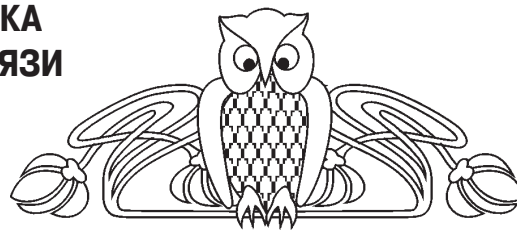




УДК 547.796.1+547.791.9

КАЧЕСТВЕННАЯ И КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ВОДОРОДНОЙ СВЯЗИ В РЯДУ ОРТО-R-ФЕНИЛЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАЗОЛОГЕКСАГИДРОХИНАЗОЛИНОВ



Н. О. Василькова, А. А. Аниськов, А. П. Кривенько

Василькова Наталья Олеговна, кандидат химических наук, ассистент кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, vasilkovano@mail.ru

Аниськов Александр Андреевич, кандидат химических наук, доцент кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, aniskovaa@mail.ru

Кривенько Адель Павловна, доктор химических наук, профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, krivenko@info.sgu.ru

Спектральными методами (ИК, ЯМР ^1H) установлено наличие внутримолекулярной водородной связи (ВВС) в ряду орто-R-фенилзамещенных тетразологексагидрохиназолинов с угловым сочленением колец, содержащих пространственно сближенные NH-группы пиримидинового фрагмента и орто- заместителя бензольного цикла. Для одного из представителей ряда – 5-(2-нитрофенил)-тетразоло[1,5-a]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина дана качественная и количественная оценка ВВС. Проведено исследование концентрационной зависимости полос поглощения валентных колебаний связи NH в ИК-спектрах в растворе ацетонитрила и выделена полоса, ответственная за образование ВВС. С помощью квантово-химических расчетов определено сближение нитрогруппы и атома водорода NH-группы пиримидинового кольца с межмолекулярным расстоянием 2.24 Å, достаточным для образования ВВС, и ее энергия (12 кДж/моль). Приведены

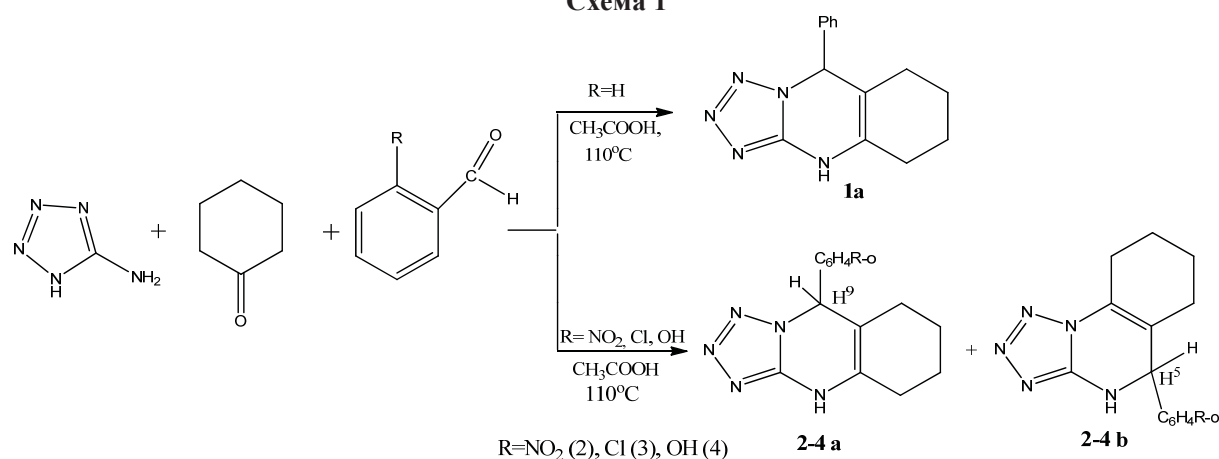
сравнительные данные для аналога – незамещенного в орто-положении бензольного кольца тетрагексагидрохиназолина. Полученные результаты позволили обосновать схему формирования позиционных изомеров орто-R-фенилтетразологексагидрохиназолинов.

