

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Манжуева Анастасия Анатольевна

**КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ СБОРОК
ДИОКСАДИСПИРОКЕТАЛЕЙ И ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ФРОНТАЛИНА ИЗ
ЦИКЛОГЕКСАНОНОВ И АЦЕТИЛЕНОВ В СУПЕРОСНОВНОЙ СРЕДЕ КОН/DMSO**

1.4.4 – физическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук, доцент
Орел В.Б.

Иркутск – 2026

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1 Литературный обзор.....	13
1.1 Суперосновные среды	13
1.2 Реакции кетонов с ацетиленом в суперосновных средах	14
1.2.1 Фронталины.....	16
1.2.2 Теоретические исследования сборки фронталина	22
1.2.3 Спирокетали	25
Глава 2 Моделирование методами квантовой химии механизмов реакций в суперосновных средах	31
2.1 Уровень теории (ТФП)	31
2.1.1 Лестница Иакова	32
2.1.2 Дисперсионная поправка	34
2.1.3 Оценка свободной энергии Гиббса в растворе DMSO.....	38
2.2 Сравнительная оценка функционалов плотности.....	40
2.2.1 Энергии активации реакции этинилирования	43
2.2.2 Реакция C-винилирования циклогексанона	47
2.2.3 Сравнительный анализ конкурирующих реакций.....	50
2.3 Модели суперосновного центра. Учет суперосновности среды	50
2.4 Выбор модели суперосновного центра.....	53
Глава 3 Квантовохимическое исследование реакций этинилирования и C-винилирования циклоалифатических кетонов ацетиленами	59
3.1 Термодинамика и изомерия продуктов и интермедиатов сборки производных фронталина в среде KOH/DMSO.....	59
3.2 Механизм сборки производных фронталина из циклогексанона и ацетилена в среде KOH/DMSO	65

3.3 Конкурирующая реакция этинилирования циклогексанона ацетиленом в среде KOH/DMSO	74
3.4 Механизм одnoreакторной сборки диспирокеталей из циклогексанона и фенилацетилена в среде KOH/DMSO	80
3.5 Конкурирующая реакция винилирования циклогексанона фенилацетиленом в среде KOH/DMSO	86
3.6 Механизм одnoreакторной сборки диспирокеталей из 2-метилциклогексанона и фенилацетилена в среде KOH/DMSO	92
Заключение	99
Список сокращений и условных обозначений	104
Список литературы	105

Введение

Актуальность темы. Взаимопревращения кетонов и ацетиленов в суперосновных средах, приводящие к образованию карбо- и гетероциклических соединений, представляют собой актуальное и перспективное направление в современной органической химии. Высокий интерес к данным реакциям обусловлен возможностью получать сложные структуры, такие как гексагидроазуленоны [1], ацилтерфенилы [2], циклопентенолы [3], фураны [4], диоксабицикло[3.2.1]октаны [5], диоксадиспиропентадеканы [6] из относительно простых исходных реагентов. Эти соединения являются ценными синтонами для получения многофункциональных молекул, а также для разработки новых лекарственных препаратов. Известно [7–15], что молекулы, которые содержат в своем составе изучаемые карбо- и гетероциклические структуры, обладают выраженной биологической активностью, включая антибактериальные, противовирусные и противоопухолевые свойства. Это открывает широкие перспективы для использования получаемых продуктов в медицине и фармакологии. Продолжение исследований в этой области может привести к открытию новых классов биологически активных веществ, что особенно актуально в условиях растущей устойчивости патогенов к существующим препаратам. Использование реакций, не требующих переходных металлов, снижает экологическую нагрузку и стоимость синтеза, что соответствует принципам "зеленой химии" [16]. Это особенно важно в условиях ужесточения экологических норм и необходимости разработки устойчивых технологий. Однореакторные процессы минимизируют количество стадий синтеза, что повышает экономическую эффективность и упрощает масштабирование.

Использование методов квантовой химии при исследовании механизмов превращений кетонов с ацетиленами в суперосновных средах позволяет глубже понять природу промежуточных соединений и переходных состояний. Квантовохимические расчеты предоставляют уникальную информацию, которую трудно или невозможно получить экспериментальными методами, например, о

структуре и энергии переходных состояний, интермедиатов и продуктов. Эти данные играют определяющую роль при описании механизмов реакций и используются для объяснения экспериментально наблюдаемых закономерностей, оптимизации условий реакций и предсказания путей синтеза новых соединений. Поэтому сегодня квантовохимические методы являются одним из ключевых инструментов современной химии.

Таким образом, актуальность исследования обусловлена потенциалом реакций кетонов с ацетиленами в суперосновных средах для создания новых биологически активных соединений и разработки экологически безопасных и экономически эффективных методов синтеза, а научная значимость заключается в углублении теоретических знаний о механизмах химических реакций. Эти аспекты определяют важность темы как для фундаментальной науки, так и для практических приложений.

Степень разработанности темы. На протяжении многих лет реакции ацетиленов в суперосновных средах активно разрабатываются химиками-синтетиками под руководством академика Б.А. Трофимова в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН [16–18]. Феномен каскадных превращений с участием ацетилена обусловлен его двойственными свойствами (т.е. способностью выступать в качестве нуклеофила и электрофила), которые усиливаются в суперосновных средах. Последовательное проявление этих свойств в одной реакции приводит к многообразию каскадных превращений ацетиленов, в частности с кетонами.

Активное развитие каскадных реакций кетонов с ацетиленами началось с открытия реакции *C*-винилирования кетонов. Следует подчеркнуть, что до 2009 года не было зарегистрировано ни одного примера присоединения кетонов (в качестве *C*-нуклеофилов) к тройной углерод-углеродной связи в присутствии оснований. В 2009 году из алкил(гет)арилкетон_{ов} и незамещенного ацетилена под действием супероснования KOH/DMSO при 80°C были синтезированы 7-метил_{ен}-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октаны [5]. Позднее оказалось, что сборка диоксабициклооктанов инициируется именно стадией *C*-винилирования кетона.

Реакция *C*-винилирования алкиларил- и алкилгетероарилкетонов арилацетиленами с образованием 1,4-дизамещенных ненасыщенных кетонов была далее подробно изучена экспериментально [5] и теоретически [19, 20]. С незамещенным ацетиленом образуется 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан, который выделяется в качестве единственного продукта с выходом до 86% и в виде одного диастереомера – т.е. эта сборка идет хемо- и стереоселективно. Однако введение в эту реакцию циклоалифатических кетонов приводит к нарушению как хемо-, так и стереоселективности. При взаимодействии циклических кетонов с ацетиленом наряду с основным продуктом, тетрациклическим производным фронтина, наблюдается небольшое количество винилового эфира пропаргилового спирта (его выход достигает до 6%). Кроме того, циклические производные диоксабицикло[3.2.1]октанов выделяются уже в виде смеси изомеров [21].

В развитие реакций с циклоалифатическими кетонами в качестве субстрата был выбран фенилацетилен [6]. Было обнаружено, что в системе KOH/DMSO наряду с ожидаемыми по реакции *C*-винилирования β,γ - и α,β -ненасыщенными кетонами образуются диспирокетали, представленные исключительно *Z*-изомером относительно бензилиденовой группы. Предполагается, что сборка диспирокеталей начинается со стадии этинилирования кетона фенилацетиленом, в результате которой образуется анион пропаргилового спирта, а его дальнейшие превращения приводят к целевому продукту. В случае диспирокеталей, полученных из 2- и 3-метилциклогексанонов, образовывались смеси изомеров с различной взаимной ориентацией метильной группы.

Наличие множества изомерных форм промежуточных соединений и продуктов существенно усложняет анализ механизмов реакций. Дополнительные трудности обусловлены возможностью осуществления нескольких конкурирующих реакционных путей, приводящих к образованию смеси продуктов. Экспериментальное исследование механизмов образования диастереомерных продуктов с учетом конкурирующих направлений, многостадийности и высоких скоростей отдельных стадий представляет собой сложную задачу. Полезным и оправданным является привлечение методов квантовой химии, которые сегодня

используются как один из базовых инструментов исследования механизмов реакций. Квантовохимические методы позволяют детально исследовать энергетические профили реакций, установить ключевые промежуточные соединения и переходные состояния, а также объяснить хемо- и стереоселективность реакции или определить причины, приводящие к их нарушению.

Неотъемлемой частью квантовохимического моделирования является выбор расчетного подхода. С включением в расчет компонентов суперосновной системы резко возрастает число атомов и соответственно число базисных функций. В связи с этим затруднено использование высокоточных подходов, таких как CCSD, G_n ($n = 1 - 4$) и CBS-Q//B3. Поэтому при выборе методов расчета оказывается важным не только точность того или иного подхода, но и приемлемость затрат вычислительных ресурсов. Сотрудниками ЛКХММС ИГУ была исследована применимость подходов теории функционала плотности (ТФП) и *ab initio* для описания каскадных реакций ацетиленов с алифатическими кетонами. Было показано, что использование двойного гибридного функционала B2PLYP для геометрий B3LYP обеспечивает точность, сопоставимую с достигаемой в расчетах с использованием подходов CCSD(T)//CCSD и CBS-Q//B3 [22]. Однако до настоящего времени отсутствует сравнительный анализ кинетических и термодинамических параметров каскадных сборок с участием циклоалифатических кетонов. Кроме того, не проводился выбор методики расчета для адекватного описания конкурирующих реакций C-винилирования и этинилирования.

Цель работы – изучение механизмов сборок тетрациклических производных фронталинов и диоксалиспирокеталей в суперосновной системе KOH/DMSO, а также выявление факторов, определяющих хемо- и стереоселективность исследуемых превращений с использованием современных методов квантовой химии.

Для реализации поставленной цели решались следующие задачи:

1. Выбор квантовохимических подходов и моделей для описания механизмов реакций циклоалифатических кетонов с ацетиленами в суперосновных средах;
2. Квантовохимическое моделирование механизма сборки 7-метил-15-метилен-14,16-диоксатетрацикло[11.2.1.0^{1,6}.0^{8,13}]гексадекана и побочного винилового эфира пропаргилового спирта из циклогексанона и ацетилена в среде KOH/DMSO;
3. Квантовохимическое моделирование механизма сборки 15-[(Z)-фенилметилен]-7,14-диоксадиспиро[5.1.5.2]пентадекана из циклогексанона и фенилацетилена в среде KOH/DMSO, а также конкурирующей реакции C-винилирования циклогексанона;
4. Квантовохимическое моделирование механизма сборки 2,9-диметил-15-[(Z)-фенилметилен]-7,14-диоксадиспиро[5.1.5.2]пентадекана из 2-метилциклогексанона и фенилацетилена.

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», выполняемого в лаборатории квантовой химии ИГУ и лаборатории квантовохимического моделирования молекулярных систем ИГУ в рамках государственного задания Минобрнауки РФ № FZZE-2020-0025 (2020-2023 г.г.); Государственного задания Минобрнауки РФ № FZZE-2024-0002 (2023-2026 г.г.). Отдельные части работы выполнены при финансовой поддержке гранта РНФ № 19-73-00033 (2019-2020 г.г.) и гранта конкурса проектов молодых ученых Иркутского государственного университета (тема № 091-24-307).

Научная новизна работы. Впервые на примере реакций циклогексанона с фенилацетиленом в суперосновной системе KOH/DMSO обоснована применимость расчетного подхода B2PLYP(D2)/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*. Показано, что данный подход воспроизводит энергии активации реакций C-винилирования и этинилирования с точностью, сопоставимой с результатами

высокоточных методов G3 и CBS-Q//B3, при существенно меньших вычислительных затратах.

Осуществлено квантовохимическое моделирование механизма взаимодействия циклогексанона с ацетиленом. Объяснено экспериментально наблюдаемое нарушение диастереоселективности сборки тетрациклических производных фронталина, в отличие от стереоселективной сборки 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов. Также было обосновано образование в некоторых случаях виниловых эфиров пропаргиловых спиртов (продуктов конкурирующей реакции).

Осуществлено квантовохимическое моделирование механизма сборки 15Z-(фенилметилен)-7,14-диоксациклопентадеканов из циклогексанона и фенилацетилена. Показано, что реакция этилирования, запускающая сборку диспирокетала, кинетически более выгодна, чем конкурирующая реакция C-винилирования, тогда как образование ненасыщенных кетонов является термодинамически более предпочтительным. Получены кинетические и термодинамические характеристики, которые позволили объяснить умеренные выходы диспирокеталей.

Впервые установлены причины образования диастереомеров диспирокетала, а также определен наиболее вероятный диастереомерный состав смеси в случае взаимодействия 2-метилциклогексанона с фенилацетиленом.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложенный и обоснованный комбинированный подход B2PLYP(D2)/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* может применяться для моделирования сложных реакционных систем с участием супероснований, обеспечивая оптимальное соотношение точности и вычислительных затрат. Полученные результаты позволяют не только объяснять селективность реакций циклоалифатических кетонов с ацетиленом или ее нарушение, но и могут быть использованы для модификации методики синтеза тетрациклических производных фронталина и диспирокеталей в суперосновных средах.

Методология и методы диссертационного исследования. Оптимизация структурных параметров исследуемых систем выполнялась в рамках метода функционала плотности (DFT) с функционалом B3LYP и базисным набором 6-31+G*. В том же приближении B3LYP/6-31+G* рассчитывались колебательные поправки и термодинамические функции при стандартной температуре 298,15 К. Для найденных стационарных точек ППЭ рассчитывались собственные значения матрицы Гессе, связь полученных переходных состояний с соответствующими минимумами на ППЭ доказывалась спуском по координате реакции (IRC) с использованием алгоритма линейной квадратичной аппроксимации (LQA). Далее энергии стационарных точек уточнялись в рамках дважды гибридного функционала B2PLYP с расширенным базисом 6-311+G** и с включением дисперсионной поправки D2 (B2PLYP(D2)/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*). Энергии сольватации в DMSO рассчитывались в рамках модели поляризуемого диэлектрического континуума в интегральной формулировке IEFPCM. Моделирование кинетических зависимостей выполнено в программе KINET [23].

Все стадии сборок циклогексанона с ацетиленами исследовались в рамках анионной модели (**ANION_{GAS}**), в которой пренебрегается присутствием катиона, а растворитель учитывается только в виде поправки на энергию сольватации в рамках IEFPCM. Более детальная моносольватная модель (**MONO_{PCM}**) использовалась для изучения влияния конкурирующих реакций, в которых принципиально важно, какой состав исходных реагентов (отвечающий отдельной конкурирующей реакции) предпочтительнее образуется под действием супероснования. В этой модели в явном виде учитывается недиссоциированная молекула щелочи KOH и одна молекула DMSO, а оптимизация геометрии происходит уже с учетом влияния растворителя на уровне PCM.

Положения, выносимые на защиту:

1. Квантовохимический подход B2PLYP(D2)/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* для описания механизмов конкурирующих реакций этинилирования и C-винилирования циклогексанона с фенилацетиленом;

2. Механизм образования 14,16-диоксатетрацикло[11.2.1.01,6.08,13]гексадекана, предложенный и обоснованный квантовохимическими расчетами различных взаимодействий циклогексанона и ацетилен в среде KOH/DMSO;
3. Механизм образования 7,14-диоксатетрацикло[5.1.5.2]пентадеканов, предложенный и обоснованный квантовохимическими расчетами различных взаимодействий циклогексанона и фенилацетилена в среде KOH/DMSO.

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

Степень достоверности и апробация результатов. Для проведения расчетов использовался лицензионный пакет квантовохимических программ GAUSSIAN 16 и Orca 5.0.3.

Материалы диссертации были представлены на международных конференциях: Международная научная студенческая конференция (г. Новосибирск, 2020); VI Международная научная конференция X всероссийский молодежный научный форум "Наука будущего – наука молодых" (г. Саратов, 2025) – и всероссийских конференциях: Школа-конференция «Современные проблемы химической физики и теоретической химии» (п. Большие Коты, 2022); X Всероссийский молодежный форум с международным участием «Open Science 2023» (г. Гатчина, 2023); XI Всероссийский молодежный научный форум с международным участием «Open Science 2024» (г. Гатчина, 2024).

Основное содержание работы изложено в 12 публикациях, в том числе 4 статьях в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК (из них 2 – в журналах K1, и 2 – в журнале K2).

Благодарности.

Автор выражает глубокую признательность своим коллегам из лаборатории квантовохимического моделирования молекулярных систем ИГУ за всестороннюю помощь и благоприятную атмосферу, в которой было комфортно работать. Особая благодарность научному руководителю кандидату химических наук, доценту

Владимиру Борисовичу Орлу за ценные советы, конструктивные замечания и поддержку на всех этапах выполнения диссертационной работы.

Отдельно автор выражает благодарность доктору химических наук, профессору Надежде Моисеевне Витковской за ценные советы и мудрые жизненные наставления, которые неоднократно помогали принимать взвешенные решения и придавали уверенности.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, 3-х глав, заключения и списка использованной литературы; общий объем 120 страниц машинописного текста, включая 34 схемы, 30 рисунков, 6 таблиц и список цитируемой литературы из 141 наименований.

Глава 1 Литературный обзор

1.1 Суперосновные среды

Согласно «Золотой книге» ИЮПАК, супероснование – «...соединение, имеющее очень высокую основность, такое как диизопропиламид лития...» [24]. В химической практике в качестве, например, органических супероснований используются азотистые соединения: различные амины, аза-арены, амидины, фосфазены [25]. Классическим примером сильных оснований являются металлоорганические супероснования Лохмана-Шлоссера, которые представляют собой сочетание алкоксидов щелочных металлов и литийорганических реагентов. Например, система трет-бутоксид калия/бутиллитий при металлизировании линейных и разветвленных олефинов проявляет высокую реакционную способность и селективность, а также позволяет получать высокие выходы продукта реакции – алиллметалла [26].

Отдельная группа супероснований – нейтральные органические супероснования [27], например гуанидины, амидины и фосфазены [27–29], которые позволяют проводить реакции в мягких условиях. Эти супероснования отличаются выгодным сочетанием повышенной растворимости в органических средах и, в отличие от металлоорганических оснований, которые могут вступать в реакции с субстратом, низкой нуклеофильностью [28, 30, 31]. Отмечается также, что использование органических супероснований позволяет минимизировать побочные процессы [32, 33]. Однако, некоторые органические супероснования требуют специальных условий для работы (например, инертная атмосфера) [29, 34] либо генерации *in situ* из устойчивых прекурсоров [33, 35].

В 1977 году академик Б.А. Трофимов определил суперосновные среды как среды, «состоящие из сильного основания и растворителя или реагента, способного специфически связывать катион, «обнажая» сопряженный анион...» [17]. То есть супероснование – такой комплекс, в котором катион сильного основания Бренстеда

связывается с лигандом, представляющим собой основание Льюиса. Лиганд взаимодействует с катионом сильно ионизированного основания, а анион остается «свободным», так как комплекс находится в среде, слабо сольватирующей анионы, и, таким образом, активность аниона становится выше. Такую среду образуют полярные апротонные растворители. Функция кислотности Гаммета таких супероснований превышает 18,5 единиц и может достигать 34-41, чего невозможно добиться в протонных растворителях из-за ограничений, налагаемых кислотностью самой среды.

Сотрудники Иркутского института химии СО РАН уже на протяжении длительного времени изучают реакции ацетилена при использовании различных суперосновных систем на основе гидроксидов и алкоксидов щелочных металлов. Наиболее часто используются системы с диметилсульфоксидом в качестве растворителя – MOR/DMSO, где М = щелочной металл, R = H, Me, *t*-Bu. Показатель кислотности таких супероснований составляет $pK_a = 30 - 32$ ед., что обеспечивает возможность депротонирования целого ряда различных OH, SH, NH и CH кислот [36]. Образующиеся в результате анионные нуклеофильные частицы превосходно вовлекаются в реакции нуклеофильного присоединения по электрофильной тройной $C\equiv C$ связи (реакция винилирования). Так, в достаточно мягких условиях (1 атм, $T < 110^\circ C$) винилированию удастся подвергнуть спирты, тиолы, оксимы, кетоны, амины, имины и др. [37, 38]. Кроме того, под действием суперосновных систем может депротонироваться и сам ацетилен с образованием этинид-иона, который будет выступать уже в качестве нуклеофила. Это свойство проявляется в реакциях этинилирования карбонильных соединений (реакция Фаворского) [39, 40] и иминов [41, 42], а также в реакциях Михаэля [43].

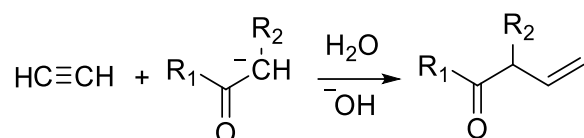
1.2 Реакции кетонов с ацетиленом в суперосновных средах

Ацетилены играют особую роль в химии благодаря их двойственной и высокой реакционной способности, выступая как электрофилы и нуклеофилы. Эти

свойства, как отмечено в предыдущем разделе, хорошо выражены в суперосновных средах, где ацетилены могут существовать в депротонированной (то есть проявлять нуклеофильные свойства) и нейтральной (проявлять электрофильные свойства) формах [44]. Взаимодействие ацетиленов с другими реагентами с двойственной реакционной способностью, такими как кетоны, приводит к каскадным сборкам и образованию сложных молекулярных структур [16].

Большой ряд реакций ацетиленов с кетонами в среде KOH/DMSO запускается *C*-нуклеофильным присоединением енолят-ионов к тройной связи (Схема 1.1).

Схема 1.1



Образующиеся в этой реакции β,γ -этиленовые кетоны могут затем принимать участие в дальнейших каскадных процессах с кетонами и ацетиленами с образованием карбоциклов (например, гексагидроазуленонов [1], ацилтерфенилов [2], цикlopентенолов [3]) или гетероциклов (например, фуранов [4], диоксабицикло[3.2.1]октанов [5] и диоксаспиро[5.1.5.2]пентадеканов [6]) в зависимости от структуры реагентов и условий реакции. Большинство этих соединений селективно получены из нескольких эквивалентов кетонов и ацетиленов в различных вариациях, и, несмотря на присутствие двух или более асимметрических атомов углерода в продуктах, они образуются как единственные диастереомеры.

В суперосновной среде такие химические превращения не требуют катализаторов на основе переходных металлов и протекают в мягких (70-100°C, 1 час) и технически легко реализуемых условиях. Кроме того, большинство этих синтезов включает в себя каскадные реакции присоединения и, следовательно, представляют собой поточные, ступенчатые и энергосберегающие процессы, отвечающие требованиям «зеленой химии» [16].

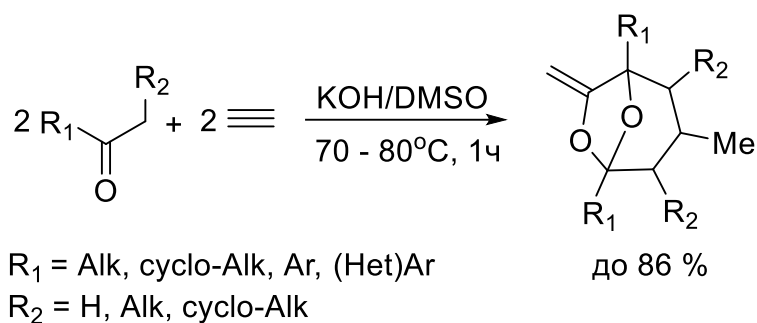
В следующих разделах мы подробнее рассмотрим некоторые продукты каскадных сборок, особенности их синтеза, в том числе из циклоалифатических кетонов.

1.2.1 Фронталины

Фронталиновая структура (1,5-диметил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан) широко встречается во многих природных продуктах, таких как феромоны насекомых и млекопитающих (фронталин [45], бревикомин [46], мультистриатин [47]), дидемнисеринолипид В (цитотоксический в отношении опухолевых клеток линии P388, A549 и HT29) [48], циклодидеменсеринол трисульфат (ингибирует интегразу ВИЧ-1) [49], атенол В (цитотоксический по отношению к клеткам P388) [8], пиннатоксин А (активатор ионных каналов кальция) [50, 51], цимигенол [52] (цитотоксический по отношению к клеткам MCF7 и R-MCF7 [9]), псарокорилифол С [15] и триходерматид А [7] (антимикробная активность), рубробрамид [10]. Несомненно, что структура фронталина (или 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октана), воплощенная во многих биологически активных природных продуктах, является перспективной основой для разработки новых антибиотиков с широким спектром антибактериального действия, а также лекарств для терапии и профилактики ВИЧ и раковых заболеваний.

Существуют различные стратегии синтеза этого бициклического фрагмента, но большинство из них остаются многостадийными и требуют жестких условий, а также дорогих катализаторов на основе переходных металлов (таких как Au, Pt, Pd, Ru) и/или труднодоступных стартовых реагентов [53–55]. В связи с этим поиск более простых, селективных и доступных подходов представляет значительный интерес.

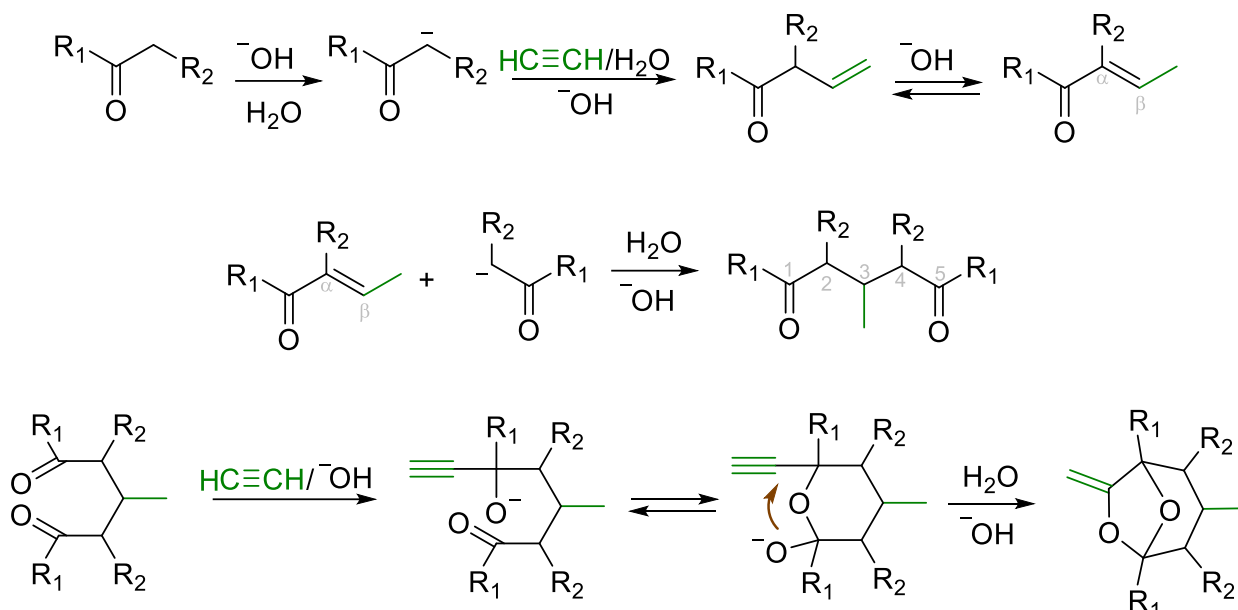
В 2009 году был показан путь сборки фронталинового каркаса без использования катализаторов на основе переходных металлов из легкодоступных ацетилена и кетонов под действием супероснования KOH/DMSO (Схема 1.2) [5].



При проведении реакции ароматических и гетероароматических кетонов с ацетиленом в KOH/DMSO при 80°C в течение 1 часа под давлением ацетилена (12–14 атм.), выделили 7-метилден-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октаны в виде единственных продуктов с выходом до 86%.

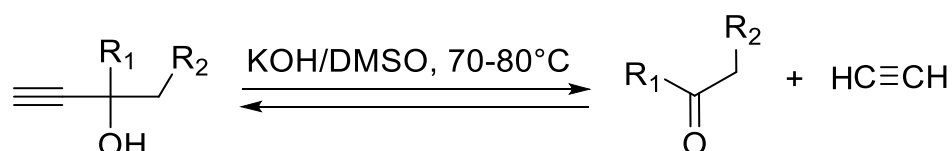
Авторами статьи предполагается, что сначала карбанион кетона присоединяется к ацетилену, аддукт присоединения – β,γ -ненасыщенный кетон – прототропно изомеризуется в α,β -ненасыщенный кетон, который затем атакуется следующим карбанионом кетона, образуя 1,5-дикетон. Далее 1,5-дикетон со второй молекулой ацетилена вступает в реакцию Фаворского с образованием ацетиленового спирта. Завершающий сборку процесс включает две стадии: внутримолекулярное нуклеофильное присоединение О-аниона по карбонильной группе ацетиленового спирта с образованием полукетала и дальнейшее внутримолекулярное нуклеофильное присоединение О-аниона полукетала к ацетиленовому фрагменту (Схема 1.3).

Схема 1.3

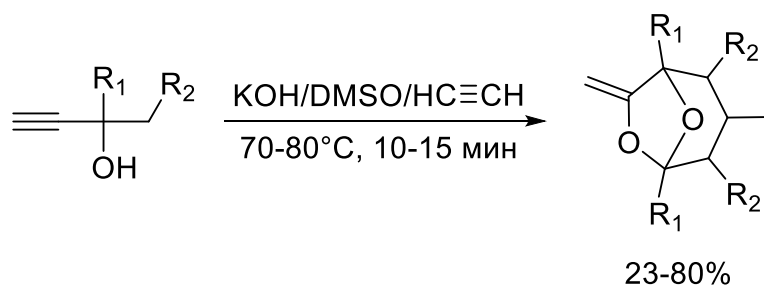


В 2012 году в группе академика Трофимова выяснили, что, если подвергать алкиларил(гетероарил)этинилкарбинолы кратковременному нагреванию (70-80°C, 10-15 мин) в присутствии супероснования KOH/DMSO, в реакционной смеси образуются циклодимеры исходных пропаргиловых спиртов – 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октаны (с выходами около 10%), а также обычные продукты обратной реакции Фаворского (кетоны и ацетилен, Схема 1.4).

Схема 1.4

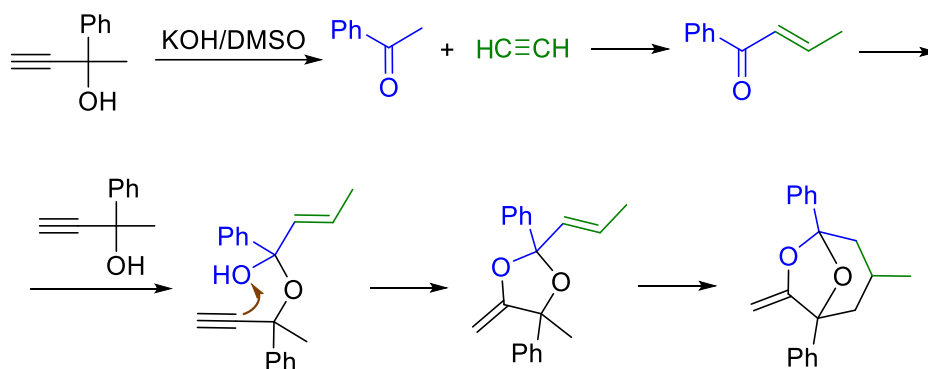


Было предложено сместить равновесие в сторону образования ацетиленовых спиртов при помощи избытка ацетилена для повышения выхода бициклооктанов. И действительно, при проведении реакции под давлением ацетилена (автоклав, начальное давление при комнатной температуре 12-14 атм, которое при нагревании достигало 20-25 атм) выходы циклодимеров составили 23-80% (Схема 1.5) [56].

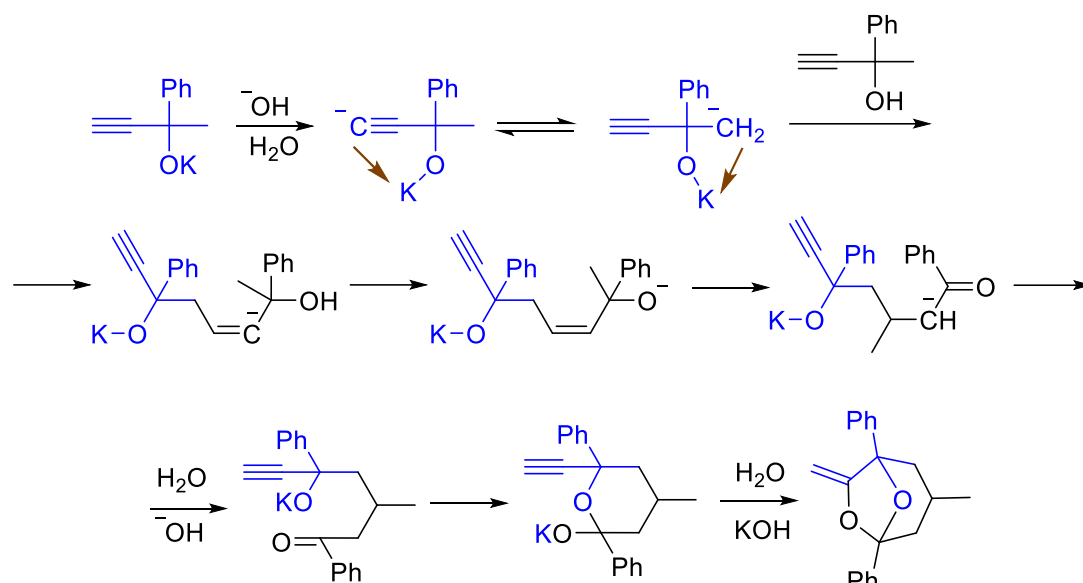


Один из предполагаемых путей (Схема 1.6) образования бициклооктанов по этой реакции включает *C*-винилирование соответствующего кетона ацетиленом (оба являются продуктами обратной реакции Фаворского) с образованием 1-пропениларилкетона (после 1,3-прототропного сдвига). Затем молекула пропаргилового спирта реагирует с ненасыщенным кетоном с образованием полукеталя, который замыкает 1,3-диоксолан-метиленовый фрагмент (внутримолекулярное *O*-винилирование). Завершающим этапом является нуклеофильная циклизация диена, которая приводит к образованию конечного бициклооктана. Отметим, что в конечной смеси всегда наблюдаются кетоны, образующиеся в результате обратной реакции Фаворского.

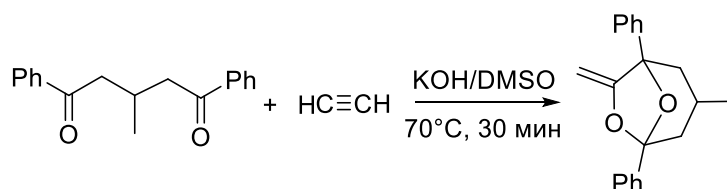
Схема 1.6



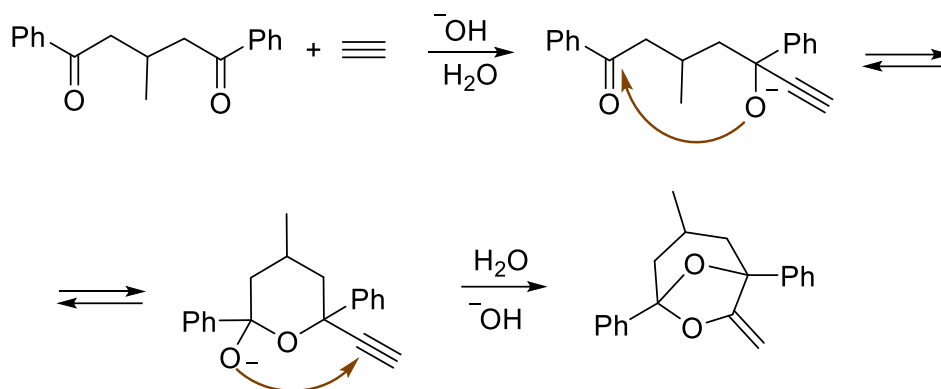
Альтернативный механизм образования бициклооктанов (Схема 1.7) может быть инициирован депротонированием исходного алкоголята калия с образованием карбаниона. Далее карбанион присоединяется (как α -*C*-нуклеофил) по тройной связи второй молекулы ацетиленового спирта. Промежуточный *O*-центрированный анион перегруппировывается в кетоалкоголят, который затем образует полукеталь. Последующее внутримолекулярное винилирование завершает циклодимеризацию.



При рассмотрении других путей получения бициклооктанов было обнаружено, что 1,5-дикетон, реагируя с ацетиленом в суперосновной системе KOH/DMSO при 70°C, 30 мин, 13 атм., образует 3-метил-7-метилен-1,5-дифенил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан в качестве единственного продукта с выходом 83% (Схема 1.8) [57].

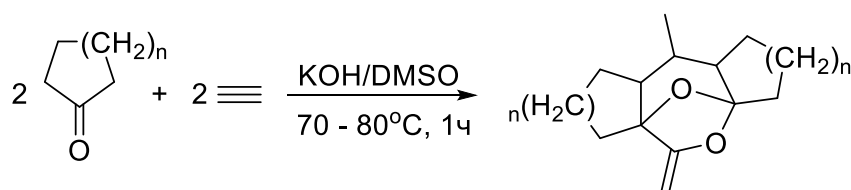


Сборка бициклооктанов по этой реакции инициируется присоединением этинид-иона к 1,5-дикетону с образованием третичного ацетиленового алкоколят-иона (реакция Фаворского). Затем осуществляется внутримолекулярная атака алкоколят-иона на карбонильную группу с замыканием шестичленного тетрагидропиранового цикла. Завершает формирование бициклооктанового цикла нуклеофильное присоединение O-аниона полукеталей к тройной связи (Схема 1.9).



