

2. Соловйов В.М., Фірсова А.А., Філатов В.А. Фармакокінетика. – М. Медицина. 1980. – 423 с.

3. Шейкіна Н. В., Багуля В. А., Дягілева Ф. Г. Математична чотирьохфакторна модель розподілу одноразової дози токсичної речовини в організмі людини // тези II Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Сучасний рух науки». – Дніпро, 28-29 червня 2018. – С. 523-537.

**КВАНТОВО-ХІМІЧНІ РОЗРАХУНКИ ТЕРМОДИНАМІЧНИХ
ПАРАМЕТРІВ ПЕРЕХІДНИХ СТАНІВ ТАУТОМЕРІВ
N,N'-ДИЗАМІЩЕНОЇ ТІОСЕЧОВИНИ У РЕАКЦІЇ ЦИКЛІЗАЦІЇ
ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ РОЗЧИННИКІВ**

**Н.В. Шейкіна, І.В. Красовський, Г.О. Єр'оміна,
Л.О. Перехода, М.А. Лаврент'єв**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

vbas321@gmail.com

Вступ. Сучасні квантово-хімічні методи широко використовуються для вивчення будови і реакційної здатності органічних сполук.

Проведене раніше дослідження щодо доведення регіоселективності перебігу циклізації 1-етил-3-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепін-3-іл)феніл]тіосечовини з 2-бromo-1-фенілетаноном у середовищі води та без розчинника показало перспективність застосування квантово-хімічних розрахунків електронної структури, геометрії і термодинамічних параметрів перехідних станів таутомерів вихідної N,N'-дизаміщеної тіосечовини, що було підтверджено результатами фізико-хімічних досліджень одержаного продукту циклізації.

Наступним етапом дослідження стало теоретичне обґрунтування напрямку перебігу даної реакції при проведенні синтезу в різних розчинниках. Підбір

оптимального розчинника для проведення синтезу здійснювали шляхом обчислення термодинамічних параметрів вихідних таутомерів в етанолі, ДМФА, діоксані та тетрахлорметані з використанням ліцензійного програмного продукту Gaussian W09, Revision A.02.

Використання найбільш популярних на теперішній 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.

В якості основних методів 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 в практиці вивчення сольватаційних ефектів у гетероциклічних сполуках.

Частоти гармонійних коливань були розраховані для визначення стаціонарних точок (мінімуми з усіма позитивними частотами; перехідному стану відповідає наявність однієї уявної частоти).

Аналіз сольватаційних ефектів, проведений нами раніше для таутомерів N,N'-дизаміщеної тіосечовини у рамках моделі PCM з базисами середнього розміру (B3LYP/6-31+G(d) та M06-2X/6-31+G(d)), виявив досить сильний вплив розчинника на положення таутомерних рівноваг у вивчених 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.

Мета. Теоретичне обґрунтування напрямку проходження реакції циклізації в різних розчинниках за допомогою квантово-хімічних розрахунків термодинамічних параметрів трьох таутомерів 1-етил-3-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл)феніл]тіосечовини.

Матеріали і методи. Квантово-хімічні розрахунки відносних енергій, бар'єрів взаємоперетворення, структурних і термодинамічних параметрів таутомерів вихідної тіосечовини у середовищі діоксану, етанолу, ДМФА та тетрахлорметану були обчислені методами теорії функціонала густини з використанням програми GAUSSIAN 09W. Вплив розчинника враховували у рамках моделі континууму, що поляризується.

Результати та обговорення. Наявність лише одного набору сигналів атомів Гідрогену у ^1H ЯМР-спектрі циклізованого продукту свідчить про утворення тільки однієї з можливих структур – *IV A* або *IV B*. Згідно результатів квантово-хімічних розрахунків у воді та без розчинника, діоксані, етанолі, ДМФА та тетрахлорметані, одержаних двома методами – B3LYP-6-31+g(d) та M06-2X-6-31+g(d) (рис. 1-2, табл. 1-4), *I A* – більш стабільний ізомер, що ендотермічно сприяє утворенню *IV A*. Дані рентгеноструктурного аналізу остаточно підтвердили утворення структури *IV A*.

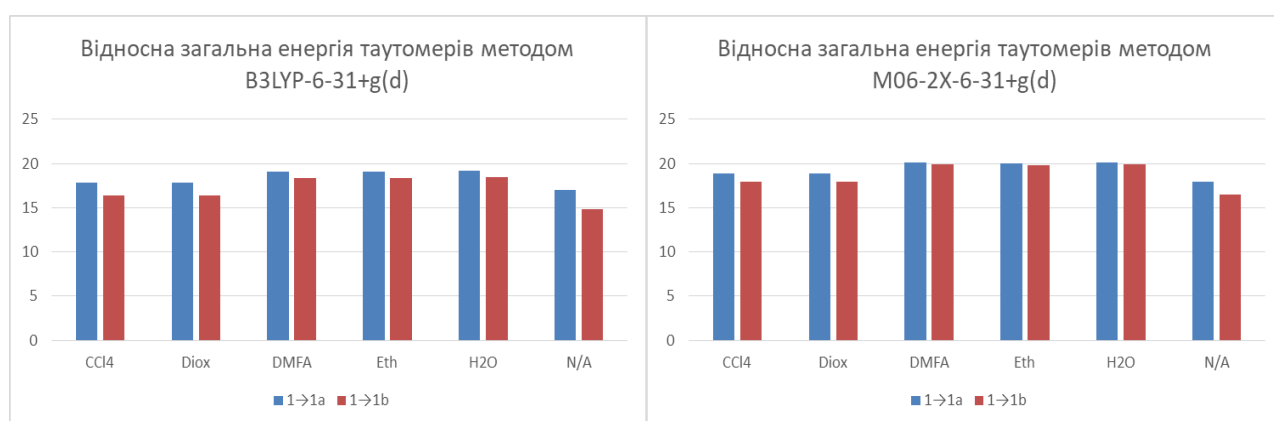


Рис. 1. Порівняння відносних енергій відповідних таутомерів в різних розчинниках, що обчислені методами B3LYP-6-31+g(d) та M06-2X-6-31+g(d)

