МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СИНТЕЗ І АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН І ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ

Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича

12-13 квітня 2018 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2018

УДК 615.1:54.057:577.15/.17(043.2)
С 38

Редакційна колегія:

проф. А. А. Котвіцька, акад. НАН України, проф. В. П. Черних, доц. А. І. Федосов, проф. А. Л. Загайко, проф. І. С. Гриценко, проф. В. А. Георгіянц, проф. Л. А. Шемчук, проф. Л. О. Перехода, проф. О. М. Свєчнікова, проф. С. В. Колісник

С 18 **Синтез** і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій : тези доповідей Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича (12-13 квітня 2018 р.). – Х. : НФаУ, 2018. – 404 с.

Збірка містить матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (12-13 квітня 2018 р.). Матеріали згруповано за науковими напрямками: конструювання, синтез і модифікація біологічно активних сполук, дослідження зв'язку структура – активність, методи фармакологічного скринінгу; сучасні підходи до створення нових лікарських та косметичних засобів, функціональних харчових та дієтичних добавок; аналітичні аспекти у синтезі біологічно активних сполук та створенні нових лікарських засобів; контроль якості лікарської рослинної сировини, фітопрепаратів, парфумерно-косметичних засобів та функціональних харчових добавок; сучасний фармацевтичний аналіз та стандартизація ліків; хіміко-токсикологічний аналіз біологічно активних речовин та лікарських засобів.

Для широкого кола науковців та практичних працівників фармації і медицини.

Матеріали подаються мовою оригіналу. За достовірність опублікованих результатів повну відповідальність несуть автори.

УДК 615.1:54.057:577.15/.17(043.2)

© НФаУ, 2018

ПІДБІР ОПТИМАЛЬНОГО РОЗЧИННИКА ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ РЕАЦІЇ СИНТЕЗУ ПОХІДНОГО 2-R-ІМІНО-1,3-ТІАЗОЛІНУ ЗА ДОПОМОГОЮ КВАНТОВО-ХІМІЧНИХ РОЗРАХУНКІВ ПЕРЕХІДНИХ СТАНІВ ТАУТОМЕРІВ ВИХІДНОЇ НЕСИМЕТРИЧНОЇ ТІОСЕЧОВИНИ

Перехода Л.О.[1], Єрьоміна Г.О.[1], Єрьоміна З.Г.[1], Шейкіна Н.В.[1], Красовський І.В.[1], Красовська М.В.[2], Стороженко І.П.[1]

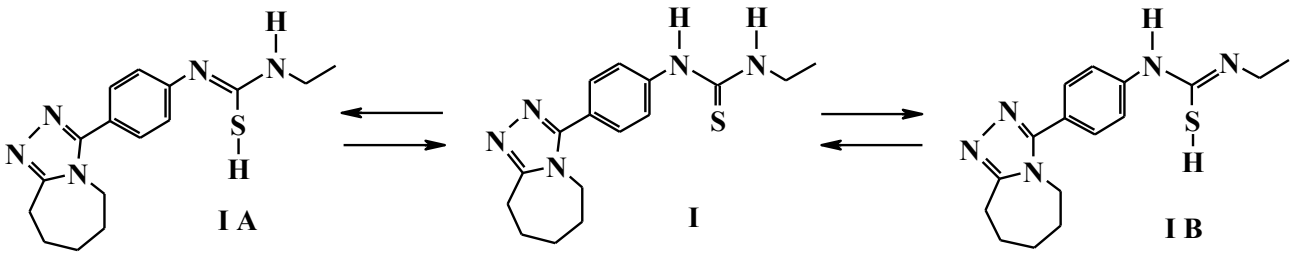
[1]Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

[2]НТК «Інститут монокристалів» НАН України, Харків, Україна

annerem2012@gmail.com

Сучасні квантово-хімічні методи широко використовуються для вивчення будови і реакційної здатності органічних сполук. Один з найбільш важливих і цікавих напрямків їх використання пов'язаний з вивченням перебігу хімічних реакцій. Результати теоретичного дослідження дозволяють доповнити і поглибити інтерпретацію експерименту, а в ряді випадків вдосконалити його, використовуючи у синтезі більш придатний розчинник.