Ключевые слова: водородная связь, о-R-фенилзамещенные тетразологексахиназолины, позиционные изомеры, кванто-химический расчет, ИК-спектры, ЯМР-спектры.

DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-1-9-12

Тетразолохиназолины являются аналогами пуриновых оснований и проявляют различные виды фармакологической активности [1–4]. Известно, что последняя определяется геометрией молекулы и, в частности, наличием низкоэнергетических взаимодействий типа водородного связывания. Ранее нами была получена серия тетразологексагидрохиназолинов [5], среди которых были найдены представители с цитотоксическим, альгицидным, антикоррозионным действием. Особенностью one-pot взаимодействия C-аминотетразола, циклогексанона и о-R (NO_2 , Cl, OH)-бензальдегидов (в отличие от незамещенного в бензольном кольце бензальдегида) явилось образование, кроме линейнопостроенных тетразологексагидрохиназолинов (**a**), их изомеров с угловым сочленением колец (**b**) (схема 1), строение и соотношение которых установлено с помощью одномерных и двумерных спектров ЯМР (^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC).

Схема 1



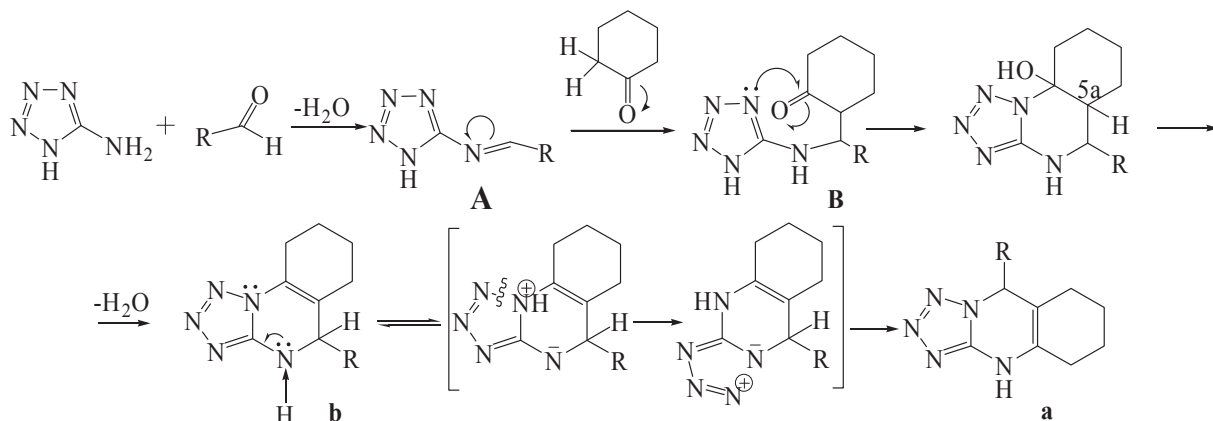


Линейный изомер 9-(2-хлорфенил)-тетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолин (**3a**) выделен в чистом виде, угловые изомеры фиксировались только спектрально.

Согласно ранее предложенной экспери-

ментально обоснованной схеме образование позиционных изомеров протекает через альдимин **A**, аминокетон **B**, азоциклизацию, дегидратацию, приводящую к угловому изомеру **b** и его перегруппировку (тетразолоазидного типа) в линейную форму **a** (схема 2).

