

Расчёт параметров спектров ЯМР нового класса фторированных по бензольному кольцу 3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазинов

Состав коллектива

Ткачев Алексей Васильевич — профессор кафедры органической химии ФЕН НГУ/заведующий Лабораторией терпеновых соединений НИОХ СО РАН, доктор химических наук, профессор (atkachev@nioch.nsc.ru)

Научное содержание работы

Постановка задачи

3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазины представляют интерес как биологически активные вещества. Синтез новых производных этого ряда требует разработки новых синтетических приёмов и надёжных методов установления строения молекул этих веществ по данным молекулярной спектроскопии. Изучение структуры разнообразных производных этой группы требует использования новых спектро-структурных корреляций в ряду фторированных 3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазинов.

Современное состояние проблемы

Новые предложенные методы получения частично фторированных 3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазинов могут приводить к образованию разных по химической структуре веществ, для которых наборы спектральные параметры не позволяют однозначно установить строение молекул, а известные расчётные схемы не дают удовлетворительных результатов в части предсказания параметров спектров ЯМР.

Подробное описание работы, включая используемые алгоритмы

Фторированные по бензольному кольцу 3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазины исследованы методом ядерного магнитного резонанса. Измерены значения химических сдвигов ядер ^{13}C и ^{19}F , а также величины констант спин-спинового взаимодействия $^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$, $^{13}\text{C}-^1\text{H}$. Химические сдвиги ядер ^{13}C и величины констант спин-спинового взаимодействия $J_{\text{C-H}}$ and $J_{\text{C-F}}$ определены путём сравнения протон-связанных спектров ЯМР ^{13}C (режим «монорезонанса») и спектров ЯМР ^{13}C , зарегистрированных в условиях широкополосной («шумовой») развязки от протонов. Гетероядерная корреляция $^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$ выполнена «вручную» путём сравнения величин констант спин-спинового взаимодействия $^1J_{\text{C-F}}$, измеренных в спектрах ЯМР ^{13}C и по сателлитам ^{13}C в спектрах ЯМР ^{19}F соответствующих соединений.

Оптимизация геометрии фторированных по бензольному кольцу 3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазинов выполнялась методом функционала плотности (DFT) с использованием гибридного обменно-корреляционного функционала B3LYP в базе aug-cc-pVTZ с использованием программного пакета ORCA¹. Влияние растворителя учитывалось в рамках модели поляризуемого континуума (PCM)². Параметры спектров ЯМР вычислялись с помощью пакета квантово-химических программ Dalton^{3,4} (B3LYP/aug-cc-pVTZ-PCM). Химические сдвиги ядер ^{13}C пересчитаны относительно тетраметилсилана, для которого расчёты были выполнены тем же самым методом (B3LYP/aug-cc-pVTZ-PCM) и скорректированы с учётом экспериментального значения для гексафторбензола (δ_{C} 139.4 м.д.)⁵.

Полученные результаты

Для ряда характеристичных представителей нового класса фторированных по бензольному кольцу 3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазинов осуществлён детальный анализ спектров ЯМР и выполнено полное отнесение сигналов. Проведены расчёты спектральных параметров для экспериментально исследованных соединений

1 Neese, F. **The ORCA program system**. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2, 73–78.

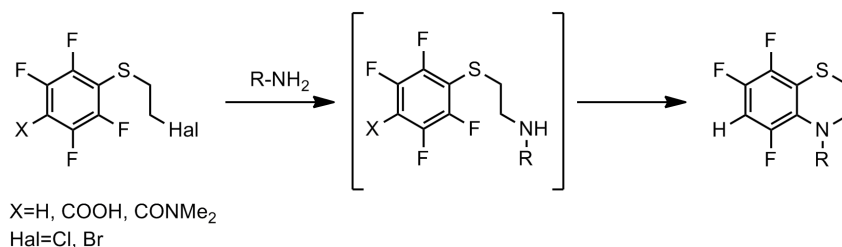
2 Foresman, J. B.; Keith, T. A.; Wiberg, K. B.; Snoonian, J.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 16098.

