

## ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

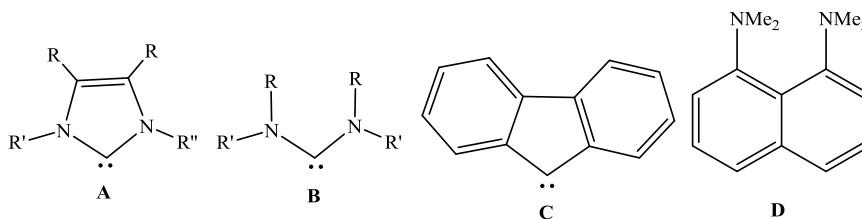
*М. І. Короткіх, В. Ш. Сабєров, Г. Ф. Раєнко\*, Н. В. Глиняна\*, О. П. Швайка\**  
*Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ*  
*\*Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії*  
*ім. Л. М. Литвиненка НАН України, м. Київ*

УДК 547.78+547.79

## СПОРІДНЕНІСТЬ ДО ПРОТОНА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ КАРБЕНІВ

Спорідненість до протона (РА) є одною з важливих характеристик електронодонорної здатності органічних сполук [1-4]. Ці величини визначаються експериментально або розраховуються квантовохімічними методами. Значення цих величин відповідають умовам розчину, але частіше вакууму. В останньому випадку залежність РА від основності за даних умов (температура та розчинник) є зазвичай симбатною. Тим не менш, завдяки простоті знаходження спорідненість до протона є вельми корисною для виявлення рівня електронодонорних властивостей сполук.

Для карбенів величини РА вже використовувалися, але здебільше для простих типів сполук [5-8]. РА гіпотетичного імідазол-2-ілідену **1** ( $R = R' = H$ ) і деяких простіших карбенів розраховано в роботах [6, 9] (табл.1). За Олдером і співр. на MP2 рівні РА цієї ж сполуки 258.4 ккал/моль [9]. Для 1-метил-3-етилімідазол-2-ілідену **1** ( $R = H, R' = Me, R'' = Et$ ) Кукс та ін. отримали експериментально РА 251.3 ккал/моль [10]. Пліго та ДеАльмейда [8] повідомляють для  $C(OH)_2$  РА 217.3 ккал/моль, використовуючи розрахунки на рівні теорії G2(MP2), а в роботах [6,7] у базисах B3LYP/6-31G\* та HF/6-31G\* значення РА 224.4 і 234.0 ккал/моль відповідно. Розрахунки на рівні MP2/DZ//HF/DZ дають РА для  $Ph_2C$  (275.1 ккал/моль) і флуоренілідену (272.5 ккал/моль). Для порівняння з біс(1,8-диметиламіно)нафталіном (одною з протонних губок) HF/6-31G рівень дає суттєво менше значення РА 246,4 ккал/моль [11] (експериментальне значення 246.5 ккал/моль [12]), ніж для гетероциклічних карбенів.



Системи з високими РА також обговорюються в роботах [13-15].

З даних табл. 1 видно, що значення РА сильно залежать від рівня теорії і навіть іноді відрізняються для однакових базисів. Тому зіставлення краще робити при рівних умовах.

Для порівняння методів нами проведено розрахунки на рівні теорії B3LYP5/HF/6-311G та зіставлення результатів з наведеними літературними даними для карбенів. Слід відзначити, що в базисі HF/6-311G значення мало відрізняються від даних B3LYP/6-31G\* для складних структур гетероциклічних та ароматичних карбенів, але дещо поступаються останнім для простих карбенів. В останньому випадку, імовірно, слід використовувати варіант B3LYP/6-31G\*.

В цій роботі поставлено за мету провести розрахунки та зіставлення значень РА для ряду заміщених гетероциклічних карбенів та визначити найелектронодонорніші та найменш електронодонорні з них за вказаним параметром. Результати таких розрахунків можуть мати значення для пошуку найкращих каталізаторів або лігандів в складі комплексів для високоефективного каталізу органічних реакцій [16, 17].

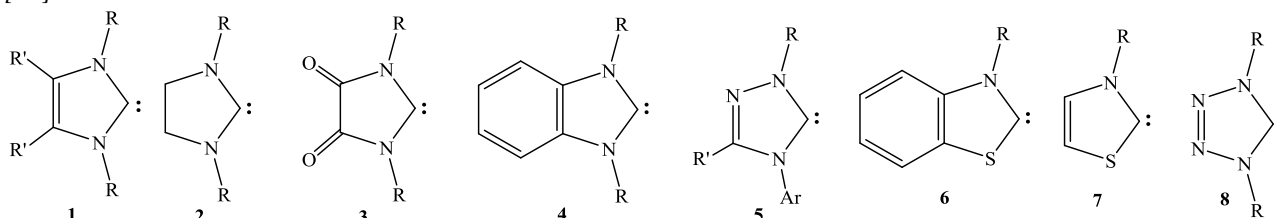
## Протонофільність азоліліденів

Розрахунки спорідненості до протона гетероциклічних карбенів (імідазол-2-ілідену **1**, їх гідрованих аналогів **2**, **3**, бензімідазол-2-ілідену **4**, 1,2,4-триазол-5-ілідену **5**, бензотіазол-2-ілідену **6**, тіазол-2-ілідену **7** та тетразол-5-ілідену **8**) направлено на виявлення зв'язку цих величин зі структурою сполук. Величини РА звичайно змінюються симбатно основності, тому мають значення для передбачення її рівня. Крім того, важливою є оцінка граничних структур за рівнем РА. Останні величини, порівняно з експериментальними даними, повинні відповісти на питання, які типи структур з найвищою та найнижчою РА можуть існувати в стабільному стані. Передбачення в цьому напрямку не завжди легко зробити. Паралельно проводилася оцінка величин адіабатичних енергій синглетно-триплетного розщеплення ( $E_{ST}$ ), які вказують на легкість переходу карбенів в більш реактивний триплетний стан і, таким чином, є одним із критеріїв стабільності цих сполук.

