

## Отчет о проделанной работе с использованием оборудования ИВЦ НГУ

### Аннотация

Настоящий проект посвящен исследованию ранее не описанной в литературе молекулярной перегруппировки 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксальдегида в 6-бензоил-тетразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он по типу Димрота. Предполагается, что отличием обнаруженной нами перегруппировки от классической перегруппировки Димрота является способ рециклизации после разрыва гетероциклического кольца: происходит взаимодействие той же самой аминогруппы с другой кетогруппой. Подобный способ рециклизации в литературе не встречается. Актуальность данной работы обусловлена тем, что обнаруженная нами перегруппировка может стать ключом к легкому пути синтеза потенциально биологически активных соединений. Квантово-химически рассчитаны полные энергии основных состояний для различных таутомеров исходных соединений и продуктов перегруппировок.

### Тема работы

Исследование новой перегруппировки тетразоло[1,5-а]пиримидинов по типу Димрота.

### Состав коллектива

Александрова Надежда Владимировна, м.н.с. НИОХ СО РАН.

### Информация о гранте

РФФИ 18-33-00172 мол\_а «Исследование новой перегруппировки тетразоло[1,5-а]пиримидинов по типу Димрота», рук. Александрова Н.В. (2018-2020)

### Научное содержание работы

#### Постановка задачи.

Проект направлен на решение фундаментальной проблемы органической химии, заключающейся в исследовании молекулярной перегруппировки тетразолопиримидинов по типу Димрота. Объектами исследования станут 7-оксо-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксальдегиды. Замещенные пиримидины являются важными молекулами для создания биологически активных соединений [1], в сфере синтетической и координационной химии [2,3], а также в создании новых материалов [4]. Исследование реакций перегруппировки по типу Димрота является фундаментальной задачей, интерес к которой в последние годы не ослабевает в связи с возможностью применения таких перегруппировок при синтезе новых биологически активных гетероциклических соединений. Актуальность данной работы обусловлена тем, что обнаруженная нами перегруппировка может стать ключом к легкому пути синтеза потенциально биологически активных соединений.

[1] S. Fujii, T. Kobayashi, A. Nakatsu, H. Miyazawa, H. Kagechika, Chem. Pharm. Bull., 2014, 62, 700–708

[2] D. Meyer, M. A. Taige, A. Zeller, K. Hohlfeld, S. Ahrens, T. Strassner, Organometallics, 2009, 28, 2142–2149

[3] T. D. Nixon, A. J. Gamble, R. J. Thatcher, A. C. Whitwood, J. M. Lynam, Inorg. Chim. Acta, 2012, 380, 252–260

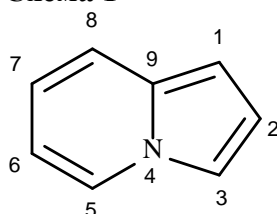
[4] S. S. Gunathilake, H. D. Magurudeniya, P. Huang, H. Nguyen, E. A. Rainbolt, M. C. Stefan and M. C. Biewer, Polym. Chem., 2013, 4, 5216

### Современное состояние проблемы.

Гетеротрифункциональные 2-азидо-4(5,6)-пиримидины являются малоизученными соединениями по сравнению с другими аналогичными азаароматическими соединениями. Они несомненно представляют синтетический интерес, учитывая разнообразные термические и фотохимические превращения (гетеро)арилазидов [1,2]. Особенностью

азидопиримидинов, как и других азаароматических соединений с азидной группой в  $\alpha$ -положении к атому азота, является равновесие между открытой (азидной) и аннелированной (тетразольной) формами – азидо-тетразольная таутомерия [3,4]. Тетразолопиримидины - это химические соединения, структурно похожие на азолазины с мостиковым атомом азота. К настоящему времени для азолазинов накоплен обширный эмпирический материал по реакциям раскрытия бициклической системы. В зависимости от условий реакции, расположения гетероатомов в циклах, наличия и характера замещения возможно расщепление различных связей пяти- либо шестичленного кольца [5].

