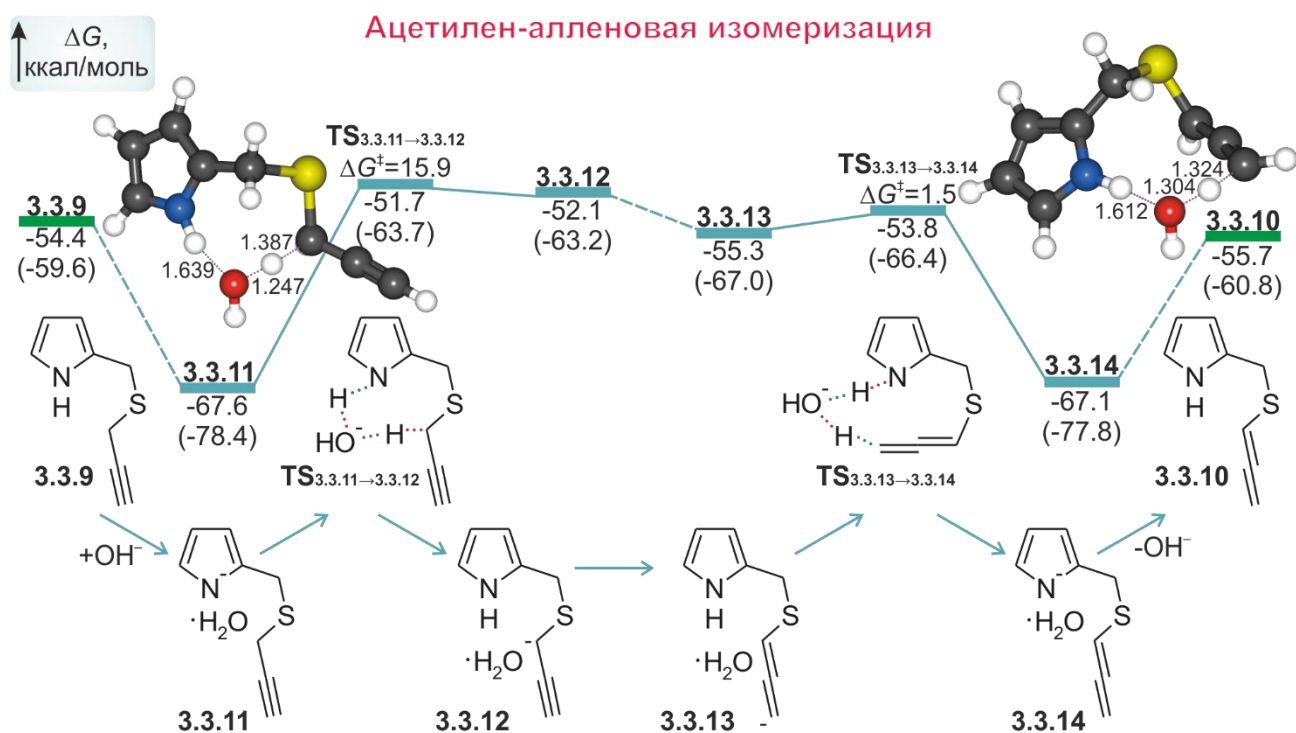


Рисунок 3.3.4 – Энергетический профиль и схема реакции ацетилен-алленовой изомеризации 2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола, структуры переходных состояний, Δ*G* и Δ*H* (в скобках) реакции в ккал/моль

Таким образом, ацетилен-алленовая изомеризация 2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола осуществляется с невысоким активационным барьером  $\Delta G^{\ddagger} = 15.9$  ккал/моль и может легко приводить к образованию близкого по энергии 2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола.

### 3.3.4 Внутримолекулярная циклизация

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 **3.3.11** и **3.3.14** может происходить путём присоединения пирролид-иона по интернальному или терминальному атомам ненасыщенного фрагмента с

образованием аннелированных к пирролу 6-членных тиазиновых и 7-членных тиазепановых циклов, соответственно (Рисунок 3.3.5).

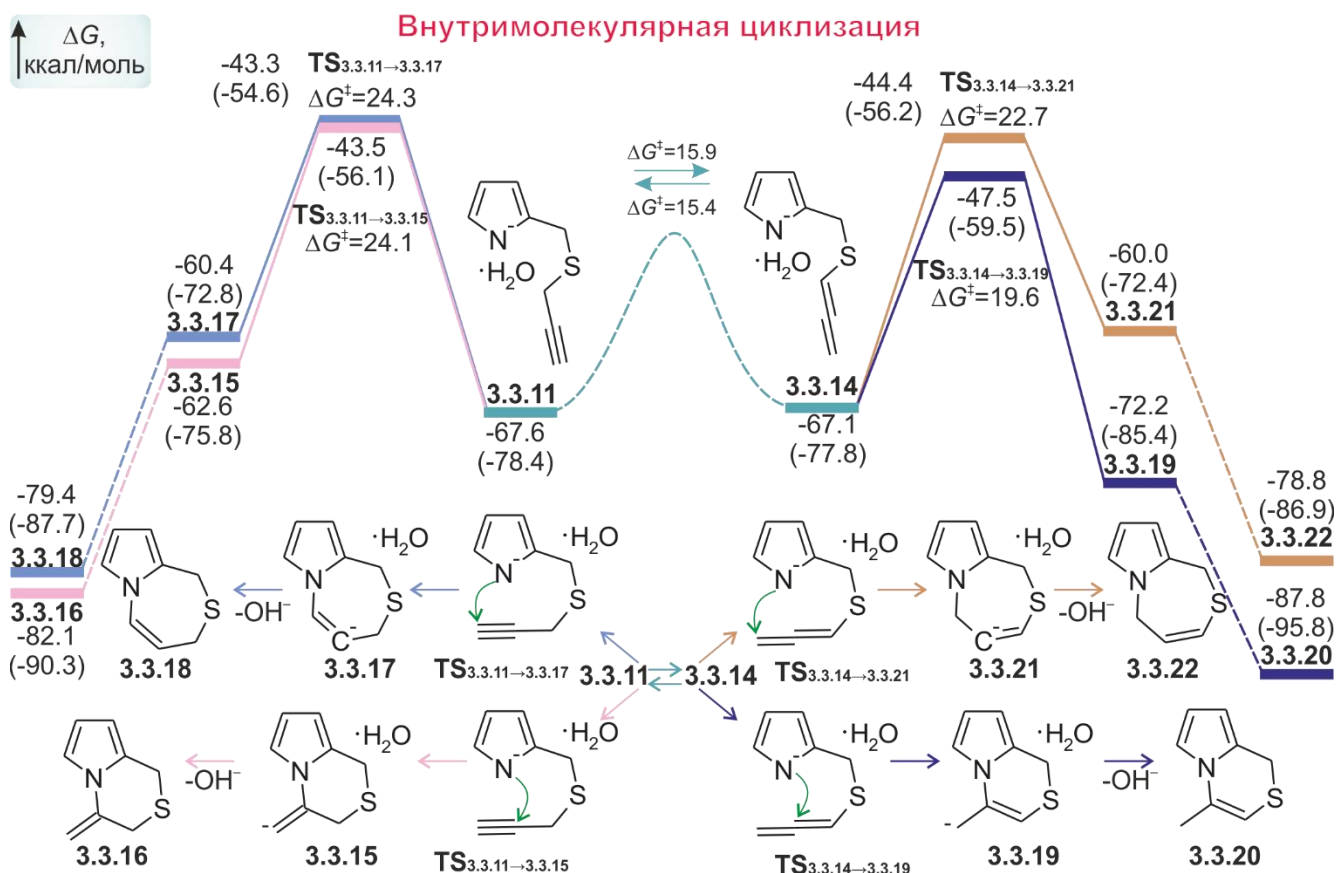


Рисунок 3.3.5 – Энергетические профили и схемы внутримолекулярных циклизаций **3.2.11** и **3.2.14**,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) реакции в ккал/моль

Внутримолекулярное нуклеофильное присоединение пирролид-иона по интернальному атому пропаргильного фрагмента **3.3.11** через переходное состояние  $\text{TS}_{3.3.11 \rightarrow 3.3.15}$  (Рисунок 3.3.6) осуществляется с активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 24.1$  ккал/моль. Безбарьерное протонирование промежуточного аниона в **3.3.15** молекулой воды приводит к формированию 4-метилен-3,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазина **3.3.16**. Энтальпия образования **3.3.16** из исходных 1*H*-пиррол-2-илметантиола и пропаргилхлорида составляет  $\Delta H = -90.3$  ккал/моль. 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 **3.3.18** ( $\Delta H = -87.7$  ккал/моль).

