

Чиркина Елена Александровна,
к.х.н., доцент, Ангарский государственный технический университет
e-mail: chirkina_ea@mail.ru

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА РЕАКЦИИ
БЕНЗОИЛАЦЕТИЛЕНА С ДИТИО- И ДИСЕЛЕНОМАЛОНАМИДАМИ**

Chirkina E.A.

**QUANTUM-CHEMICAL STUDY OF THE MECHANISM OF REACTION OF
BENZOELACETHYLENE WITH DITHIO- AND DISELENOMALONAMIDES**

Аннотация: По результатам квантово-химического расчета в рамках теории функционала электронной плотности методом B3LYP/6-311++G(d,p) с учетом эффекта растворителя (AcOH) в рамках модели поляризованного континуума PCM с включением молекулы HCl в расчетное пространство предложен механизм взаимодействия бензоилацетилена с дитио- и диселеномалонамидами. Показано, что реакция включает две стадии с получением гетероциклических соединений типа дитиина и диселенина.

Ключевые слова: квантово-химические расчеты, теория функционала электронной плотности, механизмы органических реакций, дитиомалонамид, диселеномалонамид, замещенные 1,3-дитиины и 1,3-диселенины.

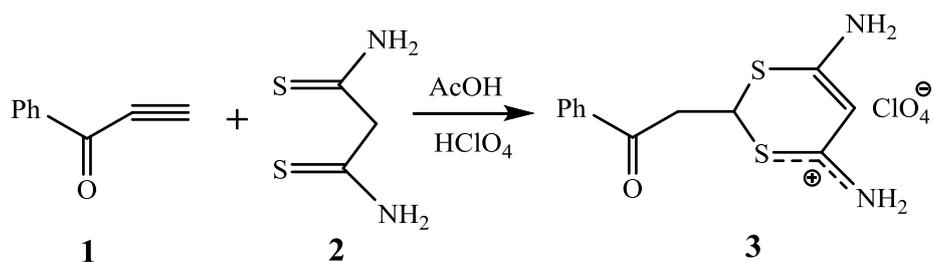
Abstract: A mechanism of the interaction of benzoylacetylene with dithio- and diselenomalonamides has been proposed on the basis of quantum-chemical calculations in the framework of the density functional theory using the B3LYP/6-311++G(d,p) basis set taking into account solvent effects (AcOH) within the polarizable continuum model, PCM, with inclusion of the HCl molecule in the calculated space. It is shown that the reaction involves two stages to afford heterocyclic compounds of the dithiine and diselenine type.

Keywords: quantum chemical calculations, electron density functional theory, mechanisms of organic reactions, dithiomalonamide, diselenomalonamide, substituted 1,3-dithiine and 1,3-diselenine.

Реакции α -ацетиленовых кетонов с серо- и азотсодержащими амбифункциональными нуклеофилами являются основой для получения гетероциклических соединений, которые находят широкое применение в синтезе лекарственных препаратов, красителей, полимерных материалов, выступают в качестве эффективных лигандов при комплексообразовании [1-4].

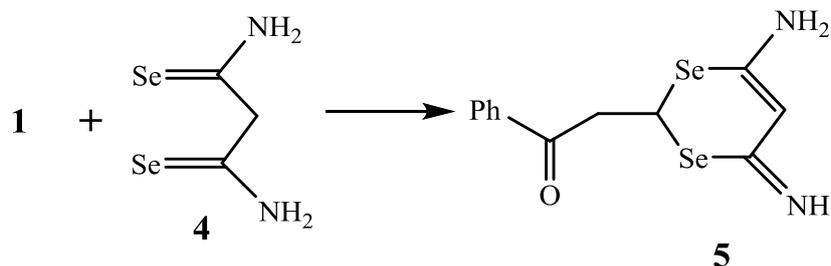
В значительно меньшей степени изучены реакции ацилацетиленов с N, Se-полидентными нуклеофилами, такими как диселеномалонамиды. Их использование еще более расширяет синтетический потенциал подобных взаимодействий, так как допускает возможность альтернативного протекания реакции, направлением которой можно управлять путем изменения условий реакции и заместителей в исходных реагентах. Это стимулирует как теоретические исследования, так и поиск в данном ряду новых биологически активных соединений.

В Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского проведена реакция бензоилацетилена **1** с дитиомалонамидом **2** в условиях кислотного катализа с образованием 4-амино-2-бензоилметил-1,3-дитиин-6-иминиум перхлората **3** [5]:



В настоящей работе проведено квантово-химическое изучение механизма данной реакции с учетом сольватационных и каталитических эффектов, которая включает две основные стадии: 1 – нуклеофильное присоединение тиоамидного фрагмента к электронодефицитному β -углеродному атому бензоил-ацетилена с образованием кетовинилсульфида; 2 – внутримолекулярная циклизация монопроизводного за счет нуклеофильного присоединения второго атома серы тиольной группы реагента по тому же β -углеродному атому с образованием гетероциклического продукта.

Также в работе предпринята попытка проанализировать возможность протекания подобной реакции с селенсодержащим аналогом – диселеномало-намидом **4** для получения гетероциклического соединения **5**:



Предварительную оптимизацию геометрических параметров взаимодействующих веществ, продуктов реакции, промежуточных соединений и поиск переходных состояний проводили в программном пакете PRIRODA 6.0 методом DFT–PBE/3 ζ [6]. Окончательную оптимизацию геометрии всех локализованных стационарных точек и гармонический колебательный анализ проводили в программном пакете GAUSSIAN 09 [7] в рамках теории функционала электронной плотности методом B3LYP/6-311++G(d,p) с учетом эффекта растворителя (AcOH) в рамках модели поляризуемого континуума PCM с включением молекулы HCl в расчетное пространство. Геометрические параметры предреакционных комплексов, продуктов реакции, интермедиатов и локализованных переходных состояний представлены на рисунках 1, 2.

Поиск переходных состояний осуществлен методом релаксированного сканирования по координате реакции, а локализация переходных состояний проведена по алгоритму Берни [8].

