

43

На правах рукописи



004600775

ПЕТРОВ ДЕНИС ЮРЬЕВИЧ

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
СЕРУСОДЕРЖАЩИХ 1,1'-АЦИЛБИСИМИДАЗОЛОВ**

02.00.03 – органическая химия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Москва - 2010

15 АПР 2010

На правах рукописи

Петров

ПЕТРОВ ДЕНИС ЮРЬЕВИЧ

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
СЕРУСОДЕРЖАЩИХ 1,1'-АЦИЛБИСИМИДАЗОЛОВ**

02.00.03 – органическая химия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Москва - 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Самарский государственный университет»

на кафедре органической, биорганической и медицинской химии

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Пурыгин Пётр Петрович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Неделькин Владимир Иванович

доктор химических наук, профессор
Моисеев Игорь Константинович

Ведущая организация: Институт органической химии
имени Н.Д. Зелинского РАН

Защита состоится 29 04 2010 г. в 12.00 часов на
заседании диссертационного совета Д 212.139.01 при Московском
государственном текстильном университете имени А.Н. Косыгина по адресу:
119071, г. Москва, ул. Малая Калужская, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного
образовательного учреждения высшего профессионального образования
«Московский государственный текстильный университет» имени
А.Н. Косыгина

Автореферат разослан 29 03 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор

Кильдеева Н.Р.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В настоящее время одной из ключевых проблем органической химии является поиск новых эффективных активирующих и конденсирующих агентов для получения разнообразных органических веществ.

Известно, что соединения, содержащие в своём составе имидазольное кольцо и различные ацильные группы, находят применение в синтезе различных пептидов, модифицированных нуклеозидов, нуклеотидов, сложных эфиров, липидов и других биологически активных соединений.

Однако имеющиеся в настоящее время 1,1'-ацилбисазолы либо недостаточно реакционноспособны для использования в реакциях активации или трансформации функциональных групп различных классов органических соединений, либо малоустойчивы в водно-органической среде, что приводит к протеканию побочных реакций и уменьшению выхода целевых продуктов.

В связи с этим целенаправленный синтез новых 1,1'-ацилбисимидазолов и изучение взаимосвязей между структурой данных соединений и их реакционной способностью, является актуальной задачей.

Настоящая работа представляет собой часть плановых научных исследований на кафедре органической, биоорганической и медицинской химии Самарского государственного университета.

Цель работы. Синтез новых серусодержащих 1,1'-ацилбисимидазолов, исследование их гидролитической устойчивости и квантово-химические расчеты молекул данных соединений и реакций их получения.

Для достижения данной цели решались следующие задачи:

- получение 1,1'-бис(2(4)-алкил-1*H*-имидазол-1)метантионов, 1,1'-сульфинилбис(2(4)-алкилимидазолов), 1,1'-сульфонилбис(2-метилимидазола);
- проведение кинетических исследований реакций гидролиза 1,1'-бис(2(4)-алкил-1*H*-имидазол-1)метантионов в водной среде при pH 7;
- квантово-химические расчеты молекул серусодержащих 1,1'-ацилбисимидазолов и реакций их синтеза.

Научная новизна.

Получены ранее неизвестные 1,1'-бис(2(4)-алкил-1*H*-имидазол-1)метантионы, 1,1'-сульфинилбис(2(4)-алкилимидазолы), 1,1'-сульфонилбис(2-метилимидазол), содержащие имидазольные фрагменты, тиокарбонильную, сульфинильную и сульфонильную группы, на основе конденсации имидазола, *N*-триметилсилилалкилимидазола с тиофосгеном, тионилдихлоридом и сульфурилдихлоридом в апротонном растворителе.

Впервые проведена сравнительная оценка реакционной способности 1,1'-бис(2(4)-алкил-1*H*-имидазол-1)метантионов в реакциях гидролиза в водной среде при pH 7.

Впервые установлена взаимосвязь структуры и конформаций исследуемых соединений с их реакционной способностью при анализе результатов квантово-химических расчетов. Предложены возможные пути протекания реакций конденсации алкильных производных имидазолов с тиофосгеном, тионил- и сульфурилдихлоридами и нейтрального гидролиза 1,1'-бис(2(4)-алкил-

1*H*-имидазол-1)метантионов на примере 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазол-1)метантиона с использованием квантово-химических расчётов.

Практическая значимость заключается в разработке оптимальных способов получения алкильных производных серусодержащих 1,1'-ацилбисимидазолов. Полученные соединения могут найти применение в синтезе пептидов, олигонуклеотидов и других различных классов органических веществ.

На защиту выносятся следующие результаты исследования по:

– разработке способов синтеза новых соединений: 1,1'-бис(2(4)-алкил-1*H*-имидазол-1)метантионов, 1,1'-сульфинилбис(2(4)-алкилимидазолов), 1,1'-сульфонилбис(2-метилимидазола);

– кинетическому исследованию реакции гидролиза 1,1'-бис(2(4)-алкил-1*H*-имидазол-1)метантионов с использованием квантово-химических расчетов, позволяющих определить взаимосвязь структуры, конформаций и реакционной способности молекул полученных соединений в реакциях гидролиза при pH 7;

– выявлению предположительного пути протекания реакций синтеза бис(2(4)-алкил-1*H*-имидазол-1)метантионов, 1,1'-сульфинилбис(2(4)-алкилимидазолов) и 1,1'-сульфонилбис(2-алкилимидазола).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 работ: 3 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК, и 5 тезисов докладов Международных, Российских и областных конференций.

Апробация работы.