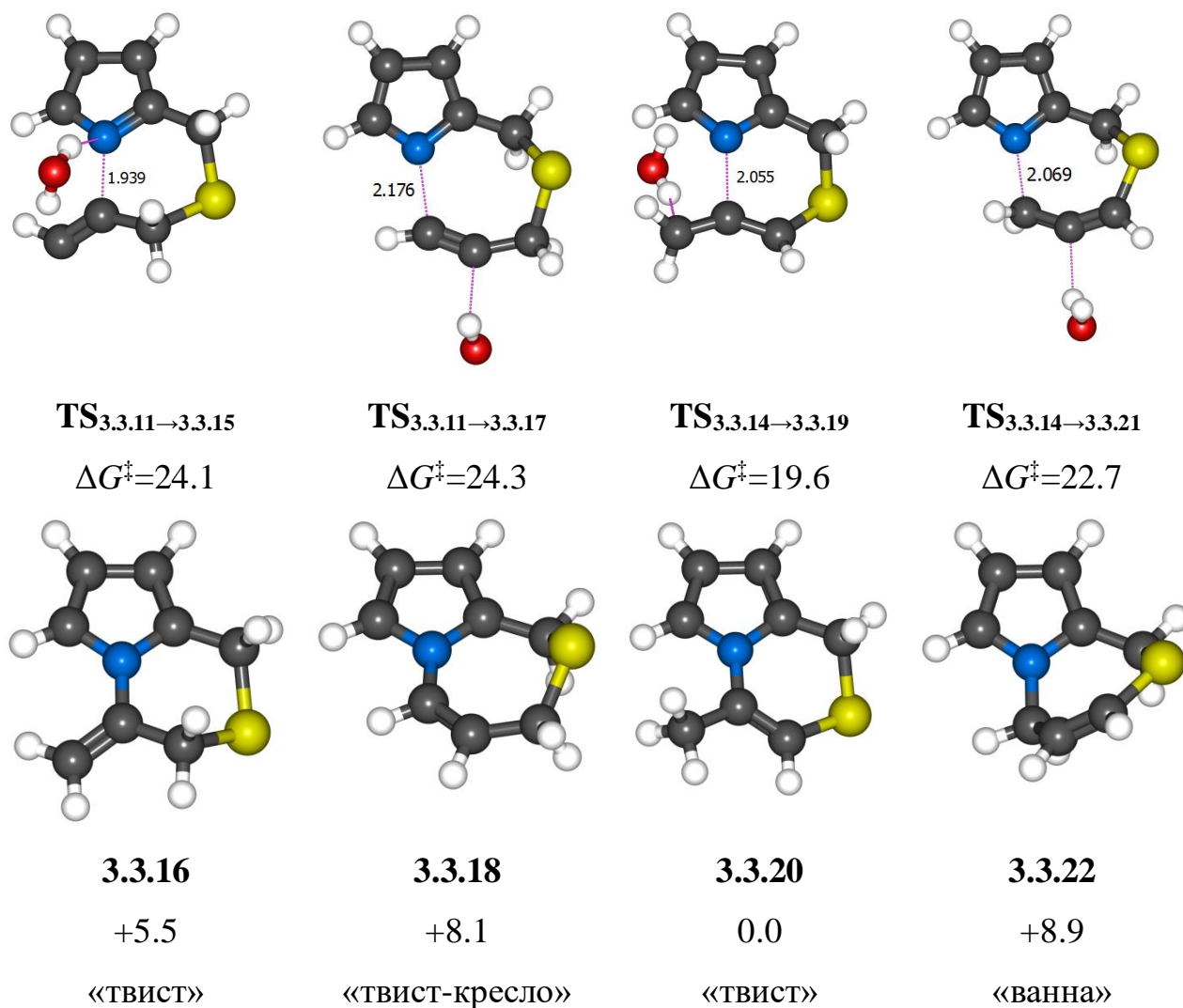


Рисунок 3.3.6 – Структуры переходных состояний циклизации и полученных тиазиновых и тиазепановых циклов, энергии активации  $\Delta G^\ddagger$  и относительные энтальпии  $\Delta H$  в ккал/моль

Нуклеофильное присоединение пирролид-иона по интернальному атому в **3.3.14** осуществляется с активационным барьером  $\Delta G^\ddagger=19.6$  ккал/моль и характеризуется переходным состоянием  $\text{TS}_{3.3.14 \rightarrow 3.3.19}$  (Рисунок 3.3.6). Протонирование карбаниона в интермедиате **3.3.19** приводит к наиболее устойчивому среди рассмотренных аннелированных ансамблей 4-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазину **3.3.20** ( $\Delta H = -95.8$  ккал/моль). В то же время циклизация по терминальному атому алленового фрагмента с образованием 1*H*,3*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазепина **3.3.22** оказывается кинетически ( $\Delta G^\ddagger=22.7$  ккал/моль) и термодинамически ( $\Delta H = -86.9$  ккал/моль) менее предпочтительна.

Таким образом, при внутримолекулярной циклизации 2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола и 2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола могут быть получены шести- (**3.3.16** и **3.3.20**) и семичленные (**3.3.18** и **3.3.22**) циклы, аннелированные к пирролу. Среди них наиболее устойчивым оказывается **3.3.20** ( $\Delta H = -95.8$  ккал/моль), затем **3.3.16** ( $\Delta H = -90.3$  ккал/моль), и близкими по энергии оказываются семичленные **3.3.18** ( $\Delta H = -87.7$  ккал/моль) и **3.3.22** ( $\Delta H = -86.9$  ккал/моль). В целом для случаев присоединения по пропаргильной группе характерны более высокие активационные барьеры, чем для алленового изомера ( $\Delta\Delta G^\ddagger \sim 1.5-5.0$  ккал/моль). Наиболее предпочтительным и кинетически, и термодинамически среди рассмотренных вариантов циклизации является образование 4-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазина **3.3.20**.

### 3.3.5 Образование дизамещенных аддуктов

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 **3.3.11**, так и **3.3.14**, которые при этом могут переходить друг в друга посредством 1,3-прототропной перегруппировки.

Присоединение к **3.3.11** молекулы пропаргилхлорида приводит к формированию предреакционного комплекса **3.3.23** с понижением энтальпии системы (Рисунок 3.3.7). Активационный барьер нуклеофильного замещения хлора 2-[(пропаргилсульфанил)метил]пирролидом, отсчитанный от **3.3.11**, составляет  $\Delta G^\ddagger = 20.4$  ккал/моль. Образуется комплекс *N*-(пропаргил)-2-[(пропаргил-сульфанил)-метил]-1*H*-пиррол·H<sub>2</sub>O·Cl<sup>-</sup> **3.3.24** с понижением энтальпии системы до  $\Delta H = -118.8$  ккал/моль. Диссоциация **3.3.24** на *N*-(пропаргил)-2-[(пропаргил-сульфанил)-метил]-1*H*-пиррол **3.3.25** и комплекс H<sub>2</sub>O·Cl<sup>-</sup> происходит с повышением энтальпии на 4.1 ккал/моль.

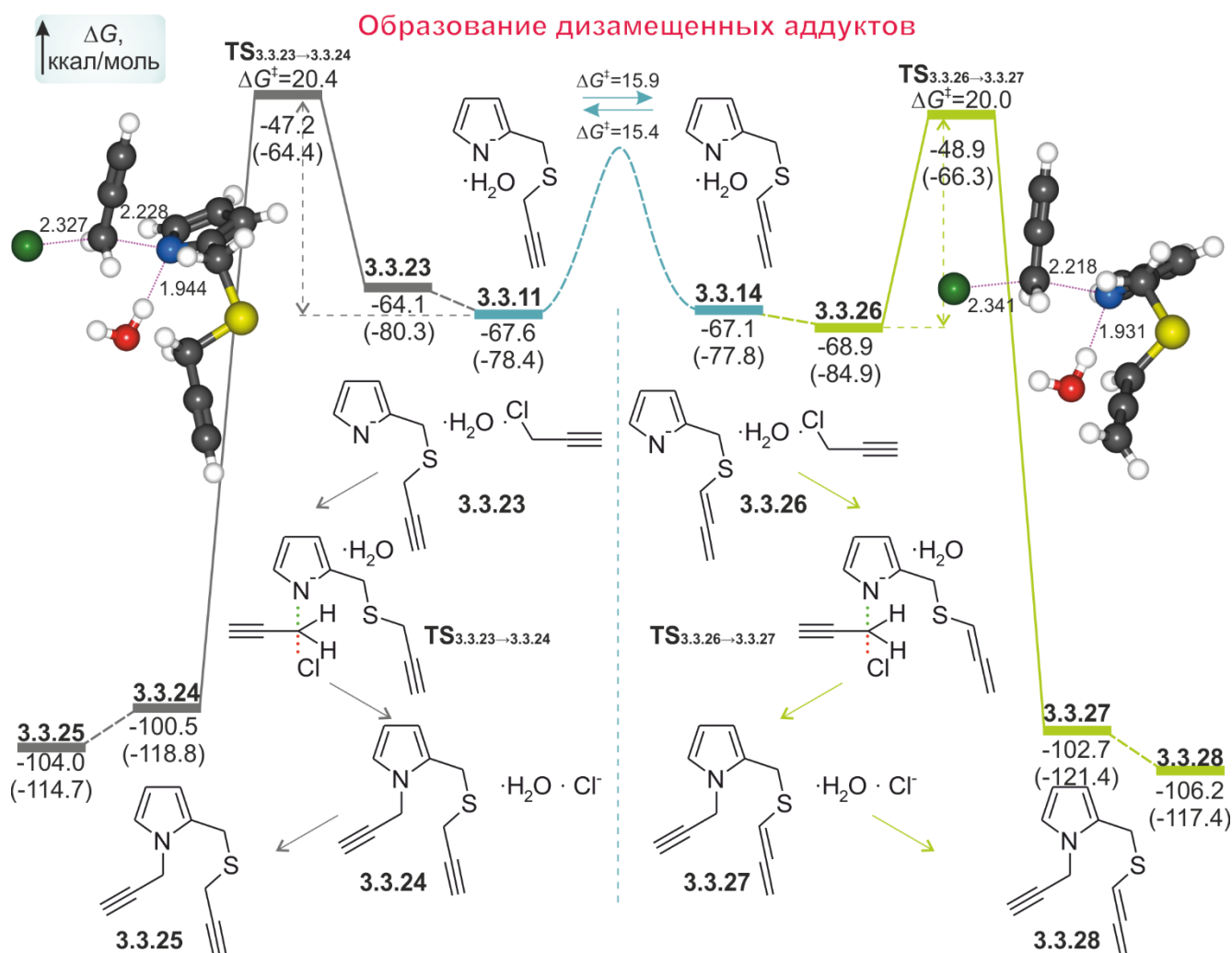


Рисунок 3.3.7 – Энергетический профиль и схема образования дизамещённых аддуктов, структуры переходных состояний,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) реакции в ккал/моль