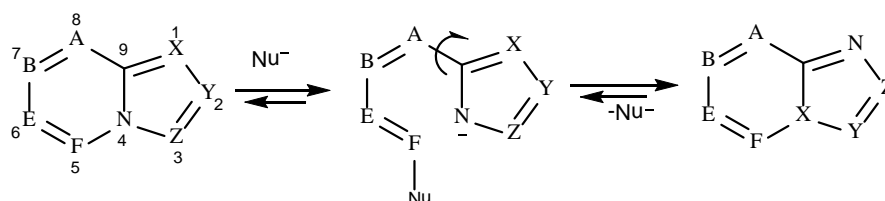
**Схема 1**



Раскрытие шестичленного кольца таких бициклов сопровождается образованием новой связи между атомом бывшего кольца и некоторым внешним атомом, который может быть первоначально как связан, так и не связан с циклом. Иницирующая стадия процесса — смещение неподеленной пары с нуклеофильного экзо-; прототипом этой реакции, следовательно, можно считать нуклеофильное замещение.

Большинство работ, посвященных раскрытию и перегруппировкам азаиндолизинов, описывают процесс экзо-разрыва связи 5 - 4. Одним из самых известных примеров этого типа раскрытия является перегруппировка Димрота, показанная на схеме 2

**Схема 2**



Основные закономерности этой рециклизации суммированы в обзорах [5,6]. Перегруппировка наиболее легко происходит при наличии аза- либо акцепторных заместителей в положениях 6 и 8 бицикла. Наибольшее влияние оказывает аза- либо акцепторный заместитель в положении 6.

Одной из стадий перегруппировки Димрота является ковалентная гидратация. Это явление широко распространено для гетероциклов [7-10]. Сильные акцепторные заместители благоприятствуют протеканию этого процесса, который катализируется кислотами.

В настоящее время перегруппировка Димрота остается одним из эффективных методов модификации разнообразных гетероциклических систем [11-16]. Однако, в литературе не встречаются примеры участия тетразолопиримидинов с карбонильным заместителем в этой перегруппировке. Таким образом, исследование трансформаций 7-оксо-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксальдегидов в настоящий момент является весьма актуальной задачей с фундаментальной и практической точек зрения.

[1] Organic Azides: Syntheses and Applications, S. Bräse, K. Banert, (Ed.), John Wiley & Sons Ltd., 2010.

[2] Nitrenes and nitrenium ions, D. E. Falvey, A. D. Gudmundsdottir, (Eds.), John Wiley & Sons Ltd., 2013.

[3] V. I. Minkin, A. D. Garnovskii, J. Elguero, A. R. Katritzky, O. V. Denisko, Adv. Heterocycl. Chem., Katritzky, A. R., Ed.; Academic Press: San Diego, 2000, vol. 76, p. 157

- [4] M. Tisler, *Synthesis*, 1973, 123.  
 [5] Д.А. Майборода, Е.В.Бабаев, Реакции разрыва кольца в ряду азолазинов с мостиковым атомом азота, *ХГС*, No11, 1445- 1478 (1995).  
 [6] P. Guerret, R. Jacquier, G. Maury, *J. Heterocycl. Chem.*, V8, 643 (1971).  
 [7] A. Albert, *Adv. Heterocyclic Chem.*, 20, 117, 1976.  
 [8] T. J. Kress, *J. Heterocyclic Chem.*, 22, 437, 1985.  
 [9] И. Я. Постовский, Н. Б. Смирнова, *ДАН СССР Сер. Хим.*, No3, 170, 604, 1966.  
 [10] Е. Б. Горбунов, Р. К. Новикова, П. В. Плеханов, П. А. Слепухин, Г. Л. Русинов, В. Л. Русинов, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *ХГС*, 5, 819, 2013.  
 [11] S. M. Gomha, *Serb. Chem. Soc.* 80 (10) 1251, 2015.  
 [12] D. O. Kolomeitsev, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 52(7), 498, 2016.  
 [13] K. L. Brocklesby, *Tetrahedron Letters*, 58, 1467, 2017.  
 [14] A. Champire, *J. Org. Chem.*, 81, 12506, 2016.  
 [15] R. Y. Baiazitov, *J. Org. Chem.*, 82, 5881, 2017.  
 [16] B. E. Ezema, *J. Heterocyclic Chem.*, 52, 1411, 2015.

