

МЕХАНИЗМ ОДНОРЕАКТОРНОЙ СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЙ СБОРКИ СПИРОКЕТАЛЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗ ЦИКЛОГЕКСАНОНА И ФЕНИЛАЦЕТИЛЕНА В СРЕДЕ КОН/ДМСО: КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© 2023 г. В. Б. Орел^{1*}, А. А. Манжуева¹

¹Иркутский государственный университет, Иркутск, Россия

*E-mail: orely@isu.ru

Поступила в редакцию 16.01.2023;

после доработки 16.02.2023;

принята в печать 20.02.2023

Механизмы реакции образования 15-[(Z)-фенилметилен]-7,14-диоксаспиро[5.1.5.2]пентадекана и конкурирующей с ней реакции образования ненасыщенных кетонов из циклогексанона и фенилацетилена исследованы с использованием квантовохимического подхода B2PLYP-D2/6-311+G**//V3LYP/6-31+G* с учетом сольватационных эффектов в рамках модели IEFPCM. В рамках анионной модели (ANION_{GAS}) рассмотрены все стадии сборки диспирокетала и устойчивость различных конформеров и изомеров интермедиатов и продукта. В рамках более детальной моно-сольватной модели (MONO_{PCM}) оценены активационные барьеры сборки диспирокетала и конкурирующей реакции C-винилирования. Полученные результаты квантовохимического расчета хорошо согласуются с данными эксперимента.

Ключевые слова: спирокетали, циклоалифатические кетоны, супероснование, квантовохимические расчеты.

DOI: 10.31857/S0207401X23070154, EDN: YFNJBE

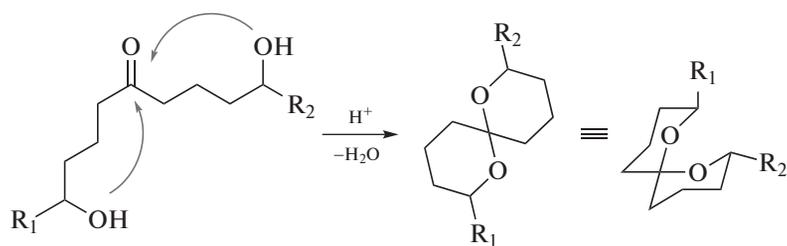
ВВЕДЕНИЕ

Большинство встречающихся в природе спирокеталей представляют собой биологически активные соединения [1, 2]. Например, реверомицины [3, 4], которые содержат спирокетальные скелеты, являются ингибиторами митогенной активности эпидермального фактора роста; рутинноцин представляет собой ионофорный антибиотик [5, 6]; окадаиковая кислота и таутомицин – ингибиторы протеинфосфатазы [7]; интеграмицин представляет собой ингибитор интегразы ВИЧ-1 [8]. Мильбемицины и авермектины являются глистогонными и инсектицидными агентами [2], а спонгистатины представляют собой морские антимикотические макролиды [9]. Более того, ингибирующая теломеразу активность гризеороидина и рубромицина также объясняется наличием спирокетального фрагмента в этих природных соединениях [10, 11]. Многие простые спирокетали насекомых являются неустойчивыми и действуют как феромоны [2, 12]. Многогранность биологически активных свойств, проявляемых спирокеталами, связывают с их структурной гибкостью, которая открывает доступ к различным конформациям спирокетального фрагмента [13]. Это было дока-

зано на примере девяти разных авермектинов [14], которые похожи структурно, но имеют очень разное биологическое действие.

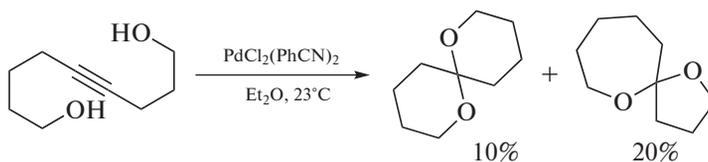
Высокая частота, с которой спирокетальные фрагменты встречаются среди природных продуктов, обладающих биологической активностью, делает синтез содержащих такие фрагменты соединений актуальной задачей при разработке новых, перспективных лекарственных препаратов. Действительно, много усилий было приложено к синтезу соединений, содержащих спирокетали. Некоторые наиболее универсальные стратегии синтеза рассмотрены в работах [15–17]. Большинство из этих подходов включают использование жестких кислотных условий, в которых осуществляется конденсация дигидроксикетонов или их синтетических аналогов [18]. 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).

Схема 1. Конденсация дигидроксикетонов в присутствии кислоты



Но присутствие кислотолабильных функциональных групп в молекуле существенно ограничивает применение этого метода. Чтобы преодолеть проблему жестких кислотных условий и сохранить стереоселективность ре-

акции, применяют методики синтеза, основанные на катализе переходными металлами [19]. Однако в этом случае часто нарушается региоселективность реакции и образуется смесь спирокеталей (Схема 2).

Схема 2. Циклизация нонин-4-диола-1,9 под действием палладиевого катализатора $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ 

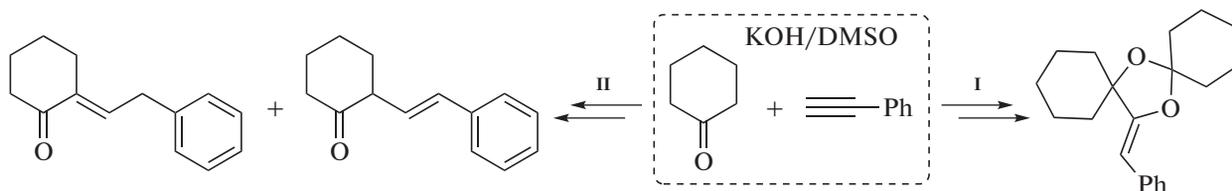
Отметим также, что синтез спирокеталей, в особенности биологически активных и родственных природным аналогам, часто оказывается многостадийным процессом [20, 21]. Жесткие кислотные условия и/или использование катализаторов на основе дорогих переходных металлов (Pd, Pt, Ir, Rh), а также многостадийность 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 свободных от переходных металлов одnoreакторных сборок целого ряда особо значимых в синтетическом отношении карбо- и гетероциклов [22]. Одна из “ветвей” этих реакций относится к взаимопревращениям ацетиленов с циклоалифатическими кетонами, приводящим к образованию тетрациклических производных фронталина [23], диспирокеталей [24] и гексагидроазуленов [25]. Так, взаимодействие циклоалифатических кетонов с фенилацетиленом при 80 °C в течение 1 ч приводит, помимо ожидаемых по реакции С-винилирования β,γ - и α,β -ненасыщенных кетонов, (с выходами 26–57%) к образованию диспирокеталей с выходами до 22% [24]. Несмотря на их скромный выход эта реакция может быть использована

на в качестве кратчайшего пути к спирокетальным структурам.

