

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
(НIOX CO PAH)

просп. Академика Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск,
630090, Российская Федерация

Тел.: (383) 330-88-50, факс: (383) 330-97-52

E-mail: benzol@nioch.nsc.ru <http://www.nioch.nsc.ru>

ОКПО 03533903, ОГРН 1025403651921

ИНН/КПП 5408100191/540801001

20.09.2024 № 15326-03-68/600
На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Новосибирского института
органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
д.ф.-м.н., профессор

Е.Г. Багрянская

» сентября 2024 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук (НIOX CO PAH)
(Принято на заседании Объединенного научного семинара НIOX CO PAH,
20 сентября 2024 года, протокол №11)

Диссертация Александровой (Плешковой) Надежды Владимировны «Исследование азидо-тетразольной таутомерии в ряду замещенных азидопиримидинов» выполнена в Лаборатории магнитной радиоспектроскопии (ЛМР) НIOX CO PAH.

В 2013 г. Плешкова Н.В. окончила магистратуру Факультета естественных наук Новосибирского национального исследовательского государственного университета по специальности 04.04.02 «Химия» (кафедра физической химии) и поступила на работу в НIOX CO PAH на должность инженера Лаборатории физических методов исследования (с августа 2013 г. по сентябрь 2015 г.).

С 1 сентября 2015 г. по настоящее время Плешкова Н.В. обучается в очной аспирантуре НIOX CO PAH по направлению подготовки 1.4.4-физическая химия. В феврале 2017 года Плешкова Н.В. сменила фамилию на Александрову Н.В. в связи с вступлением в брак. С апреля 2018 г. по август 2023 г. пребывала в отпуске по уходу за первым и вторым ребенком. Александровой Н.В. на «отлично» сданы кандидатские экзамены иностранному (английскому) языку и истории и философии науки, на «хорошо» - по физической химии. Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого

совета НИОХ СО РАН (протокол №10 от 20.10.2015). Научный руководитель – ведущий научный сотрудник Лаборатории магнитной радиоспектроскопии, кандидат химических наук Маматюк Виктор Ильич.

В период подготовки диссертации соискатель Александрова Н.В. с сентября 2015 г. работает в должности инженера-исследователя Лаборатории физических методов исследования, а с декабря 2015 – в должности младшего научного сотрудника той же лаборатории. С марта 2016 г. переведена в той же должности в Лабораторию магнитной радиоспектроскопии НИОХ СО РАН.

Отзыв рецензента к.х.н., доцента кафедры общей химии Факультета естественных наук Новосибирского национального исследовательского государственного университета Ельцова Ильи Владимировича на диссертационную работу положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Александровой Н.В. посвящена азидо-тетразольной таутомерии 2- и 4-азидопиримидинов и химическим трансформациям 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбальдегида в растворе ДМСО. Получены термодинамические и кинетические характеристики азидо-тетразольного равновесия для пяти 2,6-замещенных 4-азидопиримидинов и десяти 4,6-замещенных 2-азидопиримидинов. Установлено, что введение CH_3 – группы в положение 2 кольца 4-азидопиримидина приводит к замедлению превращения тетразольной формы в азидную, а введение в то же положение фенильного заместителя наоборот приводит к ускорению данного процесса. Природа заместителя в положении 6 кольца 4-азидопиримидина на скорость таутомерных превращений практически не влияет. Наличие фенильных заместителей в положениях 4 или 6 кольца 2-азидопиримидина приводит к ускорению таутомерных превращений. Изучено равновесие 7-фенилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4*H*)-она и 5-фенилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она. Сделан вывод о том, что структура этих соединений в кристаллической фазе зависит от способа выделения. Методом спектроскопии ЯМР установлено, что 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбальдегид в среде ДМСО первоначально превращается в 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид, который затем претерпевает рециклизацию в 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он. С применением изотопномеченных (^{13}C) соединений исследован механизм этой перегруппировки.