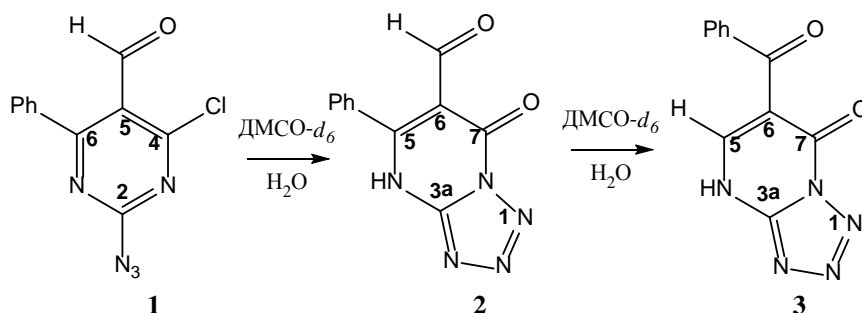
### Подробное описание работы, включая используемые алгоритмы.

Квантово-химические расчеты проводились методами теории функционала электронной плотности (DFT) с помощью пакета программ Priroda v16 [1]. Расчеты проводились в приближении обобщенного градиента с использованием обменно-корреляционного функционала Пердю-Бурка-Эрнцерхофа (PBE) [2], в базисе L22 [3]. Расчеты химических сдвигов ЯМР проводились методом калибровочно-инвариантных атомных орбиталей (GIAO-PBE). Поиск переходного состояния проводился методом упругой ленты с забирающимся изображением [4] в пакете программ Quantum Espresso 6.3 [5, 6] с использованием псевдопотенциалов ONCVSPv0.4 [7].

- [1] Laikov D. N., *Chem. Phys. Lett.*, 281, 1-3, 151, 1997.  
 [2] Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M., *Phys. Rev. Lett.*, 77, 18, 3865, 1996.  
 [3] D.N. Laikov *Chemical Physics Letters*, 416, 116, 2005.  
 [4] G. Henkelman, *J. Chem. Phys.* 113, 9901, 2000.  
 [5] P. Giannozzi et al., *J. Phys.:Condens. Matter*, 21, 395502, 2009.  
 [6] P. Giannozzi et al., *J. Phys.:Condens. Matter*, 29, 465901, 2017.  
 [7] D. R. Hamann, *Phys. Rev. B* 88, 085117 (2013)

### Полученные результаты.

Методом спектроскопии ЯМР было установлено, что 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбоксальдегид (**1**) подвергается легкому нуклеофильному замещению атома хлора водой в среде ДМСО с образованием 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксальдегида (**2**). Показано, что 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксальдегид (**2**) в дальнейшем трансформируется в 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (**3**) [1].



На основе литературных данных было выдвинуто предположение, что перегруппировка соединения **2** в соединение **3** осуществляется благодаря ковалентной гидратации с последующим расщеплением цикла и рециклизацией с образованием 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она (**3**) по типу Димрота.

При помещении соединения **2** в более кислую среду (на 500 мкл раствора 2 мкл концентрированной соляной кислоты) наряду с описанным соединением **3** образовывалось соединение **4**, которое первоначально не удалось идентифицировать из-за малого содержания в смеси. Однако в более кислых условиях его соотношение к соединению **3** стало соизмеримо. Это позволило по спектрам ЯМР установить его вероятную структуру – N-(1-формил-1-1*H*-тетразол-5-ил)-3-оксо-3-фенилпропанамид (**4**).

Структура N-(1-формил-1-1*H*-тетразол-5-ил)-3-оксо-3-фенилпропанамида (**4**) может участвовать в азидо-тетразольной таутомерии (см. рис. 1). Так как указанные структуры сложно отличить друг от друга по данным ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС, были квантово-химически рассчитаны химические сдвиги ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  для представленных таутомеров. Данные представлены в таблице 1. Наиболее близки величины химических сдвигов к экспериментальным значениям у форм **4t1** и **4a2**. Однако, согласно проведенным квантово-химическим расчетам, наименьшая полная энергия у таутомера **4t1** (см рис 2.). Таким образом, вероятнее всего форма **4t1** образуется в результате реакции соединения **3**. После выделения индивидуального соединения **4** и регистрации его ИК-спектра будут однозначно исключены азидные формы соединения **4** исходя из характеристической полосы азидной группы.