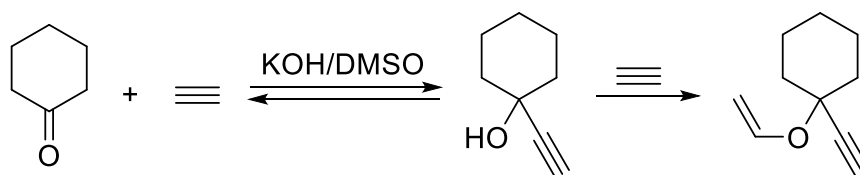
Участие циклоалифатических кетонов в реакции с ацетиленами также ведет к образованию производных фронтина (Схема 1.10) [6]. В результате открывается легкий и прямой путь к новым ранее неизвестным тетрациклическим семействам фронталинов.

Схема 1.10



Однако при сборке тетрациклических производных фронтина из циклических кетонов и ацетилена происходит нарушение диастереоселективности реакции, и образуется смесь (обычно трех) изомеров с преобладанием одного. Кроме того, выходы тетрациклических производных оказываются не столь велики (23–51 %), что, однако, связывают с их частичным превращением на поверхности оксида алюминия, используемого при очистке на хроматографической колонке. Более того, в реакционной смеси обнаруживаются третичные ацетиленовые спирты, а также виниловые эфиры, которые действительно могут образовываться в подобных условиях (Схема 1.11) [58].

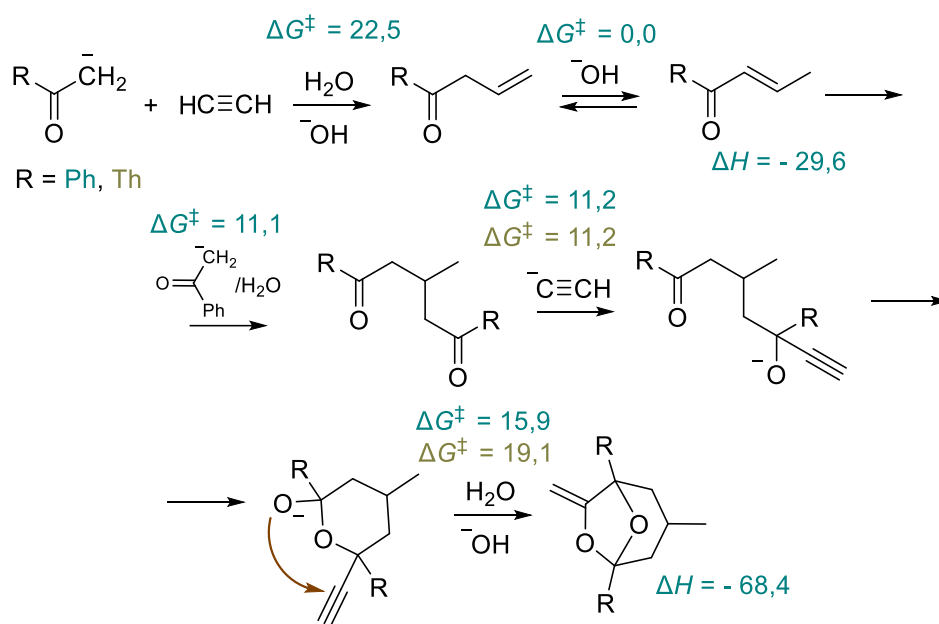
Схема 1.11



1.2.2 Теоретические исследования сборки фронталина

Ранее на уровне теории B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* были проведены исследования механизма каскадной сборки 3-метил-7-метилен-1,5-диарил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октана из двух молекул ацетилен и двух молекул кетона [22, 59]. Полученные активационные барьеры (Схема 1.12) подтверждают возможность осуществления сборки по механизму представленному на Схеме 1.3.

Схема 1.12



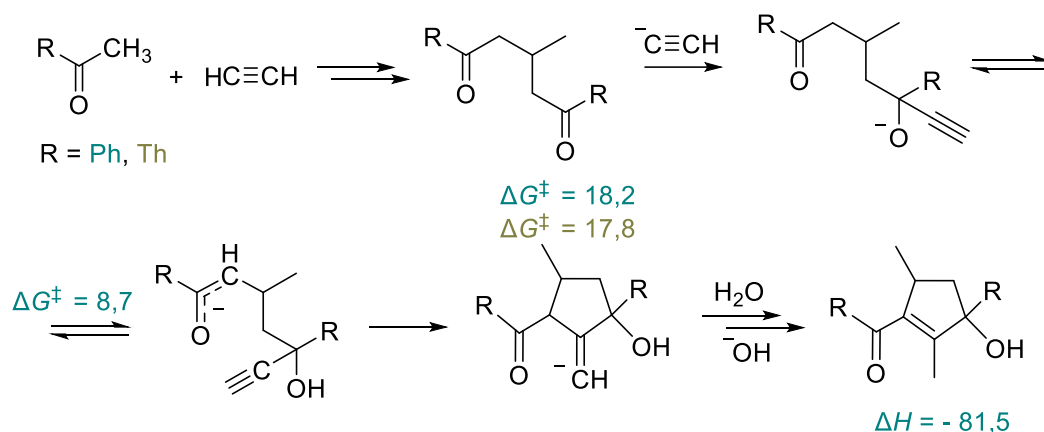
Сборка бициклооктанов инициируется нуклеофильным присоединением аниона ацетофенона ($R = \text{Ph}$) к ацетилену (реакция C-винилирования кетонов) с образованием β,γ -ненасыщенного кетона с самым высоким активационным барьером ($\Delta G^\ddagger = 22,5$ ккал/моль). Далее под действием гидроксид-иона происходит 1,3-прототропная перегруппировка в α,β -ненасыщенный кетон с понижением свободной энергии на $\Delta H = -29,6$ ккал/моль относительно исходных аниона кетона и ацетилен.

На последующих стадиях осуществляется присоединение второго карбаниона кетона по β -атому углерода с образованием 1,5-дикетона (реакция Михаэля) с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 11,1$ ккал/моль. Присоединение этинид-иона по карбонильной группе дикетона с образованием третичного

ацетиленового алкоголята (реакция этинилирования) связано с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 11,2$ ккал/моль. В алкогольате внутримолекулярно происходит присоединение *O*-аниона по карбонильной группе с образованием полукетала. Последний далее через внутримолекулярное *O*-винилирование с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 15,9$ ккал/моль превращается в целевой диоксибицикло[3.2.1]октан.

Наряду с бициклооктанами в реакции метиларилкетонов с ацетиленами могут диастереоселективно образовываться циклопентенолы (схема 1.13). Общими интермедиатами этих сборок являются 1,5-дикетоны и третичный ацетиленовый алкогольат, который образуется в результате этинилирования 1,5-дикетона.

Схема 1.13



Алкоголят может изомеризоваться в δ -ацетиленовый енолят-ион с дальнейшим внутримолекулярным *C*-винилированием, приводящим к карбаниону метилиденциклопентанола. Его протонирование и последующая 1,3-прототропная перегруппировка приводят к циклопентенолу. Было показано, что изомеризация алкогольат-иона в енолят-ион осуществляется с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 8,7$ ккал/моль и приводит к понижению энергии на 2,0 ккал/моль. Дальнейшие превращения в циклопентенол связаны с суммарным активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 18,2$ ккал/моль. Отметим, что переход алкогольат-иона в диоксибициклооктан связан с меньшим активационным барьером ($\Delta G^\ddagger = 15,9$ ккал/моль), что указывает на преобладание диоксибициклооктана, а не циклопентенола в конечной смеси. Это хорошо согласуется с высоким выходом (86%) диоксибициклооктана из ацетофенона и ацетилена при 80°C в течение 1 часа.

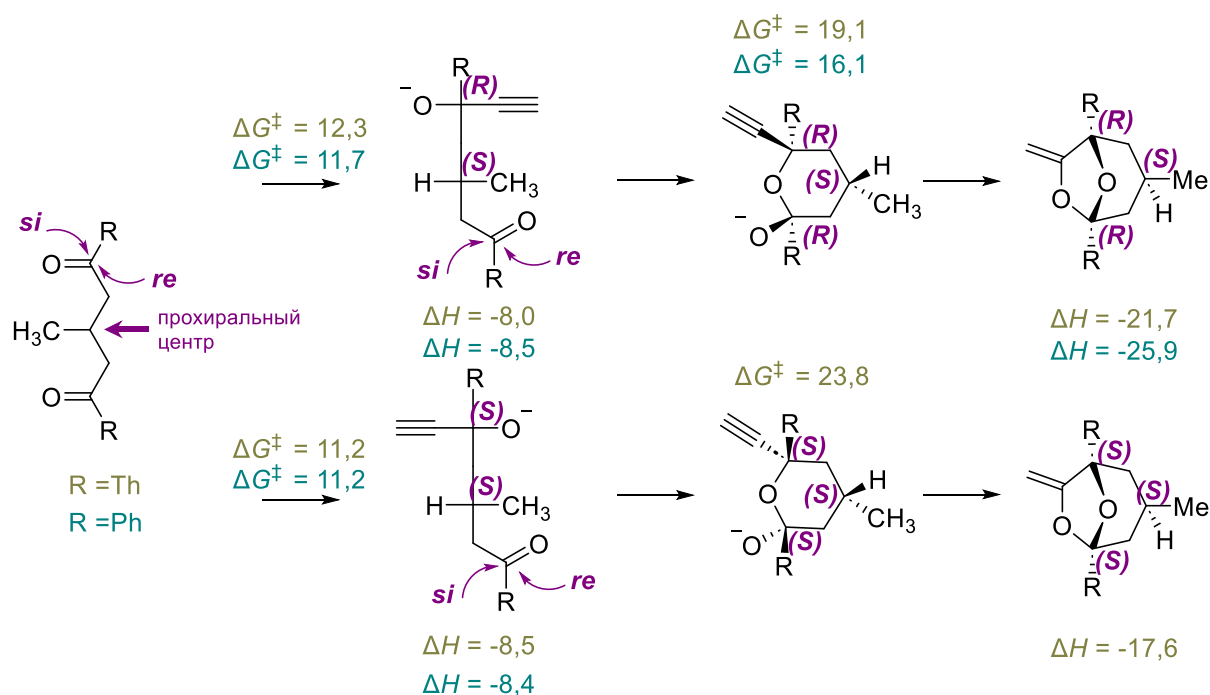
Также были оценены активационные барьеры образования бициклооктана и цикlopентенола из ацетилена и 1-(тиофен-2-ил)этанона ($R = Th$). Согласно результатам расчетов, образование бициклооктана связано с суммарным активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 19,1$ ккал/моль, тогда как для образования цикlopентенола необходимо преодолеть активационный барьер $\Delta G^\ddagger = 17,8$ ккал/моль. Бóльший активационный барьер образования бициклооктана объясняет снижение его выхода до 41%. Если же проводить реакцию 1-(тиофен-2-ил)этанона с ацетиленом в условиях синтеза цикlopентенолов, т.е. при недостатке основания и более длительном нагревании (70°C, 8 часов), то в смеси продуктов реакции остается лишь 17% диоксабициклооктана, а выход цикlopентенола составляет 55%.

Таким образом, образование 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октана из ацетофенона ($R = Ph$) является кинетически более благоприятным, тогда как при $R = Th$ кинетически более выгодным является образование цикlopентенола, что согласуется с экспериментально наблюдаемыми результатами.

Отдельно была изучена диастереоселективность стадий сборки бициклооктанов [22]. Ключевым интермедиатом, ведущим к образованию диоксабицикло[3.2.1]октанов и цикlopентенолов в суперосновных средах, является 1,5-дикетон [5, 57]. Молекула 1,5-дизамещенного 3-метилпентан-1,5-диона содержит три прохиральных центра. Один из них – это C(3) углеродный атом, связанный с двумя эквивалентными группами $-CH_2-C(O)-Ph$. Атака этинид-иона с тыльной (*si*) стороны связана с несколько меньшим активационным барьером, чем атака с фронтальной (*re*) стороны. Образование *S,S*-диастереомера алкоголят-иона и *R,S*-диастереомера связано с одинаковым понижением энтальпии системы (Схема 1.14). Анионный центр в алкоголят-ионах взаимодействует далее с оставшимся прохиральным атомом углерода карбонильной группы, при этом атака с *re* и *si* сторон в *R,S*-диастереомере будет приводить к *R,R,S*- и *S,R,S*-диастереомерам аниона полукетала, а в *S,S* к *R,S,S*- и *S,S,S*-диастереомерам. Диоксабициклооктаны образуются только из анионов полукеталей с *R,R,S*- и *S,S,S*-конфигурацией стереоцентров, поскольку в них этинильная группа и

полукеталевый атом кислорода находятся в аксиальном положении при C² и C⁵ углеродных атомах в тетрагидропирановом цикле, обеспечивая необходимую для осуществления реакции внутримолекулярного O-винилирования взаимную ориентацию (Схема 1.14).

Схема 1.14



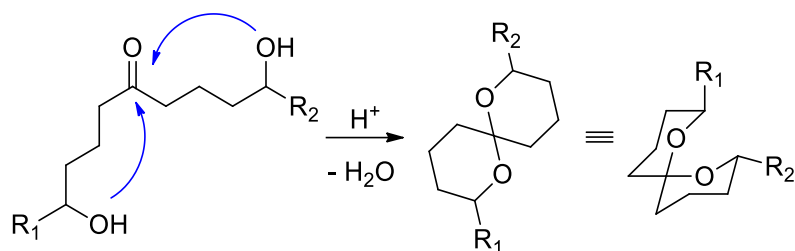
Таким образом, согласно квантовохимическим расчетам, кинетически и термодинамически более предпочтительно образование *R,R,S*-диастереомеров (или *R,S,S*-диастереомера для $R = \text{Ph}$), что согласуется с экспериментально наблюдаемым образованием 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов в виде единственного диастереомера.

1.2.3 Спирокетали

Большинство встречающихся в природе спирокеталей представляют собой биологически активные соединения [11, 12]. Например, реверомицины [60, 61], которые содержат спирокетальные фрагменты, являются ингибиторами митогенной активности эпидермального фактора роста, рутиенноцин представляет собой ионофорный антибиотик [62, 63]. Окадаиковая кислота [64] и таутомицин

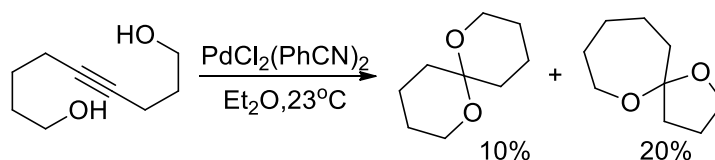
[65] – ингибиторы протеинфосфатазы, интеграмицин представляет собой ингибитор интегразы ВИЧ-1 [66]. Мильбемицины и авермектины являются глистогонными и инсектицидными агентами [12], а спонгистатины представляют собой морские антимикотические макролиды [67]. Более того, ингибирующая теломеразу активность гризеоридина и рубромицина также объясняется наличием спирокетального фрагмента в этих природных соединениях [68, 69]. Многие простые спирокетали действуют как феромоны насекомых [12, 70]. Многогранность биологически активных свойств, проявляемых спирокеталами, связывают с их структурной гибкостью, которая открывает доступ к различным конформационным формам спирокетального фрагмента [71]. Это явление было доказано на примере девяти разных авермектинов [72], которые похожи структурно, но имеют очень разное биологическое действие.

Высокая частота, с которой спирокеталевые фрагменты встречаются среди природных веществ, обладающих биологической активностью, делает синтез содержащих такие фрагменты соединений актуальной задачей при разработке новых, перспективных лекарственных препаратов. Действительно, много усилий было приложено к синтезу соединений, содержащих спирокетальный фрагмент. Некоторые наиболее универсальные синтетические стратегии рассмотрены в работах [12, 71, 73]. Большинство из этих подходов включает использование жестких кислотных условий, в которых осуществляется конденсация дигидроксикетонов или их синтетических аналогов [74]. Это связано с тем, что осуществление синтеза в данных условиях приводит непосредственно к наиболее термодинамически стабильной конфигурации, присутствующей в природе и, следовательно, обладающей биологической активностью. Так, в случае с объемными заместителями, преобладающей конфигурацией обычно является конфигурация с экваториальным расположением заместителей в циклах (Схема 1.15).



Но присутствие кислотолабильных функциональных групп в молекуле является существенным ограничением этого метода. Чтобы преодолеть проблему жестких кислотных условий и сохранить стереоселективность реакции, применяют методики синтеза, основанные на катализе переходными металлами [75]. Однако в этом случае часто нарушается региоселективность реакции, и образуется смесь спирокеталей (Схема 1.16).

Схема 1.16

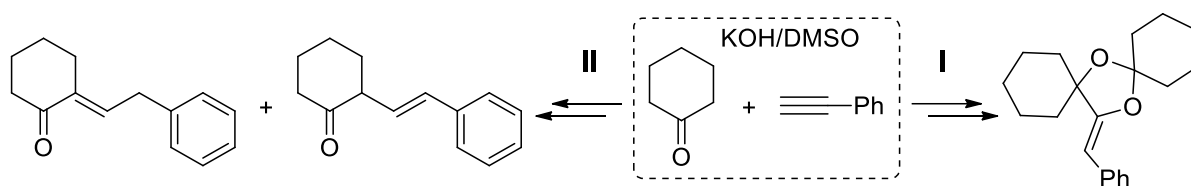


Отметим также, что синтез спирокеталей, в особенности биологически активных и родственных природным аналогам, часто оказывается многостадийным процессом [14, 76].

Жесткие кислотные условия и/или использование катализаторов на основе дорогих переходных металлов (Pd, Pt, Ir, Rh), а также многостадийность делают актуальной задачей поиск новых подходов к синтезу спирокеталей. В этой связи могут быть интересны осуществляемые в суперосновных средах взаимопревращения кетонов с ацетиленами, которые послужили трамплином для запуска одnoreакторных сборок целого ряда особо значимых в синтетическом отношении каскадных сборок карбо- и гетероциклов. Ранее был показан одnoreакторный синтез производного фронталина из доступных ацетилена и кетона в присутствии супероснования KOH/DMSO [5]. Была предпринята попытка применить эти же реагенты в суперосновных условиях для сборки новых диспироциклических систем [6].

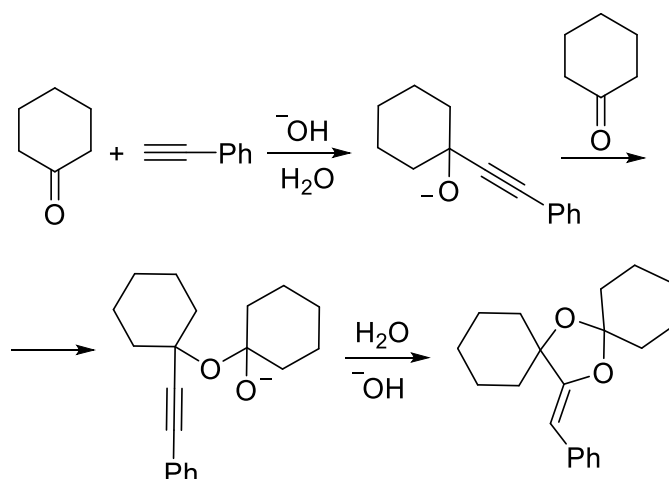
Оказалось, что взаимодействие циклоалифатических кетонов с фенилацетиленом в KOH/DMSO при 80°C в течение 1ч приводит *Z*-стереоселективно к диспирокеталам с выходом 16–22% (Схема 1.17) вместе с ожидаемыми β,γ - и α,β -ненасыщенными кетонами (26–57%). Отметим, что несмотря на скромный выход диспирокеталей, эта реакция может найти применение в качестве кратчайшего пути к ценным строительным блокам для разработки лекарственных препаратов.

Схема 1.17



Авторы предполагают, что сначала осуществляется реакция этинилирования с образованием третичных ацетиленовых алкоголятов. Последующее нуклеофильное присоединение алкоголят-иона ко второй молекуле кетона приводит к аниону полукетала, который далее подвергается внутримолекулярному *O*-винилированию с образованием целевого диспирокетала (Схема 1.18).

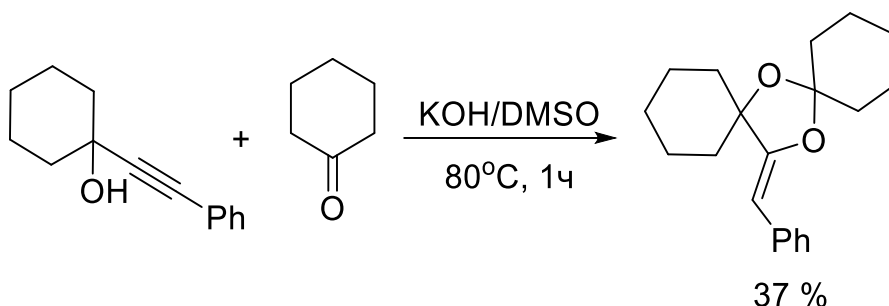
Схема 1.18



Для подтверждения этого механизма провели реакцию 1-фенилэтинилциклогексанола с циклогексаноном в тех же условиях (KOH/DMSO, 80°C, 1 ч). В результате этого взаимодействия, как и ожидалось, получили диспирокеталь с выходом 37%. Таким образом, был выявлен еще один простой

(даже более высокоэффективный) способ получения диспирокеталей из легкодоступных исходных материалов (Схема 1.19).

Схема 1.19



Анализ научной литературы показывает, что фронталины и спирокетали представляют собой важные классы органических соединений, обладающие значительной практической ценностью. Удобный доступ к этим соединениям открывается при взаимодействии циклоалифатических кетонов с ацетиленами в присутствии суперосновной системы KOH/DMSO. Преимущества этого способа синтеза заключаются в том, что за одну синтетическую операцию без привлечения катализаторов на основе переходных металлов и из доступных реагентов происходит образование нескольких связей углерод-углерод и углерод-кислород. Являясь одnoreакторными, атом- и стадий-экономичными, эти реакции отвечают требованиям «зеленой химии» и поэтому все шире используются уже в синтезах других потенциально биологически активных гетероциклических соединений.

Также анализ литературных данных демонстрирует, что для более глубокого понимания и подтверждения предложенных экспериментаторами механизмов сборок из алифатических кетонов и ацетиленов целесообразно привлечение методов квантовой химии, которые являются одним из незаменимых инструментов изучения многостадийных и многомаршрутных реакций. Квантовохимические исследования позволяют детально описывать реакционные профили, определять строение интермедиатов и переходных состояний, а также объяснять селективность той или иной реакции. Эти знания существенно способствуют пониманию возможностей реакции.

Прежде чем перейти к квантовохимическому моделированию механизмов каскадных сборок необходимо подобрать адекватную модель описания суперосновной среды, в которой происходят изучаемые превращения и выбрать надежную методику расчета. Эти задачи решались в ходе выполнения данной диссертационной работы.

Глава 2 Моделирование методами квантовой химии механизмов реакций в суперосновных средах

2.1 Уровень теории (ТФП)

Современная квантовохимическая теория предоставляет мощный инструментарий для моделирования строения, свойств и реакционного поведения молекул. Одним из наиболее эффективных и универсальных подходов в этой области является теория функционала плотности (Density Functional Theory, DFT или ТФП). Благодаря сочетанию относительно низких вычислительных затрат с приемлемой точностью ТФП стала основным расчетным подходом при квантовохимическом исследовании химических систем и превращений (например, органических реакций, каталитических процессов и др.).

Теория функционала плотности основана на двух теоремах, опубликованных [77] Хоэнбергом и Коном в 1964 году. Формулировка первой теоремы может быть представлена в виде: «Гамильтониан системы и все ее свойства в основном состоянии могут быть единственным образом получены из электронной плотности, соответствующей этому состоянию». Таким образом, полная электронная энергия системы является функционалом функции распределения электронной плотности этой системы (1).

$$E = E(\rho) \quad (1)$$

Вторая теорема Хоэнберга-Кона: «Истинная функция распределения электронной плотности в основном состоянии системы, а значит, и энергия системы, может быть найдена путем минимизации функционала $E[\rho]$ в пространстве всех возможных электронных плотностей системы». Задача минимизации $E[\rho]$ эквивалентна решению уравнения Шредингера [78], но оказывается значительно проще на практике. Однако, ТФП имеет существенный изъян: во-первых, точный функционал $E[\rho]$ (ТФ) неизвестен, поэтому для его

описания применяют приближенные методы, которые, используя данную электронную плотность, возвращали бы энергию системы, очень близкую к той, что могла бы быть получена из ТФ.

К настоящему времени предложено несколько сотен различных функционалов, отличающихся по структуре, эмпирической параметризации и области применимости. Это разнообразие, с одной стороны, дает широкие возможности адаптации метода к конкретной задаче, но с другой – требует четкой систематизации. В этом контексте важнейшим концептуальным вкладом в развитие DFT стала так называемая лестница Иакова (Jacob's Ladder), предложенная Джоном Пердью в 2001 году.

Модель лестницы Иакова представляет собой иерархию приближений, где каждый новый уровень лестницы соответствует увеличению сложности функциональной зависимости и, как правило, приводит к улучшению точности предсказаний при увеличении вычислительных затрат. Таким образом, лестница Иакова является не просто метафорой, а практически значимым инструментом для осознанного выбора ТФП-функционалов в рамках различных химических задач.

Данная глава посвящена детальному рассмотрению концепции лестницы Иакова, характеристике функционалов, относящихся к каждому из ее уровней, а также анализу их применимости к задачам квантовохимического моделирования органических реакций.

2.1.1 Лестница Иакова

Существует представление [79] о Лестнице аппроксимации ТФП, предложенное Джоном Пердью, суть которого в том, что чем больше об электронной плотности «знает» функционал, тем более точным он является. Но бывает, что для определенных классов веществ функционалы с более низких ступеней работают гораздо лучше.

Главная цель ТФП – разработка максимально точной аппроксимации ТФ. Аппроксимации имеют вид (2).

$$E_{xc}(\rho) = \int e_{xc}(\rho, \dots) dr, \quad (2)$$

где e_{xc} – плотность энергии, [энергия/объем]. Плотность энергии зависит не только от электронной плотности, а также от модуля градиента электронной плотности g и от Лапласиана электронной плотности l , которые явно зависят от электронной плотности; и от кинетической энергии электронной плотности (в приближении отсутствия взаимодействия между электронами) τ , которая зависит неявно, но может быть рассчитана из электронной плотности через орбитали Кона-Шема [80]. Аппроксимации ТФП вида $E_x[\rho] = \int e_x(\rho, g, l) dr$ называются явными, а когда имеют вид $E_x[\rho] = \int e_x(\rho, g, \tau, \dots) dr$ носят название неявных.

Согласно представлению о Лестнице функционалов ТФП, функционалы, зависящие только от электронной плотности ρ , находятся на первой ступени и называются локальными, или LDA (Рисунок 2.1). Вторую ступень занимают функционалы, зависящие от плотности ρ и от ее градиента g , они называются «обобщенными аппроксимациями градиента» (GGA). На третьей ступени расположены функционалы, зависящие еще и от лапласиана (вторые производные) l и/или τ , они носят название meta-GGA (mGGA). Функционалы третьей и второй ступеней носят общее название полулокальных, так как зависят только от электронной плотности в точке и ее производных. Они являются основой всей расчетной физики твердого тела [81–83]. Функционалы, расположенные на четвертой ступени, используют информацию о занятых орбиталях системы. Их называют hyper-GGA (hGGA) или гибридными. Как правило, в таких функционалах в обменную часть включают ту или иную долю точной хартри-фоковской обменной энергии. В настоящее время эти функционалы являются главным инструментом при квантовохимических расчетах изолированных молекул, так как позволяют получать очень точные результаты при правильном выборе метода [84]. На пятой ступени располагаются функционалы, которые также

используют информацию о незанятых орбиталях системы. На данный момент большинство таких функционалов – двойные гибриды [85, 86], которые помимо доли энергии HF включают в себя долю энергии MP2. Функционалы на ступенях начиная с четвертой называются нелокальными, потому что для них плотность энергии в точке зависит от электронной плотности всей системы в целом.

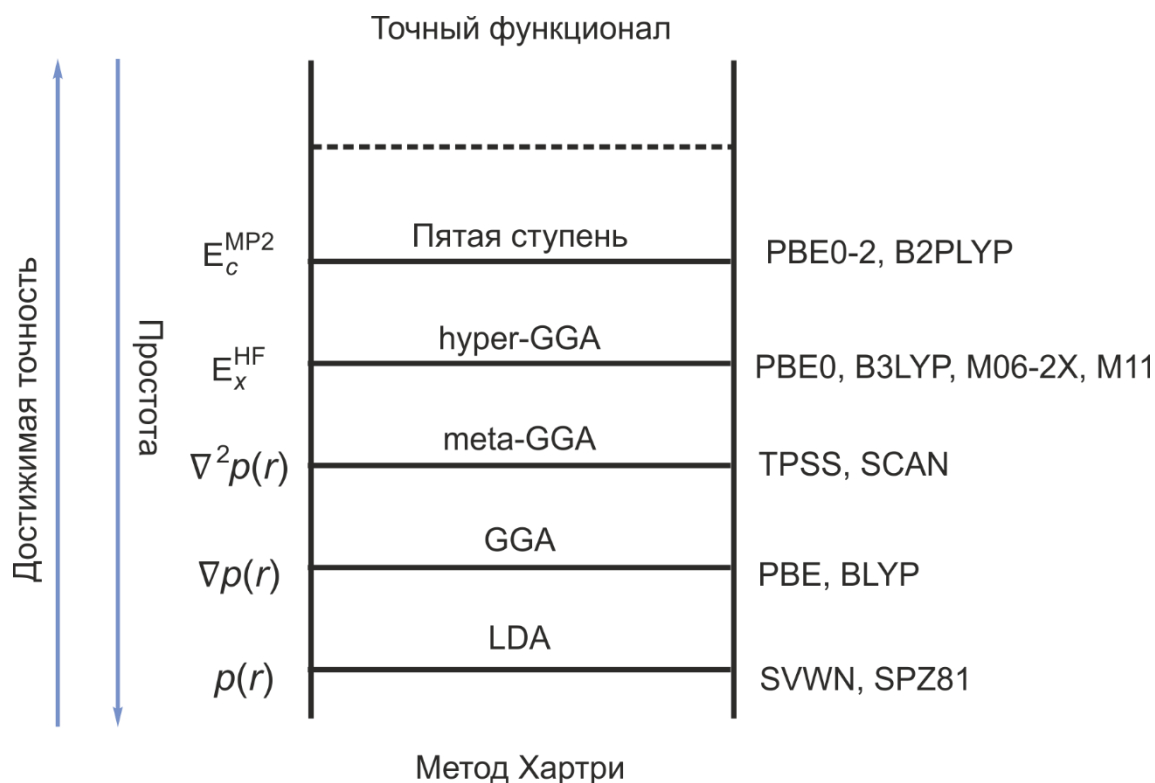


Рисунок 2.1 – Лестница аппроксимаций функционала плотности и некоторые функционалы, которые соответствуют ее ступеням

2.1.2 Дисперсионная поправка

В середине 1990-х годов стало понятно, что теория функционала плотности Кона-Шема [80] не учитывает дисперсионные взаимодействия [87–89], которые являются нелокальными и асимптотически описываются следующим соотношением:

$$E_{disp} \propto -\frac{C_6}{R^6}, \quad (3)$$

где E_{disp} – энергия дисперсии, R – расстояние между молекулами или атомами, C_6 – коэффициент дисперсии шестого порядка.

Уравнение (3) показывает, что когда мы ожидаем лишь несущественного перекрытия электронных облаков двух молекул или атомов, то энергия дисперсии зависит от расстояния в шестой степени. Оказывается, что из-за полулокальной природы приближения функционала плотности не учитываются дальнодействующие дисперсионные вклады. Это стало большой проблемой, так как теория функционала плотности Кона-Шема является одним из наиболее распространенных методов квантовой химии, а лондоновская дисперсия очень важна в химических процессах. В результате решения данной проблемы были предложены методы с поправкой на дисперсионное взаимодействие.

Гримме [90] разработал простой и наиболее используемый вариант учета поправки DFT-D2 (2006) [91]. Эта поправка включает один мультипольный член, зависящий от шестого порядка на расстоянии R_{AB} между двумя атомами А и В. Иными словами, DFT-D2 приписывает дисперсионный вклад всем возможным парам атомов в этой химической системе по формуле Лондона (3).

Несмотря на включение некоторых эмпирических элементов, DFT-D2 обеспечивает настолько простой способ оценки нековалентных взаимодействий, что даже для неопытных пользователей подход Гримме легко использовать без особых технических усилий. Вдобавок к этому, результаты, полученные в DFT-D2, помогли доказать весомость лондоновской дисперсии в общей термохимии и изменить ошибочное мнение, что эффекты дисперсии малы и, следовательно, незначительны [92].

Про недостатки этого подхода также нельзя забывать. Радиусы Ван-дер-Ваальса и коэффициенты C_6 определялись только для элементов основной группы вплоть до ксенона. Всем $3d$ -переходным металлам были присвоены значения для скандия, а всем $4d$ -металлам – иттрия. Вместе с тем коэффициенты C_6 основаны главным образом на расчетах свободных атомов в газовой фазе, хотя известно, что коэффициенты C_6 зависят также от гибридизации и степени окисления [93]. Эти проблемы были устранены при разработке поправки DFT-D3 [94, 95].

DFT-D3 – усовершенствованная версия DFT-D2, поскольку применима к первым 94 элементам периодической таблицы. Эта поправка включает два мультипольных члена: первый, как и в поправке D2, зависит от расстояния между атомами в шестом порядке, а второй – от восьмого порядка. R^8 начинает убывать до нуля на более коротких межатомных расстояниях и предназначен для учета эффектов среднего радиуса действия (4).

$$E_{disp} \propto - \sum_{n=6,8} \frac{C_n}{R^n}, \quad (4)$$

DFT-D3 существует в трех вариантах, которые основаны на одной и той же базовой структуре, но используют разные функции затухания. Функции затухания необходимы для контроля области перекрытия между ближними взаимодействиями, подчиняющимися приближению функционала плотности, и дальними взаимодействиями, учитываемыми с помощью дисперсионной поправки.

Первый вариант DFT-D3(0) использует функции затухания, предложенные Чаем и Хед-Гордоном в 2010 году, как усовершенствованная версия DFT-D2 в сочетании с их гибридным функционалом wB97X [96]. На больших расстояниях члены R^6 и R^8 затухают, причем последний приближается к асимптотическому пределу на меньших расстояниях. В режиме средних расстояний абсолютные энергетические вклады достигают максимума, прежде чем они «затухают» на меньших расстояниях. Это последнее поведение объясняет, почему эта поправка получила название «нулевое затухание».

В 2011 году был опубликован второй вариант, который называется «затуханием Бекке-Джонсона» и обозначается как DFT-D3(BJ) [95]. Здесь дополнительно вводятся два параметра, которые контролируют дисперсионную поправку на малых и средних расстояниях и не дают обратиться в ноль. В то время как «хвост» функции снова определяется членами R^6 и R^8 , поправка DFT-D3(BJ) приближается к постоянному, притягивающему значению для пространственно близко расположенной пары атомов.

В 2015 году Швабе и его коллеги исследовали влияние члена R^8 в DFT-D3(BJ) и пришли к выводу, что R^8 можно рассматривать как интерполяционную функцию, связывающую дисперсионную поправку с приближением функционала плотности [97]. Они утверждали, что такую интерполяцию можно также выполнить с помощью сигмоидальной функции затухания, тем самым полностью исключив необходимость в члене R^8 . Этот вариант получил название «только C_6 » и обозначается как DFT-D3(CSO). DFT-D3(CSO) сохраняет поведение предыдущего варианта DFT-D3(BJ). Однако, на малых расстояниях абсолютное значение вклада DFT-D3(CSO) больше, и точное значение этого наблюдения до сих пор не изучено.

В 2019 году была представлена модель DFT-D4, в которой сохранена общая концепция DFT-D3, но добавлена зависимость от заряда [98]. По умолчанию добавлен терм Аксильрода-Теллера-Мута (ATM), который описывает трехчастичное дисперсионное взаимодействие.

Использование модели DFT-D4 позволяет повысить точность описания систем, включающих большие атомные заряды, или реакций, в которых происходит изменение заряда (например, окисление/восстановление). При этом описание дисперсионных взаимодействий в неполярных или органических молекулах сохраняется на уровне DFT-D3(BJ).

DFT-D реализованы в различных программах (Gaussian, TURBOMOLE, ORCA и др.) и, следовательно, могут регулярно использоваться широким кругом исследователей. Их использование (особенно D3 и D4) позволяет существенно повысить точность расчетов энергетических профилей реакций, геометрических параметров переходных состояний и устойчивости интермедиатов. В настоящее время поправка D3(BJ) широко используется в сочетании с гибридными функционалами, обеспечивая оптимальное соотношение точности и вычислительной эффективности. Метод D4 рассматривается как дальнейшее развитие данной концепции и активно применяется в современных исследованиях, особенно при описании систем с выраженной ионной природой и сложной электронной структурой.

2.1.3 Оценка свободной энергии Гиббса в растворе DMSO

Оценка свободной энергии в растворе фактически включает две составляющие: изменение энтропийного вклада при изменении концентрации от 0,045М в газовой фазе до 1М в растворе и потери энтропии за счет ограничения поступательного и вращательного движений. Для учета последнего мы использовали подход предложенный Верцом [99] и развитый далее Абрахамом [100]. Согласно этому подходу все молекулы теряют одинаковую долю своей энтропии при переходе из газовой фазы в раствор. Продолжая идею Верца, Купер и Циглер [101] предложили общую схему для расчета потери энтропии, так процесс сольватации был разбит на три этапа. На первом этапе растворенное вещество рассматривается как идеальный газ и сжимается с давления 1 атм. (при котором 1 моль газа занимает 22,4 л) до гипотетического состояния идеального газа с концентрацией, равной концентрации растворителя в жидком состоянии (для DMSO $d = 1,100$ г/мл, 298 К, 14,08 М). На втором этапе растворенное вещество переносится в раствор. На третьем этапе мы разбавляем этот гипотетический раствор так, чтобы концентрация растворенного вещества стала 1 М. Таким образом, переход от газовой фазы при давлении 1 атм. к раствору со стандартной концентрацией 1 М включает два вклада. Первый связан с изменением концентрации и определяется первой и третьей стадиями. Второй связан с потерей энтропии растворенного вещества при переходе из газовой фазы в жидкий растворитель и определяется второй стадией (Рисунок 2.2).