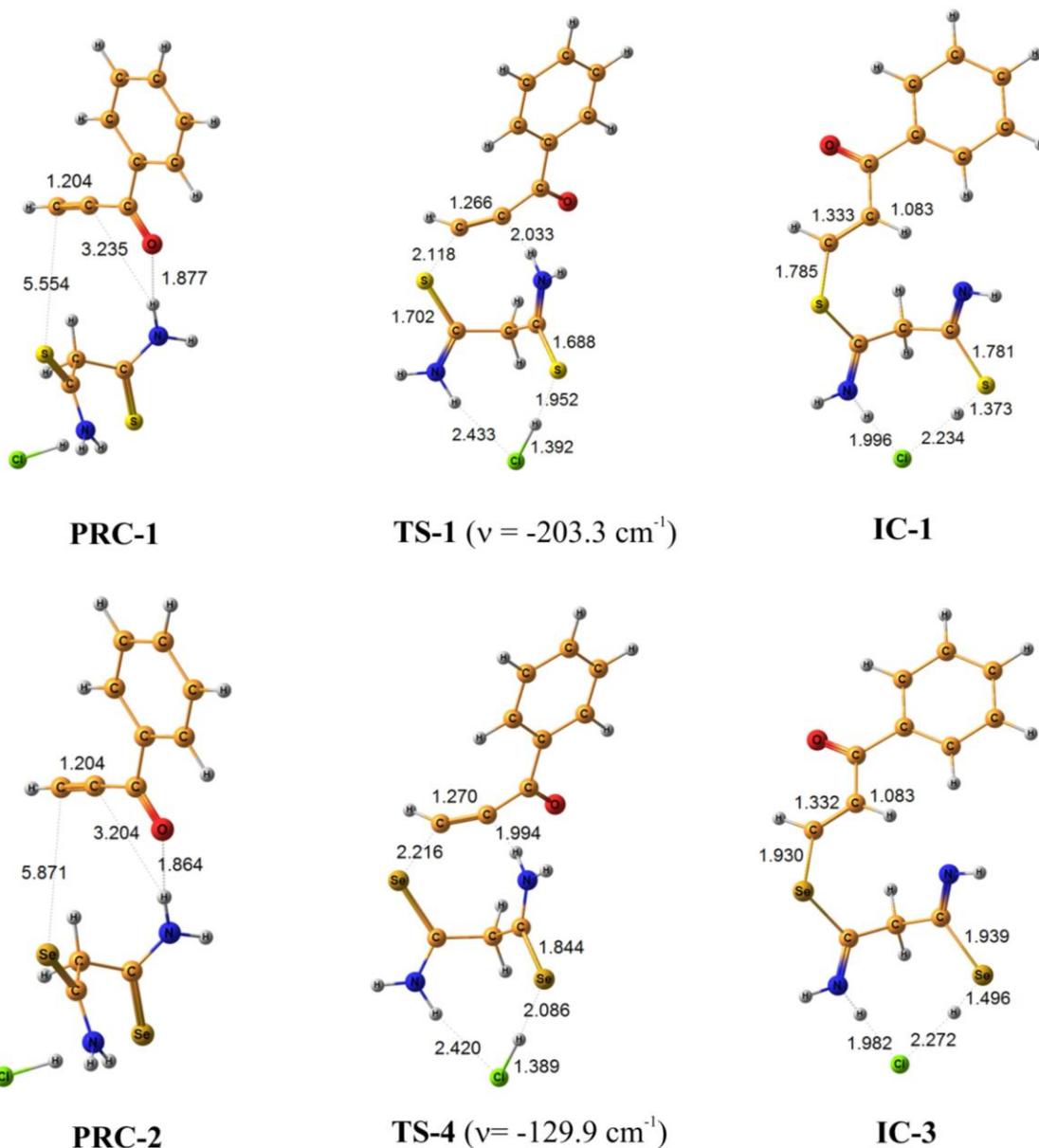


Рисунок 1 – Равновесные структуры предреакционных комплексов **PRC-1** и **PRC-2**, промежуточных реакционных **IC-1** и **IC-3** и переходных состояний **TS-1** и **TS-4**, рассчитанные методом B3LYP/6-311++G(d,p) с учетом эффекта растворителя (AcOH) в рамках модели поляризованного континуума (PCM) с включением молекулы HCl в расчетное пространство. Длины связей и межатомные расстояния приведены в Å. Значения мнимых частот колебаний переходных состояний, рассчитанные по матрице Гесса, приведены в скобках

Все рассчитанные в данной работе структуры являются стационарными точками на поверхности потенциальной энергии (ППЭ), что было подтверждено анализом теоретического колебательного спектра, рассчитанного из матрицы Гесса, при этом для минимумов на ППЭ диагонализированная матрица