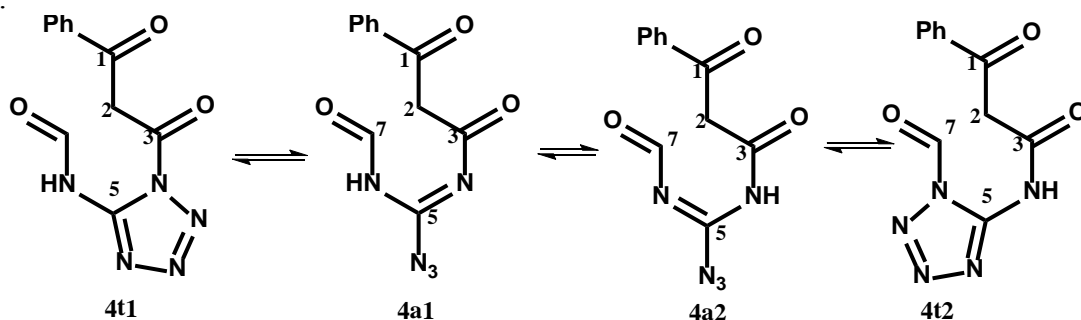
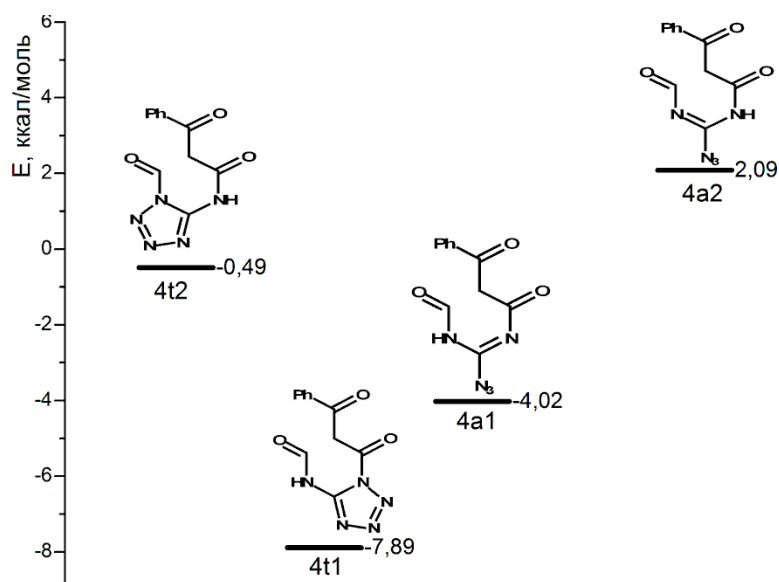


Рисунок 1. Таутомерные формы соединения **4**\*

\* Нумерация атомов не соответствует ИЮПАК и приведена для отнесения сигналов в спектрах ЯМР.