Схема 2



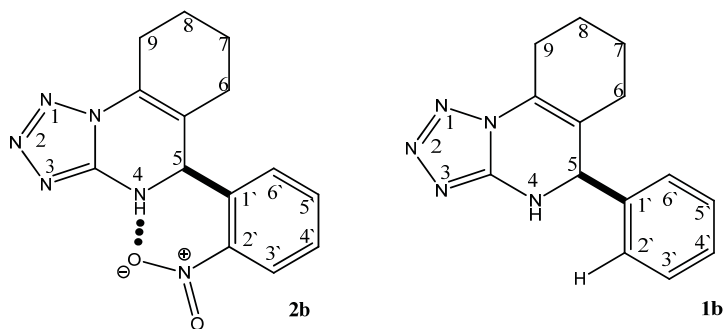
Появление изомеров с угловым сочленением колец при использовании в качестве альдегидной компоненты *o*-хлор(нитро, гидрокси)бензальдегидов, в отличие от бензальдегида, можно объяснить суммарным влиянием пространственного и электронного эффектов орто-заместителя в бензольном кольце на протонную подвижность NH-группы пиримидинового цикла, ответственную за изомеризацию изомера **b**. Нельзя исключать и влияние низкоэнергетического взаимодействия по типу водородного связывания NH...R (ВВС) с образованием квазицикла. Подтверждением является смещение в ЯМР ¹H спектре синглета NH-протона в слабое (10.21 м.д.) для соединения **2b**, (10.19 м.д.) для соединения **3b**, в сильное (9.10 м.д.) для соединения **4b** поле по сравнению с незамещенным в бензольном кольце тетразологексагидрохиназолином **1a** (10.03 м.д.).

На примере орто-нитрофенилзамещенного тетразологексагидрохиназолина **2b** дана качественная и количественная оценка ВВС.

Проведено исследование концентрационной зависимости полос поглощения валентных

колебаний связи N-H в ИК-спектрах в растворе ацетонитрила. При концентрации 10⁻¹–10⁻³ М регистрируются две полосы при 3550 см⁻¹ (интенсивная полоса) и 3119 см⁻¹ (малоинтенсивная полоса). Последняя, исчезающая при разбавлении раствора до концентрации 10⁻⁴ М, отнесена к межмолекулярной водородной связи. Подобная картина не наблюдалась для тетразологексагидрохиназолина **1a**, для которого независимо от концентрации в спектре регистрировались только валентные колебания МВС связи NH. О наличии МВС свидетельствуют данные PCA одного из представителей ряда – 9-(фурил)тетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина.

Для определения реализации внутримолекулярных взаимодействий (притяжения, отталкивания) и оценки их энергии нами проведен расчет энергетического профиля вращения связи C⁵-C^{1'} тетразологексагидрохиназолина **2b** в сравнении с аналогом **1b** (пакет программ Gaussian 9.0 в рамках теории функционала плотности (DFT) на уровне теории B3LYP 6-311++G(2d,2p)).





Связь $C^5-C^{1'}$ является ключевой для решения задачи, поскольку определяет способность к образованию внутримолекулярной водородной связи. Изменение торсионного угла ($N^4-C^5-C^{1'}-C^{2'}$) дает адекватную оценку существования ВВС и ее энергии.

Квантово-химические расчеты проведены с учетом энергии нулевых колебаний, в вакууме и термической коррекции электронной энергии до энергии Гиббса при 298.15 К. На рис. 1 представлен график зависимости энергии от соответствующих значений торсионных углов для соединений **2b** и **1b** (энергетический профиль вращения). Профиль вращения для соединения **2b** содержит два максимума (локальный – $\max 1$; глобальный – $\max 2$) и три минимума.

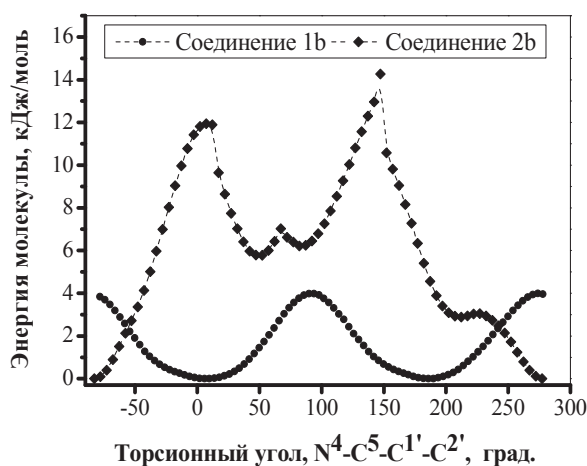


Рис. 1. Зависимость значения торсионного угла вращения и энергии для 5-(2-нитрофенил)тетразологексагидрохиназолина (**2b**) и 5-фенилтетразологексагидрохиназолина (**1b**)

