

ЗВЕРЕВА МАРИНА НИКОЛАЕВНА

**ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА СИНТЕЗА КОНДЕНСИРОВАННЫХ
1,2,3-ТРИАЗОЛ-2-ОКСИДОВ МЕТОДОМ ФУНКЦИОНАЛА ПЛОТНОСТИ**

Специальности 02.00.03 – органическая химия
02.00.04 – физическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Томск – 2013

Работа выполнена на кафедре органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Томский государственный педагогический университет» и на кафедре химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,
Полещук Олег Хемович

Научный консультант: доктор химических наук, профессор,
Горностаев Леонид Михайлович

Официальные оппоненты: Хлебников Андрея Иванович
доктор химических наук, профессор, Алтайский
государственный технический университет им.
И.И. Ползунова, декан факультета пищевых и
химических производств

Соколова Ирина Владимировна,
доктор физико-математических наук,
профессор, Национальный исследовательский
Томский государственный университет,
профессор кафедры физической и коллоидной
химии

Ведущая организация: Новосибирский институт органической химии
им. Н. Н. Ворожцова РАН

Защита состоится 21 ноября в 14:30 часов на заседании диссертационного совета Д.212.269.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск пр. Ленина, 43.

С диссертацией можно ознакомиться в Научно–технической библиотеке ФГБОУ ВПО НИ ТПУ по адресу: 634050, г. Томск, ул. Белинского, 55.

Автореферат разослан «__» октября 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д.212.269.04

Т. М. Гиндуллина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Хиноидные соединения вызывают в настоящее время интерес, так как многие из них известны как биологически активные соединения и лекарственные средства. Нередко биологическая активность их усиливается, если в молекулах присутствуют гетероциклические фрагменты. В последние годы описан синтетический подход к производным нафто- и антрахинонов, конденсированных с триазолоксидным циклом и обладающих ярко выраженной противоопухолевой активностью.

Достаточно хорошо описан синтетический подход к нафто- и антратриазолоксидам. Однако механизм образования целевых продуктов не был изучен. Поэтому представляется актуальной задачей необходимость изучения механизмов образования хиноидных триазолоксидов и их предшественников квантово-химическим методом.

Цель работы. Изучение возможности метода функционала плотности в исследовании физико-химических характеристик нафто- и антрахиноидных соединений и адекватном описании термодинамических и кинетических параметров их превращений. Использование полученных результатов для теоретического и экспериментального исследования процессов аминирования 2,3-дихлор-1,4-нафтохинонов и 6*H*-6-оксоантра[1,9-*cd*]изоксазолов и синтеза 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов и 3-*R*-5-(4-толуидино)-6*H*,11*H*-6,11-диоксоантра[1,2-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов, включая определение переходных состояний, термодинамических параметров реакций и изучение механизмов реакций.

Научная новизна работы. Впервые проведен квантово-химический анализ термодинамических параметров реакций и изучен механизм реакций аминирования 2,3-дихлор-1,4-нафтохинонов, механизм циклизации 2-азидо-3-(алкил(арил)-*N*-нитрозоамино)-1,4-нафтохинонов в 1-алкил(арил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксиды и механизм изомеризации 3-(алкил-*N*-нитрозоамино)-5-(4-толуидино)-6*H*-6-оксоантра[1,9-*cd*]изоксазолов в 3-алкил-5-(4-толуидино)-6*H*,11*H*-6,11-диоксоантра[1,2-*d*][1,2,3]триазол-2-оксиды. Определены строения и термодинамические характеристики реагентов, продуктов, интермедиатов и переходных состояний реакций.

Практическая значимость работы. Заключается в углублении представлений о механизме аминирования 2,3-дихлор-1,4-нафтохинонов, циклизации 2-азидо-3-(алкил(арил)-*N*-нитрозоамино)-1,4-нафтохинонов в 1-алкил(арил)-4,9-диоксо-1*H*-

нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксиды и изомеризации 3-(алкил-*N*-нитрозоамино)-5-(4-толуидино)-6*H*-6-оксоантра[1,9-cd]-изоксазолов в 3-алкил-5-(4-толуидино)-6*H*,11*H*-6,11-диоксоантра[1,2-d][1,2,3]триазол-2-оксиды. Полученные результаты позволили выявить основные закономерности образования триазол-2-оксидного цикла, что делает возможным планирование синтеза триазолоксидов заданной структуры. Дана количественная оценка возможности использования базисного набора 6-31G(d) в рамках метода функционала плотности в исследовании физико-химических характеристик азотсодержащих хиноидных соединений, адекватном описании термодинамических и кинетических параметров их превращений. Полученные структурные, спектральные и термодинамические данные широкого ряда хиноидных соединений представляют практическую ценность для исследователей в области физической и органической химии.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на Европейских симпозиумах по реакционной способности органических соединений (Хайфа, Израиль, 2009; Тарту, Эстония, 2011), 11^{ом} Ежегодном симпозиуме «JCF-Frühjahrssymposium» (Эссен, Германия, 2009), Научной школе-конференции по органической химии (Суздаль, Россия, 2009), Всероссийской научной молодежной школе-конференции «Химия под знаком «СИГМА» исследование, инновации, технологии» (Омск, Россия, 2010), XIII Молодежной научной школе-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, Россия, 2010), Всероссийской рабочей химической конференции «Бутлеровское наследие-2011» (Казань, Россия, 2011), научно-практических конференциях «Химическая наука и образование Красноярья» (Красноярск, Россия, 2010-2011)

Публикации. Основные результаты по диссертационной работе опубликованы в 13 работах. Из них 5 статей в российских журналах, 8 тезисов на конференциях различного уровня.

Объем и структура работы. Работа изложена на 115 стр., включающих 17 таблиц и 13 рисунков. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, библиографии и приложения.

Положения, выносимые на защиту.

1. Особенности аминирования 2,3-дихлор-1,4-нафтохинонов и 3-бром-5-ариламино-6*H*-6-оксоантра[1,9-cd]изоксазолов.

2. Сопоставление результатов расчетов структурных и спектральных характеристик ряда хиноидных соединений.
3. Механизм реакции аминирования нафтохинонов через образование двух переходных состояний и интермедиата. Термодинамические параметры реакции в газовой фазе и в растворителе. Энергетические профили поверхности реакции.
4. Механизм гетероциклизации 2-азидо-3-(R-N-нитрозоамино)-1,4-нафтохинонов в 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3,]триазол-2-оксиды. Длины связей и эффективный заряд на атомах. Энергетические характеристики реагента, продукта и переходного состояния в газовой фазе и в растворе.
5. Особенности реакции изомеризации 3-(N-алкил-N-нитрозамино)-5-(п-толуидино)-6H-6-оксоантра[1,9-cd]изоксазолов в 3-R-5-ариламино-6H,11H-6,11-диоксоантра[1,2-d][1,2,3]триазол-2-оксидов. Термодинамические параметры реакции и анализ орбитальных взаимодействий.
6. Разработка синтетического подхода к 1-(ω-азидоалкил)-4,9-диоксо-1H-нафто[1,2-d][1,2,3]триазол-2-оксидам.

Основное содержание работы

1. Аминирование 2,3-дихлор-1,4-нафтохинонов и 3-бром-5-ариламино-6H-6-оксоантра[1,9-cd]изоксазолов

Проведено кинетическое изучение реакции аминирования 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (1), 2,3-дихлор-5-гидрокси-1,4-нафтохинона (2).