Раніше ми вже використовували квантово-хімічні розрахунки для визначення напрямку реакції циклізації 1-етил-3-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл)феніл]тіосечовини з 2-бромо-1-фенілетаноном при використанні як розчинника води і без розчинника. Дана реакція може перебігати за двома напрямками внаслідок таутомерії вихідної тіосечовини ***I*** (таутомери ***I A*** і ***I B***):



Для даних таутомерів було обчислено ряд термодинамічних параметрів і було встановлено, що більш енергетично вигідним є утворення таутомеру ***I A*** з утворенням похідного 2-R-феніліміно-1,3-тіазоліну і цей висновок підтверджено результатами фізико-хімічних досліджень циклізованого продукту за допомогою ЯМР-спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу.

Продовжуючи дослідження в цьому напрямку, метою даної роботи було теоретичне обґрунтування напрямку перебігу даної реакції при проведенні синтезу в різних органічних розчинниках, а саме: етанолі, ДМФА, діоксані та тетрахлорметані. Для проведення теоретичних розрахунків використовувався ліцензійний програмний продукт Gaussian W09, Revision A.02.

Використання найбільш популярних на теперішний час функціоналів DFT і моделі PCM дозволяє вирішувати такі задачі, як обчислення та порівняння структурних, електронних характеристик, відносної енергії таутомерів, які теоретично можуть існувати, та енергетичних бар'єрів їх перетворення; визначення структури проміжних продуктів реакцій.

Як основні методи розрахунку для досягнення нашої мети – підбору розчинника з найбільш сприятливими параметрами для проведення синтезу – були обрані методи теорії функціонала густини B3LYP та M06-2X з використанням базисного набору 6-31+G(d) і континуальної моделі PCM, реалізованих у програмі Gaussian W09, Revision A.02. Ці моделі широко використовуються у практиці вивчення сольватаційних ефектів у гетероциклічних сполуках.

За результатами досліджень, додаткова оптимізація геометрії таутомерів у розчинах з використанням базисів більшого розміру призводить лише до невеликих змін у енергії активації і не є необхідною. Розрахункові і експериментальні дані достовірно збігаються, і це дозволяє розраховувати на коректність прогнозів впливу розчинників на термодинамічні характеристики досліджуваних сполук.

За допомогою методів M06-2Xта B3LYP з використанням набору базисних функцій 6-31+G(d) було проведено пошук локальних мінімумів та перехідних станів (сідлових точок) молекул ***I***, ***I A*** та ***I B*** у середовищі діоксану, етанолу, ДМФА, тетрахлорметану. Для отриманих просторових структур (таутомерів вихідної тіосечовини) було обчислено бар'єри взаємоперетворення, структурні і термодинамічні параметри у зазначених середовищах, а саме: відносна енергія, енергія активації, вільна енергія Гібса, ентропія та ентальпія.

Згідно результатів квантово-хімічних розрахунків у діоксані, етанолі, ДМФА та тетрахлорметані, одержаних двома методами – B3LYP-6-31+g(d) та M06-2X-6-31+g(d) – найнижчі показники енергії активації та відносної енергії має перехідний стан ***I↔I A*** у середовищі діоксану. Незважаючи на те, що значення термодинамічних потенціалів для перехідних станів у діоксані та тетрахлорметані однакові, енергія активації та відносна енергія перехідного стану ***I↔I A*** найнижчі у діоксані. Порівняно зі значеннями вказаних параметрів перехідних станів сполуки ***I*** у діоксані, відповідні показники параметрів для перехідних станів ***I↔I A*** та ***I↔I B*** у середовищі інших розчинників (етанолу, ДМФА та тетрахлорметану) мають значно вищі значення, а отже, синтез у цих розчинниках буде проходити повільніше і потребуватиме додаткових умов.

Підсумовуючи проведені дослідження регіоселективності вищезгаданої реакції циклізації, за допомогою квантово-хімічних розрахунків одержані результати, котрі свідчать про те, що в усіх досліджуваних розчинниках (діоксані, етанолі, ДМФА, тетрахлорметані, воді) та без використання розчинника реакція теоретично перебігатиме шляхом А через утворення відповідного таутомеру ***I A***.

Таким чином, теоретично обґрунтовано, що для проведення реакції циклізації 1-етил-3-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл)феніл]тіосечовини з 2-бромо-1-фенілетаноном найбільш доцільним є використання як розчинника діоксану. Запропоновано для використання в подальших дослідженнях методу квантово-хімічних розрахунків M06-2X як більш достовірного.