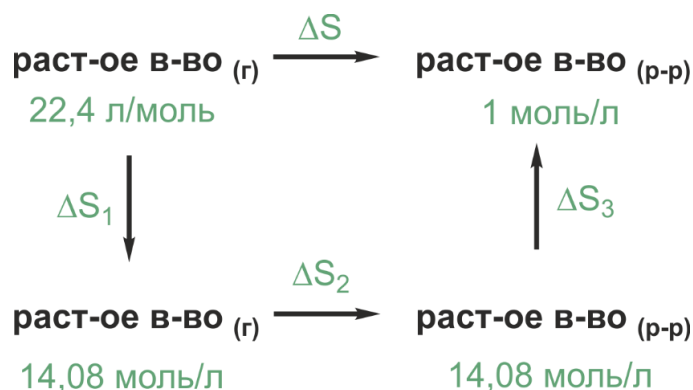


Рисунок 2.2 – Схема изменения энтропии при переходе из газовой фазы в раствор:

Изменение энтропии для первого и третьего этапа определяется согласно (5) и (6).

$$\begin{aligned}\Delta S_1 &= -R \cdot \ln\left(\frac{C_K}{C_H}\right) = -R \ln\left(14,08 \frac{\text{моль}}{\text{л}} \cdot 22,4 \frac{\text{л}}{\text{моль}}\right) \\ &= -47,84 \frac{\text{Дж}}{\text{моль} \cdot \text{К}}\end{aligned}\quad (5)$$

$$\Delta S_3 = -R \cdot \ln\left(\frac{C_K}{C_H}\right) = R \ln(14,08) = 21,99 \frac{\text{Дж}}{\text{моль} \cdot \text{К}}, \quad (6)$$

где C_K и C_H – конечное и начальное значение концентрации соответственно.

Доля энтропии α , теряемая на втором этапе, может быть определена из абсолютных энтропий растворителя в его газовой (S_g°) и жидкой (S_l°) фазах, как показано в (7).

$$\alpha = \frac{\Delta S_2}{S_g} = \frac{S_l^\circ - S_g}{S_g} = \frac{S_l^\circ - (S_g^\circ + \Delta S_1)}{S_g} \quad (7)$$

$$\Delta S_2 = \alpha S_g = \alpha S_g^\circ + \alpha \Delta S_1 \quad (8)$$

Энтропия жидкого DMSO $S_l^\circ = 188,78 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$ (стандартное состояние) [102]. Энтропию испарения можно оценить по нормальной теплоте испарения ($\Delta H_{исп}^\circ = 52,9 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ [103]) и температуре кипения (462 К при 1 атм.) как $\Delta S_{исп}^\circ = 114,2 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$, следовательно $S_g^\circ = 303,0 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$ и $\alpha = 0,26$.

Рассчитанная энтропия газовой фазы молекулы в стандартном состоянии затем преобразуется в соответствующую энтропию в ее 1 М состоянии в DMSO согласно (9).

$$\begin{aligned}S_l^\circ &= S_g^\circ + \Delta S_1 + \Delta S_2 + \Delta S_3 = S_g^\circ + \Delta S_1 + \alpha S_g^\circ + \alpha \Delta S_1 + \Delta S_3 = \\ &= S_g^\circ(1 - \alpha) + \Delta S_1(1 - \alpha) + \Delta S_3 = \\ &= 0,74 \times S_g^\circ - 13,41 \frac{\text{Дж}}{\text{моль} \cdot \text{К}} \\ &= 0,74 \times S_g^\circ - 3,21 \frac{\text{кал}}{\text{моль} \cdot \text{К}}\end{aligned}\quad (9)$$

2.2 Сравнительная оценка функционалов плотности

Ранее была исследована применимость подходов теории функционала плотности для описания каскадных реакций ацетиленов с алифатическими кетонами [22]. Но до сих пор отсутствует подобное исследование для каскадных сборок с участием циклоалифатических кетонов. Мы рассмотрели геометрии стационарных точек и активационные барьеры взаимодействия циклогексанона с фенилацетиленом. В данной работе используются функционалы только четвертой и пятой ступени лестницы аппроксимации: гибридные, гибридные с разделением по диапазонам и дважды гибридные.

В рамках исследования была проведена оценка геометрических параметров циклогексанона, таких как длины связей, с использованием различных квантовохимических методов, включая высокоточные методы и методы теории функционала плотности (ТФП). Циклогексанон был выбран в качестве тестовой системы, поскольку обладает относительно простой структурой (рисунок 2.3), что делает его удобным объектом при сравнении различных методов.

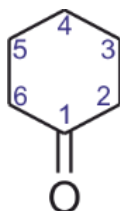


Рисунок 2.3 – Структурная формула циклогексанона

Геометрия циклогексанона была рассчитана с использованием гибридных функционалов и гибридных функционалов с разделением по диапазонам в комбинации с базисным набором 6-31+G*. Помимо этого, были выполнены расчеты с использованием высокоточных методов, таких как CCSD [104] в сочетании с тем же базисом 6-31+G*, G3 [105] и CBS-Q//B3 [106, 107]. Результаты сравнения расчетных величин с экспериментальными данными приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Длины связей циклогексанона

	Exp.	CCSD	G3	CBS-Q//B3	B3LYP	B3LYP D3BJ	PBE1 PBE	wB97X D2	M062 X	wB97 mv
$d_{C=O}$	1,229	1,225	1,228	1,210	1,220	1,220	1,215	1,215	1,213	1,217
d_{C1-C2}	1,503	1,518	1,513	1,523	1,522	1,521	1,515	1,518	1,518	1,518
d_{C2-C3}	1,542	1,540	1,535	1,543	1,545	1,543	1,535	1,538	1,537	1,538
d_{C3-C4}	1,545	1,533	1,527	1,534	1,537	1,534	1,527	1,531	1,530	1,531

Экспериментальное значение было получено с помощью дифракции электронов в сочетании с микроволновыми вращательными константами [108, 109].

Метод связанных кластеров, который в настоящее время считается эталоном квантовохимических расчетов, почти идеально воспроизводит карбонильную связь (0,004 Å), при этом точность воспроизведения одинарных углеродных связей C–C находится в диапазоне до 0,015 Å. В целом это хорошее согласие с экспериментом.

Высокоточный подход G3, у которого оптимизация осуществляется на уровне HF/6-31G(d) + MP2(full)/6-31G(d), ведет себя похожим образом, карбонильная связь совпадает с экспериментальной в пределах тысячных долей (0,001 Å), а углерод-углеродные связи чуть хуже, но находятся в пределах погрешности до 0,02 Å. Эти результаты подтверждают высокую точность данного метода.

В случае CBS-Q//B3, оптимизация в рамках которого осуществляется на уровне B3LYP/6-311G(2d,d,p), наблюдается наиболее выраженное отличие для C=O, по сравнению с методами CCSD и G3, связь оказывается короче экспериментальной, тогда как остальные длины связей воспроизводятся в пределах погрешности до 0,02 Å.

При использовании функционала B3LYP [108] в сочетании с относительно компактным базисным набором 6-31+G(d) также наблюдается укорочение связи C=O. В отличие от более высокоуровневого расчетного подхода CBS-Q//B3, рассчитанная длина связи C=O отличается от экспериментального значения на 0,009 Å, что указывает на более удовлетворительное согласие с экспериментом при применении указанной комбинации функционала и базисного набора. Добавление

дисперсионной поправки D3BJ никак не влияет на длину карбонильной связи C=O. Для одинарных связей изменения при добавлении дисперсионной поправки не превышают 0,003 Å. Это указывает на то, что геометрические характеристики в данном случае слабо зависят от учета дальнодействующих взаимодействий.

Функционал PBE1PBE [110], основанный на GGA-функционале Пердью-Берка-Эрнцерхофа (PBE) [111], который отличается от использованного в функционале B3LYP, аналогично недооценивает длину C=O. Рассчитанное отклонение от экспериментального значения составляет 0,014 Å.

Мета-гибридный функционал M062X [112], который сразу включает в себя поправку на дисперсионные взаимодействия, и гибридные методы с разделением по диапазонам wB97XD2 [96] и wB97mv [113], демонстрируют схожие результаты. Для всех указанных подходов получено близкое укорочение длины связи C=O по сравнению с экспериментальным значением и одинаковые результаты для всех C–C связей.

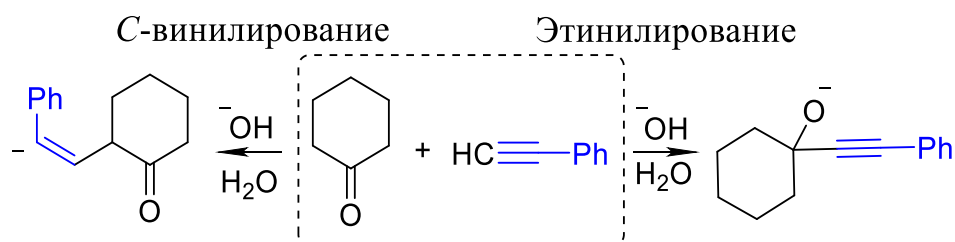
Все рассмотренные методы достоверно воспроизводят длины связей – отклонения от экспериментальных значений составляют менее 0,02 Å (Таблица 2.1). Стоит отметить, что геометрия, полученная методами ТФП, хорошо согласуется (разница $\leq 0,01$ Å) с геометрией CCSD. Анализ влияния дисперсионной поправки на геометрию молекулы циклогексанона показывает, что включение данной поправки оказывает минимальное влияние на длины химических связей.

Оптимизация геометрии методом CCSD возможна только для сравнительно небольших систем и при этом требует больших затрат вычислительных ресурсов. В то же время, более простые и экономичные подходы, например, теории функционала плотности (B3LYP, PBE1PBE и др.), обеспечивают приемлемую точность для получения структурных параметров и колебательных поправок в стационарных точках, что делает их более удобными для расчетов на больших системах. Однако известно, что в рамках ТФП могут возникать существенные ошибки в оценке активационных барьеров [22, 114, 115].

2.2.1 Энергии активации реакции этинилирования

Сравнение барьеров активации реакции этинилирования циклогексанона фенилацетиленом (Схема 2.1), полученных в рамках различных квантовохимических подходов, проводилось относительно оценок, предоставляемых высокоточными методами G3 и CBS-Q//B3. Выбранные референсные подходы используют разные комбинации методов для оптимизации геометрии и расчетов энергии. CBS-Q//B3 включает оптимизацию геометрии и расчет частот на уровне B3LYP/6-311G(2d, d,p) и окончательный расчет энергии с применением составной схемы, в которой подходы MP4(SDQ)/6-31+G(d(f),p) и CCSD(T)/6-31+G(d) использованы для получения вкладов более высокого уровня в энергию корреляции, а на заключительном этапе осуществляется вычисление энергии и экстраполяция UMP2/6-311+G(3d2f,2df,2p) к полному базисному набору. В свою очередь G3 использует оптимизацию геометрии с помощью HF/6-31G(d), далее геометрия уточняется с учетом электронной корреляции на уровне MP2(full)/6-31G(d) и завершает расчет энергии методом MP4/6-31G(d) с коррективкой на корреляционные эффекты методом QCISD(T)/6-31G(d). Результаты расчетов приведены в таблице 2.2.

Схема 2.1



Показано, что в рамках метода G3 барьер активации реакции этинилирования составляет $\Delta G^\ddagger = 11,3$ ккал/моль (Таблица 2.2). Метод CBS-Q//B3 предсказывает почти идентичный барьер активации ($\Delta G^\ddagger = 10,8$ ккал/моль, $\Delta \Delta G^\ddagger = -0,5$ ккал/моль). Несмотря на то, что оба метода используют разные подходы на этапе оптимизации, а также расчета колебательных частот и электронной корреляции, они дают

близкие значения барьеров активации, что увеличивает доверие к полученному результату.

Таблица 2.2 – Энергии активации реакции этинилирования циклогексанона фенилэтинид-ионом, ккал/моль

Метод	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta \Delta G^\ddagger$
G3	11,3	0,0
CBS-Q//B3	10,8	-0,5
B3LYP/6-31+G*	17,8	6,5
B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*	15,1	3,8
B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*	12,7	1,4
B2PLYP-D3BJ/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*	12,6	1,3
MP2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*	11,1	-0,2
DLPNO-CCSD(T)/aug-cc-pVTZ//B3LYP/6-31+G*	12,6	1,3
B2PLYP-D3BJ/6-311+G**//B3LYP-D3BJ/6-31+G*	12,1	0,8
MP2/6-311+G**//B3LYP-D3BJ/6-31+G*	10,1	-1,2
PBE1PBE/6-31+G*	14,9	3,6
MP2/6-311+G**//PBE1PBE/6-31+G*	11,4	0,1
MP2/6-311+G**//wB97XD2/6-31+G*	11,8	0,5

При использовании методов ТФП, таких как B3LYP и PBE1PBE, в сочетании с базисным набором 6-31+G* значения барьеров активации этинилирования оказываются сильно завышенными ($\Delta \Delta G^\ddagger = 6,5$ ккал/моль и $\Delta \Delta G^\ddagger = 3,6$ ккал/моль, соответственно). Часто для повышения точности производят пересчет энергии в точке в рамках более точного метода – т.е. пользуются так называемым комбинированным подходом. В частности, оптимизацию геометрии и расчет колебательных поправок можно проводить на уровне гибридных функционалов (B3LYP без и с включением дисперсионной поправки, PBE1PBE и wB97XD2) с последующим уточнением энергии стационарных точек в рамках двойного гибридного функционала B2PLYP без и с включением дисперсионной поправки [116], либо на уровне теории возмущений MP2 или в рамках относительного нового подхода DLPNO-CCSD(T) [117, 118].

Комбинированный подход B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* также завышает барьер активации, $\Delta\Delta G^\ddagger = 3,8$ ккал/моль. Добавление дисперсионных поправок D2 и D3BJ повышает точность метода и приближает его к референсному значению ($\Delta\Delta G^\ddagger = 1,4$ ккал/моль и $\Delta\Delta G^\ddagger = 1,3$ ккал/моль). При дополнительном учете дисперсии на стадии оптимизации геометрии (B2PLYP-D3BJ/6-311+G**//B3LYP-D3BJ/6-31+G*) полученное значение барьера активации оказывается еще ближе к значению в методе G3 ($\Delta\Delta G^\ddagger = 0,8$ ккал/моль).

Теория возмущения второго порядка MP2 в сочетании с геометриями, полученными методами B3LYP, B3LYP-D3BJ, PBE1PBE и wB97XD2, показывает хорошее согласие, и значения энергии активации находятся в диапазоне от 10,1 до 11,8 ккал/моль (Таблица 2.2).

Также был опробован довольно новый метод DLPNO-CCSD(T), который является приближенной версией метода CCSD(T). Рассчитанный барьер активации в этом методе оказывается немного завышенным, но все еще неплохо согласуется с барьером активации в методе G3 ($\Delta\Delta G^\ddagger = 1,3$ ккал/моль).

На основании проведенного сравнения можно заключить, что для адекватного описания реакций этинилирования и систем аналогичного типа рекомендуется использовать доступные по вычислительным ресурсам методы MP2 или B2PLYP с учетом дисперсионных поправок в комбинации с гибридными функционалами. Эти подходы обеспечивают оптимальный баланс между точностью и вычислительной эффективностью, что делает их предпочтительными для изучения механизмов реакций циклоалифатических кетонов с ацетиленами.

Для оценки термодинамических характеристик процесса были рассчитаны изменения свободной энергии реакции этинилирования (Схема 2.1). Референсным значением, как и в случае оценки барьера активации, служит результат высокоточного метода G3, который предсказывает понижение энергии системы $\Delta G = -7,3$ ккал/моль. В рамках метода CBS-Q//B3 предсказывается понижение энергии на $\Delta G = -5,1$ ккал/моль (Таблица 2.3).

Методы, основанные на теории возмущения второго порядка (MP2), демонстрируют наилучшее согласие с методом G3. Комбинированные подходы,

основанные на теории функционала плотности, и гибридный метод PBE1PBE предсказывают меньшую устойчивость алкоголят-иона, но сохраняется экзотермичный характер реакции. Метод, основанный на теории связанных кластеров DLPNO-CCSD(T), также показывает понижение энергии алкоголят-иона, но значение все еще завышенное $\Delta G = -3,6$ ккал/моль, $\Delta\Delta G = 3,7$ ккал/моль. Функционал B3LYP демонстрирует наибольшее отклонение ($\Delta\Delta G = 10,0$ ккал/моль), согласно этому результату, осуществление реакции этинилирования термодинамически невыгодно ($\Delta G = 2,7$ ккал/моль).

Таблица 2.3 – Изменение свободной энергии реакции этинилирования циклогексанона фенилэтинид-ионом, ккал/моль

Метод	ΔG	$\Delta\Delta G$
G3	-7,3	0,0
CBS-Q//B3	-5,1	2,2
B3LYP/6-31+G*	2,7	10,0
B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*	-0,6	6,7
B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*	-3,1	4,2
B2PLYP-D3BJ/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*	-2,9	4,4
MP2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*	-7,8	-0,5
DLPNO-CCSD(T)/aug-cc-pVTZ//B3LYP/6-31+G*	-3,6	3,7
B2PLYP-D3BJ/6-311+G**//B3LYP-D3BJ/6-31+G*	-2,9	4,4
MP2/6-311+G**//B3LYP-D3BJ/6-31+G*	-7,9	-0,6
PBE1PBE/6-31+G*	-3,3	4,0
MP2/6-311+G**//PBE1PBE/6-31+G*	-7,7	-0,4
MP2/6-311+G**//wB97X-D3BJ/6-31+G*	-7,2	0,1

Обобщая результаты, можно заключить, что наилучшее согласие со значениями, полученными методом G3, достигается при использовании теории MP2 в комбинации с различными функционалами ТФП. Двойной гибридный функционал B2PLYP обеспечивают адекватное описание энергетического барьера при учете дисперсионных поправок. Относительно термодинамических характеристик точность является приемлемой для выявления общих

закономерностей. Применение функционалов B3LYP и PBE1PBE приводит к существенным отклонениям как в значениях энергии активации, так и в термодинамических параметрах, что свидетельствует об их ограниченной применимости для количественного описания данного процесса.

2.2.2 Реакция C-винилирования циклогексанона

Следующим этапом исследования стало рассмотрение конкурирующей реакции – C-винилирования циклогексанона фенилацетиленом, для которой в таблице 2.4 представлены рассчитанные значения энергии активации. Референсное значение, полученное методом G3, составляет $\Delta G^\ddagger = 15,9$ ккал/моль. Как видно из данных, метод CBS-Q//B3 предсказывает близкое значение энергии активации $\Delta G^\ddagger = 16,7$ ккал/моль, $\Delta\Delta G^\ddagger = 0,8$ ккал/моль.

Использование подхода B3LYP/6-31+G* приводит к завышению барьера активации до $\Delta G^\ddagger = 19,2$ ккал/моль ($\Delta\Delta G^\ddagger = 3,3$ ккал/моль), подход DLPNO-CCSD(T)/aug-cc-pVTZ также предсказывает завышенное значение барьера $\Delta G^\ddagger = 18,6$ ккал/моль. Тогда как комбинированные подходы с пересчетом энергии в рамках теории возмущения второго порядка MP2/6-311+G**//DFT/6-31+G*, где DFT = B3LYP, B3LYP-D3BJ, wB97X-D2, PBE1PBE, недооценивают на $3,2 \div 5,1$ ккал/моль барьер реакции C-винилирования.

Наилучшее согласие с референсным значением барьера активации дают два подхода: гибридный PBE1PBE ($\Delta\Delta G^\ddagger = -0,3$ ккал/моль) и комбинированный подход B2PLYP//B3LYP ($\Delta\Delta G^\ddagger = 0,8$ ккал/моль). Учет дисперсионной поправки на стадии пересчета энергии немного занижает барьер активации, и отклонение от барьера, полученного в методе G3, не превышает 2,0 ккал/моль. Если учесть дисперсионную поправку и на стадии оптимизации геометрии, то барьер активации становится еще ниже, и следовательно, отклонение увеличивается ($\Delta\Delta G^\ddagger = -3,5$ ккал/моль).

Таблица 2.4 – Энергии активации реакции *C*-винилирования циклогексанона фенилацетиленом, ккал/моль

Метод	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta\Delta G^\ddagger$
G3	15,9	0,0
CBS-Q//B3	16,7	0,8
B3LYP/6-31+G*	19,2	3,3
B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*	16,7	0,8
B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*	14,3	-1,6
B2PLYP-D3BJ/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*	14,0	-1,9
MP2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*	12,7	-3,2
DLPNO-CCSD(T)/aug-cc-pVTZ//B3LYP/6-31+G*	18,6	2,7
B2PLYP-D3BJ/6-311+G**//B3LYP-D3BJ/6-31+G*	12,4	-3,5
MP2/6-311+G**//B3LYP-D3BJ/6-31+G*	10,8	-5,1
PBE1PBE/6-31+G*	15,6	-0,3
MP2/6-311+G**//PBE1PBE/6-31+G*	11,8	-4,1
MP2/6-311+G**//wB97XD2/6-31+G*	11,6	-4,3

Если в случае этилирования многие методы достаточно близко воспроизводят значение энергии активации G3, то для реакции *C*-винилирования разброс полученных результатов оказывается более существенным (Рисунок 2.4). Из рисунка видно, что только четыре подхода предсказывают результат, входящий в интервал до 2,5 ккал/моль.

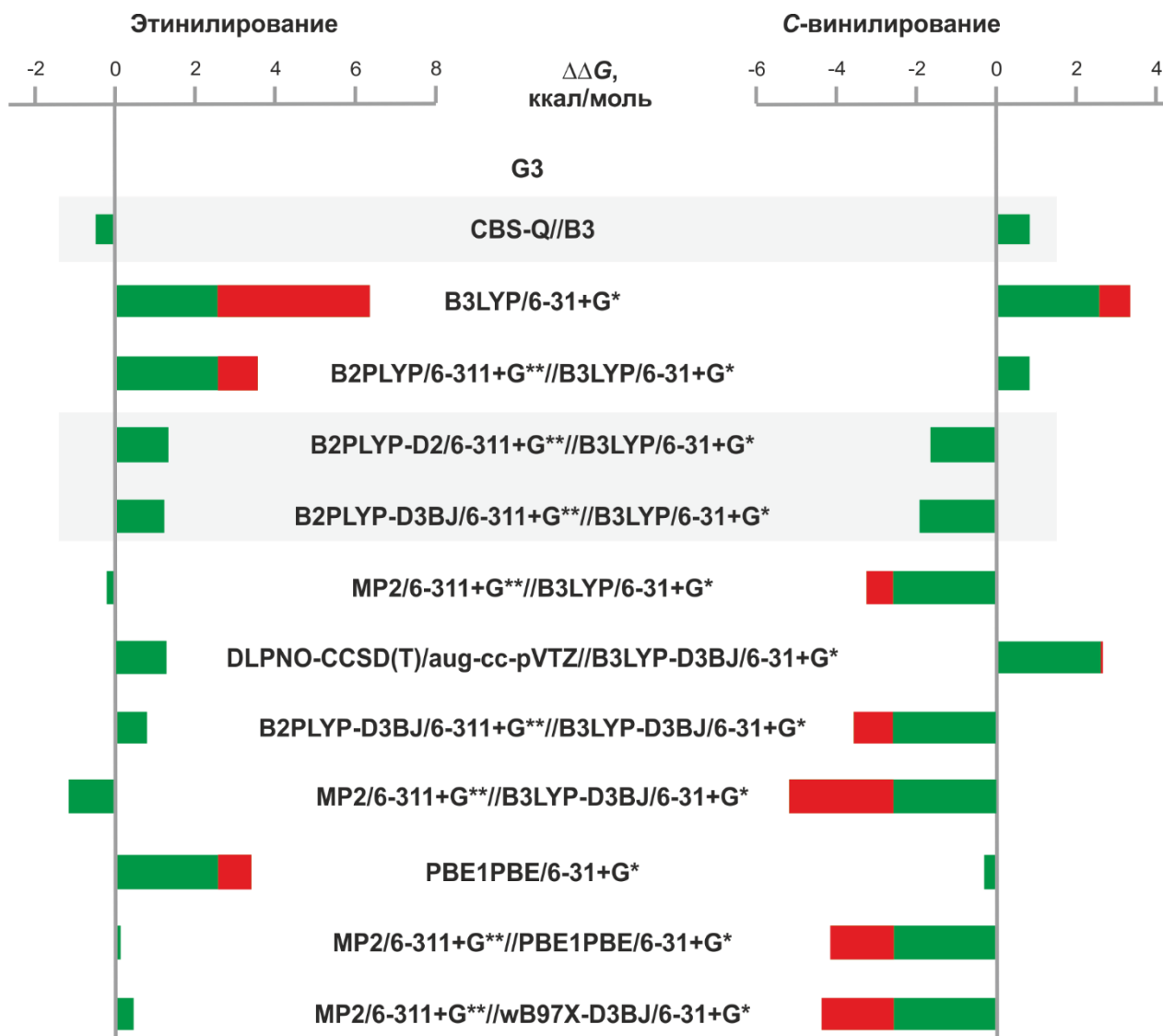


Рисунок 2.4 – Отклонения энергий активации реакций этинилирования и С-винилирования циклогексанона ($\Delta\Delta G^\ddagger$, ккал/моль) от референсного значения

Анализ полученных результатов показывает, что при описании реакции С-винилирования наилучшее соответствие референсному значению достигается при использовании методов PBE1PBE и B2PLYP как без учета, так и с учетом дисперсионных поправок. Функционал B3LYP и метод DLPNO-CCSD(T) демонстрируют тенденцию к переоценке барьера, тогда как подходы, включающие пересчет энергии в MP2, его занижают.

2.2.3 Сравнительный анализ конкурирующих реакций

Сопоставление результатов для реакций этинилирования и *C*-винилирования показывает, что большинство методов достаточно корректно воспроизводят соотношение барьеров $\Delta G^\ddagger(\text{C-винилирования}) > \Delta G^\ddagger(\text{этинилирования})$, и это согласуется с эталонными расчетами G3 (15,9 ккал/моль и 11,3 ккал/моль, соответственно).

Если в случае этинилирования MP2 дают близкие к эталонным значения, то для винилирования отклонения становятся гораздо более значительными. Наиболее близкие к эталону значения барьеров винилирования получены методами B2PLYP (без дисперсионных поправок). В то же время MP2 систематически занижает высоты барьеров, а B3LYP существенно их завышают. Это указывает на то, что предсказание конкурирующих процессов требует особенно тщательного выбора расчетного метода, так как именно здесь ошибки могут приводить к искажению представлений о предпочтительном направлении реакции.

В данной системе на основе оценки активационных барьеров и термодинамической устойчивости алколят-иона рекомендуется использовать комбинированный подход B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*, который обеспечивает наилучшую согласованность с высокоточными методами для двух разных типов реакций, что позволяет его использовать в дальнейших исследованиях реакций с циклическими кетонами.

2.3 Модели суперосновного центра. Учет суперосновности среды

В Лаборатории квантовой химии ИГУ в течение ряда лет проводятся детальные исследования суперосновных систем типа гидроксид щелочного металла/диметилсульфоксид MOR/DMSO (M=K, Na; R=H, *t*-Bu) и реакций с их участием. В рамках этих исследований предложено три модели, которые

использовались при квантовохимическом описании реакций в суперосновных средах: анионная, моносольватная, тетра- или пентасольватная [22, 119, 120].

Достаточно полное и детальное описание механизмов реакций может быть выполнено в рамках тетрасольватной и пентасольватной моделей, в которых супероснование рассматривается в виде комплексов основания и ближайшего сольватного окружения, включающего четыре ($\text{NaOH} \cdot 4\text{DMSO}$) и пять ($\text{KOH} \cdot 5\text{DMSO}$) молекул диметилсульфоксида для катионов натрия и калия, соответственно. В этой модели катион металла находится в ближнем сольватном окружении, сформированном атомами кислорода молекул DMSO и гидроксид-иона (Рисунок 2.5) [120, 121]. Использование достаточно детальной модели оказывается очень ресурсоемко и часто может быть приемлемо только для небольших молекулярных систем.

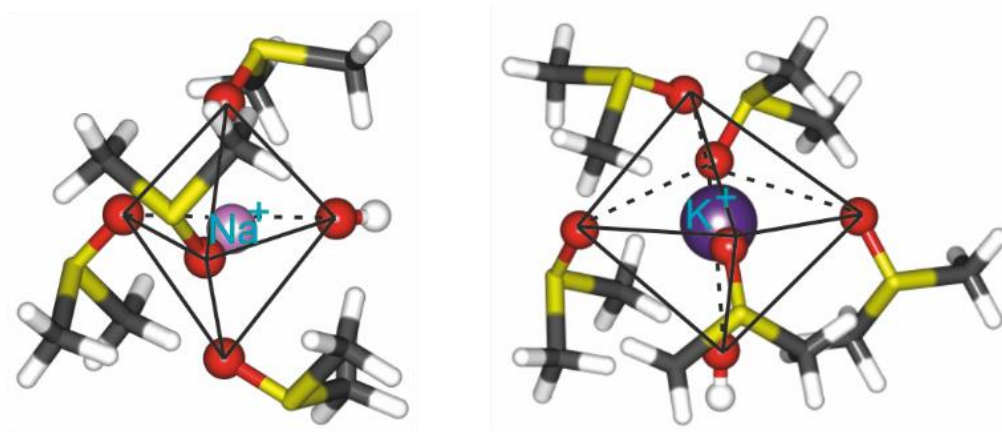


Рисунок 2.5 – Строение ближайшего сольватного окружения для гидроксидов натрия и калия

Моделирование реакций винилирования *O*-, *S*- и *C*-нуклеофилов и этинилирования кетонов в пентасольватной модели показывает, что основной акт реакции, то есть присоединение образованной нуклеофильной частицы к тройной связи, происходит на периферии реакционной системы [19, 120, 122, 123]. Это обстоятельство предполагает, что можно применить более простую анионную модель, в которой пренебрегается наличием катиона, а супероснование представлено в виде анионной частицы. Следует иметь в виду, что, в рамках данной модели не описывается образование нуклеофила и не учитывается влияние катиона щелочного металла, природа которого может влиять как на структуру продуктов

реакции, так и на скорость превращений [37, 124]. Тем не менее, благодаря низкой ресурсоемкости анионная модель часто используется для описания конформационного анализа и для проверки различных механизмов реакции.

Был предложен компромиссный вариант – моносольватная модель [125], которая включает в себя катион щелочного металла и одну молекулу растворителя, обеспечивающие учет влияния природы металла основания и специфической сольватации растворителя (Рисунок 2.6).

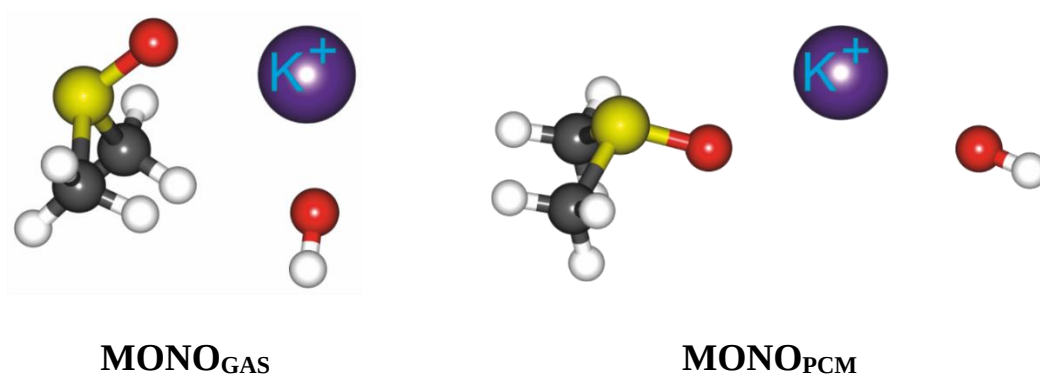


Рисунок 2.6 – Строение реакционного комплекса супероснования KOH/DMSO в рамках моносольватной модели

С одной стороны, моносольватная модель не требует больших вычислительных ресурсов, а с другой стороны, демонстрирует специфические эффекты сольватации, прежде всего выражающиеся в разрыхлении связи M–OH в исходных гидроксидах и связи M–Nu в комплексах $\text{DMSO} \cdot \text{M}^+ \text{Nu}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Оптимизацию структуры моносольватного комплекса можно проводить как в газовой фазе (модель **MONO_{GAS}**), так и в растворителе на уровне континуальной модели IEFPCM (модель **MONO_{PCM}**). При этом результаты, полученные с использованием моносольватной модели, близки к результатам, которые можно воспроизвести в рамках пентасольватной модели, только тогда, когда реагирующие частицы располагаются таким же образом, как в случае пяти молекул DMSO. Моносольватная модель **MONO_{GAS}** часто приводит к непредсказуемости и случайности взаимной ориентации реагентов в комплексах, тогда как при оптимизации структуры моносольватного комплекса в растворе DMSO (модель **MONO_{PCM}**) обыкновенно формируется ориентация реагентов, схожая с пентасольватной моделью.

2.4 Выбор модели суперосновного центра

В этом разделе на примере реакций *C*-винилирования и этинилирования циклогексанона фенилацетиленом мы провели сравнение предлагаемых для описания суперосновной среды моделей **ANION_{GAS}**, **MONO_{PCM}** и **PENTA_{GAS}**. Анионная модель с оптимизацией в диэлектрическом континууме PCM (**ANION_{PCM}**) в данной работе не рассматривалась, поскольку ее применение приводит лишь к незначительному изменению величин барьеров реакций *C*-винилирования и этинилирования по сравнению с **ANION_{GAS}** ($\Delta\Delta G^\ddagger = 0,3 - 0,4$ ккал/моль [22]), при этом требует дополнительных вычислительных затрат.

Для осуществления реакции *C*-винилирования необходимо, чтобы в системе в результате депротонирования кетона образовался енолят-ион, а для этинилирования из фенилацетилена – фенилэтинид-ион. Экспериментальные значения кислотности показывают, что фенилацетилен является более слабой кислотой ($pK_a = 28,8$), чем циклогексанон ($pK_a = 26,4$), т.е. образование аниона циклогексанона должно быть термодинамически более выгодно. Анионная модель (**ANION_{GAS}**) не передает эти стадии, согласно нашим расчетам с использованием комбинированного подхода B2PLYP-D2/6-311+G*//B3LYP/6-31+G*, фенилэтинид-ион термодинамически более устойчив, чем анион циклогексанона на 1,6 ккал/моль (Рисунок 2.7, черная кривая). В **MONO_{PCM}** и **PENTA_{GAS}** анион циклогексанона оказывается энергетически ниже ($\Delta G = -1,7$ ккал/моль и $\Delta G = -7,0$ ккал/моль, соответственно), чем фенилэтинид-ион ($\Delta G = -0,2$ ккал/моль и $\Delta G = -5,1$ ккал/моль, соответственно), что согласуется с экспериментом. Таким образом, учет катиона и специфической сольватации важен для корректного описания стадий депротонирования.

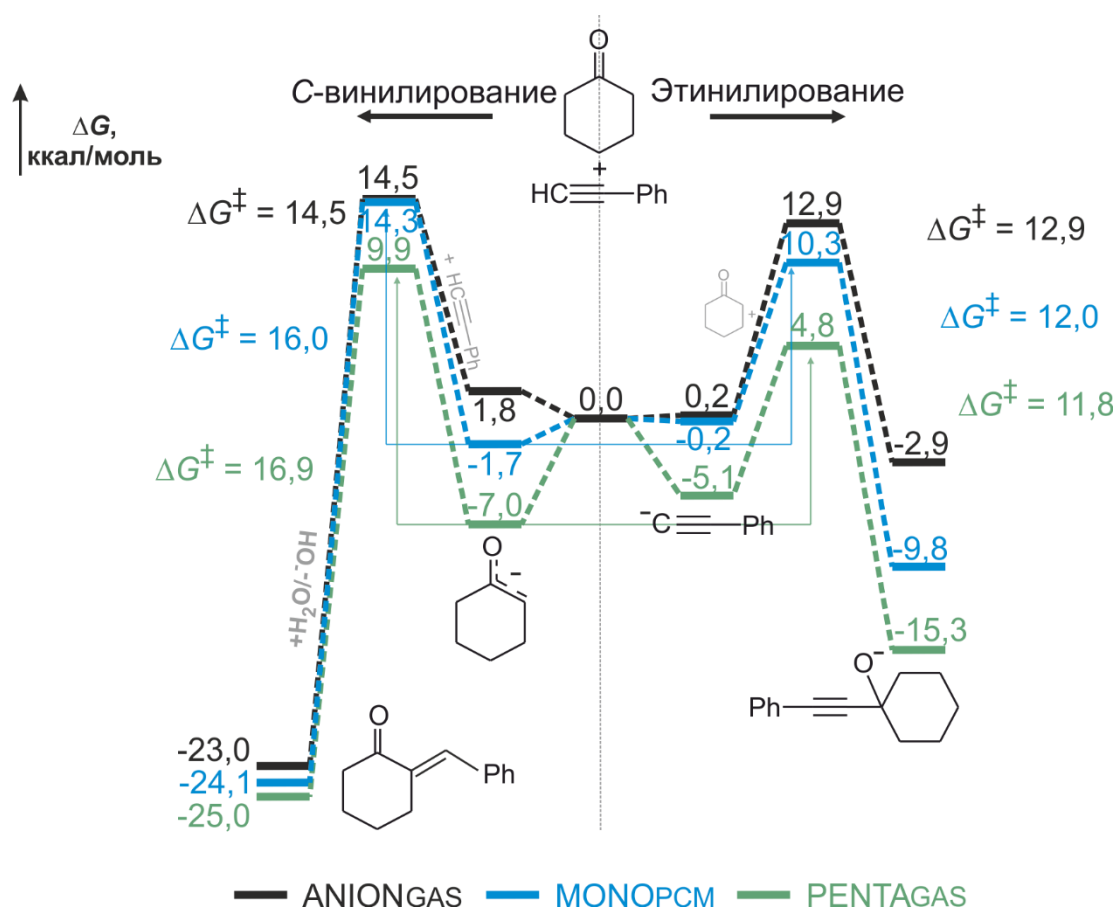


Рисунок 2.7 – Схема реакционного профиля конкурирующих направлений: C-винилирование и этинирование

Активационный барьер реакции этинирования циклогексанона фенилацетиленом в моделях **MONOPCM** и **PENTAGAS** отсчитывается от наиболее стабильного енолят-иона и составляет 12,0 ккал/моль и 11,8 ккал/моль, соответственно. В анионной модели **ANIONGAS** активационный барьер отсчитывается от суммы энергий реагентов (циклогексанон и фенилацетилен) и составляет $\Delta G^\ddagger = 12,9$ ккал/моль. Барьер активации, рассчитанный в анионной модели, отличается всего на 0,2 ккал/моль от барьера в монотельватной модели и на 1,1 ккал/моль по сравнению с пентасольватной моделью, но энергия переходных состояний в анионной модели оказывается существенно выше, чем энергии переходных состояний в **MONOPCM** и **PENTAGAS** моделях ($\Delta\Delta = 2,6$ ккал/моль и $\Delta\Delta = 8,1$ ккал/моль, соответственно). В результате этинирования образуется алколят-ион, это сопровождается понижением энергии системы. Наименьшее понижение энергии было получено в рамках **ANIONGAS** модели ($\Delta G = -2,9$ ккал/моль). В монотельватной модели понижение энергии составляет уже $\Delta G = -$

9,8 ккал/моль, а в пентасольватной оно еще более существенное и достигает 15,3 ккал/моль. Таким образом, учет катиона калия и сольватного окружения обуславливает стабилизацию как алкоголят-иона, так и переходного состояния, что приводит к снижению энергии относительно анионной модели.