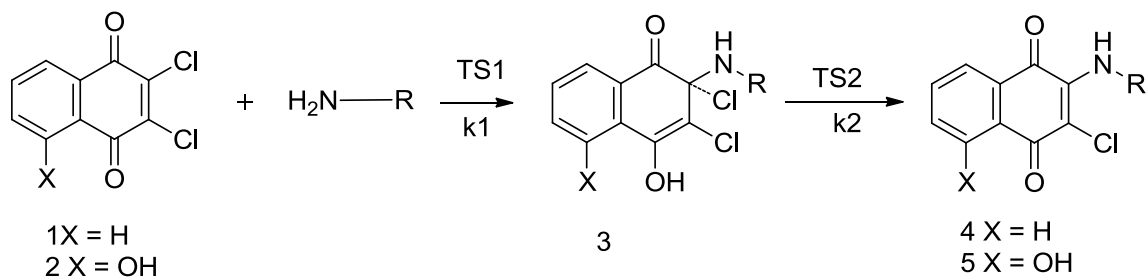


Схема 1

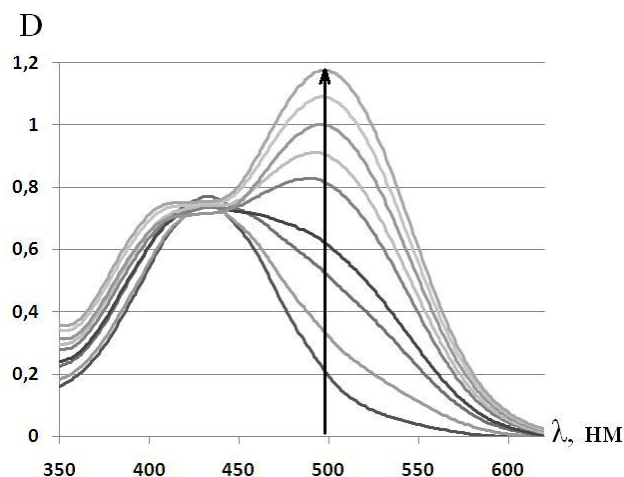
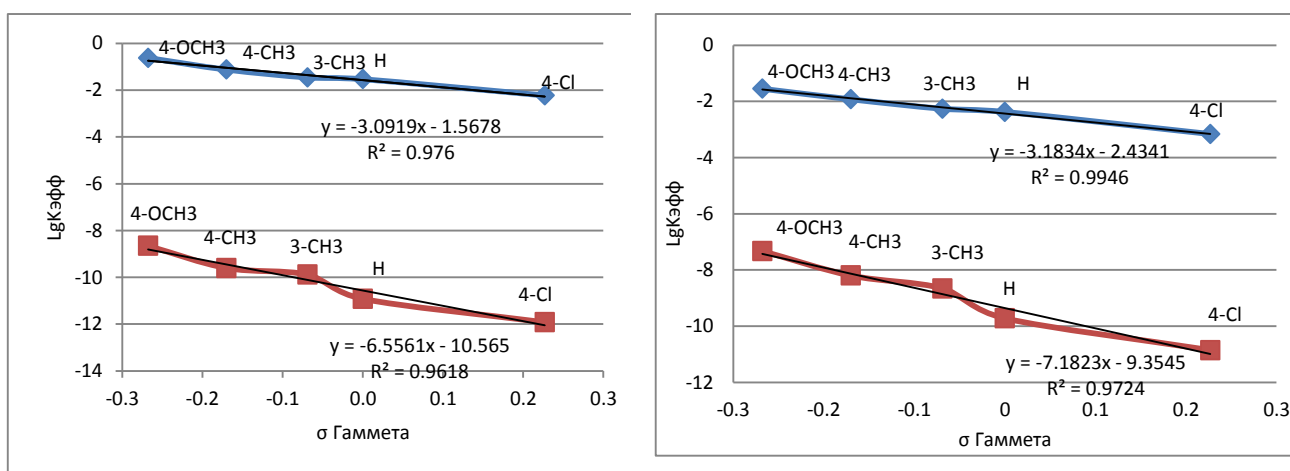


Рис.1. Аминирование 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона анилином в ДМФА ($t = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $C_{\text{исх.в.}} = 1 \cdot 10^{-4}$, молярное соотношение 1:15, $\tau = 0-191$ мин)

Спектрофотометрический контроль изучаемых реакций не позволяет зафиксировать присутствие интермедиатов (3) в заметной концентрации (рис.1). Эти данные позволяют заключить, что стадия образования интермедиатов (3) является лимитирующей.

Кинетика этих реакций подчиняется уравнению Гаммета. (рис. 2а, б).



а) $\rho_{\text{эксп}} = -3,09$, $r_{\text{эксп}} = 0,988$

$\rho_{\text{расч}} = -6,56$, $r_{\text{расч}} = 0,980$

б) $\rho_{\text{эксп}} = -3,18$, $r_{\text{эксп}} = 0,997$

$\rho_{\text{расч}} = -7,18$, $r_{\text{расч}} = 0,986$

Рис. 2. Зависимость $\lg k_{\text{эфф}}$ от σ Гаммета для аминирования 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (а) и 2,3-дихлор-5-гидрокси-1,4-нафтохинона (б) ариламины $\text{NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-X}$ в смеси этанола и ДМФА (1:1) при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ и рассчитанные значения Lgk в газовой фазе первой стадии реакции в зависимости от σ Гаммета

Установлено, что присутствие донорных заместителей в ядре ариламина ускоряет реакцию, а акцепторных замедляет её. Значения ρ близки как для 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона, так и для 2,3-дихлор-5-гидрокси-1,4-нафтохинона.

2. Квантово-химические расчеты аминирования 2,3-дихлор-1,4-нафтохинонов.

Для оценки выбранного нами метода квантово-химического расчета мы сравнили вычисленные параметры структурных и спектральных характеристик хиноидных молекул с экспериментальными. Нами был выбран метод функционала плотности B3LYP с базисным набором 6-31G(d), широко используемый для изучения электронной структуры органических молекул.

Рассчитанные нами длины связей (d) и валентные углы (ω) исследованных молекул вместе с доступными экспериментальными данными дают хорошие корреляционные уравнения

$$d(\text{эксп.}) = -0.04 + 1.03 R(\text{расч.}) \quad (r = 0.996; s = 0.02; n = 22) \quad (1)$$

$$\omega(\text{эксп.}) = -17.9 + 1.14 \omega(\text{расч.}) \quad (r = 0.982; s = 1.5; n = 32) \quad (2)$$

(здесь r – коэффициент корреляции s – стандартное отклонение n – число соединений, входящих в корреляцию)

Значения длин волн УФ-спектров (λ), ИК-спектров (ν) и спектров ЯМР ^1H и ^{13}C (δ) некоторых известных хиноидных соединений позволили получить корреляционные соотношения между экспериментальными и рассчитанными параметрами. Эти уравнения (3-6) показывают, что проведенные нами расчеты позволяют оценивать спектральные параметры с достаточной степенью точности (рис. 3, 4).

$$\lambda(\text{эксп.}) = -16 + 1.06 \lambda(\text{расч.}) \quad (r = 0.998; s = 7; n = 22) \quad (3)$$

$$\delta(\text{эксп.}) ^1\text{H} = 0.16 + 1.01 \delta(\text{расч.}) ^1\text{H} \quad (r = 0.983; s = 0.5; n = 50) \quad (4)$$

$$\delta(\text{эксп.}) ^{13}\text{C} = -1.8 + 1.05 \delta(\text{расч.}) ^{13}\text{C} \quad (r = 0.985; s = 4; n = 50) \quad (5)$$

$$\nu(\text{эксп.}) = 32 + 0.99 \nu(\text{расч.}) \quad (r = 0.995; s = 30; n = 18) \quad (6)$$

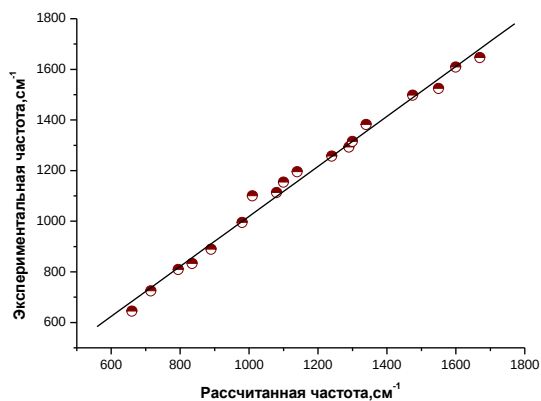


Рис.3 Корреляционная зависимость между экспериментальными и рассчитанными методом B3LYP/6-31G(d) частотами ИК-спектра хинонов.