Образование предреакционного комплекса 2-[(аллилсульфанил)-метил]пирролид $\cdot$ H<sub>2</sub>O $\cdot$ HC $\equiv$ C–CH<sub>2</sub>Cl **3.3.26** связано с понижением энтальпии системы на 7.1 ккал/моль относительно **3.3.14**. В данном случае активационный барьер S<sub>N</sub>2-реакции, отсчитанный от **3.3.26**, составляет  $\Delta G^\ddagger = 20.0$  ккал/моль. Постреакционный комплекс **3.3.27** ( $\Delta H = -121.4$  ккал/моль) диссоциирует на *N*-(пропаргил)-2-[(аллилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол **3.3.28** и H<sub>2</sub>O $\cdot$ Cl<sup>-</sup> с повышением энтальпии на 3.0 ккал/моль.

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 **3.3.14** более вероятной. Таким образом, образование

дизамещенного аддукта **3.3.28** 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.

### 3.3.6 Возможные перегруппировки дизамещенных аддуктов

Как и монозамещенные аддукты, диаддукты могут претерпевать 1,3-прототропные перегруппировки с образованием новых изомерных продуктов. В данном разделе рассмотрены некоторые возможные их превращения (Рисунок 3.3.8).

Присоединение гидроксид-иона к **3.3.25** приводит к формированию предреакционного комплекса *N*-(пропаргил)-2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол· $\text{HO}^-$  **3.3.29**. Отрыв протона может происходить от  $-\text{CH}_2$ -группы как *N*-, так и *S*-пропаргильного заместителя. Депротонирование *N*-пропаргильной группы происходит с активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 9.5$  ккал/моль (отсчитано от **3.3.25**) с образованием промежуточного комплекса **3.3.30**. Однако протонирование терминального атома в **3.3.30** 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 **3.3.31** относительно исходных реагентов составляет  $\Delta H = -117.3$  ккал/моль и свидетельствует о возможности его существования (Рисунок 3.3.9).

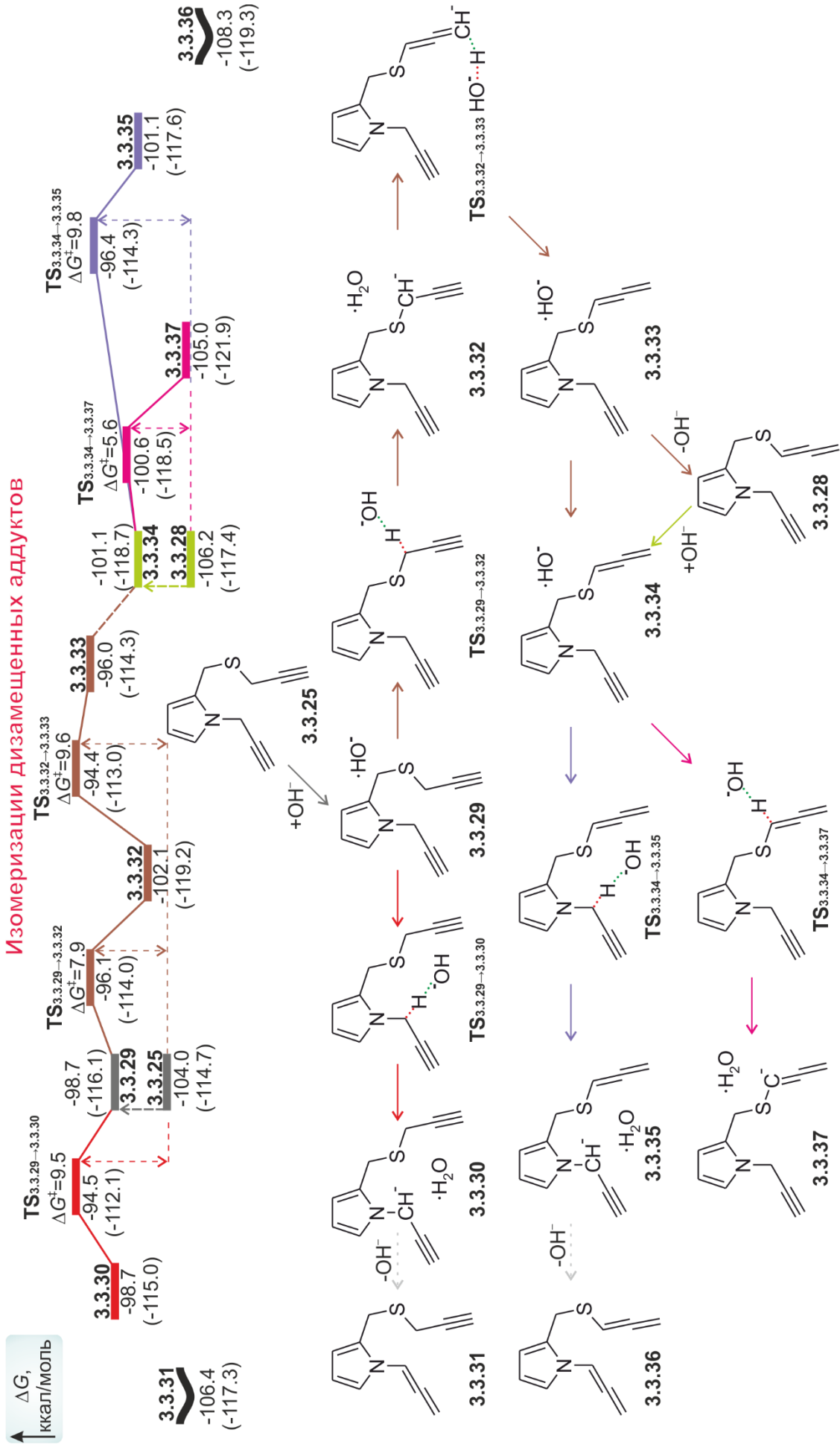


Рисунок 3.3.8 – Энергетические профили и схемы реакций 1,3-протоотропных перегруппировок дизамещенных аддуктов,  $\Delta G$  и  $\Delta H$  (в скобках) реакции в ккал/моль

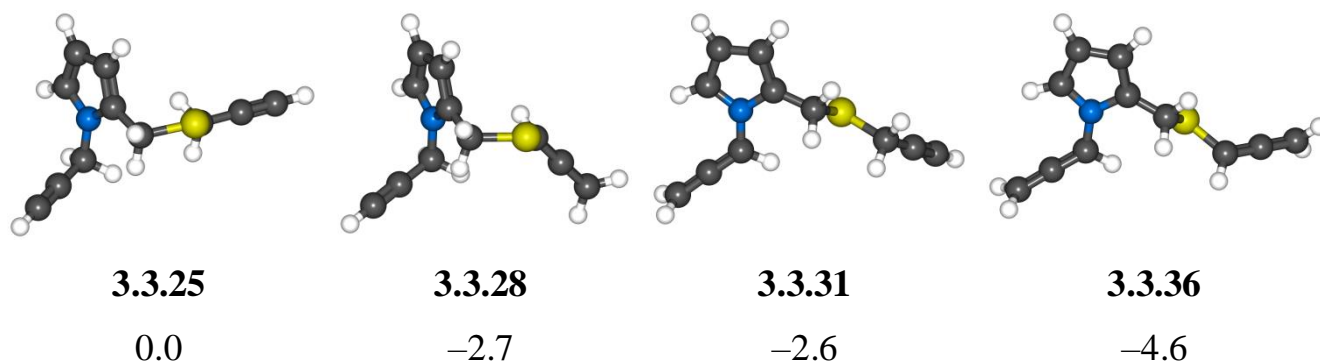


Рисунок 3.3.9 – Структуры дизамещенных аддуктов 1*H*-пиррол-2-илметантиола и пропаргилхлорида, относительная энтальпия  $\Delta H$  в ккал/моль

Депротонирование *S*-пропаргильного заместителя в **3.3.29** осуществляется с активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 7.9$  ккал/моль. При спуске из **TS**<sub>3.3.29→3.3.32</sub> молекула воды мигрирует к терминальному атому с образованием комплекса **3.3.32**. Протонирование атома углерода через **TS**<sub>3.3.32→3.3.33</sub> приводит к образованию комплекса *N*-(пропаргил)-2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол·НО<sup>-</sup> **3.3.33**. Поскольку **TS**<sub>3.3.32→3.3.33</sub> выше по энергии, чем **TS**<sub>3.3.29→3.3.32</sub>, а **3.3.32** мене выгодно, чем **3.3.25**, суммарный активационный барьер изомеризации *N*-(пропаргил)-2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола в *N*-(пропаргил)-2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол составляет  $\Delta G^\ddagger = 9.6$  ккал/моль. Диссоциация комплекса **3.3.33** приводит к образованию **3.3.28**.