Спорідненості до протона (ккал/моль) ряду карбенів за літературними даними

Сполука (R, R', R'')	РА	Рівень теорії	Літ.	B3LYP/ RHF/6-311G
A (H, H, H)	257.3	DZP/ MP2	[5, 18]	-
A (H, H, H)	258.6	HF/ 6-31G*	[9]	250.2
A (H, H, H)	264.1	MP2	[6]	-
A (H, Me, Me)	258.7	BP86/TZVP	[19]	258.1
A (H, Me, Me)	268.0	B3LYP/6-31+G*	[15]	-
A (H, Me, Et)	251.3 <sup>a</sup>	B3LYP/6-31G*	[10]	259.4
B (H, H)	256.5	HF/ 6-31G*	[7]	250.2
B (H, H)	257.3	HF/ 6-31G*	[9]	-
B (Me, Me)	275.3	HF/ 6-31G*	[9]	267.8
B (Me, Me)	268.6	B3LYP/6-31G*	[20]	-
B (i-Pr, Me)	275.5	B3LYP/6-31G*	[20]	-
B (Me, i-Pr)	272.4	B3LYP/6-31G*	[20]	270.8
B (Me, t-Bu)	274.4	B3LYP/6-31G*	[20]	272.2
C(OH) <sub>2</sub>	224.4	B3LYP/6-31G*	[6]	215.0
C(OH) <sub>2</sub>	234.0	HF/ 6-31G*	[6]	-
C(OH) <sub>2</sub>	217.3	G2 (MP2)	[7]	-
CH <sub>2</sub>	224.6	HF/ 6-31G*	[6]	212.3
CH <sub>2</sub>	207.0	G2(MP2)	[7]	-
CF <sub>2</sub>	212.7	HF/ 6-31G*	[6]	164.8
CF <sub>2</sub>	177.4	G2(MP2)	[7]	-
Ph <sub>2</sub> C	275.1	MP2/DZ//HF/DZ	[7]	272.0
C	272.5	MP2/DZ//HF/DZ	[7]	276.9
NH <sub>3</sub>	209.8	HF/ 6-31G	[11]	-
D	246.4	HF/ 6-31G	[11]	251.1
D	246.7	HF/ 6-31G	[11]	-
D	241.5	HF/ 6-31G	[11]	-

Примітка: <sup>a</sup> Експериментальне значення; РА для CF<sub>2</sub> 172±2 ккал/моль [10], протонної губки D 246.5 ккал/моль [12].



Стерично ускладнені адамантільні, *трет*-бутильні та Діпрр-похідні карбенів **1,2,4** є найосновнішими та найстабільнішими. Тільки Діпрр-заміщений тіазоловмісний карбен типу **7** є стабільним [21]. Навіть його аналог з мезитильною групою спонтанно димеризується. Тетразол-5-іліден **8** навіть з адамантільними групами не вдалося отримати, хоча комплекси тетразоліліденів відомі [22]. Бензімідазол-2-ілідени нагадують за хімічною поведінкою гідровані гетероциклічні карбени та легко димеризуються, за виключенням стерично ускладнених систем [23].

Розрахунки РА проводили за методом DFT (рівень теорії B3LYP5, базисний набір 3-21G (РА-1) та 6-311G (РА-2), (неемпіричний обмежений метод Хартрі-Фока – RHF) (табл. 2).

Як свідчать наведені дані (табл. 1) значення РА в базисі 6-311G менші та ближчі до експериментальних (CF<sub>2</sub>, A (H, Me, Et), D), ніж в базисі 3-21G. Однак, розрахунки в останньому варіанті швидші та зручніші для складних структур. Тому цікаво було спробувати перерахувати дані для базису 3-21G (x) на такі для базису 6-311G (y) на основі лінійної залежності (y = kx, де k – середній коефіцієнт перерахунку за даними двох перших колонок табл. 3, k = 0.975).

З даних табл. 3 видно, що значення, отримані для семи структур при розрахунку в базисі 6-311G, майже співпадають з даними перерахунку за лінійною залежністю (максимальна похибка 0.27 %). Тому всі значення для тих сполук, що отримані тільки в базисі 3-21G, перераховані за лінійною залежністю (дані в дужках, див. табл. 2).

Спорідненості до протона (РА, ккал/моль)<sup>a</sup> та енергії синглет-триплетного розщеплення (E<sub>ST</sub>, ккал/моль)<sup>b</sup> гетероциклічних карбенів

Сполука	R; R, R' або R, Ar, Ar'	PA-1	PA-2	E <sub>ST</sub>
<b>1a</b>	Me, H	265.0	(258.5)	86.4
<b>1b</b>	Mes, H	274.6	267.7	81.8
<b>1c</b>	Dipp, H	275.2	(268.4)	83.5
<b>1d</b>	Ad, H	277.2	(270.4)	88.3
<b>1e</b>	t-Bu, H	269.5	(262.9)	85.5
<b>1f</b>	Dbp, H	274.2	(267.5)	79.1
<b>1g</b>	Dtbp, H	269.6	(263.0)	80.5
<b>1h</b>	F <sub>5</sub> C <sub>6</sub> , H	253.3	(247.1)	61.3
<b>1i</b>	Me, Ph	271.5	(264.8)	70.8
<b>1j</b>	P(t-Bu) <sub>2</sub> , t-Bu	270.4	(263.8)	81.5
<b>1k</b>	P(t-Bu) <sub>2</sub> , Me	266.2	(259.7)	83.3
<b>2a</b>	Mes	273.8	(267.1)	75.0
<b>2b</b>	Ad	276.3	(269.5)	76.7
<b>3</b>	Mes	247.9	241.4	29.6
<b>4a</b>	Me	264.2	(257.7)	79.1
<b>4b</b>	Ad	274.9	(268.1)	76.0
<b>5a</b>	t-Bu, Ph, Ph	265.3	258.1	70.8
<b>5b</b>	t-Bu, Ph, Mes	265.9	(259.4)	71.6
<b>5c</b>	t-Bu, Ph, Dipp	265.0	(258.5)	70.8
<b>5d</b>	t-Bu, Ph, o-Me <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	265.5	(259.0)	74.1
<b>5e</b>	Ad, Ph, Dipp	267.1	(260.5)	70.0
<b>5f</b>	t-Bu, Ph, F <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	257.8	(251.5)	71.1
<b>5g</b>	t-Bu, Ph, F <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	255.4	249.6	71.9
<b>5h</b>	t-Bu, Ph, F <sub>5</sub> C <sub>6</sub>	251.7	245.5	72.3
<b>5i</b>	t-Bu, Ph, p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	252.1	(245.9)	42.5
<b>5j</b>	t-Bu, Ph, 2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	253.6	(247.4)	84.5
<b>5k</b>	Me, H, Me	250.3	(244.2)	85.3
<b>5l</b>	Ph, Ph, Ph	256.4	(250.1)	68.1
<b>6</b>	Me	253.2	247.3	60.2
<b>7a</b>	Me	249.9	244.2	62.4
<b>7b</b>	Dipp	253.2	(247.0)	59.5
<b>8</b>	Me	-	229.4	87.9