Помимо самостоятельного интереса к диспирокетальным структурам важно изучение механизма их сборки. Это представляет практический интерес для улучшения их выхода, а кроме того, вносит вклад в развитие фундаментальных представлений о химии ацетиленов и кетонов в суперосновных средах. По причине многостадийности сборки диспирокеталей и высоких скоростей отдельных стадий исследование механизма этой реакции экспериментальными методами затруднено. Полезным и оправданным является привлечение для этих целей методов квантовой химии, которые сегодня используются в качестве одного из базовых инструментов исследования не только различных электронных и структурных свойств сложных молекулярных систем [26–29], но и механизмов реакций [30, 31].

Цель данной работы – сравнительное квантово-химическое исследование механизма сборки 15-[(Z)-фенилметилен]-7,14-диоксадиспиро[5.1.5.2]пентадекана из циклогексанона и фенилацетилена и конкурирующей реакции С-винилирования циклогексанона (Схема 3).

Схема 3. Реакции образования 15-[(Z)-фенилметилен]-7,14-диоксаспиро[5.1.5.2]пентадекана (**I**) и ненасыщенных кетонов (**II**)



МЕТОДЫ И ПОДХОДЫ

Для проведения расчетов использовался пакет квантовохимических программ GAUSSIAN-16 [32]. Оптимизация структурных параметров молекулярных частиц, участвующих в реакции, выполнялась в рамках метода функционала плотности B3LYP [33, 34] с применением базисного набора 6-31+G*. В том же приближении, B3LYP/6-31+G*, при стандартной температуре 298.15 К рассчитывали колебательные поправки и термодинамические функции. Для всех стационарных точек исследовали число отрицательных собственных значений матрицы Гессе. Связь полученных переходных состояний с соответствующими минимумами на поверхности потенциальной энергии доказывалась спуском по координате реакции (IRC) с использованием алгоритма квадратичной аппроксимации (LQA) [35].

Энергии стационарных форм уточнялись в рамках дважды гибридного функционала B2PLYP [36] с расширенным базисом 6-311+G** и с применением дисперсионной поправки Гримме D2 [37]. Значение энергии сольватации в диметилсульфоксиде (ДМСО) рассчитывались в рамках модели поляризуемого диэлектрического континуума в интегральной формулировке (IEFPCM) [38]. Моделирование полости проводилось в рамках подхода GEPOL [39] с радиусами универсального силового поля (Universal Force Field (UFF)) и универсальным масштабирующим множителем растворителя $\alpha = 1.1$ [40]. При расчете энергии сольватации использовалось следующее значение диэлектрической постоянной ДМСО: $\epsilon = 46.8$.

Для оценки свободной энергии активации в растворе мы использовали подход, основанный на результатах работы [41]. Применительно к растворам ДМСО [42] в этот подходе предполагается, что энтропия в растворе диметилсульфоксида, S_{sol} , может быть получена из значения энтропии S_{harm} , найденного в гармоническом приближении для идеального газа:

$$S_{sol} \left[\text{кал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1} \right] = 0.74 S_{harm} - 3.21.$$

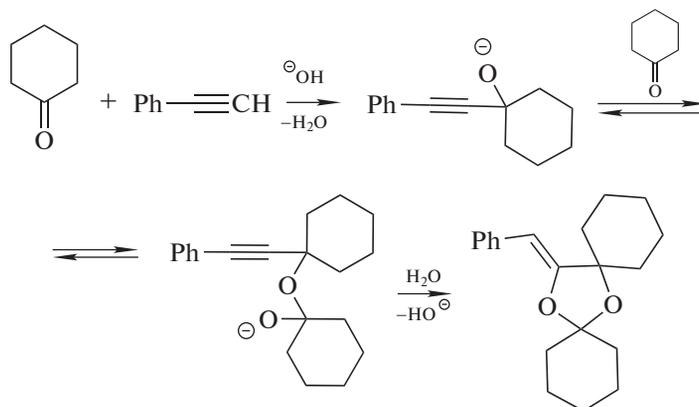
Все стадии сборки 15-[(Z)-фенилметилен]-7,14-диоксаспиро[5.1.5.2]пентадекана, а также термодинамическая устойчивость различных конформеров и изомеров интермедиатов и продуктов этой сборки предварительно исследовались в рамках анионной модели (ANION_{GAS}). В этой модели пренебрегается присутствием катиона, а растворитель учитывается только в виде поправки на энергию сольватации в рамках IEFPCM. Отметим, что на реакционном профиле рассматривались структуры только с наиболее устойчивыми конформациями типа “кресло” циклогексановых фрагментов [43, 44]. Далее, для изучения механизма сборки диспирокетала с учетом влияния конкурирующей реакции C-винилирования использовалась более детальная моносольватная модель (MONO_{PCM}). В этой модели в явном виде учитываются недиссоциированная молекула щелочи KOH и одна молекула ДМСО, обеспечивающие описание специфической сольватации, а оптимизация геометрических параметров происходит уже с учетом влияния растворителя в рамках модели поляризуемого континуума и описывает неспецифические взаимодействия. В нашей недавней работе [45] приведено более подробное описание обеих моделей, ANION_{GAS} и MONO_{PCM}, а также продемонстрированы их согласие с наиболее полной моделью суперосновного комплекса (модель PENTA_{GAS}) и применимость для исследования реакций ацетиленов в суперосновных средах.

Все кинетические кривые моделировались при $T = 353$ К уравнением Аррениуса $k(T) = (k_B T/h) \exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$ с использованием программы KINET [46].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Образование диспирокетала из циклогексанона (**1**) и фенилацетилена (**2**) в среде KOH/ДМСО рассмотрено согласно схеме, которую предложили авторы статьи [24] (Схема 4).