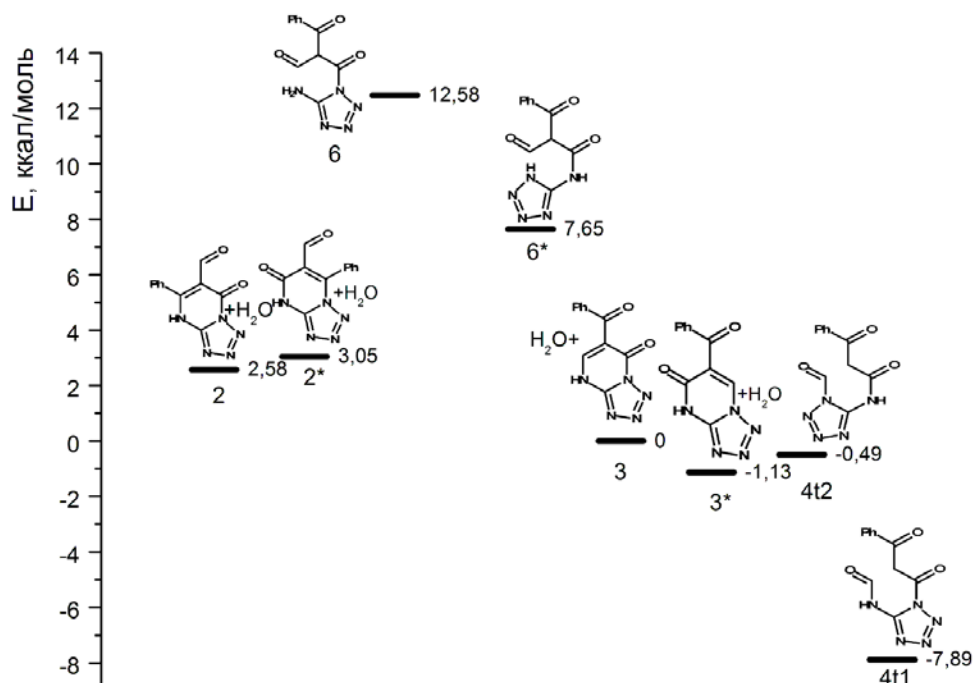
Таблица 1. Сравнение расчетных величин химических сдвигов  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  для различных форм соединения **4** с экспериментальными значениями

	$\delta^{13}\text{C}$ , м. д.					$\delta^1\text{H}$ , м. д.	
	1	2	3	4	5	2	5
эксперимент	191.5	47.6	167.4	150.3	164.3	4.27	8.10
<b>4t1</b>	186.84	45.55	166.70	149.80	155.56	5.12	9.68
<b>4t2</b>	201.35	38.61	154.65	147.64	148.06	4.16	9.90
<b>4a1</b>	190.0	53.02	179.11	152.42	152.64	4.26	8.52
<b>4a2</b>	189.99	47.31	164.02	153.70	179.66	3.96	9.29



**Рисунок 2.** Полные энергии основных состояний таутомерных форм соединения **4**.

Были рассчитаны квантово-химически энергии основных состояний для продуктов и исходных соединений в вакууме (см. рис. 3). Разность полных энергий интермедиата **6** и исходного соединения **2** составляет 10 ккал/моль. Квантово-химический расчет энергии активации  $E_a$  перегруппировки соединения **2** в **3** дает значение 19.2 ккал/моль, что выше экспериментально полученного значения 12.9 ккал/моль. Отличие может быть связано с тем, что в расчетах не учитывалось влияние растворителя. В дальнейшем планируется провести квантово-химические расчеты с учетом влияния растворителя в модели поляризуемого континуума.



**Рисунок 3.** Полные энергии основных состояний участников перегруппировки соединения **2** в **3** в вакууме.

### Эффект от использования кластера в достижении целей работы.

В данном проекте исследование реакций перегруппировки проводилось как

экспериментально методами ЯМР спектроскопии, так и теоретически с использованием методов квантовой химии, проводилось сравнение результатов расчетов с экспериментальными данными. Квантово-химические расчеты, для которых использование кластера являлось необходимым, помогли идентифицировать типы реакций и наиболее вероятные таутомерные формы образующихся соединений, что может быть полезно для развития методов синтеза соответствующих соединений.

#### **Список публикаций**

1) Е.Б. Николаенкова, Н.В. Александрова, В.И. Маматюк, В.П. Кривопапов Синтез и исследование азидо-тетразольной таутомерии 2-азидо-4-(трифторметил)-6-R-пиримидинов (R = H, 4-CLC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) Известия Академии наук. Серия химическая. 2018. № 5. С. 893-901 (Synthesis and study of the azide-tetrazole tautomerism in 2-azido-4-(trifluoromethyl)-6-R-pyrimidines (R = H, 4-CLC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)/ E. B. Nikolaenkova, N. V. Aleksandrova, V. I. Mamatyuk, V. P. Krivopalov// Russian Chemical Bulletin, 2018, V. 67, N 5, pp 893-901) doi:[10.1007/s11172-018-2154-z](https://doi.org/10.1007/s11172-018-2154-z) **IF 0,781** (2017).