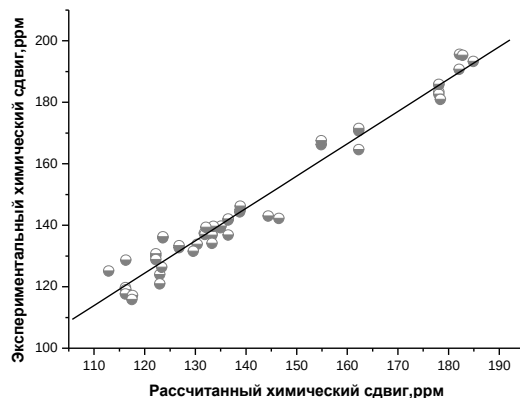


Рис.4 Корреляционная зависимость между экспериментальными и рассчитанными методом B3LYP/6-31G(d) химическими сдвигами ^{13}C в спектрах ЯМР

Полученные нами корреляционные соотношения экспериментальных и рассчитанных геометрических и спектральных параметров позволяют предполагать, что рассчитанные структуры молекул, по-видимому, достаточно близки к реально существующим и метод расчета был выбран верно.

Методом функционала плотности нами был изучен механизм реакции аминирования 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона(1), 2,3-дихлор-5-гидрокси-1,4-нафтохинона (2). Мы предположили, что реакция аминирования 2,3-дихлор-1,4-нафтохинонов проходит в две стадии с образованием интермедиата и двух переходных состояний. (Схема 1).

На B3LYP/6-31G(d) уровне теории мы рассчитали переходные состояния для ряда реакций (табл. 1). Для оптимизации переходных состояний нами использовался метод STQN (Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton Methods). Для проверки переходного состояния были проанализированы колебания, соответствующие мнимой частоте и направление изменения структуры вдоль пути реакции (IRC).

Мы также рассчитали термодинамические параметры реакции аминирования с оптимизацией в газовой фазе и в растворе этилового спирта, используя модель PCM.

В таблице 1 представлены результаты квантово-химических расчетов энтальпий (ΔH), свободных энергий Гиббса реакций аминирования 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона и 2,3-дихлор-5-гидрокси-1,4-нафтохинона ароматическими аминами. Термодинамические параметры указывают на то, что все исследованные реакции

термодинамически выгодны как в газовой фазе, так и в растворителе. Однако в растворителе значения параметров примерно в полтора раза больше.

Таблица 1. Рассчитанные на B3LYP/6-31g(d) уровне теории термодинамические параметры реакции аминирования, кДж/моль

субстрат	амин	ΔH		ΔG	
		Газ. фаза	EtOH	Газ. фаза	EtOH
2,3-дихлор-1,4-нафтохинон	анилин	-46.7	-62	-36.4	-52.3
	п-толуидин	-46.5	-70.5	-42.2	-66.8
	м-толуидин	-45	-68.8	-41.2	-66.1
	п-анизидин	-60.3	-83.2	-45.4	-68.9
	п-хлоранилин	-44.3	-65.9	-33.7	-56
2,3-дихлор-5-гидрокси-1,4-нафтохинон	анилин	-50.7	-65.1	-40.6	-55.3
	п-толуидин	-50.6	-73.3	-46.9	-71.3
	м-толуидин	-49.1	-74	-45.1	-64.6
	п-анизидин	-64.7	-86.2	-49.8	-72.2
	п-хлоранилин	-47.6	-43.3	-37.3	-33.6

В таблице 2, 3 представлены энергии активации, вычисленные по формуле (7), и константы скорости, вычисленные по формулам (8) и (9). Из полученных данных видно, что первая стадия реакции является лимитирующей, о чем говорит сравнение констант скоростей реакции.

$$E_a = \Delta H^\ddagger + RT \quad (7),$$

где $\Delta H^\ddagger$ - энтальпия активации реакции.

$$A = \frac{K_B T}{h} \frac{1}{C_0^{n-1}} e^{e \frac{\Delta S^\ddagger}{R}} \quad (8),$$

где A - предэкспоненциальный множитель, K_B – постоянная Больцмана, h – постоянная Планка, $\Delta S^\ddagger$ - энтропия активации, C_0 – стандартная концентрация, n – молекулярность реакции.

$$k = A e^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (9),$$

где k – константа скорости, A – предэкспоненциальный множитель, E_a – энергия активации.

Таблица 2. Рассчитанные на B3LYP/6-31g(d) уровне теории кинетические параметры реакции аминирования в этиловом спирте.

субстрат	амин	E_a^1 кДж/моль	$\Delta S^{\ddagger 1}$ Дж/моль К	A^1	K^1 $M^{-1} \cdot c^{-1}$	E_a^2 кДж/моль	$\Delta S^{\ddagger 2}$ Дж/моль К	A^2	K^2 $M^{-1} \cdot c^{-1}$
2,3-дихлор-1,4-нафтохинон	анилин	68,7	-209	$2 \cdot 10^4$	$1,9 \cdot 10^{-8}$	81,2	19	$1,7 \cdot 10^{14}$	0,97
	п-толуидин	62,8	-209	$2 \cdot 10^4$	$2 \cdot 10^{-7}$	80,8	27	$4,3 \cdot 10^{14}$	2,9
	м-толуидин	68,9	-182	$5,3 \cdot 10^5$	$4,4 \cdot 10^{-7}$	71,5	-1,5	$1,4 \cdot 10^{13}$	4,1
	п-анизидин	53,9	-196	$9,7 \cdot 10^4$	$3,5 \cdot 10^{-5}$	78,5	11	$6,3 \cdot 10^{13}$	1,1
	п-хлоранилин	77,4	-172	$1,8 \cdot 10^6$	$4,7 \cdot 10^{-8}$	95,9	10	$5,6 \cdot 10^{13}$	0,00087
2,3-дихлорюгло н	анилин	78,5	-187	$2,9 \cdot 10^5$	$4,9 \cdot 10^{-9}$	80,5	8	$4,4 \cdot 10^{13}$	0,34
	п-толуидин	91	-162	$5,8 \cdot 10^6$	$6,5 \cdot 10^{-10}$	76,8	-6	$8,2 \cdot 10^{12}$	0,28
	м-толуидин	93,5	-167	$3,2 \cdot 10^6$	$1,3 \cdot 10^{-10}$	70,3	0,2	$1,7 \cdot 10^{13}$	8,3
	п-анизидин	76,9	-205	$3,3 \cdot 10^4$	$1,3 \cdot 10^{-9}$	77,7	9	$4,9 \cdot 10^{13}$	1,2
	п-хлоранилин	110,3	-186	$3,2 \cdot 10^5$	$1,5 \cdot 10^{-14}$	93,8	10	$5,6 \cdot 10^{13}$	0,002

Интересно, что полученные расчетным путем константы скорости, а именно в газовой фазе (таблица 3) также подчиняются уравнению Гаммета рис.2 (а, б). Хотя значения реакционных констант намного выше по абсолютной величине. По-видимому, это объясняется тем, что в газовой фазе ариламины не сольватируются растворителем, поэтому структурные изменения в реагенте более эффективно влияют на скорость взаимодействия.

Таблица 3. Рассчитанные на B3LYP/6-31g(d) уровне теории кинетические параметры реакции аминирования в газовой фазе.