Схема 4. Механизм образования диспирокетала из циклогексанона и фенилэтилена

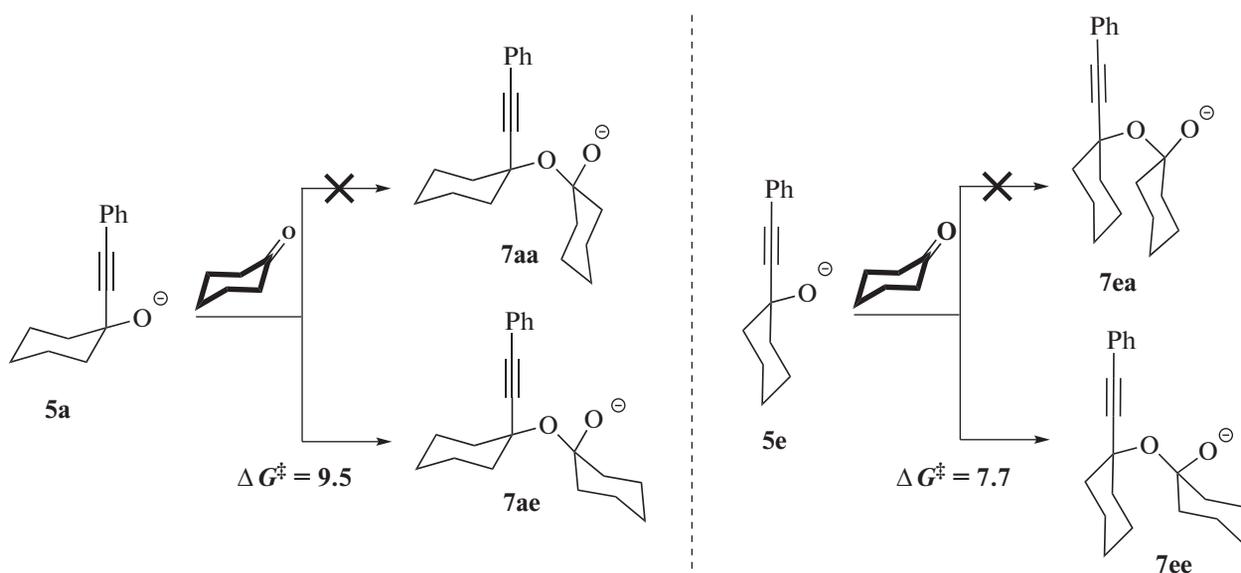


Сборка диспирокетала начинается с нуклеофильного присоединения фенилэтинид-иона (**3**) по карбонильной группе соединения **1** с образованием 1-(2-фенилэтинил)циклогексан-1-олята (**5**) – реакция этинилирования Фаворского. Присоединение фенилэтинид-иона может осуществляться в аксиальное (**a**) и в экваториальное (**e**) положения циклогексанона (рис. 1).

В рамках анионной модели алколят-ион **5a** образуется с понижением энергии $\Delta G = -3.1$ ккал/моль относительно суммы энергий ΔG изолированных соединений **3** и **1**, тогда как образование **5e** связано с меньшим понижением свободной энергии: $\Delta G = -1.7$ ккал/моль. Кроме того, аксиальная атака **1** соединением **3** осуществляется с энергией активации $\Delta G_{1+3 \rightarrow 5a}^\ddagger = 12.7$ ккал/моль, что на $\Delta\Delta G^\ddagger = 1.3$ ккал/моль меньше энергии активации необходимой для экваториальной атаки (рис. 2).

Необходимо отметить, что **5e** может изомеризоваться в термодинамически более устойчивый алколят-ион **5a** с небольшими энергиями активации, $\Delta G_{5e \rightarrow 5a}^\ddagger = 11.2$ ккал/моль, через алколят с *twist*-конформацией циклогексильного заместителя.

Алколят-ионы **5a** и **5e** способны присоединяться по двойной связи C=O к следующей молекуле кетона. Согласно результатам расчета вначале происходит образование комплексов **6a** и **6e** ($\Delta G = 2.0$ и 1.1 ккал/моль соответственно). Далее комплексы **6** могут преобразоваться в анионы полукетала (**7**) через соответствующие переходные состояния $TS_{6 \rightarrow 7}$. В зависимости от стороны атаки молекулы циклогексанона могут образоваться четыре конформера аниона полукетала – **7aa**, **7ae**, **7ea** и **7ee** (Схема 5).

Схема 5. Нуклеофильное присоединение алколят-иона **5** по карбонильной связи циклогексанона; ΔG^\ddagger – энергия активации Гиббса (в ккал/моль)

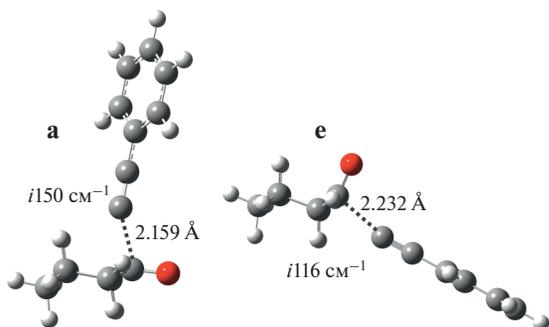


Рис. 1. Строение переходных состояний реакции этилирования циклогексанона. На рисунке в Å и cm^{-1} указаны длины связей и мнимые частоты соответственно.

Однако удается локализовать только два переходных состояния $\text{TS}_{6 \rightarrow 7}$, связанные с присоединением алколят-ионов **5a** и **5e** только в эквато-

риальное положение соединения **1**. В результате образуются два экваториальных конформера анионов полукетала: **7ae** и **7ee**, с повышением энергии на $\Delta G = 4.6$ и 5.2 ккал/моль относительно **5** и **1** соответственно. Несмотря на термодинамическую невыгодность их образования, анионы **7** являются промежуточными на пути циклизации в диспирокеталь (рис. 2). Для образования анионов полукетала **7** необходимо преодолеть активационный барьер, не превышающий $\Delta G_{5a+1 \rightarrow 7ae}^\ddagger = 9.5$ ккал/моль. Конформеры **7**, которые образуются в результате присоединения соединения **5** в аксиальное положение кетона, неустойчивы и при оптимизации геометрических параметров распадаются на исходные алколят-ионы и циклогексанон.

Заключительная стадия внутримолекулярного присоединения О-аниона по тройной связи $\text{C}\equiv\text{C}$ в анионе **7** приводит к образованию аниона дис-