Поворот *S*-алленильной группы в **3.3.33** приводит к более стабильному комплексу *N*-(пропаргил)-2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол·НО<sup>-</sup> **3.3.34**, в котором гидроксид-ион координирован протонами СН<sub>2</sub>-группы *N*-пропаргильного, СН<sub>2</sub>-группы сульфанилметильного и СН-группы *S*-алленильного заместителей. Депротонирование *N*-пропаргильной группы происходит с барьером активации  $\Delta G^\ddagger = 9.8$  ккал/моль (отсчитано от более выгодного **3.3.28**) и приводит к образованию промежуточного комплекса **3.3.35**. Как и в случае с **3.3.30**, протонирование терминального атома не происходит: энергия при сканировании поверхности только повышается без локализации стационарных точек. Как и в случае с **3.3.31**, рассчитав отдельную протонированную структуру, мы оценили устойчивость такой молекулы относительно исходных реагентов:

энтальпия образования *N*-(алленил)-2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола **3.3.36** составляет  $\Delta H = -119.3$  ккал/моль.

Отрыв протона от -СН-группы *S*-алленильного заместителя в **3.3.34** происходит с еще меньшим активационным барьером  $\Delta G^\ddagger = 5.6$  ккал/моль и приводит к образованию более устойчивого по сравнению с **3.3.35** промежуточного комплекса **3.3.37**. Однако данное направление является тупиковым, и этот анион далее не может изомеризоваться.

Таким образом, **3.3.25** легко может изомеризоваться в более выгодный **3.3.28**, тогда как путь в **3.3.31** не реализуется. В свою очередь, из **3.3.28** один путь с образованием **3.3.36** не реализуется, а второй приводит к тупиковому аниону **3.3.37**. По энергетической предпочтительности ( $\Delta H$ ) изомерные дизамещенные аддукты распределены следующим образом **3.3.25** ( $-114.7$ ) < **3.3.31** ( $-117.3$ ) < **3.3.28** ( $-117.4$ ) < **3.3.36** ( $-119.3$ ) с явной предпочтительностью алленовых структур. Однако с учётом всех рассмотренных характеристик наиболее вероятным является образование дизамещенного *N*-(пропаргил)-2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола **3.3.28**.

\*\*\*

Проведенное квантовохимическое исследование возможных взаимодействий 1*H*-пиррол-2-илметантиола и пропаргилхлорида в суперосновной среде показывает, что в данной реакции может быть получен ряд ценных гетероциклических соединений.

Большая кислотность тиолов по сравнению с пирролами в DMSO предопределила большую предпочтительность образования *S*-аниона на первой стадии. Значительно меньший активационный барьер нуклеофильного замещения с участием *S*-аниона ( $\Delta G^\ddagger = 15.7$  ккал/моль) по сравнению с *N*-анионом ( $\Delta G^\ddagger = 19.6$  ккал/моль) позволяет исключить образование продуктов связанных с (*N*-пропаргил-пиррол-2-ил)метантиолом **3.3.6**.

Ацетилен-алленовая изомеризация 2-[(пропаргилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола **3.3.9** в изомерный 2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол **3.3.10** в

суперосновной среде осуществляется легко ( $\Delta G^\ddagger = 15.9$  ккал/моль). Близкая энергия комплексов анионов этих изомеров с молекулой воды (**3.3.11** и **3.3.14**), которые могут существовать в реакционной системе, может способствовать установлению лабильного равновесия.

Внутримолекулярная циклизация **3.3.11** и **3.3.14** по терминальному или интернальному атомам может приводить к ряду аннелированных 6-членных пирроло-тиазиновых и 7-членных пирроло-тиазепановых ансамблей. Однако среди рассмотренных циклов наиболее предпочтительным и кинетически ( $\Delta G^\ddagger = 19.6$  ккал/моль), и термодинамически ( $\Delta H = -95.8$  ккал/моль) является образование 4-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазина **3.3.20**.

Избыток пропаргилхлорида по отношению к исходному 1*H*-пиррол-2-илметантиолу может приводить к образованию дизамещенных аддуктов. Взаимодействие **3.3.11** и **3.3.14** со второй молекулой пропаргилхлорида происходит с близкими активационными барьерами ( $\Delta G^\ddagger = 20.4$  ккал/моль и  $\Delta G^\ddagger = 20.0$  ккал/моль), однако более вероятным является образование *N*-(пропаргил)-2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола **3.3.28** из **3.3.14**. Рассмотрение различных вариантов изомеризации дизамещенных аддуктов показывает, что наиболее вероятным является существование в реакционной смеси **3.3.28**.

Таким образом, в реакции 1*H*-пиррол-2-илметантиола и пропаргилхлорида в суперосновной среде может наблюдаться следующий состав продуктов: монозамещенный алленовый изомер 2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол **3.3.10**, конденсированный ансамбль 5+6 – 4-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазин **3.3.20** и дизамещенный аддукт *N*-(пропаргил)-2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол **3.3.28** с пропаргильной и алленильной группами в одной молекуле. Лимитирующей стадией образования **3.3.20** является внутримолекулярная циклизация ( $\Delta G^\ddagger = 19.6$  ккал/моль), а для **3.3.28** – второе нуклеофильное замещение ( $\Delta G^\ddagger = 20.0$  ккал/моль). Это отличается от случая с 1*H*-пиррол-2-илметанолом, когда лимитирующей стадией образования всех продуктов была первая реакция  $S_N2$  с участием *N*-аниона ( $\Delta G^\ddagger = 21.5$  ккал/моль) [17]. В то же время близость

активационных барьеров лимитирующих стадий позволяет ожидать протекание реакции с 1*H*-пиррол-2-илметантиолом в схожих с 1*H*-пиррол-2-илметанолом условиях:  $T = 25-35^{\circ}\text{C}$ . На состав продуктов реакции в большей степени будет влиять соотношение исходных реагентов в реакционной смеси.

Данная работа показывает возможность синтеза такого рода соединений без использования многостадийных методик [68] и экзотических реагентов [69] в легкодоступных и высокоактивных суперосновных средах. В отличие от продемонстрированного ранее теоретически и экспериментально способа получения пирроло-оксазиновых ансамблей [17], рассмотренная в данной работе реакция может осуществляться без вовлечения в нуклеофильное замещение пиррольного цикла, а с участием заместителя во втором положении цикла, и приводить к изменению положения заместителя в аннелированном к пирролу цикле.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках диссертационного исследования выработаны методические аспекты квантовохимического моделирования суперосновных систем, и изучены механизмы сборок гетероциклических соединений с пиррольным ядром (4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола, пирроло-оксазинов, пирроло-оксазепанов, пирроло-тиазинов, пирроло-тиазепанов) под действием супероснований.

На примере реакций нуклеофильного замещения, винилирования, этилирования и 1,3-прототропной изомеризации показано, что каждая из моделей суперосновного центра PENTA и ANION адекватно передаёт как геометрии комплексов, так и соотношение активационных барьеров различных взаимодействий. Это позволяет использовать анионную модель для моделирования реакций, когда природа основания не оказывает существенного влияния. Впервые успешно применён к диметилсульфоксиду подход для учёта изменения энтропии при переходе из газовой фазы в раствор. Продемонстрирована высокая надёжность подходов CBS-Q//B3 и B2PLYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31+G\* для описания реакций ацетиленов, осуществляемых под действием супероснований. В то же время показано, CBS-Q//B3 предоставляет наилучшие оценки относительно CCSD(T)/6-311+G\*\*//CCSD/6-31+G\* для изомеризации метоксипропина в метоксиаллен.

Исследование (MP2/6-311++G\*\*//B3LYP/6-31+G\*) гидратных комплексов  $\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO} \cdot n\text{DMSO}$  ( $n = 1, 2$ ) показало лёгкость миграции молекулы воды внутри комплексов, её выход из комплекса оказывается невыгодным. Необходимость явного учёта молекулы воды при расчётах обусловлена значительным влиянием гидратации на активность нуклеофила.

Впервые в рамках единого теоретического подхода описана вся последовательность стадий механизма реакции Трофимова и последующее винилирование 1*H*-пиррола ацетиленом.