Примітка: <sup>a</sup> Величини PA розраховані за методами DFT (B3LYP5, RHF, 3-21G (PA-1) та 6-311G (PA-2))

<sup>b</sup> Величини E<sub>ST</sub> розраховані за методом DFT (B3LYP5, HF, 3-21G)

<sup>c</sup> Ad – адамантил, Mes – мезитил, Dipp – 2,6-діізопропілфеніл, Dbp – 2,6-добензгідрилфеніл, Dtbp – 2,6-ди-трет-бутилфеніл

Таблиця 3

Дані перерахунку величин PA (ккал/моль) карбенів з базису 3-21G на базис 6-311G

Сполука	PA (3-21G)	PA (6-311G)	PA (6-311G) <sup>a</sup>	Похибка, %
<b>1b</b>	274.6	267.7	267.9	0.07
<b>3</b>	247.9	241.4	241.8	0.17
<b>5a</b>	265.3	258.1	258.8	0.27
<b>5f</b>	251.7	245.5	245.5	0
<b>5g</b>	255.4	249.6	249.1	-0.20
<b>6</b>	253.2	247.3	247.0	-0.12
<b>7</b>	249.9	244.2	243.8	-0.16

Примітка: <sup>a</sup> Дані перерахунку величин PA з базису 3-21G на 6-311G

З даних табл. 2 також видно, що найпротонофільнішими сполуками у вказаному ряду є адамантильні похідні імідазоліліденів **1d**, **2b**, **4b** (PA 270.4, 269.5, 268.1 ккал/моль в базисі 6-311G). Наближаються до них ароматичні похідні з Mes, Dipp та Dbp-замісниками (**1b,c,f**, **2a** – PA 267.5–268.4 ккал/моль), дещо менше *трет*-бутильні та *ди-трет*-бутилфосфанільні похідні (262.9–263.8 ккал/моль). 1,2,4-Триазол-5-ілідени – помітно менш протонофільні (для трифенілзаміщеного похідного Ендерса **5l** PA 250.1 ккал/моль, 1-*трет*-бутил-3,4-дифенілзаміщеного 258.1 ккал/моль, найосновніше 1-Ad, 4-Dipp-похідне – PA 260.5 ккал/моль). Нижчою граничною структурою за PA є тетразол-5-іліден **8** (PA 229.4 ккал/моль), далі йде 4,5-діоксоімідазолідин-2-іліден **3** (PA

241,4 ккал/моль). Найнижчі спорідненості до протона серед похідних 1,2,4-триазол-5-іліденів виявляють поки не отримані експериментально 1,4-диметилзаміщене похідне **5k** (РА 244.2 ккал/моль), пентафлуорофенілзаміщена сполука **5f** (РА 245.5 ккал/моль) та *n*-нітрозаміщена сполука **5i** (РА 245.9 ккал/моль). Низькі величини РА також виявляються для тіазоловмісних карбенів **6** (РА 247.3 ккал/моль) та **7** (РА 244.2 ккал/моль). Введення ди-*трет*-бутилфосфанільних замісників біля атома нітрогену (**1j, k**) веде до незначного підвищення величин РА відносно таких *трет*-бутильних похідних (пор. РА для **1e**).

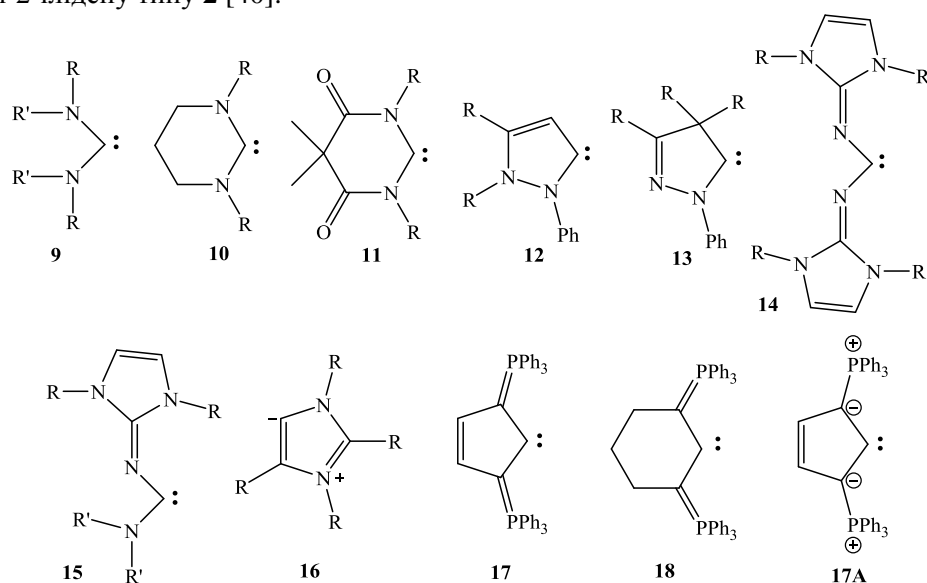
Таким чином, зниженню величин РА сприяє наявність додаткових гетероатомів (нітрогену, сульфуру) в кільці, електроноакцепторних атомів (флуору) або груп (нітро) в ароматичному заміснику. Підвищенню РА сприяють зменшення числа гетероатомів в кільці адамантильні (кращі, ніж *трет*-бутильні) та алкілароматичні (Mes, Dipp) замісники.

