

Е. С. Афонькина*, В. А. Потемкин^а, М. А. Гришина^а

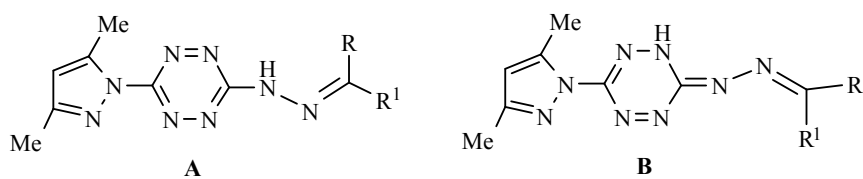
ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ
НЕСИММЕТРИЧНЫХ 3,6-ДИЗАМЕЩЁННЫХ *сим*-ТЕТРАЗИНОВ
С НЕКОТОРЫМИ ЕНАМИНАМИ

Проведено теоретическое исследование реакции 6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-*сим*-тетразин-3-илгидразонов кетонов с енаминами, такими как 1-морфолиноциклопентен и 1-пиперидиноциклопентен. Предложен механизм [4+2]-циклоприсоединения (реакция Карбони–Линдсея) несимметричных 3,6-дизамещённых тетразинов с енаминами. В результате получается преимущественно только один продукт, имеющий заместитель в *орто*-положении по отношению к диметилпиразолильному радикалу, однако в случае малых стерических препятствий в кинетических условиях возможно управление процессом и получение всех возможных стереоизомеров.

Ключевые слова: *сим*-тетразин, квантово-химический полуэмпирический метод РМЗ, молекулярные орбитали, реакция Карбони–Линдсея, ВЗМО, НСМО, стереоизомер.

Актуальность исследования реакций азотсодержащих гетероциклических соединений определяется широким практическим значением этих веществ. Производные тетразина широко используются для создания лекарственных средств, а также находят применение в качестве красителей, гербицидов, десенсибилизаторов фотографических эмульсий, ингибиторов, антиоксидантов и стабилизаторов углеводородных полимеров и ненасыщенных масел. Среди прочих процессов интересной является характерная для 3,6-дизамещённых тетразинов реакция [4+2]-циклоприсоединения (реакция Карбони–Линдсея) с непредельными углеводородами, в результате которой образуются соответствующие 3,6-дизамещённые пиридазины [1–3]. В отличие от классической реакции [4+2]-циклоприсоединения Дильса–Альдера реакция Карбони–Линдсея является электроноинверсной (реакцией с обращёнными электронными требованиями). Для классической реакции Дильса–Альдера характерно взаимодействие ВЗМО диена и НСМО диенофила, в то время как в реакции Карбони–Линдсея участвуют НСМО диена и ВЗМО диенофила.

В настоящей работе проведен теоретический анализ конформационных таутомерных состояний исходных производных *сим*-тетразина и продуктов реакции – производных пиридазинов. Исследование таутомерного состояния производных тетразина **1a–i** в рамках полуэмпирического метода РМЗ [4] показало, что полная энергия таутомерной формы **A** на 4.3–5.3 ккал/моль ниже энергии формы **B** (табл. 1).