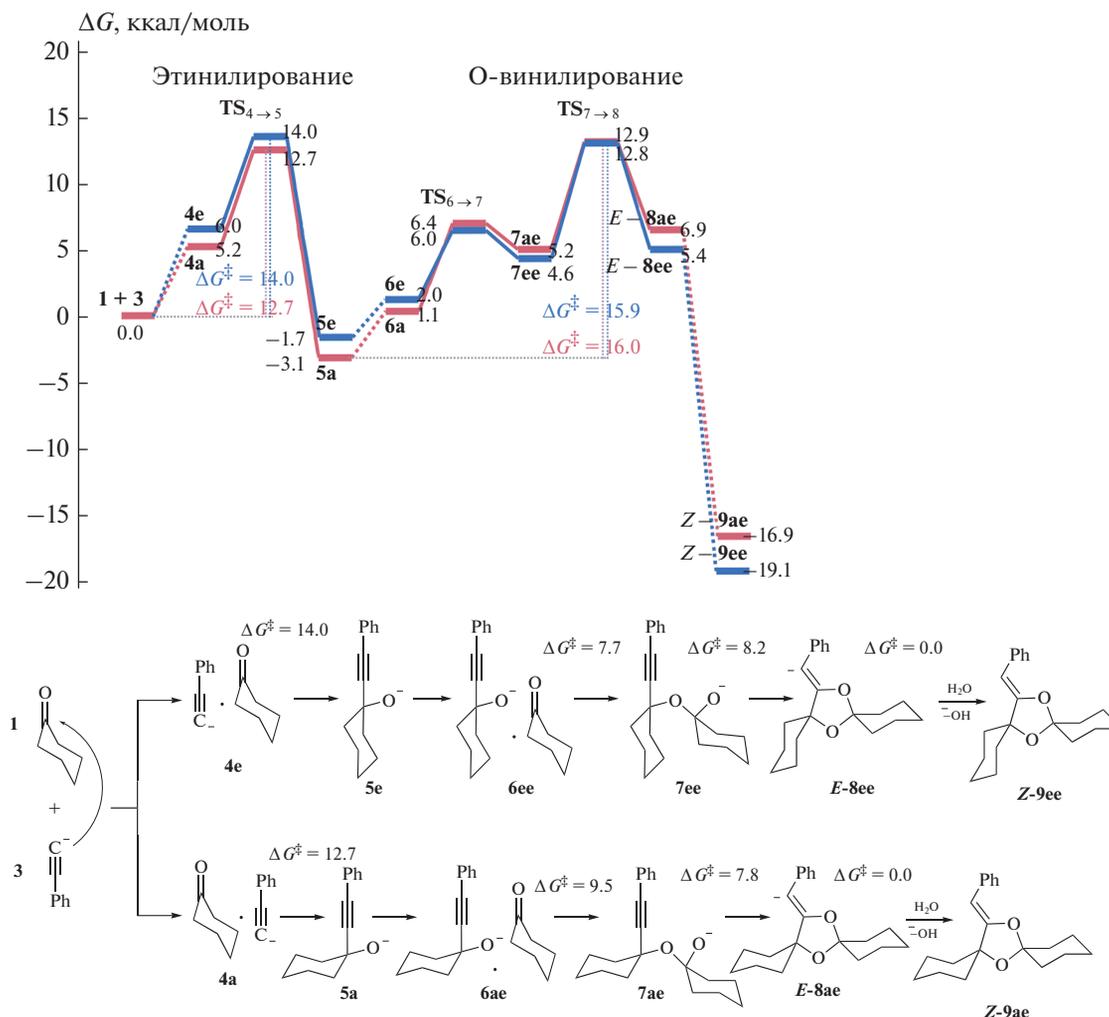


Рис. 2. Схема реакционного профиля образования диспирокетала из двух молекул циклогексанона и одной молекулы фенилацетилена в рамках модели $\text{ANION}_{\text{GAS}}$; ΔG – свободная энергия Гиббса (в ккал/моль).

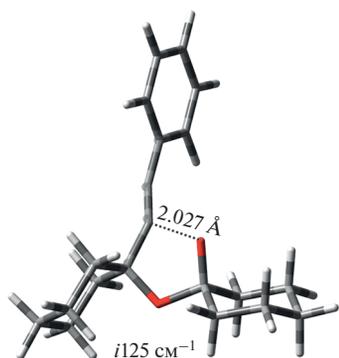


Рис. 3. Строение переходного состояния $TS_{7 \rightarrow 8}$ внутримолекулярного O-винилирования полукетала **7**.

пирокетала (**8**), который далее протонируется молекулой воды с образованием конечного продукта **9** – диспирокетала (реакция O-винилирования, рис. 2). Как было продемонстрировано нами ранее [47, 48], в переходном состоянии нуклеофильного присоединения по тройной связи фенилацетиленовый фрагмент может иметь только *транс*-искаженное строение, что наблюдается и в $TS_{7 \rightarrow 8}$ (рис. 3). Такое переходное состояние приводит к *E*-изомерам **8**, при протонировании которых образуются *Z*-изомеры **9**, что объясняет наблюдаемую *Z*-стереоселективность сборки диспирокеталей.

Энергии активации внутримолекулярного O-винилирования с образованием диспирокеталей *E*-**8ee** и *E*-**8ae** составляют $\Delta G_{7ee \rightarrow E-8ee}^\ddagger = 8.2$ ккал/моль и $\Delta G_{7ae \rightarrow E-8ae}^\ddagger = 7.8$ ккал/моль, соответственно. При этом суммарная энергия активации на пути к *E*-**8ee** из наиболее устойчивого конформера **5a** (напомним, что **5e** легко может переходить в **5a**) и соединения **1** составляет $\Delta G_{5a \rightarrow E-8ee}^\ddagger = 15.9$ ккал/моль. Энергия активации, связанная с превращением **5a** \rightarrow *E*-**8ae**, оказывается незначительно выше ($\Delta \Delta G^\ddagger = 0.1$ ккал/моль). Таким образом, на реакционном профиле лимитирующий процесс сборки диспирокетала включает две последовательные стадии: **5** \rightarrow **7** \rightarrow *E*-**8** (рис. 2). Близость энергий активации превращения **5** \rightarrow *E*-**8** предсказывает образование двух конформеров аниона диспирокетала – *E*-**8ae** и *E*-**8ee**. Протонирование анионов **8** происходит без активационного барьера и приводит к образованию конечных диспирокеталей *Z*-**9ae** и *Z*-**9ee** с понижением свободной энергии относительно исходных соединений **1** и **3** на $\Delta G = -16.9$ и -19.1 ккал/моль соответственно (рис. 2).

По реакционному профилю (рис. 2) получены диспирокетали *Z*-**9ee** и *Z*-**9ae**, которые могут изомеризоваться друг в друга и еще в две другие конформации – *Z*-**9ea** и *Z*-**9aa**. Конформер *Z*-**9ea** оказывается термодинамически наиболее устойчи-

вым из всех четырех и существует в равновесной смеси с конформером *Z*-**9ee**; количественное соотношение этих конформеров составляет $\sim 1 : 1$ (рис. 4).

В случае перехода *Z*-**9ae** \rightarrow *Z*-**9ee** меняется конформация циклогексильного заместителя бывшего алколят-иона, изомеризация которого уже была рассмотрена выше и происходит относительно легко ($\Delta G_{5e \rightarrow 5a}^\ddagger = 11.2$ ккал/моль). Далее при изомеризации *Z*-**9ee** в *Z*-**9ea** осуществляется переход второго циклогексильного заместителя также через *твист*-конформацию с суммарной энергией активации $\Delta G_{Z-9ee \rightarrow Z-9ea}^\ddagger = 11.8$ ккал/моль. Механизм изомеризации *Z*-**9aa** мы не рассматривали, так как этот изомер самый неустойчивый.

Конформационные переходы между анионами полукеталей **7** и анионами диспирокеталей **8** не рассматривались, так как **7** легко распадаются обратно на **1** и **5**, а **8** легко протонируется с образованием **9** (рис. 2). Отметим, что наиболее выгодная конформация диспирокетала *Z*-**9ea** оказывается на $\Delta \Delta G = 5.4$ ккал/моль термодинамически более устойчивой, чем соответствующая наиболее выгодная конформация *E*-изомера диспирокетала. Таким образом, экспериментально наблюдаемая *Z*-стереоселективность реакции объясняется кинетической и термодинамической предпочтительностью *Z*-изомера.

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 в 57% [24].