Введення електроноакцепторних замісників та зниження ароматичності циклу часто веде до зниження енергії синглет-триплетного розщеплення. Так, для пентафлуорозаміщеної сполуки  $E_{S/T}$  більш ніж на 20 ккал/моль менша, ніж для звичайних ароматично замінених імідазол-2-іліденів. Те ж можна сказати про  $E_{S/T}$  для нітрофенілкарбену **5i** (42.5 ккал/моль), але для динітрофенілзаміщеної сполуки **5j** відбувається додаткова дестабілізація триплетного стану сполуки і  $E_{S/T}$  підвищується до рівня сполуки **5a**. Знижені величини  $E_{S/T}$  характерні для менш ароматичних азоліліденів **6,7** ( $E_{S/T}$  59.5–62.4 ккал/моль) та особливо для неароматичного карбену **3** ( $E_{S/T}$  29.6 ккал/моль). Тим не менш, для електронозбідненого але ароматичного карбену **8**  $E_{S/T}$  висока ( $E_{S/T}$  87.9 ккал/моль).

Слід відзначити також, що карбени **3,8** генерували для отримання комплексів з перехідними металами [24,25], а сполуки **1a-f** [26–32], **1j,k, 2a, 5a-c, e-g, 1, 7b** [21,33–39] виділено в індивідуальному стані.

#### Карбени з підвищеною протоніфілістю

Другою групою сполук, що, як виявилось, здатні проявляти підвищену протоніфілість, є сполуки діамінокарбенового ряду **9,10**, піразол-5-ілідени **12,13**, карбени з дііміновим фрагментом **14,15**, мезойонні карбени **16** та сполуки з фосфорановими фрагментами **17, 18** (табл.4). Електронодонорний вплив на карбеновий центр атомів нітрогену в сполуках **9,10** веде до великих значень РА, але не переважає найвищих РА для імідазол-2-іліденів **1** та імідазолін-2-іліденів **2**. Так, для тетраізопропілдіамінокарбену **9b** РА складає 267.7 ккал/моль. Циклічні похідні 5,6-дигідро-4*H*-піримідин-2-ілідену **10**, особливо алкілароматичні похідні **10a-d** показують значення РА на рівні 267.0–275.4 ккал/моль. Суттєво знижується РА для похідного **11** (258.3 ккал/моль), внаслідок електроноакцепторного ефекту карбонільних груп. В піразолілідені **12** висока протоніфілість, імовірно, зумовлена специфічною донорною дією циклічного гідрозинового фрагменту (РА 276.4 ккал/моль). Ця дія проявляється і в піразолін-5-ілідені **13**, в якому при невисокому РА (253.9 ккал/моль) було виявлено значну циклічну стабілізацію сполуки (19.5 ккал/моль) проти 9.4 ккал/моль для імідазолін-2-ілідену типу **2** [40].



Подальший стрибок у величині РА знаходимо для діімінокарбену **14** та іміноамінокарбену **15** (289.9–296.4 ккал/моль), зумовлений значною електронодонорною дією кон'югованого імідазоліліденімінового фрагменту на карбеновий центр. Але для цих сполук, що поки не

синтезовані, значно знижується енергія синглетно-триплетного розщеплення (один із критеріїв стабільності карбену) та підвищується здатність до димеризації.

Таблиця 4

Спорідненості до протона (РА, ккал/моль)<sup>a</sup> та енергії синглет-триплетного розщеплення (E<sub>СТ</sub>, ккал/моль)<sup>b</sup> карбенів з електродонорними фрагментами

Сполука	R або R, R' (Ar)	PA-1	PA-2	E <sub>СТ</sub>
<b>9a</b>	Me, Me	274.2	(267.8)	38.3
<b>9b</b>	i-Pr, i-Pr	282.5	(275.6)	33.3
<b>9c</b>	Me, Ph	273.5	(266.8)	33.6
<b>10a</b>	Me	273.7	(267.0)	63.8
<b>10b</b>	Mes	282.3	(275.4)	61.6
<b>10c</b>	Dipp	282.0	(275.1)	58.9
<b>10d</b>	Ad	281.9	(275.0)	59.9
<b>11</b>	Mes	264.8	(258.3)	-1.8
<b>12</b>	Me	283.4	(276.4)	46.8
<b>13</b>	Me	260.3	(253.9)	45.0
<b>14</b>	Ph	303.9	(296.4)	14.3
<b>15</b>	Ph, Me	297.2	(289.9)	29.6
<b>16a</b>	Ph	290.6	(283.5)	49.6
<b>16b</b>	Mes	300.2	(292.8)	54.5
<b>17</b>	-	325.2	(317.2)	40.8
<b>18</b>	-	317.2	(309.4)	33.8

Примітка: <sup>a</sup> Величини PA розраховані за методами DFT (B3LYP5, RHF, 3-21G (PA-1) та 6-311G (PA-2))

<sup>b</sup> Величини E<sub>СТ</sub> розраховані за методом DFT (B3LYP5, HF, 3-21G)

Мезойонні карбени **16b** є теж достатньо протонотвірними, особливо сполука **16b** (PA 292.8 ккал/моль), але тетрафенілзаміщена **16a** помітно поступається їй (PA 283.5 ккал/моль).

Для фосфоранів **17, 18** величини PA виявилися найвищими (317.2 і 309.4 ккал/моль відповідно).

Очевидно, що у випадку сполук **16** на зростання протонотвірності впливає полярна будова мезойонних карбенів, а для фосфоранів **17,18** їх ілідна форма. Для мезойонів **16** атом карбону C4, а в фосфоранах **17,18** карбеновий атом карбону несуть певний від'ємний заряд при загальній електронейтральності молекули (вклад ілідної граничної структури типу **17a**).