Расчеты показали, что ротамеры (торсионный угол 90°) со сближенными атомами водорода бензольного и циклогексанового колец находятся в состоянии локального максимума ($\max 1$) с энергией 50 кДж/моль. Глобальный максимум ($\max 2$) с энергией 59.7 кДж/моль характеризуется сближенностью нитрогруппы с атомом водорода циклогексанового кольца. Таким образом, данные ротамеры являются стерически напряженными.

Минимум ($\min 3$) (торсионный угол 290°) и последующий спад энергии соответствуют стерически минимально нагруженным ротамерам. Сближение атома кислорода нитро-группы и атомы водорода NH-группы на расстояние 2.24 Å (программа Gaussian 9.0) свидетельствует о образовании ВВС с энергией 12 кДж/моль (рис. 2).

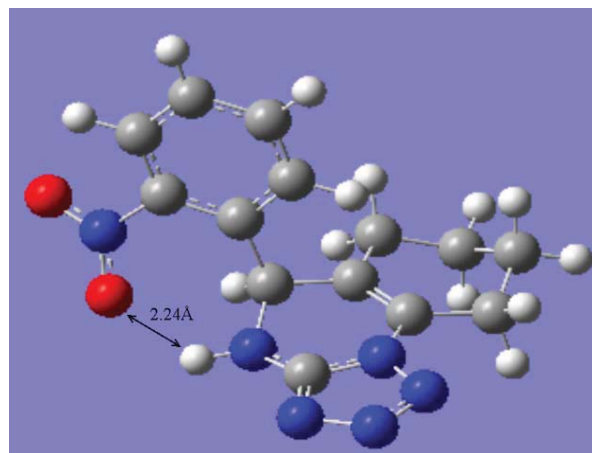


Рис. 2. Оптимизированная геометрия 5-(2-нитрофенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-b]хиназолина (**2b**)

Для тетразолохиназолина **1b** профиль вращения содержит два локальных максимума за счет сближенности атомов водорода бензольного и циклогексанового колец (расстояние 3.92 Å), атома водорода NH-группы и бензольного кольца (расстояние 3.51 Å), что исключает наличие ВВС.

Полученные данные позволяют подтвердить и обосновать причину стабилизации изомеров углового строения в ряду *o*-*R*-арилзамещенных тетразологексагидрохиназолинов.

Результаты и их обсуждение

Синтезы орто-*R*-фенилтетразологексагидрохиназолинов **1a**, **2-4 a,b** описаны в работе [5].

ЯМР 1H спектры записаны на спектрометре Varian MRS-400 (р.ч. 400 МГц) при 20–25 °С. Внутренний стандарт – тетраметилсилан, растворитель – ДМСО- d_6 .

ИК-спектры записаны на фурье-спектрометре ФСМ 1201. Изучение концентрационной зависимости интенсивностей полос поглощения проводилось в растворах ацетонитрила с концентрациями 10^{-1} – 10^{-4} моль/л в кюветах из КВг с длиной оптического пути 0.1, 0.2, 1.0 и 3.0 мм. Спектральная ширина щели 6 см^{-1} , время интегрирования – 3 с.

Растворитель ацетонитрил – коммерческий препарат с чистотой 99,9%.

Растворы соединений **1 a,b** и **2 a,b** готовились весовым методом.

Квантово-химические расчеты выполнены в пакете программ Gaussian 9.0 в рамках теории функционала плотности (DFT) на уровне теории B3LYP 6-311++G(2d,2p).