Показано, что винилоксиамин не может быть зафиксирован в качестве промежуточного продукта вследствие меньшей устойчивости по сравнению с

изомерным *O*-винилоксимом. Винилоксиамин либо возвращается в предшествующий *O*-винилоксим, либо, подвергаясь [3,3]-сигматропному сдвигу, перегруппировывается в иминоальдегид.

Иминоальдегид не фиксируется в промежуточных продуктах, поскольку ему предшествует высокоэкзотермичная стадия [3,3]-сигматропного сдвига, а затем следует низкобарьерная циклизация в 5-гидроксипирролин. Таким образом, иминоальдегид, обладая большим запасом энергии, с высокой скоростью преобразуется в 5-гидроксипирролин.

Установлено, что прямая внутримолекулярная дегидратация 5-гидроксипирролина с образованием 3*H*-пиррола невозможна в условиях эксперимента вследствие высокого активационного барьера. 5-Гидроксипирролин может вступать в реакцию *O*-винилирования ацетиленом с образованием 5-винилоксипирролина. Последний является одним из ключевых интермедиатов реакции Трофимова, позволяющим миновать высокоэнергетическую стадию внутримолекулярной дегидратации.

Наиболее вероятны два реакционных маршрута из 5-винилоксипирролина в 3*H*-пиррол: одновременное депротонирование атома углерода в 4 положении гидроксид-ионом и отрыв из 5-го положения аниона винилового спирта, а также серия превращений, инициируемая присоединением гидроксид-иона к двойной C=N связи пирролинового цикла.

Перегруппировка 3*H*-пиррола в 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол происходит без активационного барьера с понижением энтальпии системы. Лимитирующей стадией сборки 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола из циклогексаноксима и ацетилена в суперосновной среде является винилирование оксима.

Винилирование 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола осуществляется с бóльшим активационным барьером, чем лимитирующая стадия его образования (винилирование оксима), что согласуется с кинетическими исследованиями.

Методами квантовой химии изучена реакция 1*H*-пиррол-2-илметанола с пропаргилхлоридом в суперосновной среде KOH/DMSO. Она запускается легким образованием активного *N*-центрированного нуклеофила (2-

(гидроксиметил)пирролид), который далее замещает атом хлора в пропаргилхлориде ( $S_N2$ -реакция) с образованием *N*-пропаргилпиррол-2-илметанола. Эта стадия является скоростью-определяющей для образования всех возможных в этой системе продуктов. Невысокий активационный барьер ацетилен-алленовой изомеризации *N*-пропаргилпиррол-2-илметанола соответствует полному его переходу в экспериментально наблюдаемый *N*-алленилпиррол-2-илметанол, который, в свою очередь, является прекурсором на пути образования следующих продуктов: самого термодинамически стабильного *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррола и целевого 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазина. 3-Метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин образуется в результате внутримолекулярной циклизации *N*-алленилпиррол-2-илметанола при атаке спиртовой группы по интернальному атому алленового фрагмента, а *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррол получается в результате  $S_N2$ -реакции *N*-алленилпиррол-2-илметанола со второй молекулой пропаргилхлорида. Оптимизация условий реакции сотрудниками ИрИХ СО РАН с варьированием трех основных параметров: соотношение исходных реагентов, количество щелочи и степень разбавления – позволила добиться высокой селективности по всем трем продуктам, представляющим явную синтетическую ценность.

В результате проведенного квантовохимического исследования удалось теоретически оценить возможный состав продуктов и даже предсказать один из них, ранее неизвестный экспериментаторам дизамещенный аддукт. Установленные закономерности открывают путь к направленному синтезу трех широких рядов важных органических соединений: бифункциональным *N*-алленил-гидроксиметил-пирролам и их пропаргильевым эфирам – ценным строительным блокам и интермедиатам для применения в синтезе соединений с различными свойствами, а также аннелированным пирролооксазинам – важным гетероциклическим ансамблям.

Проведено прогнозное моделирование механизма возможной реакции 1*H*-пиррол-2-илметантиола с пропаргилхлоридом в суперосновной среде. Методами квантовой химии установлено, что в этой реакции может наблюдаться

следующий состав продуктов: монозамещенный алленовый изомер 2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол, конденсированный пирроло-тиазиновый ансамбль – 4-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазин и дизамещенный аддукт *N*-(пропаргил)-2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррол с пропаргильной и алленильной группами в одной молекуле. Лимитирующей стадией образования 4-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]тиазина является внутримолекулярная циклизация, а для *N*-(пропаргил)-2-[(алленилсульфанил)метил]-1*H*-пиррола – второе нуклеофильное замещение. Это отличается от случая с 1*H*-пиррол-2-илметанолом, когда лимитирующей стадией образования всех продуктов была первая реакция S<sub>N</sub>2 с участием *N*-аниона. В то же время близость активационных барьеров лимитирующих стадий позволяет ожидать протекание реакции с 1*H*-пиррол-2-илметантиолом в схожих с 1*H*-пиррол-2-илметанолом условиях: T= 25-35°C. На состав продуктов реакции в большей степени будет влиять соотношение исходных реагентов в реакционной смеси.

Данное прогнозируемое квантовохимическое моделирование механизма реакции показывает возможность синтеза такого рода соединений без использования многостадийных методик в легкодоступных и высокоактивных суперосновных средах. В отличие от продемонстрированного ранее теоретически и экспериментально способа получения пирроло-оксазиновых ансамблей, рассмотренная в данной работе реакция может осуществляться без вовлечения в нуклеофильное замещение пиррольного цикла, а с участием заместителя во втором положении цикла, и приводить к изменению положения заместителя в аннелированном к пирролу цикле.





Согласно изложенному выше 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 ацетилена 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  $\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$  оказывается невыгодным, повышение энтальпии составляет  $\sim 10$ - $12$  ккал/моль;
  - 2.3. Молекула воды осуществляет транспорт протона на большие расстояния внутри комплекса ( $\sim 5$  Å), 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-винилоксипирролин 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<sub>N</sub>2-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//B3) 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.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

DMSO	– Dimethyl sulfoxide, Диметилсульфоксид, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$
ППЭ	– Поверхность потенциальной энергии
TS	– Transition State, переходное состояние
IRC	– Intrinsic Reaction Coordinate – внутренняя координата реакции
LQA	– Local Quadratic Approximation – локальная квадратичная аппроксимация
DFT	– Density Functional Theory – метод функционала плотности
B3LYP	– Becke-Lee-Young-Parr – гибридный функционал
B2PLYP	– Becke and Perturbational Lee-Young-Parr – двойной гибридный функционал
MP $n$	– Moeller-Plesset – теория возмущений Меллера-Плессе $n$ -го порядка
G $n$	– Метод Gaussian – $n$
CCSD и CCSD(T)	– Coupled Cluster Single Double (Triple) – метод связанных кластеров с учетом одно-, двух-, трехкратных возбуждений
CBS	– Complete Basis Set – метод полного базисного набора
PCM	– Polarizable Continuum Model – модель поляризуемого континуума
IEF PCM	– Integral Equation Formulation Polarizable Continuum Model – модель поляризуемого континуума в интегральной формулировке
	– Атом водорода
	– Атом углерода
	– Атом азота
	– Атом кислорода



– Атом серы



– Атом хлора



– Атом калия

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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<sup>t</sup>)/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. Schmidt, 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. 3H-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 3H-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/CH<sub>3</sub>OH/C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> system / N.M. Vitkovskaya, E.Y. Larionova, V.B. Kobychhev, N. V Kaempff, 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—CH<sub>2</sub>—C≡CH (X = H, Me, NMe<sub>2</sub>, OMe, F, SMe): an ab initio study / V.B. Kobychhev, 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 Polyyenes: 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 1H-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. Superacid // *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*. — Research Triangle Park, NC : IUPAC.
  20. Pozharskii, A.F. Heterocyclic superbases: retrospective and current trends / A.F. Pozharskii, V.A. Ozeryanskii, E.A. Filatova // *Chem. Heterocycl. Compd.* — 2012. — V. 48, N. 1. — P. 200–219.
  21. Schlosser, M. Superbases for organic synthesis / M. Schlosser // *Pure Appl. Chem.* — 1988. — V. 60, N. 11. — P. 1627–1634.
  22. Base-Mediated Selective Synthesis of Diversely Substituted N -Heterocyclic Enamines and Enaminones by the Hydroamination of Alkynes / M. Joshi, M. Patel, R. Tiwari, A.K. Verma // *J. Org. Chem.* — 2012. — V. 77, N. 13. — P. 5633–5645.
  23. Tzalis, D. Cesium hydroxide catalyzed addition of alcohols and amine derivatives to alkynes and styrene / D. Tzalis, C. Koradin, P. Knochel // *Tetrahedron Lett.* — 1999. — V. 40, N. 34. — P. 6193–6195.
  24. Dimethyl Sulfoxide/Potassium Hydroxide: A Superbase for the Transition Metal-Free Preparation of Cross-Coupling Products / Y. Yuan, I. Thomé, S.H. Kim, D. Chen, A. Beyer, J. Bonnamour, E. Zuidema, S. Chang, C. Bolm // *Adv. Synth. Catal.* — 2010. — V. 352, N. 17. — P. 2892–2898.
  25. Antimycobacterial compounds. New pyrrole derivatives of BM212 / M. Biava, G.C. Porretta, D. Deidda, R. Pompei, A. Tafi, F. Manetti // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — V. 12, N. 6. — P. 1453–1458.
  26. In search of new cures for tuberculosis. / M. Protopopova, E. Bogatcheva, B. Nikonenko, S. Hundert, L. Einck, C.A. Nacy // *Med. Chem.* — 2007. — V. 3, N. 3. — P. 301–316.
  27. Biosynthesis of the red antibiotic, prodigiosin, in *Serratia*: identification of a