Также стоит отметить, что обратный барьер реакции этинилирования в моделях, где учтен растворитель в явном виде, одинаковый и равен $\Delta G^\ddagger = 20,1$ ккал/моль. В анионной модели этот барьер оказывается ниже ($\Delta G^\ddagger = 15,8$ ккал/моль) из-за отсутствия стабилизации катионом.

Активационные барьеры винилирования циклогексанона, полученные в рамках модели **MONO**_{PCM}, близки к полученным в пентасольватной модели **PENTA**_{GAS} – отклонение не превышает 1 ккал/моль. Барьер активации, полученный с использованием анионной модели **ANION**_{GAS}, меньше, чем барьер, полученный в **PENTA**_{GAS} на 2,4 ккал/моль. Это расхождение, как и в случае реакции этинилирования, обусловлено стабилизацией исходного аниона циклогексанона катионом и окружением растворителя. В результате винилирования образуется ненасыщенный кетон с понижением энергии системы до $\Delta G = -25,0$ ккал/моль в модели **PENTA**_{GAS}. Понижение энергии получается близкое (разница не превышает 2 ккал/моль) во всех трех моделях, что ожидаемо, так как образуется нейтральный продукт, влияние катиона на который не столь существенно.

Вид переходных состояний C-винилирования, полученных в рамках изучаемых моделей представлен на Рисунке 2.8. Ацетиленовый фрагмент в переходных состояниях *транс*-деформирован, что отвечает наиболее выгодной конфигурации [20, 123, 126].

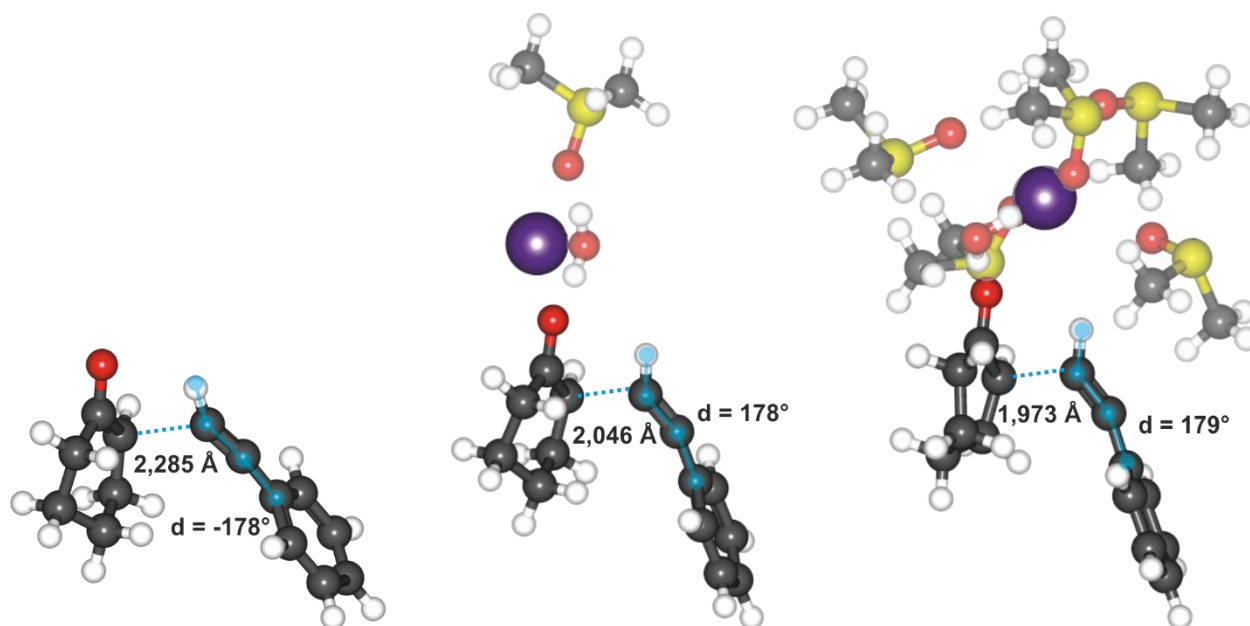


Рисунок 2.8 – Переходные состояния *C*-винилирования циклогексанона фенилэтинином в анионной, моно- и пентасольватной моделях

Расстояние между реакционными центрами (формирующейся связи C–C) в переходном состоянии *C*-винилирования, полученном в **ANION**_{GAS} модели, составляет $R(\text{C}–\text{CH}^-) = 2,285 \text{ \AA}$. Это же расстояние в переходных состояниях, полученных в **MONO**_{PCM} и **PENTA**_{GAS} моделях, уменьшается до $R(\text{C}–\text{CH}^-) = 2,046 \text{ \AA}$ и $R(\text{C}–\text{CH}^-) = 1,973 \text{ \AA}$, соответственно (Рисунок 2.8). Скорее всего это происходит за счет координации реагентов вокруг катиона.

В переходных состояниях этинирования циклогексанона фенилацетиленом, полученных в рамках **MONO**_{PCM} и **PENTA**_{GAS} моделей, катион калия координирован и по атому кислорода кетона, и по тройной связи фенилэтинид-иона (Рисунок 2.9). Расстояние между реакционными центрами в моделях с явным включением растворителя близки и составляют $R_{\text{MONO}}(\text{C}(\text{O})–\text{C}^-) = 2,350 \text{ \AA}$ и $R_{\text{PENTA}}(\text{C}(\text{O})–\text{C}^-) = 2,380 \text{ \AA}$. В анионной модели это расстояние оказывается меньше, $R(\text{C}(\text{O})–\text{C}^-) = 2,158 \text{ \AA}$. Увеличение расстояния между реагирующими центрами в переходном состоянии (т.е. наступление более раннего переходного состояния) при переходе от анионной модели к моно- и пентасольватной (т.е. тенденция обратная той, что наблюдается в переходных состояниях *C*-винилирования) вызвано, по-видимому, увеличением

электрофильности карбонильного атома углерода за счет его координации по катиону калия.

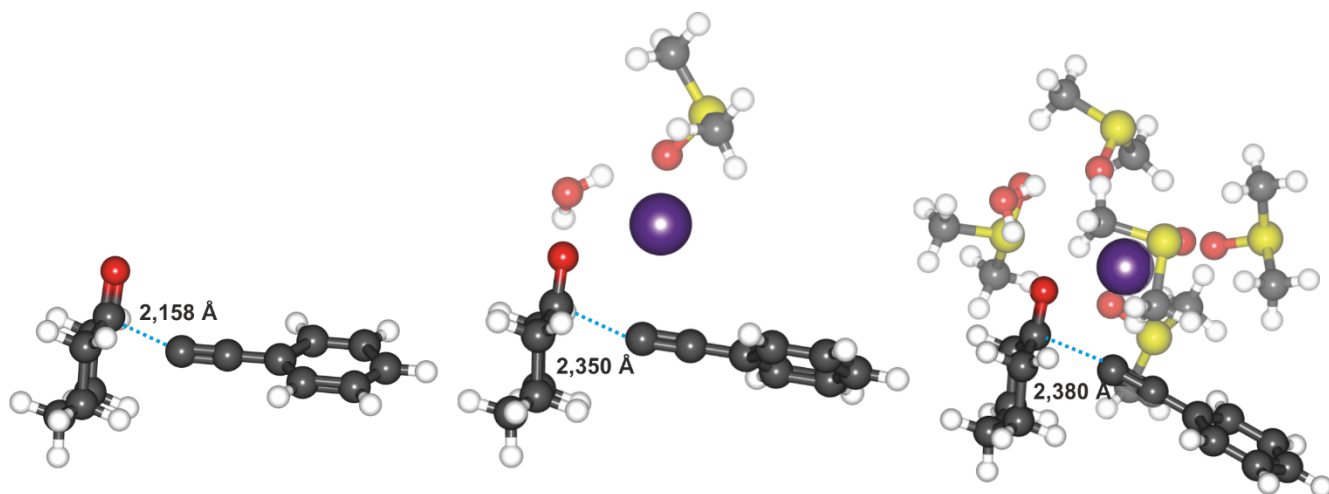


Рисунок 2.9 – Переходные состояния этинилирования циклогексанона фенилэтинином в анионной, моно- и пентасольватной моделях

Анализ энергетических параметров показывает, что во всех моделях стадия этинилирования связана с меньшими активационными барьерами, чем стадия *C*-винилирования, но образование ненасыщенных кетонов осуществляется с бóльшим понижением энергии, чем образование алкоголят-иона (Рисунок 2.7). Это говорит о том, что реакция этинилирования кинетически более предпочтительна, а реакция *C*-винилирования – термодинамически более предпочтительна. Следовательно, в мягких условиях будет осуществляться стадия этинилирования циклогексанона фенилацетиленом, а при повышенной температуре возможно осуществление реакции *C*-винилирования, поскольку необходимо преодолеть активационный барьер $\Delta G^\ddagger = 24,1$ ккал/моль и $\Delta G^\ddagger = 25,2$ ккал/моль (энергия активации отсчитывается от устойчивого алкоголят-иона в рамках **MONO**_{PCM} и **PENTA**_{GAS} моделей). Полученные результаты согласуются с экспериментальными данными, согласно которым при 0-30°C наблюдаются продукты этинилирования, а ненасыщенные кетоны образуются при 60-100°C [37, 40].

Проведенный сравнительный анализ показал, что все три модели способны адекватно воспроизводить энергетические характеристики рассматриваемых реакций. Анионная модель демонстрирует удовлетворительное согласие с более сложными моделями и может использоваться при первичном исследовании

механизмов реакций и поиске возможных путей превращений. Моносолевая модель обеспечивает оптимальный баланс между точностью и вычислительной сложностью. Она корректно учитывает влияние катиона металла и специфическую сольватацию, передавая близкие к пентасольватной модели результаты. Это делает ее перспективным инструментом для исследования больших реакционных систем, когда требуется явный учет влияния катиона.

Показана применимость комбинированного подхода B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* для описания реакций ацетиленов с циклоалифатическими кетонами в суперосновных средах.

В этой главе также проведено сравнение трех моделей учета сольватации суперосновного центра: анионной, моносолевой и пентасольватной. Установлено, что во всех трех моделях кинетически предпочтительным является этинирование, а термодинамически более выгодной оказывается реакция C-винилирования. Это согласуется с экспериментальными данными о преимущественном образовании продуктов этинирования при пониженных температурах, а при длительном нагревании ($\sim 100^\circ\text{C}$) с образованием продуктов C-винилирования.

Анионная модель суперосновного центра представляет собой упрощенное описание реакционной системы, но, как было показано, позволяет корректно воспроизводить относительные значения активационных барьеров и соотношение конкурирующих реакционных путей. Это делает **ANION_{GAS}** модель удобным инструментом для предварительного анализа механизмов реакций и поиска возможных направлений превращений. Моносолевая модель демонстрирует разумное согласие с пентасольватной моделью и выглядит перспективной для исследований больших реакционных систем, когда требуется учет присутствия катионов.

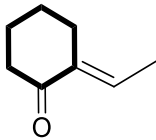
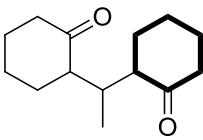
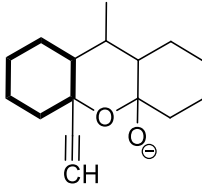
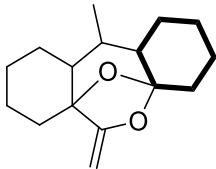
Глава 3 Квантовохимическое исследование реакций этинилирования и С-винилирования циклоалифатических кетонов ацетиленами

3.1 Термодинамика и изомерия продуктов и интермедиатов сборки производных фронталина в среде KOH/DMSO

В случае циклоалифатических кетонов возникает конформационная изомерия циклов, которая имеет большое значение для объяснения свойств циклоалифатических соединений, особенно в ряду циклогексана, структурные особенности которого требуют учета, по крайней мере, трех наиболее важных конформаций («кресло», «твист», «ванна») [127, 128].

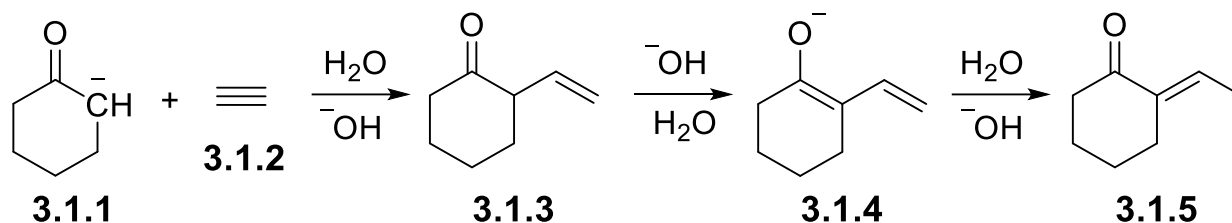
Известно, что исходный кетон – циклогексанон, предпочтительно существует в конформации «кресло» [129, 130]. Данные квантовохимических расчетов предсказывают, что выгодность этой конформации сохраняется во всех промежуточных соединениях, рассматриваемых на пути образования 7-метил-15-метилен-14,16-диоксатетрацикло[11.2.1.0^{1,6}.0^{8,13}]гексадекана (относительная энергия для интермедиатов с конформациями «твист-ванна» выше на 2,0 ÷ 8,8 ккал/моль, Таблица 3.1.1). Поэтому, в дальнейшем рассматриваются только структуры с конформациями «кресло» циклогексанового фрагмента.

Таблица 3.1.1 – Относительная энергия интермедиатов и продукта с циклогексановым фрагментом в конформациях «кресло» и «твист-ванна» (жирным выделено кольцо, конформация которого изменяется)

				
«кресло»	0,0	0,0	0,0	0,0
«твист-ванна»	2,0	3,4	5,2	8,8

Первым ключевым интермедиатом на пути к продукту является 2-этилиденциклогексанон **3.1.5**, образующийся в результате нуклеофильного присоединения аниона циклогексанона **3.1.1** к ацетилену **3.1.2** (Схема 3.1.1).

Схема 3.1.1



Согласно нашим расчетам, ненасыщенный кетон **3.1.5** может существовать в виде *E*- и *Z*-изомеров относительно двойной связи, при этом термодинамически наиболее предпочтительным на 1,4 ккал/моль является *E*-изомер. Более того, возможность образования только *E*-изомера **3.1.5** определяет предпочтительность *AP*-конформации положения связей $(\text{O})\text{C}=\text{C}_\alpha$ и $\text{C}_\beta=\text{C}_\gamma$ промежуточного диенолят-иона **3.1.4** (Рисунок 3.1.1).

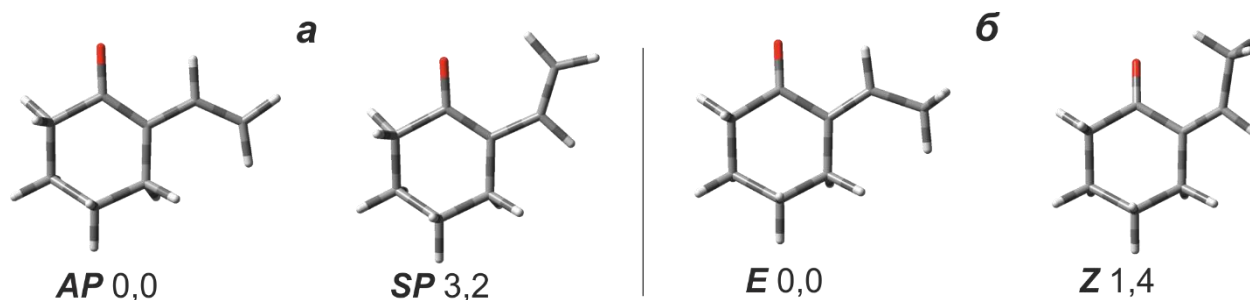
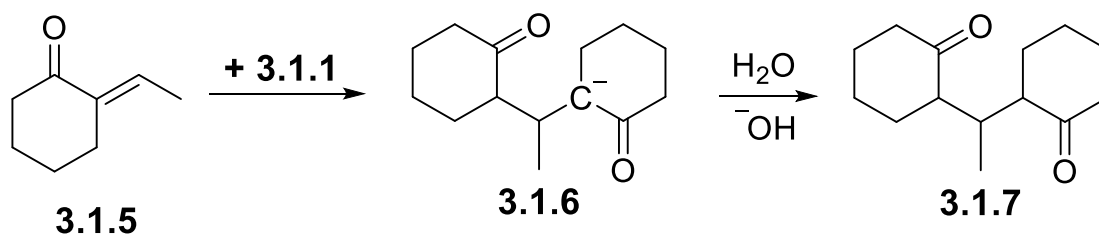


Рисунок 3.1.1 – (а) Конформеры диенолят-иона **3.1.4** и их относительная термодинамическая устойчивость ΔG , ккал/моль, (б) изомеры α,β -ненасыщенного кетона **5** и их относительная термодинамическая устойчивость ΔG , ккал/моль

В ненасыщенном кетоне **3.1.5** двойная $\text{C}=\text{C}$ связь является прохиральным центром, и присоединение еще одной молекулы циклогексанона по β -атому углерода двойной связи (реакция Михаэля, Схема 3.1.2) может, в зависимости от стороны атаки карбаниона кетона **3.1.1** и стороны протонирования молекулой воды аниона **3.1.6**, приводить к образованию трех диастереомеров (*RsS*, *S_S* и *SrR*) 1,5-дикетона **3.1.7** (2,2'-этан-1,1-диилдициклогексанона). Малыми «s» и «r» обозначены псевдохиральные центры, возникающие между оптически различными атомами углерода двух эквивалентных 2-оксоциклогексильных групп.



Всего локализуется 10 конформеров дикетона **3.1.7**, на рисунке 3.1.2 представлены наиболее устойчивые конформации для каждого диастереомера, самым устойчивым является *R**S*-диастереомер.

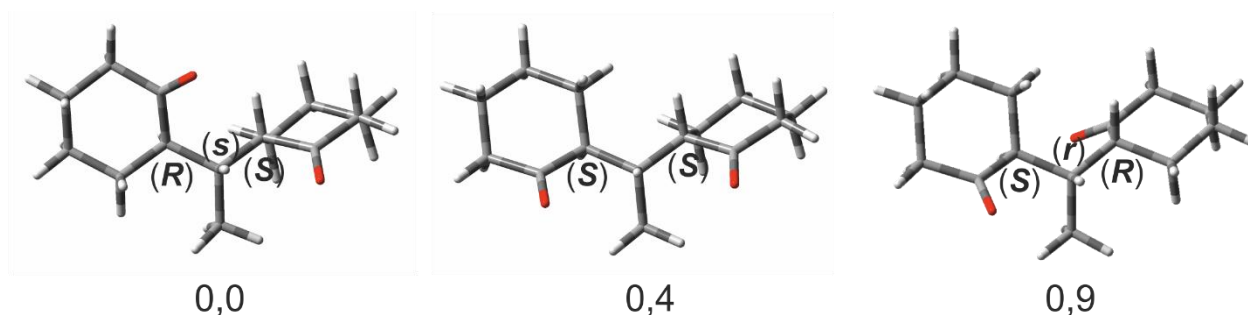
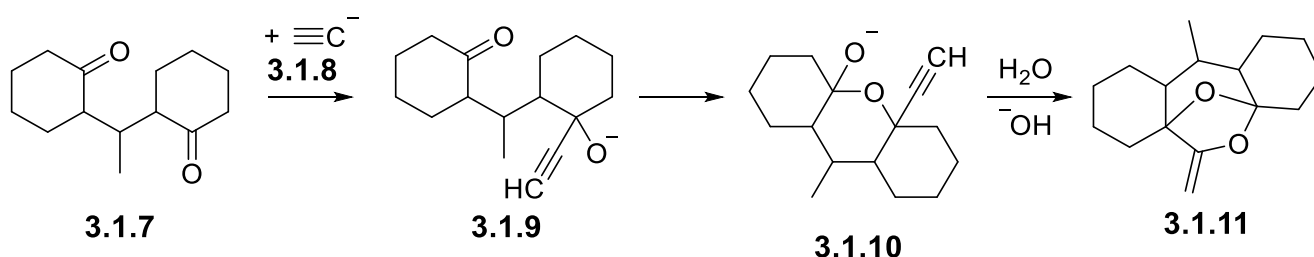


Рисунок 3.1.2 – Диастереомеры 1,5-дикетона **3.1.7** и их относительная термодинамическая устойчивость ΔG , ккал/моль

Рассматриваемые 1,5-дикетоны **3.1.7**, в свою очередь, имеют уже три прохиральных центра, это центральный атом углерода, связанный с двумя 2-оксоциклогексильными группами, и два карбонильных атома углерода. Атака этинид-ионом **3.1.8** одной из карбонильных групп и последующая циклизация образующегося алкоколят-иона **3.1.9** приводит к аниону полукетала **3.1.10** (Схема 3.1.3), у которого возникает пять хиральных центров.



В случае конденсированных циклов (которыми являются, в том числе тетрациклические производные фронталиина) возникает еще изомерия сочленения циклов между собой [128], например пергидроантрацен, имеющий трициклическое

строение может существовать в виде шести таких изомеров (Рисунок 3.1.3) [131, 132]. В таких конденсированных циклах различают цис- (второе кольцо присоединяется к первому таким образом, что один центр присоединяется в аксиальное положение, а другой – экваториальное) и транс-сочленение (второе кольцо присоединяется к первому в экваториальное положение в обоих центрах), а для описания относительного характера сочленения двух периферийных циклов с центральным кольцом используют понятия "син-" и "анти-".

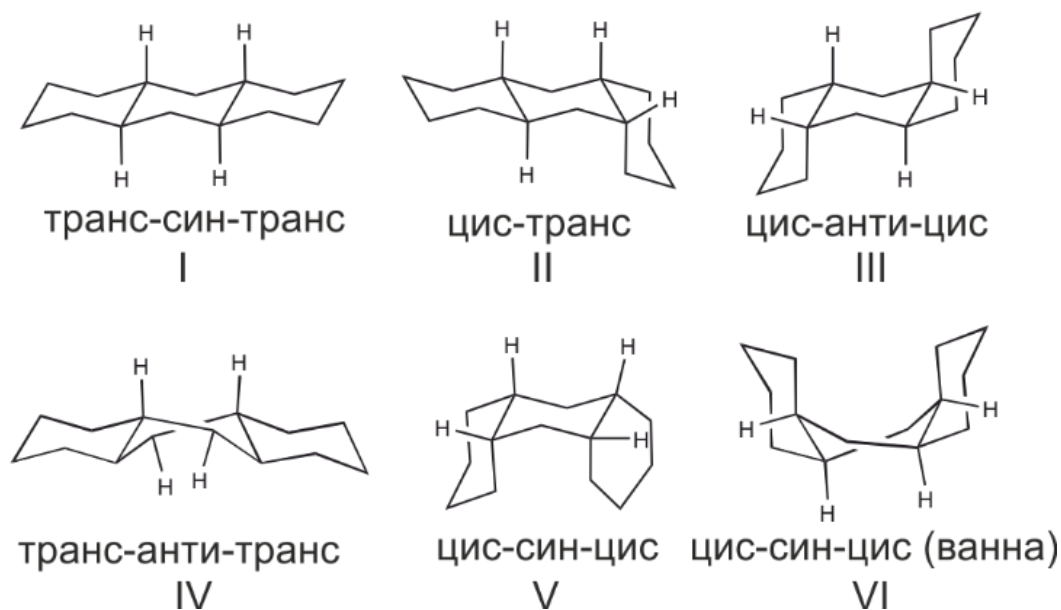


Рисунок 3.1.3 – Конформеры пергидроантрацена

Теоретически анион полукетала **3.1.10** может существовать в виде 16 диастереомерных пар энантиомеров. Согласно выполненным ранее исследованиям к образованию бициклооктанового скелета могут приводить только полукетали, в которых этинильная группа и полукеталевый атом кислорода находятся в аксиальном положении в тетрагидропирановом цикле [133]. Этому требованию отвечают всего 8 диастереомеров полукетала **3.1.10**, на рисунке 3.1.4 приведены их наиболее выгодные конформации по типам соединения циклов в трициклическую структуру. Отметим, что этому же требованию отвечают только конформации **I**, **II**, **V** и **VI** (Рисунок 3.1.3).

Самым устойчивым является полукеталь *RSSRS*-**3.1.10** с транс-син-транс трициклическим строением, он образован из наиболее выгодного 1,5-дикетона *RsS*-**3.1.7**. В пределах 1,3 ккал/моль лежат еще два полукетала с цис-транс

трициклическим строением (*SSRS-3.1.10* и *SRSRS-3.1.10*), полученные из второго по устойчивости дикетона *S-S-3.1.7* (Рисунок 3.1.4).

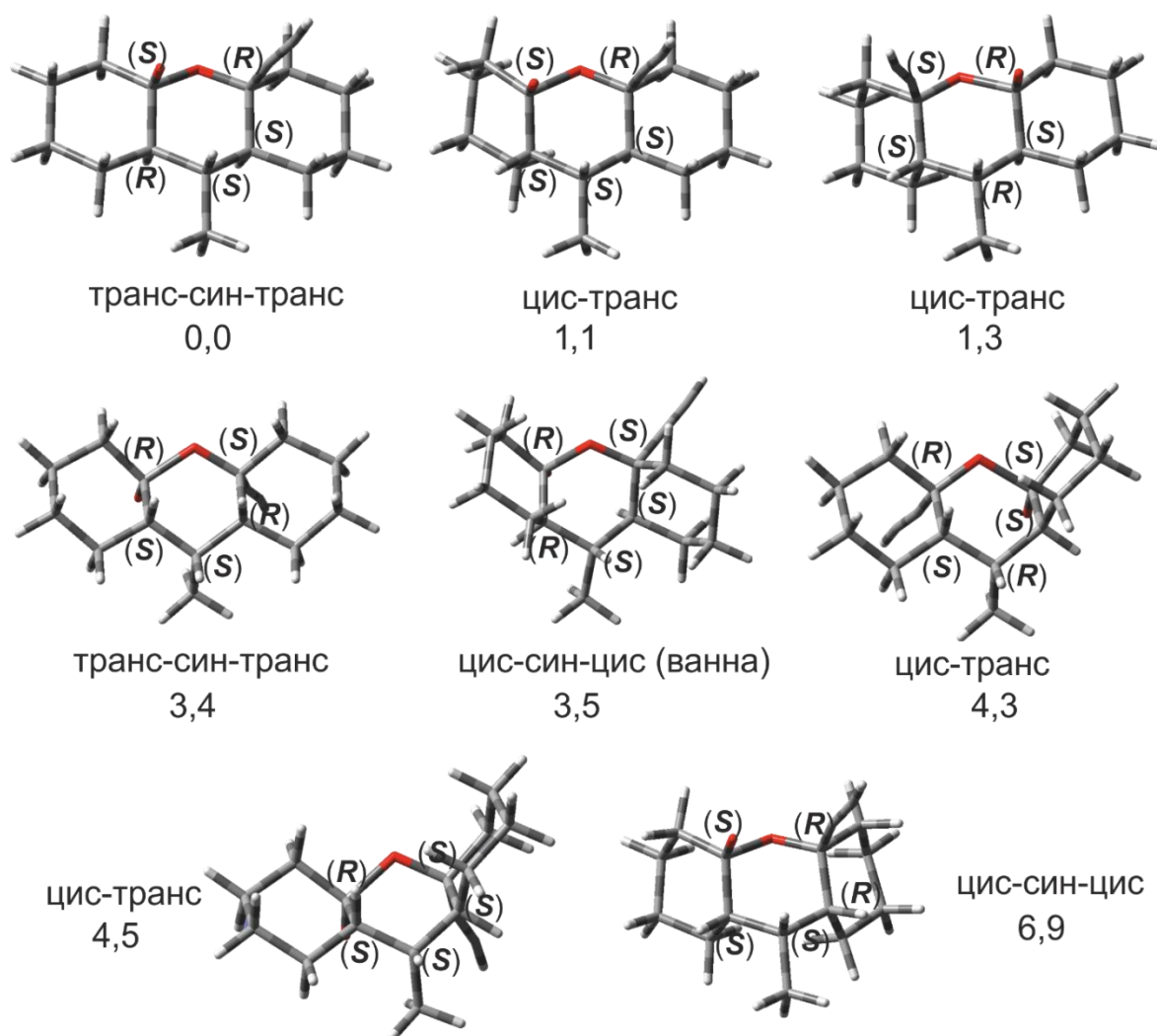


Рисунок 3.1.4 – Строение диастереомеров аниона полукетала **3.1.10** и их относительная термодинамическая устойчивость ΔG , ккал/моль

В конечных тетрациклогексадеканах **3.1.11** сохраняется оптическая изомерия полукеталей **3.1.10** и предпочтительность транс-син-транс и цис-транс конформаций, но порядок устойчивости трех наиболее выгодных диастереомеров меняется на *SRSRS-3.1.11* > *RSSRS-3.1.11* > *SSRS-3.1.11* (Таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2 – Относительная термодинамическая устойчивость (ккал/моль) диастереомеров тетрациклогексадекана **3.1.11**

	<i>SRSRS</i>	<i>RSSRS</i>	<i>SSRS</i>	<i>SSRRS</i>	<i>SSSSR</i>	<i>SRSSR</i>	<i>SSRSR</i>	<i>RSSSR</i>
ΔG	0,0	0,4	1,8	2,1	3,2	4,5	5,9	14,7

Ранее было показано [133], что диастереоселективность сборки 7-метилен-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов определяется на стадии внутримолекулярного О-винилирования полукеталей, поэтому относительная термодинамическая устойчивость полукеталей должна быть значимой для предсказания диастереомерного состава продукта. Исходя из полученных энергетических оценок, соотношение полукеталей *RSSRS-3.1.10* и *SSSRS-3.1.10* в равновесной смеси составляет 86%:14%, а полукеталей *RSSRS-3.1.10* и *SRSRS-3.1.10* составляет 90%:10%. Это хорошо согласуется с экспериментально наблюдаемым соотношением (9:1) диастереомеров конечного 7-метил-15-метилен-14,16-диоксатетрацикло[11.2.1.0^{1,6}.0^{8,13}]гексадекана [21].

После выбора наиболее устойчивых изомеров и конформеров интермедиатов и продуктов каскадной сборки тетрациклогексадекана **3.1.11** были проанализированы термодинамические характеристики каждой стадии. Так, с наибольшим понижением свободной энергии Гиббса связаны две стадии. Одна из них – реакция С-винилирования циклогексанона ацетиленом ($\Delta G = -29,1$ ккал/моль, схема 3.1.1), которая запускает сборку. Вторая – это завершающая сборку реакция внутримолекулярного О-винилирования в полукетале **3.1.10** ($\Delta G = -24,1$ ккал/моль, схема 3.1.3).

Существенно менее экзотермичными являются стадии образования 1,5-дикетона **7** ($-1,8 \div -2,8$ ккал/моль) и полукетала **3.1.10**. На стадии образования полукеталей **3.1.10** происходит даже некоторое повышение свободной энергии системы ($0,1 \div 2,5$ ккал/моль) относительно α,β -ненасыщенного кетона **3.1.5**.

Отметим, что качественно схожие оценки были получены при исследовании реакции самоорганизации алкилароматических кетонов с ацетиленом с образованием бициклооктанов [22, 133]. Однако в случае бициклооктанов и связанных с ними полукеталей диастереомеры существенно различаются энергетически ($\Delta G = 5,1$ ккал/моль и $\Delta G = 4,1$ ккал/моль [22]), тогда как для трех наиболее устойчивых диастереомеров **3.1.10** и **3.1.11** (*RSSRS*, *SSSRS*, *SRSRS*) относительная энергия не превышает $\Delta G = 1,3$ ккал/моль и $\Delta G = 1,8$ ккал/моль,

соответственно. Это обстоятельство позволяет объяснить образование смеси диастереомеров.

3.2 Механизм сборки производных фронтина из циклогексанона и ацетилена в среде KOH/DMSO

Сборка тетрациклического производного фронтина начинается с нуклеофильного присоединения аниона циклогексанона **3.2.1** по тройной связи ацетилена **3.2.2** (реакция *C*-винилирования, Схема 3.2.1). Это превращение осуществляется с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 18,7$ ккал/моль через переходное состояние $TS_{3.2.1 \rightarrow 3.2.3}$ с *транс*-искажением ацетилена (Рисунок 3.2.1), которое является предпочтительным для реакций винилирования незамещенным ацетиленом [20, 123, 126]. В результате реакции образуется винильный карбанион **3.2.3**, который протонируется молекулой воды с образованием β,γ -ненасыщенного кетона **3.2.4** с понижением энергии $\Delta G = -22,3$ ккал/моль относительно исходных аниона циклогексанона и фенилацетилена.

Схема 3.2.1

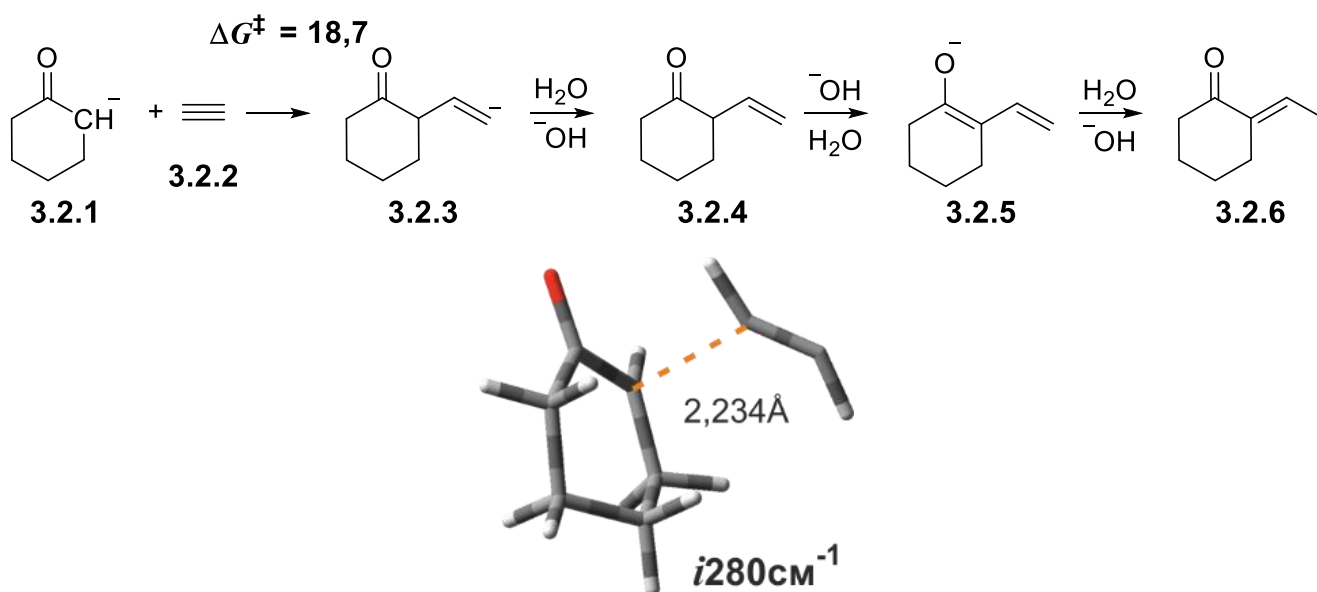
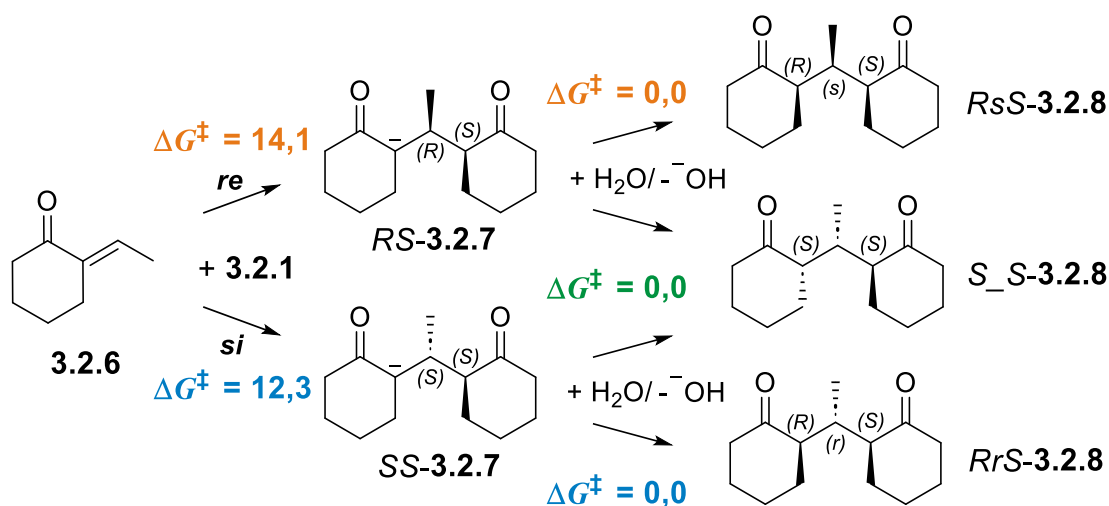


Рисунок 3.2.1 – Строение переходного состояния *C*-винилирования аниона циклогексанона **3.2.1** ацетиленом **3.2.2** $TS_{3.2.1 \rightarrow 3.2.3}$

Кетон **3.2.4** далее под действием основания претерпевает 1,3-прототропную перегруппировку через диенолят-ион **3.2.5** ($\Delta G = -35,9$ ккал/моль) в α,β -ненасыщенный кетон 2-этилиденциклогексанон **3.2.6**. Согласно выполненным расчетам, α,β -ненасыщенный кетон **3.2.6** наиболее устойчив в виде *E*-изомера [134], его образование связано с понижением свободной энергии системы на $\Delta G = -29,1$ ккал/моль относительно исходных аниона циклогексанона **3.2.1** и ацетилена **3.2.2**. В структуре кетона **3.2.6** нет оптически активных центров, поэтому стадия его образования (реакция C-винилирования) инициирует сборку диоксатетрациклогексадекана, но не влияет на диастереомерный состав продукта.