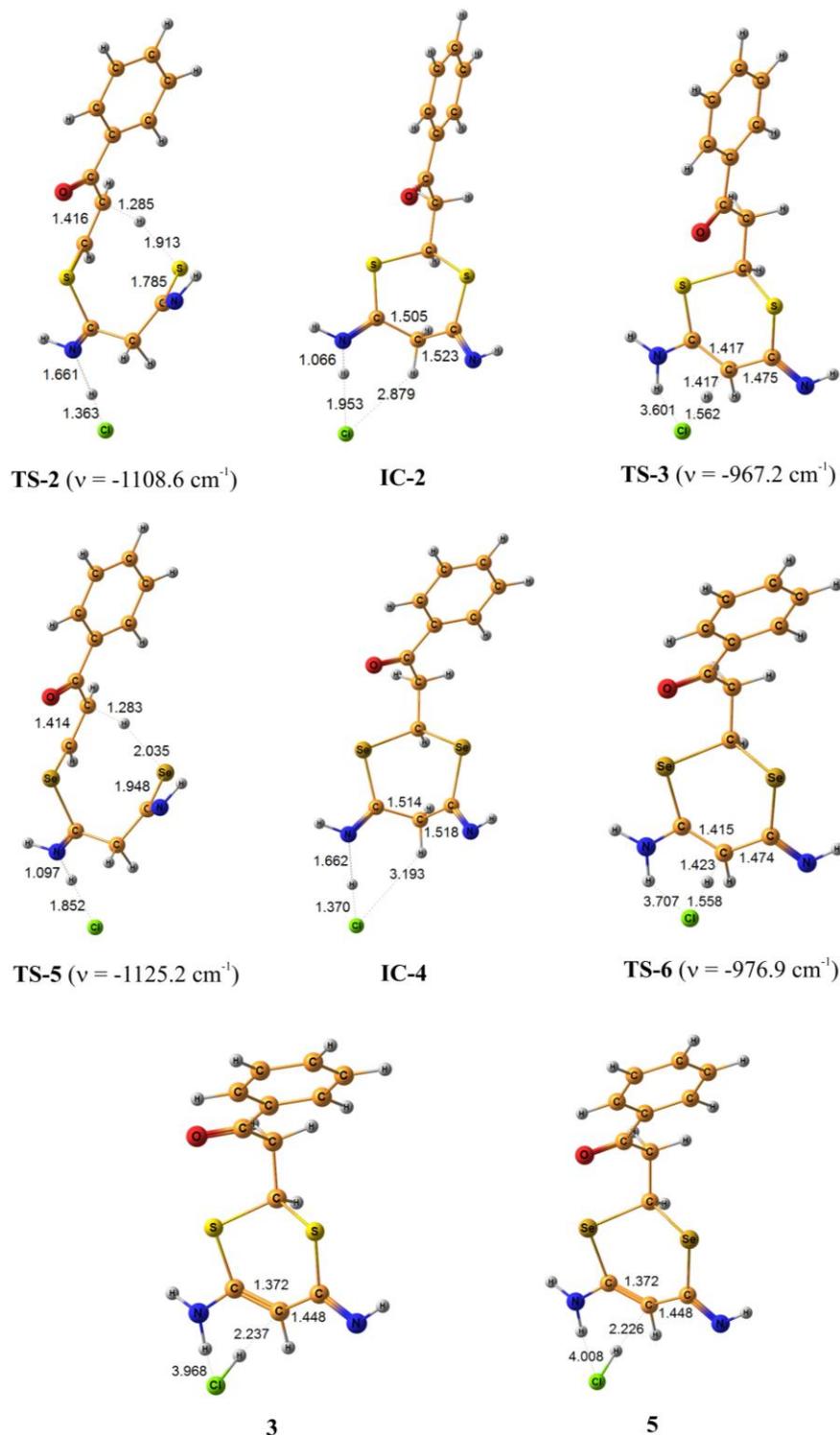


Рисунок 2 – Равновесные структуры промежуточных реакционных **IC-2** и **IC-4** и переходных состояний **TS-2**, **TS-3**, **TS-5**, **TS-6**, продуктов **3** и **5**, рассчитанные методом B3LYP/6-311++G(d,p) с учетом эффекта растворителя (AcOH) в рамках модели PCM с включением молекулы HCl в расчетное пространство. Длина связей и межатомные расстояния приведены в Å. Значения мнимых частот колебаний переходных состояний, рассчитанные по матрице Гесса, приведены в скобках.

Гесса содержит только положительные члены, а для переходных состояний имеется единственная мнимая частота.

Для доказательства того, что полученные переходные состояния соответствуют пути исследуемой реакции, использовали процедуру следования по внутренней координате реакции методом Гонзалеза-Шлегеля [9, 10].

На рисунке 3 представлены энергетические профили реакций бензоилацетилена **1** с дитиомалонамидом **2** и диселеномалонамидом **4**. Свободная энергия предреакционных комплексов была принята за 0.0 ккал/моль.