- novel 2-methyl-3-N-amylyl-pyrrole (MAP) assembly pathway, definition of the terminal condensing enzyme, and implications for undecylprodigiosin biosynthesis in *Streptomyces* / N.R. Williamson, H.T. Simonsen, R.A.A. Ahmed, G. Goldet, H. Slater, L. Woodley, F.J. Leeper, G.P.C. Salmond // *Mol. Microbiol.* — 2005. — V. 56, N. 4. — P. 971–989.
28. Synthesis, characterization and biological activities of novel substituted formazans of 3,4-dimethyl-1H-pyrrole-2-carbohydrazide derivatives / J.D. Bhosale, A.R. Shirolkar, U.D. Pete, C.M. Zade, D.P. Mahajan, C.D. Hadole, S.D. Pawar, U.D. Patil, R. Dabur, R.S. Bendre // *J. Pharm. Res.* — 2013. — V. 7, N. 7. — P. 582–587.
29. N-Substituted Pyrrole Derivative 12m Inhibits HIV-1 Entry by Targeting Gp41 of HIV-1 Envelope Glycoprotein / J. Qiu, T. Liang, J. Wu, F. Yu, X. He, Y. Tian, L. Xie, S. Jiang, S. Liu, L. Li // *Front. Pharmacol.* — 2019. — V. 10.
30. Design, synthesis and biological evaluation of 3-substituted 2,5-dimethyl-N-(3-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl)pyrroles as novel potential HIV-1 gp41 inhibitors / X.-Y. He, P. Zou, J. Qiu, L. Hou, S. Jiang, S. Liu, L. Xie // *Bioorg. Med. Chem.* — 2011. — V. 19, N. 22. — P. 6726–6734.
31. Synthesis and biological evaluation of pyrrole-based chalcones as CYP1 enzyme inhibitors, for possible prevention of cancer and overcoming cisplatin resistance / I.S. Williams, P. Joshi, L. Gatchie, M. Sharma, N.K. Satti, R.A. Vishwakarma, B. Chaudhuri, S.B. Bharate // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2017. — V. 27, N. 16. — P. 3683–3687.
32. Pyrrole: An insight into recent pharmacological advances with structure activity relationship / S. Ahmad, O. Alam, M.J. Naim, M. Shaquiquzzaman, M.M. Alam, M. Iqbal // *Eur. J. Med. Chem.* — 2018. — V. 157. — P. 527–561.
33. Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics / V. Bhardwaj, D. Gumber, V. Abbot, S. Dhiman, P. Sharma // *RSC Adv.* — 2015. — V. 5, N. 20. — P. 15233–15266.
34. Paramagnetic pyrrole-based semiconductor molecular material / M. Lazerges, K.I. Chane-Ching, S. Aeiyaach, S. Chelli, B. Peppin-Donnat, M. Billon, C.

- Lombard, F. Maurel, M. Jouini // *J. Solid State Electrochem.* — 2009. — V. 13, N. 2. — P. 231–238.
35. Synthesis and Optical Properties of 2-(Benzo[b]thiophene-3-yl)pyrroles and a New BODIPY Fluorophore (BODIPY=4,4-Difluoro-4-bora-3 a ,4 a -diazas-indacene) / E.Y. Schmidt, B.A. Trofimov, A.I. Mikhaleva, N. V. Zorina, N.I. Protzuk, K.B. Petrushenko, I.A. Ushakov, M.Y. Dvorko, R. Méallet-Renault, G. Clavier, T.T. Vu, H.T.T. Tran, R.B. Pansu // *Chem. - A Eur. J.* — 2009. — V. 15, N. 23. — P. 5823–5830.
36. A click mediated route to a novel fluorescent pyridino-extended calix[4]pyrrole sensor: synthesis and binding studies / A. Rifai, N. AlHaddad, M. Noun, I. Abbas, M. Tabbal, R. Shatila, F. Cazier-Dennin, P.-E. Danjou // *Org. Biomol. Chem.* — 2019. — V. 17, N. 23. — P. 5818–5825.
37. Gossauer, A. *Die Chemie der Pyrrole* / A. Gossauer. — Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 1974.
38. Jones, R.A. *The Chemistry of Pyrroles* / R.A. Jones, G.P. Bean. — 1st ed. — London and New York : Academic Press, 1977. — 538 p.
39. Bellina, F. Synthesis and biological activity of pyrrole, pyrroline and pyrrolidine derivatives with two aryl groups on adjacent positions / F. Bellina, R. Rossi // *Tetrahedron.* — 2006. — V. 62, N. 31. — P. 7213–7256.
40. Estévez, V. Recent advances in the synthesis of pyrroles by multicomponent reactions / V. Estévez, M. Villacampa, J.C. Menéndez // *Chem. Soc. Rev.* — 2014. — V. 43, N. 13. — P. 4633–4657.
41. Europium(III) Triflate-Catalyzed Trofimov Synthesis of Polyfunctionalized Pyrroles / S. Madabhushi, V.S. Vangipuram, K.K.R. Mallu, N. Chinthala, C.R. Beeram // *Adv. Synth. Catal.* — 2012. — V. 354, N. 8. — P. 1413–1416.
42. Hendrickson, J.B. *Organic Chemistry* / J.B. Hendrickson, D.J. Cram, G.S. Hammond. — 3 ed. — New York : McGraw-Hill, 1970. — 1279 p.
43. *Modern Allene Chemistry* / ed. N. Krause, A.S.K. Hashmi. — Weinheim, Germany : Wiley-VCH Verlag GmbH, 2004.
44. Lledó, A. Allenes, versatile unsaturated motifs in transition-metal-catalysed

- [2+2+2] cycloaddition reactions / A. Lledó, A. Pla-Quintana, A. Roglans // *Chem. Soc. Rev.* — 2016. — V. 45, N. 8. — P. 2010–2023.
45. Xing, Y. Applications of the in situ Propargyl-Allenyl Isomerization in Organic Synthesis / Y. Xing, Y. Wei, H. Zhou // *Curr. Org. Chem.* — 2012. — V. 16, N. 13. — P. 1594–1608.
46. Anomalous ligand effect in gold(I)-catalyzed intramolecular hydroamination of alkynes / C.A. Gaggioli, G. Ciancaleoni, L. Biasiolo, G. Bistoni, D. Zuccaccia, L. Belpassi, P. Belanzoni, F. Tarantelli // *Chem. Commun.* — 2015. — V. 51, N. 27. — P. 5990–5993.
47. Organomagnesium-Catalyzed Isomerization of Terminal Alkynes to Allenes and Internal Alkynes / R. Rochat, K. Yamamoto, M.J. Lopez, H. Nagae, H. Tsurugi, K. Mashima // *Chem. - A Eur. J.* — 2015. — V. 21, N. 22. — P. 8112–8120.
48. Fang, Y.-Q. Highly Enantioselective, Intermolecular Hydroamination of Allenyl Esters Catalyzed by Bifunctional Phosphinothioureas / Y.-Q. Fang, P.M. Tadross, E.N. Jacobsen // *J. Am. Chem. Soc.* — 2014. — V. 136, N. 52. — P. 17966–17968.
49. Ambient Schmittel Cyclization Promoted by Chemoselective Triazole-Gold Catalyst / Q. Wang, S. Aparaj, N.G. Akhmedov, J.L. Petersen, X. Shi // *Org. Lett.* — 2012. — V. 14, N. 5. — P. 1334–1337.
50. Insights into the Gold-Catalyzed Propargyl Ester Rearrangement/Tandem Cyclization Sequence: Radical versus Gold Catalysis-Myers-Saito- versus Schmittel-Type Cyclization / E. Rettenmeier, M.M. Hansmann, A. Ahrens, K. Rübenacker, T. Saboo, J. Massholder, C. Meier, M. Rudolph, F. Rominger, A.S.K. Hashmi // *Chem. - A Eur. J.* — 2015. — V. 21, N. 41. — P. 14401–14409.
51. Chen, Y. Gold-Catalyzed Cascade Cyclizations of 1,6-Diynyl Carbonates to Benzo[b]fluorenes Involving Arylation of Oxocarbenium Ion Intermediates and Decarboxylative Etherification / Y. Chen, M. Chen, Y. Liu // *Angew. Chemie Int. Ed.* — 2012. — V. 51, N. 26. — P. 6493–6497.
52. Base-Catalyzed Cyclization of 1,6-Diynyl Carboxylates Involving Propargyl-Allenyl Isomerization: Efficient Synthesis of Benzo[b]fluorene and Its Analogues