субстрат	амин	E_a^1 кДж/моль	$\Delta S^{\ddagger 1}$ Дж/моль К	A^1	K^1 $M^{-1} \cdot c^{-1}$	E_a^2 кДж/моль	$\Delta S^{\ddagger 2}$ Дж/моль К	A^2	K^2 $M^{-1} \cdot c^{-1}$
2,3-дихлор-1,4-нафтохинон	анилин	93,5	-187	$2,9 \cdot 10^5$	$1,2 \cdot 10^{-11}$	152,3	-4	$1 \cdot 10^{13}$	$2,1 \cdot 10^{-14}$
	п-толуидин	91,9	-167	$3,2 \cdot 10^6$	$2,5 \cdot 10^{-10}$	151,5	11	$6,3 \cdot 10^{13}$	$1,8 \cdot 10^{-13}$
	м-толуидин	93,5	-167	$3,2 \cdot 10^6$	$1,3 \cdot 10^{-10}$	140,9	-15	$2,8 \cdot 10^{12}$	$5,6 \cdot 10^{-14}$
	п-анизидин	75,5	-204	$3,7 \cdot 10^4$	$2,2 \cdot 10^{-9}$	148,8	-4	$1 \cdot 10^{13}$	$8,6 \cdot 10^{-16}$
	п-хлоранилин	99,1	-187	$2,9 \cdot 10^5$	$1,2 \cdot 10^{-12}$	162,7	-1	$1,5 \cdot 10^{13}$	$4,5 \cdot 10^{-16}$
2,3-дихлорюгло н	анилин	85,9	-189	$2,3 \cdot 10^5$	$1,9 \cdot 10^{-10}$	152,6	-4	$1 \cdot 10^{13}$	$1,9 \cdot 10^{-14}$
	п-толуидин	84,5	-165	$4,1 \cdot 10^6$	$6,3 \cdot 10^{-9}$	152	11	$6,3 \cdot 10^{13}$	$1,4 \cdot 10^{-13}$
	м-толуидин	85,9	-169	$2,5 \cdot 10^6$	$2,2 \cdot 10^{-9}$	141,2	-10	$5,1 \cdot 10^{12}$	$8,9 \cdot 10^{-13}$
	п-анизидин	67,6	-205	$3,3 \cdot 10^4$	$4,7 \cdot 10^{-8}$	149,4	-4	$1 \cdot 10^{13}$	$6,8 \cdot 10^{-14}$
	п-хлоранилин	92,1	-190	$2 \cdot 10^5$	$1,4 \cdot 10^{-11}$	162,8	-1	$1,5 \cdot 10^{13}$	$4,3 \cdot 10^{-16}$

Для сравнения рассчитанных термодинамических параметров методом B3LYP/6-31G(d) мы также провели расчеты энергетического профиля реакции (E) методом BP86/TZ2P+ в программе Амстердамский функционал плотности (ADF).

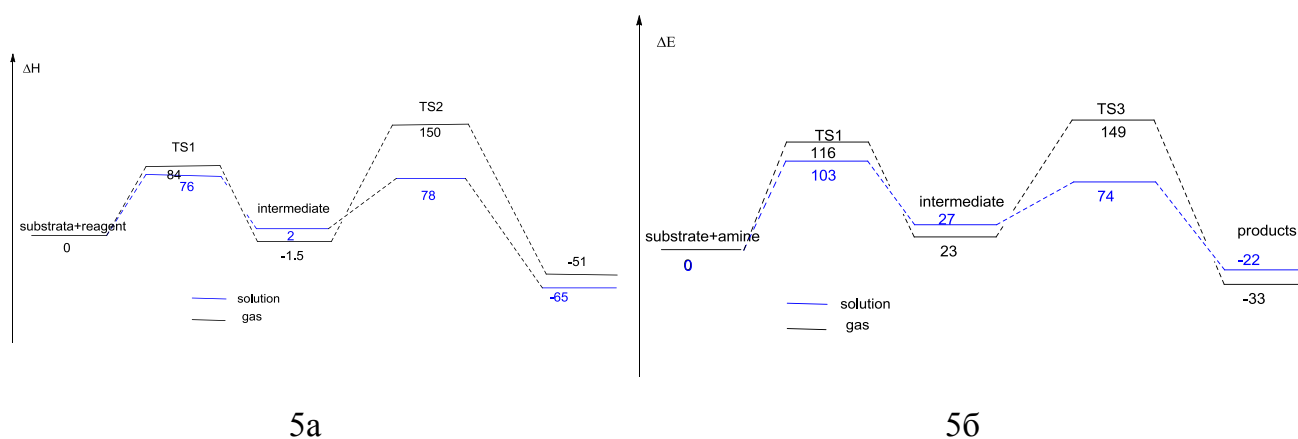


Рис.5 Полный энергетический профиль реакции аминирования 2,3-дихлор-5-гидрокси-1,4-нафтохинона в газовой фазе и в растворе спирта: а) ΔH , б) ΔE

Можно видеть, что рассчитанные обоими методами расчета энергетические параметры достаточно близки между собой, несмотря на различия функционалов и базисных состояний. Это указывает на то, что метод функционала плотности, заложенный в обе схемы расчета, хорошо работает при исследовании механизма органических реакций.

Расчеты показали, что для всех реакций первые переходные состояния близки к структурам, в которых происходит ослабление связи между атомами хлора и углерода нафтохинона и образование слабой связи между атомом углерода нафтохинона и атомом азота аминогруппы ариламина ($\sim 1.8\text{\AA}$) (рис. 6а). Это переходное состояние находится в пределах валентных колебаний C...N связи (рис. 6б).

Проведенный нами анализ показывает, что в первом переходном состоянии происходит поляризация связей, на что указывает увеличение дипольного момента до 8,6 Д.

Интермедиат представляет собой структуру, в которой атом хлора, в отличие от первого переходного состояния, находится на большем расстоянии от кольца нафтохинона, а атом водорода аминогруппы переходит к одному из атомов кислорода нафтохинона. Характерным отличием интермедиата от первого переходного состояния с точки зрения взаимодействия орбиталей является меньшая поляризация связей 5,4 Д. Исходя из расчетных данных видно, что во втором переходном состоянии, образуемом при отщеплении атома водорода от атома кислорода интермедиата, в отличие от остальных рассчитанных состояний, появляются весьма сильные орбитальные взаимодействия, включающие в себя трехцентровые C-C-N

связи ($3C^*$). Дипольный момент возрастает до 20Д, что указывает на увеличение поляризации связи.

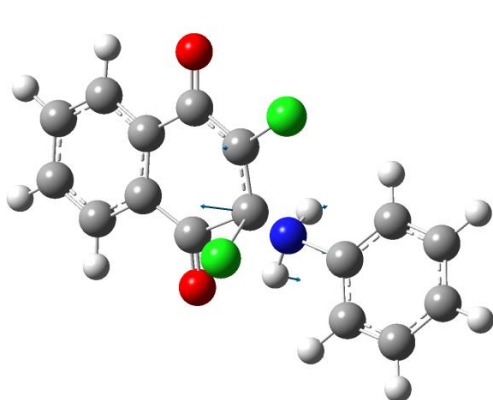


Рис. 6а. Валентное колебание $C...N$ связи первого переходного состояния

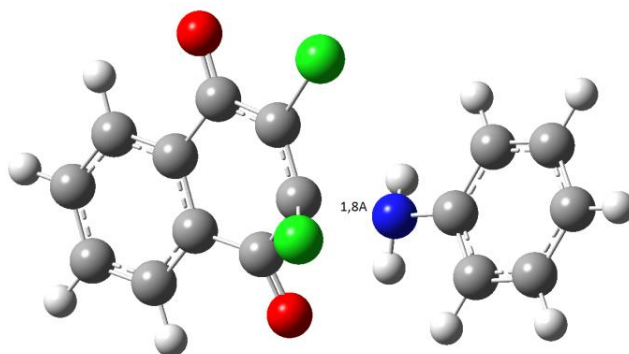


Рис. 6б. Оптимизированная методом B3LYP/6-31G(d) структура первого переходного состояния