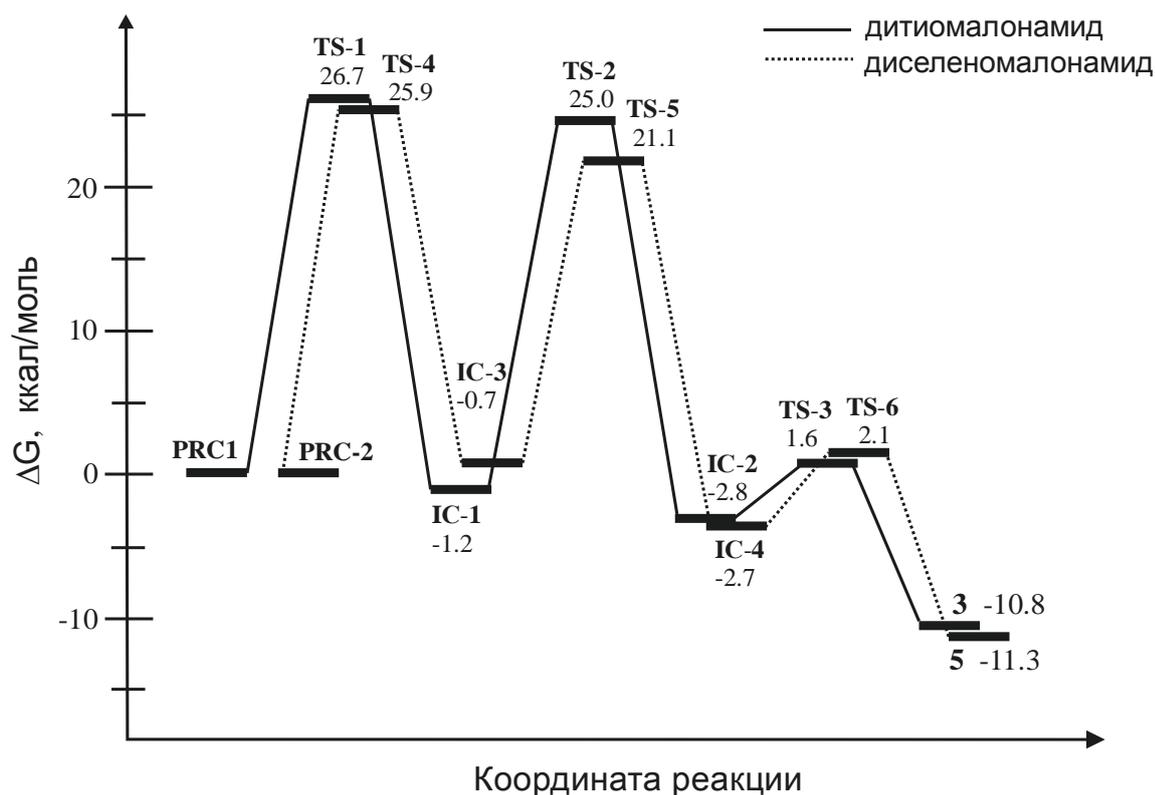
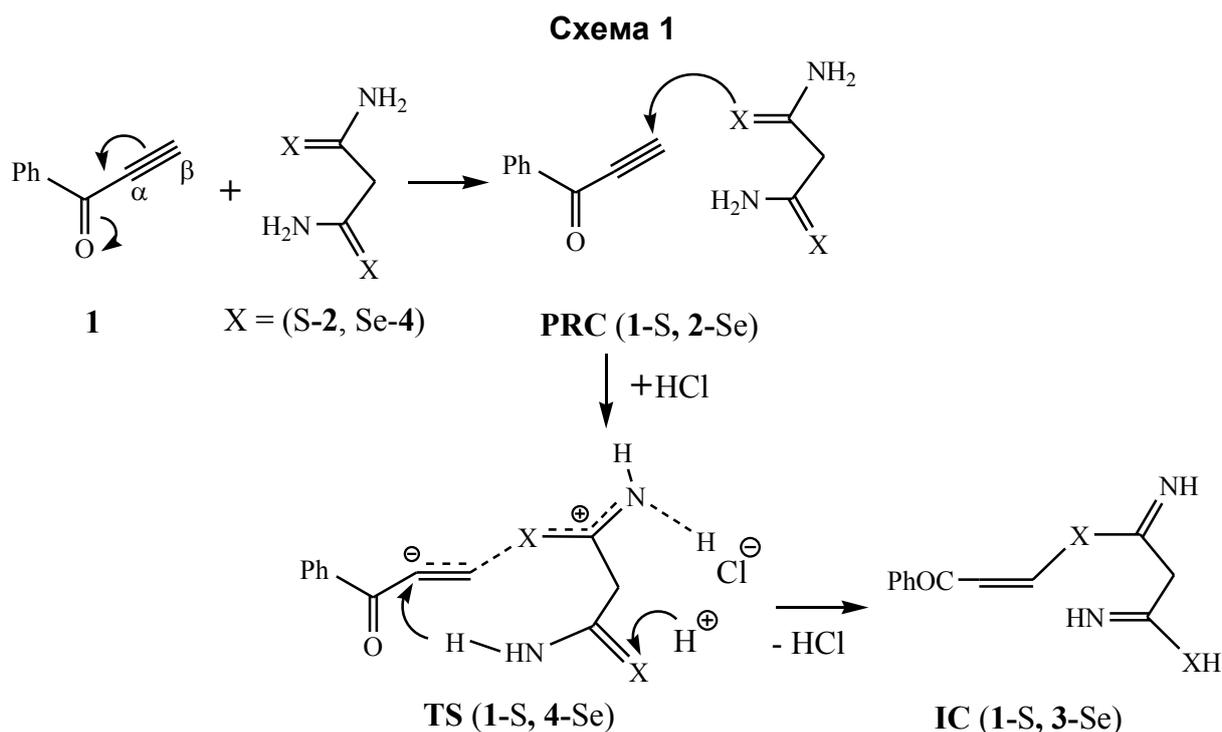