Актуальность темы

Азидо-тетразольная таутомерия в ряду 2- и 4-азидопиримидинов известна давно, однако расширяющееся практическое применение азидопиримидинов и тетразолопиримидинов как в органическом синтезе, так и в медицине, обуславливает возрастающее внимание к проблеме их таутомерных превращений. Интерес к таутомерии азидопиримидинов продиктован, в том числе, и тем обстоятельством, что эти системы выступают как модельные в исследовании влияния структурных факторов на параметры спектров ЯМР.

В фокусе внимания исследователей, как правило, оказываются строение таутомеров и термодинамические характеристики процесса, а кинетические аспекты названной таутомерии остаются малоизученными. Определение активационных характеристик таких таутомерных превращений представляет довольно сложную задачу. Измерения кинетики таутомеризации, основанные на изменении интенсивностей сигналов в спектрах ядерного магнитного резонанса (ЯМР), требуют создания неравновесных начальных концентраций соответствующих форм в растворах, что весьма трудно обеспечить, поскольку время жизни форм сопоставимо со временем растворения и установления температуры. Применение метода динамического ядерного магнитного резонанса (ДЯМР) для равновесных соотношений требует иногда довольно высоких температур, поскольку этим методом исследуются только быстрые процессы. В то же время из спектров NOESY/EXSY наиболее точно можно определить константы скорости таутомерных превращений, относительно медленных в шкале времени ЯМР.

Несмотря на обширный литературный материал, касающийся азидо-тетразольной таутомерии, кинетические характеристики этого процесса практически не освещены в настоящий момент. Это положение дел определяет актуальность изучения активационных параметров таутомерных превращений в ряду замещенных азидопиримидинов.

Научная новизна

В процессе работы впервые вычислены константы скорости азидо-тетразольных превращений в широком диапазоне температур из данных спектров NOESY/EXSY.

Впервые было установлено, что 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбальдегид в неосушенном ДМСО неустойчив и подвергается каскадной реакции. Он превращается в 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карб-альдегид с последующей изомеризационной рециклизацией в 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он. С применением изотопномеченых (^{13}C) соединений исследован механизм перегруппировки 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегида, предшественником которого является 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбальдегид.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Работа уточняет на количественном уровне структурно-реакционные зависимости азидо-тетразольной перегруппировки в ряду замещенных 2- и 4-азидопиримидинов, что существенно пополняет теоретические знания этого процесса.

Полученные результаты имеют практическое значение, поскольку позволяют предсказать направления перегруппировки в зависимости от структуры 2(4)-азидопиримидинов. Найденная каскадная реакция 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбальдегида в неосушенном ДМСО открывает довольно легкий путь к синтезу и модификациям биологически активных соединений на основе тетразола[1,5-а]пиримидинов.

Результаты настоящего исследования могут быть использованы в практике научно-исследовательской работы подразделений НИОХ СО РАН и коллективов лабораторий других организаций, осуществляющих исследования и разработки: Федеральном исследовательском центре «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук», «Федеральном исследовательском центре «Казанский научный центр РАН», «Федеральном исследовательском центре «Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук», Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, Новосибирском государственном университете, «Уральском федеральном университете имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Институте химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук, Институте проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук.

Методология и методы диссертационного исследования

В ходе данной работы проводили анализ и обобщение имеющихся и полученных данных по структурным аспектам, термодинамическим и кинетическим параметрам азидо-тетразольной таутомерии в 2- и 4-азидопиримидинах. Основным методом установления структур таутомеров в растворах служила спектроскопия ЯМР высокого разрешения, включая двумерную корреляционную спектроскопию HNBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) и HSQC (Heteronuclear Single-Quantum Coherence) на различных ядрах. Константы скоростей вычисляли из спектров NOESY/EXSY и методом ДЯМР. В ходе работы также применялись физические методы исследования: инфракрасная спектроскопия (ИК-спектроскопия), масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ (РСА).