Основные результаты работы представлены на XI Всероссийской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», посвященной 100-летию со дня рождения профессора А. А. Пономарёва (Саратов, 2008), XXXV Самарской областной студенческой научной конференции (Самара, 2008), Всероссийской (с международным участием) заочной научно-практической конференции «Актуальные проблемы естественных наук» (Тамбов, 2009), II Международной научно-практической конференции «Молодёжь и наука: реальность и будущее» (Невинномысск, 2009).

Благодарности: Автор выражает особую благодарность научному руководителю, заведующему кафедрой органической, биоорганической и медицинской химии, доктору химических наук, Заслуженному деятелю науки и техники РФ, профессору Пурьгину Петру Петровичу; проф. Пивиной Т. С. (ИОХ им. Н. Д. Зелинского РАН, г. Москва).

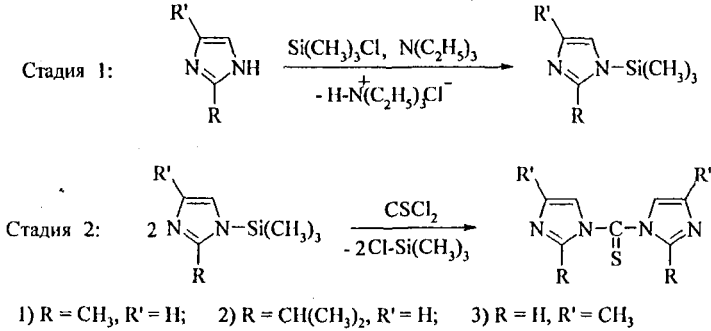
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, включая введение, три главы, выводы и списка литературы. В работу включены ссылки на 127 литературных источников отечественных и зарубежных авторов, 47 таблиц, 40 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез 1,1'-ацилбис(алкилимидазолов)

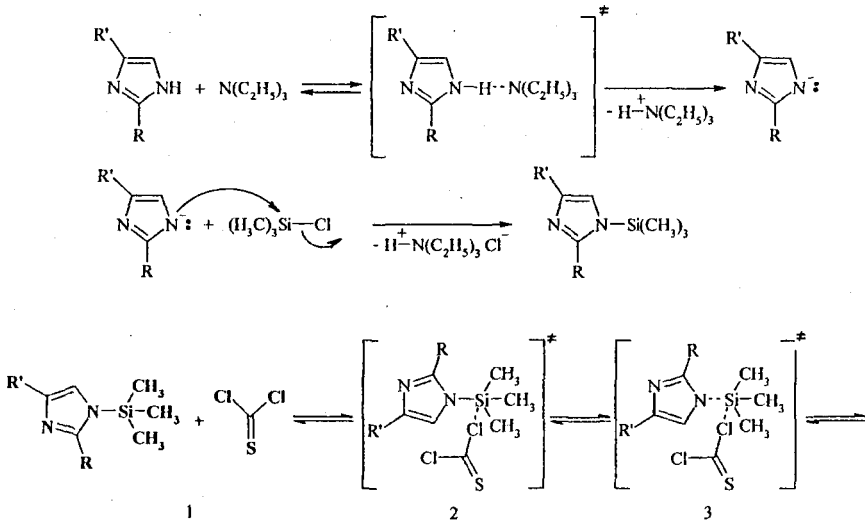
1.1. Синтез бис(1*H*-имидазолил-1)метантионов

Нами разработан удобный общий способ синтеза бис(2(4)-алкил-1*H*-имидазолил-1)метантионов по следующей схеме:



Получение осуществляли конденсацией *N*-триметилсилилалкилимидазолов с дихлорангидридом тиоугольной кислоты в мольном соотношении 2 : 1 в абсолютном четырёххлористом углероде. Время реакции – от 1 до 3 часов, при температуре от 0 до 4 °С. Выход бис(алкил-1*H*-имидазолил-1)метантионов – 85–93%.

Предложен следующий механизм реакций двухстадийного синтеза бис(1*H*-имидазолил-1)метантионов (схема 1):