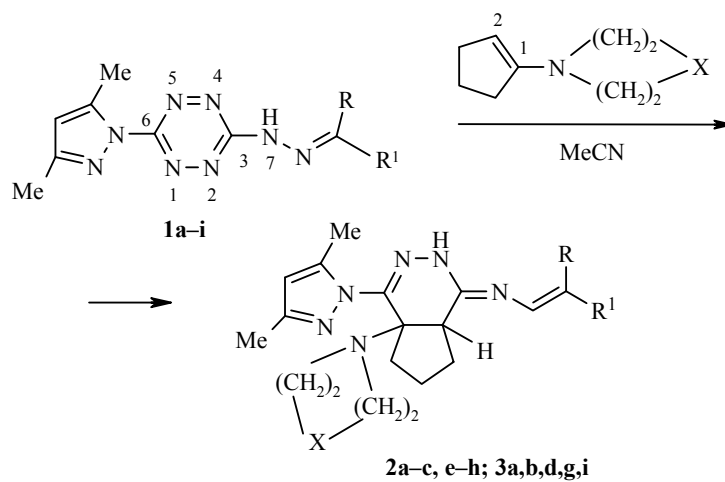


Т а б л и ц а 1

Полные энергии таутомерных форм А и В производных *сим*-тетразина

Соединение	Полная энергия таутомерной формы, ккал/моль	
	А	В
1a	-71766.6	-71762.3
1b	-68319.1	-68314.9
1c	-89905.3	-89900.1
1d	-84030.9	-89900.1
1e	-62137.9	-62133.4
1f	-76490.5	-76485.7
1g	-86704.3	-86699.4
1h	-83441.3	-83436.3
1i	-84285.7	-84280.7

По полной энергии и энтальпии образования данных соединений можно предположить, что в реакцию Карбони–Линдсея производное тетразина вступает с енамином в форме, приведённой на схеме.



1–3 a $R + R^1 = (CH_2)_5$, **b** $R + R^1 = (CH_2)_4$; **1c**, **2c** $R = H$, $R^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, **1d**, **3d** $R = H$, $R^1 = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; **1, 2 e** $R = R^1 = \text{Me}$, **f** $R = \text{Me}$, $R^1 = \text{Ph}$; **1g–3g** $R = \text{Me}$, $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$;
1h, **2h** $R = \text{Me}$, $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; **1i**, **3i** $R = \text{Me}$, $R^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$; **2** $X = \text{O}$; **3** $X = \text{CH}_2$

Исследование заселённости НСМО и ВЗМО производных тетразина **1a–i** и енамина показало, что НСМО распределяется на атомах С(3) и С(6) производных тетразина (табл. 2), а ВЗМО на атомах С(1) и С(2) молекул 1-морфолиноциклопентена и 1-пиперидиноциклопентена. Наибольшей заселённостью НСМО обладает атом С(3) в тетразиновом кольце реагентов **1a–i**, а наибольшая заселённость ВЗМО наблюдается у атома С(2) в енаминах.

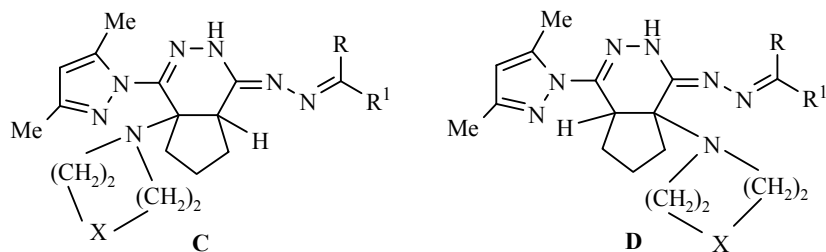
Следовательно, в исследуемой реакции сначала происходит ориентация атома С(2) енамина возле атома С(3) производного тетразина. При этом морфолиновый и пиперидиновый радикалы енаминов располагаются возле пиразольной части молекулы второго реагента. Присоединение атомов углерода при двойной связи молекулы енамина происходит к атомам С(3) и С(6) молекулы производного тетразина. В результате образуются продукты **2a–c, e–h** и **3a, b, d, g, i**, в которых заместители находятся в *орто*-положении по отношению к диметилпиразолильному радикалу, что подтверждает механизм электроноинверсного циклоприсоединения. На основе полной энергии и энтальпии образования, рассчитанной полуэмпирическим методом PM3, можно предположить, что продукт является (*ss*)-изомером или его зеркальным антиподом (*rr*)-изомером, при этом атом водорода располагается у первого атома азота в пиридазиновом кольце. Полученные результаты подтверждаются экспериментальными данными, приведёнными в [1, 5].

Термодинамически более выгодным является образование продукта типа **C**, но имеются кинетические причины образования продукта **D**. Так, при взаимодействии производных тетразинов **1e** и **1f** с 1-пиперидиноциклопентеном образуются изомеры **D**, у которых пиперидиновый радикал находится в *мета*-положении.