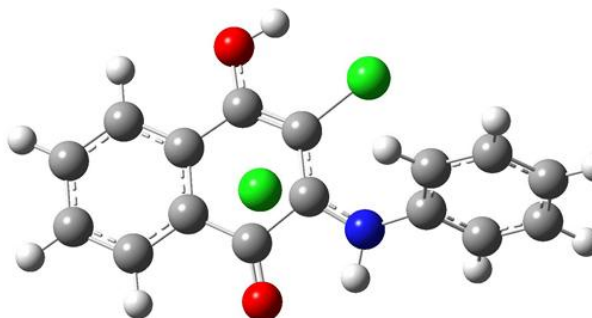


Рис. 6в. Оптимизированная методом B3LYP/6-31G(d) структура интермедиата

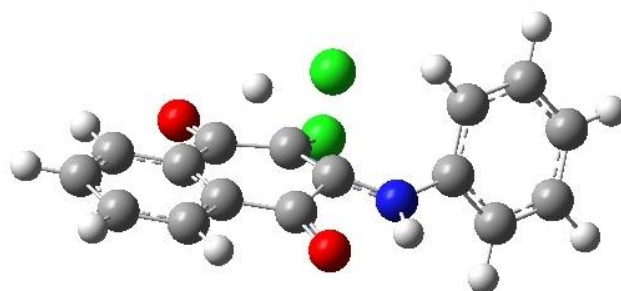
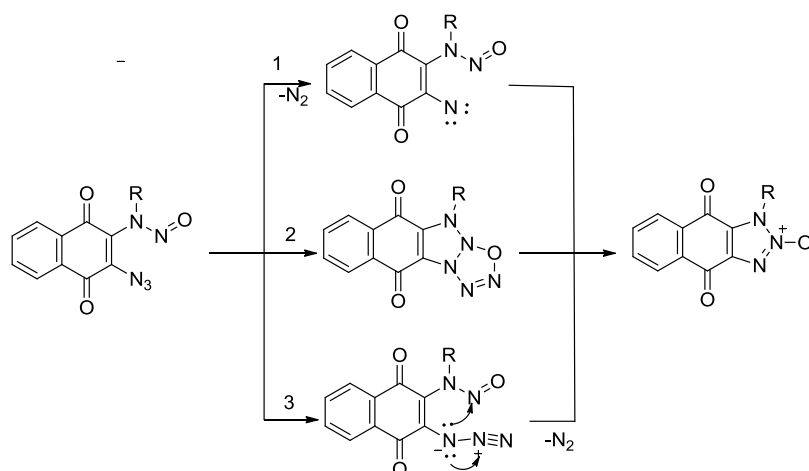


Рис. 6г. Оптимизированная методом B3LYP/6-31G(d) структура второго переходного состояния

Можно утверждать, что первая стадия реакции является лимитирующей, так как сольватация первого переходного состояния много меньше, на что указывает дипольный момент переходных состояний.

3. Изучение механизма гетероциклизации 2-азидо-3-(*R*-*N*-нитрозоамино)-1,4-нафтохинонов в 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3,]триазол-2-оксиды.

Циклизации 3-азидо-2-(*R*-*N*-нитрозоамино)-1,4-нафтохинонов включают переходные состояния по предполагаемым нитреновым (1) и согласованному (3) путям гетероциклизации или предварительное внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение с последующим отщеплением молекулы азота (2).



Переходные состояния на пути образования нитрена и 3 пути по-видимому идентичны, однако нитрен является истинным интермедиатом. Как известно из литературных данных нитренохиноилы дают целую гамму продуктов внутри и межмолекулярных превращений. В нашем же случае образуется единственный продукт реакции. Такое селективное протекание свидетельствует на наш взгляд о том, что реакция протекает по ненитреновому пути.

Квантово-химические расчеты, проведенные нами показали (табл. 4), что реакция циклизации идет через третье переходное состояние. Это состояние действительно переходное, так как имеет одну мнимую колебательную частоту (-521 см^{-1}), характерную для переходного состояния и отвечающую за валентное колебание $\text{N} \dots \text{N}_2$ связи (рис. 7 б).

На рис. 7 а приведена оптимизированная структура переходного состояния. Представлены длины наиболее важных связей в Å и эффективные заряды на атомах, рассчитанные в приближении Малликена. Видно, что длина связи $\text{N} \dots \text{N}_2$ увеличивается и достигает значения $1,72 \text{ Å}$, характерного для переходных состояний.

Таблица 4 Энергетические характеристики реагента, переходных состояний и продукта в газовой фазе и в растворе

Молекула	Е, а. е. (Гаусс)	Е, ккал/ моль (ADF)	Е _{акт.} , ккал/ моль (Гаусс)	Е _{акт.} , ккал/ моль (ADF)	Е в бензоле, а.е. (Гаусс)	Е _{акт.} в бензоле, ккал/моль (Гаусс)
Реагент	-883,204	-3842			-883,352	
ПС(1)	-883,172	-3813	20,1	29	-883,313	24,5
ПС(3)	-883,169	-3816	22,0	26	-883,314	23,8
Продукт	-883,276	-3891			-883,426	

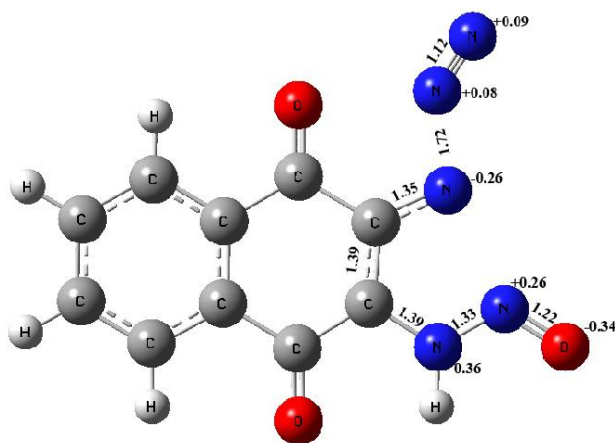


Рис. 7а Оптимизированная структура третьего переходного состояния

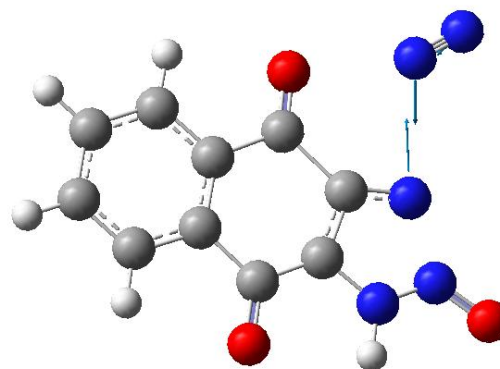
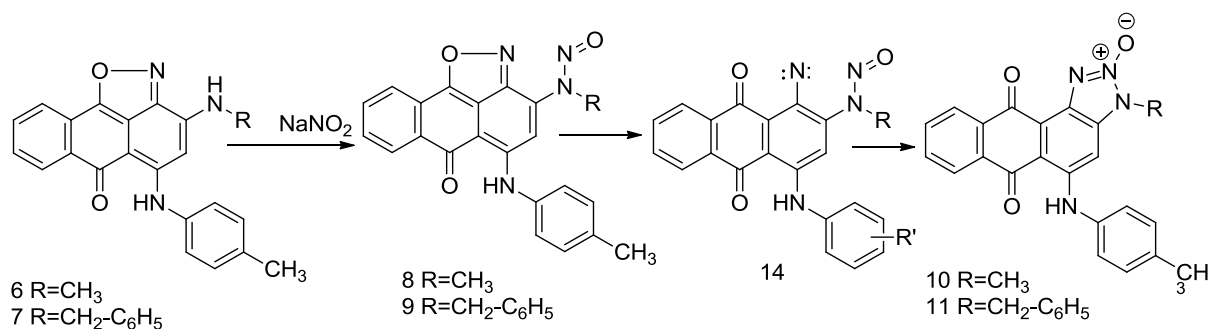


Рис. 7б Валентное колебание N...N2 взаимодействия в третьем переходном состоянии

Согласованный механизм, предложенный выше, и включающий взаимодействие неподеленной пары электронов атома азота *N*-азидо фрагмента и вакантной π^* -орбитали нитрозо группы представляется наиболее корректным.