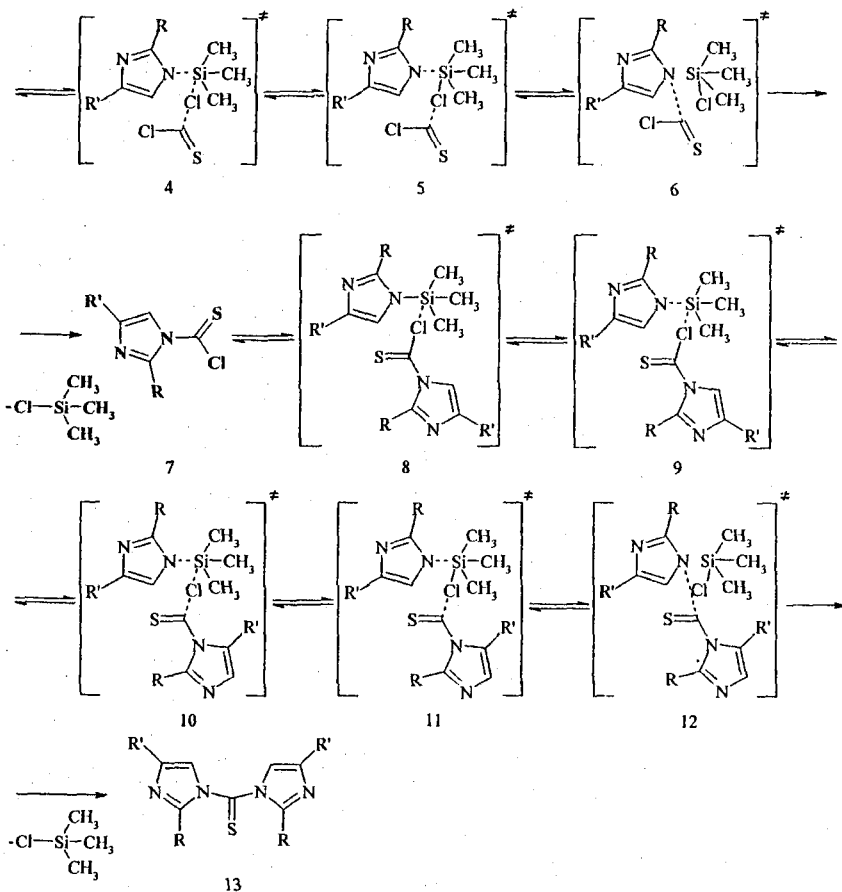


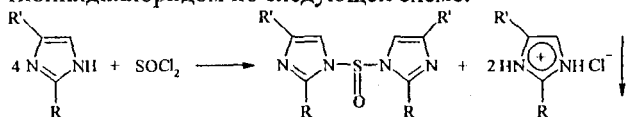
Схема 1. Предполагаемый механизм синтеза бис(1*H*-имидазолил-1)метантионов

Строение полученных 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазолил-1)метантиона, 1,1'-бис(4-метил-1*H*-имидазолил-1)метантиона, 1,1'-бис(2-изопропил-1*H*-имидазолил-1)метантиона доказано методами ИК и ^1H ЯМР спектроскопии. В ИК спектрах полученных соединений наряду с характеристическими полосами для 2(4)-алкилимидазолов появляются новые полосы поглощения в областях, характерных для N-C=S-группы (1543-1563, 1379-1385, 1320-1384 cm^{-1}).

В ^1H ЯМР спектрах наблюдаются сигналы протонов имидазольного фрагмента (6,99-8,14 м.д.) и протонов алкильных групп (1,41-3,35 м.д.).

1.2. Синтез 1,1'-сульфинилбис(2(4)-алкилимидазолов)

Разработан прямой способ получения 1,1'-сульфинилбис(2(4)-алкилимидазолов) из соответствующих алкилзамещенных имидазолов с тионилдихлоридом по следующей схеме:

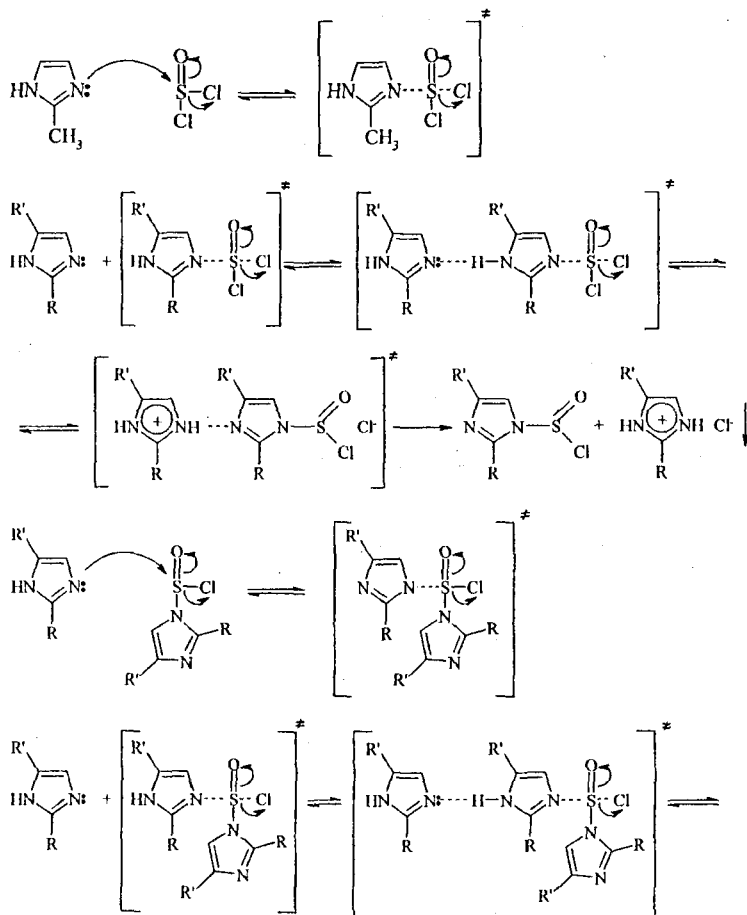


1) R = Cl, R' = H; 2) R = Cl(CH₂)₂, R' = H; 3) R = H, R' = Cl,

Реакцию проводили в абсолютном тетрагидрофуране при температуре 0-4 °С и постоянном перемешивании в течение 3 часов.

Выход 1,1'-сульфинилбис(2(4)-алкилимидазолов) – 83-93%.

Предполагаемый механизм данной реакции можно представить следующей схемой 2:



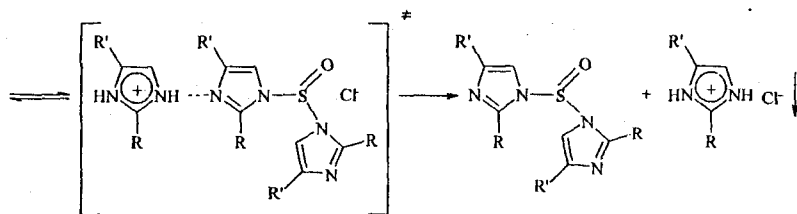


Схема 2. Предполагаемый механизм синтеза
1,1'-сульфинилбис(2(4)-алкилимидазолов)

Строение полученных 1,1'-сульфинилбис(2(4)-метилимидазолов), 1,1'-сульфинилбис(2-изопропилимидазола) доказано методами ИК, ^1H ЯМР спектроскопии. В ИК спектрах указанных соединений присутствуют полосы поглощения в области $1051\text{--}1060\text{ см}^{-1}$, характерные для $\text{S}=\text{O}$ -группы. Химические сдвиги в ^1H ЯМР спектрах, характерные для протонов имидазольного фрагмента, наблюдаются в диапазоне (7.37–8.25 м.д.), для протонов алкильных групп – в диапазоне (2.62–3.38 м.д.).