Т а б л и ц а 2

Заселённость НСМО на атомах С(3) и С(6) в производных тетразина

Соединение	Заселённость НСМО на атоме	
	С(3)	С(6)
1a	0.2789	0.2608
1b	0.2848	0.2675
1c	0.2089	0.1993
1d	0.2804	0.2606
1e	0.2790	0.2633
1f	0.2826	0.2623
1g	0.2844	0.2617
1h	0.2789	0.2607
1i	0.2788	0.2609



В данном случае образуется комплекс с 1-пиперидиноциклопентеном иного характера, в результате чего в кинетических условиях при быстром протекании процесса должен образовываться *мета*-изомер, а в термодинамических – *орто*-изомер. Соединения **3e** и **3f** имеют радикалы R и R¹ с минимальным объёмом, поэтому стерически более выгодным является расположение пиперидинового радикала в *мета*-положении по отношению к диметилпиразолильному радикалу.

Таким образом, в данной работе подтвержден электроинверсный механизм реакции [4+2]-циклоприсоединения. Показано, что при взаимодействии производных *сим*-тетразина с енаминами атом С(2) енамина ориентируется возле атома С(3) тетразинового кольца. Установлено, что более термодинамически выгодными являются (*ss*)-продукт и его зеркальный антипод (*rr*)-изомер с пиримидиновым или морфолиловым заместителем в *орто*-положении по отношению к диметилпиразолильному радикалу. Показано, что в результате рассмотренной реакции получается преимущественно один продукт, имеющий заместитель в *орто*-положении. В случае малых заместителей R и R¹ в кетонном фрагменте 6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-*сим*-тетразин-3-илгидразонов в кинетических условиях проведения реакции возможно получение изомеров с пиримидильным или морфолильным заместителем в *орто*- и *мета*-положении, а также двух таутомерных форм исходного соединения, т. е. всех возможных стереоизомеров. Следовательно, выявлены условия, обеспечивающие проведение процесса и можно предположить новые реакции [4+2]-циклоприсоединения производных тетразина, несущих другие радикалы R и R¹.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Мультиконформационный анализ проводили с использованием алгоритма MultiGen [6–8]. Таутомерное состояние производных тетразина **1a–i** исследовали в рамках полумпирического квантово-химического метода PM3 [4]. Заселённость НСМО и ВЗМО производных тетразинов и енаминов рассчитывали программным комплексом GAMESS [4] в базисе 6-31G.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Л. Русинов, Р. И. Ишметова, Н. И. Латош, Н. И. Ганебных, О. Н. Чупахин, В. А. Потемкин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 354 (2000).
2. Е. С. Афонькина, В. А. Потемкин, М. А. Гришина, в кн. *Тезисы докладов* 1220

- X Молодежной конференции по органической химии*, Реактив, Уфа, 2007, с. 100.
3. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. A Review of the Literature 1982–1995*, vol. 6, Pergamon, New York, 2000.
 4. J. J. P. Stewart, *J. Comp.*, **4**, No. 1, 1 (1990).
 5. G. L. Rusinov, R. I. Ishmetova, I. N. Ganebnykh, O. N. Chupakhin, G. G. Aleksandrov, I. A. Litvinov, *Heterocycl. Commun.*, **19**, 39 (2003).
 6. V. A. Potemkin, M. A. Grishina, O. V. Fedorova, G. L. Rusinov, I. G. Ovchinnikova, R. I. Ishmetova, *Pharm. Chem. J.*, **37**, 468 (2003).
 7. Е. В. Барташевич, М. А. Гришина, В. А. Потемкин, А. В. Белик, *Журн. структур. химии*, **43**, 1120 (2002).
 8. М. А. Гришина, В. А. Потемкин, Р. М. Арсламбеков, А. В. Белик, в кн. *Сборник материалов Первой национальной конференции "Информационно-вычислительные технологии в решении фундаментальных научных проблем и прикладных задач химии, биологии, фармацевтики, медицины"*, Москва, 2002, с. 22.

ГОУ ВПО "Челябинский государственный университет", Челябинск 454021, Россия
e-mail: elena.chelyabinsk@hotmail.com

Поступило 27.11.2009

^aЧелябинская государственная медицинская академия Росздрава, Челябинск 454092, Россия