Модель ANION_{GAS} адекватно передает качественные различия в барьерах реакций этинилирования и винилирования [45], между которыми возникает конкуренция. Однако влияние катионного центра и его ближайшего окружения может быть существенным, а кроме того, в различной степени выраженным для этих реакций. При сравнительном исследовании механизмов этих двух направлений принципиально 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 КОН·ДМСО (модель MONO_{PCM}) [45]; 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 ис-

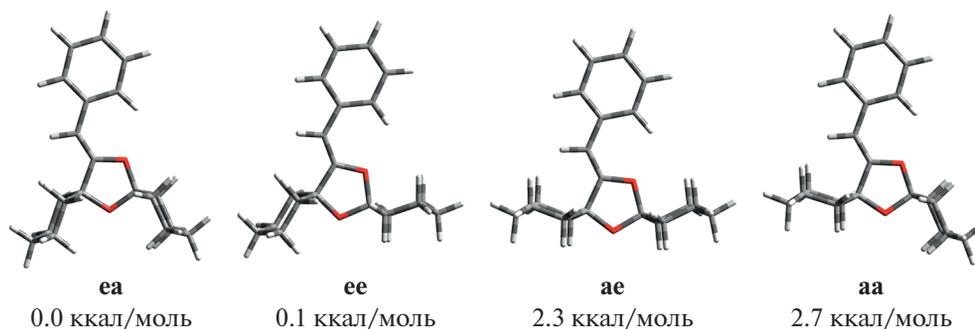


Рис. 4. Конформации *Z*-изомера диспирокетала **9** и их относительная термодинамическая устойчивость (ΔG , ккал/моль).

ходного комплекса фенилэтинид калия (**11**) происходит в результате депротонирования фенилацетилена в предреакционном комплексе $\text{KOH} \cdot \text{DMCO} \cdot \text{PhCCH}$ (**10**). Это превращение осуществляется с незначительным понижением энергии $\Delta G = -0.2$ ккал/моль и связано с небольшой энергией активации $\Delta G_{10 \rightarrow 11}^\ddagger = 2.4$ ккал/моль (рис. 5).

Координация циклогексанона к комплексу **11** приводит к образованию предреакционного комплекса **12**. Нуклеофильная атака фенилэтинид-ионом карбонильной группы молекулы циклогексанона в комплексе **12** осуществляется далее с энергией активации $\Delta G_{12 \rightarrow 13a}^\ddagger = 12.0$ ккал/моль и приводит к комплексу алкоголята **13a**. Достижимое в результате образования комплекса **13a** понижение энергии системы составляет $\Delta G = -9.8$ ккал/моль относительно исходных молекул **1** и **2** (рис. 5). Близкое значение энергии активации реакции этилирования циклогексанона ($\Delta G^\ddagger = 12.9$ ккал/моль) предсказывалось в рамках анионной модели, при этом образование алкоголят-иона **5a** сопровождалось понижением энергии лишь на 2.9 ккал/моль. Бóльшая устойчивость комплекса **13a** в модели MONO_{PCM} объясняется его стабилизацией катионом калия.

Завершают сборку диспирокетала стадии присоединения еще одной молекулы циклогексанона в предреакционном комплексе **14** с образованием комплекса полукетала **15ee** ($\Delta G_{13a \rightarrow 15ee}^\ddagger = 9.7$ ккал/моль, $\Delta G = 7.6$ ккал/моль) и последующее внутримолекулярное *O*-винилирование, приводящее к карбаниону диспирокетала **16ee** ($\Delta G_{15ee \rightarrow 16ee}^\ddagger = 11.1$ ккал/моль, $\Delta G = 3.7$ ккал/моль). В моносольватной модели MONO_{PCM} энергия активации этого превращения составляет $\Delta G_{13a \rightarrow 16ee}^\ddagger = 18.7$ ккал/моль, что несколько больше, чем в анионной модели, и также является лимитирующим. Винильный карбанион в комплексе **16ee** протонируется молекулой воды без активацион-

ного барьера с образованием молекулы *Z*-**9ee** и регенерацией комплекса основания $\text{KOH} \cdot \text{DMCO}$. При этом общее понижение энергии при образовании *Z*-**9ee** относительно исходных соединений **1** и **2** составляет $\Delta G = -18.8$ ккал/моль (рис. 5). Схожее понижение энергии относительно соединений **1** и **3** предсказывала анионная модель ($\Delta G = -19.1$ ккал/моль).

В присутствии супероснования KOH/DMCO может также осуществляться депротонирование молекулы циклогексанона с образованием карбаниона циклогексанона. Так, взаимодействие молекулы **1** с $\text{KOH} \cdot \text{DMCO}$ с повышением энергии $\Delta G = 2.6$ ккал/моль приводит к комплексу **17**. В комплексе **17** через переходное состояние $\text{TS}_{17 \rightarrow 18}$ с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 8.4$ ккал/моль осуществляется перенос протона $\alpha\text{-CH}_2$ -группы молекулы циклогексанона к гидроксид-иону с образованием комплекса енолята калия (**18**). Депротонирование циклогексанона кинетически менее выгодно на $\Delta \Delta G^\ddagger = 6.0$ ккал/моль, чем депротонирование молекулы фенилацетилена. С другой стороны, образование комплекса **18** термодинамически более выгодно на $\Delta \Delta G = 1.5$ ккал/моль (рис. 5). Относительная термодинамическая выгодность комплекса енолята хорошо согласуется с большей кислотностью циклогексанона ($pK_a = 26.4$ [49]) по сравнению с фенилацетиленом ($pK_a = 28.8$ [50]).

Присоединение комплекса **18** по тройной связи молекулы **2** приводит к неустойчивому предреакционному комплексу **19** ($\Delta G = 1.4$ ккал/моль). В комплексе **19** осуществляется атака енолят-ионом тройной ацетиленовой связи с образованием комплекса *E*-аниона β, γ -ненасыщенного кетона **20** ($\Delta G = 0.4$ ккал/моль). Это превращение связано с энергией активации $\Delta G_{19 \rightarrow 20}^\ddagger = 16.0$ ккал/моль, что на $\Delta \Delta G^\ddagger = 4.0$ ккал/моль больше энергии активации конкурирующей реакции этилирования циклогексанона комплексом **11**. Карбанионный центр в комплексе **20** без активационного барьера протонируется присутствующей молекулой воды