1.3. Синтез 1,1'-сульфонилбис(2-метилимидазола)

Получение 1,1'-сульфонилбис(2-метилимидазола) осуществляли аналогично 1,1'-сульфинилбис(2(4)-алкилимидазолам), вместо хлористого тионила использовали сульфинилдихлорид. Предполагаемый механизм реакции синтеза аналогичен схеме 2.

Строение полученного соединения подтверждено данными ИК и ^1H ЯМР спектроскопии.

2. Гидролитическая устойчивость бис(1*H*-имидазолил-1)метантриона и его производных

Нами изучена реакционная способность данных соединений на примере реакции нейтрального гидролиза, где в качестве нуклеофильного агента выступают молекулы воды.

Гидролиз полученных соединений проводили в нейтральной среде при $25\text{ }^\circ\text{C}$. Вероятный механизм данной реакции представлен на схеме 3.

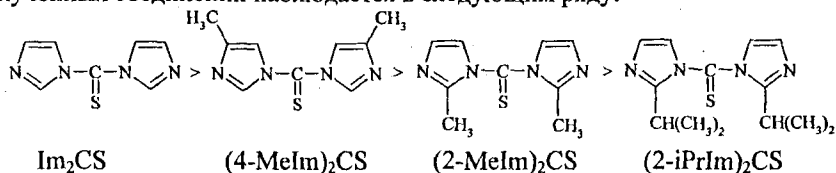
Наблюдаемые кинетические кривые хорошо описываются кинетическими уравнениями псевдопервого порядка. Результаты кинетических исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Эмпирические константы скорости гидролиза ($k_3, \text{с}^{-1}$) и значения периодов полураспада ($\tau_{1/2}$, мин) бис(2(4)-алкил-1*H*-имидазолил-1)метантионов в сравнении с бис(1*H*-имидазолил-1)метантионом в нейтральной водной среде при 25 °С

Соединение	Константа скорости, $k_3 \cdot 10^3, \text{с}^{-1}$	Период полураспада, $\tau_{1/2}$, мин
Im_2CS	23.2 ± 5.5	30 ± 7
$(2\text{-MeIm})_2\text{CS}$	2.42 ± 0.5	287 ± 50
$(2\text{-iPrIm})_2\text{CS}$	1.80 ± 0.5	386 ± 86
$(4\text{-Melm})_2\text{CS}$	6.6 ± 0.6	105 ± 23

Изучение продуктов гидролиза полученных соединений методами УФ спектроскопии и ТСХ показало, что продуктами реакции являются соответствующие 2- или 4-алкилзамещенные имидазолы. Сравнение констант скорости гидролиза и времен периода полураспада полученных соединений (таблица 1) показывает, что уменьшение в реакционной способности полученных соединений наблюдается в следующем ряду:



Такое различие реакционной способности, вероятно, обусловлено стерическими факторами, а именно, наличием различных по объёму алкильных заместителей в положениях 2 или 4 имидазольных фрагментов молекул бис(1*H*-имидазолил-1)метантионов.

3. Расчёт физико-химических характеристик молекул серосодержащих 1,1'-ацилбисимидазолов методами квантовой химии

С целью прогнозирования реакционной способности исследуемых соединений в реакциях активации и конденсации проведены расчеты для ряда физико-химических характеристик их молекул и для возможного механизма протекания нейтрального гидролиза.

Структуры исследуемых соединений рассчитаны с учетом возможных ориентаций гетероциклов в молекулах 1,1'-ацилбисимидазолов. Для каждой из молекул возможна *син*- или *анти*-конформация пространственной ориентации гетероциклов относительно ацильного фрагмента, которые энергетически неравновесны. Молекулы 1,1'-ацилбисимидазолов различаются геометрическим строением ацильного фрагмента, который в значительной мере определяет реакционную способность 1,1'-ацилбисимидазолов в реакциях активации и конденсации.

Для квантово-химических расчётов использовали базисный набор *ab initio* HF/6-31G* в программе Gaussian 98W с проведением полной оптимизации структур молекул исследуемых соединений. Выбор данного базисного набора

связан с наличием в структурах исследуемых соединений атома серы, для которого в этом базисном наборе имеются соответствующие волновые функции.

Расчеты относительных энергий для *син*- и *анти*-конформеров (рис. 1) показали, что различия между их энергиями составляют величину (0,04–1,47 ккал/моль).

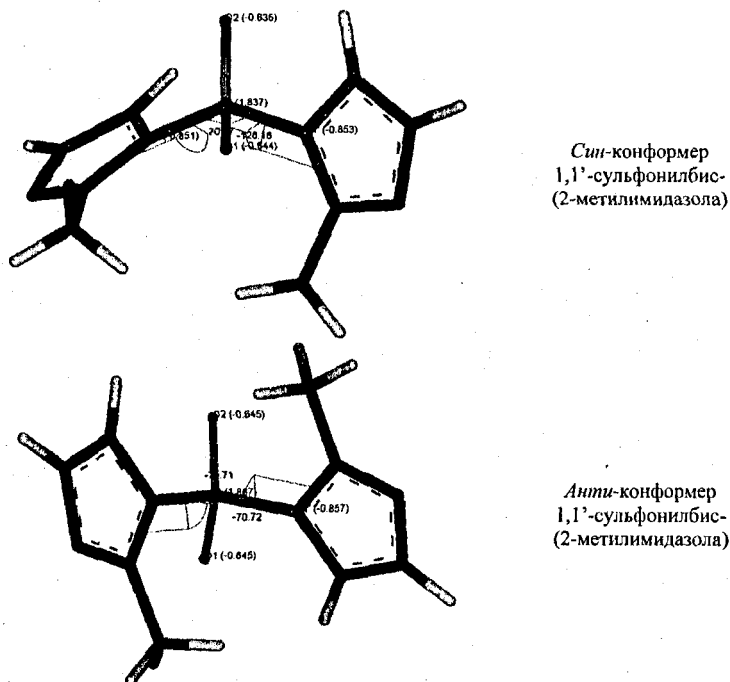


Рис. 1. *Син*- и *анти*-конформеры на примере 1,1'-сульфонилбис(2-метилимидазола)