Соответствие специальности 1.4.4 – физическая химия (химические науки)

Работа соответствует пунктам паспорта специальности физическая химия

«Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик» (п. 1 паспорта специальности),

«Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем, в том числе на основе методов статистической термодинамики, изучение термодинамических аспектов фазовых превращений и фазовых переходов» (п. 2 паспорта специальности),

«Химические превращения, потоки массы, энергии и энтропии пространственных и временных структур в неравновесных системах» (п. 6 паспорта специальности),

«Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции» (п. 9 паспорта специальности).

Степень достоверности и апробация результатов исследований

Достоверность полученных в работе результатов следует из согласованности кинетических данных, полученных методом ДЯМР, и данных, извлеченных из спектров NOESY/EXSY. Механизм перегруппировки 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]-пиримидин-6-карбальдегида подтвержден экспериментальными данными, полученными с использованием изотопномеченных (^{13}C) соединений.

Полнота опубликования результатов. Материал диссертации изложен в пяти научных статьях, опубликованных в журнале «Известия академии наук. Серия химическая» с 2018 по 2024 гг. По теме диссертационной работы представлены 4 доклада на международных и всероссийских конференциях. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

Статьи по теме диссертации в рецензируемых журналах:

1. **Плешкова Н.В.**, Николаенкова Е.Б., Кривопапов В.П., Маматюк В.И. 2,6-Дизамещенные 4-азидопиримидины: синтез и исследование кинетики и термодинамики азидо-тетразольной перегруппировки методами спектроскопии ЯМР // Изв. АН. Сер. хим. — 2017. — № 11. — С. 2095-2102. — DOI:10.1007/s11172-017-1986-2.
2. Николаенкова Е.Б., **Александрова Н.В.**, Маматюк В.И., Кривопапов В.П. Синтез и исследование азидо-тетразольной таутомерии 2-азидо-4-(трифторметил)-6-*R*-пиримидинов ($R = \text{H}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) // Изв. АН. Сер. хим. — 2018. — № 5. — С. 893-901. — DOI: 10.1007/s11172-018-2154-z.

3. **Александрова Н.В.**, Николаенкова Е.Б., Гатилов Ю.В., Половяненко Д.Н., Маматюк В.И., Кривопапов В.П. Синтез и исследование азидо-тетразольной таутомерии 2-азидо-6-фенилпиримидин-4(3H)-она и 2-азидо-4-фенил-6-хлорпиримидина // Изв. АН. Сер. хим. — 2022. — № 6. — С. 1266 -1272. — DOI: 10.1007/s11172-022-3529-8.

4. **Александрова Н.В.**, Николаенкова Е.Б., Гатилов Ю.В., Маматюк В.И., Кривопапов В.П. Синтез 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбальдегида и его превращения в ДМСО // Изв. АН. Сер. хим. — 2024. — № 7. — С. 2014-2022. — DOI: 10.1007/s11172-024-4321-8.

5. **Александрова Н.В.**, Николаенкова Е.Б., Маматюк В.И., Кривопапов В.П. Кинетические и термодинамические характеристики азидо-тетразольной перегруппировки в ряду 4,6-замещенных 2-азидопиримидинов // Изв. АН. Сер. хим. — 2024. — № 9. — С. 2616-2623.

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

1. Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013 г.);

2. III School for young scientists «Magnetic Resonance and Magnetic Phenomena in Chemical and Biological Physics» (Novosibirsk, 2014);

3. Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017 г.);

4. WSOC-2020 Научная конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность» (Красновидово, 2020 г.).

Личный вклад соискателя в публикациях.

Соискатель принимал непосредственное участие в интерпретации и обсуждении полученных результатов, подготовке к публикации научных данных, является одним из авторов текста научных статей. Соискателем подготовлены тезисы научных мероприятий, представлены доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях.

Вклад соискателя в статьях 1, 4 и 5 является основным и заключается в постановке задач исследования, анализе литературных данных и обсуждении результатов. Соискателем выполнен расчет и анализ кинетических и термодинамических параметров таутомерных превращений азидопиримидинов (статьи 1 и 5), обнаружены новые химические трансформации 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбоксальдегида в ДМСО, выдвинут предполагаемый механизм перегруппировки 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид в 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-он и предложен способ его подтверждения.