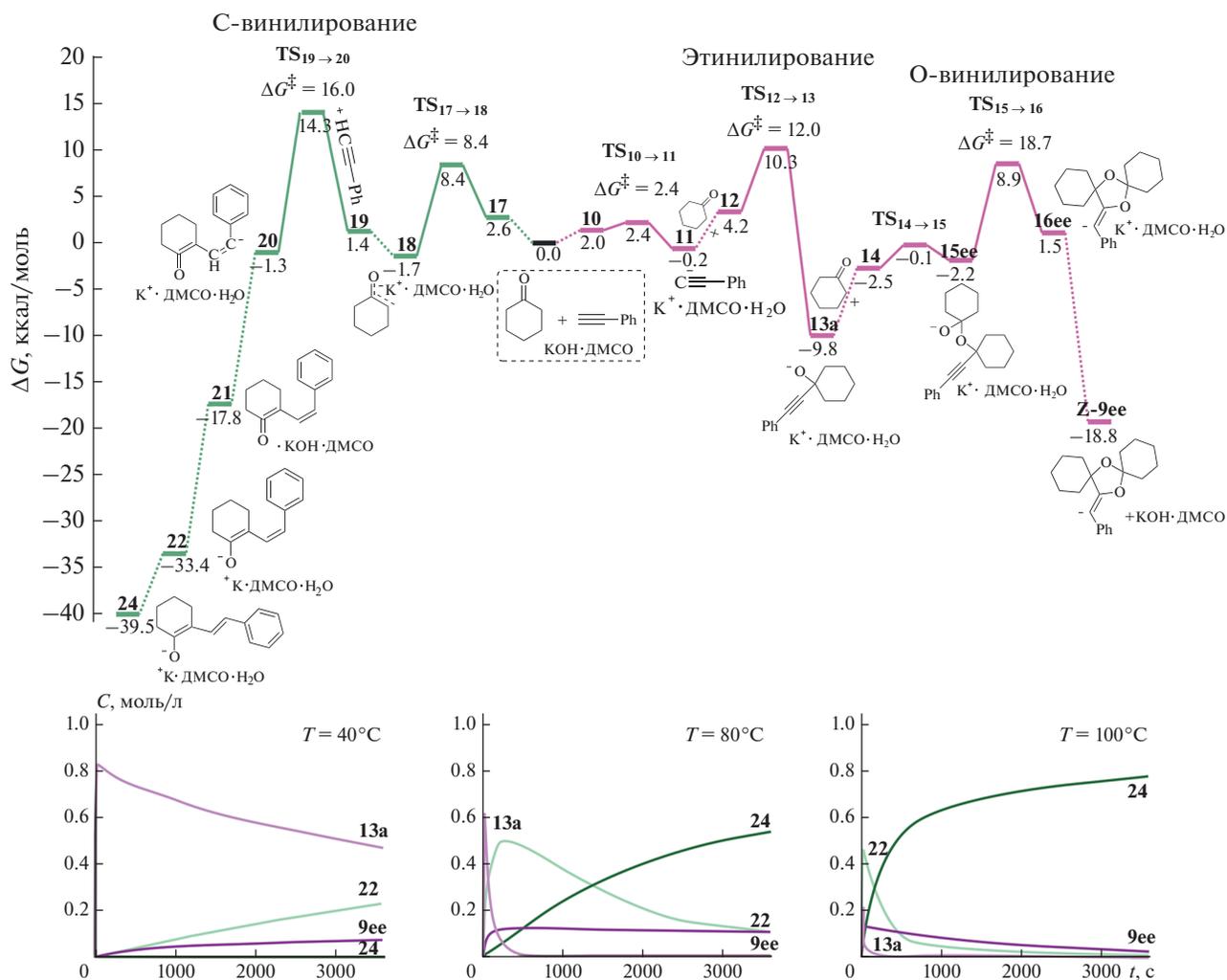


Рис. 5. Схема реакционного профиля конкурирующих направлений: реакции образования диспирокетала **9** и реакции С-винилирования в рамках модели MONO_{PCM}. Теоретические кинетические кривые накопления продуктов реакции взаимодействия циклогексанона с фенилацетиленом в присутствии КОН/ДМСО при различных температурах.

с образованием комплекса **21** — *Z*-изомера β,γ-ненасыщенного кетона. Образование комплекса **21** приводит к понижению энергии системы на $\Delta G = 16.1$ ккал/моль (относительно **2** и **18**). Далее в комплексе **21** относительно легко ($\Delta G_{21 \rightarrow 22}^\ddagger = 1.1$ ккал/моль) происходит перенос протона СН-группы α-положения ненасыщенного кетона на гидроксильную группу основания КОН с образованием комплекса **22** — 1*Z*,3*Z*-диенолята калия (рис. 6). В результате такого превращения свободная энергия системы понижается еще на 15.6 ккал/моль.

Отметим, что ненасыщенные кетоны выделяются при обработке реакционной смеси водой [24]. Протонирование *Z,Z*-диенолята будет приводить к *Z*-изомеру β,γ-ненасыщенного кетона, а не к наблюдаемому *E*-изомеру. Предшественником *E*-изомера β,γ-ненасыщенного кетона является *Z,E*-диенолят. Кроме того, *Z,E*-конфигурация диеноля-

та имеет более эффективное сопряжение, а в *Z,Z*-диеноляте стерическое отталкивание атомов водорода дестабилизирует этот изомер [51].

Z-E-Изомеризация может происходить через стадию конформационного *SP-AC*-вращения вокруг связи C_β–C_γ в промежуточном α,β-ненасыщенном кетоне. Образование α,β-ненасыщенного кетона в составе комплекса **23** связано с высокой энергией активации $\Delta G_{22 \rightarrow 23}^\ddagger = 26.0$ ккал/моль и повышением энергии системы на 10.7 ккал/моль относительно **22**. По спуску из переходного состояния **TS**_{22→23} образуется *SP*-конформер, однако оптимизация этой стационарной точки приводит в необходимую *AC*-конформацию α,β-ненасыщенного кетона в комплексе **23**. Завершает *Z-E*-изомеризацию стадия отрыва протона γ-СН₂-группы α,β-ненасыщенного кетона в комплексе **23**. Это превращение связано с энергией актива-

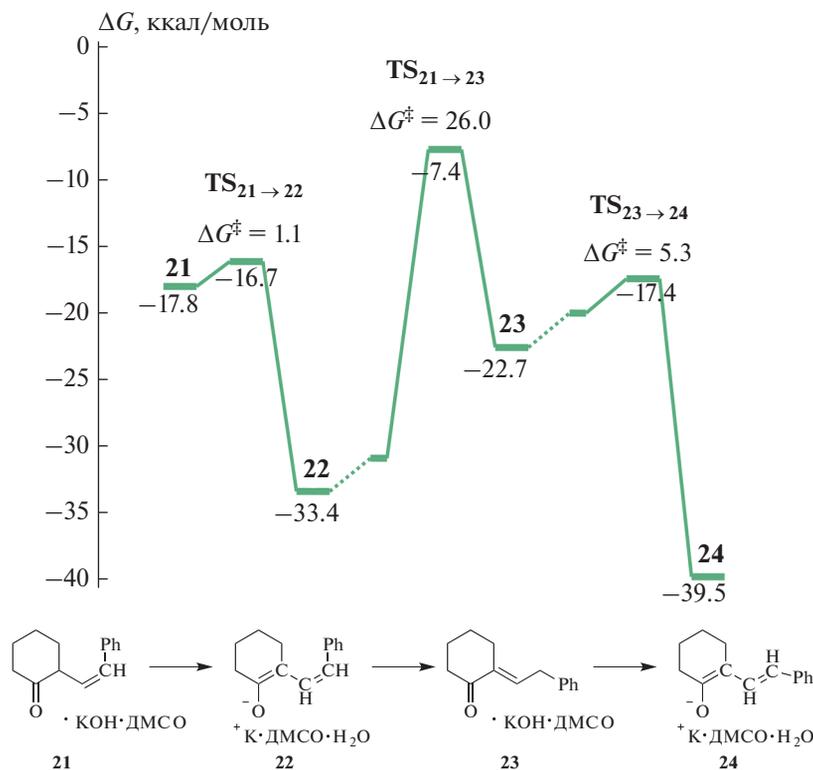


Рис. 6. Схема реакционного профиля образования комплекса **22** и его *Z-E*-изомеризации в комплекс **24** в рамках модели $MONO_{PCM}$.