Присоединение еще одного аниона циклогексанона по двойной C=C связи кетона **3.2.6** (реакция Михаэля, Схема 3.2.2) в зависимости от стороны атаки прохирального β -атома углерода ($TS_{3.2.6 \rightarrow 3.2.7}$, Рисунок 3.2.2) приводит к различным диастереомерам аниона 1,5-дикетона **3.2.8**. Атака с *re* стороны связана с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 14,1$ ккал/моль и приводит к образованию *RS*-диастереомера аниона **3.2.7**. Атака с *si* стороны с меньшим активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 12,3$ ккал/моль приводит к *SS*-диастереомеру, который на 1,7 ккал/моль термодинамически более устойчив, чем *RS*-диастереомер аниона **3.2.7**.

Схема 3.2.2



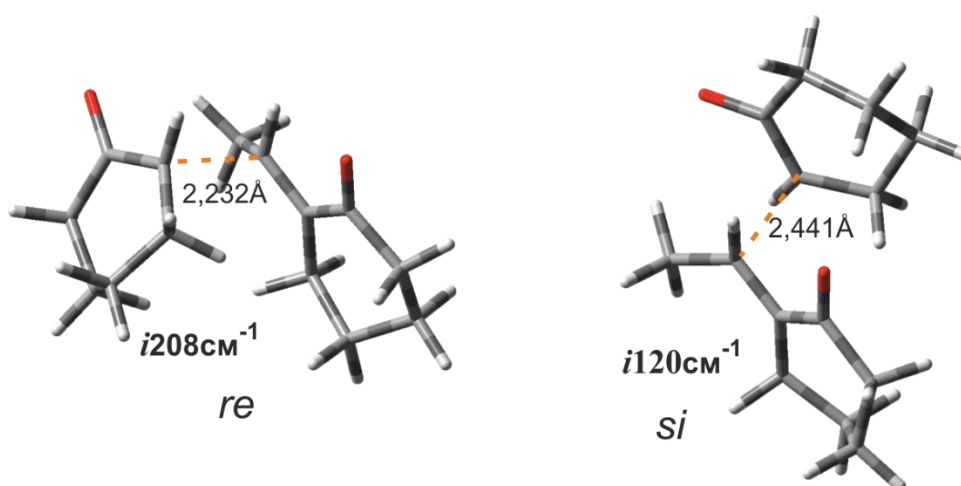


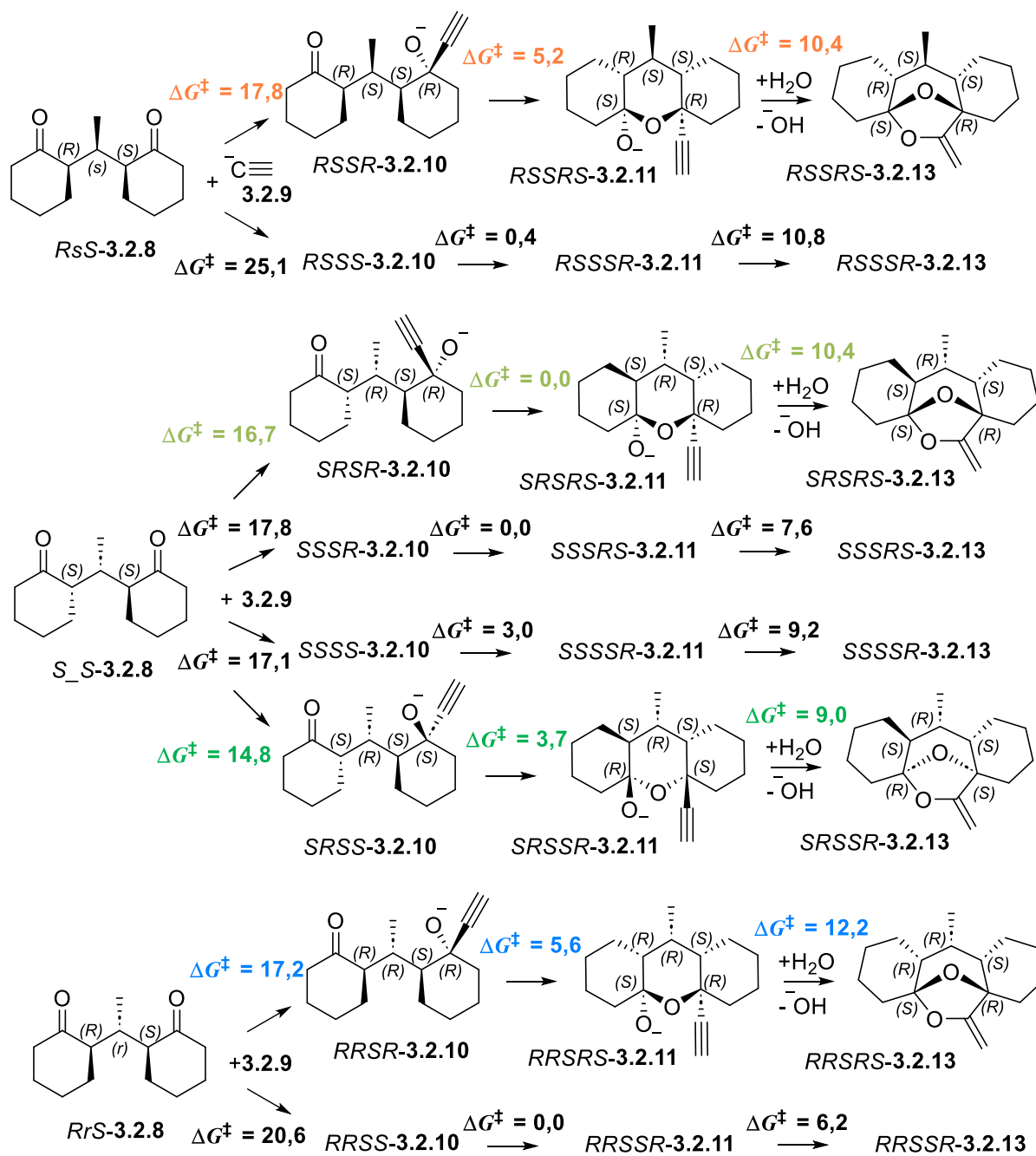
Рисунок 3.2.2 – Переходные состояния $TS_{3.2.6 \rightarrow 3.2.7}$ присоединения аниона циклогексанона **3.2.1** по двойной C=C связи кетона **3.2.6** с *re* и *si* сторон с соответствующими мнимыми частотами

Нужно отметить, что в модели **ANION**_{GAS} переход от **3.2.4** к **3.2.5** и от **3.2.5** к **3.2.6** осуществляется без активационных барьеров (Схема 3.2.1), а диенолят-ион **3.2.5** является термодинамически наиболее устойчивым ($\Delta G = -6,8$ ккал/моль, относительно **3.2.6**, Схема 3.2.2). С учетом этого результирующие барьеры реакции Михаэля будут составлять для *RS*- и *SS*-диастереомеров $\Delta G^\ddagger = 20,9$ ккал/моль и $\Delta G^\ddagger = 19,1$ ккал/моль.

Завершает реакцию Михаэля протонирование молекулой воды образовавшегося в **3.2.7** карбанионного центра, которое осуществляется также с *re* и *si* сторон. Протонирование в случае *RS*-аниона приводит к *RsS* и *S_S* диастереомерам, а в случае *SS*-аниона к *S_S* и *RrS* диастереомерам 1,5-дикетона (2,2'-этан-1,1-диилдициклогексанона **3.2.8**). Отметим, что *S_S* диастереомер 1,5-дикетона **3.2.8** образуется при протонировании обоих диастереомеров аниона **3.2.7**. Уменьшение свободных энергий относительно **3.2.6** составляет $\Delta G = -2,8$ ккал/моль (*RsS*), $\Delta G = -2,4$ ккал/моль (*S_S*) и $\Delta G = -1,8$ ккал/моль (*RrS*).

На следующей стадии сборки за счет нуклеофильной атаки этинид-ионом **3.2.9** одной из карбонильных групп 1,5-дикетона **3.2.8** ($TS_{3.2.8 \rightarrow 3.2.10}$, Рисунок 3.2.3) происходит образование О-анионов третичного ацетиленового спирта **3.2.10** (реакция этинилирования, Схема 3.2.3). Далее **3.2.10** циклизуется в анион циклического полукетала, 10а-этинил-9-метилдодекагидро-1*H*-ксантен-4а-олят

3.2.11. Анион полукетала **3.2.11** содержит пять стерических центров, что отвечает 16 диастереомерным парам энантиомеров. Ранее было показано [133], что только восемь из них обладают необходимым для образования продукта пространственным расположением этинильной и алкогольной групп по одну сторону от тетрагидропиранового цикла (Схема 3.2.3). Остальные анионы **3.2.11** распадаются вследствие характерной для полукеталей неустойчивости и возвращают *O*-анионы третичного ацетиленового спирта в реакционную систему. Активационные барьеры ($\Delta G^\ddagger$, ккал/моль) реакций этинилирования ($\text{TS}_{3.2.8 \rightarrow 3.2.10}$, Рисунок 3.2.3) на пути к этим восьми диастереомерам **3.2.11** возрастают в ряду $\text{SRSRS} (14,8) > \text{SRSSR} (16,7) > \text{SSSSR} (17,1) \approx \text{RRSRS} (17,2) > \text{SSSRS}$ и $\text{RSSRS} (17,8) > \text{RRSSR} (20,6) > \text{RSSSR} (25,1)$. Последующая реакция циклизации ($\text{TS}_{3.2.10 \rightarrow 3.2.11}$, Рисунок 3.2.3) ацетиленовых спиртов **3.2.10** с образованием диастереомеров аниона полукетала **3.2.11** связана с активационными барьерами, которые располагаются в ином порядке, однако они либо отсутствуют, либо малы (0,0 – 5,6 ккал/моль) и поэтому не обуславливают предпочтительность образования одного из диастереомеров **3.2.11**.



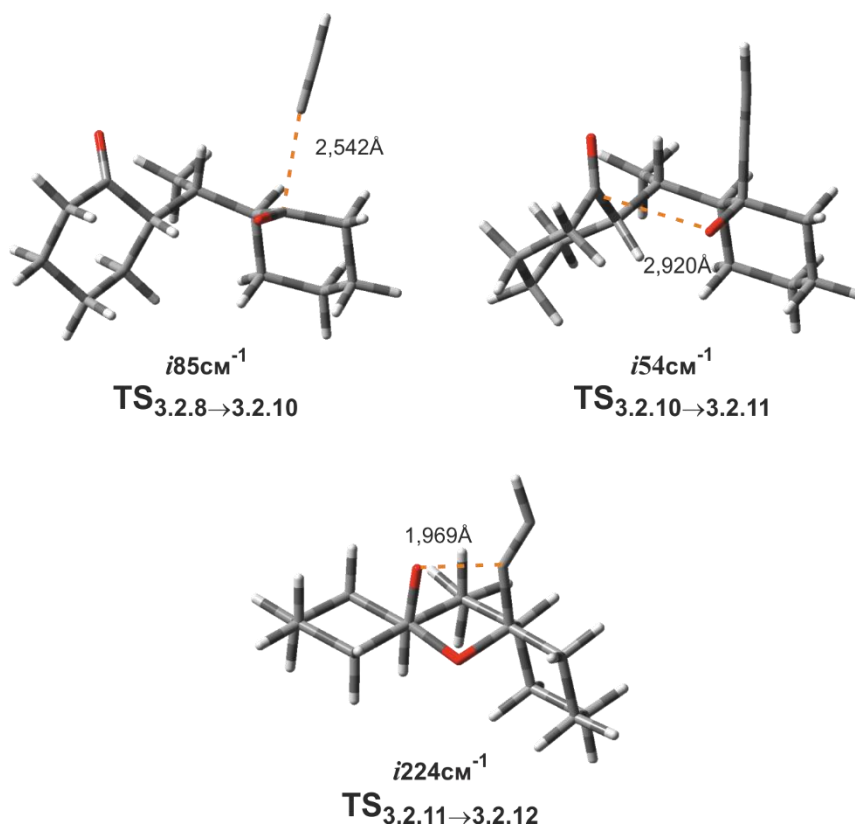
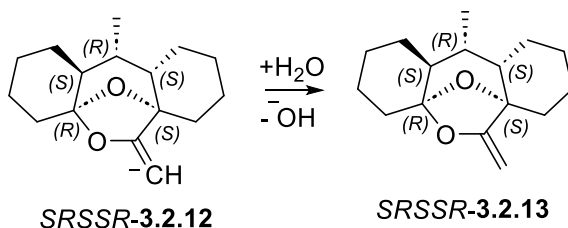


Рисунок 3.2.3 – Переходные состояния этинилирования 1,5-дикетона **3.2.8** ($\text{TS}_{3.2.8 \rightarrow 3.2.10}$), циклизации в полукеталь ($\text{TS}_{3.2.10 \rightarrow 3.2.11}$) и внутримолекулярного винилирования в винилкарбанион диоксатетрациклогексадекана **3.2.12** ($\text{TS}_{3.2.11 \rightarrow 3.2.12}$) с соответствующими мнимыми частотами на пути к кинетически более предпочтительному диастереомеру **SRSSR-3.2.13**

Заключительная стадия внутримолекулярной циклизации в полукетале **3.2.11** ($\text{TS}_{3.2.11 \rightarrow 3.2.12}$, Рисунок 3.2.3) приводит к винилкарбаниону диоксатетрациклогексадекана **3.2.12**, который протонируется молекулой воды без активационного барьера с образованием диоксатетрациклогексадекана **3.2.13** (Схема 3.2.4). Эта стадия не приводит к образованию новых стерических центров; при этом величины активационных барьеров ($\Delta G^\ddagger$, ккал/моль) возрастают в несколько иной последовательности: $RRSSR$ (6,2) > $SSSRS$ (7,6) > $SRSSR$ (9,0) > $SSSSR$ (9,2) > $SRSRS$ и $RSSRS$ (10,4) > $RSSSR$ (10,8) > $RRSRS$ (12,2). Результирующее уменьшение свободных энергий по отношению к исходному аниону циклогексанона и ацетилену находится в диапазоне $\Delta G = -48,6 \div -54,5$ ккал/моль, где наибольшее понижение энергии было получено для диастереомера **SRSSR-3.2.13**.



Важно отметить, что полученные величины активационных барьеров оказываются необычно низкими для реакций *O*-винилирования [22]. Это, по-видимому, связано с трициклической структурой полукетала, выступающей как «подложка», которая формирует благоприятное пространственное расположение взаимодействующих этинильной и алкоголятной групп.

На схеме реакционного профиля каскадной сборки диоксатетрациклогексадекана **3.2.13** (Рисунок 3.2.4) наглядно видно, что активационные барьеры внутримолекулярного *O*-винилирования в анионах полукетала **3.2.11** оказываются даже меньше барьеров этинирования 1,5-дикетонов **3.2.8**. Таким образом, при сборке тетрациклических производных фронтина диастереомерный состав продуктов определяется уже на стадии этинирования с образованием анионов полукеталей **3.2.11**. На этой стадии окончательно появляются все пять стерических центров. Причем для двух диастереомеров, характеризующихся наименьшими активационными барьерами этинирования (*SRSRS*-**3.2.11** и *SRSSR*-**3.2.11**), различия в этих барьерах небольшие $\Delta\Delta G^\ddagger = 1,9$ ккал/моль, что является причиной нарушения диастереоселективности.

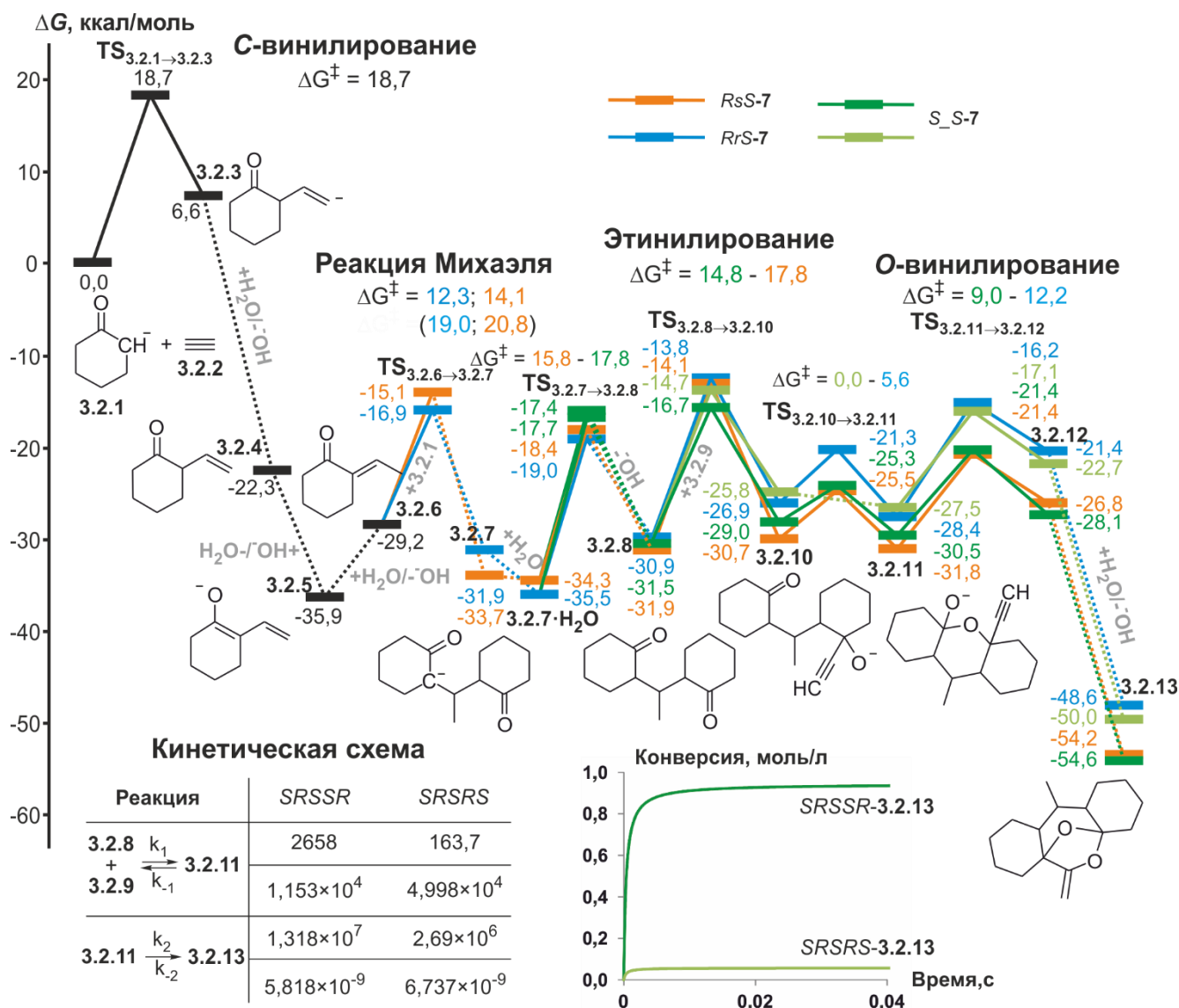


Рисунок 3.2.4 – Схема реакционного профиля каскадной сборки тетрациклогексадекана **3.2.13**, показывающая диастереомеры, соответствующие кинетически предпочтительному пути от каждого диастереомера 1,5-дикетона **3.2.8**; ΔG , свободная энергия Гиббса по отношению к аниону циклогексанона и ацетилену (в ккал/моль); $\Delta G^\ddagger$ – свободная энергия активации Гиббса (в ккал/моль); Кинетическая схема, константы скорости и теоретически смоделированные кинетические кривые образования диастереомеров SRSSR-**3.2.13** и SRSRS-**3.2.13**

На основании полученных барьеров активации этинилирования были рассчитаны константы скоростей образования SRSSR-**3.2.13** и SRSRS-**3.2.13** диастереомеров при температуре синтеза (70°C). Далее с использованием программы KINET [23] были смоделированы кинетические кривые их накопления

(Рисунок 3.2.4). Полученное соотношение диастереомеров *SRSSR*-3.2.13 и *SRSRS*-3.2.13 составило 94% и 6%, соответственно, что хорошо согласуется с соотношением 9:1, которое наблюдается в эксперименте [21].

Пересчет энергий с включением дисперсионной поправки приводит к снижению энергий всех стационарных точек, при этом относительное расположение интермедиатов, переходных состояний и продуктов практически не изменяется. Следовательно, учет дисперсионной поправки не оказывает существенного влияния на выводы о механизме исследуемой реакции.

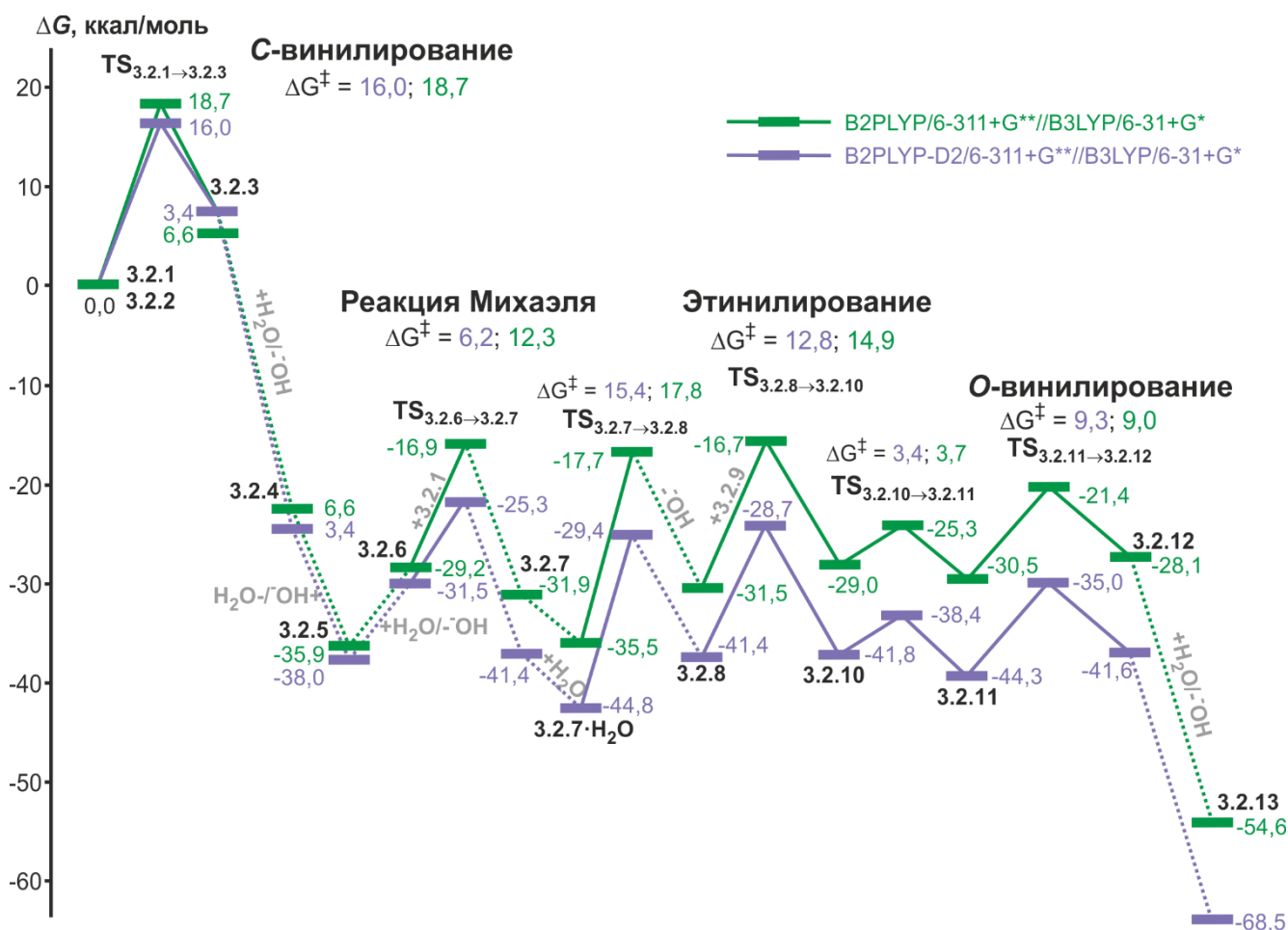


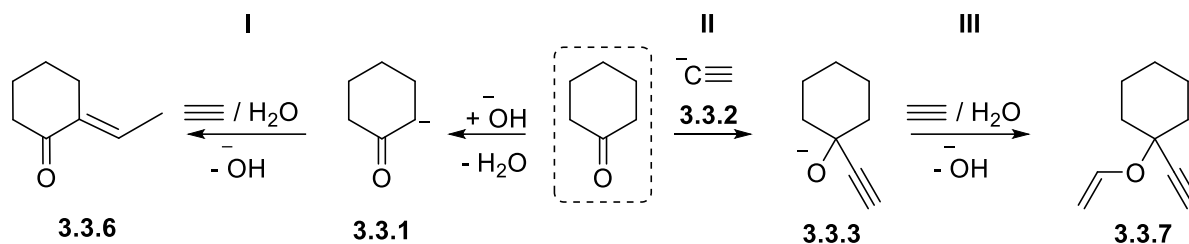
Рисунок 3.2.5 – Схема реакционного профиля каскадной сборки тетрациклогексадекана *SRSSR*-3.2.13, полученная в подходах B2PLYP/6-311+G**/B3LYP/6-31+G* (зеленая кривая) и B2PLYP-D2/6-311+G**/B3LYP/6-31+G* (фиолетовая кривая)

Скорость-определяющими стадиями каскадной сборки наиболее предпочтительного *SRSSR*-3.2.13 тетрациклического производного фронталина являются C-винилирование аниона циклогексанона ацетиленом и реакция Михаэля

(Рисунок 3.2.4). Лимитирующий характер этих двух реакций наблюдался и при изучении сборки диоксабициклооктанов из алкиларилкетонов и ацетилен [22]. Однако сборка тетрациклических производных фронталина из циклоалифатических кетонов и ацетилен имеет важную особенность. Если в случае диоксабициклооктанов диастереомерный состав определяется на стадии внутримолекулярного *O*-винилирования, а диастереоселективность обеспечивается существенными различиями ($\Delta\Delta G^\ddagger = 4,4$ ккал/моль) в величинах барьеров этой стадии [133], то при сборке тетрациклических производных фронталина диастереомерный состав устанавливается уже на стадии этинилирования. Небольшое различие в энергиях активации этинилирования ($\Delta\Delta G^\ddagger = 1,9$ ккал/моль) приводит к нарушению диастереоселективности и образованию смеси диастереомеров.

3.3 Конкурирующая реакция этинилирования циклогексанона ацетиленом в среде KOH/DMSO

Наряду с реакцией каскадной сборки тетрациклических производных фронталина через *C*-винилирование кетона (**I**, Схема 3.3.1) в суперосновной среде может осуществляться нуклеофильное присоединение этинид-иона по карбонильной группе исходного циклогексанона (реакция этинилирования Фаворского **II**, Схема 3.3.1). Эта реакция будет приводить к образованию алколюатов ацетиленовых спиртов **3.3.3**, которые далее могут присоединяться к ацетилену с образованием виниловых эфиров **3.3.7** (реакция *O*-винилирования **III**, Схема 3.3.1). Действительно, экспериментально было показано, что в температурных интервалах 70-90°C образуются некоторые количества (иногда до 50%) спиртов и их виниловых эфиров [21].

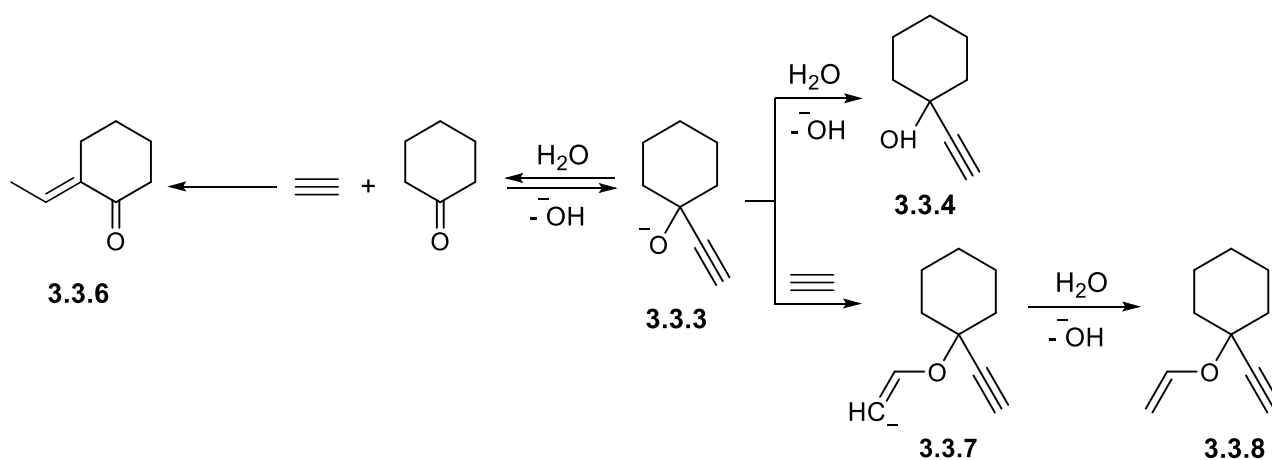


Таким образом, в реакционной системе возникают два конкурирующих направления: одно, инициируемое C-винилированием циклогексанона, ведет к тетрациклическим производным фронтина, а второе через этинилирование циклогексанона – к виниловым эфирам пропаргиловых спиртов. Из схемы 3.3.1 видно, что для сравнительного исследования механизмов этих двух направлений принципиально важно, какой состав исходных реагентов (анион циклогексанона/ацетилен или циклогексанон/этинид-ион) предпочтительнее образуется под действием супероснования. Поэтому для сравнительного исследования механизмов этих конкурирующих реакций мы использовали более детальную модель, в которой супероснование включается в расчет в явном виде как монотельватный комплекс $\text{KOH} \cdot \text{DMSO}$ [22]. Предварительно в рамках анионной модели **ANION_{GAS}** был проведен конформационный анализ на пути образования винилового эфира. И для дальнейшего исследования был выбран путь, включающий наиболее выгодные конформации.

Рассмотрим реакцию нуклеофильного присоединения этинид-иона **3.3.2** к циклогексанону (Схема 3.3.1). Эта реакция приводит к образованию алкоголята ацетиленового спирта **3.3.3**. Присоединение этинид-иона может осуществляться в экваториальное или аксиальное положение циклогексанона (Рисунок 3.3.1). В рамках анионной модели было получено две устойчивые относительно исходных реагентов на $\Delta G = 0,2$ ккал/моль и $\Delta G = -1,2$ ккал/моль конформации алкоголята **3.3.3**. Термодинамически выгодной на $\Delta \Delta G = 1,4$ ккал/моль является конформация, которая возникает при присоединении этинид-иона в аксиальное положение.

Аксиальная атака этинид-ионом **3.3.2** карбонильной группы циклогексанона оказывается и кинетически более предпочтительной, чем экваториальная ($\Delta\Delta G^\ddagger = 0,2$ ккал/моль). Такое превращение связано с относительно невысоким активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 14,7$ ккал/моль ($\Delta G^\ddagger = 16,0$ ккал/моль в **MONO_{PCM}**).

Схема 3.3.2



На начальной стадии *O*-винилирования алкоголят-иона **3.3.3** образуется 2-((1-этинилциклогексил)окси)этен-1 **3.3.7**, который локализуется в виде двух конформеров относительно вращения связи С–О (Рисунок 3.3.2).

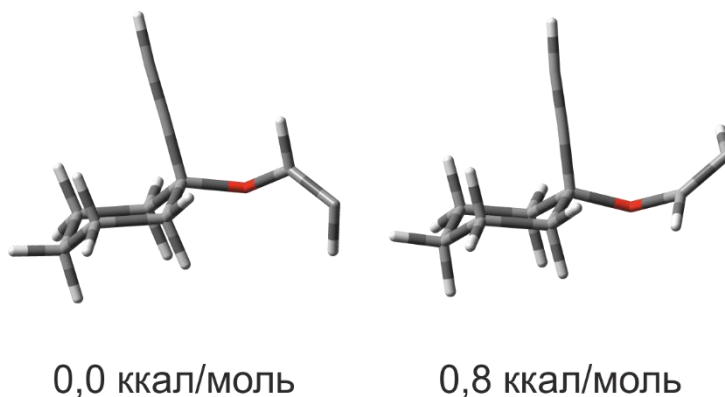


Рисунок 3.3.2 – Конформации аниона винилового эфира **3.3.7** и их относительная термодинамическая устойчивость, ΔG , ккал/моль

Кинетически наиболее предпочтительно (на $\Delta\Delta G^\ddagger = 0,5$ ккал/моль) образование AC^+ -конформера **3.3.7**, это превращение требует преодоления активационного барьера $\Delta G^\ddagger = 23,1$ ккал/моль ($\Delta G^\ddagger = 25,9$ ккал/моль в **MONO_{PCM}**). Образующийся анион **3.3.7** далее протонируется молекулой воды с образованием винилового эфира **3.3.8** с понижением свободной энергии системы на $\Delta G = -13,6$ ккал/моль ($\Delta G = -24,6$ ккал/моль в **MONO_{PCM}**) относительно исходных циклогексанона и этинид-иона.

Результирующий реакционный профиль образования спиртов и виниловых эфиров представлен в рамках моносольватной модели на рисунке 3.3.3.