Наличие электронодонорных алкильных заместителей в имидазольных фрагментах незначительно влияет на распределение зарядов в тиокарбонильной группе, поэтому оно не может быть главным фактором, определяющим реакцию способность серусодержащих 1,1'-ацилбисимидазолов. Положение заместителей в гетероциклических фрагментах и взаимная их ориентация относительно ацильной группы играют гораздо большую роль, так как этим определяется стерическая доступность электрофильного центра (атома углерода C=S-группы, атома серы S=O- и O=S=O-групп) для нуклеофила – молекулы воды. С этими двумя факторами взаимосвязаны типы и относительные энергии конформеров соответствующих молекул, однако энергетическая устойчивость не обязательно может быть основным критерием реакционной способности конкретной молекулы. Более значимым фактором является величина дипольного момента для соответствующего конформера: чем она больше, тем выше степень сольватации молекулы бис(2(4)-алкил-1*H*-имидазол-1)метантиона полярными молекулами воды и

тем больше вероятность их взаимодействия с атомом углерода C=S-группы. При одинаковой стерической доступности этого атома углерода у *син*- и *анти*-конформеров соответствующих молекул величина их дипольного момента – определяющий фактор для протекания реакции нуклеофильного замещения с участием молекулы воды. В ходе такой реакции по мере превращения молекул в одной (более реакционноспособной) конформации происходит переход в эту же конформацию у оставшихся молекул для восстановления конформационного равновесия в растворе.

Для серусодержащих 1,1'-ацилбисимидазолов в реакциях активации и конденсации главным фактором является стерическая доступность электрофильного атома ацильной группы для атаки нуклеофилом в реакциях нуклеофильного замещения (S_N2).

Ацильные фрагменты имеют разное геометрическое строение:

№	Ацильный фрагмент	Геометрическое строение
1	тиокарбонил (CS)	тригональное
2	сульфинил (SO)	тригонально-пирамидальное
3	сульфонил (SO ₂)	тетраэдрическое

В связи с этим доступность электрофильного центра для атаки нуклеофилом различна. Наибольшие стерические затруднения из рассматриваемых групп для подхода нуклеофила имеются в молекулах производных 1,1'-сульфонилбисимидазола, а наименьшие – в молекулах производных 1,1'-сульфинилбисимидазола.

Физико-химические характеристики молекул представлены на примере бис(2(4)-алкил-1*H*-имидазол-1)метантионов (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, реакционная способность ацилбис(2(4)-алкил-имидазолов) определяется рядом факторов:

- 1) природой заместителей в гетероциклическом фрагменте: электронодонорные алкильные заместители должны приводить к убыванию реакционной способности соответствующего ацилбис(2(4)-алкилимидазола);
- 2) положением заместителей в гетероциклическом фрагменте: заместители в положении 4 создают меньшие стерические препятствия при атаке нуклеофила на электрофильный центр, чем заместители в положении 2, поэтому 2-алкилзамещенные производные менее реакционноспособны, чем 4-алкилзамещенные ацилбисимидазолы;
- 3) типом и относительной энергией конформера:
 - а) для молекул бис(2(4)-алкил-1*H*-имидазол-1)метантионов их *син*-конформеры энергетически более устойчивы, чем *анти*-конформеры;
 - б) однако для молекул 1,1'-сульфинилбис(2(4)-алкилимидазолов) и 1,1'-сульфонилбисимидазолов в связи с неплоским строением ацильного фрагмента и стерическими взаимодействиями азольных фрагментов и заместителей в них *син*-конформер не всегда более устойчив, чем *анти*-конформер;

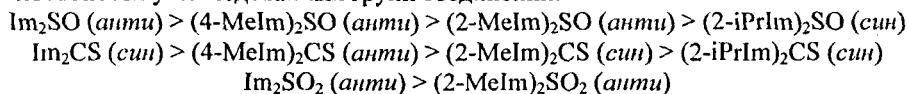
Таблица 2.

Физико-химические характеристики молекул
бис(2(4)-алкил-1*H*-имидазолил-1)метантионов