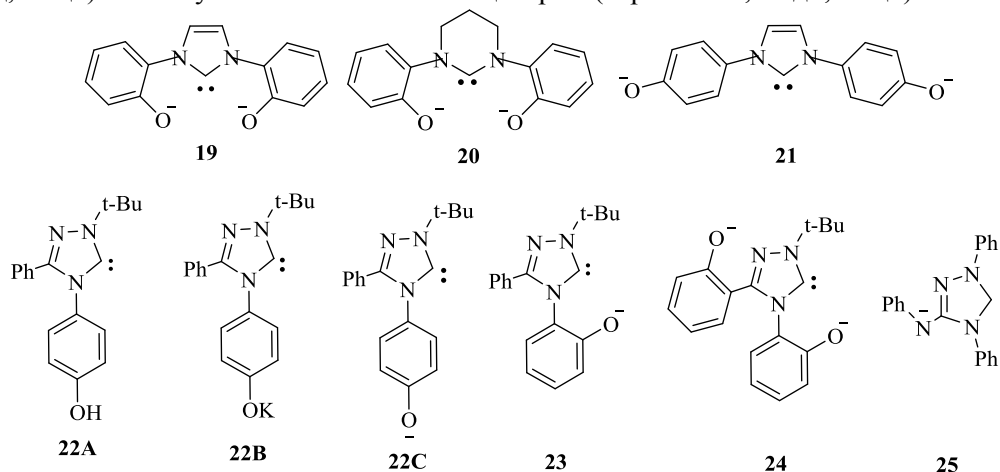
Сполуки **14-18** слід вважати на сьогодні найпротонотвірнішими серед нейтральних карбенів.

Відзначимо, що енергії синглетно-триплетного розщеплення для протонотвірних карбенів **9-18** в цілому помітно менші, ніж для сполук **1-8**, а для деяких структур (**11, 14**) значно менші (табл. 4).

#### Гіперосновні та гіпернуклеофільні карбени (аніонокарбени)

Суттєвий приріст у величині PA спостерігається для ряду карбенів, що містять в своїй структурі аніонні центри (аніонокарбени). Вони можуть існувати в стабільному стані тільки в комплексах з металами.

Можливі два типи таких сполук: сполуки зі слабоосновним аніонним центром (феноксид, фентіоксид, тощо) та сполуки з високоосновним центром (карбаніони, іміди, тощо).



В табл. 5 наведено дані зі спорідненості до протона для подібних карбенових сполук з низькоосновними аніонними центрами, розраховані за методом DFT (B3LYP5, RHF, 6-31G).

## Спорідненості до протона (РА, ккал/моль) ряду оксидо- та імідо-аніонних HBN-карбенів

Сполука	РА	$E_{C-Cu+}$	$E_{C-K+}$
<b>19</b>	462.5	398.6	229.9
<b>20</b>	431.7	346.1	-
<b>21</b>	408.7	286.9	145.8
<b>22A</b>	258.6	145.7	51.4
<b>22B</b>	286.3	172.7	57.4
<b>22C</b>	330.5	220.5	-
<b>23</b>	352.1	271.6	92.2
<b>24</b>	422.1	-	-
<b>25</b>	337.2	221.4	77.1

Примітка. Величини РА,  $E_{C-Cu+}$  та  $E_{C-K+}$  розраховані за методом DFT (B3LYP5, RHF, 6-31G)

Слід відзначити, що гідрокси-форма карбену **22A** (РА 258.3 ккал/моль) знаходиться за протонфільністю майже на рівні родоначальної сполуки без гідроксильної групи **5a** (258.1 ккал/моль), але значно поступається таким для аніонних форм з протийоном **22B** (286 ккал/моль) та без нього **22C** (330 ккал/моль).

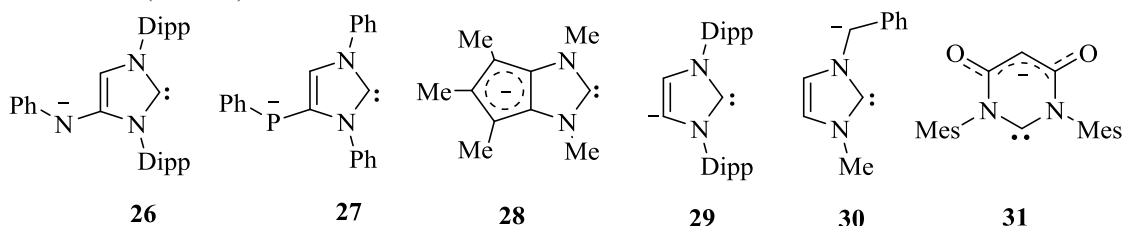
Орто-заміщені сполуки **23,24** – ще протонфільніші (РА 352 і 422 ккал/моль). Беручи до уваги, що РА звичайно змінюються симбатно до основностей, то можна вважати, що вказані сполуки відносяться до найосновніших серед карбенів.

Високі енергії зв'язків вказаних карбенів відзначаються також з іншими катіонами – перехідних та навіть лужних металів. В табл. 5 наведені такі розрахункові енергії з катіонами купруму(I) ( $E_{C-Cu+}$ ) та калію ( $E_{C-K+}$ ). Енергії зв'язків з катіоном купруму(I) – достатньо високі та лише незначно поступаються величинам РА. З катіоном калію значення менші, але вони близькі або значно більші, ніж аналогічна величина для 18-краун-6 (89 ккал/моль) – відомого комплексону калію.

Отже, розрахунки показують, що аніонокарбени можуть бути досить сильними комплексонами катіонів, значно сильнішими за відомі донори електронів. Маючи на увазі зв'язок РА з основністю, такі системи називаємо гіперосновними та гіпернуклеофільними (HBN) [41,42].

Високі основні та нуклеофільні властивості виявляють оксидо-, сульфідо-, фосфідовмісні ароматичні похідні карбенів. Однак, вони характеристичні також для нітрогено- та карбонвмісних та споріднених кон'югованих карбенових систем. З даних табл. 5 видно, що величини РА,  $E_{C-Cu+}$ ,  $E_{C-K+}$  для імідокарбену **25** досить високі. У випадку карбонвмісних HBN-карбенів можливий перенос реакційного центру, коли іноді некарбеновий центр стає найосновнішим.

Звичайно гіперосновні системи нітроген- та карбон-аніонного типу, наприклад **25-31**, існують з катіонами лужних металів. У всіх цих структурах основність карбенових центрів значно підвищується (на 75-120 ккал/моль, DFT, B3LYP5, 3-21G, RHF) відносно нейтральних (наприклад, аніон-протонованих) карбенів завдяки переносу електронної густини з аніонного центру на карбеновий атом (табл. 6).