- / N. Sun, X. Xie, G. Wang, H. Chen, Y. Liu // *Adv. Synth. Catal.* — 2017. — V. 359, N. 8. — P. 1394–1401.
53. Trofimov, B.A. Acetylene: new prospects of classical reactions / B.A. Trofimov, N.K. Gusarova // *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)*. — 2007. — V. 76, N. 6. — P. 507–527.
54. Fenández, I. On the base-induced isomerization of cyclic propargylamides to cyclic allenamides / I. Fenández, M.I. Monterde, J. Plumet // *Tetrahedron Lett.* — 2005. — V. 46, N. 36. — P. 6029–6031.
55. Transition metal-free stereoselective  $\alpha$ -vinylation of cyclic ketones with arylacetylenes in the superbasic catalytic triad potassium hydroxide/*tert*-butyl alcohol/dimethyl sulfoxide / B.A. Trofimov, E.Y. Schmidt, N. V Zorina, E. V Ivanova, I.A. Ushakov, A.I. Mikhaleva // *Adv. Synth. Catal.* — 2012. — V. 354, N. 9. — P. 1813–1818.
56. Copper(II)-Promoted Cyclization/Difunctionalization of Allenols and Allenylsulfonamides: Synthesis of Heterocycle-Functionalized Vinyl Carboxylate Esters / B.J. Casavant, Z.M. Khoder, I.A. Berhane, S.R. Chemler // *Org. Lett.* — 2015. — V. 17, N. 24. — P. 5958–5961.
57. Expeditious Scalable Catalyst-Free One-Pot Synthesis of 4-Alkoxy-5-amino-3-methylthiophene-2-carbonitriles via Sequential Reactions- of Lithiated Alkoxyallenes with Isothiocyanates and 2-Bromoacetonitrile / N. Nedolya, O. Tarasova, A. Albanov, B. Trofimov // *Synthesis (Stuttg.)*. — 2018. — V. 50, N. 09. — P. 1891–1900.
58. Kim, S. Copper-Catalyzed Intramolecular Hydroalkoxylation of  $\alpha$ -(1-Hydroxy-1-alkyl- and -aryl)methylallenoates by a 5- Endo Mode for Preparation of 2-Alkyl- and 2-Aryl-2,5-dihydrofurans / S. Kim, P.H. Lee // *J. Org. Chem.* — 2012. — V. 77, N. 1. — P. 215–220.
59. Taskaya, S. Gold-catalyzed formation of pyrrolo- and indolo-oxazin-1-one derivatives: The key structure of some marine natural products / S. Taskaya, N. Menges, M. Balci // *Beilstein J. Org. Chem.* — 2015. — V. 11. — P. 897–905.
60. Reinus, B. A Copper-Catalyzed N-Alkynylation Route to 2-Substituted N-Alkynyl

- Pyrroles and Their Cyclization into Pyrrolo[2,1-c]oxazin-1-ones: A Formal Total Synthesis of Peramine / B. Reinus, S. Kerwin // *Synthesis* (Stuttg). — 2017. — V. 49, N. 11. — P. 2544–2554.
61. A  $K_2CO_3$ -Mediated Regioselective Synthesis of Indole/Pyrrole-Fused 1,4-Oxazines: An Unexpected Indole-Fused Azlactone Synthesis / J.K. Vandavasi, W.-P. Hu, G.C. Senadi, S.S.K. Boominathan, H.-Y. Chen, J.-J. Wang // *European J. Org. Chem.* — 2014. — V. 2014, N. 28. — P. 6219–6226.
62. Domino addition/annulation of  $\delta$ -alkynylaldehydes and oxygen nucleophiles: a new entry to [1,4]oxazino[4,3-a]indoles / G. Abbiati, V. Canevari, S. Caimi, E. Rossi // *Tetrahedron Lett.* — 2005. — V. 46, N. 42. — P. 7117–7120.
63. Identification of a Novel Oxazolidinone (U-100480) with Potent Antimycobacterial Activity / M.R. Barbachyn, D.K. Hutchinson, S.J. Brickner, M.H. Cynamon, J.O. Kilburn, S.P. Klemens, S.E. Glickman, K.C. Grega, S.K. Hendges, D.S. Toops, C.W. Ford, G.E. Zurenko // *J. Med. Chem.* — 1996. — V. 39, N. 3. — P. 680–685.
64. Amides of non-steroidal anti-inflammatory drugs with thiomorpholine can yield hypolipidemic agents with improved anti-inflammatory activity / P. Theodosis-Nobelos, M. Kourti, A. Gavalas, E.A. Rekka // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2016. — V. 26, N. 3. — P. 910–913.
65. In Search of Authentic Inhibitors of HIV-1 Integration / Z. Debyser, P. Cherepanov, B. Van Maele, E. De Clercq, M. Witvrouw // *Antivir. Chem. Chemother.* — 2002. — V. 13, N. 1. — P. 1–15.
66. Identification and characterization of a benzothiophene inhibitor of herpes simplex virus type 1 replication which acts at the immediate early stage of infection / S.L. Boulware, J.C. Bronstein, E.C. Nordby, P.C. Weber // *Antiviral Res.* — 2001. — V. 51, N. 2. — P. 111–125.
67. Krapcho, J. Substituted 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one and Related Compounds. II. A New Class of Antidepressants 1 / J. Krapcho, C.F. Turk // *J. Med. Chem.* — 1966. — V. 9, N. 2. — P. 191–195.
68. Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzothiazines: Synthesis, Structure-Activity Relationships,

- Molecular Modeling Studies, and Cardiovascular Activity / G. Campiani, A. Garofalo, I. Fiorini, M. Botta, V. Nacci, A. Tafi, A. Chiarini, R. Budriesi, G. Bruni, M.R. Romeo // *J. Med. Chem.* — 1995. — V. 38, N. 22. — P. 4393–4410.
69. Reinvestigation of reactions of thiazolium and benzothiazolium N-phenacylides with electron-deficient acetylenes / T. Iwamura, M. Kobayashi, T. Ichikawa, H. Shimizu, T. Kataoka // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1996. — N. 7. — P. 629.
70. 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. Kobychhev, A.S. Bobkov, E.Y. Larionova, B.A. Trofimov // *J. Phys. Org. Chem.* — 2017. — V. 30, N. 8. — P. e3669.
71. Quantum-chemical models of KOH(KOBU<sup>t</sup>)/DMSO superbasic systems and mechanisms of base-promoted acetylene reactions / N.M. Vitkovskaya, V.B. Orel, V.B. Kobychhev, A.S. Bobkov, D.Z. Absalyamov, B.A. Trofimov // *Int. J. Quantum Chem.* — 2020. — V. 120, N. 9. — P. 26152 (1-12).
72. Nucleophilic Addition to Acetylenes in Superbasic Catalytic Systems: X. Catalytic Effect of Alkali Metal Hydroxides in the Vinylation of 1-Heptanol / L.N. Parshina, L.A. Oparina, O. V Gorelova, T. Preiss, J. Henkelmann, B.A. Trofimov // *Russ. J. Org. Chem.* — 2001. — V. 37, N. 7. — P. 940–945.
73. Nucleophilic addition to acetylenes in superbasic catalytic systems: XI. Transformations of alkali metal hydroxides during vinylation of 1-heptanol with acetylene under elevated pressure / L.A. Oparina, L.N. Parshina, M.Y. Khil'ko, O. V Gorelova, T. Preiss, J. Henkelmann, B.A. Trofimov // *Russ. J. Org. Chem.* — 2001. — V. 37, N. 11. — P. 1553–1558.
74. Improved synthesis of tertiary propargyl alcohols by the Favorskii reaction of alkyl aryl (hetaryl) ketones with acetylene / E.Y. Shmidt, I.A. Bidusenko, N.I. Protsuk, A.I. Mikhaleva, B.A. Trofimov // *Russ. J. Org. Chem.* — 2013. — V. 49, N. 1. — P. 8–11.
75. Water Dynamics in Water/DMSO Binary Mixtures / D.B. Wong, K.P. Sokolowsky, M.I. El-Barghouthi, E.E. Fenn, C.H. Giammanco, A.L. Sturlaugson,