3 Dalton, a Molecular Electronic Structure Program, Release Dalton2015.0 (2015); <http://daltonprogram.org>

4 Aidas, K.; Angeli, C.; Bak, K. L.; Bakken, V.; Bast, R.; Boman, L.; Christiansen, O.; Cimiraglia, R.; Coriani, S.; Dahle, P.; Dalskov, E. K.; Ekström, U.; Enevoldsen, T.; Eriksen, J. J.; Ettenhuber, P.; Fernández, B.; Ferrighi, L.; Fliegl, H.; Frediani, L.; Hald, K.; Halkier, A.; Hättig, C.; Heiberg, H.; Helgaker, T.; Hennum, A. C.; Hettner, H.; Hjertenæs, E.; Høst, S.; Høyvik, I.-M.; Iozzi, M. F.; Jansik, B.; Jensen, H. J. Aa.; Jonsson, D.; Jørgensen, P.; Kauczor, J.; Kirpekar, S.; Kjærgaard, T.; Klopper, W.; Knecht, S.; Kobayashi, R.; Koch, H.; Kongsted, J.; Krapp, A.; Kristensen, K.; Ligabue, A.; Lutnæs, O. B.; Melo, J. I.; Mikkelsen, K. V.; Myhre, R. H.; Neiss, C.; Nielsen, C. B.; Norman, P.; Olsen, J.; Olsen, J. M. H.; Osted, A.; Packer, M. J.; Pawłowski, F.; Pedersen, T. B.; Provasi, P. F.; Reine, S.; Rinkevicius, Z.; Ruden, T. A.; Ruud, K.; Rybkin, V.; Salek, P.; Samson, C. C. M.; Sánchez de Merás, A.; Saue, T.; Sauer, S. P. A.; Schimmelpfennig, B.; Sneskov, K.; Steindal, A. H.; Sylvester-Hvid, K. O.; Taylor, P. R.; Teale, A. M.; Tellgren, E. I.; Tew, D. P.; Thorvaldsen, A. J.; Thøgersen, L.; Vahtras, O.; Watson, M. A.; Wilson, D. J. D.; Ziolkowski, M.; Ågren, H. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* **2014**, 4, 269.

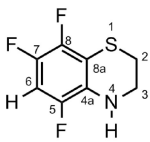
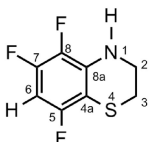
5 Ovenall, D. W.; Chang, J. J. *J. Magn. Reson.* **1977**, 25, 361.

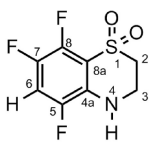
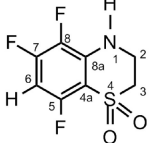
методом функционала плотности (B3LYP/aug-cc-pVTZ-PCM) и показано, что теоретически рассчитанные значения согласуются с экспериментом только для одного ряда структур. Полученные данные позволили подтвердить механизм протекания новой реакции сборки бициклической системы фторированных 3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазинов как двухстадийного процесса, который включает на первой стадии замещение атома галогена на аминогруппу в боковой цепи (2-галогенэтил)-2,3,5,6-тетрафторфенилсульфидов, сульфоксидов или сульфонов с последующим внутримолекулярным аминодифторированием — замещением атома фтора в тетрафторбензольном фрагменте под действием образующейся на первой стадии аминогруппы:

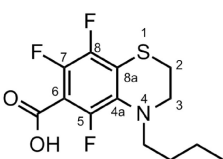
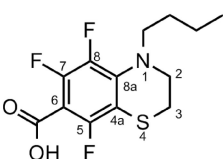


Иллюстрации, визуализация результатов

Таблица. Экспериментальные и рассчитанные (DFT — B3LYP/aug-cc-pVTZ-PCM) химические сдвиги ядер ¹³C и ¹⁹F (δ, м.д.) для ряда характеристичных производных 5,7,8-трифтор-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]тиазина и соответствующих альтернативных структур типа 5,6,8-трифтор-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]тиазина.