Таблиця 6

Спорідненості до протона (ккал/моль) ряду карбон- та нітроген-аніонних HBN-карбенів **25-31**, їх некарбенових центрів та аніон-протонованих форм

Сполука	РА (anion-Crb)	РА (non-Crb)	РА (H <sup>-</sup> -anion-Crb)
<b>25</b>	337.2	331.0	260.2
<b>26</b>	347.8	345.5	272.5
<b>27</b>	351.2	337.6	270.6
<b>28</b>	363.5	357.0	278.0
<b>29</b>	361.3	381.9	272.5
<b>30</b>	367.8	382.9	265.7
<b>31</b>	351.4	323.4	258.8

Примітка. Величини РА розраховані за методом DFT (B3LYP5, RHF, 3-21G)

В вищенаведеній сполуці **25** спорідненості до протона РА двох основних центрів стають близькими один до одного ( $C^5$  і  $C^{an}$  331.0 і 337.2 ккал/моль), а у випадку виділеного Данопулосом сполуки **26** [43] (без кристалізаційного розчинника) навіть ближче (347.8 і 345.5 ккал/моль), але карбенові центри основніші. В таких випадках напрямок взаємодії електрофілів з такими карбенами залежить від жорсткості реакційних центрів і може варіюватися для різних партнерів. Відносно аніона **25** в фосфід-аніоні **27** різниця між карбеновим та аніонним центрами стає суттєвішою (13.6 проти 6.2 ккал/моль).

Наприклад, для гіпотетичної біциклічної системи **28** основні центри близькі за величинами РА ( $C^2$  363.5,  $C^{an}$  357.0 ккал/моль) до таких в відомих комплексах **29**. В разі ще не отриманих аніонних карбенів **30** більша РА відноситься до екзоциклічних атомів карбону ( $C^{an}$  381.9,  $C^2$  361.3 ккал/моль і  $C^{an}$  382.9,  $C^2$  367.8 ккал/моль). Для порівняння аніонна азинова система **31** має вище значення РА для карбенового атома  $C^2$  (РА 351.4 ккал/моль), ніж для атома  $C^5$  (323.4 ккал/моль).

У випадку комплексів с катіонами металів величини РА зменшуються значно. Тим не менш, такі комплекси залишаються найосновнішими, порівняно з комплексами нейтральних карбенів. Наприклад, для 4-Li-похідного імідазол-2-ілідену **29** ( $C^2$ ) значення РА становить 284.9 ккал/моль, в той час як для 4-K-похідного 293.3 ккал/моль.

### Експериментальна частина

Спорідненості до протона (РА) та енергії зв'язків карбенів з катіонами купруму(I) ( $E_{C-Cu^+}$ ) та калію ( $E_{C-K^+}$ ) визначалися за загальними енергіями карбенів, відповідних солей та протона або катіона металу. Загальні енергії знаходили шляхом оптимізації структури в рамках методу DFT (базиси B3LYP5, HF/3-21G, 6-31G, 6-311G) у вакуумі при використанні програми Firefly 7.15. Адіабатичні енергії синглет-триплетного розщеплення ( $E_{S/T}$ ) знаходили також за загальними енергіями карбенів в синглетному та триплетному станах.

### Висновки

1. Розрахунки показали, що карбени відрізняються значно за величинами РА, причому основний вклад вносить базисна циклічна структура, менший – замісники.

2. За структурою можна визначити такі типи карбенів:

а) низькоосновні, що містять більше двох атомів нітрогену в циклі, гетероатоми (сульфуру), електроноакцепторні замісники (РА 229-252 ккал/моль);

б) високоосновні, що містять іміно-, аміно- та ілідні групи в циклі, електронодонорні замісники, мезойонні карбени (РА 265-317 ккал/моль);

в) гіперосновні та гіпернуклеофільні (HBN) аніонні карбени (РА 330-462 ккал/моль), в структурі яких має суттєвий вплив аніонний центр (гетероатомний або карбоновий) на карбеновий атом карбону через систему кон'югації навіть при наявності низькоосновних аніонних центрів.

### РЕЗЮМЕ

В статті наводяться дані квантовохімічних розрахунків величин спорідненості до протона (РА) та енергій синглетно-триплетного розщеплення для ряду гетероциклічних та ациклічних карбенів. Показано, що величина РА є функцією типу карбену, типу та положення замісників. Відзначаються три основні типи сполук за рівнем РА: низькоосновні, високоосновні, гіперосновні та гіпернуклеофільні (HBN) карбени.

### РЕЗЮМЕ

В статье приводятся данные квантовохимических расчетов величин сродства к протону (РА) и энергий синглетно-триплетного расщепления для ряда гетероциклических и ациклических карбенов. Показано, что величина РА является функцией типа карбена, типа и положения заместителей. Отмечаются три типа соединений по уровню РА: низкоосновные, высокоосновные, гиперосновные и гипернуклеофильные (HBN) карбены.

### SUMMARY

The article provides the data of quantum-chemical calculations of the proton affinity (РА) and the energy of the singlet-triplet splitting for a number of heterocyclic and acyclic carbenes. It is shown that the value of РА is a function of the carbene type, type and position of substituents. There have been three types of compounds on the level of РА: low basic, highly basic and hyperbasic and hypernucleophilic (HBN) carbenes.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Lias S.O. Evaluated Gas Phase Basicities and Proton Affinities of Molecules; Heats of Formation of Protonated Molecules / S.O. Lias, J.F. Liebman, R.D. Levin // J. Phys. Chem. Ref. Data.– 1984.– Vol. 13.– P. 695–796.