- M.D. Fayer // *J. Phys. Chem. B.* — 2012. — V. 116, N. 18. — P. 5479–5490.
76. Borin, I.A. Molecular association between water and dimethyl sulfoxide in solution: A molecular dynamics simulation study / I.A. Borin, M.S. Skaf // *J. Chem. Phys.* — 1999. — V. 110, N. 13. — P. 6412–6420.
77. Wulf, A. Structure and Dynamics of Water Confined in Dimethyl Sulfoxide / A. Wulf, R. Ludwig // *ChemPhysChem.* — 2006. — V. 7, N. 1. — P. 266–272.
78. Calculations of Activation Entropies of Chemical Reactions in Solution / M. Strajbl, Y.Y. Sham, J. Villà, Z.-T. Chu, A. Warshel // *J. Phys. Chem. B.* — 2000. — V. 104, N. 18. — P. 4578–4584.
79. Martin, R.L. Hydrolysis of Ferric Ion in Water and Conformational Equilibrium / R.L. Martin, P.J. Hay, L.R. Pratt // *J. Phys. Chem. A.* — 1998. — V. 102, N. 20. — P. 3565–3573.
80. Estimating the Entropic Cost of Self-Assembly of Multiparticle Hydrogen-Bonded Aggregates Based on the Cyanuric Acid·Melamine Lattice / M. Mammen, E.I. Shakhnovich, J.M. Deutch, G.M. Whitesides // *J. Org. Chem.* — 1998. — V. 63, N. 12. — P. 3821–3830.
81. Iridium-Catalyzed Borylation of Benzene with Diboron. Theoretical Elucidation of Catalytic Cycle Including Unusual Iridium(V) Intermediate / H. Tamura, H. Yamazaki, H. Sato, S. Sakaki // *J. Am. Chem. Soc.* — 2003. — V. 125, N. 51. — P. 16114–16126.
82. Wertz, D.H. Relationship between the gas-phase entropies of molecules and their entropies of solvation in water and 1-octanol / D.H. Wertz // *J. Am. Chem. Soc.* — 1980. — V. 102, N. 16. — P. 5316–5322.
83. Abraham, M.H. Relationship between solution entropies and gas phase entropies of nonelectrolytes / M.H. Abraham // *J. Am. Chem. Soc.* — 1981. — V. 103, N. 22. — P. 6742–6744.
84. Deubel, D. V In silico evolution of substrate selectivity: comparison of organometallic ruthenium complexes with the anticancer drug cisplatin. / D. V Deubel, J.K.-C. Lau // *Chem. Commun. (Camb).* — 2006. — V. 2, N. 23. — P. 2451–2453.

85. Li, S. A DFT kinetic study on 1,3-dipolar cycloaddition reactions in solution / S. Li, D. Fang // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2016. — V. 18, N. 44. — P. 30815–30823.
86. Plata, R.E. A case study of the mechanism of alcohol-mediated morita baylis-hillman reactions. the importance of experimental observations / R.E. Plata, D.A. Singleton // *J. Am. Chem. Soc.* — 2015. — V. 137, N. 11. — P. 3811–3826.
87. Free Energy Map for the Co-Oligomerization of Formaldehyde and Ammonia / J. Kua, A.A. Rodriguez, L.A. Marucci, M.M. Galloway, D.O. De Haan // *J. Phys. Chem. A.* — 2015. — V. 119, N. 10. — P. 2122–2131.
88. Lau, J.K.C. Hydrolysis of the anticancer drug cisplatin: Pitfalls in the interpretation of quantum chemical calculations / J.K.C. Lau, D. V Deubel // *J. Chem. Theory Comput.* — 2006. — V. 2, N. 1. — P. 103–106.
89. The Catalytic Role of N-Heterocyclic Carbene in a Metal-Free Conversion of Carbon Dioxide into Methanol: A Computational Mechanism Study / F. Huang, G. Lu, L. Zhao, H. Li, Z.-X. Wang // *J. Am. Chem. Soc.* — 2010. — V. 132, N. 35. — P. 12388–12396.
90. Cooper, J. A Density Functional Study of SN2 Substitution at Square-Planar Platinum(II) Complexes / J. Cooper, T. Ziegler // *Inorg. Chem.* — 2002. — V. 41, N. 25. — P. 6614–6622.
91. Clever, H.L. Dimethyl sulfoxide and dimethyl sulfone. Heat capacities, enthalpies of fusion, and thermodynamic properties / H.L. Clever, E.F. Westrum // *J. Phys. Chem.* — 1970. — V. 74, N. 6. — P. 1309–1317.
92. Douglas, T.B. Vapor Pressure of Methyl Sulfoxide from 20 to 50°. Calculation of the Heat of Vaporization / T.B. Douglas // *J. Am. Chem. Soc.* — 1948. — V. 70, N. 6. — P. 2001–2002.
93. Facile and Reversible 1,3-Dipolar Cycloaddition of Aryl Ketonitrones to Platinum(II)-Bound Nitriles: Synthetic, Structural, and Theoretical Studies / A.S. Kritchenkov, N.A. Bokach, M.L. Kuznetsov, F.M. Dolgushin, T.Q. Tung, A.P. Molchanov, V.Y. Kukushkin // *Organometallics.* — 2012. — V. 31, N. 2. — P. 687–699.

94. Lattach, Y. Influence of the Chemical Functionalities of a Molecularly Imprinted Conducting Polymer on Its Sensing Properties: Electrochemical Measurements and Semiempirical DFT Calculations / Y. Lattach, P. Archirel, S. Remita // *J. Phys. Chem. B.* — 2012. — V. 116, N. 5. — P. 1467–1481.
95. Lin, B.-L. Unexpected C carbene –X (X: I, Br, Cl) Reductive Elimination from N-Heterocyclic Carbene Copper Halide Complexes Under Oxidative Conditions / B.-L. Lin, P. Kang, T.D.P. Stack // *Organometallics.* — 2010. — V. 29, N. 17. — P. 3683–3685.
96. A complete basis set model chemistry. VI. Use of density functional geometries and frequencies / J.A. Montgomery, M.J. Frisch, J.W. Ochterski, G.A. Petersson // *J. Chem. Phys.* — 1999. — V. 110, N. 6. — P. 2822–2827.
97. A complete basis set model chemistry. VII. Use of the minimum population localization method / J.A. Montgomery, M.J. Frisch, J.W. Ochterski, G.A. Petersson // *J. Chem. Phys.* — 2000. — V. 112, N. 15. — P. 6532–6542.
98. Tomasi, J. The IEF version of the PCM solvation method: an overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM ab initio level / J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès // *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* — 1999. — V. 464, N. 1–3. — P. 211–226.
99. Page, M. Following steepest descent reaction paths. The use of higher energy derivatives with a b i n i t i o electronic structure methods / M. Page, C. Doubleday, J.W. McIver // *J. Chem. Phys.* — 1990. — V. 93, N. 8. — P. 5634–5642.
100. Cox, J.D. Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds / J.D. Cox, G. Pilcher. — N.Y.: Academic Press, 1970. — 643 p.
101. Martin, J.M.L. Towards standard methods for benchmark quality ab initio thermochemistry—W1 and W2 theory / J.M.L. Martin, G. de Oliveira // *J. Chem. Phys.* — 1999. — V. 111, N. 5. — P. 1843–1856.
102. Durig, J.R. Conformational stability, barriers to internal rotation, ab initio calculations and vibrational assignment of methyl propargyl ether / J.R. Durig, Q. Tang, H. V Phan // *J. Mol. Struct.* — 1994. — V. 320. — P. 193–216.

103. Bijen, J.M.J.M. A study of the molecular structure of methyl allenyl ether by means of gas electron diffraction / J.M.J.M. Bijen, J.L. Derissen // *J. Mol. Struct.* — 1972. — V. 14, N. 2. — P. 229–233.
104. Rastelli, A. Rotational isomerism, structure and vibrational assignment of methoxyallene: joint IR and Raman investigation and non-empirical MO-SCF and valence force field calculations / A. Rastelli, E. Gallinella, M. Burdisso // *J. Mol. Struct.* — 1989. — V. 196. — P. 79–99.
105. Vibrational spectrum and molecular structure of methoxyallene / S. V Eroshchenko, L.M. Sinegovskaya, O.A. Tarasova, Y.L. Frolov, B.A. Trofimov, I.S. Ignatyev // *Spectrochim. Acta Part A Mol. Spectrosc.* — 1990. — V. 46, N. 10. — P. 1505–1512.
106. Alkyl and aryl ketone reactions with phenylacetylene promoted by KOH—DMSO superbases: a quantum chemical study / V.B. Kobychiev, N.M. Vitkovskaya, V.B. Orel, E.Y. Schmidt, B.A. Trofimov // *Russ. Chem. Bull.* — 2015. — V. 64, N. 3. — P. 518–524.
107. Nucleophilic addition of ketones to acetylenes and allenes: a quantum-chemical insight / N.M. Vitkovskaya, V.B. Kobychiev, A.S. Bobkov, V.B. Orel, E.Y. Schmidt, B.A. Trofimov // *J. Org. Chem.* — 2017. — V. 82, N. 23. — P. 12467–12476.
108. Trofimov, B.A. Vinylpyrroles / B.A. Trofimov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds: A Series Of Monographs.* — John Wiley & Sons, Inc., 2008 — P. 131–298.
109. 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.
110. Bordwell, F.G. Acidities of carbon and nitrogen acids: the aromaticity of the cyclopentadienyl anion / F.G. Bordwell, G.E. Drucker, H.E. Fried // *J. Org. Chem.* — 1981. — V. 46, N. 3. — P. 632–635.
111. Bordwell, F.G. Thiol acidities and thiolate ion reactivities toward butyl chloride in

- dimethyl sulfoxide solution. The question of curvature in Broensted plots / F.G. Bordwell, D.L. Hughes // *J. Org. Chem.* — 1982. — V. 47, N. 17. — P. 3224–3232.
112. Olmstead, W.N. Acidities of Water and Simple Alcohols in Dimethyl Sulfoxide Solution / W.N. Olmstead, Z. Margolin, F.G. Bordwell // *J. Org. Chem.* — 1980. — V. 45, N. 16. — P. 3295–3299.