Вещество, (конформация)	$E, \text{ а. е.}, E_{\text{отн}}$ (ккал/моль)	$\mu, \text{ Д}$	Торсионные углы, град $C2(N2)-N1-C-N1'$ ($C2'(N2')-N1'-C-N1$)	Заряды на атомах, дол. эл.
Im_2CS (<i>син</i>)	-883.83550 (0)	2.68	-154.5 (-155.6)	$N1=-0.67$ $N1'=-0.67$ $C=0.45$ $S=-0.15$
Im_2CS (<i>анти</i>)	-883.83531 (0.12)	1.87	33.9 -154.5	$N1=-0.67$ $N1'=-0.67$ $C=0.46$ $S=-0.15$
$(2-MeIm)_2CS$ (<i>син</i>)	-961.91308 (0)	1.12	148.6 (148.6)	$N1=-0.71$ $N1'=-0.71$ $C=0.43$ $S=-0.13$
$(2-MeIm)_2CS$ (<i>анти</i>)	-961.91287 (0.13)	0.78	-46.6 (149.5)	$N1=-0.69$ $N1'=-0.69$ $C=0.42$ $S=-0.13$
$(2-iPrIm)_2CS$ (<i>син</i>)	-1118.04648 (0)	0.26	-44.4 (-44.6)	$N1=-0.71$ $N1'=-0.71$ $C=0.42$ $S=-0.14$
$(2-iPrIm)_2CS$ (<i>анти</i>)	-1118.04639 (0.06)	0.67	-42.0 (-45.1)	$N1=-0.71$ $N1'=-0.72$ $C=0.42$ $S=-0.13$
$(4-MeIm)_2CS$ (<i>син</i>)	-961.9201 (0)	0.14	-35.4 (157.4)	$N1=-0.68$ $N1'=-0.68$ $C=0.47$ $S=-0.17$
$(4-MeIm)_2CS$ (<i>анти</i>)	-961.9241 (0.14)	2.25	-34.4 (148.8)	$N1=-0.68$ $N1'=-0.68$ $C=0.46$ $S=-0.17$

- 4) величиной дипольного момента соответствующих конформеров: конформер с большим дипольным моментом должен обладать большей реакционной способностью;
- 5) взаимной ориентацией гетероциклических фрагментов относительно тиокарбонильной группы (торсионные углы): чем меньше отклонение от плоскости (0 или 180°), тем выше доступность ацильной группы в реакциях активации и конденсации с участием соответствующих соединений.

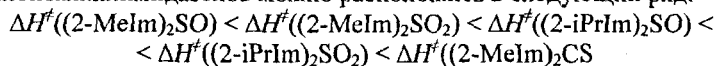
Последний фактор, по всей вероятности, играет основную роль. Исходя из этого, можно составить следующие возможные ряды убывания реакционной способности у исследованных групп соединений:



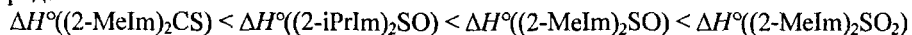
4. Квантово-химическое исследование реакций синтеза и гидролиза 1,1'-ацилбисалкилимидазолов

С целью определения оптимального способа получения исследуемых соединений были предложены наиболее вероятные механизмы реакций синтеза 1,1'-ацилбис(2-алкилимидазолов) и проведены расчеты термодинамических функций для начальных, конечных и переходных состояний в реакциях синтеза 1,1'-ацилбис(2-алкилимидазолов) полуэмпирическим методом PM5 при температуре 298 К.

Анализ рассчитанных энергий интермедиатов и термодинамических величин позволяет предположить, что наибольшим энергетическим барьером обладают реакции синтеза 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метантиона и 1,1'-сульфонилбис(2-изопропилимидазола), а наименьшим – реакция синтеза 1,1'-сульфинилбис(2-метилимидазола), что, в частности, связано со значительными стерическими затруднениями создаваемыми изопропильной группой и меньшими кратностями и энタルпиями диссоциации связей S–Cl в молекуле сульфурилдихлорида, а также с небольшим зарядом на электрофильном центре тиокарбонильной группы. По величинам изменений энтарпии (ΔH^\ddagger) для переходных состояний реакции синтеза 1,1'-ацилбисалкилимидазолов можно расположить в следующий ряд:



Согласно полученным данным по стандартным энтарпиям (ΔH°) реакций синтеза 1,1'-ацилбисазолов, наибольшим тепловым эффектом обладает реакция синтеза 1,1'-сульфонилбис(2-метилимидазола), а наименьшим – реакция синтеза 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метантиона. По величинам тепловых эффектов реакции синтеза 1,1'-ацилдиазолов можно расположить в ряд:



Данный ряд согласуется с тепловыми эффектами, наблюдаемыми в процессе синтеза этих соединений.

Квантово-химические исследования реакций синтеза 1,1'-ацилбис(2-алкилимидазолов) представлены на примере 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метантиона.

4.1. Исследование реакции синтеза 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метантиона

Анализ выполненных квантово-химических расчетов позволил предположить возможный механизм протекания реакции, представленный на схеме 1.

Полуэмпирическим квантово-химическим методом PM5 были рассчитаны изменения величин свободной энергии Гиббса для начального, конечного и промежуточных состояний исследуемой системы и построена энергетическая диаграмма возможного механизма реакции *N*-триметилсилил-2-метилимидазола с тиофосгеном (рис. 2).



Рис. 2. Энергетическая диаграмма реакции *N*-триметилсилил-2-метилимидазола с тиофосгеном (согласно схеме 1).

Для интермедиата 8 с максимальной энергией, приведённого на схеме 1, соответствуют значения изменений энтальпии (ΔH^\ddagger) и свободной энергии Гиббса (ΔG^\ddagger), представленные в таблице 3.

Таблица 3.

Термодинамические характеристики интермедиата 8 с максимальной энергией пути реакции синтеза 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазолил-1)метантиона

Путь реакции	ΔG^\ddagger , ккал/моль	ΔH^\ddagger , ккал/моль
Схема 2	98,37	77,25

Оценка изменений энтальпии реакции и свободной энергии Гиббса для реакции синтеза 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазолил-1)метантиона представлена в таблице 4.

Таблица 4.

Тепловые эффекты и изменение свободной энергии Гиббса реакции *N*-триметилсилил-2-метилимидазола с тиофосгеном

Реагенты	ΔG° , ккал/моль	ΔH° , ккал/моль
<i>N</i> -триметилсилил-2-метилимидазол и тиофосген	-36,01	-33,98

Из таблиц 3 и 4 видно, что:

- образование интермедиата 8 с максимальной энергией сопровождается поглощением энергии (табл.3);
- изменение свободной энергии Гиббса для реакции синтеза 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазолил-1)метантиона отрицательно, т.е. реакция протекает самопроизвольно (табл.4).