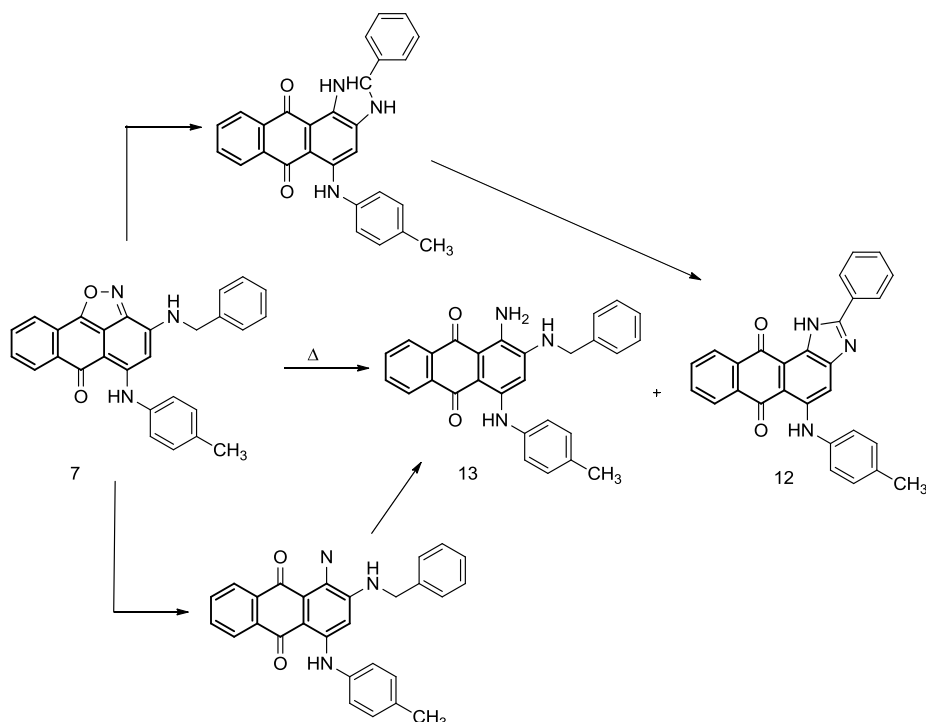
3. Изучение реакции изомеризации 3-(*N*-алкил-*N*-нитрозамино)-5-(*p*-толуидино)-6*H*-6-оксоантра[1,9-*cd*]изоксазолов в 3-*R*-5-(*p*-толуидино)-6*H*,11*H*-6,11-диоксоантра[1,2-*d*][1,2,3]триазол-2-оксиды.

Изомеризация 3-(*N*-алкил-*N*-нитрозамино)-5-(*p*-толуидино)-6*H*-6-оксоантра[1,9-*cd*]изоксазолов в 3-*R*-5-(*p*-толуидино)-6*H*,11*H*-6,11-диоксоантра[1,2-*d*][1,2,3]триазол-2-оксиды согласно полученным нами данным также протекает без участия нитрена.



В пользу данного заявления свидетельствуют следующие аргументы: Так кипячение антраизоксазола (7) в *o*-дихлорбензоле приводит к образования двух веществ имидазола (12) и амина (13). Образование этих продуктов объясняется нитреновым механизмом. Нитрен, получающийся в результате разрыва связи N-O может межмолекулярно дегидрировать другие молекулы и превращаться в амин (13). Этот же нитрен может внедриться в связь C-H, образуя имидазолин, который далее

дегидрируется до имидазола (12). Циклизация же N- нитрозосоединений протекает в гораздо более мягких условиях, например, при кипячение в хлороформе, бензоле.



Термический анализ поведения исходных N-нитрозосоединений позволяет обнаружить, что уже при 105–115 °С в образцах (8, 9) наблюдается эндотермический процесс (рис. 7а). В то же время экзотермическое превращение вещества (7) в продукты (12) и (13) наблюдается лишь при 200–210 °С. (рис. 7 б).

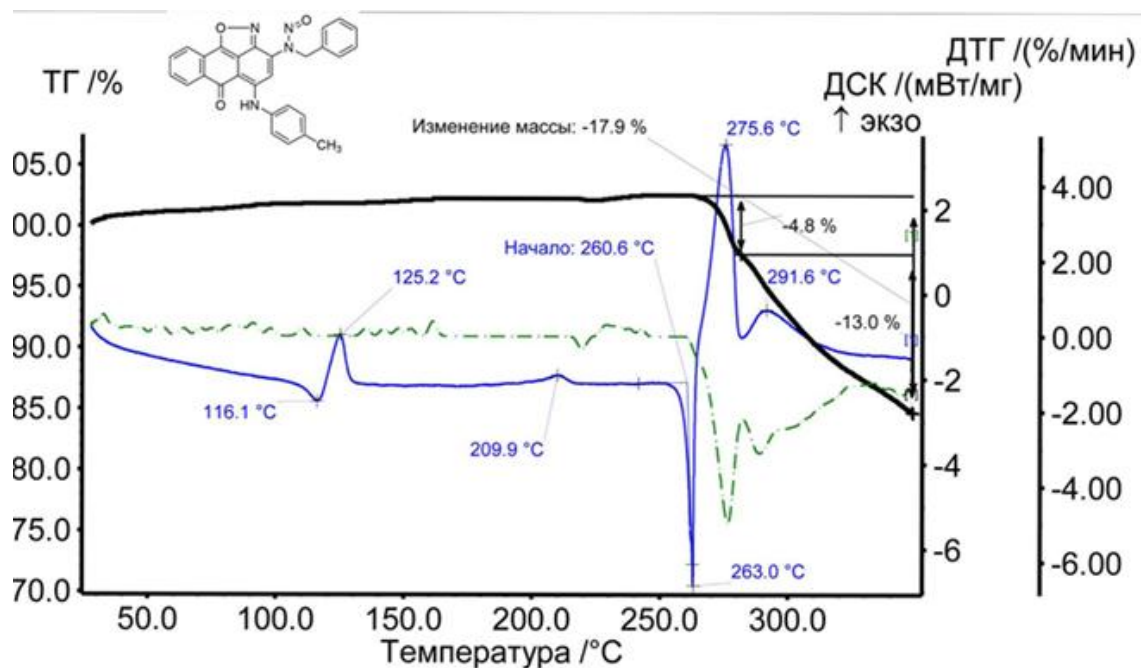


Рисунок 7а Дериwатограмма 3-(бензил-N-нитрозоамино)-5-(4-толуидино)-6-оксо-6H-антра[1,9-сd]изоксазола

