



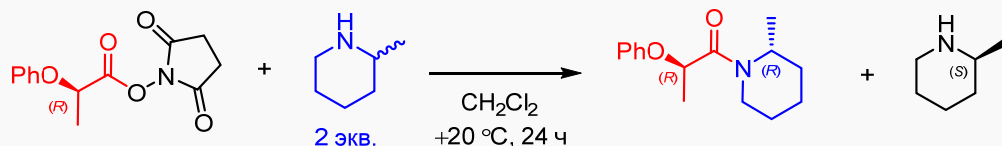
ИОС УрО РАН

## DFT-МОДЕЛИРОВАНИЕ СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОГО АЦИЛИРОВАНИЯ РАЦЕМИЧЕСКОГО 2-МЕТИЛПИПЕРИДИНА СУКЦИНИМИДИЛ-(R)-2-ФЕНОКСИПРОПИОНАТОМ

С. А. Вакаров, М. А. Королёва, Г. Л. Левит, В. П. Краснов  
[savakarov@ios.uran.ru](mailto:savakarov@ios.uran.ru)

Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского УрО РАН, 620108,  
Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской / Академическая, 22 / 20

Одним из методов получения индивидуальных энантиомеров аминов является кинетическое разделение (КР) рацематов в ходе ацилирования. Моделирование процессов КР с использованием современных квантово-химических методов, таких как теория функционала плотности (DFT), представляется нам удобным подходом к пониманию механизмов стереоселективности и позволяет найти рациональные подходы к созданию новых разделяющих агентов для КР.



Ранее нами была продемонстрирована пригодность метода COSMO-B3LYP-D3-gCP/def2-TZVP//B3LYP-D3-gCP/def2-SVP для объяснения причин стереоселективности ацилирования гетероциклических аминов хлорангидридами хиральных 2-оксикислот. В настоящей работе нами проведено моделирование КР (*RS*)-2-метилпиперидина (*R*)-сукцинимидил-2-феноксипропионатом на уровне теории CPCM-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-B3LYP-D3-gCP/def2-TZVP//B3LYP-D3-gCP/def2-SVP.

Геометрия диастереомерных переходных состояний (ПС) ацилирования 2-метилпиперидина рассчитана исходя из предположения о согласованном смешанном S<sub>N</sub>1-S<sub>N</sub>2-подобном механизме реакции. По данным расчета преимущественно образуется (*R,R*)-амид, что совпадает с экспериментальным результатом. Расчетная разница свободных энергий Гиббса активации 6.64 кДж/моль (рис. 1) (фактор селективности  $s = 15$ ) хорошо согласуется с экспериментальным значением 6.9 кДж/моль ( $s = 17$ ).

DFT-моделирование ацилирования показало, что наблюдаемая селективность обусловлена пространственными затруднениями вблизи реакционного центра, которые возникают между атомом азота амина и атомами кислорода карбонильной группы ацильного фрагмента. В соответствии с результатами визуализации в рамках возможностей метода 3D NCIPLOT обнаружено, что эти пространственные затруднения сильнее выражены в (*R,S*)-ПС. Другой причиной наблюдаемой селективности может быть водородная связь NH...O=C сукцинимидного фрагмента в (*R,S*)-ПС. Кроме того, в (*R,R*)-ПС дисперсионные CH/π-взаимодействия выражены сильнее, что снижает величину разности свободных энергий Гиббса активации.

Таким образом, метод CPCM-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-B3LYP-D3-gCP/def2-TZVP//B3LYP-D3-gCP/def2-SVP продемонстрировал высокую сходимость с экспериментальными данными и удобен для объяснения механизмов стереоселективности ацилирования алкиламинов активированными эфирами 2-арилосукцинимидов.

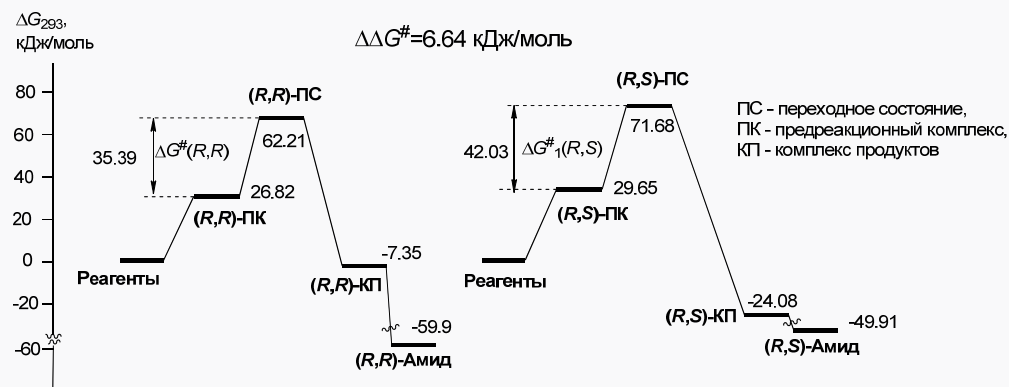


Рисунок 1. Расчетная координата реакции ацилирования (*RS*)-2-метилпиперидина (*R*)-сукцинимидил-2-феноксипропионатом в дихлорметане при +20 °С.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 19-13-

00001