Список литературы

1. Пат. RU 2424242 C2, C07D 487/04. Азолопиримидины в качестве ингибиторов активности каннабиноидного рецептора.
2. Raju Ch., Kalaipriya M., Uma R., Sridhar R., Ramakrishna S. Pyridinium Trifluoro Acetate Mediated Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones and Tetrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylates // *Current Chemistry Letters*. 2012. Vol. 1. P. 27–34.
3. Гейн В. Л., Замаева Т. М., Носова Н. В., Вахрин М. И., Слепухин П. А. Синтез 7-арил-N-метил(N,N-диэтил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамидов // *Журн. орг. химии*. 2012. Т. 48, вып. 3. С. 422–425.
4. Чебанов В. А., Десенко С. М. Многокомпонентные реакции гетероциклизации с управляемой селективностью // *Химия гетероциклических соединений*. 2012. № 4. С. 607–625.
5. Василькова Н. О., Кривенько А. П. Трёхкомпонентный синтез орто-фенилзамещенных тетразолексагидрохиназолинов. Влияние орто-эффекта на соотношение позиционных изомеров // *Международное научное издание SWorld : сб. науч. тр. Одесса*, 2015. Т. 25, вып. 1. С. 4–7.

Qualitative and Quantitative Estimation of Intramolecular Hydrogenic Communication in a Row of Ortho-R-phenyl-substituted Tetrazolohexahydroquinazolines

N. O. Vasil'kova, A. A. Anis'kov, A. P. Kriven'ko

Natalia O. Vasilkova, ORCID 0000-0001-9437-0704, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, vasilkovano@mail.ru

Alexander A. Anis'kov, ORCID 0000-0002-6459-1511, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, aniskovaa@mail.ru

Adel' P. Kriven'ko, ORCID 0000-0003-3277-4556, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, krivenko@info.sgu.ru

The one-pot interaction of C-aminotetrazole, cyclohexanone and o-R-benzaldehydes (in contrast to unsubstituted benzaldehyde benzaldehyde) leads to the formation of additionally linear tetrazolohexahydroquinazolines, their isomers with an angular articulation of the rings. The appearance of isomers with angular articulation of the rings can be explained by the total influence of the spatial and electronic effects, and the influence of the low-energy interaction by the type of hydrogen binding NH...R (VWS) can not be ruled out. This is confirmed by the NMR shift in the ¹H spectrum of the NH-proton singlet to a weak or strong field compared to tetrazolohexahydroquinazoline, which is unsubstituted in the benzene ring. Qualitative and quantitative estimation of air force is given on the example of ortho-nitrophenyl-substituted tetrazolohexahydroquinazoline. The concentration dependence of the absorption bands of stretching vibrations of the NH-bond in IR spectra in acetonitrile solution made it possible to record the air force and the MBS, the latter band disappearing upon dilution of the test solution. A similar picture was not observed for unsubstituted tetrazolohexahydroquinazoline. With the help of quantum chemical calculations, a rapprochement of the nitro group and the hydrogen atom of the NH-group of the pyrimidine ring with an intermolecular depletion of 2.24 Å is determined, sufficient for the formation of the air force and its energy (12 kJ/mol). Comparative data are given for an analogue of the tetrazolohexahydroquinazoline, which is unsubstituted in the ortho-position of the benzene ring. The obtained results allowed to substantiate the scheme for the formation of positional isomers of ortho-R-phenyltetrazolohexahydroquinazolines.

Key words: hydrogen bond, o-R-phenyl substituted tetrazolohexahydroquinazolines, position isomers, quantum chemical calculations, IR spectra, NMR spectra.

Образец для цитирования:

Василькова Н. О., Анисков А. А., Кривенько А. П. Качественная и количественная оценка внутримолекулярной водородной связи в ряду орто-R-фенилзамещенных тетразолексагидрохиназолинов // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2018. Т. 18, вып. 1. С. 9–12. DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-1-9-12.

Cite this article as:

Vasil'kova N. O., Anis'kov A. A., Kriven'ko A. P. Qualitative and Quantitative Estimation of Intramolecular Hydrogenic Communication in a Row of Ortho-R-phenyl-substituted Tetrazolohexahydroquinazolines. *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2018, vol. 18, iss. 1, pp. 9–12 (in Russian). DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-1-9-12.