Рисунок 3 – Энергетические профили реакций бензоилацетилена с дитиомалонамидом и диселеномалонамидом, рассчитанные на уровне B3LYP/6-311++G(d,p) с учетом эффекта растворителя (AcOH) в рамках модели PCM с включением молекулы HCl в расчетное пространство. Относительные свободные энергии приведены в ккал/моль.

На основании анализа полученных расчётных данных можно предложить следующий теоретический механизм первой стадии взаимодействия бензоилацетилена **1** с реагентом **2** и с реагентом **4** (схема 1).



На начальной стадии рассматриваемых реакций локализованы предреакционные комплексы **PRC-1** и **PRC-2**, образование которых сопровождается понижением полной энергии системы на -9.5 ккал/моль (рисунок 3). Это связано с дополнительной стабилизацией комплексов за счет сильного межмолекулярного взаимодействия атома кислорода карбонильной группы соединения **1** с водородом одной из аминогрупп реагентов **2** и **4** (рисунок 1).

В образовавшихся комплексах молекулы серо- и селенсодержащих реагентов располагаются практически напротив электронодефицитного β -углеродного атома ацетиленового фрагмента, предоставив для нуклеофильной атаки один из своих сульфид- и селенид-анионов, соответственно, при этом взаимодействующие молекулы в каждом комплексе не претерпевают существенных геометрических изменений. Надо также отметить, что дитио- и диселеномалонамиды в локализованных комплексах находятся в наиболее выгодной трансoidalной конформации (выигрыш в энергии 13 - 14 ккал/моль по сравнению с цисoidalной формой).

Далее **PRC-1** и **PRC-2** через переходные состояния **TS-1** и **TS-4** трансформируются в промежуточные соединения **IC-1** и **IC-3** с активационными барьерами 26.7 и 25.9 ккал/моль соответственно.

Геометрические параметры локализованного переходного состояния **TS-1** доказывают предложенный механизм бимолекулярного нуклеофильного присоединения Ad_{N_2} , который протекает в две стадии. Сначала идет атака тионной группой дитиомалонамида по β -углеродному атому тройной связи бензоилацетилена. При этом происходит значительное сближение атома серы с атомом

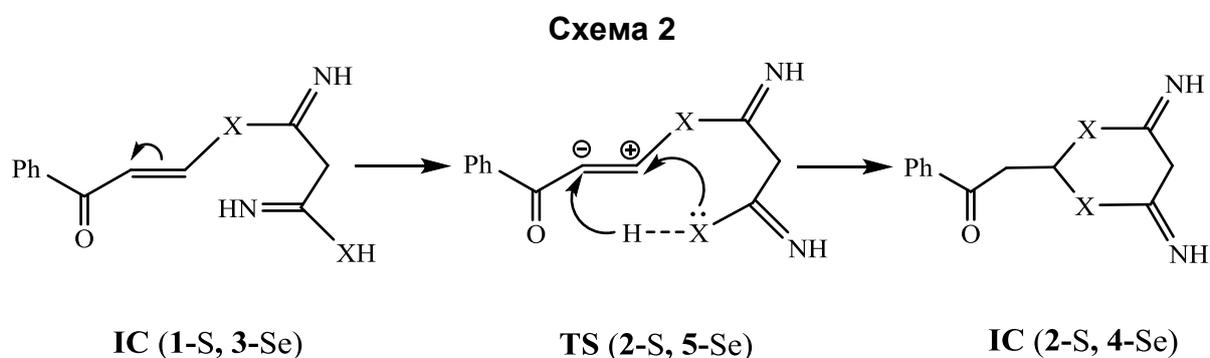
углерода ацетиленовой системы на 3.436 Å в результате чего, меняется характер гибридизации углеродных атомов с sp на sp^2 , связь $C_\alpha-C_\beta$ увеличивается на 0.062 Å, и формируется карбанион. Далее происходит электрофильная атака атома водорода аминогруппы по α -углеродному атому на котором сконцентрирован отрицательный заряд (рисунок 2).