ции $\Delta G_{23 \rightarrow 24}^\ddagger = 5.3$ ккал/моль и приводит к образованию комплекса *Z,E*-диенолята (**24**), на 6.1 ккал/моль более устойчивому, чем комплекс **22** (рис. 6).

Таким образом, в присутствии супероснования взаимодействие комплекса **18** с фенилацетиленом приводит к образованию комплекса **24**. При дальнейшей обработке комплекса **24** водой будет протонироваться как γ -, так и α -положение с образованием α,β -ненасыщенного кетона и *E*-изомера β,γ -ненасыщенного кетона соответственно. 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 хорошо согласуется с экспериментально наблюдаемым соотношением β,γ - к α,β -ненасыщенному кетону, составляющим 9 : 1 [24].

Термодинамические оценки предсказывают, что образование комплекса **24** ($\Delta G = -39.5$ ккал/моль) является более предпочтительным, чем сборка диспирокетала *Z-9ee* ($\Delta G = -18.8$ ккал/моль). С другой стороны, наименьшим активационным барьером $\Delta G_{12 \rightarrow 13a}^\ddagger = 12.0$ ккал/моль характеризуется образование комплекса **13a**. Именно его

дальнейшие превращения либо со следующей молекулой циклогексанона в сторону диспирокетала ($\Delta G_{13a+1 \rightarrow 9ee}^\ddagger = 18.7$ ккал/моль), либо распад на анион циклогексанона и фенилацетилен ($\Delta G_{13a \rightarrow 18+2}^\ddagger = 20.1$ ккал/моль) с последующим *C*-винилированием ($\Delta G_{18+2 \rightarrow 20}^\ddagger = 16.0$ ккал/моль) определяют конечный состав продуктов (рис. 5).

При этом энергии активации описанных стадий преодолемы в условиях эксперимента (80°C и 1 ч). Смоделированные кинетические кривые (рис. 5) действительно показывают, что изначально образуется алколят-ион **13a**, который расходуется на образование диспирокетала *Z-9ee* и продуктов *C*-винилирования **22** и **24**. При более высоких температурах (100°C) равновесие полностью смещается в сторону образования продуктов *C*-винилирования **24**, а при низких (40°C) температурах преобладают кинетически наиболее выгодные алколят-ионы **13a** (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках метода B2PLYP-D2/6-311+G**//V3LYP/6-31+G* построен реакционный профиль сборки 15-[(*Z*)-фенилметилен]-7,14-диоксалиспиро[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.

Показано, что сборку диспирокетала запускает стадия этинирования циклогексанона фенилацетиленом с образованием алкоголята. Тогда как скорость-определяющим является завершающий сборку двухстадийный процесс: 1) образование О-аниона полукетала в результате взаимодействия алкоголята с циклогексаноном и 2) внутримолекулярное О-винилирование в полукетале.

Конкурирующая реакция С-винилирования с образованием ненасыщенных кетонов является термодинамически более предпочтительной, чем реакция этинирования 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 °С), а ацетиленовые спирты – как кинетические продукты при более низких температурах (до 40 °С). При этом наибольший выход диспирокеталей наблюдается лишь в узком интервале температур (60–80 °С) из-за близости энергий активации превращения алкоголята в диспирокеталь ($\Delta G_{13a \rightarrow 9ee}^\ddagger = 18.7$ ккал/моль) и его распада на анион циклогексанона и фенилацетилен ($\Delta G_{13a \rightarrow 18+2}^\ddagger = 20.1$ ккал/моль) с последующим С-винилированием ($\Delta G_{18+2 \rightarrow 20}^\ddagger = 16.0$ ккал/моль). Эти выводы подтверждены видом кинетических кривых, смоделированных с учетом всех рассматриваемых стадий на пути образования ненасыщенных кетонов и диспирокеталей.

Авторы выражают благодарность д.х.н., проф. Н.М. Витковской за полезные обсуждения и рекомендации.