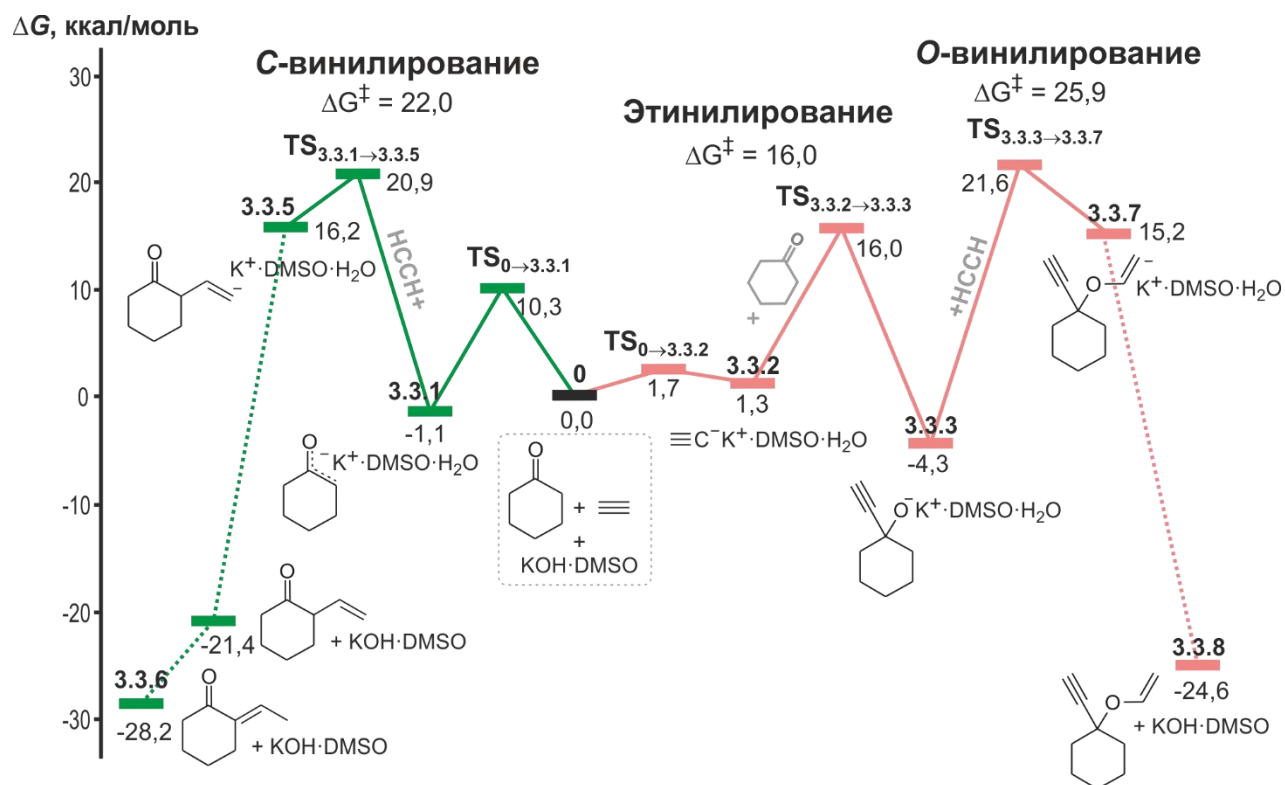


Рисунок 3.3.3 – Схема реакционного профиля образования винилового эфира пропаргилового спирта **3.3.8** и α,β -ненасыщенного кетона **3.3.6** в рамках модели

MONO_{PCM}

На первой стадии реакции *C*-винилирования циклогексанон под действием суперосновного комплекса $\text{KOH} \cdot \text{DMSO}$ депротонируется с энергией активации $\Delta G^\ddagger = 10,3$ ккал/моль с образованием комплекса **3.3.1** с понижением энергии системы $\Delta G = -1,1$ ккал/моль (Рисунок 3.3.3). Отметим, что бóльшая термодинамическая устойчивость комплекса аниона циклогексанона, по сравнению с комплексом этинид-иона, хорошо согласуется с бóльшей кислотностью циклогексанона ($\text{p}K_a = 26,4$ [135]) по сравнению с ацетиленом ($\text{p}K_a = 29,7$). Далее в комплексе **3.3.1** осуществляется нуклеофильное присоединение аниона циклогексанона по тройной связи ацетилена с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 22,0$ ккал/моль с образованием комплекса **3.3.5**. Протонирование карбанионного центра в комплексе **3.3.5** приводит к устойчивому комплексу β,γ -ненасыщенного кетона ($\Delta G = -21,4$ ккал/моль), который далее изомеризуется в термодинамически более стабильный α,β -ненасыщенный кетон ($\Delta G = -28,2$ ккал/моль).

Сравнение термодинамических характеристик реакций С-винилирования и этинилирования показывает, что наиболее предпочтительным является С-винилирование циклогексанона ацетиленом, которое инициирует сборку тетрациклических фронтинов (Рисунок 3.3.3). Так, в ходе С-винилирования изменение свободной энергии, связанное с образованием α,β -ненасыщенного кетона **3.3.6**, составляет $\Delta G = -28,2$ ккал/моль. В то же время этинилирование с образованием комплекса алкоголята калия **3.3.3** приводит к понижению энергии лишь на $\Delta G = -4,3$ ккал/моль, а последующее его О-винилирование с образованием эфира **3.3.8** дает понижение до $\Delta G = -24,6$ ккал/моль (Рисунок 3.3.3).

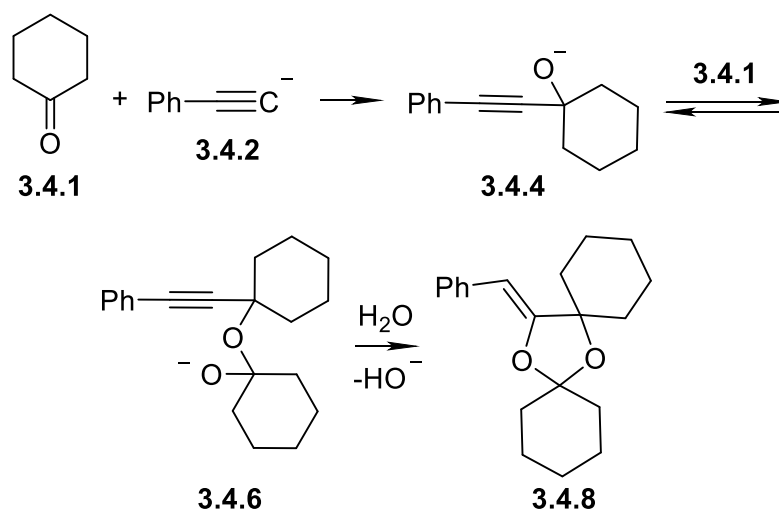
С другой стороны, образование комплекса алкоголята калия **3.3.3** связано с наименьшей свободной энергией активации $\Delta G^\ddagger = 16,0$ ккал/моль. Однако его дальнейшее О-винилирование с образованием **3.3.7** требует преодоления уже существенного активационного барьера в $\Delta G^\ddagger = 25,9$ ккал/моль (Рисунок 3.3.3). Из-за небольшого понижения энергии системы в ходе реакции этинилирования, алкогольат **3.3.3** способен распадаться обратно в исходный кетон и ацетилен, которые далее могут реагировать по пути образования продуктов С-винилирования. Активационные барьеры такого распада и последующей реакции С-винилирования меньше барьера реакции О-винилирования и составляют $\Delta G^\ddagger = 20,3$ ккал/моль и $\Delta G^\ddagger = 22,0$ ккал/моль (Рисунок 3.3.3) [136].

Таким образом, образование продуктов С-винилирования и дальнейшие превращения в тетрациклические производные фронтина не только термодинамически, но и кинетически более предпочтительно, чем образование виниловых эфиров пропаргиловых спиртов. Экспериментально наблюдаемое в некоторых случаях образование ацетиленовых спиртов и их виниловых эфиров вызвано, по-видимому, избыточным давлением ацетилена ($P = 12$ атм.), которое приводит к смещению равновесия в сторону продуктов этинилирования, то есть препятствует обратной реакции с образованием исходного кетона и ацетилена, и далее приводит к повышению скорости реакции О-винилирования. Действительно, известные условия синтеза виниловых эфиров, в частности **3.3.8**, требуют высоких давлений ($P = 23 - 25$ атм.) [58].

3.4 Механизм одnoreакторной сборки диспирокеталей из циклогексанона и фенилацетилена в среде KOH/DMSO

Образование диспирокетала из циклогексанона и фенилацетилена в среде KOH/DMSO рассмотрено согласно схеме (Схема 3.4.1), которую предложили авторы экспериментальной работы [6].

Схема 3.4.1



Сборка диспирокетала начинается с нуклеофильного присоединения фенилэтинид-иона **3.4.2** по карбонильной группе циклогексанона **3.4.1** с образованием 1-(2-фенилэтинил)циклогексан-1-олята **3.4.4** (реакция этилирования Фаворского). Присоединение фенилэтинид-иона может осуществляться в аксиальное и экваториальное положения циклогексанона (Рисунок 3.4.1). Далее структуры с аксиальным и экваториальным положением будут обозначаться с индексом **а** и **е**.

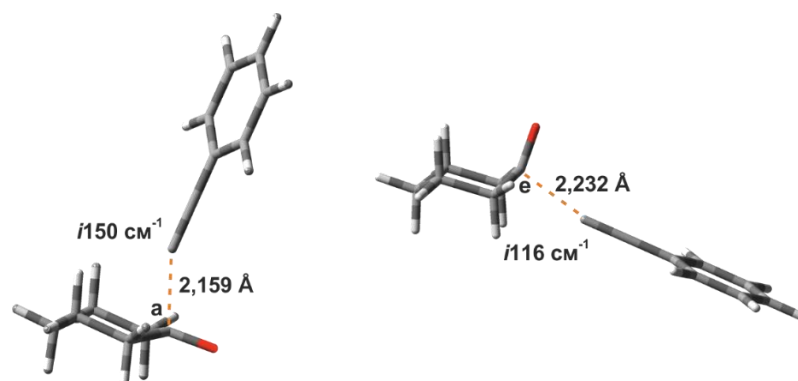


Рисунок 3.4.1 – Строение переходных состояний реакции этинилирования циклогексанона **3.4.1**

В рамках анионной модели алкоголят **3.4.4a** образуется с понижением энергии $\Delta G = -3,1$ ккал/моль относительно суммы энергий ΔG изолированных фенилэтинид-иона **3.4.2** и циклогексанона **3.4.1**, тогда как образование **3.4.4e** связано с меньшим понижением свободной энергии, $\Delta G = -1,7$ ккал/моль. Кроме того, аксиальная атака циклогексанона **3.4.1** фенилэтинидом **3.4.2** осуществляется с энергией активации $\Delta G^{\ddagger}_{3.4.1+3.4.2 \rightarrow 3.4.4a} = 12,7$ ккал/моль, что на $\Delta \Delta G^{\ddagger} = 1,3$ ккал/моль меньше энергии активации, необходимой для экваториальной атаки (Рисунок 3.4.2). Необходимо отметить, что **3.4.4e** может изомеризоваться в термодинамически более устойчивый **3.4.4a** с небольшими энергиями активации $\Delta G^{\ddagger}_{3.4.4e \rightarrow 3.4.4a} = 11,2$ ккал/моль через алкоголят с *твист*-конформацией циклогексильного заместителя.

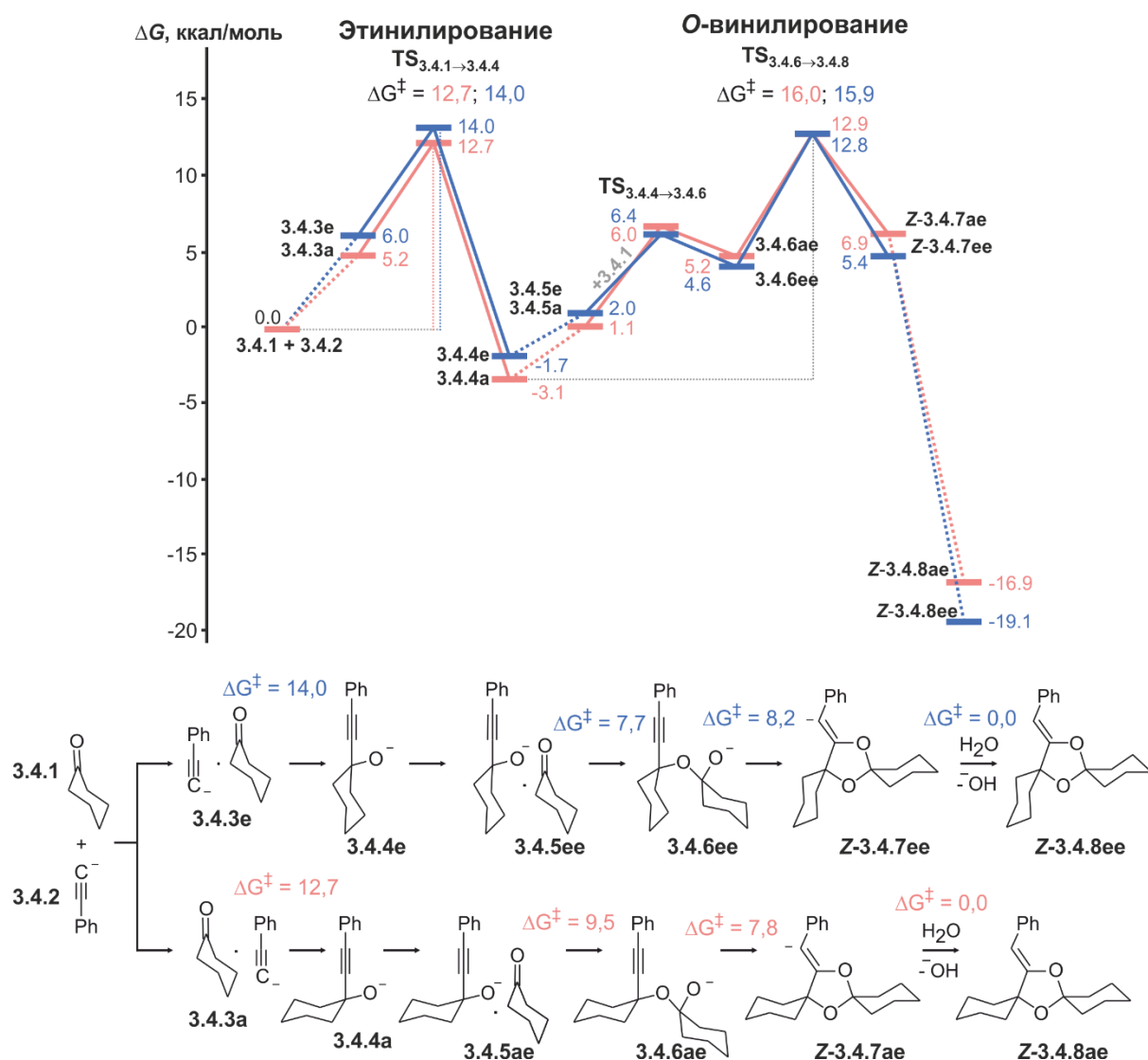
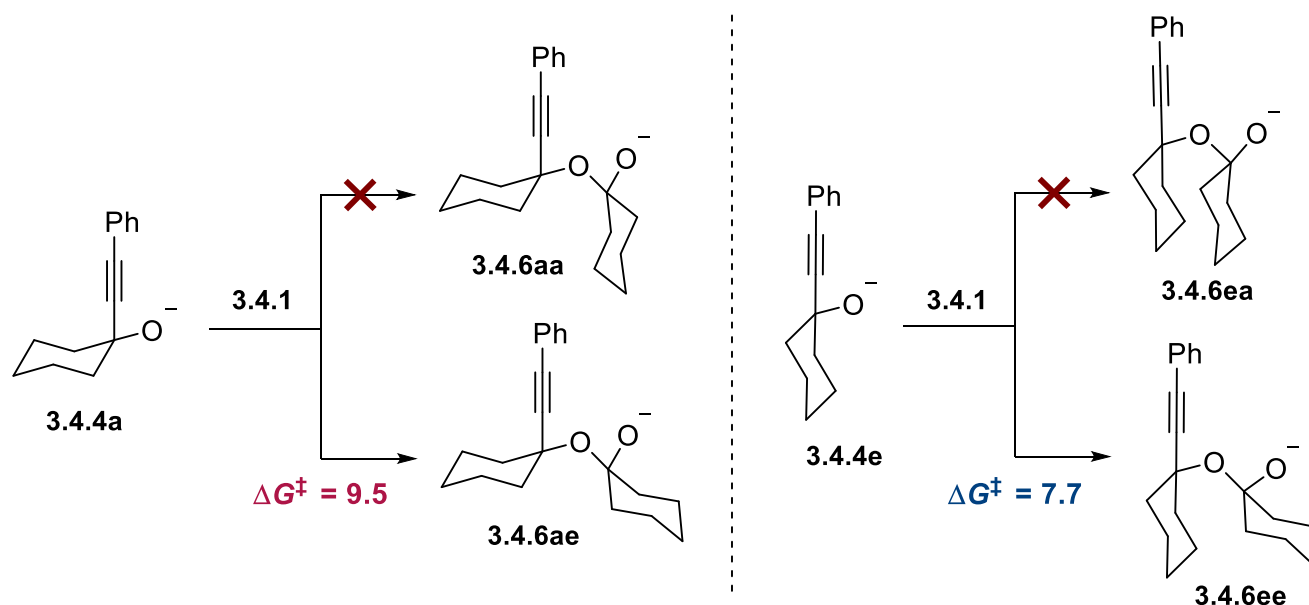


Рисунок 3.4.2 – Схема реакционного профиля образования диспирокетала из двух молекул циклогексанона и одной молекулы фенилацетилена в рамках модели **ANION_{GAS}**, ΔG – свободная энергия Гиббса (в ккал/моль)

Алколят-ионы **3.4.4a** и **3.4.4e** способны присоединяться по двойной связи C=O к следующей молекуле кетона. Согласно результатам расчета, вначале происходит образование комплексов **3.4.5a** и **3.4.5e** ($\Delta G = 2,0$ ккал/моль и $\Delta G = 1,1$ ккал/моль, соответственно). Далее комплексы **3.4.5** могут преобразоваться в анионы полукетала **3.4.6** через соответствующие переходные состояния TS_{3.4.5→3.4.6}. В зависимости от стороны атаки молекулы циклогексанона может образоваться четыре конформера аниона полукетала **3.4.6** (Схема 3.4.2). Однако удастся локализовать только два переходных состояния TS_{3.4.5→3.4.6}, связанных с присоединением алколят-ионов **3.4.4a** и **3.4.4e** только в экваториальное положение циклогексанона **3.4.1**. В результате образуются два конформера

анионов полукетала **3.4.6ae** и **3.4.6ee** с повышением энергии на $\Delta G = 4,6$ ккал/моль и $\Delta G = 5,2$ ккал/моль относительно **3.4.4** и **3.4.1**. Для образования анионов полукетала **3.4.6** необходимо преодолеть активационные барьеры $\Delta G^{\ddagger}_{3.4.4e+3.4.1 \rightarrow 3.4.6ee} = 7,7$ ккал/моль и $\Delta G^{\ddagger}_{3.4.4a+3.4.1 \rightarrow 3.4.6ae} = 9,5$ ккал/моль.

Схема 3.4.2



Конформеры аниона полукетала **3.4.6**, которые образуются в результате присоединения алколят-иона **3.4.4** в аксиальное положение кетона, неустойчивы и при оптимизации геометрии распадаются на исходные алколят-ионы **3.4.4** и циклогексанон **3.4.1**.

Заключительная стадия внутримолекулярного присоединения O-аниона по тройной $C \equiv C$ связи в анионе **3.4.6** приводит к аниону диспирокетала **3.4.7**, который далее протонируется молекулой воды с образованием конечного продукта диспирокетала **3.4.8** (реакция O-винилирования, Рисунок 3.4.2). Как было продемонстрировано нами ранее [119, 137], в переходном состоянии нуклеофильного присоединения по тройной связи фенилацетиленовый фрагмент может иметь только *транс*-искаженное строение, что наблюдается и в $TS_{3.4.6 \rightarrow 3.4.7}$ (Рисунок 3.4.3). Такое переходное состояние приводит к *Z*-изомерам аниона диспирокетала **3.4.7**, при протонировании которых образуются *Z*-изомеры диспирокеталей **3.4.8**, что объясняет наблюдаемую *Z*-стереоселективность сборки диспирокеталей.

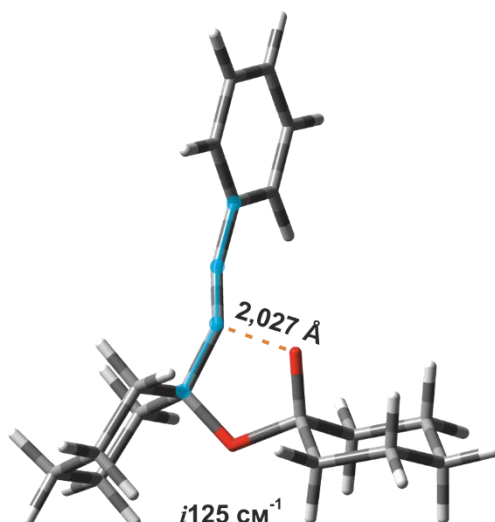


Рисунок 3.4.3 – Строение переходного состояния $TS_{3.4.6 \rightarrow 3.4.7}$ внутримолекулярного O-винилирования полукетала **3.4.6**

Энергии активации внутримолекулярного O-винилирования с образованием диспирокеталей **Z-3.4.7ee** и **Z-3.4.7ae** составляют $\Delta G^{\ddagger}_{3.4.6ee \rightarrow Z-3.4.7ee} = 8,2$ ккал/моль и $\Delta G^{\ddagger}_{3.4.6ae \rightarrow Z-3.4.7ae} = 7,8$ ккал/моль, соответственно. При этом суммарная энергия активации на пути к **Z-3.4.7ee** из наиболее устойчивого конформера алкоголят-иона **3.4.4a** (напомним, что **3.4.4e** легко может переходить в **3.4.4a**) и циклогексанона **3.4.1** составляет $\Delta G^{\ddagger}_{3.4.4a \rightarrow Z-3.4.7ee} = 15,9$ ккал/моль. Энергия активации, связанная с превращением **3.4.4a** $\rightarrow$ **Z-3.4.7ae**, оказывается незначительно выше ($\Delta \Delta G^{\ddagger} = 0,1$ ккал/моль). Таким образом, на реакционном профиле лимитирующий процесс сборки диспирокетала включает две последовательные стадии **3.4.4** $\rightarrow$ **3.4.6** $\rightarrow$ **Z-3.4.7** (Рисунок 3.4.2). Близость энергий активации превращения **3.4.4** $\rightarrow$ **Z-3.4.7** предсказывает образование двух конформеров аниона диспирокетала **Z-3.4.7ae** и **Z-3.4.7ee**. Протонирование анионов **3.4.7** происходит без активационного барьера и приводит к образованию конечных диспирокеталей **Z-3.4.8ae** и **Z-3.4.8ee** с понижением свободной энергии относительно исходных циклогексанона **3.4.1** и фенилэтинид-иона **3.4.2** на $\Delta G = -16,9$ ккал/моль и $\Delta G = -19,1$ ккал/моль, соответственно (Рисунок 3.4.2).

Образующиеся диспирокетали **Z-3.4.8ee** и **Z-3.4.8ae** могут изомеризоваться друг в друга и еще в две другие конформации – **Z-3.4.8ea** и **Z-3.4.8aa**. Конформер **Z-3.4.8ea** оказывается термодинамически наиболее устойчивым из всех четырех и

существует в равновесной смеси с конформером **Z-3.4.8ee**, количественное соотношение этих конформеров составляет ~ 1:1 (Рисунок 3.4.4).

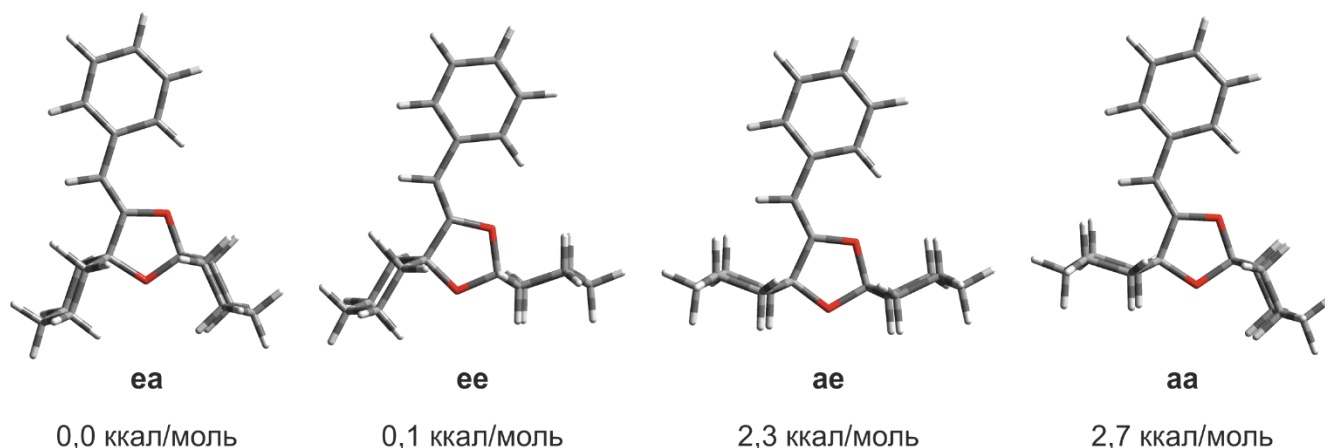


Рисунок 3.4.4 – Конформации **Z**-изомера диспирокетала **3.4.8** и их относительная термодинамическая устойчивость (ΔG , ккал/моль)

В случае перехода **Z-3.4.8ae** в **Z-3.4.8ee** меняется конформация циклогексильного заместителя бывшего алколят-иона, изомеризация которого уже была рассмотрена выше и происходит относительно легко ($\Delta G^{\ddagger}_{3.4.4e \rightarrow 3.4.4a} = 11,2$ ккал/моль). Далее при изомеризации **Z-3.4.8ee** в **Z-3.4.8ea** осуществляется переход второго циклогексильного заместителя также через *твист*-конформацию с суммарной энергией активации $\Delta G^{\ddagger}_{Z-3.4.8ee \rightarrow Z-3.4.8ea} = 11,8$ ккал/моль. Механизм изомеризации **Z-3.4.8aa** мы не рассматривали, так как этот изомер самый неустойчивый.

Конформационные переходы между анионами полукеталей **3.4.6** и анионами диспирокеталей **3.4.7** не рассматривались, так как **3.4.6** легко распадаются обратно на циклогексанон **3.4.1** и алколят-ион **3.4.4**, а **3.4.7** легко протонируется с образованием **3.4.8** (Рисунок 3.4.2).

Отметим, что *E*-изомеры диспирокетала менее устойчивы, чем *Z*-изомеры: наиболее выгодная конформация диспирокетала **E-3.4.8ea** оказывается на $\Delta \Delta G = 5,4$ ккал/моль термодинамически менее устойчивой, чем соответствующая наиболее выгодная конформация *Z*-изомера диспирокетала.

Таким образом, экспериментально наблюдаемая *Z*-стереоселективность реакции объясняется кинетической и термодинамической предпочтительностью *Z*-изомера.

3.5 Конкурирующая реакция винилирования циклогексанона фенилацетиленом в среде KOH/DMSO

Наряду с реакцией сборки диспирокеталей в суперосновной среде осуществляется нуклеофильное присоединение аниона циклогексанона к фенилацетилену (реакция C-винилирования). Эта реакция приводит к образованию смеси изомеров β,γ - и α,β -ненасыщенных кетонов в соотношении 9:1 с суммарным выходом 57% [6].

Анионная модель (**ANION_{GAS}**) адекватно передает качественные различия в барьерах реакций этинилирования и винилирования [22], между которыми возникает конкуренция. Однако, при сравнительном исследовании механизмов этих двух направлений важно, какой состав исходных реагентов предпочтительнее образуется под действием супероснования: анион циклогексанона/фенилацетилен или циклогексанон/фенилэтинид-ион. Поэтому дальнейшее исследование было выполнено с включением в расчет комплекса KOH·DMSO (модель **MONO_{PCM}**) [22], при этом на пути сборки диспирокеталей рассматривались только наиболее устойчивые конформации интермедиатов и продуктов.

Образование диспирокеталей, как подробно было показано выше в рамках анионной модели, запускается реакцией этинилирования циклогексанона фенилэтинид-ионом. Формирование исходного комплекса фенилэтинида калия **3.5.2** происходит в результате депротонирования фенилацетилена в предреакционном комплексе KOH·DMSO·PhCCH **3.5.1**. Это превращение осуществляется с незначительным понижением энергии $\Delta G = -0,2$ ккал/моль и связано с небольшой энергией активации $\Delta G^{\ddagger}_{3.5.1 \rightarrow 3.5.2} = 2,4$ ккал/моль (Рисунок 3.5.1).

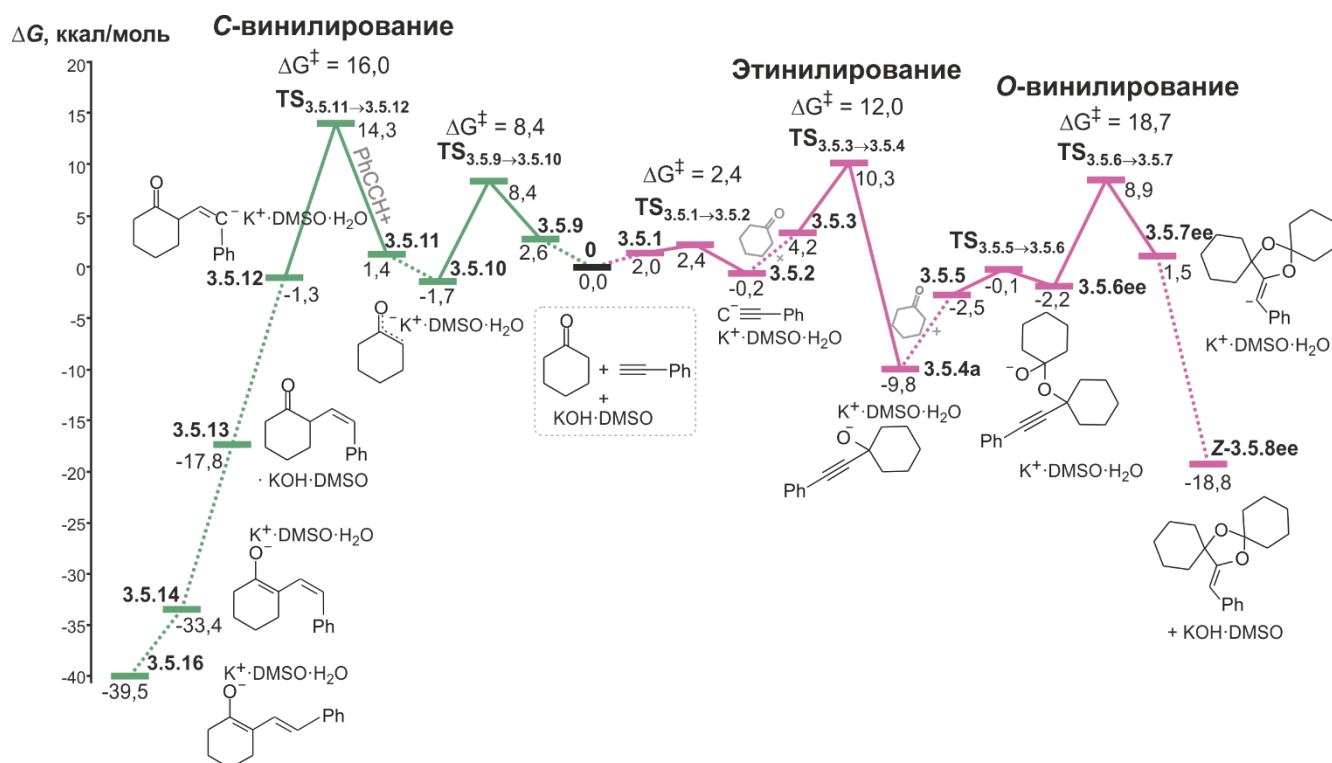


Рисунок 3.5.1 – Схема реакционного профиля конкурирующих направлений: реакции образования диспирокетала **3.5.8** и реакции С-винилирования в рамках модели **MONO_{PCM}**

Координация циклогексанона к комплексу фенилэтинида **3.5.2** приводит к образованию предреакционного комплекса **3.5.3**. Нуклеофильная атака фенилэтинид-ионом карбонильной группы молекулы циклогексанона в комплексе **3.5.3** осуществляется далее с энергией активации $\Delta G^\ddagger_{3.5.3 \rightarrow 3.5.4} = 12,0$ ккал/моль и приводит к комплексу алкоголята **3.5.4a**. Достижимое в результате образования комплекса **3.5.4a** понижение энергии системы составляет $\Delta G = -9,8$ ккал/моль относительно исходных молекул циклогексанона и фенилацетилена (Рисунок 3.5.1). Близкое значение энергии активации реакции этинирования циклогексанона ($\Delta G^\ddagger = 12,7$ ккал/моль) предсказывалось в рамках анионной модели, но при этом образование алкоголят-иона сопровождалось понижением энергии лишь на 2,9 ккал/моль. Бóльшая устойчивость комплекса **3.5.4a** в модели **MONO_{PCM}** объясняется его стабилизацией катионом калия.

Завершают сборку диспирокетала стадии присоединения еще одной молекулы циклогексанона с образованием комплекса полукетала **3.5.6ee** ($\Delta G^\ddagger_{3.5.5 \rightarrow 3.5.6ee} = 9,7$ ккал/моль, $\Delta G = 7,6$ ккал/моль) и последующего

внутримолекулярного О-винилирования, приводящего к карбаниону диспирокетала **3.5.7ee** ($\Delta G^{\ddagger}_{3.5.6ee \rightarrow 3.5.7ee} = 11,1$ ккал/моль, $\Delta G = 3,7$ ккал/моль). Выше было показано, что аксиальный и экваториальный конформеры легко могут переходить друг в друга, поэтому в **MONO_{PCM}** рассматривается наиболее выгодный конформер полукеталь-иона. В моносольватной модели энергия активации превращения алкоголят-иона в карбанион диспирокетала составляет $\Delta G^{\ddagger}_{3.5.4a \rightarrow 3.5.7ee} = 18,7$ ккал/моль, что несколько больше, чем в анионной модели. Винильный карбанион в комплексе **3.5.7ee** протонируется молекулой воды без активационного барьера с образованием молекулы диспирокетала **Z-3.5.8ee** и регенерацией комплекса основания KOH·DMSO. При этом общее понижение энергии при образовании диспирокетала **Z-3.5.8ee** относительно исходных циклогексанона и фенилацетилена составляет $\Delta G = -18,8$ ккал/моль (Рисунок 3.5.1). Схожее понижение энергии относительно циклогексанона и фенилэтинида предсказывала анионная модель ($\Delta G = -19,1$ ккал/моль).

В присутствии супероснования KOH/DMSO может также осуществляться депротонирование молекулы циклогексанона с образованием карбаниона циклогексанона. Так, взаимодействие молекулы циклогексанона с KOH·DMSO с повышением энергии $\Delta G = 2,6$ ккал/моль приводит к комплексу **3.5.9** (Рисунок 3.5.1, зеленая кривая). Далее в комплексе **3.5.9** через переходное состояние **TS_{3.5.9→3.5.10}** с активационным барьером $\Delta G^{\ddagger} = 8,4$ ккал/моль осуществляется депротонирование циклогексанона с образованием комплекса енолята калия **3.5.10** с понижением энергии $\Delta G = -1,7$ ккал/моль. Отметим, что депротонирование циклогексанона, несмотря на более высокий активационный барьер ($\Delta \Delta G^{\ddagger} = 6,0$ ккал/моль) по сравнению с депротонированием фенилацетилена, приводит к термодинамически более выгодному ($\Delta \Delta G = 1,5$ ккал/моль) комплексу енолята (Рисунок 3.5.1). Бóльшая относительная термодинамическая устойчивость комплекса енолята хорошо согласуется с бóльшей кислотностью циклогексанона ($pK_a = 26,4$ [135]) по сравнению с фенилацетиленом ($pK_a = 28,8$ [138]).

Координация молекулы фенилацетилена к комплексу енолята калия **3.5.10** приводит к неустойчивому предреакционному комплексу **3.5.11** ($\Delta G = 1,4$ ккал/моль). В комплексе **3.5.11** осуществляется атака енолят-ионом тройной ацетиленовой связи с образованием комплекса *E*-аниона β,γ -ненасыщенного кетона **3.5.12** ($\Delta G = 0,4$ ккал/моль). Это превращение связано с энергией активации $\Delta G^{\ddagger}_{3.5.11 \rightarrow 3.5.12} = 16,0$ ккал/моль, что на $\Delta \Delta G^{\ddagger} = 4,0$ ккал/моль больше энергии активации конкурирующей реакции этинилирования циклогексанона комплексом фенилэтинид-иона **3.5.2** (Рисунок 3.5.1). Карбанионный центр в комплексе **3.5.12** без активационного барьера протонируется присутствующей молекулой воды с образованием комплекса *Z*-изомера β,γ -ненасыщенного кетона **3.5.13**. Образование комплекса **3.5.13** приводит к понижению энергии системы на $\Delta G = 16,1$ ккал/моль (относительно **3.5.10**).

Отметим, что экспериментально образуется не *Z*-, а *E*-изомер β,γ -ненасыщенного кетона [37]. Согласно расчетам, *E*-изомер на $\Delta \Delta G = 2,7$ ккал/моль термодинамически более устойчивый, чем *Z*-изомер. В комплексе *Z*-изомера **3.5.13** относительно легко ($\Delta G^{\ddagger}_{3.5.13 \rightarrow 3.5.14} = 1,1$ ккал/моль) происходит перенос протона СН-группы α -положения ненасыщенного кетона на гидроксильную группу основания КОН с образованием комплекса *1Z,3Z*-диенолята калия **3.5.14** (Рисунок 3.5.2). В результате такого превращения свободная энергия системы понижается еще на 15,6 ккал/моль.