2. Lias S.G. Gas-phase ion and neutral thermochemistry / S.G. Lias, J.E. Bartmess, J.F. Liebman, J.L. Holmes, R.D. Levin, W.G. Mallard // *J. Phys. Chem. Ref. Data.* – 1988. – Vol. 17, Suppl. I. – P. 1-861.
3. Maxwell J.L. Mechanism of the rhodium porphyrin-catalyzed cyclopropanation of alkenes / J.L. Maxwell, K.C. Brown, D.W. Bartley, T. Kodadek // *Science.* – 1992. – Vol. 256. – P. 1544–1547.
4. Martin-Matute, B. Intramolecular reactions of alkynes with furans and electron rich arenes catalyzed by PtCl<sub>2</sub>: The role of platinum carbenes as intermediates // B. Martin-Matute, C. Nevado, D.J. Cardenas, A.M. Echavarren // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125. – P. 5757–5766.
5. Dixon D.A. Electronic Structure of a Stable Nucleophilic Carbene / D.A. Dixon, A.J. Arduengo // *J. Phys. Chem.* – 1991. – Vol. 95. – P. 4180–4182.
6. Hopkinson A.C. Substituent effects in carbocations CX', CHX", and CH<sub>2</sub>X', and in singlet and triplet carbenes CHX. Proton affinities of singlet carbenes / A.C. Hopkinson, M.H. Lien // *Can. J. Chem.* – 1985. – Vol. 63. – P. 3582–3586.
7. Hopkinson A.C. Substituent effects at silicon in cations Si<sup>x+</sup>, HSi<sup>x+</sup>, and H<sub>2</sub>SiX<sup>+</sup>, and in radicals H<sub>2</sub>SiX<sup>+</sup> // A.C. Hopkinson, M.H. Lien // *Can. J. Chem.* – 1989. – Vol. 67. – P. 991–997.
8. Pliego J.R. Absolute proton affinity and basicity of the carbenes CH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>, CCl<sub>2</sub>, C(OH)<sub>2</sub>, FCOH, CPh<sub>2</sub> and fluorenylidene / J.R. Pliego, W.B. DeAlmeida // *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* – 1997. – Vol. 93. – P. 1881.
9. Alder R.W. Diaminocarbenes; Calculation of Barriers to Rotation about Ccarbene-N Bonds, Barriers to Dimerization, Proton Affinities, and <sup>13</sup>C NMR Shifts / R.W. Alder, M.E. Blake, J.M. Oliva // *J. Phys. Chem. A* – 1999. – Vol. 103. – P. 11200–11211.
10. Chen H. Proton Affinities of N-Heterocyclic Carbene Super Base / H. Chen, D. R. Justes, R. G. Cooks // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 18. – P. 3949–3952.
11. Platts J.A. Ab Initio Studies of Proton Sponges: 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalene / J.A. Platts, S.T. Howard, K. Woznyak // *J. Org. Chem.* – 1994. – Vol. 59. – P. 4647–4651.
12. Lau Y.K. Gas-Phase Basicities of N-Methyl Substituted 1,8-Diaminonaphthalenes and Related Compounds / Y.K. Lau, P.P.S. Saluja, P. Kebarle, R.W. Alder // *J. Am. Chem. Soc.* – 1978. – Vol. 100. – P. 7328–7333.
13. Klein S., Carbodicarbenes and Related Divalent Carbon(0) Compounds / S. Klein, R. Tonner, G. Frenking // *Chem. Eur. J.* – 2010. – № 16. – P. 10160–10170.
14. Kassae M.Z. A DFT study on pyridine-derived N-heterocyclic carbenes / M.Z. Kassae, F.A. Shakib, M.R. Momeni, M. Ghambarian, S.M. Musavi // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65. – P. 10093–10098.
15. Amani J. Substituted six-membered ring carbenes: the effects of amino and cyclopropyl groups through DFT calculations / J. Amani, S. M. Musavi // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67. – P. 749–754.
16. Короткіх М.І. Карбеновий та карбенокомплексний катализ органічних реакцій / М.І. Короткіх, О.П. Швайка. – Донецьк: ДонНУ, 2013. – 372 с.
17. Korotkikh N.I. Organic reactions catalysis by carbenes and metal carbene complexes / N.I. Korotkikh, O.P. Shvaika. – Lambert Academic Publishing: Saarbrucken. – 2015. – 385 p.
18. Dixon D.A. Lias S.G. In *Molecular Structure and Energetics* / Liebman, J. F., Greenberg, A., Eds. – VCH Publishers: Deerfield Beach, FL, 1987. – Vol. 2, Chapter 7. – P. 269.
19. Phukan A.K. Stabilization of cyclic and acyclic carbon(0) compounds by differential coordination of heterocyclic carbenes: a theoretical assessment / A. K. Phukan, A. K. Guha // *Dalton Trans.* – 2012. – Vol. 41. – P. 8973–8981.
20. Lo R. First principle studies toward the design of a new class of carbene superbases involving intramolecular H...p interactions / R. Lo, B. Ganguly // *Chem. Commun.* – 2011. – Vol. 47. – P. 7395–7397.
21. Arduengo A.J. Stable Thiazol-2-ylidene and Its Dimer / A.J. Arduengo, J.R. Goerlich, W.A. Marshall // *J. Liebigs Ann.* – 1997. – P. 365–374.
22. Короткіх, Н.І. Стабільні азольні карбени в органічному синтезі / Н.І. Короткіх, Н.В. Глиняная, Г.Ф. Раенко, О.П. Швайка // В монографії "Хімія і біологічна активність азолов (избранные обзоры)" ред. В. Броварец, В. Зябрев. – LAP Lambert Academic Publishing. – 2014. – 449 p. – P. 423–449.
23. Hahn F.E. Evidence for an Equilibrium between an N-heterocyclic Carbene and Its Dimer in Solution / F.E. Hahn, L. Wittenbecher, D. Le Van, R. Fröhlich // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2000. – Vol. 39, № 3. – P. 541–544.
24. Braun M. An N-Heterocyclic Carbene Ligand with an Oxalamide Backbone / M. Braun, W. Frank, G. J. Reiss, C. Ganter // *Organometallics.* – 2010. – Vol. 29. – P. 4418–4420.
25. Schaper L.-A. Synthesis and comparison of transition metal complexes of abnormal and normal tetrazolylienes: A neglected ligand species / L.-A. Schaper, X. Wei, P. J. Altmann, K. Öfele, A. Pöthig, M. Drees, J. Mink, E. Herdtweck, B. Bechlars, W.A. Herrmann, F.E. Kühn // *Inorg. Chem.* – 2013. – Vol. 52, № 12. – P. 7031–7044.
26. Arduengo A.J. A stable crystalline carbene / A.J. Arduengo, R.L. Harlow, M. Kline // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1991. – Vol. 113. – P. 361, 362.
27. Arduengo A.J. Electronic Stabilization of Nucleophilic Carbenes / A.J. Arduengo, H.V.R. Dias, R.L. Harlow, M. Kline // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1992. – Vol. 114. – P. 5530–5534.
28. Arduengo A.J. Imidazolylidene, imidazolinylienes and Imidazolidines / A.J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H.A. Craig, J.R. Goerlich, W.J. Marshall, M. Unverzagt // *Tetrahedron.* – 1999. – Vol. 55. – P. 14523–14534.
29. Arduengo A.J. Photoelectron Spectroscopy of a Carbene/Silylene/Germylene Series / A.J. Arduengo, H. Bock, H. Chen, M. Denk, D.A. Dixon, J.C. Green, W.A. Herrmann, N.L. Jones, M. Wagner, R. West // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – Vol. 116. – P. 6641–6649.