Анализ геометрических параметров локализованного переходного состояния **TS-4** показал, что при использовании в качестве реагента диселеномамонамида следует ожидать подобного протекания первой стадии реакции по механизму Ad_{N2} . Поскольку, также происходит сближение атома селена с β -углеродным атомом ацетиленового фрагмента на 3.655 Å и увеличение $C_\alpha-C_\beta$ связи на 0.066 Å, с последующим присоединением атома водорода аминогруппы к α -углероду (рисунок 2).

Следует отметить, что при образовании соответствующих связей C-S и C-Se происходит перераспределение электронной плотности от атома халькогена на атом азота соседней аминогруппы, что приводит к отрыву протона и переносу его ко второй халькогеной группе.

Образование S- и Se-монопроизводных сопровождается понижением полной энергии системы на 27.9 и 26.6 ккал/моль, соответственно (рисунок 3).

По результатам расчета второй стадии изучаемых процессов можно предложить следующий механизм внутримолекулярной циклизации полупродуктов **IC-1** и **IC-3** (схема 2):



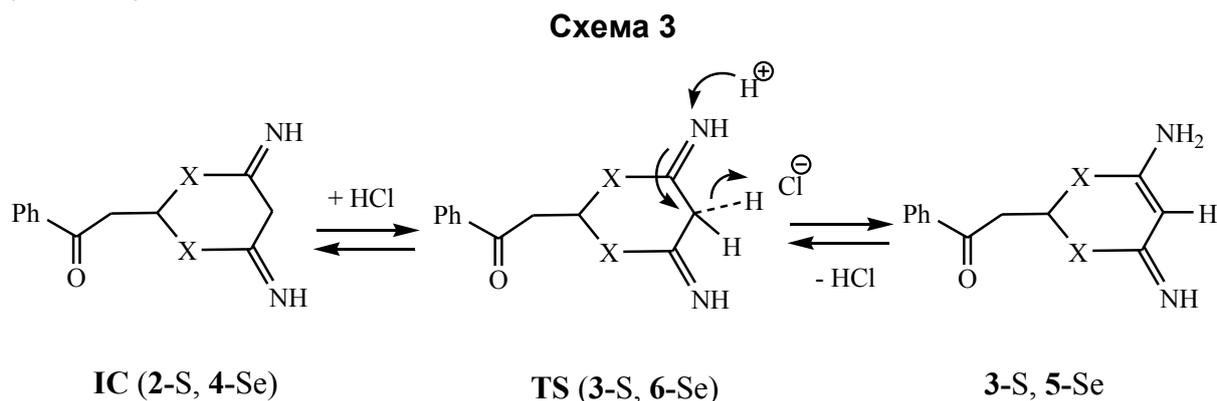
Серо- и селенсодержащие моноаддукты трансформируются в соответствующие гетероциклы **IC-2** и **IC-4** через переходные состояния **TS-2** и **TS-5** с энергетическими барьерами 25.0 и 21.1 ккал/моль, соответственно.

Внутримолекулярная гетероциклизация происходит за счет нуклеофильного присоединения (Ad_{N2}) второго атома халькогена к тому же β -углеродному атому. В локализованных переходных состояниях **TS-2** и **TS-5** значительно сокращаются соответствующие расстояния $C_\beta \dots S$ и $C_\beta \dots Se$ (более чем на 3 Å) и атом водорода, связанный с халькогеном атакует α -углерод этиленового фраг-

мента, в результате чего связь $C_{\alpha}-C_{\beta}$ приобретает выраженный характер одинарной связи (рисунок 2).