Работа выполнена в рамках госзадания Министерства образования и науки РФ (тема FZZE-2020-0025).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Brimble M., Furkert D.* // *Curr. Org. Chem.* 2003. V. 7. № 14. P. 1461; <https://doi.org/10.2174/1385272033486404>
2. *Perron F., Albizati K.F.* // *Chem. Rev.* 1989. V. 89. № 7. P. 1617; <https://doi.org/10.1021/cr00097a015>
3. *Koshino H., Takahashi H., Osada H. et al.* // *J. Antibiot. (Tokyo)*. 1992. V. 45. № 9. P. 1420; <https://doi.org/10.7164/antibiotics.45.1420>
4. *Shimizu T., Usui T., Machida K. et al.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. V. 12. № 23. P. 3363; [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)00782-5](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00782-5)
5. *Cullen W.P., Celmer W.D., Chappel L.R. et al.* // *J. Ind. Microbiol.* 1988. V. 2. № 6. P. 349; <https://doi.org/10.1007/BF01569573>
6. *Kotecha N.R., Ley S.V., Mantegani S.* // *Synlett.* 1992. № 05. P. 395; <https://doi.org/10.1055/s-1992-21357>
7. *Tachibana K., Scheuer P.J., Tsukitani Y. et al.* // *J. Amer. Chem. Soc.* 1981. V. 103. № 9. P. 2469; <https://doi.org/10.1021/ja00399a082>
8. *Singh S.B., Zink D.L., Heimbach B. et al.* // *Org. Lett.* 2002. V. 4. № 7. P. 1123; <https://doi.org/10.1021/ol025539b>
9. *Pettit G.R., Chicacz Z.A., Gao F. et al.* // *J. Org. Chem.* 1993. V. 58. № 6. P. 1302; <https://doi.org/10.1021/jo00058a004>
10. *Ueno T., Takahashi H., Oda M. et al.* // *Biochemistry* 2000. V. 39. № 20. P. 5995; <https://doi.org/10.1021/bi992661i>
11. *Li A., Piel J.* // *Chem. Biol.* 2002. V. 9. № 9. P. 1017; [https://doi.org/10.1016/S1074-5521\(02\)00223-5](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(02)00223-5)
12. *Francke W., Kitching W.* // *Curr. Org. Chem.* 2001. V. 5. № 2. P. 233; <https://doi.org/10.2174/1385272013375652>
13. *Lenci E.* // *Small Molecule Drug Discovery.* Elsevier, 2020. P. 225–245; <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818349-6.00008-X>
14. *Sun P., Zhao Q., Zhang H. et al.* // *ChemBioChem* 2014. V. 15. № 5. P. 660; <https://doi.org/10.1002/cbic.201300616>
15. *Zarganes-Tzitzikas T., Dömling A.* // *Org. Chem. Front.* 2014. V. 1. № 7. P. 834; <https://doi.org/10.1039/C4QO00088A>
16. *Ramachary D.B., Mondal R., Venkaiah C.* // *Org. Biomol. Chem.* 2010. V. 8. № 2. P. 321; <https://doi.org/10.1039/B920152A>
17. *Sydnes M.O.* // *Curr. Green Chem.* 2014. V. 1. P. 216; <https://doi.org/10.2174/2213346101666140221225404>
18. *Mead K.T., Brewer B.N.* // *Curr. Org. Chem.* 2003. V. 7. № 3. P. 227; <https://doi.org/10.2174/1385272033372969>
19. *Palmes J.A., Aponick A.* // *Synthesis (Stuttg).* 2012. V. 44. № 24. P. 3699; <https://doi.org/10.1055/s-0032-1317489>
20. *Raju B.R., Saikia A.K.* // *Molecules.* 2008. V. 13. № 8. P. 1942; <https://doi.org/10.3390/molecules13081942>
21. *Yadav J.S., Raghavendra Rao K.V., Ravindar K. et al.* // *Synlett.* 2010. № 1. P. 51; <https://doi.org/10.1055/s-0029-1218546>
22. *Trofimov B.A., Schmidt E.Y.* // *Acc. Chem. Res.* 2018. V. 51. № 5. P. 1117; <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00618>
23. *Schmidt E.Y., Zorina N.V., Skitaltseva E.V. et al.* // *Tetrahedron Lett.* 2011. V. 52. № 29. P. 3772; <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.05.056>
24. *Schmidt E.Y., Zorina N.V., Skitaltseva E.V. et al.* // *Tetrahedron Lett.* 2011. V. 52. № 29. P. 3772; <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.05.056>
25. *Trofimov B.A., Schmidt E.Y., Skitaltseva E.V. et al.* // *Ibid.* 2011. V. 52. № 33. P. 4285; <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.06.019>

26. *Siyamak Shahab, Masoome Sheikhi* // Russ. J. Phys. Chem. B. 2020. V. 14. № 1. P. 15–18.
<https://doi.org/10.1134/S1990793120010145>
27. *Zhiyan Wu, Zhang L., Liao Y.* // Russ. J. Phys. Chem. B. 2021. V. 15. № S1. P. S81–S91.
<https://doi.org/10.1134/S1990793121090153>
28. *Breslavskaya N.N., Wasserman L.A., Barashkova I.I., Buchachenko A.L.* // Russ. J. Phys. Chem. B. 2019. V. 13. № 4. P. 569;
<https://doi.org/10.1134/S199079311904002X>
29. *Ramakrishnan R., Dral P.O., Rupp M. et al.* // Sci. Data. 2014. V. 1. P. 1;
<https://doi.org/10.1038/sdata.2014.22>
30. *Забалов М.В., Левина М.А., Тугер Р.П.* // Хим. физика 2019. Т. 38. № 9. С. 3;
<https://doi.org/10.1134/S0207401X19090127>
31. *Grambow C.A., Pattanaik L., Green W.H.* // Sci. Data. 2020. V. 7. № 1. P. 1–8.
<https://doi.org/10.1038/s41597-020-0460-4>
32. *Frisch M., Trucks G., Schlegel H., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J.* Gaussian 16. Wallingford CT: Gaussian Inc., 2019.
33. *Becke A.D.* // Phys. Rev. A. 1988. V. 38. № 6. P. 3098;
<https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>
34. *Lee C., Yang W., Parr R.G.* // Phys. Rev. B. 1988. V. 37. № 2. P. 785;
<https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
35. *Page M., Doubleday C., McIver J.W.* // J. Chem. Phys. 1990. V. 93. № 8. P. 5634;
<https://doi.org/10.1063/1.459634>
36. *Grimme S.* // Ibid. 2006. V. 124. № 3. P. 034108;
<https://doi.org/10.1063/1.2148954>
37. *Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L.* // J. Comput. Chem. 2011. V. 32. № 7. P. 1456;
<https://doi.org/10.1002/jcc.21759>
38. *Tomasi J., Mennucci B., Cancès E.* // J. Mol. Struct.: THEOCHEM. 1999. V. 464. № 1–3. P. 211;
[https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(98\)00553-3](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(98)00553-3)
39. *Pascual-ahuir J.L., Silla E., Tuñon I.* // J. Comput. Chem. 1994. V. 15. № 10. P. 1127;
<https://doi.org/10.1002/jcc.540151009>
40. *Bondi A.* // J. Phys. Chem. 1964. V. 68. № 3. P. 441;
<https://doi.org/10.1021/j100785a001>
41. *Wertz D.H.* // J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 16. P. 5316;
<https://doi.org/10.1021/ja00536a033>
42. *Vitkovskaya N.M., Kobychев V.B., Bobkov A.S. et al.* // J. Org. Chem. 2017. V. 82. № 23. P. 12467;
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02263>
43. *Allinger N.L.* // J. Amer. Chem. Soc. 1959. V. 81. № 21. P. 5727;
<https://doi.org/10.1021/ja01530a049>
44. *Stortz C.A.* // J. Phys. Org. Chem. 2010. V. 23. № 12. P. 1173;
<https://doi.org/10.1002/poc.1689>
45. *Vitkovskaya N.M., Orel V.B., Kobychев V.B. et al.* // Intern. J. Quantum Chem. 2020. V. 120. № 9. P. 1;
<https://doi.org/10.1002/qua.26158>
46. *Abramenkov A.V.* Kinet for Windows. 2012. Ver. 0.8.
47. *Ларионова Е.Ю., Витковская Н.М., Кобычев В.Б. и др.* // Журн. структур. химии 2007. Т. 48. № S7. С. 101.
48. *Ларионова Е.Ю., Витковская Н.М., Кобычев В.Б. и др.* // Докл. РАН 2011. Т. 438. № 6. С. 765.
49. *Bordwell F.G., Fried H.E.* // J. Org. Chem. 1991. V. 56. № 13. P. 4218;
<https://doi.org/10.1021/jo00013a027>
50. *Matthews W.S., Bares J.E., Bartmess J.E. et al.* // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. № 24. P. 7006;
<https://doi.org/10.1021/ja00857a010>
51. *Trofimov B.A., Schmidt E.Y., Zorina N.V. et al.* // Adv. Synth. Catal. 2012. V. 354. № 9. P. 1813;
<https://doi.org/10.1002/adsc.201200210>