Из результатов выполненных расчетов, можно предположить, что путь реакции 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазолил-1)метантиона, представленный на схеме 1, термодинамически выгоден.

4.2. Изучение реакции нейтрального гидролиза 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазолил-1)метантиона

Исходными веществами для проведения данной реакции явились 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазолил-1)метантион и вода.

Анализ выполненных квантово-химических расчетов позволил предположить возможный путь протекания реакции нейтрального гидролиза, представленный на схеме 3.

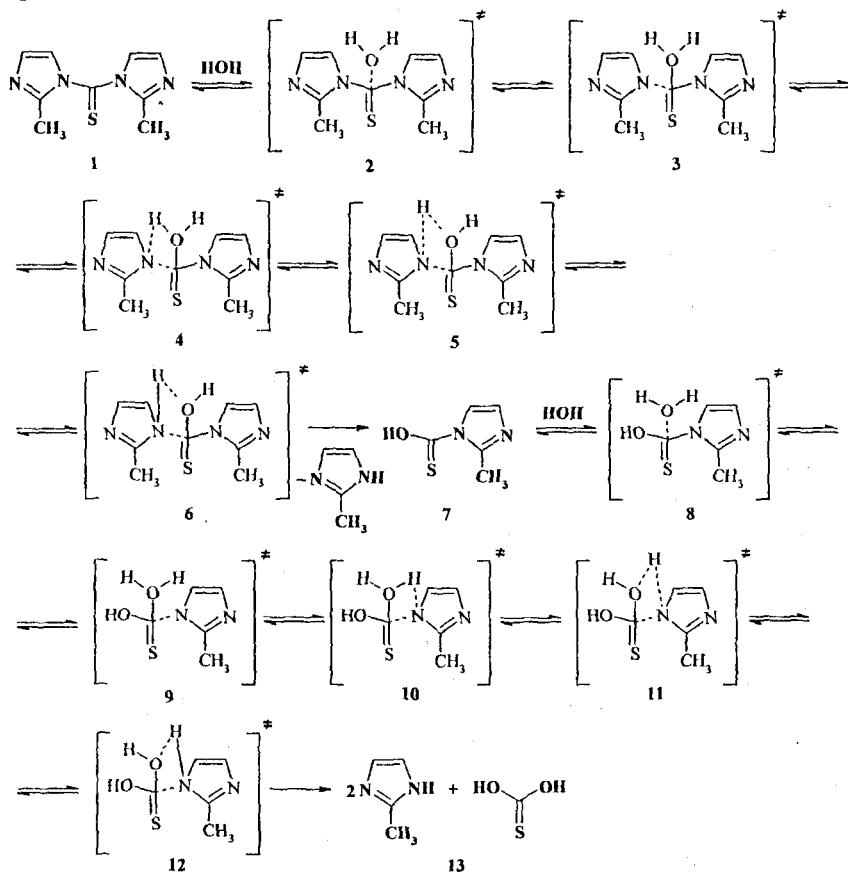


Схема 3. Предполагаемый механизм реакции нейтрального гидролиза
1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазолил-1)метантиона

Полуэмпирическим квантово-химическим методом PM5 были рассчитаны изменения величин свободной энергии Гиббса для начального, конечного и промежуточных состояний исследуемой системы и построена энергетическая

диаграмма возможного пути реакции нейтрального гидролиза 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазолил-1)метантиона (рис. 3).



Рис. 3. Энергетическая диаграмма реакции нейтрального гидролиза 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазолил-1)метантиона (согласно схеме 2)

Для интермедиата 2 с максимальной энергией, приведённого на схеме 3, соответствуют значения энтальпии (ΔH^\ddagger) и свободной энергии Гиббса (ΔG^\ddagger), представленные в таблице 5.

Таблица 5.

Термодинамические характеристики интермедиата 2 с максимальной энергией для пути реакции нейтрального гидролиза 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазолил-1)метантиона

Путь реакции	ΔG^\ddagger , ккал/моль	ΔH^\ddagger , ккал/моль
Схема 4.3	58,93	50,36

Оценка теплового эффекта реакции и свободной энергии Гиббса реакции нейтрального гидролиза 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазолил-1)метантиона представлена в таблице 6.

Таблица 6.

Тепловые эффекты и свободная энергия Гиббса реакции нейтрального гидролиза 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазолил-1)метантиона

Реагенты	ΔG° , ккал/моль	ΔH° , ккал/моль
$(2\text{-MeIm})_2\text{CS} + \text{H}_2\text{O}$	-41,38	-36,28

Из таблиц 5 и 6 видно, что:

– образование переходного состояния с максимальной энергией сопровождается поглощением тепла (табл.5);

– изменение свободной энергии Гиббса реакции нейтрального гидролиза 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазолил-1)метантиона отрицательно, т. е. реакция протекает самопроизвольно (табл.6).

Из результатов выполненных расчетов, можно предположить, что путь реакции нейтрального гидролиза 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазолил-1)метантиона, представленный на схеме 3, термодинамически выгоден.

4.3. Расчёт биологической активности соединений 1,1'-ацилбисимидазолов

Для исследованных соединений в программе PASS Professional 2007 рассчитаны степень лекарственного подобия (S_{dr}), вероятности проявления (P_a) и не проявления (P_i) возможных видов активностей, фармакологических эффектов, молекулярных механизмов, побочных эффектов и токсичности, метаболизма. Критерием отбора явилось значение разности $P_a - P_i \geq 0.7$, а для степени лекарственного подобия больше или равно 0.7.