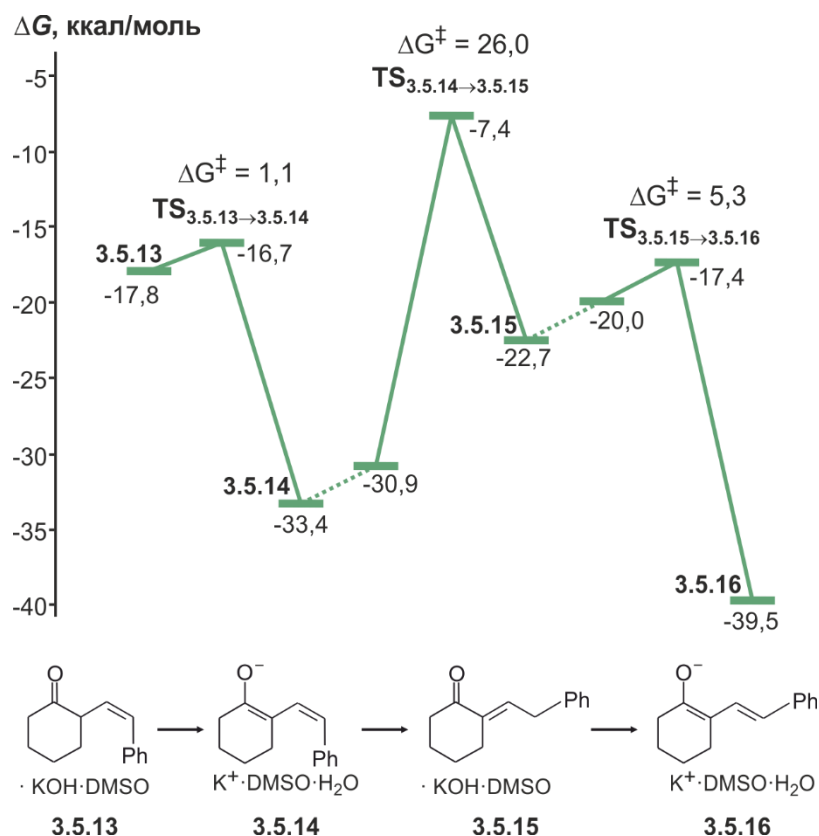


Рисунок 3.5.2 – Схема реакционного профиля образования комплекса диенолята **3.5.14** и его *Z-E*-изомеризации в комплекс диенолята **3.5.16** в рамках модели **MONO_{PCM}**

Образующийся *1Z,3Z*-диенолят далее изомеризуется в *Z,E*-форму через стадию конформационного *SP*-AC-вращения вокруг связи $C_\beta-C_\gamma$ в промежуточном α,β -ненасыщенном кетоне. Образование α,β -ненасыщенного кетона в комплексе **3.5.15** связано с высокой энергией активации $\Delta G^\ddagger_{3.5.14 \rightarrow 3.5.15} = 26,0$ ккал/моль и повышением энергии системы на 10,7 ккал/моль относительно **3.5.14**. По спуску из переходного состояния TS_{3.5.14→3.5.15} образуется *SP*-конформер, а оптимизация этой стационарной точки приводит в необходимую *AC*-конформацию α,β -ненасыщенного кетона в комплексе **3.5.15**. Отрыв протона γ -CH₂-группы α,β -ненасыщенного кетона в комплексе **3.5.15** приводит с энергией активации $\Delta G^\ddagger_{3.5.15 \rightarrow 3.5.16} = 5,3$ ккал/моль к образованию искомого комплекса *Z,E*-диенолята **3.5.16** (Рисунок 3.5.2). *Z,E*-диенолят **3.5.16** оказывается на 6,1 ккал/моль более устойчивым, чем комплекс *Z,Z*-диенолята **3.5.14**. Это согласуется с тем, что *Z,E*-конфигурация диенолята имеет более эффективное сопряжение, а в *Z,Z*-диеноляте стерическое отталкивание атомов водорода дестабилизирует изомер [139].

Конечные ненасыщенные кетоны выделяются при обработке реакционной смеси водой, и поскольку *Z,E*-диенолят **3.5.16** существенно устойчивее, то β,γ -ненасыщенный кетон образуется исключительно в форме *E*-изомера, что согласуется с экспериментом [37].

Отметим, что при обработке водой диенолят **3.5.16** может протонироваться не только в α -положение с образованием *E*-изомера β,γ -ненасыщенного кетона, но и в γ -положение с образованием α,β -ненасыщенного кетона. Оценки относительной термодинамической устойчивости этих двух форм ненасыщенных кетонов с использованием параметров континуальной модели IEFPCM для воды ($\alpha = 1,1$ и $\epsilon = 78,4$) показывают, что термодинамически наиболее выгодной на 1,0 ккал/моль является β,γ -форма. Это также хорошо согласуется с экспериментально наблюдаемым соотношением β,γ - к α,β -ненасыщенному кетону как 9:1 [6].

Сравнение конкурирующих направлений взаимодействия циклогексанона с фенилацетиленом (Рисунок 3.5.1) показывает, что образование комплекса *Z,E*-диенолята **3.5.16** ($\Delta G = -39,5$ ккал/моль) является термодинамически более предпочтительным, чем сборка диспирокетала *Z*-**3.5.8ee** ($\Delta G = -18,8$ ккал/моль). Однако кинетически более выгодным ($\Delta G^\ddagger_{3.5.3 \rightarrow 3.5.4a} = 12,0$ ккал/моль) остается этинилирование, в результате которого образуется алкогольт калия **3.5.4a** (Рисунок 3.5.1). Именно его дальнейшие превращения либо со следующей молекулой циклогексанона в сторону диспирокетала ($\Delta G^\ddagger_{3.5.4a \rightarrow 3.5.8ee} = 18,7$ ккал/моль), либо распад на анион циклогексанона и фенилацетилен ($\Delta G^\ddagger_{3.5.4a \rightarrow 3.5.10} = 20,1$ ккал/моль) с последующим *C*-винилированием ($\Delta G^\ddagger_{3.5.10 \rightarrow 3.5.12} = 16,0$ ккал/моль) определяют конечный состав продуктов. Смоделированные кинетические кривые (Рисунок 3.5.3), действительно показывают, что изначально образуется алкогольт-ион **3.5.4a**, который расходуется на образование диспирокетала *Z*-**3.5.8ee** и продуктов *C*-винилирования **3.5.14** и **3.5.16**. При более высоких температурах (100°C) равновесие полностью смещается в продукты *C*-винилирования **3.5.16**, а при низких (40°C) преобладают кинетически наиболее выгодные алкогольт-ионы **3.5.4a**.

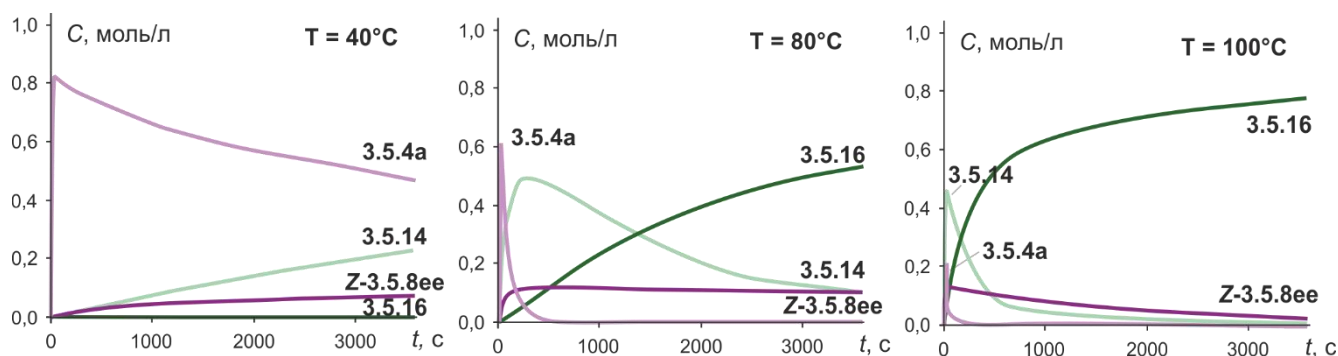


Рисунок 3.5.3 – Теоретические кинетические кривые накопления продуктов взаимодействия циклогексанона с фенилацетиленом в присутствии KOH/DMSO при различных температурах

3.6 Механизм одnoreакторной сборки диспирокеталей из 2-метилциклогексанона и фенилацетилена в среде KOH/DMSO

При исследовании механизмов реакций с участием циклоалифатических групп необходимо учитывать не только возможную изомерию цикла, но и положение заместителей в нем. Эти виды изомерии характерны для 2-метилциклогексанона. Ранее для циклогексанона было показано, что конформация цикла «кресло» более предпочтительна, чем конформации «ванна» и «твист». Причем конформация «кресло» оказалась более выгодной и для продуктов реакций циклогексанона с ацетиленом и фенилацетиленом [134, 140]. Поэтому мы рассматривали 2-метилциклогексанон, интермедиаты и продукт только в конформации «кресло». Пространственное положение заместителя (метильной группы) относительно цикла в 2-метилциклогексаноне обуславливает два возможных конформера: экваториальный (3.6.1e) и аксиальный (3.6.1a). Наши расчеты показывают, что наиболее выгодной конформацией ($\Delta G = 1,3$ ккал/моль), как и ожидалось, является конформация, в которой метильная группа занимает экваториальное положение. Различие в относительной устойчивости конформеров предсказывает соотношение 9:1 (Рисунок 3.6.1).

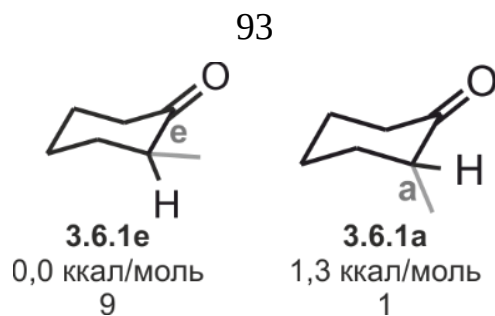
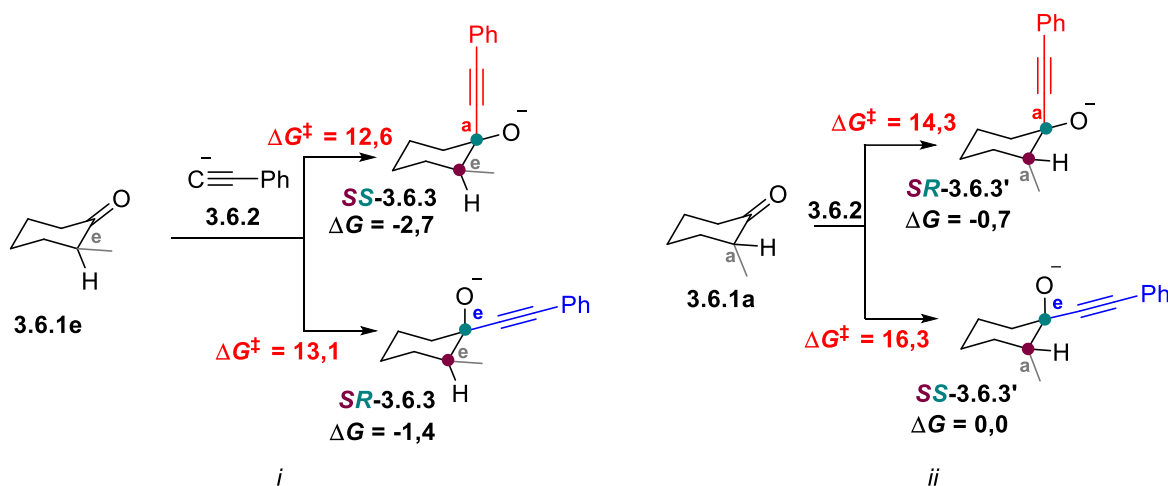


Рисунок 3.6.1 – Возможные конформеры 2-метилциклогексанона **3.6.1** с указанием их соотношения

Далее оба конформера кетона подвергаются атаке фенилэтинид-ионом по карбонильной группе (реакция этинилирования) как в аксиальное, так и в экваториальное положение. Поскольку карбонильная группа кетона является прохиральным центром, эти положения атаки характеризуются как *si* и *re*, а образующиеся алкоголяты, за счет появления двух стерических центров, будут представлены *SR* и *SS* диастереомерами.

Присоединение фенилэтинид-иона **3.6.2** в экваториальное положение экваториального 2-метилциклогексанона **3.6.1e** связано с энергией активации равной 13,1 ккал/моль. В результате с понижением энергии на 1,3 ккал/моль образуется *SR*-изомер алкоголят-иона (**SR-3.6.3**) с экваториальными положениями метильной и фенилэтинидной групп. Энергия активации присоединения фенилэтинид-иона уже в аксиальное положение экваториального 2-метилциклогексанона **3.6.1e** оказывается ниже на 0,5 ккал/моль ($\Delta G^\ddagger = 12,6$ ккал/моль) и приводит к более устойчивому на 1,4 ккал/моль изомеру алкоголят-иона **SS-3.6.3** ($\Delta G = -2,7$ ккал/моль) (Схема 3.6.1, *i*).

Вследствие того, что активационные барьеры образования двух изомеров небольшие и преодолимы в условиях эксперимента, могут образовываться оба изомера алкоголят-иона. Преобладать будет *SS*-изомер алкоголят-иона, который образуется с меньшей на $\Delta\Delta G^\ddagger = 0,5$ ккал/моль энергией активации и с большим на $\Delta\Delta G = 1,3$ ккал/моль понижением энергии системы.

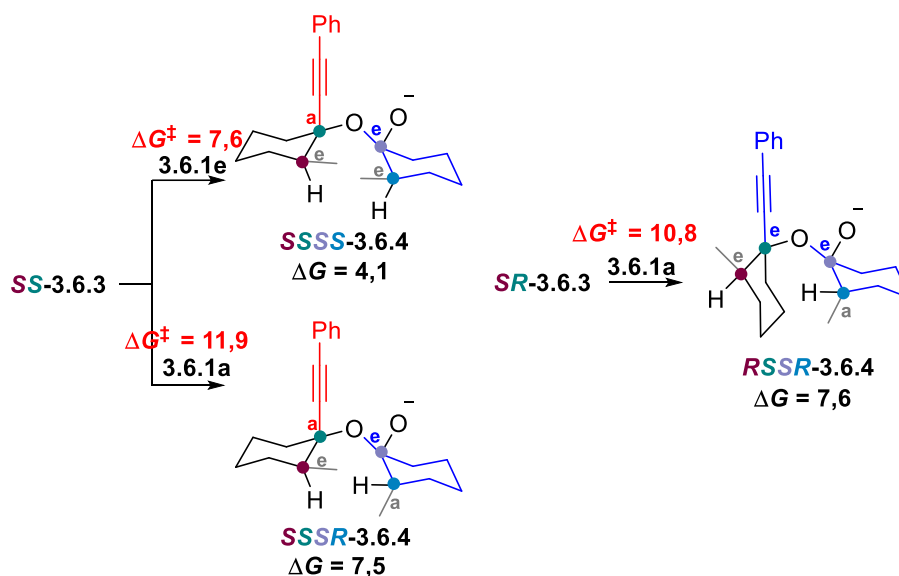


Изомеры *SR* и *SS* **3.6.3** с другой конформацией метильного и фенилэтинидного заместителей (отмечены штрихом на Схема 3.6.1, *ii*) могут образовываться и из менее выгодного аксиального 2-метилциклогексанона **3.6.1a**. Однако это превращение связано с большими активационными барьерами ($\Delta G^\ddagger = 14,3$ ккал/моль и $\Delta G^\ddagger = 16,3$ ккал/моль) и приводит к термодинамически менее устойчивым конформерам относительно исходных 2-метилциклогексанона **3.6.1e** и фенилэтинид-иона **3.6.2** ($\Delta G = -0,7$ ккал/моль и $\Delta G = 0,0$ ккал/моль, Схема 3.6.1, *ii*).

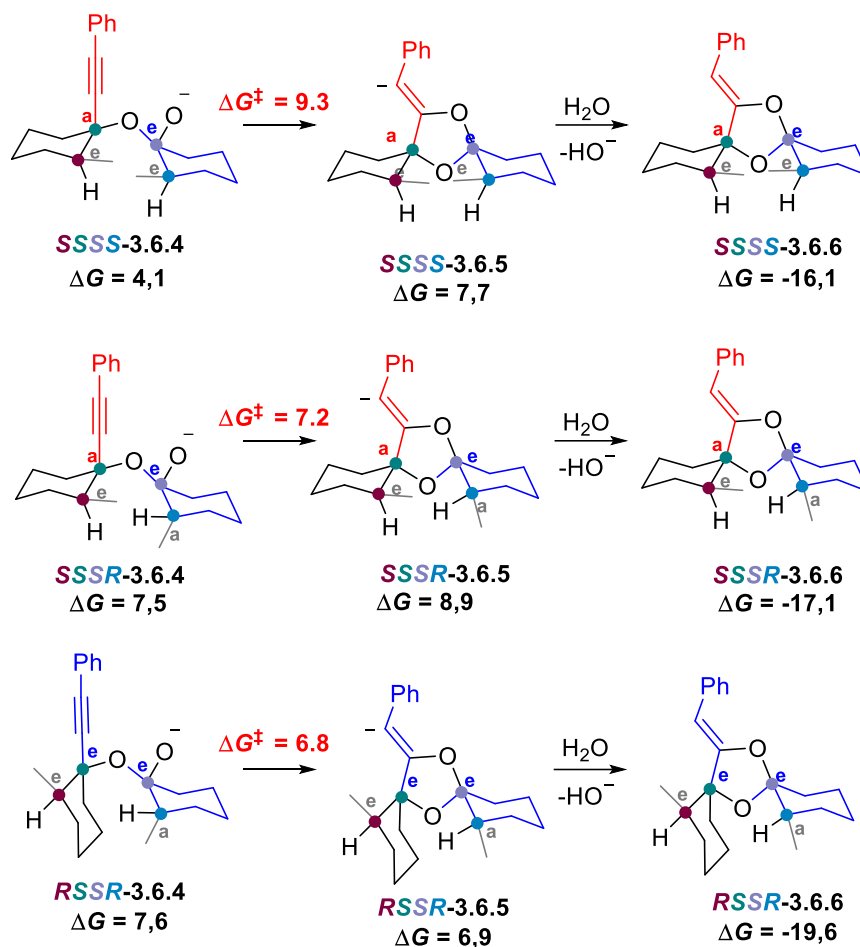
Образовавшийся алкоголят-ион присоединяется по карбонильной группе следующей молекулы кетона с образованием полукеталя. Полукеталь имеет четыре асимметрических центра и согласно формуле, по которой определяют число стереоизомеров: $N = 2^n$, где n – число асимметрических центров, теоретически возможно образование 16 диастереомеров полукеталя. Результаты расчета показывают, что локализуется только три диастереомера: *SSSS*, *SSSR*, *RSSR*. Другие диастереомеры неустойчивы и при оптимизации геометрических параметров распадаются на исходный алкоголят-ион и циклогексанон. Все они образуются за счет присоединения алкоголят-иона в экваториальное положение разных изомеров 2-метилциклогексанона. Присоединение алкоголят-иона **SS-3.6.3** к экваториальному конформеру 2-метилциклогексанона **3.6.1e** приводит к *SSSS*-изомеру, а присоединение **SS-3.6.3** к аксиальному конформеру **3.6.1a** приводит к *SSSR*-изомеру. Третий *RSSR*-изомер получен в результате присоединения уже *SR*-

3.6.3 изомера алкоголят-иона к аксиальному конформеру кетона **3.6.1a**. Так, предшественником *SSSS*-, *SSSR*-изомеров является *SS*-изомер алкоголят-иона, а для *RSSR*-изомера – *SR*-изомер алкоголят-иона. Среди локализованных диастереомеров полукеталя термодинамически и кинетически наиболее выгодным является *SSSS*-изомер (Схема 3.6.2). Его образование связано с энергией активации $\Delta G^\ddagger = 7,6$ ккал/моль и сопровождается повышением энергии системы на 4,1 ккал/моль относительно кетона **3.6.1e** и фенилэтинида-иона **3.6.2**.

Схема 3.6.2



Далее в полукеталь-ионе происходит внутримолекулярное *O*-винилирование с образованием аниона диспирокеталя (Схема 3.6.3) с сохранением конфигурации стереоцентров. Теоретически анионы диспирокеталя могут существовать в виде восьми диастереомеров, но поскольку локализуется только три диастереомера предшествующего аниона полукеталя **3.6.4**, то образуется только три диастереомера аниона диспирокеталя (*RSSR*-, *SSSR*- и *SSSS*-). Образование *RSSR*- и *SSSR*- изомеров анионов диспирокеталя **3.6.5** связано с близкими энергиями активации ($\Delta G^\ddagger = 6,8$ ккал/моль и $\Delta G^\ddagger = 7,2$ ккал/моль), а наибольшим барьером $\Delta G^\ddagger = 9,3$ ккал/моль характеризуется образование *SSSS*-изомера, что обусловлено наибольшей относительной термодинамической устойчивостью предшествующего аниона полукеталя *SSSS*-3.6.4.



Как и в случае с незамещенным циклогексаноном, в переходном состоянии нуклеофильного присоединения по тройной связи $TS_{3.6.4 \rightarrow 3.6.5}$ наблюдается *транс*-искаженное строение фенилацетиленового фрагмента (Рисунок 3.6.2). Такое переходное состояние приводит к *Z*-изомерам аниона диспирокетала 3.6.5.

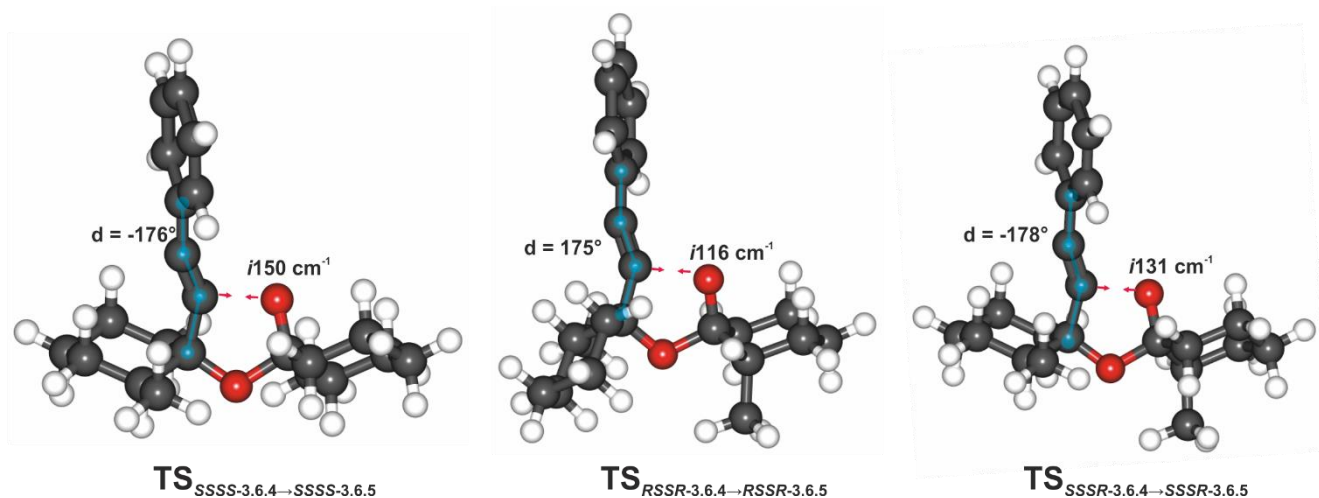


Рисунок 3.6.2 – Строение переходного состояния $TS_{3.6.4 \rightarrow 3.6.5}$ внутримолекулярного О-винилирования полукетала 3.6.4

Протонирование анионов **3.6.5** происходит молекулой воды, которая образуется при формировании исходного фенилэтинида. Эта стадия осуществляется без активационного барьера с понижением энергии системы и приводит к *Z*-изомеру диспирокетала, наблюдаемому в эксперименте [6]. Наиболее выгодным диастереомером диспирокетала является *RSSR*-изомер ($\Delta G = -19,6$ ккал/моль).

На рисунке 3.6.3а представлен общий реакционный профиль сборки диастереомеров диспирокетала. Скорость-определяющей стадией, как и в сборке диспирокетала из циклогексанона [140], является двухстадийный процесс (**3.6.3**→**3.6.5**), включающий: (i) присоединение молекулы кетона к алколят-иону и (ii) внутримолекулярное *O*-винилирование. Наименьшим результирующим активационным барьером ($\Delta G^\ddagger = 15,8$ ккал/моль) характеризуется образование наиболее устойчивого ***RSSR*-3.6.6** изомера диспирокетала ($\Delta G = -19,6$ ккал/моль). Однако, образующийся с близким барьером $\Delta G^\ddagger = 16,1$ ккал/моль *SSSS*-изомер диспирокетала (***SSSS*-3.6.6**) будет преобладать, поскольку он образуется из термодинамически и кинетически более выгодного изомера алколята ***SS*-3.6.3**. Как видно из смоделированных по полученным расчетным данным кинетическим кривым (Рисунок 3.6.3б). Конечное соотношение изомеров определяется как ***SSSS*-3.6.6 : *RSSR*-3.6.6 : *SSSR*-3.6.6 = 7:2:1** [141].

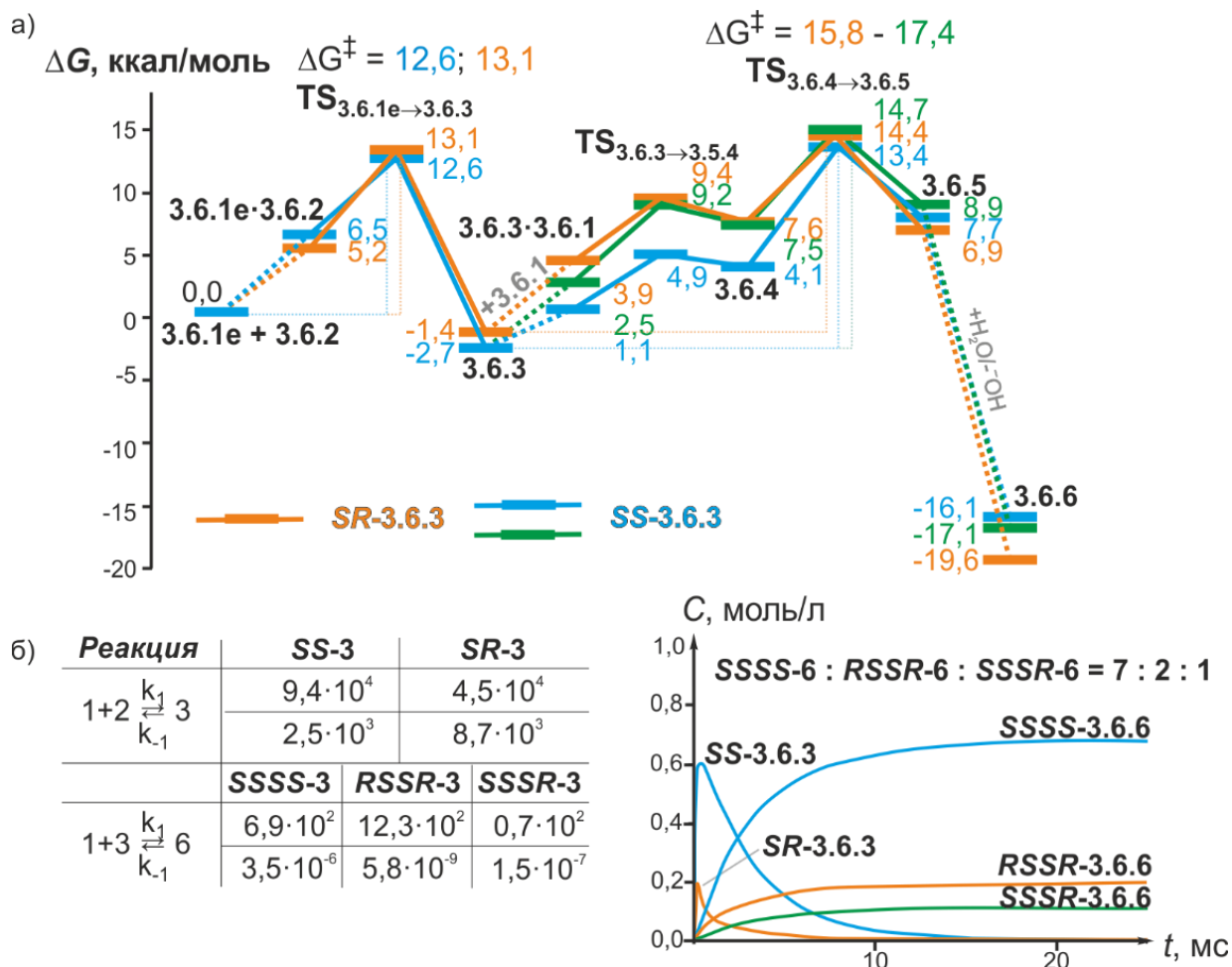


Рисунок 3.6.3 – а) Реакционный профиль сборки диспирокетала, ΔG – изменение энергии Гиббса относительно двух молекул 2-метилциклогексанона **3.6.1e** и фенилэтинид-иона **3.6.2** (в ккал/моль). б) Теоретические кинетические кривые накопления изомеров диспирокетала, k_1 , k_{-1} – константы скорости прямой и обратной реакции

Заключение

Методами квантовой химии впервые изучен механизм уникальной сборки биологически и фармацевтически ценных тетрациклических производных фронталина и диспирокеталей из простых и доступных реагентов (циклоалифатических кетонов и ацетиленов).

Было продемонстрировано на простой молекуле циклогексанона, что подходы теории функционала плотности обеспечивают приемлемую точность для описания структурных параметров. Обоснован и проверен комбинированный подход B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G** для описания реакций этинилирования и C-винилирования циклогексанона фенилацетиленом. Показано, что для описания активационных барьеров и адекватного воспроизведения соотношения конкурирующих путей данный подход обеспечивает наилучшее соответствие с высокоточным подходом G3. Он сочетает в себе надежную оптимизацию геометрии на уровне B3LYP с расчетом электронной энергии на уровне двойного гибридного функционала B2PLYP. Такое сочетание функционалов дает оптимальный баланс между точностью и вычислительной эффективностью, что делает их предпочтительными для изучения механизмов реакций циклоалифатических кетонов с ацетиленами.

На примере реакции этинилирования и C-винилирования циклогексанона фенилацетиленом показано, что все три модели суперосновного центра (пентасольватная, моносольватная и анионная) адекватно передают соотношение активационных барьеров. Использование анионной модели обеспечивает разумное описание сложных реакций ацетилена с циклоалифатическими кетонами. Если же требуется явный учет влияния катиона щелочного металла, но размер системы не позволяет проводить расчеты в рамках более ресурсоемкой пентасольватной модели, применима моносольватная модель. Эта модель демонстрирует хорошее согласие геометрий переходных состояний, а также энергетических барьеров и относительные свободные энергии Гиббса интермедиатов и продуктов по сравнению с результатами, полученными в рамках пентасольватной модели.

Проведен анализ термодинамической устойчивости изомеров и конформеров 7-метил-15-метилен-14,16-диоксатетрацикло[11.2.1.0^{1,6}.0^{8,13}]гексадекана, а также ключевых интермедиатов (α,β -ненасыщенных кетонов, 1,5-дикетонов и полукеталей) его каскадной сборки, и были выявлены характерные особенности сборки тетрациклических производных фронталина. Было показано, что в этом случае исчезает ярко выраженная в реакциях алкилароматических кетонов с ацетиленом термодинамическая предпочтительность только одного диастереомера. Так, наряду с термодинамически наиболее выгодным диастереомером, минорные примеси могут создавать следующие за ним, близкие по энергии одну или две диастереомерные формы. Также близки и энергии трех наиболее выгодных диастереомеров полукеталей, предшествующих образованию производных фронталинов. Эти результаты согласуются с экспериментально наблюдаемым образованием смеси трех диастереомеров с преобладанием одного из них.

Впервые продемонстрировано, что диастереомерный состав тетрациклических фронталинов определяется на стадии этинилирования промежуточного 1,5-дикетона, при этом диастереоселективность сборки нарушается из-за сопоставимых активационных барьеров и скоростей этой реакции для разных диастереомеров. Это отличает каскадную сборку тетрациклических фронталинов из циклоалифатических кетонов и ацетиленов от сборки фронталинов, в которую вовлекаются алкиларилкетоны. Так, в последнем случае диастереомерный состав продуктов определяется на завершающей стадии внутримолекулярного О-винилирования, а диастереоселективность обеспечивается за счет существенных различий в величинах активационных барьеров этой стадии. Независимо от природы кетонов, вовлекаемых в сборку фронталинов, скорость-определяющими являются стадия С-винилирования исходного кетона ацетиленом и реакция Михаэля.

Наряду с реакцией каскадной сборки тетрациклических производных фронталина было изучено нуклеофильное присоединение этинид-иона по карбонильной группе циклогексанона (реакция этинилирования Фаворского) и

последующая реакция О-винилирования образующегося алкоголята пропаргилового спирта. Было показано, что термодинамически и кинетически более предпочтительной является запуская сборку реакция С-винилирования, а наблюдаемое в некоторых случаях образование виниловых эфиров пропаргиловых спиртов связано с избыточным давлением ацетилен, которое применяется в методике синтеза тетрациклических производных фронтолина.

Впервые методами квантовой химии изучена сборка 15-[(Z)-фенилметилен]-7,14-диоксаспиро[5.1.5.2]пентадекана из циклогексанона и фенилацетилена, и для каждого интермедиата определены кинетически и термодинамически наиболее выгодные конформации расположения заместителей в циклогексановом фрагменте. Эта сборка затрудняется конкурирующим превращением ацетиленового алкоголят-иона в исходные анион циклогексанона и фенилацетилен, которые далее могут вступать в реакцию С-винилирования. Показано, что реакция С-винилирования с образованием ненасыщенных кетонов является термодинамически более предпочтительной, чем реакция этилирования с образованием алкоголятов и последующее их превращение в диспирокетали. Однако, С-винилирование кинетически менее выгодно, чем образование алкоголята. Это определяет ненасыщенные кетоны как термодинамические продукты при более высоких температурах (от 100°C), а ацетиленовые спирты и далее диспирокетали как кинетические продукты при более низких температурах (до 40°C).

Проведено моделирование сборки диспирокетала из 2-метилциклогексанона и фенилацетилена. Установлено, что на стадии присоединения алкоголят-иона по карбонильной группе следующей молекулы кетона определяется диастереомерный состав смеси. Показано, что преобладание SSSS-изомера диспирокетала связано с кинетической и термодинамической предпочтительностью образования аксиального алкоголят-иона, из которого он образован.

На основании вышеизложенных результатов можно сделать следующие **ВЫВОДЫ:**

1. На примере взаимодействий циклогексанона с фенилацетиленом показано, что для сравнительной оценки кинетических характеристик конкурирующих реакций этинилирования и *C*-винилирования приемлемое сочетание точности и ресурсозатратности предоставляет метод B2PLYP(D2)//B3LYP.

2. Активационные барьеры, полученные при моделировании механизма сборки тетрациклогексадекана преодолимы в условиях осуществления реакции. Запускающей и лимитирующей стадией сборки является реакция *C*-винилирования циклогексанона ацетиленом. Образование смеси диастереомеров связано с малыми (менее 2 ккал/моль) энергетическими различиями на стадии этинилирования 1,5-дикетона в *SRSRS-3.2.11* и *SRSSR-3.2.11* диастереомеры анионов полукетала.

Превращение алколят-иона (продукта конкурирующего этинилирования исходного кетона) в тетрациклические производные фронталина кинетически и термодинамически более предпочтительно, чем его *O*-винилирование ацетиленом с образованием винилового эфира.

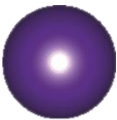
3. Сборка диспирокетала при взаимодействии циклогексанона с фенилацетиленом запускается стадией этинилирования циклогексанона. Лимитирующей стадией сборки является образование полукетала с последующим внутримолекулярным *O*-винилированием. Конкурирующая реакция *C*-винилирования циклогексанона связана с бóльшим активационным барьером, но приводит к термодинамически более выгодным ненасыщенным кетонам. Это объясняет образование диспирокеталей в диапазоне 60-80°C, а ненасыщенных кетонов при повышении до 100°C.

4. Механизм образования диспирокеталей при переходе к 2-метилциклогексанону не меняется в сравнении с механизмом в случае незамещенного циклогексанона. Образование смеси диастереомеров связано с близкими барьерами лимитирующей стадий формирования полукетала с последующим внутримолекулярным *O*-винилированием. В конечной смеси должен преобладать *SSSS*-изомер диспирокетала так как он образуется из термодинамически и кинетически более выгодного *SS*-изомера алколят-иона.

Можно дать следующие **рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы:**

Апробированный в работе расчетный подход целесообразно применять для исследования других каскадных превращений циклоалифатических кетонов с ацетиленами, приводящих к образованию биологически активных соединений. Знание механизмов реакций поможет осознанно оптимизировать условия с целью управления выходами и селективностью. Предлагается для повышения выхода диспирокеталей проводить эксперимент при более низкой температуре и при этом увеличить время синтеза. Перспективным является дальнейшее изучение конкурирующих направлений взаимодействия циклогексанонов с ацетиленами, в частности сопоставление реакций О-винилирования и присоединения еще одной молекулы кетона к промежуточному алкоголят-иону. Изучение этих процессов позволит установить причины различного осуществления каскадных превращений, а именно отсутствие диспирокеталей в случае незамещенного ацетилена и виниловых эфиров в случае с фенилацетиленом. Анализ относительной кинетической и термодинамической предпочтительности этих процессов может быть использован для выявления факторов, определяющих образование основных и побочных продуктов.