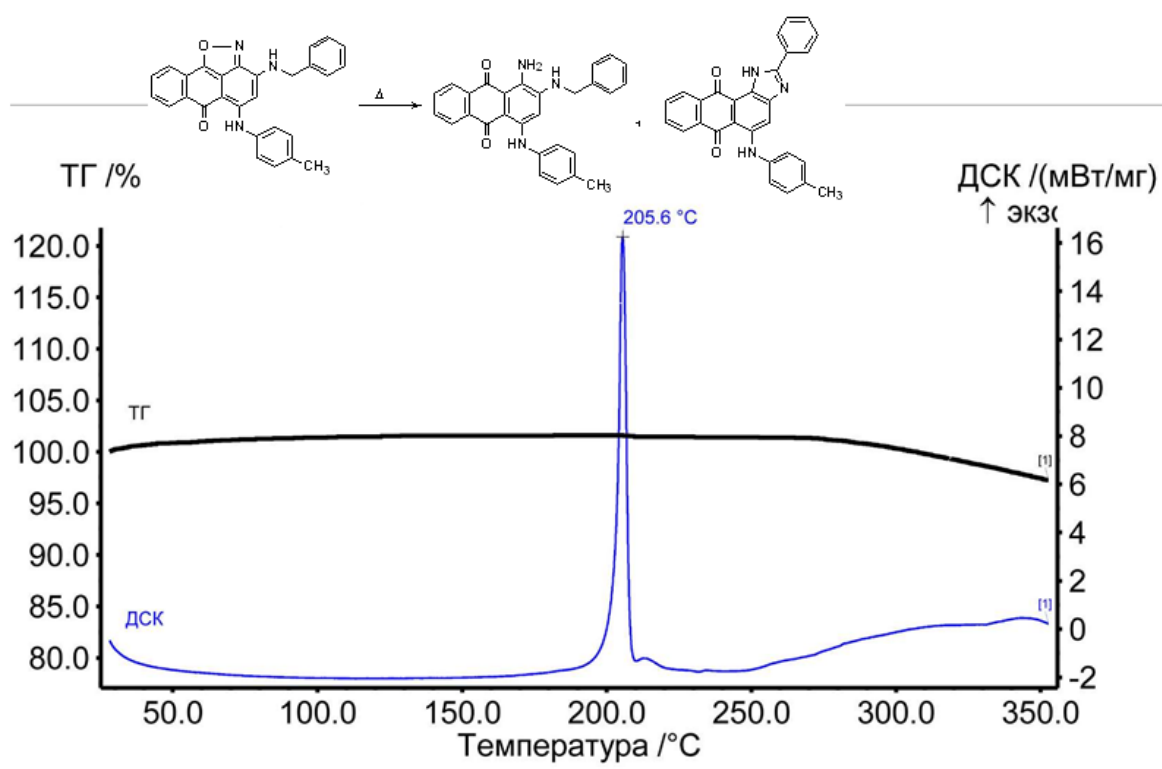


Рисунок 76 Дериватограмма превращения вещества 7 в продукты 12 и 13

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что изомеризация N-нитрозосоединений (8, 9) в триазолоксиды (10, 11) не включает образование нитренов, а протекает, по-видимому, по согласованному механизму. Дополнительным подтверждением этому служат квантово-химические расчеты. В результате этой реакции циклизации антраизоксазолы (6, 7) превращаются в антра триазолоксиды (10,11) через образование промежуточного переходного состояния (14). Экспериментально этот промежуточный комплекс идентифицировать невозможно, поэтому реально можно применить только квантово-химические расчеты.

В таблице 5 представлены результаты квантово-химических вычислений энтальпий (ΔH), и энергий активации реакции циклизации. Рассчитанные термодинамические параметры указывают на то, что исследованная реакция термодинамически выгодна как в газовой фазе, так и в растворителе.

Таблица 5 Термодинамические и зарядовые характеристики рассчитанных молекул

	ΔH , кДж/моль	$E_{\text{акт}}$, кДж/моль	$\Delta S^\ddagger$ Дж/мольК
$\Delta H(\text{gas})$	-125,4	117	-5,4
$\Delta H(\text{dmso})$	-96	121	
$\Delta H(\text{толуол})$,	-79	109	

Расчеты показали также, что для реакции циклизации переходное состояние представляют собой структуру, в которых происходит ослабление связи кислород-азот и образование слабой связи между атомами азота нитрозогруппы ($2.04\text{\AA}$) (Рис. 8а).

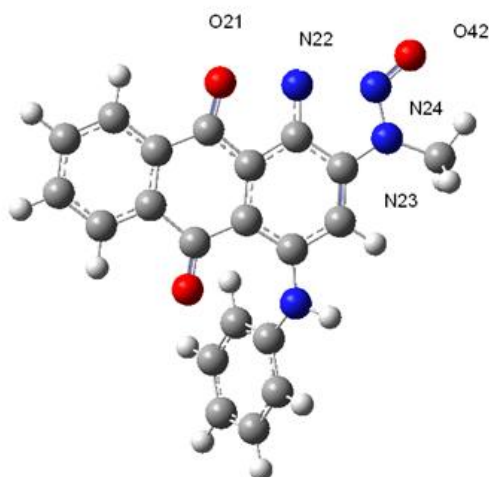


Рисунок 8а Оптимизированная структура переходного состояния

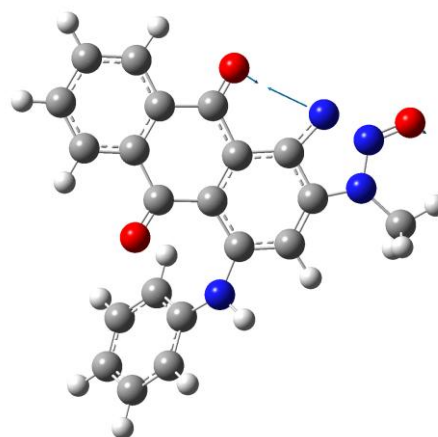


Рисунок 8б Мнимое колебание переходного состояния

Таблица 6. Результаты анализа методом натуральных орбиталей

Молекула	Взаимодействие орбиталей	$E_{ij}^{(2)}$, ккал/моль
Реагент	$LPN_{23} \rightarrow \sigma^*(N_{24}-O_{42})$	57
	$LPO_{42} \rightarrow \sigma^*(N_{23}-N_{24})$	27
Переходное состояние	$LPN_{24} \rightarrow \sigma^*(O_{21}-N_{22})$	46
	$LPN_{23} \rightarrow \sigma^*(N_{24}-O_{42})$	75
	$LPO_{42} \rightarrow \sigma^*(N_{24}-N_{23})$	25
Продукт	$LPO_{42} \rightarrow \sigma^*(N_{22}-N_{24})$	102
	$LPO_{42} \rightarrow \sigma^*(N_{23}-N_{24})$	26

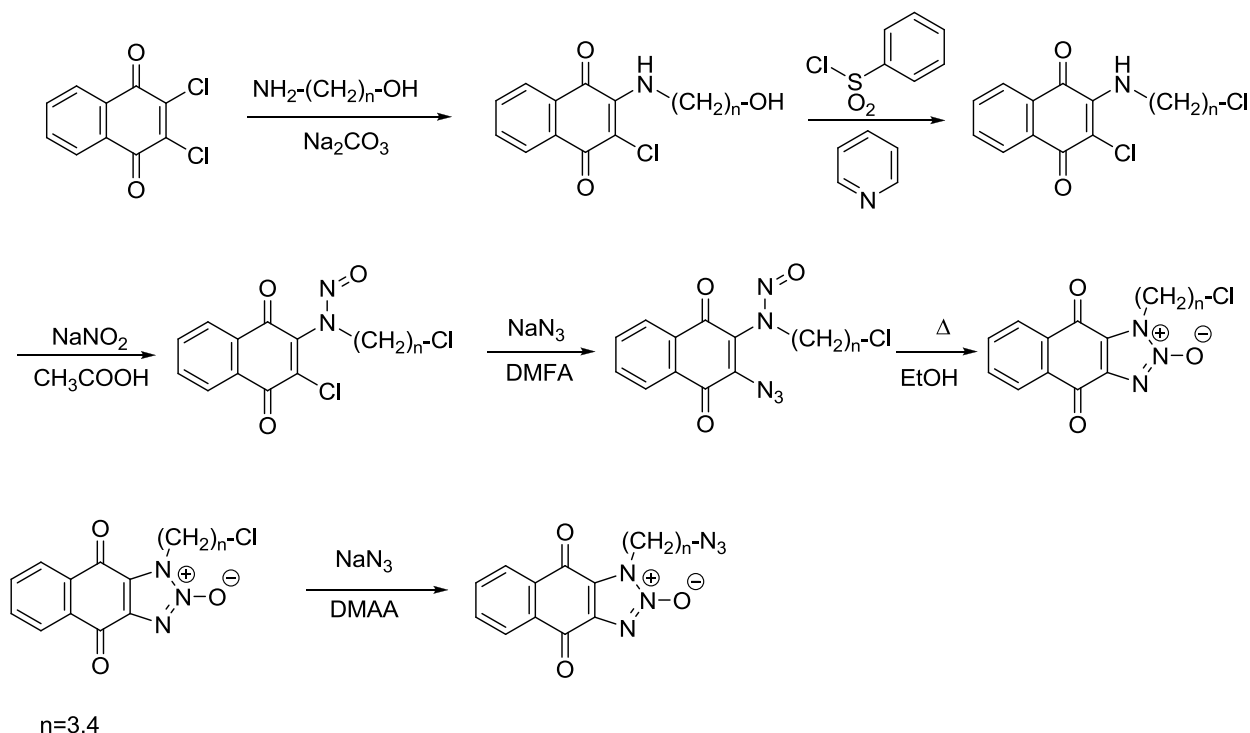
Таблица 7 зарядовые характеристики

	Реагент	Переходное состояние	Продукт
$q(N_{22})$	-0,10	-0,18	-0,23
$q(N_{24})$	0.22	0.30	0.44
$q(O_{42})$	-0.34	-0.32	-0.42

Проведенный нами анализ методом натуральных орбиталей связей также показывает, что при реакции циклизации происходит поляризация связей при переходе от реагента к продукту с увеличением отрицательного заряда на атоме O₄₂ и положительного заряда на атоме N₂₄. В табл. показаны взаимодействия между НЭП и разрыхляющими орбиталями (σ^*). В переходном состоянии (14) наблюдается взаимодействие $LPN_{24} \rightarrow \sigma^*(O_{21}-N_{22})$, указывающее на возмущение орбиталей атомов N₂₄, N₂₂ и O₂₁.