При образовании промежуточных соединений **IC-2** и **IC-4** происходит понижение полной энергии системы на 27.8 и 23.9 ккал/моль, соответственно (рисунок 3).

Далее полученные полупродукты в результате протекания прототропной имин-енаминной таутомерии, катализируемой молекулой HCl, превращаются в более выгодные по энергии конечные гетероциклические соединения **3** и **5** (схема 3):



Перенос атома водорода от метиленовой группы к одной из иминных групп в серо- и селеносодержащих гетероциклических продуктах происходит через стадию образования соответствующих переходных состояний **TS-3** и **TS-6** с активационными барьерами 4.4 и 4.8 ккал/моль, соответственно.

Таким образом, по результатам проведенного расчета взаимодействие бензоилацетилена с дитиомалонамидом протекает в две стадии: на первой происходит нуклеофильное присоединение атома серы тионной группы реагента к электронодефицитному β -углеродному атому бензоилацетилена с образованием S-моноаддукта; на второй – внутримолекулярная циклизация продукта первой стадии за счет нуклеофильного присоединения атома серы тиольной группы по тому же β -углеродному атому с образованием гетероциклического соединения дитианового типа и его дальнейшей изомеризацией в конечный продукт дитиинового типа.

В настоящей работе найдено, что рельефы поверхностей потенциальной энергии двух изученных реакций очень похожи. Поэтому следует ожидать подобного присоединения диселеномалонамида к бензоилацетилену, поскольку его химическое поведение имеет прямое соответствие с серосодержащим аналогом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. Chemistry of cyanoselenoacetamide // *Chem. of Heter. Comp. (Engl. Transl.)*. 2013. 49. №5. P. 657-675.
2. Karlheinz Geisler, Wolf-Diethard Pfeiffer, Andreas Künzler, Harald Below, Ehrenfried Bulka, Peter Langer. Synthesis of 1,3-Selenazoles and Bis(selenazoles) from Primary Selenocarboxylic Amides and Selenourea // *Synthesis*. 2004. №6. P. 875-884.
3. Dyachenko, I. V.; Rusanov, E. B.; Gutov, A. V.; Vovk, M. V. Synthesis and alkylation of 1-alkyl(aryl)-4-cyano-3-dicyanomethylene-substituted carbo[c]fused pyridines. Molecular and crystal structure of 2-(4-cyano-1-methyl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-3-yl)-2-(2-oxo-2-phenylethyl)malononitrile and 10-amino-8-phenyl-5-(2-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrido[2',3':3,4]cyclopenta[1,2-c]isoquinoline-7,7,9-tricarbonitrile // *Russ. J. Gen. Chem.* 2013. № 83. P. 1383-1393.
4. Mikhailov, O.V., Kazymova, M.A. & Shumilova, T.A. Template synthesis of macrocyclic metal chelates of 3 d-elements in a gelatin-immobilized matrix and their molecular structures (review) I. synthesis and its specificity // *Russ. J. Gen. Chem.* 2008. №78. P. 258-263.
5. Низовцева Т. В., Комарова Т. Н., Нахманович А. С., Ларина Л. И., Лопырев В. А., Калистратова Е. Ф. Реакции дитиомалонамида и дианилида с ацетиленкетонами // *Журнал органической химии*. 2002. Т. 38. № 8. С. 1256-1258.
6. Laikov D.N., Ustynyuk Yu.A. PRIRODA-04: a quantum-chemical program suite. New possibilities in the study of molecular systems with the application of parallel computing // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 2005. №54. P. 820-826.
7. Gaussian 09, Revision C.01, Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas Ö., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., and Fox D. J., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
8. Berne B.J., Tuckerman M., Martyna G. Molecular dynamics algorithm for multiple time scales: Systems with long range forces // *J. Chem. Phys.* 1991. №94. P. 6811-6815.
9. González C., Schlegel H.B. Reaction path following in mass-weighted internal coordinates // *J. Phys. Chem.* 1990. №94. P. 5523-5527.
10. González C., Schlegel H. B. Improved algorithms for reaction path following: Higher-order implicit algorithms // *J. Chem. Phys.* 1991. №95. P. 5853-5860.