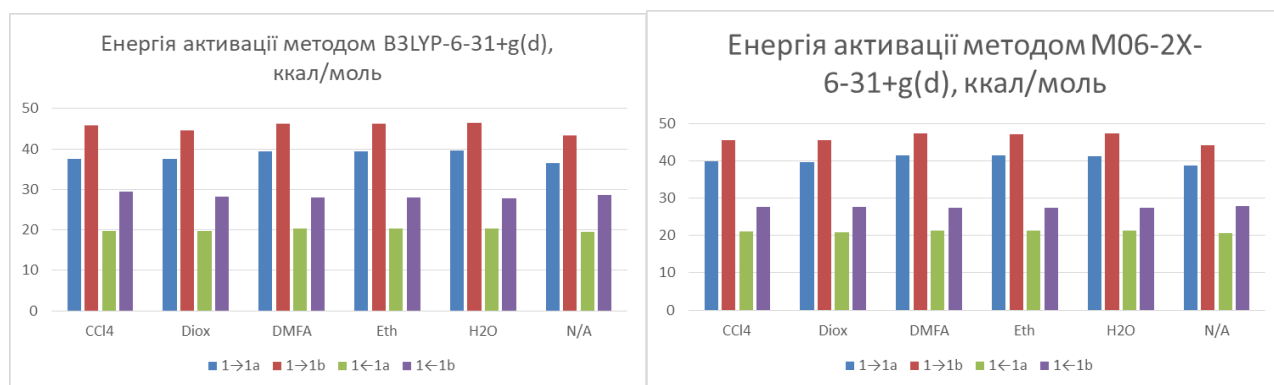


Рис. 2. Порівняння енергій активації відповідних таутомерів в різних розчинниках, що обчислені методами B3LYP-6-31+g(d) та M06-2X-6-31+g(d)

Теоретичні результати розрахунків термодинамічних параметрів таутомерів 1-етил-3-[4-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл)феніл]тіосечовини **I** були отримані методами B3LYP та M06-2X після оптимізації просторової структури молекул у середовищі діоксану, етанолу, ДМФА та тетрахлорметану. Розраховані параметри – відносна енергія, енергія активації, вільна енергія Гібса та ентальпія – наведені в табл. 1–4 та на рис. 1–2. Всі енергетичні параметри розраховані при $T=298.15$ К і $P=1$ атм.

Висновки. Одержані результати квантово-хімічних розрахунків свідчать про те, що в усіх досліджуваних розчинниках (діоксані, етанолі, ДМФА, тетрахлорметані, воді) реакція циклізації теоретично перебігатиме з утворенням гідроброміду 3-етил-4-феніл-*N*-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл)феніл]-1,3-тіазол-2(3*H*)-іміну. Теоретично обґрунтовано, що для проведення синтезу найбільш доцільним є використання як розчинника діоксану. Запропоновано для використання в подальших дослідженнях методу квантово-хімічних розрахунків M06-2X як більш достовірного.

Література

1. А. Г. Давтян, Р. С. Асатрян, С. Д. Арсентьев, А. А. Манташян. Изучение поверхности потенциальной энергии взаимодействия атома кислорода с этиленом // Химический журнал Армении. – 68, №3. – 2015. – С. 358-366.

2. Solid solution of two diastereomers of [3a(R,S),7a(R,S)]-3-[(100R)-1-phenylethyl]perhydro-1,3-benzothiazol-2-iminium chloride. Agnieszka Plutecka, Urszula Rychlewska, Natalia Prusinowska and Jacek Gawronski. doi:10.1107/S0108768110040760 Acta Cryst. (2010). B66, 678–686.

3. Umape PG, Patil VS, Padalkar VS, Phatangare KR, Gupta VD, Thate AB, Sekar N. Synthesis and Characterisation of Novel Yellow Azo Dyes from 2-Morpholin-4-yl-1,3-thiazol-4(5H)-one and Study of Their Azo-Hydrazone Tautomerism, Dyes and Pigments (2013), P. 1-70. doi: 10.1016/j.dyepig.2013.05.002.

4. The presentation of regioselectivity of 1-ethyl-3-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]thiourea cyclization with α -bromoketone / L. O. Perekhoda, H. O. Yeromina, I. P. Storozhenko, N. V. Sheykina, I. V. Krasovskyi, M. V. Krasovska, S. A. Demchenko // Журн. орг. та фармац. хімії. – 2017. – Т.15, № 1 (57). – С. 58-63.

6. Zhao Y., Truhlar D.G. // Theor. Chem. Acc., 2008, v. 120, p. 215.

7. Демченко С. А., Єрьоміна Г. О., Перехода Л. О., Ядловський О. Є., Бобкова Л. С., Демченко А. М. Гідробромід (3-етил-4-феніл-3H-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну, що проявляє анальгезуючу активність: пат. 111015 Україна. № у 2016 04704; заявл. 26.04.2016; опубл. 25.10.2016, Бюл. №20.

8. Синтез та анальгезуючі властивості похідних (3-алліл-4-арил-3H-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]амінів / С. А. Демченко, Г. О. Єрьоміна, Л. О. Перехода, Т. А. Бухтіарова, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко // Фармац. журн. – 2017. – №1. – С. 67–73.