<i>i</i>	δ ^{<i>i</i>} (exp.)				
		δ ^{<i>i</i>} (calc.)	Δδ [*]	δ ^{<i>i</i>} (calc.)	Δδ [*]
C4a	126.82	125.5	-1.3	101.2	-25.6
C5	145.11	145.7	0.6	155.3	10.2
C6	100.26	96.0	-4.3	86.8	-13.5
C7	140.91	141.9	1.0	148.9	8.0
C8	143.04	144.2	1.2	135.9	-7.1
C8a	107.73	110.2	2.5	130.4	22.7
F5	23.3	17.8	-5.5	45.5	22.2
F7	10.1	8.6	-1.5	19.5	9.4
F8	17.6	18.2	0.6	-10.4	-28.0

<i>i</i>	δ ^{<i>i</i>} (exp.)				
		δ ^{<i>i</i>} (calc.)	Δδ [*]	δ ^{<i>i</i>} (calc.)	Δδ [*]
C4a	131.58	129.7	-1.9	109.4	-22.2
C5	144.60	145.2	0.6	157.6	13.0
C6	107.87	105.2	-2.7	87.9	-20.0
C7	138.65	140.0	1.3	153.5	14.9
C8	143.36	145.6	2.2	134.9	-8.5
C8a	112.94	114.5	1.6	134.5	21.6
F5	27.9	24.0	-3.9	48.0	20.1
F7	9.3	7.8	-1.5	32.7	23.4
F8	15.5	17.3	1.8	-6.5	-22.0

<i>i</i>	$\delta^i(\text{exp.})$				
		$\delta^i(\text{calc.})$	$\Delta\delta^i$ *	$\delta^i(\text{calc.})$	$\Delta\delta^i$ *
C4a	130.56	126.2	-4.4	104.0	-26.6
C5	149.78	144.7	-5.1	148.0	-1.8
C6	105.28	99.0	-6.3	89.8	-15.5
C7	142.43	136.3	-6.1	145.7	3.3
C8	142.70	137.1	-5.6	132.3	-10.4
C8a	120.99	121.7	0.7	133.9	12.9
F5	38.0	29.5	-8.5	50.0	12.0
F7	10.5	11.3	0.8	19.7	9.2
F8	20.0	11.7	-8.3	-4.0	-24.0
COOH	166.40	157.7	-8.7	157.1	-9.3

Примечание к таблице: * $\Delta\delta^i = \delta^i(\text{calc.}) - \delta^i(\text{exp.})$

Эффект от использования кластера в достижении целей работы

Оптимизация геометрии и расчёт параметров спектров ЯМР на уровне DFT/B3LYP в базисе aug-cc-pVTZ требует значительных ресурсов как оперативной памяти, так и процессорного времени. Вычисления на кластере НГУ позволили получить результаты молекулярного моделирования, которые было бы невозможно получить за разумное время при работе на обычных рабочих станциях.

Перечень публикаций, содержащих результаты работы

Kondratyev, Andrey S.; Shteingarts, Vitalij D.; Litvak, Vladimir V.; Tretyakov, Evgeny V.; Tkachev, Alexey V. **Domino reaction of (2-haloethyl)polyfluorophenyl sulfides, sulfoxides, and sulfones with ammonia or amines: one-pot synthesis of 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazines polyfluorinated at the benzene ring and the corresponding 1-oxides and 1,1-dioxides.** *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2017. — Vol. 53, No. 12 — P. 1350–1361. DOI: [10.1007/s10593-018-2217-y](https://doi.org/10.1007/s10593-018-2217-y) (IF=0.893).