Список сокращений и условных обозначений

ППЭ	– Поверхность потенциальной энергии
ТФ	– Точный функционал
ТФП	– Теория функционала плотности
B2PLYP	– Becke and Perturbational Lee-Young-Parr – двойной гибридный функционал Беке-Ли- Янга-Парра
B3LYP	– Becke-Lee-Young-Parr – гибридный функционал Беке-Ли- Янга-Парра
CBS	– Complete Basis Set – метод полного базисного набора
CCSD и CCSD(T)	– Coupled Cluster Single Double (Triple) – метод связанных кластеров с учетом одно-, двух-, трехкратных возбуждений
DMSO	– Dimethyl sulfoxide, Диметилсульфоксид, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$
DFT	– Density Functional Theory – метод функционала плотности
Gn	– Метод Gaussian – $n = 1-4$
IEF PCM	– Integral Equation Formulation Polarizable Continuum Model – модель поляризуемого континуума в интегральной формулировке
IRC	– Intrinsic Reaction Coordinate – внутренняя координата реакции
LQA	– Local Quadratic Approximation – локальная квадратичная аппроксимация
MPn	– Moeller-Plesset – теория возмущений Меллера-Плессе n -го порядка
PCM	– Polarizable Continuum Model – модель поляризуемого континуума
TS	– Transition State, переходное состояние
	– Атом калия
	– Атом серы
	– Атом углерода
	– Атом кислорода
	– Атом водорода

Список литературы

1. Unexpected diastereoselective one-pot assembly of hexahydroazulenones from 2-alkylcyclohexanones and arylacetylenes in KOH/DMSO suspension / B.A. Trofimov, E.Y. Schmidt, E. V. Skitaltseva, N. V. Zorina, N.I. Protsuk, I.A. Ushakov, A.I. Mikhaleva, O.A. Dyachenko, O.N. Kazheva, G.G. Aleksandrov // *Tetrahedron Lett.* — 2011. — V. 52, N. 33. — P. 4285–4287.
2. Synthesis of Acyl Terphenyls and Higher Polyaromatics via Base-Promoted C-H Functionalization of Acetylarenes with Arylacetylenes / E.Y. Schmidt, E. V. Ivanova, I. V. Tatarinova, I.A. Ushakov, N. V. Semenova, A. V. Vashchenko, B.A. Trofimov // *Org. Lett.* — 2016. — V. 18, N. 9. — P. 2158–2161.
3. Base-catalyzed domino cyclization of acetylenes with ketones to functionalized cyclopentenones / E.Y. Schmidt, B.A. Trofimov, I.A. Bidusenko, N.A. Cherimichkina, I.A. Ushakov, N.I. Protsuk, Y.V. Gatilov // *Org. Lett.* — 2014. — V. 16, N. 15. — P. 4040–4043.
4. Furans Conjugated with Bulky Aromatic Systems: One-Pot Synthesis from Ketones and Acetylene / E.Y. Schmidt, I.A. Bidusenko, N.A. Cherimichkina, I.A. Ushakov, T.N. Borodina, V.I. Smirnov, B.A. Trofimov // *Chem. – A Eur. J.* — 2015. — V. 21, N. 45. — P. 15944–15946.
5. One-pot assembly of 7-methylene-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octanes, congeners of frontalin, from ketones and acetylene / B.A. Trofimov, E.Y. Schmidt, I.A. Ushakov, A.I. Mikhaleva, N. V. Zorina, N.I. Protsuk, E.Y. Senotrusova, E. V. Skital'tseva, O.N. Kazheva, G.G. Alexandrov, O.A. Dyachenko // *European J. Org. Chem.* — 2009. — V. 2009, N. 30. — P. 5142–5145.
6. 15-[(Z)-Phenylmethylidene]-7,14-dioxadispiro[5.1.5.2]pentadecanes: Stereoselective one-pot assembly from cyclohexanones and phenylacetylene in a KOH/DMSO suspension / E.Y. Schmidt, N. V. Zorina, E. V. Skitaltseva, I.A. Ushakov, A.I. Mikhaleva, B.A. Trofimov // *Tetrahedron Lett.* — 2011. — V. 52, N. 29. — P. 3772–3775.
7. Trichodermatides A–D, Novel Polyketides from the Marine-Derived Fungus

- Trichoderma reesei / Y. Sun, L. Tian, J. Huang, H.-Y. Ma, Z. Zheng, A.-L. Lv, K. Yasukawa, Y.-H. Pei // *Org. Lett.* — 2008. — V. 10, N. 3. — P. 393–396.
8. Isolation and Structures of Attenols A and B. Novel Bicyclic Triols from the Chinese Bivalve *Pinna attenuata* / N. Tanaka, K. Suenaga, K. Yamada, S. Zheng, H. Chen, D. Uemura // *Chem. Lett.* — 1999. — V. 28, N. 10. — P. 1025–1026.
 9. Cycloartane triterpenoids from *Cimicifuga yunnanensis* induce apoptosis of breast cancer cells (MCF7) via p53-dependent mitochondrial signaling pathway / Z.Z. Fang, Y. Nian, W. Li, J.J. Wu, G.B. Ge, P.P. Dong, Y.Y. Zhang, M.H. Qiu, L. Liu, L. Yang // *Phyther. Res.* — 2011. — V. 25, N. 1. — P. 17–24.
 10. Wagner, C. Rubrobramide, a Cytotoxic and Phytotoxic Metabolite from *Cladobotryum rubrobrunescens* / C. Wagner, H. Anke, O. Sterner // *J. Nat. Prod.* — 1998. — V. 61, N. 4. — P. 501–502.
 11. Brimble, M. Chemistry of Bis-Spiroacetal Systems: Natural Products, Synthesis and Stereochemistry / M. Brimble, D. Furkert // *Curr. Org. Chem.* — 2003. — V. 7, N. 14. — P. 1461–1484.
 12. Perron, F.F. Chemistry of spiroketals / F.F. Perron, K.F. Albizati // *Chem. Rev.* — 1989. — V. 89, N. 7. — P. 1617–1661.
 13. Antiprotozoal Activity and Cytotoxicity of Novel 1,7-Dioxadispiro[5.1.5.2]pentadeca-9,12-dien-11-one Derivatives from *Amomum aculeatum* / J. Heilmann, S. Mayr, R. Brun, T. Rali, O. Sticher // *Helv. Chim. Acta.* — 2000. — V. 83, N. 11. — P. 2939–2945.
 14. Total synthesis of (+)-aculeatin D and (+)-6-epi-aculeatin D / J.S. Yadav, K. V. Raghavendra Rao, K. Ravindar, B. V. Subba Reddy // *Synlett.* — 2010. — N. 1. — P. 51–54.
 15. Psoracorylifols A–E, five novel compounds with activity against *Helicobacter pylori* from seeds of *Psoralea corylifolia* / S. Yin, C.-Q. Fan, L. Dong, J.-M. Yue // *Tetrahedron.* — 2006. — V. 62, N. 11. — P. 2569–2575.
 16. 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.

17. Реакции ацетиленов в суперосновных средах / Б.А. Трофимов, С.В. Амосова, А.И. Михалева, Н.К. Гусарова, Е.П. Вялых // *Фундаментальные исследования Химические науки*. - Новосибирск Наука. — 1977. — Р. 174–178.
18. Трофимов, Б.А. Реакции ацетиленов в суперосновных средах-итоги последних лет / Б.А. Трофимов, Е.Ю. Шмидт // *Успехи химии*. — 2014. — V. 83, N. 7. — Р. 600–619.
19. Квантово-химическое моделирование реакций алкил- и арилкетониров с фенилацетиленом под действием супероснования KOH-DMSO / В.Б. Кобычев, Н.М. Витковская, В.Б. Орел, Е.Ю. Шмидт, Б.А. Трофимов // *Известия Академии наук. Серия химическая*. — 2015. — N. 3. — Р. 518–524.
20. Теоретическое исследование реакций ацетона с ацетиленом и фенилацетиленом в суперосновной системе KOH/DMSO / В.Б. Кобычев, В.Б. Орел, Н.М. Витковская, Б.А. Трофимов // *Доклады Академии Наук*. — 2014. — V. 457, N. 2. — Р. 179–181.
21. Polycyclic bridgehead acetals with enol functionality: one-pot assembly from aliphatic ketones and acetylene in KOH/DMSO suspension / E.Y. Schmidt, I.A. Bidusenko, N.A. Cherimichkina, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov // *Tetrahedron*. — 2016. — V. 72, N. 30. — Р. 4510–4517.
22. Quantum-chemical models of KOH(KOBut)/DMSO superbasic systems and mechanisms of base-promoted acetylene reactions / N.M. Vitkovskaya, V.B. Orel, V.B. Kobychiev, A.S. Bobkov, D.Z. Absalyamov, B.A. Trofimov // *Int. J. Quantum Chem*. — 2020. — V. 120, N. 9. — Р. 1–12.
23. Abramenzov, A.V. Kinet for Windows version 0.8 / A.V. Abramenzov. — , 2012.
24. Sawai, H. International Union of Pure and Applied Chemistry Compendium of Chemical Terminology Gold Book Version 2.3.3 / H. Sawai, L.E. Orgel. — , 1975. — 3532–3 p.
25. 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. — Р. 200–219.
26. Schlosser, M. Superbases for organic synthesis / M. Schlosser // *Pure Appl. Chem*.

— 1988. — V. 60, N. 11. — P. 1627–1634.

27. Tsutomu Ishikawa Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts / Tsutomu Ishikawa, T. Ishikawa ; ed. John Wiley & Sons. — Chippenham : John Wiley & Sons, 2009. — 336 p.
28. Organic Superbases in Recent Synthetic Methodology Research / T.R. Puleo, S.J. Sujansky, S.E. Wright, J.S. Bandar // Chem. – A Eur. J. — 2021. — P. chem.202003580.
29. Design of Novel Uncharged Organic Superbases: Merging Basicity and Functionality / K. Vazdar, D. Margetić, B. Kovačević, J. Sundermeyer, I. Leito, U. Jahn // Acc. Chem. Res. — 2021. — V. 54, N. 15. — P. 3108–3123.
30. Schwesinger, R. Peralkylated Polyaminophosphazenes— Extremely Strong, Neutral Nitrogen Bases / R. Schwesinger, H. Schlemper // Angew. Chemie Int. Ed. English. — 1987. — V. 26, N. 11. — P. 1167–1169.
31. Extension of the Self-Consistent Spectrophotometric Basicity Scale in Acetonitrile to a Full Span of 28 p K a Units: Unification of Different Basicity Scales / I. Kaljurand, A. Kütt, L. Sooväli, T. Rodima, V. Mäemets, I. Leito, I.A. Koppel // J. Org. Chem. — 2005. — V. 70, N. 3. — P. 1019–1028.
32. Pietzonka, T. The P4-Phosphazene Base as Part of a New Metal-Free Initiator System for the Anionic Polymerization of Methyl Methacrylate / T. Pietzonka, D. Seebach // Angew. Chemie Int. Ed. English. — 1993. — V. 32, N. 5. — P. 716–717.
33. Mechanistic Studies Yield Improved Protocols for Base-Catalyzed Anti-Markovnikov Alcohol Addition Reactions / C. Luo, J. V. Alegre-Requena, S.J. Sujansky, S.P. Pajk, L.C. Gallegos, R.S. Paton, J.S. Bandar // J. Am. Chem. Soc. — 2022. — V. 144, N. 22. — P. 9586–9596.
34. Phosphazenes: efficient organocatalysts for the catalytic hydrosilylation of carbon dioxide / M.-A. Courtemanche, M.-A. Légaré, É. Rochette, F.-G. Fontaine // Chem. Commun. — 2015. — V. 51, N. 31. — P. 6858–6861.
35. Sujansky, S.J. A strategy for the controllable generation of organic superbases from benchtop-stable salts / S.J. Sujansky, G.A. Hoteling, J.S. Bandar // Chem. Sci. —

2024. — P. 10018–10026.
36. Bordwell, F.G. Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution / F.G. Bordwell // *Acc. Chem. Res.* — 1988. — V. 21, N. 12. — P. 456–463.
37. Base-catalyzed stereoselective vinylation of ketones with arylacetylenes: A new C(sp³)-C(sp²) bond-forming reaction / B.A. Trofimov, E.Y. Schmidt, I.A. Ushakov, N. V. Zorina, E. V. Skital'Tseva, N.I. Protsuk, A.I. Mikhaleva // *Chem. - A Eur. J.* — 2010. — V. 16, N. 28. — P. 8516–8521.
38. Base-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition of N- Benzyl Ketimines to Arylacetylenes Followed by Oxidation: A One-Pot Access to Polyarylated 2 H -Pyrroles via Intermediate Pyrrolines / I.A. Bidusenko, E.Y. Schmidt, I.A. Ushakov, A. V. Vashchenko, B.A. Trofimov // *Org. Lett.* — 2021. — V. 23, N. 11. — P. 4121–4126.
39. Synthesis of secondary propargyl alcohols from aromatic and heteroaromatic aldehydes and acetylene in the system KOH-H₂O-DMSO / L.N. Sobenina, D.N. Tomilin, O. V. Petrova, A.I. Mikhaleva, B.A. Trofimov // *Russ. J. Org. Chem.* — 2013. — V. 49, N. 3. — P. 356–359.
40. 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.
41. Transition-Metal-Free Addition of Acetylenes to Ketimines: the First Base-Catalyzed Ethynylation of the C=N Bond / I.A. Bidusenko, E.Y. Schmidt, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov // *European J. Org. Chem.* — 2018. — V. 2018, N. 35. — P. 4845–4849.
42. Superbase-Promoted Addition of Acetylene Gas to the C=N Bond / E.Y. Schmidt, I.A. Bidusenko, N.I. Protsuk, Y. V. Demyanov, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov // *European J. Org. Chem.* — 2019. — V. 2019, N. 34. — P. 5875–5881.
43. Acetylene as a Driving and Organizing Molecule in One-Pot Transition-Metal-Free Synthesis of Furans using Chalcones and their Analogues / B.A. Trofimov, I.A. Bidusenko, E.Y. Schmidt, I.A. Ushakov, A. V. Vashchenko // *Asian J. Org. Chem.*

— 2017. — V. 6, N. 6. — P. 707–711.

44. Трофимов, Б.А. Ацетилен: новые возможности классических реакций / Б.А. Трофимов, Н.К. Гусарова // Успехи химии. — 2007. — V. 76, N. 6. — P. 550–570.
45. Bark beetle attractants: Identification, synthesis and field bioassay of a new compound isolated from dendroctonus [22] / G.W. Kinzer, A.F. Fentiman, T.F. Page, R.L. Foltz, J.P. Vité, G.B. Pitman // Nature. — 1969. — V. 221, N. 5179. — P. 477–478.
46. Brevicomine: Principal Sex Attractant in the Frass of the Female Western Pine Beetle / R.M. Silverstein, R.G. Brownlee, T.E. Bellas, D.L. Wood, L.E. Browne // Science (80-.). — 1968. — V. 159, N. 3817. — P. 889–891.
47. Pearce, G.T. Synthesis and absolute configuration of multistriatin / G.T. Pearce, W.E. Gore, R.M. Silverstein // J. Org. Chem. — 1976. — V. 41, N. 17. — P. 2797–2803.
48. González, N. Didemniserinolipids A–C, Unprecedented Serinolipids from the Tunicate *Didemnum* sp. / N. González, J. Rodríguez, C. Jiménez // J. Org. Chem. — 1999. — V. 64, N. 15. — P. 5705–5707.
49. Cyclodidemniserinol Trisulfate, a Sulfated Serinolipid from the Palauan Ascidian *Didemnum guttatum* That Inhibits HIV-1 Integrase / S.S. Mitchell, D. Rhodes, F.D. Bushman, D.J. Faulkner // Org. Lett. — 2000. — V. 2, N. 11. — P. 1605–1607.
50. Pinnatoxin A: a toxic amphoteric macrocycle from the Okinawan bivalve *Pinna muricata* / D. Uemura, T. Chou, T. Haino, A. Nagatsu, S. Fukuzawa, S. Zheng, H. Chen // J. Am. Chem. Soc. — 1995. — V. 117, N. 3. — P. 1155–1156.
51. Chou, T. Relative stereochemistry of pinnatoxin A, a potent shellfish poison from *Pinna muricata* / T. Chou, K. Osamu, D. Uemura // Tetrahedron Lett. — 1996. — V. 37, N. 23. — P. 4023–4026.
52. Corsano, S. The structure of cimigenol / S. Corsano, J.M. Mellor, G. Ourisson // Chem. Commun. — 1965. — N. 10. — P. 185.
53. Synthesis of frontaline and brevicomine / B.P. Mundy, R.D. Otzenberger, A.R. Debernardis, R.D. Otzenberger, A.R. Debernardis // J. Org. Chem. — 1971. — V.

- 36, N. 16. — P. 2390.
54. Synthesis of frontalin, the aggregation pheromone of the southern pine beetle - A multistep organic synthesis for undergraduate students / P.A. Bartlett, C.K. Marlowe, P.J. Connolly, K.M. Banks, D.W.H. Chui, P.S. Dahlberg, A.M. Haberman, J.S. Kim, K.J. Klassen, R.W. Lee, R.T. Lum, E.W. Mebane, J.A. Ng, J.-C.C. Ong, N. Sagheb, B. Smith, P. Yu, D. W-H Chui, P.S. Dahlberg, A.M. Haberman, J.S. Kim, K.J. Klassen, R.W. Lee, R.T. Lum, E.W. Mebane, J.A. Ng, J.-C.C. Ong, N. Sagheb, B. Smith, P. Yu // *J. Chem. Educ.* — 1984. — V. 61, N. 9. — P. 816–817.
 55. Diastereoselective Construction of 6,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octane Frameworks from Vinylethylene Carbonates via Palladium-Organic Relay Catalysis / R. Zeng, J.-L.L. Li, X. Zhang, Y.Q. Liu, Z.-Q. Jia, H.-J. Leng, Q.-W. Huang, Y. Liu, Q.-Z. Li // *ACS Catal.* — 2019. — V. 9, N. 9. — P. 8256–8262.
 56. A peculiar transition-metal-free cyclodimerization of propargylic alcohols to vinyl bicyclic ketals / B.A. Trofimov, E.Y. Schmidt, I.A. Bidusenko, I.A. Ushakov, N.I. Protsuk, N. V. Zorina, A.I. Mikhaleva // *Tetrahedron.* — 2012. — V. 68, N. 4. — P. 1241–1246.
 57. Superbase-promoted selective cascade cyclization reaction of 1,5-diketones with acetylenes to methylene-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octanes / E.Y. Schmidt, I.A. Bidusenko, N.I. Protsuk, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov // *European J. Org. Chem.* — 2013. — N. 12. — P. 2453–2460.
 58. Base-catalyzed O-vinylation of tertiary propargylic alcohols with acetylene: First examples / B.A. Trofimov, E.Y. Schmidt, E. V. Skital’Tseva, I.A. Bidusenko, N. V. Zorina, A.I. Mikhaleva // *Mendeleev Commun.* — 2012. — V. 22, N. 2. — P. 62–63.
 59. Quantum Chemical Investigations of the Mechanisms of Carbo- and Heterocycles Assemblies Based on Acetylenes Reactions in Superbasic Media / N.M. Vitkovskaya, V.B. Orel, V.B. Kobychiev, A.S. Bobkov // *Russ. J. Org. Chem.* — 2023. — V. 59, N. 10. — P. 1660–1675.
 60. Reveromycins, new inhibitors of eukaryotic cell growth. III. Structures of

- reveromycins A, B, C and D. / H. Koshino, H. Takahashi, H. Osada, K. Isono // *J. Antibiot.* (Tokyo). — 1992. — V. 45, N. 9. — P. 1420–1427.
61. Chemical modification of reveromycin A and its biological activities / T. Shimizu, T. Usui, K. Machida, K. Furuya, H. Osada, T. Nakata // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2002. — V. 12, N. 23. — P. 3363–3366.
 62. CP-61,405, a novel polycyclic pyrrole ether antibiotic produced by *Streptomyces routienii* Huang sp. nov. / W.P. Cullen, W.D. Celmer, L.R. Chappel, L.H. Huang, M.T. Jefferson, M. Ishiguro, H. Maeda, S. Nishiyama, J.R. Oscarson, R. Shibakawa, J. Tone // *J. Ind. Microbiol.* — 1988. — V. 2, N. 6. — P. 349–357.
 63. Kotecha, N.R. Total Synthesis of the Carboxylic Acid Ionophore Antibiotic CP-61,405 (Routiennocin) / N.R. Kotecha, S. V. Ley, S. Mantegani // *Synlett.* — 1992. — V. 1992, N. 05. — P. 395–399.
 64. Okadaic acid, a cytotoxic polyether from two marine sponges of the genus *Halichondria* / K. Tachibana, P.J. Scheuer, Y. Tsukitani, H. Kikuchi, D. Van Engen, J. Clardy, Y. Gopichand, F.J. Schmitz // *J. Am. Chem. Soc.* — 1981. — V. 103, N. 9. — P. 2469–2471.
 65. Sydnes, M.O. Tautomycin's Interactions with Protein Phosphatase 1 / M.O. Sydnes, M. Isobe // *Chem. – An Asian J.* — 2010. — V. 5, N. 3. — P. 410–420.
 66. Structure, Stereochemistry, and Biological Activity of Integramycin, a Novel Hexacyclic Natural Product Produced by *Actinoplanes* sp. that Inhibits HIV-1 Integrase / S.B. Singh, D.L. Zink, B. Heimbach, O. Genilloud, A. Teran, K.C. Silverman, R.B. Lingham, P. Felock, D.J. Hazuda // *Org. Lett.* — 2002. — V. 4, N. 7. — P. 1123–1126.
 67. Antineoplastic agents. 257. Isolation and structure of spongistatin 1 / G.R. Pettit, Z.A. Chicacz, F. Gao, C.L. Herald, M.R. Boyd, J.M. Schmidt, J.N.A. Hooper // *J. Org. Chem.* — 1993. — V. 58, N. 6. — P. 1302–1304.
 68. Inhibition of Human Telomerase by Rubromycins: Implication of Spiroketal System of the Compounds as an Active Moiety / T. Ueno, H. Takahashi, M. Oda, M. Mizunuma, A. Yokoyama, Y. Goto, Y. Mizushima, K. Sakaguchi, H. Hayashi // *Biochemistry.* — 2000. — V. 39, N. 20. — P. 5995–6002.

69. Li, A. A Gene Cluster from a Marine Streptomyces Encoding the Biosynthesis of the Aromatic Spiroketal Polyketide Griseorhodin A / A. Li, J. Piel // *Chem. Biol.* — 2002. — V. 9, N. 9. — P. 1017–1026.
70. Francke, W. Spiroacetals in Insects / W. Francke, W. Kitching // *Curr. Org. Chem.* — 2001. — V. 5, N. 2. — P. 233–251.
71. Lenci, E. Synthesis and biological properties of spiroacetal-containing small molecules / E. Lenci // *Small Molecule Drug Discovery.* — Elsevier, 2020 — P. 225–245.
72. Effect of Stereochemistry of Avermectin-Like 6,6-Spiroketals on Biological Activities and Endogenous Biotransformations in Streptomyces avermectinius / P. Sun, Q. Zhao, H. Zhang, J. Wu, W. Liu // *ChemBioChem.* — 2014. — V. 15, N. 5. — P. 660–664.
73. Aho, J.E. Nonanomeric spiroketals in natural products: Structures, sources, and synthetic strategies / J.E. Aho, P.M. Pihko, T.K. Rissa // *Chem. Rev.* — 2005. — V. 105, N. 12. — P. 4406–4440.
74. Mead, K.T. Strategies in Spiroketal Synthesis Revisited: Recent Applications and Advances / K.T. Mead, B.N. Brewer // *Curr. Org. Chem.* — 2003. — V. 7, N. 3. — P. 227–256.
75. Palmes, J.A. Strategies for Spiroketal Synthesis Based on Transition-Metal Catalysis / J.A. Palmes, A. Aponick // *Synthesis (Stuttg).* — 2012. — V. 44, N. 24. — P. 3699–3721.
76. Raju, B.R. Asymmetric Synthesis of Naturally Occuring Spiroketals / B.R. Raju, A.K. Saikia // *Molecules.* — 2008. — V. 13, N. 8. — P. 1942–2038.
77. Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas / W. Kohn, P. Hohenberg // *Phys. Rev. B.* — 1964. — V. 136. — P. 864–871.
78. Kohn, W. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects / W. Kohn, L.J. Sham // *Phys. Rev.* — 1965. — V. 140, N. 4A. — P. A1133–A1138.
79. Perdew, J.P. Jacob's ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy / J.P. Perdew // *AIP Conference Proceedings.* — AIP, 2001. — V. 577 — P. 1–20.

80. Zhao, Q. From electron densities to Kohn-Sham kinetic energies, orbital energies, exchange-correlation potentials, and exchange-correlation energies / Q. Zhao, R.C. Morrison, R.G. Parr // *Phys. Rev. A*. — 1994. — V. 50, N. 3. — P. 2138–2142.
81. Accurate first-principles structures and energies of diversely bonded systems from an efficient density functional / J. Sun, R.C. Remsing, Y. Zhang, Z. Sun, A. Ruzsinszky, H. Peng, Z. Yang, A. Paul, U. Waghmare, X. Wu, M.L. Klein, J.P. Perdew // *Nat. Chem.* — 2016. — V. 8, N. 9. — P. 831–836.
82. Reproducibility in density functional theory calculations of solids / K. Lejaeghere, G. Bihlmayer, T. Björkman, S. Cottenier, et al. // *Science* (80-.). — 2016. — V. 351, N. 6280.
83. Tran, F. Rungs 1 to 4 of DFT Jacob's ladder: Extensive test on the lattice constant, bulk modulus, and cohesive energy of solids / F. Tran, J. Stelzl, P. Blaha // *J. Chem. Phys.* — 2016. — V. 144, N. 20.
84. Peverati, R. Quest for a universal density functional: the accuracy of density functionals across a broad spectrum of databases in chemistry and physics / R. Peverati, D.G. Truhlar // *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* — 2014. — V. 372, N. 2011. — P. 20120476.
85. Goerigk, L. Efficient and Accurate Double-Hybrid-Meta-GGA Density Functionals—Evaluation with the Extended GMTKN30 Database for General Main Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions / L. Goerigk, S. Grimme // *J. Chem. Theory Comput.* — 2011. — V. 7, N. 2. — P. 291–309.
86. Chai, J. Da Seeking for reliable double-hybrid density functionals without fitting parameters: The PBE0-2 functional / J. Da Chai, S.P. Mao // *Chem. Phys. Lett.* — 2012. — V. 538. — P. 121–125.
87. Pérez-Jordá, J. A density-functional study of van der Waals forces: rare gas diatomics / J. Pérez-Jordá, A.D. Becke // *Chem. Phys. Lett.* — 1995. — V. 233, N. 1–2. — P. 134–137.
88. Kristyán, S. Can (semi)local density functional theory account for the London dispersion forces? / S. Kristyán, P. Pulay // *Chem. Phys. Lett.* — 1994. — V. 229, N. 3. — P. 175–180.

89. Hobza, P. Density functional theory and molecular clusters / P. Hobza, J. Šponer, T. Reschel // *J. Comput. Chem.* — 1995. — V. 16, N. 11. — P. 1315–1325.
90. Grimme, S. Accurate description of van der Waals complexes by density functional theory including empirical corrections / S. Grimme // *J. Comput. Chem.* — 2004. — V. 25, N. 12. — P. 1463–1473.
91. Grimme, S. Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction / S. Grimme // *J. Comput. Chem.* — 2006. — V. 27, N. 15. — P. 1787–1799.
92. Density functional theory with dispersion corrections for supramolecular structures, aggregates, and complexes of (bio)organic molecules / S. Grimme, J. Antony, T. Schwabe, C. Mück-Lichtenfeld // *Org. Biomol. Chem.* — 2007. — V. 5, N. 5. — P. 741–758.
93. Stone A. J. The theory of intermolecular forces / Stone A. J. — 2 ed. — Oxford : Oxford University Press, 2013.
94. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu / S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg // *J. Chem. Phys.* — 2010. — V. 132, N. 15.
95. Grimme, S. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory / S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk // *J. Comput. Chem.* — 2011. — V. 32, N. 7. — P. 1456–1465.
96. Chai, J.-D. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections / J.-D. Chai, M. Head-Gordon // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2008. — V. 10, N. 44. — P. 6615.
97. Schröder, H. Reformulation of the D3(Becke–Johnson) Dispersion Correction without Resorting to Higher than C 6 Dispersion Coefficients / H. Schröder, A. Creon, T. Schwabe // *J. Chem. Theory Comput.* — 2015. — V. 11, N. 7. — P. 3163–3170.
98. A generally applicable atomic-charge dependent London dispersion correction / E. Caldeweyher, S. Ehlert, A. Hansen, H. Neugebauer, S. Spicher, C. Bannwarth, S. Grimme // *J. Chem. Phys.* — 2019. — V. 150, N. 15.

99. 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.
100. Abraham, M.H. Relationship between Solution Entropies and Gas-Phase Entropies of Nonelectrolytes / M.H. Abraham // *Am. Chem. Soc.* — 1981. — V. 103, N. 22. — P. 6742–6744.
101. Cooper, J. A Density Functional Study of S N 2 Substitution at Square-Planar Platinum(II) Complexes / J. Cooper, T. Ziegler // *Inorg. Chem.* — 2002. — V. 41, N. 25. — P. 6614–6622.
102. 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.
103. 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.
104. Purvis, G.D. A full coupled-cluster singles and doubles model: The inclusion of disconnected triples / G.D. Purvis, R.J. Bartlett // *J. Chem. Phys.* — 1982. — V. 76, N. 4. — P. 1910–1918.
105. Gaussian-3 (G3) theory for molecules containing first and second-row atoms / L.A. Curtiss, K. Raghavachari, P.C. Redfern, V. Rassolov, J.A. Pople, K. Raghavachari, P.C. Redfern, V. Rassolov, J.A. Pople, K. Raghavachari, P.C. Redfern, V. Rassolov, J.A. Pople // *J. Chem. Phys.* — 1998. — V. 109, N. 18. — P. 7764–7776.
106. 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. 2–12. — P. 2822–2827.
107. 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.
108. Devlin, F.J. Ab Initio Density Functional Theory Study of the Structure and Vibrational Spectra of Cyclohexanone and its Isotopomers / F.J. Devlin, P.J.

- Stephens // J. Phys. Chem. A. — 1999. — V. 103, N. 4. — P. 527–538.
109. Dillen, J. The molecular structure of cyclohexanone determined by gas-phase electron diffraction, including microwave data / J. Dillen, H.J. Geise // J. Mol. Struct. — 1980. — V. 69. — P. 137–144.
 110. Adamo, C. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model / C. Adamo, V. Barone // J. Chem. Phys. — 1999. — V. 110, N. 13. — P. 6158–6170.
 111. Perdew, J.P. Generalized Gradient Approximation Made Simple / J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof // Phys. Rev. Lett. — 1996. — V. 77, N. 18. — P. 3865–3868.
 112. Zhao, Y. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function / Y. Zhao, D.G. Truhlar // Theor. Chem. Acc. — 2008. — V. 120, N. 1–3. — P. 215–241.
 113. Mardirossian, N. ω B97M-V: A combinatorially optimized, range-separated hybrid, meta-GGA density functional with VV10 nonlocal correlation / N. Mardirossian, M. Head-Gordon // J. Chem. Phys. — 2016. — V. 144, N. 21.
 114. Li, S.-J. A DFT kinetic study on 1,3-dipolar cycloaddition reactions in solution / S.-J. Li, D.-C. Fang // Phys. Chem. Chem. Phys. — 2016. — V. 18, N. 44. — P. 30815–30823.
 115. Gray, M. Comment on “Benchmarking Basis Sets for Density Functional Theory Thermochemistry Calculations: Why Unpolarized Basis Sets and the Polarized 6-311G Family Should Be Avoided” / M. Gray, P.E. Bowling, J.M. Herbert // J. Phys. Chem. A. — 2024. — V. 128, N. 36. — P. 7739–7745.
 116. Grimme, S. Semiempirical hybrid density functional with perturbative second-order correlation / S. Grimme // J. Chem. Phys. — 2006. — V. 124, N. 3. — P. 034108.
 117. Natural triple excitations in local coupled cluster calculations with pair natural orbitals / C. Riplinger, B. Sandhoefer, A. Hansen, F. Neese // J. Chem. Phys. — 2013. — V. 139, N. 13.
 118. Sparse maps—A systematic infrastructure for reduced-scaling electronic structure

- methods. II. Linear scaling domain based pair natural orbital coupled cluster theory / C. Riplinger, P. Pinski, U. Becker, E.F. Valeev, F. Neese // *J. Chem. Phys.* — 2016. — V. 144, N. 2.
119. A Theoretical study of vinylation of methanol, acetoxime, and methanethiol with acetylene in the KOH-DMSO system / E.Y. Larionova, N.M. Vitkovskaya, V.B. Kobychiev, A.D. Skitnevskaya, E.Y. Shmidt, B.A. Trofimov // *Dokl. Chem.* — 2011. — V. 438, N. 2. — P. 167–169.
120. 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. Kobychiev, A.S. Bobkov, E.Y. Larionova, B.A. Trofimov // *J. Phys. Org. Chem.* — 2017. — V. 30, N. 8. — P. 1–11.
121. Transition-Metal-Free C-Vinylation of Ketones with Acetylenes: A Quantum-Chemical Rationalization of Similarities and Differences in Catalysis by Superbases MOH/DMSO and *t* BuOM/DMSO (M = Na, K) / V.B. Orel, N.M. Vitkovskaya, V.B. Kobychiev, B.A. Trofimov // *J. Org. Chem.* — 2018. — V. 83, N. 7. — P. 3719–3726.
122. Hydrative trimerization of acetylene into 2-vinyloxy-1,3-butadiene in the KOH/DMSO system: A quantum chemical insight / N.M. Vitkovskaya, E.Y. Larionova, A.D. Skitnevskaya, B.A. Trofimov // *Tetrahedron Lett.* — 2015. — V. 56, N. 9. — P. 1063–1066.
123. Synthesis of divinyl sulfide via addition of the hydrogen sulfide anion to acetylene in an alkaline metal hydroxide/DMSO superbasic system: A quantum-chemical insight / N.M. Vitkovskaya, V.B. Kobychiev, A.D. Skitnevskaya, V.B. Orel, A.S. Bobkov, A.A. Zubarev, B.A. Trofimov // *Tetrahedron Lett.* — 2017. — V. 58, N. 1.
124. 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, Trofimov B. A. // *Russ. J. Org. Chem. Vol.* — 2001. — V. 37, N. 7. — P. 940–945.

125. Methanol vinylation mechanism in the KOH/DMSO/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{C}_2\text{H}_2$ system / N.M. Vitkovskaya, E.Y. Larionova, V.B. Kobychiev, N. V. Kaempf, B.A. Trofimov // *Int. J. Quantum Chem.* — 2011. — V. 111, N. 11. — P. 2519–2524.
126. A theoretical study of methanol vinylation reaction mechanism / N.M. Vitkovskaya, E.Y. Larionova, V.B. Kobychiev, N. V. Kaempf, B.A. Trofimov // *Int. J. Quantum Chem.* — 2008. — V. 108, N. 14. — P. 2630–2635.
127. Nelson, D.J. Toward Consistent Terminology for Cyclohexane Conformers in Introductory Organic Chemistry / D.J. Nelson, C.N. Brammer // *J. Chem. Educ.* — 2011. — V. 88, N. 3. — P. 292–294.
128. Clayden, J. Organic Chemistry / J. Clayden, N. Greeves, S. Warren. — 2nd ed. ed. — New York, 1970.
129. Conformational Analysis. III. Applications to Some Medium Ring Compounds / N.L. Allinger, E.D. Hughes, C.K. Ingold, J. Chem Soc, J.E. Mayer // *J. Am. Chem. Soc.* — 1959. — V. 81, N. 21. — P. 5727–5733.
130. Stortz, C.A. Conformational pathways of simple six-membered rings / C.A. Stortz // *J. Phys. Org. Chem.* — 2010. — V. 23, N. 12. — P. 1173–1186.
131. Clarke, R.L. The Preparation of trans-anti-trans-Perhydroanthracene / R.L. Clarke // *J. Am. Chem. Soc.* — 1961. — V. 83, N. 4. — P. 965–968.
132. Allinger, N.L. Conformational analysis. LXXIII. Perhydroanthracenes. Equilibration study / N.L. Allinger, M.T. Wuesthoff // *J. Org. Chem.* — 1971. — V. 36, N. 15. — P. 2051–2053.
133. Two classes of heterocycles—6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octanes and cyclopentenols from the same reagents: A quantum-chemical comparison of mechanism / N.M. Vitkovskaya, V.B. Orel, V.B. Kobychiev, E.Y. Schmidt, B.A. Trofimov // *Int. J. Quantum Chem.* — 2018. — V. 118, N. 18. — P. e25689 (1-10).
134. Orel, V.B. Thermodynamics and isomerism of products and intermediates of a one-pot superbase-promoted assembly of tetracyclic frontalin derivatives: A quantum chemical study / V.B. Orel, A.A. Manzhueva // *J. Mol. Struct.* — 2020. — V. 1215. — P. 128290.
135. Bordwell, F.G. Heterocyclic aromatic anions with $4n + 2$ π -electrons / F.G.

- Bordwell, H.E. Fried // *J. Org. Chem.* — 1991. — V. 56, N. 13. — P. 4218–4223.
136. Orel, V.B. The mechanism of one-pot assembly of tetracyclic derivatives of frontaline from cycloaliphatic ketones and acetylene in KOH/DMSO medium: A quantum-chemical study / V.B. Orel, A.A. Manzhueva // *Tetrahedron*. — 2021. — V. 89. — P. 132164.
137. Ab initio quantum-chemical study of the reaction mechanisms of acetylene in superbasic media. Noncatalytic vinylation of methanol / E.Y. Larionova, N.M. Vitkovskaya, V.B. Kobychiev, N. V. Shevchenko, B.A. Trofimov // *J. Struct. Chem.* — 2007. — V. 48, N. S1. — P. S94–S99.
138. Equilibrium acidities of carbon acids. VI. Establishment of an absolute scale of acidities in dimethyl sulfoxide solution / W.S. Matthews, J.E. Bares, J.E. Bartmess, F.G. Bordwell, F.J. Cornforth, G.E. Drucker, Z. Margolin, R.J. McCallum, G.J. McCollum, N.R. Vanier // *J. Am. Chem. Soc.* — 1975. — V. 97, N. 24. — P. 7006–7014.
139. Transition metal-free stereoselective α -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.
140. Orel, V.B. Mechanism of One-Pot Stereoselective Assembly of Spiroketal Derivatives from Cyclohexanone and Phenylacetylene in KOH/DMSO: a Quantum Chemical Study / V.B. Orel, A.A. Manzhueva // *Russ. J. Phys. Chem. B*. — 2023. — V. 17, N. 4. — P. 835–844.
141. Orel, V.B. Quantum-Chemical Study of the Mechanism of Assembly of Spiroketal Derivatives from 2-Methylcyclohexanone and Phenylacetylene in a KOH/DMSO Medium / V.B. Orel, A.A. Manzhueva, N.M. Vitkovskaya // *Russ. J. Phys. Chem. A*. — 2026. — V. 100, N. 3. — P. 460–467.