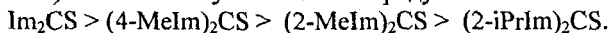
По результатам прогнозных расчетов все соединения обладают высокой степенью лекарственного подобия – от 0,505 (для $(2-MeIm)_2SO_2$) до 0,970 (для Im_2SO), поэтому дальнейшие исследования их возможных видов биологического действия имеют большую значимость в фундаментальном и прикладном аспектах.

ВЫВОДЫ

1. Разработан простой способ синтеза неизвестных ранее серусодержащих 1,1'-сульфинилбис(2(4)-алкилимидазолов) и 1,1'-сульфонилбис(2-метилимидазола), основанный на реакции взаимодействия алкильных производных имидазола с дихлорангидридами сернистой и серной кислот.

2. Разработан общий подход к синтезу 2- и 4-алкилзамещенных 1,1'-бис(алкил-1*H*-имидазол-1)метантионов путем взаимодействия соответствующих *N*-триметилсилильных производных алкилимидазолов с тиофосгеном.

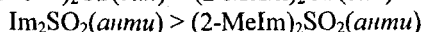
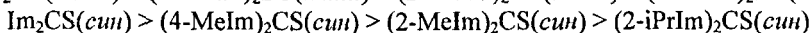
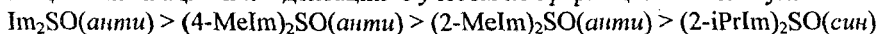
3. Исследованы кинетические зависимости поведения бис(1*H*-имидазол-1)метантионов в реакциях гидролиза при температуре 25 °C и pH 7 для оценки сравнительной реакционной способности этих соединений. Показано, что реакционная способность бис(2-алкил-1*H*-имидазол-1)метантионов уменьшается в ряду:



4. Проведены квантово-химические расчеты серусодержащих 1,1'-ацилбис(2(4)-алкилимидазолов) с использованием метода *ab initio* HF/6-31G*. Показано, что реакционная способность ацилбис(2(4)-алкилимидазолов) при их взаимодействии с нуклеофильными агентами определяется рядом факторов:

- природой и положением заместителей в имидазольном фрагменте;
- величиной дипольного момента соответствующих конформеров;
- взаимной ориентацией имидазольных фрагментов относительно ацильной группы, определяющей конформации молекул данных соединений.

5. С учетом роли указанных факторов нами предложены следующие ряды уменьшения реакционной способности для данного класса соединений в реакциях активации и конденсации с учетом конформаций их молекул:



6. Результаты квантово-химических расчетов могут быть использованы для прогнозирования реакций синтеза серусодержащих 1,1'-ацилбис(2(4)-алкилимидазолов).

7. С использованием программы PASS Professional 2007 рассчитаны вероятности возможных видов биологической активности для синтезированных соединений. Показано, что серусодержащие 1,1'-ацилбисимидазолы могут обладать различными видами биологической активности, включая фармакологически значимые.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Петров Д. Ю., Касьянова Е. А., Зарубин Ю. П., Пурыгин П. П. Синтез и исследование гидролиза бис(2-алкил-1*H*-имидазол-1)метантионов // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2009. Т. 52. №12. С. 75–76.
2. Петров Д. Ю., Трякин Ф. С., Зарубин Ю. П., Пурыгин П. П. Изучение реакции 1-триметилсил-1*H*-имидазола с сульфурилдихлоридом на различных стадиях методами компьютерной химии // Журнал «Естественные и технические науки». 2009. №2(40). М.: Спутник. С. 63–66.
3. Белоусова З. П., Петров Д. Ю., Зарубин Ю. П., Пурыгин П. П. Изучение взаимосвязей «конформация – реакционная способность» на примере *N,N'*-ацилбисазолов // Журнал «Естественные и технические науки». 2009. №2(40). М.: Спутник. С. 44–52.
4. Петров Д. Ю., Белоусова З. П., Потапова И. А., Пурыгин П. П. Изучение гидролитической устойчивости *N*-азолидов бензолсульфокислоты // Сборник научных трудов Саратовского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов». Саратов, 2008. С. 203–205.
5. Петров Д. Ю., Зарубин Ю. П., Белоусова З. П., Пурыгин П. П. Квантово-химические расчеты молекул *N,N'*-тиокарбонил- и *N,N'*-сульфонилбисазолов // Материалы II Международной научно-практической конференции «Молодёжь и наука: реальность и будущее». Т. VIII. Невинномысск, 2009. С. 188–190.
6. Петров Д. Ю., Трякин Ф. С., Зарубин Ю. П., Пурыгин П. П. Квантово-химическое исследование механизма реакций синтеза *N,N'*-сульфонилбис(имидазола) на различных стадиях // Материалы II Международной научно-практической конференции «Молодёжь и наука: реальность и будущее». Т. VIII. Невинномысск, 2009. С. 190–193.
7. Трякин Ф. С., Петров Д. Ю., Зарубин Ю. П., Пурыгин П. П. Изучение механизма реакции взаимодействия имидазола и гексаметилдисилазана методами компьютерной химии // Материалы Всероссийской (с международным участием) заочной научно-практической конференции «Актуальные проблемы естественных наук». Тамбов: Тамбовский гос. университет им. Г. Р. Державина. 2009. С. 21–25.
8. Касьянова Е. А., Петров Д. Ю., Пурыгин П. П. Реакционная способность *N,N'*-тиокарбонилбис(имидазола) и его производных // XXXV Самарская областная студенческая научная конференция. Самара: СамГТУ. 2009. С. 160–161.

Подписано в печать 25.03.10 Формат бумаги 60x84/16
Бумага множ. Усл.печ.л. 1,25 Заказ 98 Тираж 85
ГОУВПО «МГТУ им. А.Н. Косыгина»,
119071, Москва, ул. Малая Калужская, 1