30. Marchenko A.P. Direct synthesis of N-phosphanyl-heterocyclic carbenes / A.P. Marchenko, H.N. Koidan, I.I. Pervak, A.N. Huryeva, E.V. Zarudnitskii, A.A. Tolmachev, A.N. Kostyuk // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 494–496.
31. Meiries S. [Pd(IPr\*OMe)(acac)Cl]: Tuning the N-Heterocyclic Carbene in Catalytic C–N Bond Formation / S. Meiries, K. Speck, D.B. Cordes, A.M.Z. Slawin, S.P. Nolan // *Organometallics.* – 2013. – Vol. 32, No 1. – P. 330–339.
32. Saberov V. Sh. Exceptionally efficient catalytic hydrodechlorination of persistent organic pollutants: application of new sterically shielded palladium carbene complexes / V. Sh. Saberov, D.A. Evans, N.I. Korotkikh, A.H. Cowley, T.M. Pekhtereva, A.F. Popov, O.P. Shvaika // *Dalton Trans.* – 2014. – Vol. 43, № 43. – P. 18117–18122.
33. Enders D. Preparation, structure and reactivity of 1,3,4-triphenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ylidene, a new stable carbene / D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J.H. Teles, J.P. Melder, K. Ebel, S. Brode // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1995. – Vol. 34, № 9. – P. 1021–1023.
34. Короткіх М.І. Нові підходи до синтезу стабільних гетероароматичних карбенів / М.І. Короткіх, Г.Ф. Раєнко, О.П. Швайка // *Доп. НАН України.* – 2000. – № 2. – С. 135–140.
35. Stable Carbenes. Synthesis and Properties of Benzimidazol-2-ylidenes / N.I. Korotkikh, G.F. Raenko, T.M. Pekhtereva, O.P. Shvaika, A.H. Cowley, J.N. Jones // *Rus. J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 42, № 12. – P. 1822–1833.
36. Synthesis of 1,2,4-Triazol-5-ylidenes and Their Interaction with Acetonitrile and Chalcogens / N.I. Korotkikh, G.F. Rayenko, O.P. Shvaika, T.M. Pekhtereva, A.H. Cowley, J.N. Jones, C.L.B. Macdonald // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 14. – P. 5762–5765.
37. Tandem transformations of 1,2,4-triazol-5-ylidenes into 5-amidino-1,2,4-triazoles / N.I. Korotkikh, N.V. Glinyanaya, A.H. Cowley, J.A. Moore, A.V. Knishevitsky, T.M. Pekhtereva, O.P. Shvaika // *ARKIVOC.* – 2007. – № 16. – P. 156–172.
38. Reaction of 1-*tert*-butyl-3,4-diphenyl-1,2,4-triazol-5-ylidenes with a malonic ester / N.I. Korotkikh, A.H. Cowley, J.A. Moore, N.V. Glinyanaya, I.S. Panov, G.F. Rayenko, T.M. Pekhtereva, O.P. Shvaika // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – № 1. – P. 195–199.
39. Synthesis of sterically shielded stable carbenes of the 1,2,4-triazole series and their corresponding palladium complexes: efficient catalysts for chloroarene hydrodechlorination / N.V. Glinyanaya, V.Sh. Saberov, N.I. Korotkikh, A.H. Cowley, R.R. Butorac, D.A. Evans, T.M. Pekhtereva, A.F. Popov, O.P. Shvaika // *Dalton Trans.* – 2014. – Vol. 43, № 43. – P. 16227–16237.
40. Порівняльна оцінка стабілізації кон'югованих і ароматичних сполук за ентальпіями ізодезмічних реакцій / М.І. Короткіх, А.В. Кисельов, Г.Ф. Раєнко, Й.О. Опейда, О.П. Швайка // *Праці наук. тов. ім. Т.Г. Шевченка, Сер. Хемія.* – 2008. – Т. 21. – С. 7 – 63.
41. Danopoulos A.A. Janus-type organopotassium chemistry observed in deprotonation of mesoionic imidazolium aminides and amino N-heterocyclic carbenes: coordination and organometallic polymers / A.A. Danopoulos, P. Braunstein // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol. 50. – P. 3055–3057.

*Поступило до редакції 30.08.2016 р.*

**М. В. Качаєва, С. Г. Пільо, С. В. Попільніченко,  
В. М. Прокопенко, В. С. Броварець**

**Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, м. Київ**

УДК: 547.787.1

## СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 5-АМІНО-1,3-ОКСАЗОЛ-4-КАРБОНІТРИЛІВ

Розвиток хімії функціональних похідних 1,3-оксазолу зумовлений успішним пошуком серед них похідних біоактивних препаратів. Зокрема, в останні роки опубліковано ряд робіт, присвячених біологічній активності похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів, які виявилися ефективними інгібіторами піруваткінази [1], протеїнкінази СК2 [2], аміноглікозидмодифікуючих ферментів [3], моноаміноксидази [4], ліпоксигенази [5, 6], РНР(2) [7], а також проявили протипухлинну [8, 9] та антимікробну [10] активність.

Відомо також, що фармакологічна дія синтетичних лікарських препаратів значною мірою визначається структурою фармакофорних фрагментів, що входять до їх складу. Враховуючи високу біологічну активність 2-аміноетиламінів, поєднану з гетероциклічними фрагментами, такими як піридо[2,3-*d*]піридазин-5(6*H*)-он [11], 1,3,5-триазин [12] та тієно[2,3-*d*]піримідин [13], перспективним є синтез інших гетероциклів, зокрема похідних 1,3-оксазолу, які містять залишки таких амінів.

Для одержання сполук **3** нами використана реакція дихлороакрилонітрилів **1** з 2-аміноетиламінами **2**, яка описана раніше для іншого типу амінів [14]. Нами встановлено, що така взаємодія відбувається при кімнатній температурі у сухому тетрагідрофурані при змішуванні