В статьях 2 и 3 вклад соискателя заключался в установлении структур таутомеров, а также в извлечении из спектров ЯМР количественных экспериментальных данных с последующим их анализом. Поиск и анализ литературных данных в статьях 2 и 3 выполнен старшим научным сотрудником Лаборатории гетероциклических соединений НИОХ СО РАН Кривопаловым Виктором Петровичем, которому принадлежит и сама идея статей. Органический синтез новых и известных соединений во всех статьях выполнен научным сотрудником Лаборатории гетероциклических соединений НИОХ СО РАН Николаенковой Еленой Борисовной. Рентгеноструктурное исследование соединений выполнено ведущим научным сотрудником Группы рентгеноструктурного анализа Центра спектральных исследований НИОХ СО РАН д.х.н. Гатиловым Юрием Васильевичем.

Кроме того, Александровой Н.В. в соавторстве опубликованы 4 научные статьи по результатам научных исследований, не связанных с темой диссертационной работы.

1. В.С. Глухачева, С.Г. Ильясов, Г.В. Сакович, Т.Г. Толстикова, А.О. Брызгалов, **Н.В. Плешкова**. Синтез, свойства и применение 4-нитросемикарбазонов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2016. – № 2. – С. 550-560.

2. S.F. Vasilevsky, M.P. Davydova, V.I. Mamatuyk, **N.V. Pleshkova**, D.S. Fadeev, I. V. Alabugin. Reaction of α,β -alkynylketones with β -amino alcohols: pseudoephedrine- assisted cleavage of triple bond via formal internal redox process // Mendeleev Communications. – 2015. – V. 25. – N 5. – P. 377-379.

3. S.F. Vasilevsky, M.P. Davydova, D.N. Tomilin, L.N. Sobenina, V.I. Mamatuyk, **N.V. Pleshkova**. Peculiarities of the cascade cleavage of the polarized $C\equiv C$ -fragment in α -ketoacetylenes on reaction with ethylene diamine // ARKIVOC. – 2014. – V. 2014. – Part (v). – P. 132 - 144.

4. В.С. Глухачева, С.Г. Ильясов, **Н.В. Плешкова**. Синтез и спектроскопическое исследование 5-нитросемикарбазона фурфурола // Ползуновский вестник. – 2014. – № 3. – С. 120-123.

Во время выполнения диссертационной работы Александрова Н.В. проявила себя самостоятельным и квалифицированным исследователем, являлась исполнителем научно-исследовательских работ по приоритетным направлениям фундаментальных научных исследований по теме «Механизмы химических реакций, строение и свойства органических соединений, интермедиатов, полимеров и биополимеров» (2016-2020, 2021-2024). Александрова Н.В. являлась руководителем гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований 18-33-00172 мол_а «Исследование новой перегруппировки тетразоло[1,5-*a*]пиримидинов по типу Димрота» (2018-2019), а также

исполнителем гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований 20-03-00187а
«Кластерный механизм бромирования органических соединений» (2020-2022).

Факт соответствия/несоответствия диссертации Критериям, установленным в соответствии с Федеральным законом от 23.08.1996 № 127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике»: соответствует.

Диссертация «Исследование азидо-тетразольной таутомерии в ряду замещенных азидопиримидинов» Александровой Надежды Владимировны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 — физическая химия.

Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН 20 сентября 2024 года.

Присутствовало на заседании 39 чел, в том числе 28 кандидатов наук и 4 доктора наук. Результаты голосования: "за" - 39 чел., "против" - нет, "воздержалось" - нет, протокол №11 от "20" сентября 2024 г.

Председатель семинара,
Заместитель директора НИОХ СО РАН
по научной работе, к.х.н.

 Морозов Д.А.

Секретарь семинара,
к.х.н.

 Оськина И.А.

20.09.2024