4. Функционализация 1-(ω -хлоралкил)-4,9-диоксо-1H-нафто[1,2-d][1,2,3]триазол-2-оксидов

Как было сказано ранее триазолоксиды обладают биологической активностью. В связи с этим нами проводились исследования функционализации заместителей, находящихся в положение 1. С этой целью известные или полученные ранее ω -гидроксиалкилтриазолоксиды были превращены в ω -хлорпроизводные, которые в свою очередь в реакции с азидом натрия превращены в соответствующий азид.



Полученные функционализированные триазол-2-оксиды тестировались на предмет их противоопухолевой активности в лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. Установлено, что продукты обладают ярко выраженной противоопухолевой активностью

ВЫВОДЫ

1. Изучены кинетические особенности реакции аминирования 2,3-дихлор-1,4-нафтохинонов. Получена линейная корреляция констант скоростей с σ -константами Гаммета. Близкие отрицательные значения реакционных констант указывают на сходный механизм изученных реакций.

2. Показано, что методы функционала плотности в программных пакетах GAUSSIAN и ADF дают адекватные результаты в предсказании структурных и спектральных параметров хиноидных соединений, а также в описании термодинамических и кинетических параметров реакций.

3. Впервые проведено теоретическое исследование реакций аминирования 2,3-дихлор-1,4-нафтохинонов в различных реакционных средах. Рассчитаны термодинамические параметры реакций в газовой фазе и в растворителе с оптимизацией в рамках метода PCM. Показано, что реакция аминирования проходит по двум стадиям с образованием интермедиата и двух переходных состояний.

4. Впервые квантово-химически изучен механизм гетероциклизации 2-азидо-3-(R-N-нитрозоамино)-1,4-нафтохинонов в 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3,]триазол-2-оксиды. Показано, что согласованный механизм является наиболее выгодным, что подтверждается энергетическими характеристиками реагента, продукта и переходного состояния в газовой фазе и в растворе.

5. Впервые проведено теоретическое и экспериментальное исследование процесса изомеризации 3-(N-алкил-N-нитрозамино)-5-(п-толуидино)-6H-6-оксоантра[1,9-cd]изоксазолов в 3-R-5-ариламино-6H,11H-6,11-диоксоантра[1,2-d][1,2,3]триазол-2- оксиды. Экспериментальные данные и квантово-химические расчеты свидетельствует о том, что изомеризация не включает образование нитренов, а протекает, по-видимому, по согласованному механизму.

6. Разработан способ получения 1-(3'-азидоалкил)-4,9-диоксо-1H-нафто[1,2-d][1,2,3]триазол-2-оксидов, обладающих высокой биологической активностью.

Основные содержание работы изложено в следующих публикациях

1. **Зверева, М.Н.** Исследование механизма циклизации ароматических азидов методом функционала плотности./ О.Х. Полещук, М.Н. Зверева, Л.В. Долгушина // Фундаментальные исследования – 2009 - №5 - С.31-33.
2. **Зверева, М.Н.** . Исследование механизма реакции аминирования методом теории функционала плотности. / М.Н. Зверева, О. Х. Полещук, А. Г.Яркова, Л. В. Долгушина, Л. М. Горностаев // Современные наукоёмкие технологии -2010 - №6 -С.7-16.
3. **Зверева, М. Н.** Исследование механизма реакции образования триазолоксидов с использованием теории функционала плотности. / М. Н. Зверева, О. Х. Полещук, А. Г. Юрьева, Л. В. Долгушина, Л. М. Горностаев // Бутлеровские сообщения - 2010 - Т. 19 - №3 - С. 21-28.
4. **Зверева, М.Н.,** Исследование механизма реакции аминирования дихлорнафтохинонов на основании теории функционала плотности / М.Н. Зверева, О. Х. Полещук, Л. В. Долгушина, В. Д. Огородников, Л. М. Горностаев.// Бутлеровские сообщения- 2011 - Т.25 - №5 - С. 52-59.
5. **Зверева, М. Н.** Об особенностях образования нафто- и антра триазолоксидов из 2-азидо-3-(N-алкил-N-нитрозамино)-1,4-нафтохинонов и 3-(N-алкил-N-нитрозамино)-5-ариламино-6Н-6-оксоантра [1,9-cd]изоксазолов. / Л.В. Долгушина, М.Н Зверева, О.Х. Полещук, Л.М. Горностаев, Т.И. Лаврикова // Бутлеровские сообщения – 2011 - Т.28 - №18- С. 63-73.
6. **М. N., Zvereva** Experimental and quantum-chemical researches of cyclisation of 2-azido-3-(N-nitroso-N-alkylamino)naphthalene-1,4-diones into the 1-alkyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-2-oxide / L. V. Dolgushina, M. N. Zvereva, L. M. Gornostaev.// 11th JCF-Frühjahrssymposium - Essen 2009- P. 110.
7. **М. N., Zvereva** DFT study of the mechanism of the cyclisation of 2-azido-3-(N-nitroso-N-alkylamino)naphthalene-1,4-diones / O.H. Poleshchuk, M. N. Zvereva, L.V. Dolgushina, L. M. Gornostaev. //Abstracts of The 12th European Symposium on Organic Reactivity Israel Haifa – 2009 - P. 125.

8. **Зверева, М. Н.** Применение теории функционала плотности к изучению переходного состояния реакций аминирования нафтохинонов. / М.Н. Зверева // XIII Молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии»: Сборник тезисов Новосибирск, -2010 -С. 115.
9. **Зверева, М. Н.** Применение теории функционала плотности к анализу механизма реакции аминирования дихлорюглона./ М.Н. Зверева, Л.В. Долгушина //Труды всероссийской научной молодежной школы-конференции. Химия под знаком «СИГМА» исследование, инновации, технологии. Омск - 2010 - С. 232-233.
10. **Зверева, М. Н.** Исследование механизма реакции аминирования дихлорнафтохинонов / М.Н. Зверева, Л. В. Долгушина, Л. М. Горностаев О. Х. Полещук // Материалы IV Региональной научно-практической конференции «Химическая наука и образование Красноярья». Красноярск – 2010 - С. 59-61.
11. **M. N., Zvereva** DFT study of the mechanism of the cyclization of the azides and isoxazoles./ О.Н. Poleshchuk, M. N. Zvereva, L.M. Gornostaev, B. Nogaj //The 13 th European Symposium on Organic Reactivity. Book of Abstracts. Tartu, Estonia – 2011-P.90.
12. **Зверева, М. Н.** Термические и фотолитические превращения 3-R-амино-5-толуидино-6Н-6-оксоантра[1,9-сd]изоксазолов / Е.А. Логинова, К.И. Казадаева, Т.И. Лаврикова, М.Н. Зверева, Л. В. Долгушина // Материалы V Региональной научно-практической конференции “Химическая наука и образование Красноярья”. Красноярск – 2011-С. 58-62.
13. **Зверева, М. Н.** Синтез и свойства 1-(ω-азидоалкил)-4,9-диоксонафто[1,2-d]триазол-2-оксидов. / М.Ю. Биче-оол, А.А., Мыжылай, А.С. Кузнецова, М.Н. Зверева, Л. М. Горностаев //Материалы XIV Всероссийской (с международным участием) научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежь и наука XXI века». Красноярск – 2013-Т.28-С.4.